

Vnitřní lékařství

8

2020
ROČNÍK 66

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA

Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů

Chirurgická léčba těžké obezity – bariatrie

Současnost a perspektivy farmakoterapie obezity

Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Jak léčit obézního hypertonika?

Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19:
aké máme dôkazy?

Protidestičková léčba v sekundární prevenci nekardioembolických
ischemických mozkových cévních příhod

Věkem podmíněná remodelace myokardu: mýtus nebo realita?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Obsahuje
i E-VERZI



Spojujeme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

VÁŠ PARTNER V DIAGNOSTICE
GAUCHEROVY NEMOCI

Diagnostikujte nebo vylučte
Gaucherovu nemoc pomocí
jednoduchého enzymatického testu.¹

Screeningové sety pro vyšetření pomocí metody
suché krevní kapky si můžete objednat
prostřednictvím webové stránky
www.spravnadiagnoza.cz

Splenomegalie a/nebo
trombocytopenie?²

ANO

Hematologické
onemocnění?³

NE

Gaucherova nemoc

PROVEĎTE
ENZYMATICKÝ
TEST*

VYLUČTE MALIGNITU³

*test pro stanovení enzymatické aktivity
 β -glukocerebrosidázy

Literatura:

1. Mistry PK, Sadan S, Yang R et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82(8):697–701.
2. Gaucher registry annual report. Genzyme Corp. 2006.
3. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;86(1):110–115.

Prof. Jiří Šonka a obezitologie

100. výročí narození zakladatele obezitologie u nás prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc., je vhodnou příležitostí připomenout v časopise Vnitřní lékařství problematiku obezity. Patofyziologie obezity a jejích komorbidit přinesla v posledních letech také mnoho nového. To však bylo již v časopise v přehledových článcích publikováno. Je to například problematika hormonů svalové a tukové tkáně, problematika střevní flory nebo problematika systémového zánětu u pacientů s obezitou.

V tomto čísle jsme výběr článků zaměřili na problematiku léčby obezity. Léčení obézních by dnes mělo být běžnou součástí práce každého internisty či praktického lékaře. Obezita je onemocnění velmi časté, a proto jsou naivní představy o obezitologické atestaci či odesílání všech obézních do specializovaných center. Ta by měla pracovat především ve vazbě na bariatriká chirurgická pracoviště. Zde by měli být obézní definitivně indikováni k chirurgickým výkonům a zejména následně dispenzarizováni. Primárně na indikaci bariatrické chirurgie by měl pomyslet především praktický lékař či internista. Bohužel je u nás stále k bariatrickým výkonům indikováno velmi málo pacientů.

Léčba obezity je v praxi bohužel velmi pomíjena. Je naprosto běžné, že polymorbidní obézní pacient nemá po hospitalizaci či ambulantním vyšetření či léčení uvedenu obezitu mezi diagnózami a není učiněn žádný pokus o intervenci. Přitom léčba obezity je stále efektivnější zejména farmakoterapií. Ovládat indikaci pohybu obézních, indikaci bariatrické chirurgie, farmakoterapii obezity a mít blízko zázemí nutričního terapeuta by dnes mělo být u internistů i praktiků běžné. Nejméně na 3 našich univerzitách absolvuje dnes v součtu více než sto nutričních terapeutů ročně a postupně nahrazují různé odborně nevzdělané výživové poradce, a tak i v oblasti léčby dietou se obezitologie podobně jako je tomu ve světě, dostává na potřebnou odbornou úroveň.

Opomíjenou oblastí je také farmakokinetika a farmakodynamika léků u obézních. Běžně se k hmotnosti a obsahu tuku v organismu přihlíží jen u málo skupin léků. S ohledem na výskyt obezity v populaci je to téma důležité a snad se i v tomto článku poučíte o opomíjené problematice, která je málo uváděna v učebnicích obezitologie, interny i farmakologie.

Velmi důležitou problematikou jsou tzv. XXL centra. Každý týden je některé oddělení českých nemocnic rozloženo přijetím závažně nemocného s hmotností přes 200 kg s běžnými diagnózami, jako je třeba bronchopneumonie, náhlá příhoda břišní či iktus. Nemocnice nemají zvedáky na manipulaci s nemocným, stoly operační a stoly u vyšetřovacích metod nemají dostatečnou nosnost pro tuto hmotnost a zobrazovací metody nejsou vybaveny pro takto těžké a objemné nemocné. Nyní svítá naděje, že by mohlo dojít k vybavení 1–2 takových center v České republice.

Průměrný pacient v minulosti nebyl úspěšný v léčbě obezity dietou a pohybem a odmítal chirurgické řešení. Nadějí je moderní farmakoterapie, která zdá se bude úspěšná i u méně spolupracujících pacientů. Možná i závažný průběh koronarovirové infekce obézních přispěje ke změně postojů populace k obezitě a zdravému životnímu stylu.

Doufám, že po přečtení 4 článků věnovaných terapii obezity začne co nejvíce lékařů obezitu ve svých ambulancích léčit. Profesor Šonka by jistě byl rád, jak výrazně se jeho obor 15 let od jeho úmrtí změnil – z oboru v očích mnoha lékařů provázeného skepsí a nedůvěrou v efekt terapie k oboru, kde léčba začíná být dostupná v každé ordinaci.

Štěpán Svačina



Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Prof. Jiří Šonka a obezitologie

Prof. Jiří Šonka and obesitology

Štěpán Svačina - - - - -459

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů

Obesity-associated changes in drug pharmacokinetics

Alena Pilková, Jan Miroslav Hartinger - - - - -465

Chirurgická léčba těžké obezity – bariatrie

Bariatry – surgical therapy of the severe obesity

Mojmír Kasalický - - - - -472

Současnost a perspektivy farmakoterapie obezity

Contemporary state and perspectives of obesity pharmacotherapy

Štěpán Svačina - - - - -478

Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi

Physical activity in the treatment of obesity in practice

Martin Matoulek, Natálie Cibulková, Ondřej Kádě, Marcela Hašpicová - - - - -483

K 100. výročí narození prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc.

On the 100th birthday anniversary of prof. Jiří Šonka, MD, DrSc.

Štěpán Svačina

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017

Influence of ageism on guideline adherence in seniors with atrial fibrillation in the local practise of private cardiology clinic among years 2012 a 2017

Peter Olexa

The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis – multicenter trial

Role metabolického syndromu v indukci chronické pankreatitidy po první atace akutní pankreatitidy – multicentrická studie

Martina Bojková, Petr Dítě, Lumír Kunovský, Martin Blaho, Bohuslav Kianička, Ivo Novotný,

Magdalena Uvírová, Jana Dvořáčková, Jiří Dolina, Marie Přecechtělová, Hana Mašková, Vladimír Procházka,

Pavel Janeček, Oldřich Motyka, Arnošt Martínek

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Jak léčit obézního hypertonika?

How to treat arterial hypertension in obese patients?

Hana Rosolová - - - - -490

Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19: aké máme dôkazy?

Vitamin D supplementation as an important factor in COVID-19 prevention and treatment: what evidence do we have?

Juraj Smaha, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Juraj Payer - - - - -494

Protidestičková léčba v sekundární prevenci nekardioembolických ischemických mozkových cévních příhod

Antiplatelet therapy in secondary prevention of non-embolic ischaemic stroke

Štefan Alušik, Zoltán Paluch - - - - -501

Věkem podmíněná remodelace myokardu: mýtus nebo realita?

Age-related myocardial remodeling: myth or reality?

Radek Pudil - - - - -507

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.



Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená trombotická profylaxe
Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis
Dalibor Musil

Hypogonadismus obézních mužů
Male hypogonadism associated with obesity
Luboslav Stárka, Michaela Dušková, Martin Hill

Péče o hospitalizovaného dialyzovaného pacienta z pohledu internisty
Dialysis patient in internal medicine inpatient ward
Petr Táborský

Monitorování farmakokinetiky infliximabu u idiopatických střevních zánětů
Infliximab pharmacokinetics monitoring in inflammatory bowel disease
Pavel Svoboda, Tomáš Kupka

Heparin indukovaná trombocytopenie a aktuální možnosti léčby – přehled literatury
Heparin induced thrombocytopenia and up to date options of treatment – review of literature
Juraj Sokol

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Neobvyklá manifestace CMV infekce – cirkulární stenóza žaludku
Rare manifestation of CMV infection – circular stenosis of the stomach
Pavel Hrabák, Jaromír Petrtýl, Renata Šroubková, Aleš Novotný, Ivana Vítková,
Josef Hořejš, Miloš Dvořák, Radan Brůha

Nebezpečí číhající v mořích – komplikace setkání s jedovatou rybou ropušnicí obecnou (Scorpion fish)
Danger of the sea – complications After Scorpion Fish Attack
Iva Tresnerová, Břetislav Lipový, Alexandra Mertová, Jana Bartošková, Yvona Kaloudová

Disekcia ascendentnej aorty, diagnóza na ktorú treba myslieť
Dissection of ascending aorta, a diagnosis needs to remember about it
Veronika Jankovičová, Margita Belicová, Milan Ochodnický, Marián Mokáň

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe

Martin Šatný - - - - -513

FIREMNÍ INFORMACE / COMPANY INFORMATION

Molekula erdosteinu společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s COVID-19. Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteinu

Recipharm's erdosteine molecule has been tested positively as part of treatment of COVID-19 patients. Antioxidant and bronchoprotective effect of erdosteine - - - - -518

SAI INFORMUJE / THE SAI INFORMS

2020: rok, kdy ambulantní internisté vzali budoucnost do svých rukou. Konečně!
2020: the year when outpatient internists took the future into their own hands. At last!
Jaroslav Duba

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

110. výročí narození primáře Kadeřábka
The 110th birthday anniversary of head physician Kadeřábek
Martin Polák

EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



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 hypotenzií odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny 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 po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžně užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjet dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace:** Byly zaznamenány během deszenzibilizační léčby (např. jedem 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 mellitida, 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-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo nedostatkem sacharózy-isomaltázy by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** **Kontraindikace:** Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir^{***}. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/Sulfametoxazol), současné léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotenzinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika šetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** **Časté:** Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest konečtin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofílie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie, reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urye a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestatická, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů^{***}, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s zrovným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavby zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom^{***}, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén^{***}. **Předávkování:** **Farmakologické vlastnosti:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávaní:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 1.11.2019. **Výdej:** Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici 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



Změny farmakokinetiky léčiv u obézních pacientů

Alena Pilková, Jan Miroslav Hartinger

Oddělení klinické farmakologie a farmacie, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Farmakokinetika léčiv může být u obézních pacientů ovlivněna jak změnami distribuce léčiv, tak změnami v eliminačních funkcích. Dávkování léčiv založené na hmotnosti nebo tělesném povrchu pacienta tak nemusí být zejména pro pacienty s vyšším stupněm obezity vyhovující z hlediska bezpečnosti či účinnosti. Dosavadní poznatky však pro většinu léčiv neposkytují dostatečná vodítka k úpravě dávky u této skupiny pacientů. Následující text podává přehled o faktorech ovlivňujících změnu pohybu léčiva v organismu u obézních a uvádí některé konkrétní příklady léčiv (např. analgetika, antibiotika, antikoagulancia a další). Vzhledem k rozdílným změnám ve farmakokinetice u různých léčiv, které nelze vždy odhadnout podle fyzikálně/chemických vlastností jejich molekul, je spíše než hledání obecných pravidel pro posouzení nevhodnějšího dávkování vhodné seznámit se s konkrétním léčivem a jeho farmakokinetikou. V případech léčiv s úzkým terapeutickým indexem (aminoglykosidová antibiotika a vankomycin, antiepileptika, imunosupresiva, lithium, digoxin a teofylin) je však vhodné využít možnosti měření plazmatických hladin a terapeutického monitorování léčiv.

Klíčová slova: dávkování léčiv, farmakokinetika, obezita, distribuční objem, úpravy dávek, clearance.

Obesity-associated changes in drug pharmacokinetics

Pharmacokinetics of drugs in obese patients can be affected by changes in drug distribution and/or changes in elimination functions. Drug dosing based on patient's weight or body surface area may not be satisfactory in terms of safety or efficacy, especially for patients with a higher degree of obesity. However, current knowledge about most drugs does not provide sufficient guidance for dose adjustment in this group of patients. This article provides an overview of factors influencing changes in pharmacokinetics of drugs in obese, including some examples (eg. analgesics, antibiotics, anticoagulants and others). Due to different changes in pharmacokinetics, which cannot always be estimated from the physical and chemical properties of drug molecular structure, it is important to assess pharmacokinetic properties of a particular drug rather than looking for general rules for the most appropriate dosing. In case of drugs with a narrow therapeutic index (aminoglycoside antibiotics and vancomycin, anticonvulsants, immunosuppressants, lithium, digoxin and theophylline), it is always advisable to measure drug plasma levels and use therapeutic drug monitoring.

Key words: dosing, pharmacokinetics, obesity, volume of distribution, dose adjustments, clearance.

Obezita je definována jako nadbytek tukové tkáně v organismu (1) charakterizovaný množstvím tuku u mužů nad 25 %, u žen nad 30 % celkové tělesné hmotnosti. Podle body mass indexu (BMI) pak klasifikujeme obezitu do tří stupňů – 1. (BMI 30–34,9 kg/m²), 2. (BMI 35–39,9 kg/m²) a 3. stupeň (BMI ≥40 kg/m²). Základním faktorem pro vznik obezity je vyšší energetický příjem ve srovnání s výdejem, uplatňuje se zvýšené množství a nevhodné složení stravy,

snížení fyzické aktivity, genetické a metabolické faktory, dále faktory endokrinní a psychologické (2).

Farmakokinetika léčiv je u obézních pacientů přirozeně ovlivněna. Mnoho dávkovacích schémat je založeno na dávkách podle váhy, předpokládá „běžné“ tělesné složení a lineární vztah mezi eliminační kapacitou organismu a celkovou tělesnou hmotností. Tento způsob dávkování lze zpravidla použít i u pacientů s nižšími stupni obezity, nicméně u pacientů

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PharmDr. Alena Pilková, alena.pilkova@vfn.cz

Oddělení klinické farmakologie a farmacie, VFN v Praze, Na Bojišti 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 465–471

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2020

Článek přijat po recenzích: 3. 11. 2020

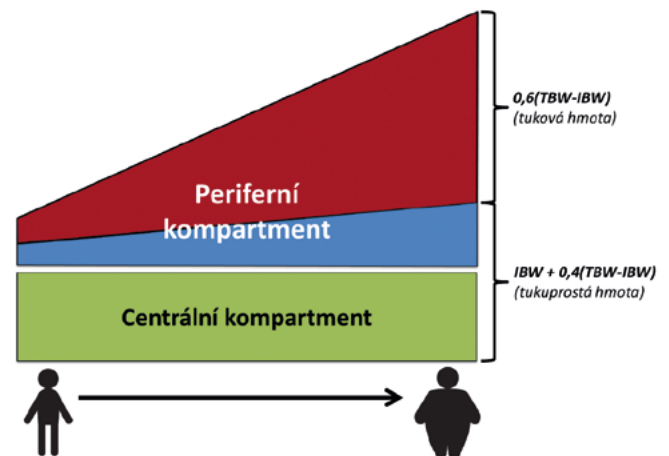
s obezitou 3. stupně je jeho využití problematické. Paradoxy, ke kterým při dávkování léčiv docházíme, lze ilustrovat třeba na příkladu tak běžného léku, jako je paracetamol. Terapeutická dávka je 10–15 mg/kg (3). Běžně se uvádí, že pacienti s váhou nad 50 kg při užití jedné 500 mg tablety (tj. < 10 mg/kg) nedosahují efektivních hladin pro analgetický účinek. Stejně tak při váze pacienta nad 100 kg při omezení max. jednotlivé dávky na 1 000 mg nemůžeme dosáhnout terapeutického dávkování, pravděpodobně však nebudeme riskovat hepatotoxicitu při zvyšování dávek na 10 mg/kg u pacienta s vyšším stupněm obezity. Obézní pacienti tak mohou být tímto lékem poddávkováni (4, 5). Farmakokinetické studie, které by bezpečně určily způsob úpravy dávek u těchto pacientů, jsou však pro většinu léčiv nedostatečné. Tento text se zabývá změnami farmakokinetiky u obézních pacientů a snaží se uvádět konkrétní příklady, u kterých můžeme na základě dostupných údajů tyto změny charakterizovat.

Farmakokinetiku léčiva, tedy jeho pohyb v organismu, lze rozdělit na absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci. Pro matematický popis farmakokinetických dějů zavádíme pojmy distribuční objem (Vd) a clearance (CL). Vzhledem k tomu, že oba tyto primární farmakokinetické parametry jsou v zásadě nezávislé a mohou být obezitou do různé míry ovlivněny, nastává řada různých možností, jak může být farmakokinetika konkrétního léčiva u obézních pacientů odlišná od neobézních. Z praktických důvodů odvozujeme u obézních pacientů různé dávkovací hmotnosti, podle kterých na základě dostupných údajů o změně farmakokinetiky dané léčivo dávkujeme buď podle TBW (total body weight, celková tělesná hmotnost), nebo ABW (adjusted body weight, upravená tělesná hmotnost pro léčiva, která se omezeně distribuují do tukové tkáně). Pro úplnost uvádíme rovněž IBW (ideal body weight, ideální tělesná hmotnost), což je hodnota odvozená podle různých vzorců (nejčastěji dle Devina, viz Tab. 1) a původně byla určena k odhadu vztahu mezi tělesnou hmotností a mortalitou. Jelikož výpočet IBW vychází z tělesné výšky, bude jeho využití problematické u pacientů s extrémními odchylkami tělesného vzrůstu (především pro pacienty malého vzrůstu) (6). Porovnání vývoje TBW, ABW a IBW při vzrůstající hmotnosti u muže vysokého 175 cm znázorňuje graf 1. Jak již bylo uvedeno Vd a CL mohou být ovlivněny obezitou do různé míry, proto může rovněž nastat situace, kdy dávkujeme jednotlivou/nasycovací dávku podle jiné hmotnosti než dávky udržovací.

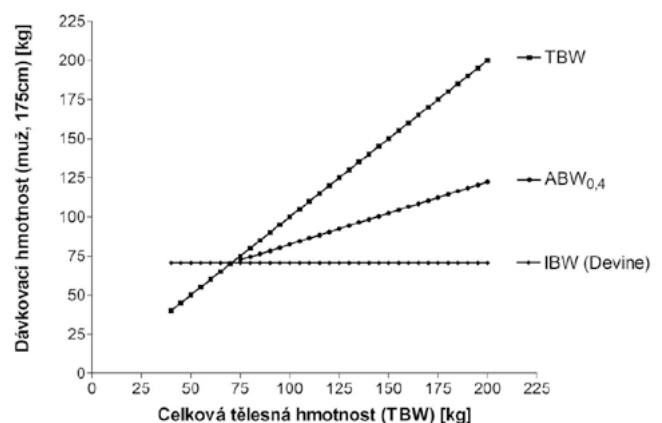
Samotné využití IBW pro dávkování léčiv je většinou nevhodné, protože v tomto případě dva pacienti o stejné výšce vždy dostanou stejnou dávku léčiva, nehledě na hmotnost (7). Význam IBW však tkví v odvozování ABW, která je charakterizována jako IBW a určité procento z rozdílu TBW a IBW. Toto procento se může u jednotlivých léčiv lišit, nejčastěji se však udává 40 % ($ABW_{0,4}$). Dalším deskriptorem upravené tělesné hmotnosti je tukuprostá váha (lean body weight, LBW), která využívá výšky, váhy, pohlaví a BMI ke stanovení hmotnosti, která zahrnuje extracelulární tekutinu, kostní a svalovou tkáň a vitální orgány. Nejnovější modifikace výpočtu z roku 2005 je uvedena v Tab. 1 (7).

Tělesné složení u obézních pacientů lze kromě využití váhy a výšky posoudit přesněji pomocí měření tělesných kompartmentů metodami bioelektrické impedance, hydrodenzitometrie či duální rentgenové absorp-

Obř. 1. Schematické znázornění tělesného složení u pacientů podle BMI. Na schématu je patrné, že relativní množství tuku v těle stoupá rychleji, než množství tukuprosté váhy



Graf 1. Různé dávkovací hmotnosti u muže měřícího 175 cm. TBW – celková tělesná hmotnost; IBW – ideální tělesná hmotnost podle vzorce Devina et al.; $ABW_{0,4}$ – upravená tělesná hmotnost = $IBW + 0,4(TBW - IBW)$



ciometrie. Tyto metody by jistě pomohly zpřesnit představu o změnách distribuce léčiva na základě tělesného složení obézních pacientů, doposud však nejsou rutinně využívány ke sledování farmakokinetiky léčiv a publikované studie o vlivu obezity na změny farmakokinetiky tak zpravidla vyvozují závěry na základě BMI nebo výše uvedených dávkovacích hmotností.

Změny farmakokinetiky na úrovni absorpce

Absorpce perorálních léčiv je u obézních pacientů relativně málo ovlivněna (1), při přidružených chorobách, jako je diabetes mellitus, však může docházet k opožděnému vyprazdňování žaludku a tedy k pozdějšímu nástupu účinku např. analgetik (8). Pro stručnost zde neuvádíme rozsáhlou problematiku změn absorpce léčiv po bariatrických výkonech.

Při podání intramuskulárních injekcí obézním pacientům může dojít k aplikaci léku do tukové tkáně místo do svalu. V případě pacientů s $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ je i. m. aplikace do aplikace do gluteální oblasti v podstatě nemožná a dochází vždy k s.c. podání (9, 10). U některých léků může aplikace do méně prokrvené tukové tkáně vést k pomalejšímu uvolňování a stabilnějším hladinám. Klinická praxe podání depotních antipsychotik svědčí pro jejich adekvátní účinnost i přes pravděpodobné s.c. podání, popsána byla např. srovnatelná účin-

Tab. 1. Vybrané dávkovací hmotnosti využívané k popisu farmakokinetiky léčiv (podle (7, 18))

Zkratka	Popis	Výpočet
TBW	celková tělesná hmotnost	
IBW	ideální tělesná hmotnost (Devine)	muži: IBW (kg) = 49,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4) ženy: IBW (kg) = 45,4 + 0,89 × (výška v cm – 152,4)
ABW	upravená tělesná hmotnost	ABW (kg) = IBW + C × (TBW – IBW)
LBW	tukuprostá váha	muži: LBW (kg) = 9270 × TBW/6680 + 216 × BMI ženy: LBW (kg) = 9270 × TBW/8780 + 244 × BMI

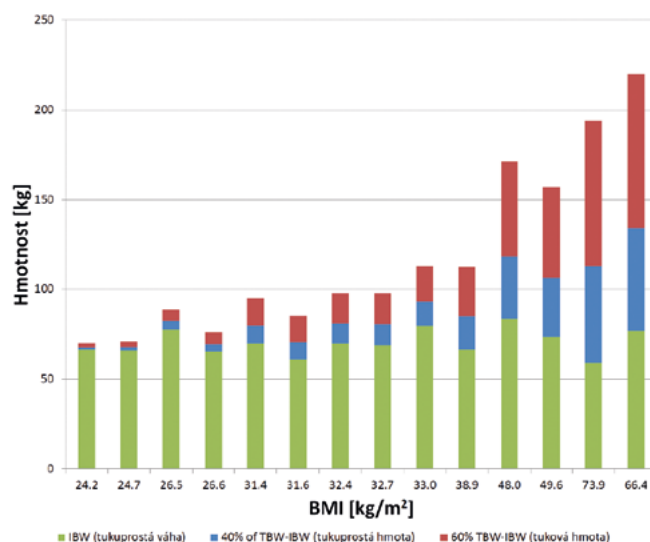
C = korekční faktor specifický pro konkrétní léčivo (nejčastěji 0,4), BMI – body mass index

nost depotního aripiprazolu u obézních a neobézních pacientů (11). Naopak v případě vakcinace proti HBV vede podání do podkožního tuku ke slabší imunitní odpovědi a vyšší četnosti lokálních reakcí. Je doporučeno podávat tyto vakcíny do deltoidního svalu, nicméně i zde se u obézních pacientů kumuluje velké množství tuku a při použití standardně dlouhých jehel není možné vakcínu do svalu podat. Další faktory, které ovlivňují množství tuku nad svalovou tkání, jsou věk (větší množství u starších pacientů) a pohlaví (u žen je větší poměr tuku ke svalové tkáni než u mužů) (12, 13).

Změny farmakokinetiky na úrovni distribuce – role distribučního objemu (Vd)

Distribuční objem léčiva (Vd) je fiktivní objem, ve kterém by bylo třeba léčivo rozpustit, aby bylo dosaženo stejné koncentrace, jako je koncentrace změřená v plazmě. Poskytuje nám obraz rozsahu distribuce léčiva do extravaskulárního prostoru. Léčiva s významnou distribucí mimo krevní oběh mají větší Vd, jeho hodnota však neposkytuje přesnou informaci o skutečných místech, kde se léčivo koncentruje. Tento nedostatek komplikuje odhad správného dávkování u obézních pacientů. Prostupnost léčiv různými tkáněmi se může dle vlastností léčiva lišit, a rozdílné plazmatické koncentrace léčiva se nemusí promítnout do rozdílu ve tkáňové koncentraci (7, 14). Tuková tkáň u neobézního člověka tvoří cca 20 % tělesné váhy (15). Přestože s nárůstem tělesné hmotnosti stoupá jak množství tuku, tak tukuprosté tkáně, je tento vzestup pro tukovou tkáň výraznější a obézní jedinci mají tedy relativně vyšší množství tuku a relativně menší množství tukuprosté tkáně vzhledem k celkové tělesné hmotnosti (viz Obr. 1. a Graf 2). Je však vždy třeba mít na paměti, že při nárůstu hmotnosti stoupá do určité míry rovněž velikost hydrofilního kompartmentu (16). Vd může být stanoven jako absolutní hodnota bez korekce na váhu, případně vyjádřen jako Vd/TBW nebo Vd/IBW. Posouzení těchto korigovaných hodnot pak může vést k odhadu distribuce do nadbytečné váhy. V praxi se zdá, že pro středně až významně lipofilní léčiva je vhodným parametrem pro odhad Vd deskriptor zahrnující tukovou tkáň (TBW, ABW, BMI) (7).

Distribuce je dále ovlivněna krevním průtokem tkáněmi a vazbou na plazmatické bílkoviny. Perfuze tkání může být u obézních jedinců snížena a krevní průtok je ovlivněn také kardiovaskulárními změnami (7). U pacientů s obezitou 3. stupně bylo popsáno snížení krevního průtoku v přepočtu na gram tukové tkáně ve srovnání s pacienty s nižšími stupni obezity nebo neobézními. S tíží obezity koreluje i redukce srdečního výdeje (1). Při pomalejším průtoku krve tkání lze očekávat delší dobu do dosažení rovnováhy koncentrací léčiva mezi krví a tkání, prodlouží se tedy distribuční fáze – to může vést k problémům např. při interpretaci plazmatických hladin léčiv (pokud je hladina nabraná příliš brzy po podání léku). Obezita pravděpo-

Graf 2. Odhad tělesného složení na základě vypočítaných dávkovacích hmotností u mužů (vpravo čtyři pacienti s obezitou 3. stupně). Náhodně vybraní pacienti z několika oddělení Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

dobně nemá vliv na vazbu léčiv na albumin, data ohledně vazby na $\alpha 1$ kyselé glykoproteiny jsou nejednoznačná (1, 7, 17).

Např. Hollenstein et al. zjistili v jednodávkové studii, že u obézních subjektů dochází k pomalejší distribuci ciprofloxacinu do intersticiální tekutiny. Při dávkě vztažené k TBW bylo po jednorázovém i.v. podání dosaženo obdobných koncentrací v měkkých tkáních jako u neobézních, zatímco plazmatické koncentrace byly signifikantně vyšší (14). Ciprofloxacin má krátký poločas a při dávkování 2x denně dochází k vyloučení téměř celé dávky v jednom dávkovacím intervalu. Nelze tedy mluvit o ustáleném stavu a riziko kumulace (při normálních renálních funkcích) je malé. Na základě zmíněné studie lze říci, že relativní Vd/kg je u obézních sice menší, nicméně vzhledem k pomalejší distribuci do tkání je větší část léčiva vyloučena přímo z krve, aniž by tak došlo k jeho distribuci do intersticiální tekutiny. Dávkování na TBW tedy může zajistit adekvátní efekt ve tkáních, otázkou je však bezpečnost léčby, jelikož zvýšená plazmatická koncentrace může zvýšit riziko nežádoucích účinků, zejména neurologických, kardiálních a gastrointestinálních. Dostupná doporučení tedy navrhují dávku na horní hranici dávkovacího rozmezí (400 mg à 8 h)(18).

Navíc lze předpokládat, a podporují to i výzkumy klidového energetického výdeje obézních pacientů, že množství tukové a netukové tkáně může být u různých obézních pacientů výrazně rozdílné (19). V případě, že pacient je plně soběstačný a schopen delší chůze, lze předpokládat velkou hmotu svalové tkáně. U takového pacienta budou např. při standardním dávkování nižší hladiny digoxinu a bude déle trvat, než se

ustálí (déle budou stoupat), protože digoxin se váže extenzivně právě na svalovou tkáň a jeho V_d koreluje lépe s IBW či LBW než s TBW (20, 21). Naopak pokud je pacient upoután na lůžko, není schopen vertikalizace a pro obezitu ztratil sebeobslužnost, lze předpokládat, že ztratil velké množství svalové tkáně, a proto i distribuční objem pro digoxin u něj bude daleko menší. Skutečnost, že obézní pacienti mohou mít i při stejných antropometrických hodnotách výrazně rozdílné tělesné složení, může částečně vysvětlovat vyšší variabilitu plazmatických hladin některých léčiv u obézních pacientů (22).

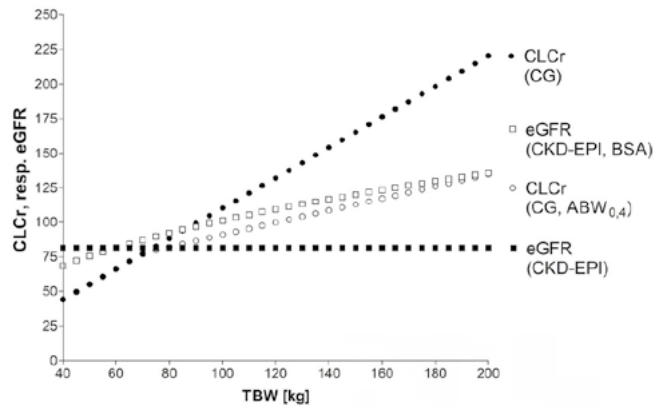
Změny V_d u obézních jsou důležité především pro stanovení nasycovací dávky, což bude mít největší význam u léčiv podávaných v akutní situaci. Mezi léčiva, u kterých je vhodné z tohoto důvodu nasycovací dávku upravit, patří např. fenytoin – vysoce lipofilní látka s velkou afinitou k tukové tkáni, v níž se kumuluje a vytváří depo. Je doporučeno nasycovací dávku určit jako $IBW + 1,33 \times (TBW - IBW)$, tedy z dávkovací hmotnosti, která přesahuje TBW (23). Podání nasycovací dávky zohledňující TBW se využívá např. u bolusových dávek benzodiazepinů podávaných v anesteziologii (24). Americká asociace klinické onkologie doporučuje pro stanovení dávky chemoterapie, s výjimkou vybraných léčiv (karboplatina, bleomycin, vinkristin), využít pro výpočet tělesného povrchu (BSA) TBW, zejména v režimech s kurativním záměrem (25). Z TBW odvozujeme též úvodní dávku vankomycinu (s doporučením zvážit zastropování na max. 2,5 g) (18), zatímco pro aminoglykosidová antibiotika amikacin a gentamicin využíváme $ABW_{0,4}$ (1). Příkladem léčiva, jehož dávku je vhodné odvodit z IBW, je theofylin, u nějž nedochází k distribuci do tukové tkáně (1, 3).

V_d nekoreluje vždy s mírou lipofilnosti léčiva (1, 15, 26). Kromě výše uvedeného digoxinu, kde dávka koreluje spíše s množstvím svalové tkáně než s TBW, je dalším příkladem např. takrolimus. Dávkování dle TBW u obézních pacientů po transplantaci ledviny může vést k překročení doporučené plazmatické koncentrace. Přestože se jedná o vysoce lipofilní léčivo, ve velké míře se váže na erytrocyty a relativně vysoká koncentrace tedy zůstává i v krevním oběhu (27).

Změny farmakokinetiky na úrovni eliminace – role clearance (CL)

Přestože by se mohlo zdát, že obezita ovlivňuje především distribuční objem a nikoliv clearance, není tomu tak. Clearance je farmakokinetický parametr popisující množství krve očištěné od léčiva za jednotku času. Jedná se o klíčový parametr pro stanovení udržovací dávky. Závisí především na krevním průtoku eliminačními orgány a schopností orgánu eliminovat léčivo. Clearance většiny léčiv je zprostředkována játry a ledvinami. Tuková tkáň samotná se na metabolismu ani exkreci léčiv většinou nepodílí (15), ale obezita je spojována s nealkoholickou steatózou jater (NAFLD, až 20 % případů) a nealkoholickou steatohepatitidou (NASH, až 50 % případů). Tuková infiltrace může přispět k ovlivnění aktivity enzymů I. a II. fáze metabolismu léčiv (tedy oxidace a konjugace) (16) a rovněž může snížit průtok krve játry (7), což by mohlo ovlivnit clearance léčiv s vysokým extrakčním koeficientem. Na druhou stranu díky zvýšenému objemu krve a zvýšenému srdečnímu výdeji se nemusí tento efekt projevit (16). Dále se předpokládá, že játra tvoří relativně konstantní podíl tukuprosté váhy (26). Jejich objem tedy bude u obézních zvětšen, ale nikoliv proporčně k celkové tělesné hmotnosti. Tyto změny jsou rovněž závislé na době trvání obezity, v časných

Graf 3. Odhad renálních funkcí dle různých rovnic pro modelový příklad bílého muže, který měří 175 cm a jeho hladina kreatininu je 90 $\mu\text{mol/L}$: plné čtverce = CKD-EPI normalizovaná na tělesný povrch ($\text{mL/min}/1,73\text{m}^2$); prázdné čtverce = CKD-EPI s přihlednutím k tělesnému povrchu (mL/min); je vidět, že rovnice CKD-EPI přepočítaná na BSA a rovnice Cockrofta-Gaulta, do které byla dosazena upravená dávkovací hmotnost, poskytují velice podobné výsledky, zatímco neupravená rovnice podle Cockrofta-Gaulta vede k nereálným hodnotám clearance u obézních pacientů



fázích se uplatní spíše vzestup objemu krve a srdečního výdeje s udržením nebo zvýšením clearance, zatímco v pozdějších fázích se projeví efekt NAFLD/NASH a clearance se sníží (28). Hodnocení dopadu těchto změn v konkrétní klinické situaci je obtížné, protože výsledky běžně dostupných biochemických vyšetření nekorelují se schopností jater metabolizovat léčiva a nelze tedy jednoduše ověřit funkční stav jater (1). Léčiva mohou být enzymaticky nejen eliminována, ale rovněž aktivována, případně vznikají metabolity zodpovědné za vedlejší účinky léčiv. Navíc enzymy I. a II. fáze metabolismu mohou být ovlivněny rozdílnou měrou, stejně jako transportní proteiny, které hrají rovněž v eliminaci některých léčiv výraznou roli. Z uvedeného vyplývá, že je třeba se vždy seznámit s konkrétním léčivem a jeho metabolismem, abychom byli schopni se v konkrétní situaci zorientovat.

Pokud jde o enzymy I. fáze metabolismu, bylo popsáno signifikantní zvýšení aktivity CYP2E1 závislé na vzrůstající hmotnosti. Tento isoenzym je zodpovědný za metabolismus pouze cca 5 % léčiv, mezi léčiva se zdokumentovanými změnami metabolismu u obézních patří např. inhalční anestetika sevofluran a enfluran (16). Dále byla ve studiích popsána tendence ke snížení aktivity CYP3A4 a možné zvýšení clearance léčiv metabolizovaných enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, i když ve většině případů nebyly výsledky statisticky významné a v úvahu je třeba vzít také další faktory, jako nikotinismus ovlivňující CYP1A2 nebo genetický polymorfismus ovlivňující aktivitu CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6 (16). Větší význam má zvýšená aktivita enzymů II. fáze metabolismu – glukuronidace a sulfatace v závislosti na vzestupu TBW (7, 29), případně snížená eliminace vzniklých glukuronidů (popsána např. pro morfin) (30).

Co se týče vlivu obezity na funkci ledvin, dochází u obézních ke zvětšení hmoty ledvin a zvýšení renálního průtoku. Dochází ke glomerulární hyperfiltraci a byl popsán trend k vyšším hodnotám eGFR, podobně jako v časných stádiích diabetické nefropatie. Pravděpodobně je zvýšena též tubulární sekrece, o vlivu obezity na tubulární reabsorpci není dostatek údajů (16). Při delším trvání obezity se může rozvinout naopak chronická renální insuficience (28). Donedávna běžně využívaná rovnice k výpočtu clearance kreatininu dle Cockrofta a Gaulta (CG) je obecně považována za nepřesnou mj. z důvodu nadhodnocování clearance u obézních pacientů při využití

TBW. Referenční výpočet není definován (28), ale jako racionální se jeví ve výpočtech dle CG využít místo celkové tělesné váhy LBW, nebo $ABW_{0,4}$, protože produkce kreatininu je odrazem funkce svalové hmoty, která je hlavní komponentou tukuprosté hmotnosti (26). Dle studie Anastasia et al. glomerulární filtrace a průtok krevní plazmy ledvinami korelují u jedinců s obezitou 3. stupně lépe s výškou než s tělesným povrchem, což odpovídá předpokladu, že výška je odrazem LBW (31). Graf 3 znázorňuje srovnání výpočtu CLCr podle CG a eGFR podle novější rovnice dle CKD-EPI u pacienta s konkrétními antropomorickými parametry (běloch, 175 cm vysoký, hladina sérového kreatininu 90 $\mu\text{mol/L}$). Je patrné, že pokud je výpočet dle CKD-EPI normalizován na BSA a pro výpočet dle CG použita $ABW_{0,4}$, výsledky se výrazně podobají, což odpovídá předpokladu, že ledviny i svaly jsou součástí tukuprosté váhy a tedy i výpočet clearance kreatininu by měl tuto skutečnost zohlednit. V souboru více než 2000 pacientů s různým stupněm obezity nejlépe koreloval s měřenou clearance kreatininu právě výpočet dle CG s využitím $ABW_{0,4}$ (32).

Eliminační poločas ($T_{1/2}$)

Eliminační poločas ($T_{1/2}$) závisí přímo úměrně na Vd a nepřímo úměrně na CL. Jelikož u obézních jedinců může docházet ke změnám $T_{1/2}$ na podkladě změn obou těchto parametrů, nelze ze samotné změny $T_{1/2}$ jednoduše odvodit změny eliminačních funkcí. (7). Praktické využití $T_{1/2}$ spočívá v posouzení doby do dosažení ustáleného stavu a doby do vyloučení léčiva při přerušení jeho podávání (při stabilním dávkování po $4 \times T_{1/2}$). Prodloužení $T_{1/2}$ se může projevit např. prodloužením doby, po kterou dochází k postupnému rozvoji efektu léčiva a rovněž doby, po kterou se nejpravděpodobněji mohou objevit nebo odeznít nežádoucí účinky. Při zkrácení $T_{1/2}$ předpokládáme větší kolísání hladiny léčiva a pro vyrovnaný účinek je třeba častěji dávkovat, naopak prodloužení $T_{1/2}$ vede k vyrovnanějšímu účinku léku v průběhu dávkovacího intervalu.

Konkrétní příklady změny farmakokinetiky

Analgetika

Primární cestou eliminace *paracetamolu* jsou konjugací reakce (glukuronidace a sulfatace). Bylo popsáno zvětšení Vd a zvýšení CL u obézních. Po perorálním podání byla u obézních subjektů nižší maximální koncentrace (C_{max}) a doba do jejího dosažení byla delší. Eliminační $T_{1/2}$ se však nelišil (33, 34). Vyšší clearance, kterou pacienti musejí mít, aby udrželi stejný poločas při větším Vd, je úměrná LBW a urychluje se jak konjugace, tak i minoritní cesta eliminace přes CYP2E1, kterou vznikají hepatotoxické produkty. V podstatě to znamená, že aby bylo dosaženo podobných hladin *paracetamolu*, museli bychom obézním pacientům podávat vyšší dávky, nicméně ty by zároveň byly i toxicitější (5). Farmakokinetická studie, která porovnávala farmakokinetiku *ibuprofenu* u obézních a neobézních subjektů, rovněž prokázala zvýšení Vd i CL a nezměněný $T_{1/2}$. C_{max} byla opět signifikantně snížena, avšak maximální koncentrace bylo dosaženo za stejný čas. Tyto údaje nasvědčují potřebě vyšší dávky při nezměněném dávkovacím intervalu (35), v praxi však bude navýšování dávky u obézních limitováno potenciální gastrototoxicitou. U obou těchto analgetik tedy lze očekávat nižší efektivitu léčby při toxicitou vynuceném snížení dávek na kg tělesné hmotnosti.

U *morfinu*, který se rovněž eliminuje především konjugací s kys. glukuronovou, sice nebyly zaznamenány rozdíly v efektivitě glukuronidace a konverze na hlavní metabolity M3G a M6G probíhala u obézních podobně jako u neobézních, nicméně eliminace glukuronidů byla výrazně snížena. Z toho důvodu je při kontinuálním podání *morfinu* vyšší hladina *morfin-6-glukuronidu*, který se může podílet na analgetické odpovědi a sedaci, ale rovněž *morfin-3-glukuronidu*, který má neurotoxický potenciál (30, 36). Ve studii sledující analgetickou odpověď na jednorázově podanou dávku *morfinu* nebyly zaznamenány rozdíly mezi pacienty s různým stupněm obezity a neobézními (37). Výpovědní hodnotu dostupných studií však snižuje velká interindividuální variabilita v klinické odpovědi na léčbu, která významně snižuje možnost zaznamenat rozdíl při srovnání malých skupin pacientů. Z důvodu častého výskytu syndromu obstrukční spánkové apnoe (OSA) u obézních je doporučeno využít tzv. opioid-sparing přístupu (38), tj. kombinace opiatů s neopioidními analgetiky umožňující snížení dávky opioidu.

Antibiotická terapie

U obézních může v důsledku změn farmakokinetiky docházet při antibiotické terapii k poddávkování a selhání terapie. Určení optimální dávky je vzhledem k nedostatku informací pro mnohá léčiva problematické, mj. i z důvodu limitované použitelnosti běžných metod pro odhad GFR (viz výše). I o běžných antibioticích (ATB), jako jsou peniciliny, klaritromycin, co-trimoxazol, nebo klindamycin, je k dispozici relativně málo informací. Popsána byla nižší úspěšnost eradikace *H. pylori* u obézních pacientů při použití fixní dávky klaritromycinu a amoxicilinu stejně jako nižší úspěšnost léčby celulitidy u obézních pacientů léčených co-trimoxazolem nebo klindamycinem na dolní hranici doporučených terapeutických dávek (39, 40). Specifická doporučení pro úpravy dávky makrolidových antibiotik nebo co-trimoxazolu u obézních však nejsou k dispozici. Z farmakokinetické studie u pacientů s osteomyelitidou vyplývá, že je vhodné využít vyšších doporučených denních dávek klindamycinu (18, 41).

V předchozím textu byl již zmíněn vliv obezity na dávkování ciprofloxacinu nebo aminoglykosidových antibiotik. Z *penicilinových* ATB je nejvíce údajů o podání obézním pacientům u piperacilin/tazobaktamu, kde dochází ke zvýšení Vd i CL. Vzhledem k účinku závislému na čase, po který toto ATB překračuje minimální inhibiční koncentraci (MIC), bylo některými autory doporučeno podávat piperacilin/tazobaktam formou prodloužených infuzí pro prodloužení času nad MIC (18, 42). Pro další penicilinová antibiotika nejsou k dispozici žádná data a ke zvážení je volba horní hranice doporučených dávek (18). U *cefazolinu* bylo zjištěno, že Vd koreluje s TBW a LBW a s rostoucí hmotností klesá tkáňová penetrace tohoto antibiotika (18). Pokud jde o profylaktické podání *cefazolinu*, v některých menších retrospektivních studiích se sice neprokázal signifikantně vyšší výskyt pooperačních infekcí u obézních při podání dávky 2 g, dle doporučení vytvořených ve spolupráci několika amerických odborných společností z roku 2013 (43) je však na základě farmakokinetických studií navrženo podat v antibiotické profylaxi u chirurgických výkonů pacientům s váhou nad 120 kg zvýšenou dávku 3 g (18, 44). Navýšení dávky *karbapenemů* u obézních pacientů není nutné, na základě dostupných studií může být vhodným postupem prodloužení infuze v případě *meropenemu*.

Vyšší dávky imipenemu jsou zejména u pacientů s renální insuficiencí spojeny s rizikem křečí (18).

Kolistin je vhodné dávkovat dle IBW, při dávkách vypočtených na základě TBW byl zaznamenán vyšší výskyt nefrotoxicity. Standardní dávkování *linezolidu* 600 mg 2x denně může vést u obézních pacientů k poddávkování, dávky 600 mg 3x denně jsou však spojeny s vyšším rizikem trombocytopenie (18). Vd a CL *vankomycinu* u obézních vzrůstá s TBW, vzestup Vd však není proporcionální mezi pacienty s různým stupněm obezity. Na základě retrospektivní studie bylo odvozeno, že pro pacienty s BMI 30–39 kg/m² může být dosaženo optimální údolní koncentrace při dávce 30 mg/kg TBW/den, u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m² při celkové dávce 20–25 mg/kg TBW/den. Meng et al. doporučují u obézních pacientů s normálními renálními funkcemi nasycovací dávku 20–25 mg/kg TBW s další úpravou dávek dle metod terapeutického monitorování léčiv (TDM) (18).

Antiagregace a antikoagulace

K dispozici není dostatek dat pro posouzení změn farmakokinetiky nízkodávkové *kyseliny acetylsalicylové* u pacientů s BMI ≥ 40 kg/m², nicméně na základě zjištění, že vyšší tělesná hmotnost je asociována s rychlejším destičkovým obratem, může být vhodné zvážit podávání 100 mg 2x denně, přičemž z důvodu nižší biodostupnosti by neměly být podávány LP s enterosolventní úpravou (28, 45). Obezita ≥ 2. stupně, obzvláště u pacientů s genotypem pomalého či středně rychlého metabolizátora CYP2C19, může být spojena s nižší tvorbou aktivních metabolitů u klopogrelu, méně významný je tento efekt u *prasugrelu*, tělesná hmotnost ovlivňuje také hladiny *tikagreloru* a jeho aktivního metabolitu, v současné době však není k dispozici dostatek dat prokazujících nutnost změny dávkování P2Y₁₂ inhibitorů u obézních. Obezita je spojena s prodloužením doby nutné k dosažení terapeutického INR při zahájení warfarinizace a s nutností podávání vyšších udržovacích dávek *warfarinu*, pravděpodobně z důvodu zvýšených Vd i CL (28, 46, 47). V případě závažného krvácení u obézního warfarinizovaného pacienta je třeba podat dostatečné dávky koagulačních faktorů (35–50 mg/kg) (28).

Celosvětově roste počet obézních pacientů užívajících nová perorální antikoagulantia (NOAC), přičemž zejména pro skupinu pacientů s BMI > 40 kg/m² nemáme k dispozici dostatek dat. Ve farmakokinetických studiích byla pozorována negativní korelace C_{max} a plochy pod křivkou (AUC) *apixabanu* s TBW a BMI, pravděpodobně klinicky nevýznamná, a negativní korelace TBW s plazmatickou koncentrací *dabigatranu* (se signifikantním zvyšováním Vd při váze nad 80 kg). AUC a C_{max} *rivaroxabanu* se dle dostupných studií významně nemění u pacientů s hmotností nad 120 kg. Dosavadní zkušenosti sice nenasvědčují tomu, že léčba NOAC u obézních je spojena s horšími výsledky, přesto je v současné době zejména ve skupině pacientů s BMI > 40 kg/m² doporučeno upřednostnit warfarin, a při volbě NOAC sledovat antikoagulační efekt pomocí odpovídajících laboratorních vyšetření (anti-Xa, dTT, příp. plazmatické hladiny léčiv) (28, 48).

Dávkování nízkomolekulárních heparinů (LMWH) a *fondaparinuxu* (Arixtra®) v terapeutických indikacích je založeno na TBW, v případě nadroparinu (Fraxiparine®) a *fondaparinuxu* se zastropováním dávky u pacientů nad 100 kg. Není však bezpečně potvrzeno, že při zastropování dávky nedochází u pacientů s obezitou ≥ 2. stupně ke snížení

efektivity léčby a u této skupiny pacientů je tedy vhodné monitorování účinku pomocí anti-Xa. Profylaktické podání LMWH a *fondaparinuxu* je založeno na fixních dávkách a vzhledem k negativní korelaci mezi AUC, anti-Xa a tělesnou hmotností nemusí být u obézních pacientů dosaženo odpovídající odpovědi. Nejvíce dokladů pro úpravy dávky u pacientů s vyššími stupni obezity máme k dispozici pro *enoxaparin* (Clexane®), u nějž byla prokázána efektivita i bezpečnost při zvýšené profylaktické dávce 2x denně 40 mg pro pacienty s BMI ≥ 40 kg/m². Pro ostatní LMWH není dostatek informací, ke zvážení je upřednostnění *enoxaparínu* ve výše uvedeném dávkování, případně empirické navýšení dávky LMWH o 25–30 % (28, 49).

Benzodiazepiny

Oxazepam a *lorazepam* jsou léčiva, která se (v případě, že nejde o předávkování) primárně metabolizují opět glukuronidací. U obou byla popsána signifikantně zvýšená CL u obézních ve srovnání s neobézními subjekty a zároveň i větší Vd. Při normalizaci obou parametrů na kg tělesné hmotnosti byly však hodnoty srovnatelné s neobézními pacienty a z toho důvodu byl i stejný T_{1/2} (29). Při dávkách, které nejsou normalizovány na TBW, tedy dosahujeme nižších hladin. Zde samozřejmě musíme přihlídnout rovněž k rizikosti těchto látek u pacientů s OSA. Naopak u *alprazolamu* a diazepamu byl pro obézní pacienty popsán výrazně větší Vd a nezměněná CL. Důsledkem je prodloužení eliminačního poločasu až na dvojnásobek (17, 50). Při jednorázovém podání bude tedy nutné k dosažení stejného efektu podání větší dávky a účinek léčiva bude přetrvávat delší dobu. Při opakovaném podávání bude delší dobu trvat dosažení ustáleného stavu. To je důležité především u diazepamu, který má poločas u obézních až 4 dny a dlouhodobě působící aktivní metabolity – nežádoucí účinky léčby (zmatenost, sedace, somnolence, pády) se tak mohou při opakovaném podávání rozvinout po delší době a souvislost se zahájením terapie diazepamem může tedy být méně zřejmá.

Závěr

Přes narůstající prevalenci obezity není v současné době k dispozici mnoho údajů pro stanovení optimální dávky u řady běžně užívaných léčiv. Je třeba si uvědomit, že spíše než hledat obecná pravidla, je pro posouzení nevhodnějšího dávkování vhodné seznámit se s konkrétním léčivem a jeho farmakokinetikou. Situace je často rozdílná u jednorázového podání a při opakovaném dávkování. U řady léčiv se následně orientujeme především dle klinické odpovědi (hodnoty krevního tlaku a tepové frekvence, glykemie, lipidogram, koagulační parametry atd.), v případech léčiv s úzkým terapeutickým indexem (aminoglykosidová antibiotika a vankomycin, antiepileptika, imunosupresiva, lithium, digoxin a teofylin) je však vždy vhodné využít možnosti měření plazmatických hladin a terapeutického monitorování léčiv.

Tento text vznikl za podpory grantu Karlovy univerzity Progres Q25.

Seznam zkratk

- ABW – upravená tělesná hmotnost
- ATB – antibiotika
- AUC – plocha pod křivkou

- BMI – body mass index
- BSA – tělesný povrch
- CG – Cockcroft a Gault
- CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- CL – clearance
- C_{max} – maximální koncentrace
- dTT – diluční trombinový čas
- eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace
- IBW – ideální tělesná hmotnost
- INR – mezinárodní normalizovaný poměr
- LBW – tukuprostá tělesná hmotnost
- LMWH – nízkomolekulární hepariny
- NAFLD – nealkoholická steatóza jater
- NASH – nealkoholická steatohepatitida
- NOAC – nová perorální antikoagulační léčiva
- TBW – celková tělesná hmotnost
- $T_{1/2}$ – eliminační poločas
- Vd – distribuční objem

LITERATURA

1. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 2000; 39(3): 215–231.
2. Kunešová M. Obezita – etiopatogeneze, diagnostika a léčba. *Interní medicína pro praxi*, 2004; 9.
3. Platná SPC uváděných přípravků.
4. Hakim M, Anderson BJ, Walia H, et al. Acetaminophen pharmacokinetics in severely obese adolescents and young adults. *Paediatr Anaesth*, 2019; 29(1): 20–26.
5. van Rongen A, Väitalo PAJ, Peeters MYM, et al. Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen. *Clinical Pharmacokinetics*, 2016; 55(7): 833–847.
6. Duffull SB, Dooley MJ, Green B, Poole SG, Kirkpatrick CM. A standard weight descriptor for dose adjustment in the obese patient. *Clin Pharmacokinet*, 2004; 43(15): 1167–1178.
7. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, 2010; 49(2): 71–87.
8. Heading RC, Nimmo J, Prescott LF, Tothill P. The dependence of paracetamol absorption on the rate of gastric emptying. *Br J Pharmacol*, 1973; 47(2): 415–421.
9. Chan VO, Colville J, Persaud T, Buckley O, Hamilton S, Torreggiani WC. Intramuscular injections into the buttocks: are they truly intramuscular? *Eur J Radiol*, 2006; 58(3): 480–484.
10. Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or Intralipomatous Injections? *New England Journal of Medicine*, 1982; 307(6): 356–358.
11. De Hert M, Eramo A, Landsberg W, Kostic D, Tsai L-F, Baker RA. Efficacy and safety of aripiprazole once-monthly in obese and nonobese patients with schizophrenia: a post hoc analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2015; 11: 1299–1306.
12. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM et al. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *Jama*, 1997; 277(21): 1709–1711.
13. Cook IF, Williamson M, Pond D. Definition of needle length required for intramuscular deltoid injection in elderly adults: an ultrasonographic study. *Vaccine*, 2006; 24(7): 937–940.
14. Hollenstein UM, Brunner M, Schmid R, Müller M. Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subjects following weight-adjusted dosing. *International Journal of Obesity*, 2001; 25(3): 354–358.
15. Bickel MH. Factors affecting the storage of drugs and other xenobiotics in adipose tissue. In: *Advances in Drug Research*. Testa, B, Meyer, UA (Eds.) 1994; 55–86.
16. Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CA. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*, 2012; 51(5): 277–304.
17. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Smith RB, Shader RI. The Influence of Obesity on the Pharmacokinetics of Oral Alprazolam and Triazolam. *Clinical Pharmacokinetics*, 1984; 9(2): 177–183.
18. Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy*, 2017; 37(11): 1415–1431.
19. Bernstein RS, Thornton JC, Yang MU, et al. Prediction of the resting metabolic rate in obese patients. *Am J Clin Nutr*, 1983; 37(4): 595–602.
20. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J*, 1981; 102(4): 740–744.
21. Lee LS, Chan LN. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin. *Pharmacotherapy*, 2006; 26(1): 44–50.
22. Conway JM, Eberly LE, Collins JF et al. Factors in Variability of Serial Gabapentin Concentrations in Elderly Patients with Epilepsy. *Pharmacotherapy*, 2017; 37(10): 1197–1203.
23. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Phenytoin disposition in obesity. Determination of loading dose. *Arch Neurol*, 1985; 42(5): 468–471.
24. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. *J Clin Anesth*, 2005; 17(2): 134–145.
25. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, et al. Appropriate Chemotherapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2012; 30(13): 1553–1561.
26. Morgan DJ, Bray KM. Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 1994; 26(4): 292–307.
27. Andrews LM, de Winter BC, Tang JT, et al. Overweight Kidney Transplant Recipients Are at Risk of Being Overdosed Following Standard Bodyweight-Based Tacrolimus Starting Dose. *Transplant Direct*, 2017; 3(2), e129.
28. Rocca B, Fox KAA, Ajjan RA, et al. Antithrombotic therapy and body mass: an expert position paper of the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2018; 39(19): 1672–1686f.
29. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Enhanced glucuronide conjugation of drugs in obesity: studies of lorazepam, oxazepam, and acetaminophen. *J Lab Clin Med*, 1983; 101(6): 873–880.
30. de Hoogd S, Väitalo PAJ, Dahan A, et al. Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide. *Clinical pharmacokinetics*, 2017; 56(12): 1577–1587.
31. Anastasio P, Spitali L, Frangiosa A, et al. Glomerular filtration rate in severely overweight normotensive humans. *Am J Kidney Dis*, 2000; 35(6): 1144–1148.
32. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy*, 2012; 32(7): 604–612.
33. Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, Ameer B. Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 31(6): 783–790.
34. Lee WH, Kramer WG, Granville GE. The effect of obesity on acetaminophen pharmacokinetics in man. *J Clin Pharmacol*, 1981; 21(7): 284–287.
35. Abernethy DR, Greenblatt DJ. Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum*, 1985; 28(10): 1117–1121.
36. Andersen G, Christrup L, Sjøgren P. Relationships Among Morphine Metabolism, Pain and Side Effects During Long-Term Treatment: An Update. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2003; 25(1): 74–91.
37. Patanwala AE, Holmes KL, Erstad BL. Analgesic response to morphine in obese and morbidly obese patients in the emergency department. *Emerg Med J*, 2014; 31(2): 139–142.
38. Schug SA, Raymann A. Postoperative pain management of the obese patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2011; 25(1): 73–81.
39. Halliovic J, Heintz BH, Brown J. Risk factors for clinical failure in patients hospitalized with cellulitis and cutaneous abscess. *J Infect*, 2012; 65(2): 128–134.
40. Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*, 2012; 25(6): 634–649.
41. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol*, 2012; 74(6): 971–977.
42. Al-Dorzi HM, Al Harbi SA, Arabi YM. Antibiotic therapy of pneumonia in the obese patient: dosing and delivery. *Curr Opin Infect Dis*, 2014; 27(2): 165–173.
43. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 2013; 70(3): 195–283.
44. Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg*, 2019; 29(1): 159–165.
45. Hartinger J. Klinické aspekty aspirinové rezistence. (Remedia, 2017) 182–186
46. Tellor KB, Nguyen SN, Bultas AC, Armbruster AL, Greenwald NA, Yancey AM. Evaluation of the impact of body mass index on warfarin requirements in hospitalized patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018; 12(8): 207–216.
47. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, et al. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. *J Thromb Thrombolysis*, 2013; 36(1): 96–101.
48. Kido K, Lee JC, Hellwig T, Gulseth MP. Use of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients. *Pharmacotherapy*, 2020; 40(1): 72–83.
49. Vandiver JW, Ritz LI, Lalama JT. Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*, 2016; 41(3): 475–481.
50. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Divoll M, Shader RI. Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *J Clin Pharmacol*, 1983; 23(8–9): 369–376.

Chirurgická léčba těžké obezity – bariatrie

Mojmír Kasalický^{1,2}

¹Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, Praha

²Fakulta zdravotnictva a sociální práce, Trnavská univerzita

Chirurgická léčba obezity – bariatrie – začíná tam, kde konzervativní terapie těžké obezity opakovaně selhává. K bariatrické operaci jsou obecně indikováni dospělí pacienti od 18 do 60 let s obezitou 3. stupně (BMI > 40 kg/m²), případně 2. stupně (BMI > 35 kg/m²), u kterých jsou přítomna obezitou podmíněná závažná přidružená onemocnění (diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze, dyslipidemie nebo těžké postižení nosných kloubů). Téměř všechny bariatrické operace jsou dnes prováděny laparoskopickou metodou. Současná bariatrie používá metody restriktivní, malabsorpční nebo kombinované. Cílem těchto výkonů je výrazné zmenšení objemu přijímané stravy a zmenšení plochy resorpce živin ze střeva jeho vyřazením nebo kombinace obou principů těchto metod. Mezi čistě restriktivní operace lze zařadit adjustable žaludeční (gastrickou) bandáž, vertikální gastrickou plikaci. Další, v současnosti nejčastěji používanou metodou, je restriktivní metoda sleeve gastrectomy, tubulizace žaludku, která má částečný hormonální efekt. Biliopankreatická diverze je považována za čistě malabsorpční operaci. Další bariatrickou metodou jsou gastrické bypassy, které jsou většinou autorů považovány za restriktivně malabsorpční metodu.

Klíčová slova: bariatrie, diabetes, obezita.

Bariatry – surgical therapy of the severe obesity

When conservative therapy of the morbid obesity repeatedly fails bariatric surgery begins. Adults patients from 18 to 60 age with obesity 3rd grade (BMI > 40 kg/m²), respectively 2nd grade (BMI > 35 kg/m²), with symptomatic diseases caused by obesity as type 2 diabetes, hypertension, dyslipidaemia or heavy failure of the joints, in which conservative therapy failed, are indicate for bariatric surgery. Nearly all of the bariatric procedures are providing by laparoscopy at present. Contemporary bariatric surgery is using restrictive or malabsorptive or combination of both operating methods. Adjustable gastric banding and vertical gastric plication are pure restrictive bariatric method. The most popular restrictive method with partial hormonal effect is sleeve gastrectomy at present. Biliopancreatic diversion is considered to be a pure malabsorptive bariatric method. Majority of the bariatric surgeons consider gastric bypasses as malabsorptive restrictive method.

Key words: bariatric methods, diabetes, obesity.

Úvod

Obezita je v dnešní době nejčastější multifaktoriálně podmíněnou chorobou. Obezita postihuje téměř všechny společenské vrstvy obyvatelstva a v poslední době se vyskytuje u stále mladších jedinců. Na základě těchto údajů Světová zdravotnická organizace (WHO) prohlásila obezitu za pandemii 21. století (1). Současně jsme svědky celosvětového rapidního nárůstu cukrovky druhého typu (DM2) a předpokládá se, že kolem roku 2025 bude na světě kolem 300 milionů pacientů s tímto metabolickým onemocněním (2). Dá se tedy hovořit o dvojité („twin“)

metabolické pandemii, na jejímž podkladě dochází k rychlému nárůstu nemocných s metabolickým syndromem (MS). Chirurgická léčba obezity nastupuje tam, kde konzervativní terapie těžké obezity opakovaně selhává (3, 4). V poslední době se pro chirurgickou léčbu obezity (bariatricii) používají termíny bariatrická nebo metabolická chirurgie. V případě bariatrické chirurgie je u nemocných s BMI (Body Mass Index) větším než 40, kteří ještě nemají žádná přidružená onemocnění způsobená obezitou, hlavním cílem dlouhodobé významné snížení hmotnosti a tím i prevence vzniku onemocněním podmíněných obezitou. U metabolické

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Mojmir Kasalický, CSc., mojmir.kasalicky@uvn.cz

Chirurgická klinika 2. LF UK a ÚVN, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6 – Střešovice

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 472–477

Článek přijat redakcí: 28. 8. 2020

Článek přijat po recenzích: 3. 11. 2020

chirurgie je hlavním cílem vyléčení metabolického syndromu. Mohlo by se zdát, že metabolická chirurgie je nově vznikající disciplína. Ale opak je pravdou. Již v roce 1978 Buchwald vydává monografii, ve které definuje metabolickou chirurgii takto: „... je operační zásah na zdravém orgánu nebo několika orgánech s cílem dosažení biologického efektu se zlepšením zdravotního stavu pacienta...“ (5).

Konzervativní léčbou obezity se většinou daří redukovat nadváhu průměrně o 10–15 %, což u některých obézních pacientů je nedostačující. Významné redukce hmotnosti u pacientů s těžkou obezitou lze dosáhnout jen ve výjimečných případech a následně je pro pacienty velmi obtížné tento úbytek na hmotnosti udržet. Kdežto po bariatrii je průměrný pokles nadváhy několikanásobně větší a ve většině případů má dlouhodobý efekt (1, 6).

Indikace k bariatrické operaci by měla být prováděna multiborově ve spolupráci jednotlivých specializovaných odborníků na společných indikačních seminářích nebo postupně u jednotlivých specialistů. Pro indikaci je zásadní, aby v týmu byl bariatrický chirurg, obezitolog/diabetolog, psycholog, nutriční specialista. V případě potřeby jsou kontaktováni další odborníci (kardiolog, psychiatr, ortoped atd.). Indikace k bariatrii může probíhat v jednom, raději ve více sezeních, nejlépe s určitým časovým odstupem.

Bariatrický výkon je indikován pro pacienty od 18 do 60 let, splňující následující kritéria: BMI ≥ 40 kg/m², BMI 35–40 kg/m² s přítomností komorbidit, u kterých je předpoklad zlepšení onemocnění chirurgicky navozeným snížením hmotnosti (metabolická onemocnění, kardiorepirační choroby, některá onemocnění kloubů, závažné psychologické problémy spojené s obezitou a další). Kritérium BMI může být naplněno aktuální nebo dřívější maximální dosaženou hodnotou BMI. Pokles hmotnosti dosažený intenzivní léčbou předcházející operaci (která vede k nižšímu BMI, než je vyžadováno) není kontraindikací plánovaného bariatrického výkonu (7, 8).

Bariatrická operace je indikována i u nemocných, kterým se podařilo při konzervativní léčbě významně zhubnout, ale začínají znovu přibývat na hmotnosti, a to i v případě, kdy znovu nedosáhli minimální požadované hmotnosti pro operaci. Dále je při indikaci nutné posoudit, zda je pacient schopen po operaci dlouhodobě dodržovat naplánované lékařské kontroly (7, 8). Dospělí jedinci s BMI 30–35 s prokázanými závažnými komplikacemi způsobenými obezitou při opakovaném dlouhodobém selhávání konzervativní léčby by měli být indikováni k bariatrickým výkonům pouze v rámci kontrolovaných klinických studií a vždy na základě konsenzu všech indikujících specialistů. Kromě výše uvedených vyšetření u jednotlivých specialistů by měl nemocný před vlastní bariatrickou operací absolvovat gastrokopii, RTG žaludku a v indikovaných případech i spirometrii. Trpí-li jinou závažnější nemocí, je třeba i vyjádření odpovídajícího specialisty. V případě klinického podezření má být předoperačně pacient vyšetřen na možnou přítomnost syndromu spánkové apnoe (3, 8).

Mezi hlavní kontraindikace bariatrických operací jsou řazeny vážné poruchy psychického chování (psychózy, afektivní poruchy, alkoholismus, drogová závislost), mentální retardace, poruchy příjmu potravy, jako je například bulimia nervosa. V případě lehčích poruch jídelního chování (ve smyslu těch, které se anglicky nazývají „sweet-eaters, binge-eaters, lazy-eaters, night-eaters“), je při indikaci k bariatrické operaci

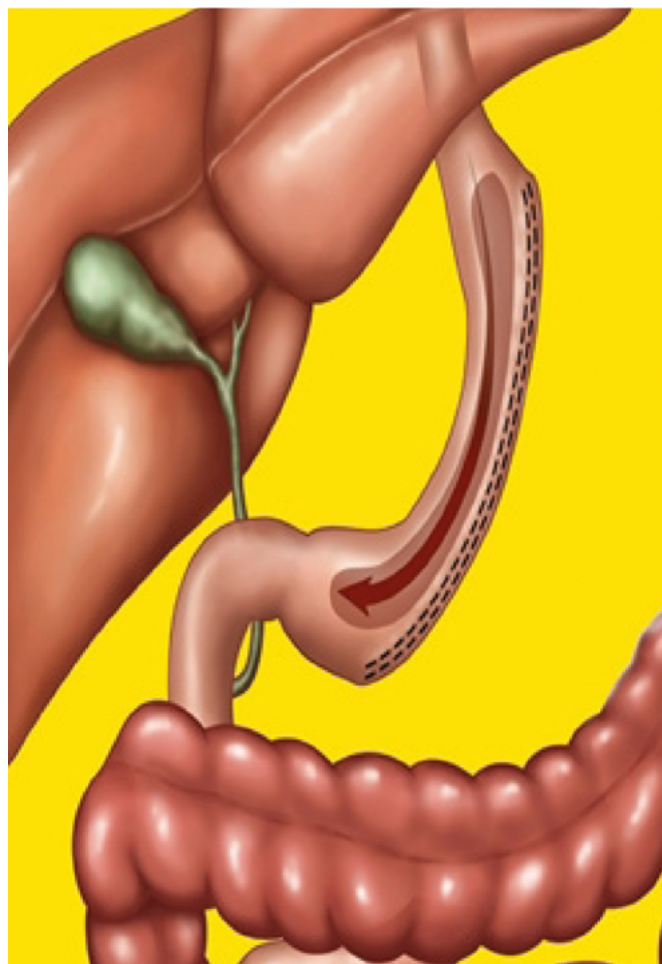
potřebné zvolit pro tyto pacienty vhodnou metodu. Zároveň je doporučována před i pooperační psychologická terapie.

Další kontraindikací bariatrického výkonu je těžký klinický stav nemocného a nemožnost provedení operace v celkové anestezii. Bariatrické výkony se rovněž neprovádějí u nemocných s jinými závažnými přidruženými chorobami, které nemocného přímo ohrožují na životě nezávisle na jeho obezitě: těžká kardiální, hepatální či renální insuficience, systémová onemocnění, těžké poruchy imunity, malignity atp. Zásadní kontraindikací je gravidita a hormonálně podmíněná (sekundární) obezita.

Specifické kontraindikace bariatrických výkonů lze tedy stručně shrnout takto: Nelze doložit žádnou dosavadní obezitologickou péči. Pacient není schopen účasti v dlouhodobém medicínském sledování. Přítomnost dekompenzovaného psychotického onemocnění, závažné deprese a poruchy osobnosti, pokud léčba není doporučena a zahájena psychiatrem se zkušeností s obézními. Abúzus alkoholu a/nebo drogová závislost. Nemoci v dohledné době ohrožující život. Neschopnost sebe péče bez dlouhodobého rodinného či sociálního zázemí, které by péči zajistilo.

Specifickými vylučovacími kritérii pro bariatrický výkon v léčbě diabetu 2. typu jsou sekundární diabetes, pozitivita protilátek (anti-GAD nebo ICA) nebo C-peptid <1 ng/ml nebo chybění odpovědi C-peptidu na test smíšenou potravou (3, 8).

Obr. 1. Tubulizace žaludku – sleeve gastrectomy



Metody

Stejně jako ostatní disciplíny i bariatrie se dynamicky rozvíjí, přesto zatím neexistuje ideální chirurgická metoda pro léčbu těžké obezity. Téměř všechny bariatrické operace jsou dnes prováděny laparoskopickou metodou. Tato metoda výrazně snižuje peroperační i pooperační komplikace a umožňuje u primárně velmi rizikových těžce obézních pacientů rychlou rekonvalescenci.

Vzhledem k tomu, že jsou často operováni nemocní s hmotností nad 150 kg, někdy i nad 200 kg, je proto nezbytné, aby byl operační sál vybaven speciálním operačním stolem s dostatečnou nosností. V současnosti je doporučena minimální nosnost operačních stolů pro bariatrické operace 350 kg (3).

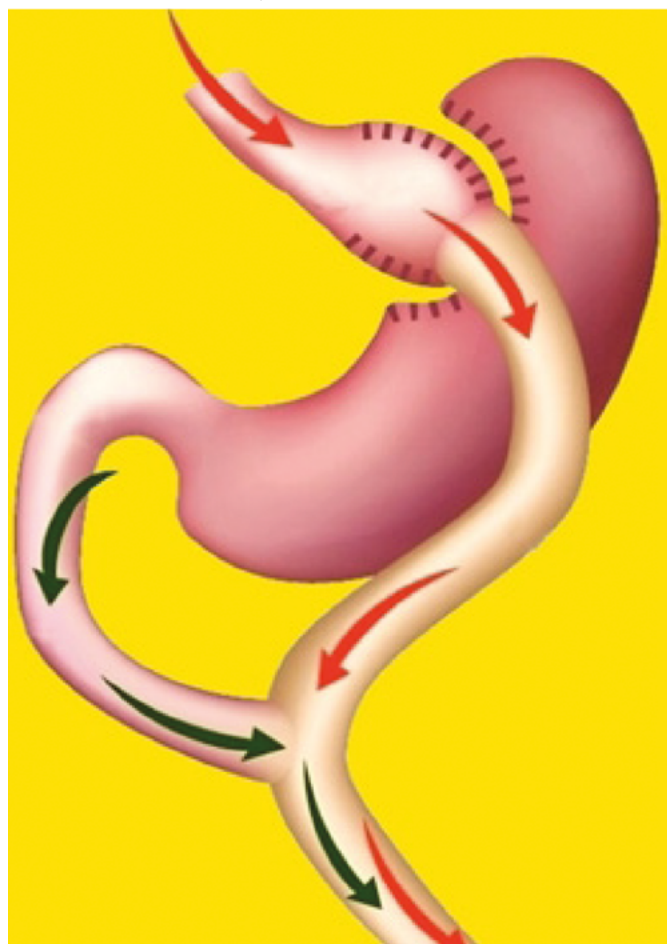
Současná bariatrie používá metody restriktivní, malabsorpční nebo kombinované. Cílem těchto výkonů je výrazné zmenšení objemu přijímané stravy a zmenšení plochy resorpce živin ze střeva jeho vyřazením nebo kombinace obou principů těchto metod (1, 8). Mezi čistě restriktivní operace lze zařadit adjustabilní žaludeční (gastrickou) bandáž (AGB) a nověji také vertikální gastrickou plikaci (VGP) (1). Další metodou je sleeve gastrectomy (SG) – tubulizace žaludku. U této metody kromě restrikce objemu přijímané stravy, zrychleného vyprazdňování ne zcela natrávené stravy dále do tenkého střeva, se uplatňuje i efekt hormonální, dlouhodobý pokles hladiny ghrelinu (3, 11). Za čistě malabsorpční operaci je dnes považována biliopan-creatická diverze (12). Další B/M metodou jsou různé typy gastrických

bypassů (GBP), které jsou většinou autorů považovány za restriktivně malabsorpční metodu. Míra malabsorpce je u gastrického bypassu dána délkou vyřazené kličky orálního jejunum (13).

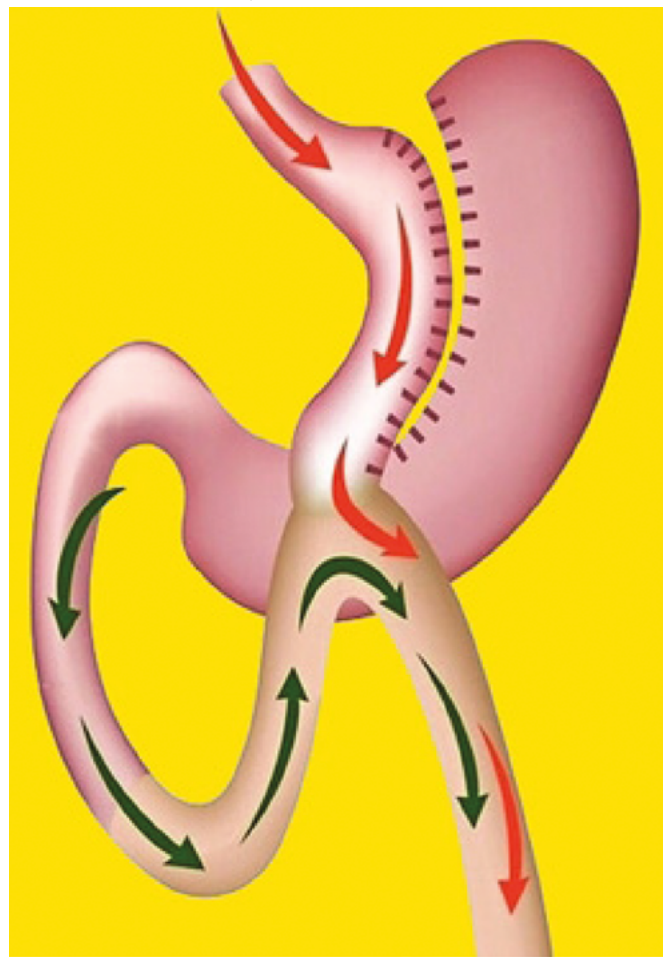
V dnešní době je nejčastěji prováděnou bariatrickou operací sleeve gastrectomy (1, 11). Hlavním principem této metody je výrazné zmenšení objemu žaludku a tím redukce množství přijímané stravy. Jedná se především o restriktivní operaci (Obr. 1). Zbýlý žaludek má podobu trubice o objemu 100–150 ml. Tím, že je odstraněna větší část těla a fundu žaludku, výrazně klesá plazmatická hladina ghrelinu. Tento hormon je zodpovědný za apetit. Pokles plazmatické hladiny ghrelinu po SG je uváděn v rozmezí 40–70 % oproti normě. Pocit hladu po SG je dlouhodobě výrazně nižší než po ostatních bariatrických operacích. Současně rychlý průchod ne zcela natrávené stravy duodenem a orálním jejunem vede ke zvýšení plasmatických hladin inkretinů, například GLP-1 (glucagon like peptid 1), který působí na specifické receptory, zejména v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, a stimuluje sekreci inzulinu a tím zlepšuje i cukrovku (3, 11, 14).

Druhou, v současnosti nejčastěji prováděnou bariatrickou metodou jsou žaludeční (gastrické) bypassy. Základním principem žaludečního (gastrického) bypassu (GBP) je kombinace restrikce a malabsorpce. V současnosti se provádějí dva typy gastrických bypassů. Prvním je klasický Roux-Y GBP a druhým je OAGB (One Anastomosis Gastric Bypass) (9, 16). U metody Roux-Y GBP je žaludek několik centimetrů pod kardií lineárním staplerem zcela přerušen. Tím je vytvořena restriktivní část operace, která spočívá ve

Obr. 2. Roux-Y žaludeční bypass



Obr. 3. OAGB žaludeční bypass



vytvoření malé proximální žaludeční kapsy („pouche“). Zbylá část žaludku je ponechána „in situ“, ale je zcela vyřazena z procesu příjmu a pasáže stravy. Malá proximální část žaludku je následně 150 cm od duodenojejunálního přechodu spojena anastomózou typu Roux-Y s tenkým střevem, kudy přijatá strava následně pokračuje dále do zažívacího traktu (Obr. 2). Malabsorpční efekt operace je zajištěn vyřazením horní části zažívacího (zbytku žaludku, duodena a horní části jejunu) z trávení a vstřebávání stravy. Těto části tenkého střeva se v odborné literatuře říká biliopankreatická klička, vzhledem k tomu, že vede jen žaludeční šťávu, žluč a pankreatickou šťávu. U metody OAGB je malá proximální část žaludku („pouch“) následně 150 cm od duodenojejunálního přechodu spojena anastomózou typu omega s tenkým střevem (Obr. 3). Efekt gastrického bypassu je komplexní a zahrnuje složku restriktivní, malabsorbční a hormonální (zvýšení sekrece GLP-1 a změny sekrece dalších gastrointestinálních hormonů ve vyřazené části orálního jejunu). Hladina ghrelinu po gastrickém bypassu se výrazněji nemění (9, 16).

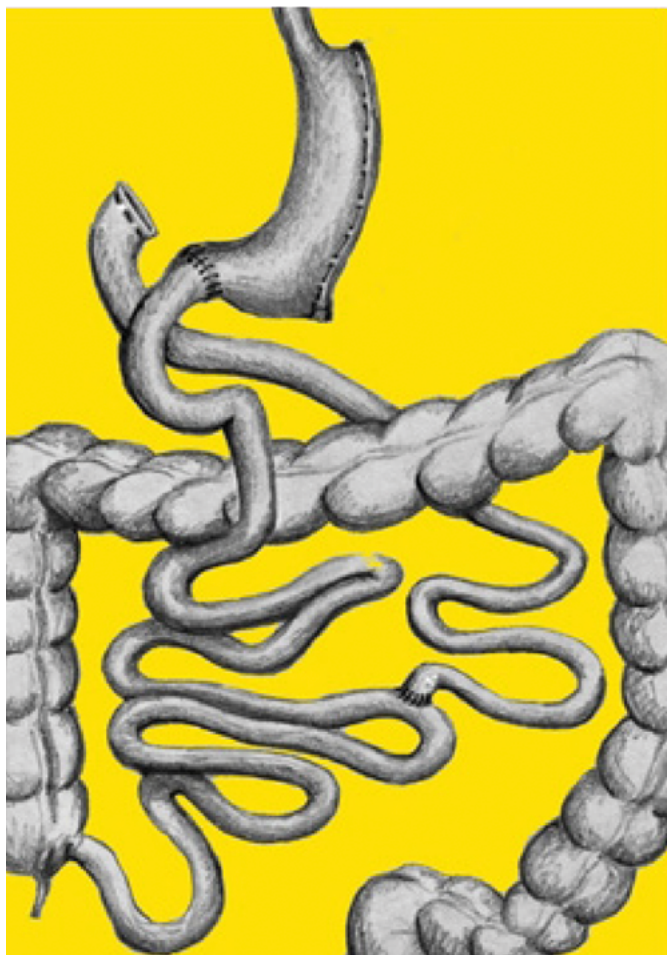
Biliopankreatická diverze (BPD) je jediná čistě malabsorpční bariatrická operace. Jedná se o zcela nejradikálnější typ operace a celosvětově se provádí v menší míře. Jsou prováděny BPD několika typů a modifikací. V případě BPD typu duodenálního switche je provedena resekce žaludku typu sleeve gastrectomy. Zažívací trakt je přerušen 5 cm za pylorem a na toto místo je našita alimentární klička v délce 250 cm. Distální dvanácterník je slepě uzavřen. Následně je provedena rekonstrukce zažívacího traktu gastroenteroanastomózou typu Roux-Y. Alimentární tenká střevní klička je

dlouhá 250 cm a biliopankreatická klička je napojena na alimentární kličku koncem do strany 80–120 cm od céka. Tím je zajištěno výrazné snížení vstřebávání živin, především tuků (Obrázek 4). V některých případech je DBP/DS prováděna ve dvou krocích. Nejprve se provede SG, následně v časovém odstupu se převede restriktivní metoda SG na metodu malabsorpční.

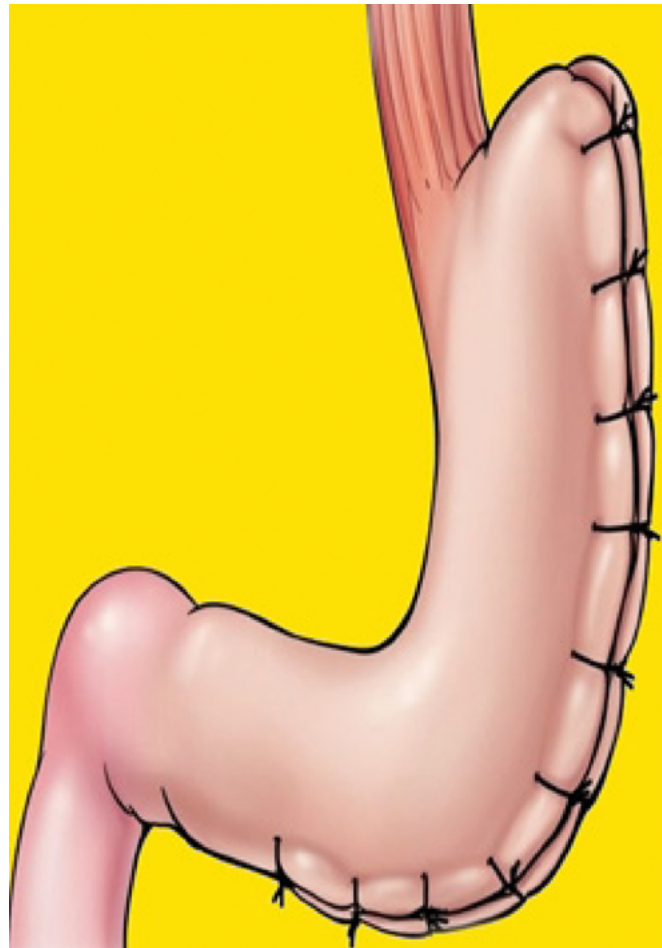
Na některých pracovištích se provádí další, čistě restriktivní operace – vertikální gastrická plikace. Po uvolnění velkého zakřivení žaludku a po zavedení kalibrační sondy (36 F–42 F) se téměř celá žaludeční stěna od velkého zakřivení směrem k malému zakřivení žaludku invertuje, zabalí dovnitř. Okraje zadní a přední stěny žaludku takto zanořeného velkého zakřivení se pomocí monofilního nevstřebatelného pokračujícího stehu sešijí k sobě. Žaludek se vlastně vyplní jeho vlastní stěnou a tím dojde k restrikci objemu žaludku na 150–200 ml (Obr. 5) (3, 17).

Adjustabilní žaludeční bandáž (AGB) je dnes již méně často používanou restriktivní metodou, vzhledem k tomu, že u velké části jedinců po této metodě dochází k rekurenci těžké obezity a zároveň je metoda gastrické bandáže zatížena vyšším procentem reoperací ve srovnání s ostatními bariatrickými metodami. Při AGB se kontinuita zažívacího traktu zásadně nemění. Principem bandáže je výrazně zpomalit příjem stravy a tím snížit i její celkový objem. Bandáž se rozdělí žaludek na dvě části do tvaru nesouměrných přesýpacích hodin. Horní část žaludku nad bandáží by měla mít objem kolem 25 ml. Pod bandáží zůstává ostatní část žaludku, která se nemění. Horní část žaludku komunikuje přes bandáž zúženou část žaludku s jeho zbytkem. Strava se přes tento úsek dostává do další části žaludku

Obr. 4. Biliopankreatická diverze



Obr. 5. Vertikální gastrická plikace



velmi pomalu. Vlastní bandáž má tři části: silikonový kroužek se zámkem, který je na vnitřní straně vybaven podlouhlým balonkem propojeným tenkou hadičkou s portem, který se při operaci umísťuje do podkoží. Následně je možné přes tento systém bandáž doplňovat fyziologickým roztokem – adjustovat – a tím individuálně nastavit těsnost utažení bandáže kolem proximální části žaludku (Obr. 6) (3).

Diskuze

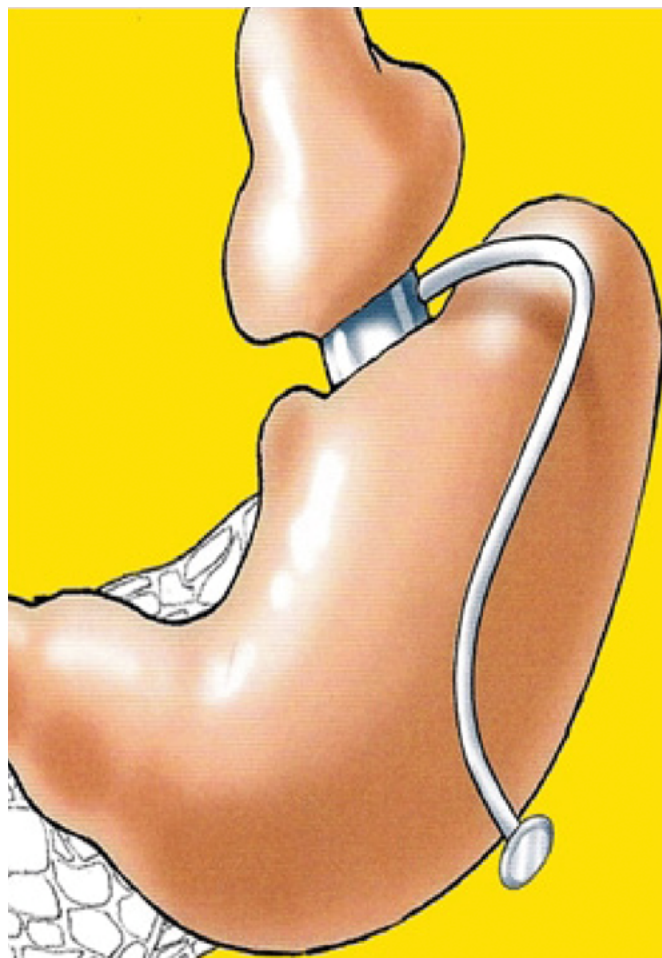
Bariatrie změny anatomické poměry zažívacího traktu a tyto změny se v zásadě projevují třemi základními efekty. Prvním je restrikce, která spočívá ve zmenšení objemu žaludku. Restrikce vede sama o sobě ke kvantitativní, ale i kvalitativní změně ve složení konzumované potravy. Druhým efektem je maldigesce, která může být důsledkem resekce žaludku a relativního úbytku parietálních buněk, produkujících kyselý žaludeční šťávy, a také buněk hlavních, které tvoří enzym pepsinogen, jenž se v kyselém prostředí žaludku konvertuje na aktivní pepsin. Třetím efektem je malabsorpce, vedoucí ke snížení vstřebávání živin v závislosti na zkrácení pasáže tráveniny tenkým střevem, vyřazení úseků tenkého střeva z kontaktu s tráveninou (týká se vždy duodena a proximálního jejunu v různé délce), a mísení tráveniny s trávicími enzymy.

Bariatrická chirurgie v posledním desetiletí prokázala svou nezastupitelnou úlohu v léčbě pacientů s těžkou obezitou, a to nejen vlastním snížením hmotnosti, ale i přímým vlivem na řadu přidružených onemocnění. Tuto skutečnost dokládají mimo jiné studie SOS (Swedish Obesity Study) (18, 19), která porovnávala dlouhodobé vlivy konzervativní a chirurgické léčby obezity. Skupina léčená chirurgicky vykazovala signifikantně větší a rychlejší pokles hmotnosti oproti konzervativnímu postupu. S větším poklesem hmotnosti se výrazněji snižovala prevalence přidružených onemocnění a komplikací obezity, jako je diabetes 2. typu, arteriální hypertenze, spánková apnoe, kloubní onemocnění a řada dalších komorbidit. Studie zároveň prokázala výrazné zvýšení kvality života (QoL) ve vztahu ke zlepšení celkového zdraví.

Na základě získaných zkušeností z této i z řady jiných studií bylo doporučeno vycházet při dlouhodobém hodnocení efektu metody na redukci hmotnosti z procentuálního poklesu nadváhy (EWL – Excess Weight Loss – tj. procentuální pokles nadváhy v průběhu léčby). Pokles hmotnosti po bariatrických operacích je nejčastěji hodnocen jako: % EBWL (Exces Body Weight Loss – procentuální snížení nadváhy) – % EBWL = [(celková hmotnost v kg – pooperační hmotnost v kg) / počáteční nadváha v kg] × 100. Nebo % EBML (Exces Body Mass Index Loss – procentuální snížení nadměrného BMI – tedy rozdílu od normy – BMI 25) – % EBML = 100 – [(pooperační BMI – 25/počáteční BMI – 25) × 100]. Například u současné nejpopulárnější B/M metody SG je ve studiích uváděn průměrný % EBWL mezi 59,3 % – 72,5 % v průběhu dvou a více let.

V roce 2009 Buchwald ve své meta-analýze poklesu hmotnosti a zlepšení či vyléčení DM2 po bariatricko-metabolických operacích shrnul výsledky z 621 studií. V těchto studiích bylo celkem hodnoceno 135 246 pacientů (4). Mimo jiné byl hodnocen efekt biliopankreatické diverze, gastrického bypassu nebo gastrické bandáže na dlouhodobé zlepšení či vyléčení DM2 a signifikantního poklesu hmotnosti. Celkový průměrný pokles hmotnosti po bariatrické operaci bez rozdílu metody a času operace byl 38,5 kg, 55,9 % EBWL (excess body weight lost). Do

Obr. 6. Žaludeční bandáž



dvou let od operace byl průměrný pokles hmotnosti 36,6 kg, 53,8 % EBWL a více než 2 roky po operaci byl průměrný pokles hmotnosti o 41,6 kg, 59 % EBWL. Nejvýraznější pokles hmotnosti byl o BPD, pak po GBP a naposledy po AGB. Dále Buchwald uvádí na základě výsledků 621 studií vyléčení či zlepšení DM2 v 86,6 %. Nejlepších výsledků v chirurgické léčbě DM2 bylo dosaženo ve skupině BPD/DS (95,1 %). Po GBP došlo vymizení DM2 u 80,3 % a po AGB 56,7 % obézních diabetiků (19). Noca ve své prospektivní studii udává vyléčení DM2 po GBP u 60 % nemocných a u 75,8 % diabetiků došlo k vyléčení po SG (4). Téměř u všech morbidně obézních nemocných došlo po bariatrické operaci k výraznému zlepšení, respektive vyléčení metabolického syndromu a s ním souvisejících onemocnění (4, 20).

Pacientům před a po bariatrii je opakovaně doporučována změna životního stylu, stravovacích návyků a dále se doporučuje výrazné zvýšení energetického výdeje cvičením, sportem. Pacientům po bariatrii je opakovaně vysvětlováno, že je důležité pravidelně docházet na kontroly.

Vzhledem k tomu, že bariatrie radikálně mění anatomii a tím i fyziologii zažívacího traktu, je v různém časovém odstupu od operace třeba počítat s eventualitou rozvoje nutričního deficitu ve spektru makro- ale i mikro nutrientů, nebo vzniku pozdních komplikací. Proto je důležité tyto pacienty po bariatrii celoživotně sledovat v odborných ambulancích. Chirurgické kontroly se provádějí po zahojení a obnově funkce zažívacího traktu v intervalu tří měsíců první rok, pak po šesti měsících. Od třetího roku po operaci jsou doporučovány kontroly u bariatrického

chirurga minimálně jednou ročně. Jedinec po bariatrii by měl být trvale sledován v obezitologické nebo diabetologické ambulanci. Sledování se zahajuje měsíc po operaci a v průběhu 1. roku mají být kontroly nejdéle po 3 měsících, v dalším roce každého půl roku a poté každoročně. V prvních týdnech po operaci je třeba kontrolovat dostatečný příjem bílkovin, zvláště u nemocných po bypassových operacích. Perorální suplementace vitaminů a stopových složek potravy by měla být prováděna rutinně tak, aby se vyrovnal jejich možný omezený příjem a vstřebávání. Jednou ročně by měla být provedena laboratorní kontrola metabolismu a stavu výživy, zahrnující: glykemii nalačno (u diabetiků také glykovaný hemoglobin), elektrolyty, testy jaterních funkcí, funkční stav ledvin, hladiny vitamínu B₁₂, folátu, vitamínu B₁₂, 25(OH) vitamínu D₃, ferritinu, parathormonu a albuminu, eventuálně dalších hodnot. Dále by měl být vyšetřen krevní obraz, hladina hemoglobinu a kalcia. Podle výsledků těchto testů může být třeba korekce těchto deficitů perorální suplementací, respektive parenterálním podáním vitaminů a stopových prvků (8).

U bypassových operací je třeba vzít v úvahu i změnu vstřebávání těch medikamentů, které se vstřebávají v horní části trávicí trubice. Při nedodržování omezení tuků ve stravě může být po bypassech přítomna průjmovitá stolice.

LITERATURA

- Angrisani L, et al. (2015). Bariatric Surgery Worldwide 2014. *Obes Surg*, 25(10): 1822–1832.
- Navarrete SA, Leyba JL, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypasses for the treatment of type 2 diabetes in non-obese patients: technique and preliminary results. *Obes Surg* 2011; 5: 663–667.
- Kasalický, M. Bariatrie, chirurgická léčba obezity a cukrovky, 2018, Maxdorf Praha, ISBN 978-80-7345-593-4.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. (2019). Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 122: 248–256.
- Buchwald H, et al. *Metabolic Surgery*. New York, Grune a Stratton, 1978.
- Kasalický M. (2012). Pohled na současnou bariatricko-metabolickou chirurgii. *Rozhl Chir*, 91(1): 5–11.
- Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc* 2020, DOI 10.1007/s00464-020-07555-y. ISSN 0930-2794.
- Fried M, Gryga A, Herlesova J, et al. Obecné indikace a kontraindikace k bariatrii. *Rozhl Chir* 2013; 92: 41–44.
- Benedix F, Westphal S, Patschke E, et al. Weight Loss and Changes in Salivary Ghrelin and Adiponectin: Comparison Between Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass and Gastric Banding. *Obes Surg*, 2011; 21: 616–624.
- Ramos A, Neto MG, Galvao M, et al. Laparoscopic great curvature plication: Initial results of an alternative restrictive bariatric procedure. *Obes Surg* 2010; 20: 913–918.
- Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. (2016). Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 12: 750–756.
- Scopinaro N, Adami FG, Papadia FS, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30–35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25–30 kg/m²): A prospective controlled study. *Obes Surg* 2011; 21: 880–888.
- Benedix F, Westphal S, Patschke E, et al. Weight Loss and Changes in Salivary Ghrelin and Adiponectin: Comparison Between Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass and Gastric Banding. *Obes Surg*, 2011; 21: 616–624.
- Singla V, Aggarwal S, Singh B, et al. Outcomes in super obese patients undergoing one anastomosis gastric bypass or laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2019; 29(4): 1242–1247.
- Sinclair P, Docherty N, et al. Metabolic Effects of Bariatric Surgery. *Clin Chem*. 2018; 64(1): 72–81. DOI: 10.1373/clinchem.2017.27233.
- Bradnova O, Kyrou I, Hainer V, et al. Laparoscopic greater curvature plication in morbidly obese women with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, postprandial triglyceridemia and selected gut hormones *Obes Surg* 2014; 24(5): 718–726. doi: 10.1007/s11695-013-1143-4.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004; 351(26): 2683–2693.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357(8): 741–752.
- Nocca D, Guillaume F, Noel P, et al. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on HbA1c blood level and pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in severe or morbidly obese patients. Results of a multicenter prospective study at 1 year. *Obes Surg* 2011; 21: 738–743.
- De Luca M, Angrisani L, Himpens J. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*, 2016: 1659–1696. DOI 10.1007/s11695-016-2271-4.

V prvních týdnech po bariatrii jsou u diabetiků doporučovány častější kontroly glykemií, vzhledem k tomu, že může docházet k rychlému zlepšování DM2 a potřeba antidiabetik, respektive inzulínu může klesat.

Závěr

Léčbou obezity se v současnosti zabývají jednotlivci i velké instituce. Jednou z možností léčby morbidní obezity je chirurgická léčba, ke které jsou indikováni především nemocní s těžkým stupněm nadváhy (BMI > 40 kg/m²) u nichž selhala konzervativní léčba, eventuálně nemocní s nadváhou těžšího stupně (BMI > 35 kg/m²), která je spojena se závažnými komplikacemi oběhovými, metabolickými či pohybovými (21).

Na závěr je vhodné zdůraznit, že k bariatrii jsou dnes nemocní indikováni multioborovým týmem, ve kterém by neměl chybět chirurg, obezitolog, diabetolog, psycholog, nutriční specialista eventuálně v závislosti na zdravotním stavu pacienta i další specialista. Je třeba změnit názor a začít nahlížet na diabetes 2. typu jako na nemoc, kterou lze pomocí metabolické chirurgie vyléčit, respektive dlouhodobě zlepšit.

Podpořeno MO1012

Současnost a perspektivy farmakoterapie obezity

Štěpán Svačina

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, Praha

Historie podávání antiobezitik je kontroverzní a mnoho léků není pro nežádoucí účinky již používáno. Dnes máme k dispozici 4 účinná antiobezitika, jejichž efekt začíná být srovnatelný s bariatrickou chirurgií. Bariatrické výkony mají vrchol efektu obvykle v prvním roce. Efekt inkretinových analogů na hmotnost pokračuje obvykle i v dalších letech. Vývoj nových antiobezitik pokračuje a brzy budou k dispozici nové léky působící centrálně i periferně a zahrnující pravděpodobně i tzv. biologickou léčbu.

Klíčová slova: antiobezitika, inkretinová léčba, biologická léčba.

Contemporary state and perspectives of obesity pharmacotherapy

The history of obesity pharmacotherapy is controversial. Many drugs are not used more due to severe side effects. Today we have four effective antiobesity drugs. The effect of some of them is comparable with bariatric surgery. Weight loss induced by bariatric surgery is culminating in the first year. The effect of incretine analogues is progressive in several years and culminating later. There are many antiobesity drugs in development. Both centrally or peripherally acting new drugs will be available soon. Even targeted therapy using antibodies will be used in obesity soon.

Key words: antiobesity drugs, incretine based therapy, targeted therapy.

Úvod

Obezita a nadváha jsou velmi častá, ale stále obtížně léčitelná onemocnění. Léčíme je kombinací některých z až 6 postupů – dieta, pohyb, psychoterapie, farmakoterapie, bariatrická chirurgie. První tři postupy, pokud mají být účinné, musí působit dlouhodobě nejlépe trvale a jsou pak výrazně personálně náročné. Šestým postupem je léčba přidružených onemocnění takovými postupy, které nevedou k vzestupu, ale vedou spíše k poklesu hmotnosti. K tomu bohužel je stále málo přihlíženo při indikaci antidiabetik, psychofarmak, antiastmatik a řady dalších skupin léků, které pozitivně či negativně ovlivňují hmotnost. V mnoha zemích je nepříznivá situace i bariatrické chirurgie. Ta je primárně podle studií excelentním postupem, který dokáže redukovat nejen hmotnost, ale navodit i remisi mnoha komorbidit včetně diabetu 2. typu. Pacienti jsou na chirurgické výkony relativně málo posíláni. V řadě zemí je situace taková, že když nabídnete pacientovi chirurgické řešení obezity, okamžitě reaguje odmítavým postojem. To je dáno především tím, že na rozdíl od klinických studií pacienti po bariatrických výkonech vypadávají z dispenzární péče, nechodí na kontroly a vytvářejí pak ve společnosti negativní obraz této metody a každý nový pacient musí být k výkonu obvykle

složitě přesvědčován. Dobrých výsledků dosahují centra, která dokážou pacienta přesvědčit k trvalé dispenzarizaci. Naopak farmakoterapie, která byla v minulosti obvykle krátkodobá a provázená relapsem hmotnosti, se dnes stává dostupnou a účinnou a dlouhodobou léčbou obezity.

Historie farmakoterapie obezity

Pokusy léčit obezitu farmakologicky jsou známé po staletí a vždy zahrnovaly významný placebo efekt. Některé rostlinné výtažky uváděné například v českých lékařských kalendářích v druhé polovině 19. století se v neúčinných potravinových doplňcích vyskytují dodnes.

První efektivní farmakoterapií byla starší centrálně působící antiobezitika – fenmetrazin, dexfenmetrazin, mazindol, dexfenfluramin, sibutramin, rimonabant a další. Tyto léky byly opuštěny či dokonce staženy z trhu pro závažné vedlejší účinky. Po většině z nich se po několika měsících užívání obracela hmotnost znovu vzhůru, i když léčba nebyla přerušena. Výskyt obezity a jejich komorbidit je však takový, že vývoj nových farmak je rozsáhlý a dnes máme u nás k dispozici 4 léky a ve světě ještě více. Ve vývoji jsou desítky molekul a nejméně 20 jich je ve fázi 2 či 3 klinického výzkumu.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, MBA, DrSc., stepan.svacina@vfn.cz

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 478–482

Článek přijat redakcí: 15. 9. 2020

Článek přijat po recenzích: 9. 11. 2020

Antiobezitika dnes

Jak bylo uvedeno, jsou dnes k dispozici 4 účinná antiobezitika (podrobně v 1):

Starší centrálně působící fentermin (Adipex), který smí být u nás podáván bez přerušení jen 3 měsíce a po přerušení léčby se hmotnost obvykle vrací k původní a vzniká tzv. jojo efekt. Lék byl u nás registrován před naším vstupem do EU. V řadě zemí EU byl později stažen z trhu. U nás je stále pokládán za účinné jen krátkodobě použitelné antiobezitikum. Již téměř 10 let ale mají lékaři v USA a ve světě povolenu podávat fixní kombinaci nazývanou Qnexa či Qsymia (fentermin + topiramát). Fentermin je v menší dávce v kombinaci s antiepileptikem topiramatem (v minulosti neúspěšně testovaným v monoterapii obezity) podáván dlouhodobě s velmi dobrým efektem. Pravděpodobně bude brzy registrován i v Evropské unii.

Relativně novým centrálně působícím antiobezitikem dostupným u nás od roku 2016 je Mysimba (kombinace naltrexon SR – bupropion SR). Bupropion je antidepresivum, které bylo v minulosti pod názvem Welbutrin u obézních s depresí a u pacientů s rizikem vzestupu hmotnosti preferováno, protože nevede k vzestupu hmotnosti. Pod názvem Zyban byl bupropion využíván i v léčbě závislosti na tabáku. Forma SR je účinná a vede k vyrovnaným hladinám léku a nižšímu výskytu vedlejších účinků. Naltrexon je antagonist opiatových receptorů, který se používal při léčbě závislosti na alkoholu nebo na opiátech. Jeho působení je podobné naloxonu, od kterého se však liší dlouhodobějším účinkem a pozdějším nástupem účinku. Mechanismus účinku kombinace naltrexon-bupropion na redukci hmotnosti je jasný jen částečně. Proopimalanokortinové neurony v nucleus arcuatus hypotalamu uvolňují alfa melanocyty stimulující hormon (alfa MSH) a beta endorfiny. Alfa MSH působí anorekticky a beta endorfiny vytvářejí zpětnou inhibiční vazbu. Váhový úbytek je působen alfa MSH. Přidání naltrexonu blokuje inhibiční efekt beta endorfinů. S kombinací bylo provedeno mnoho studií (jejich přehled s citacemi v 1) ukazující efekt na hmotnost i složky metabolického syndromu, u diabetiků pak i pokles glykemie a HbA_{1c}. Dávkování je podle efektu od 1x 1 tbl až po 2x 2 tbl.

V mnoha provedených studiích (Tab. 1) se ukázalo, že efekt je trochu jiný u diabetiků a u nediabetiků. U obou skupin snižuje hmotnost. U nediabetiků má pozitivní efekt na prakticky všechny složky metabolického syndromu, ale neovlivňuje glykemie a HbA_{1c} a není tedy prevencí diabetu. U diabetiků naopak ovlivňuje zejména glykemie a HbA_{1c} a méně složky metabolického syndromu. Ve studii s touto kombinací byl během studie

prokázán i pozitivní kardiovaskulární efekt (2). Randomizovaná zaslepená studie zahrnovala 4544 pacientů s podáním placebo a 4456 pacientů, kteří dostávali naltrexon 32 mg a bupropion 360 mg denně. Zjištěná redukce kardiovaskulárních příhod byla za léčby antiobezitikem signifikantní, tedy na 0,59, resp. 0,89 po dosažení 25 %, resp. 50 % předpokládaného počtu kardiovaskulárních příhod. Autoři uzavírají, že bude třeba upřesnění ještě dalšími studiemi, protože studie nedosáhla předpokládaného počtu příhod a část průběžných výsledků byla nesprávně uveřejněna předčasně.

Dalším lékem používaným úspěšně více než 20 let je orlistat. Působí na principu blokády vstřebávání tuku inhibicí střevní lipázy. Je dostupný jak na recept v dávce 3x 120 mg denně, tak bez receptu jako tzv. OTC v poloviční dávce. Může být podáván i po několik let bez přerušení a jedinou jeho nevýhodou je, že pacienti, kteří nedokáží držet dietu s omezením tuku mají po léku průjemy a bolesti břicha. Lék má tak vlastně dva efekty: 1. Omezuje množství přijímané energie (nevstřebává se energeticky bohatý tuk); 2. Podávání léku vychovává pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuku. Bylo prokázáno, že spontánně klesne příjem pacienta k dítěti o nižším obsahu energie. Lék je velmi vhodný pro diabetiky, u kterých snižuje glykemie, zlepšuje inzulinovou senzitivitu a dokonce redukuje dávky antidiabetik a inzulinu (podrobně v 3). Bylo prokázáno, že 50% dávka v přípravku má 85 % efektu plně dávkovaného orlistatu (podrobně v 3). Ve studii Xendos byl orlistat podáván bez přerušení 4 roky a bylo prokázáno, že jeho podání je výraznou prevencí rozvoje diabetu 2. typu (podrobně v 3). Vysoká bezpečnost orlistatu je dána tím, že se nevstřebává a neovlivňuje tedy oběhový systém ani centrální nervový systém. Z hlediska lékárníka je prodej OTC bez rizik, lékové interakce jsou minimální a k posouzení bezpečnosti stačí jediná otázka, zda pacient není warfarinizován. Warfarinizovaný pacient by orlistat neměl užívat.

Dalším principem užívaným v léčbě obezity je ovlivnění organismu hormony trávicího traktu, tzv. inkretinovým principem. S tzv. inkretinovými analogy či analogy glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) jsou v diabetologii zkušenosti již téměř 15leté (podrobně v 4). První z nich exenatid se podává 2x denně a další, např. liraglutid a lixisenatid, 1x denně a další dulaglutid, semaglutid a depotizovaný exenatid 1x týdně (podrobně v 4). Diabetici 2. typu po těchto léčbách redukuje hmotnost, i když primární indikace je anti-diabetická. U nás je v úhradě pojišťovnou přihlíženo k BMI a diabetici s HbA_{1c} nad 60 mmol/mol a s BMI nad 35 kg/m² mají lék hrazen v tzv. zvýšené úhradě. Tyto léky nevyvolávají na rozdíl od mnoha jiných antidiabetik hypoglykemie.

Tab. 1. Efekty kombinace naltrexon-bupropion na složky metabolického syndromu (podle 1 – kde jsou i citace jednotlivých studií)

Složka metabolického sy	Nediabetici (+ signif. efekt na p 0,05)	Diabetici (+ signif. efekt na p 0,05)
BMI	+	+
Obvod pasu	+	+
Glykemie na lačno		+
HbA _{1c}		+
Inzulinemie	+	
HOMA inzulinová senzitivita	+	
triglyceridy	+	+
HDL cholesterol	+	+
LDL cholesterol	+	
CRP	+	
Systolický TK	+	
Diastolický TK		

Inkretinový analog liraglutid byl schválen před 2 lety jako antiobezitikum u nediabetiků. Používaná dávka je 2–3× vyšší dávky používané u diabetu a vystoupat lze až na dávku 3 mg 1× denně v sc. injekci (5). Komplexně se zlepšuje i profil lipidů a krevní tlak. Dodáván je pod názvem Saxenda narozdíl od antiobezitika stejného složení – Victoza. Efekt na redukci hmotnosti i u nediabetiků byl u liraglutidu prokázán již před více než 10 lety v klasické dvojité slepé studii, která byla prováděna i v ČR (6). Pokles hmotnosti po liraglutidu byl dvojnásobný oproti větvi studie, kde byl podáván orlistat.

Následovala řada studií v programu SCALE (podrobně v 1). Zde byl ukázán výrazný efekt liraglutidu na řadu komorbidit včetně syndromu spánkové apnoe a rovněž efekt na hmotnost u diabetiků 2. typu v dávkách vyšších až do 3 mg /den. Inkretinová analoga redukují hmotnost progresivně tedy i po prvním a druhém roce léčby, zatímco efekt bariatrické chirurgie obvykle kulminuje v 1. roce (např. studie SOS, podrobně v 3). Navíc roční efekt liraglutidu a dále zmíněného semaglutidu u nediabetiků je srovnatelný s restriktivními bariatrickými výkony. Gastrointestinální nežádoucí účinky inkretinových analog jsou obvykle přechodné a dá se jim vyhnout postupným navyšováním dávky – u liraglutidu od dávky 0,6 mg denně s navyšováním podle tolerance po několika týdnech až do maximální dávky 3 mg denně.

Velmi perspektivní látkou se zdál být lorcaserin (podrobně v 1) ze skupiny agonistů serotoninových receptorů blízký u nás kdysi užívanému dexfenfluraminu. Byl již v USA používán téměř 10 let, ale v minulém roce byl zachycen vyšší výskyt nádorů a lék byl již stažen z trhu v USA a v Evropě nikdy schválen nebyl.

Farmakoterapie obézního diabetika 2. typu

Většina antiobezitiků podávaných v minulosti zvyšovala hmotnost. Hmotnostně neutrální byl pouze metformin, který dokonce mohl redukovat hmotnost u prediabetiků a u diabetiků 2. typu s krátkým trváním nemoci (4). Výhodná se později ukázala skupina DPP-4 inhibitorů, která je hmotnostně neutrální. Z inzulínu u diabetiků 1. typu jsou obvykle hmotnostně neutrální či dokonce lehce snižující hmotnost inzulínová analoga. Redukovat je možno i za citlivé léčby inzulínovou pumpou. U diabetiků 2. typu je vzestup hmotnosti obvyklý při léčbě inzulínem menší při použití inzulínových analog. Nejmenší je pravděpodobně při použití detemiru.

Redukovat hmotnost lze dnes u diabetiků 2. typu dvěma skupinami antiobezitiků – inkretinovými analogy zmíněnými výše a glifloziny.

Glifloziny – SGLT2 inhibitory jsou již více než 5 let užívanými blokátory vstřebávání glukózy v ledvině. U nás jsou používány empagliflozin, dapagliflozin a kanagliflozin, které mají výrazný antiobezitický efekt a redukují i hmotnost. Pokles hmotnosti je navozen pravděpodobně zejména ztrátou energie při glukosurii.

Inkretinová analoga i glifloziny mají, jak bylo opakovaně prokázáno, v řadě studií i pozitivní kardiovaskulární efekt u diabetiků (4). V případě inkretinových analog zatím není jasné, zda to platí i u obézních nediabetiků. U dapagliflozinu a empagliflozinu byl pozitivní efekt na selhání prokázán i u nediabetiků se sníženou ejekční frakcí levé komory. V době korektury tohoto článku byla tato indikace u dapagliflozinu schválena i evropském SPC.

S ohledem na úhradu pojišťovnou dnes platí, že je pro diabetiky 2. typu redukce hmotnosti antiobezitiky dosažitelnější než u nediabetiků léčba antiobezitiky.

U diabetiků je možno podávat i všechna výše zmíněná antiobezitika. U liraglutidu pak můžeme přidávat k Victoze v diabetologické a pojišťovnou částečně hrazené indikaci 1,2 až 1,8 mg denně přidávat v další injekci Saxendu na úhradu pacientem do dávky 3 mg/denně.

Perspektivy farmakoterapie obezity

Jak již bylo uvedeno, jsou perspektivy léčby antiobezity značné. Dnes používaná moderní antiobezitika se stanou v první polovině příštího desetiletí generickými, a to povede k poklesu cen. Podobně měsíční dávka sibutraminu stála původně kolem 3 000 Kč na měsíc a končila cenou 250 Kč na měsíc.

Nejperspektivnějším antiobezitikem je dnes semaglutid (podrobně v 6). Toto antiobezitikum podávané injekčně 1× týdně je u nás k dispozici diabetiků v dávkách 0,25, 0,5 mg a nově i v dávkách 1 mg. Již před více než rokem byly ukončeny studie fáze 2 u nediabetiků, kde pokles hmotnosti byl v průměru 15 kg za rok při nejvyšší dávce (podrobně v 1). Další studie včetně studií se sledováním kardiovaskulárních cílů probíhají. Od podzimu 2019 je v USA k dispozici i v tabletové formě. Schválení indikace pro léčbu obezity nediabetiků lze očekávat do 2 let.

Ve farmakologické léčbě obezity bude ale používáno mnoho principů (7, 8): Využívána pravděpodobně budou amylinová analoga (pramlintide a další), možná i leptinová analoga (metreleptin), další GLP-1 analoga (TTP-054), agonisté melanokortikoidních receptorů (RM-493), analoga oxyntomodulinu, antagonisté neuropeptidu Y (velneperit), blokátory cannabinoidních a dalších centrálních receptorů či další inhibitory střevní lipázy (cetlistat).

Velmi blízká uvedení do praxe je molekula tesofensinu (9) – inhibitor zpětného zachytu noradrenalinu, dopaminu a serotoninu, byl zprvu zkoušen jako možné léčivo pro Parkinsonovu a Alzheimerovu chorobu. Váhuový úbytek je až 15 kg za rok a probíhají již studie fáze 3.

Velmi perspektivní se zdá být biologická léčba obezity podáváním protilátek blokujícími hormony, cytokiny či receptory. Bimagramab je monoklonální protilátka vyvíjená pro léčbu obezity a časté komplikace metabolického syndromu – sarkopenie (10)

Glutazumab (11) je kombinovaná blokační i stimulační protilátka proti receptoru GLP-1/anti-GLP-1R redukující hmotnost. Vyvíjeny jsou i protilátky proti receptoru FGF 21 s komplexním efektem na obezitu a složky metabolického syndromu (12)

Mnoho studií probíhá s molekulami, které jsou kombinací peptidů efektem GLP-1, glukagonu a dalších inkretinů.

Velmi pravděpodobně se uplatní i cílená léčba obezity, kdy na podkladě genetické analýzy budeme aplikovat léky vhodné pro konkrétního pacienta (13).

Závěr

Jak bylo uvedeno, lze dnes k redukci hmotnosti vybírat ze 4 antiobezitiků a u diabetiků z téměř 10 látek, po kterých byla prokázána redukce hmotnosti. S ohledem na úhradu pojišťovnou je dnes léčba obézního diabetika bezproblémová, pokud má HbA_{1c} nad 60 mmol/mol. Podle celosvětově

Komorbidity spojené s nadváhou a obezitou ohrožují a omezují život pacientů.² S VYŠŠÍM BMI STOUPÁ RIZIKO KOMORBIDIT²

- Příčinou neúspěšného hubnutí jsou často nezvladatelné chutě.^{3,4}


Mysimba[®]
(naltrexone HCl/bupropion HCl)
8 mg / 90 mg • tablety s prodlouženým uvolňováním

Mysimba **zvyšuje šanci**
na úspěšné hubnutí,
omezuje hlad a potlačuje
nezvladatelné chutě.^{1,5}



CENTRUM
ODMĚNY



CENTRUM
HLADU

Zkrácené informace o přípravku - MYSIMBA 8 mg/90 mg TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM

Název: Mysimba 8mg/90 mg tablety s prodlouženým uvolňováním. **Složení:** Jedna tableta obsahuje naltrexoni hydrochloridum 8 mg, což odpovídá naltrexonum 7,2 mg, a bupropioni hydrochloridum 90 mg, což odpovídá bupropionum 78 mg. **Indikace:** Přípravek je indikován jako doplněk k dietě se sníženými obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) s počátečním indexem tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI) > 30 kg/m² (obezita) nebo ≥ 27 kg/m² až < 30 kg/m² (nadváha) za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (např. diabetes 2. typu, dyslipidemie nebo kontrolovaná hypertenze). Léčba přípravkem musí být přerušena po 16 týdnech, pokud pacient neztratí alespoň 5 % své původní tělesné hmotnosti. **Dávkování a způsob podání:** Po zahájení léčby by dávka měla být zvyšována v průběhu 4 týdnů následovně: Týden 1: Jedna tableta ráno; Týden 2: Jedna tableta ráno a jedna tableta večer; Týden 3: Dvě tablety ráno a jedna tableta večer; Týden 4 a dále: Dvě tablety ráno a dvě tablety večer. Maximální denní dávka přípravku Mysimba jsou dvě tablety 2x denně v celkové dávce 32 mg naltrexon-hydrochloridu a 360 mg bupropion-hydrochloridu. Naltrexon/bupropion by má být s opatrností používán u pacientů nad 65 let a není doporučen u pacientů nad 75 let. Perorální podání. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se přednostně užívají s jídlem. Tablety se nesmí žvýkat, kousat ani dřít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku; pacienti s nekontrolovanou hypertenzí; pacienti s aktuálním záchvatovitým onemocněním nebo epileptickými záchvaty v anamnéze; pacienti podstupující akutní vysazení alkoholu nebo benzodiazepinů; pacienti s anamnézou bipolární poruchy; pacienti užívající souběžnou léčbu obsahující bupropion nebo naltrexon; pacienti se současnou nebo předchozí diagnózou bulimie nebo anorexie nervosa; pacienti v současné době závislí na chronicky podávaných opioidech nebo opioidních agonistech (např. methadon) nebo u pacientů s akutním vysazením opioidů; pacienti užívající současně podávané inhibitory monoaminooxidázy. Mezi vysazením IMAO a zahájením léčby kombinací naltrexon/bupropion by mělo uplynout minimálně 14 dnů; Pacienti s těžkou zvýšenou funkcí jater; pacienti s terminálním selháním ledvin nebo těžkou poruchou funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Sebevražda a sebevražedné chování: Metaanalýza placebem kontrolovaných studií s antidepresivy u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko sebevražedného chování při užívání antidepresiv u pacientů mladších než 25 let. Důkladné sledování pacientů, zejména pacientů s vysokým rizikem sebevražedného chování, by mělo doprovázet léčbu kombinací naltrexon/bupropion především na začátku léčby a při změně dávkování. Záchvaty: Je třeba zvýšené opatrnosti při předepisování kombinace naltrexon/bupropion u pacientů s predispozičními faktory, které mohou zvýšit riziko záchvatů, zahrnujících: anamnézu poranění hlavy; nadměrnou konzumaci alkoholu nebo závislost na kokainu nebo stimulantech; vzhledem k tomu, že léčba naltrexonem/bupropionem může mít za následek snížení hladiny glukózy u pacientů s diabetem, má se dávka inzulínu anebo perorálních antidiabetických léčivých přípravků posoudit, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie, která může predisponovat pacienty k záchvatu; současné podávání léčivých přípravků, které mohou snížit práh pro vznik záchvatu, zahrnující antipsychotika, antidepresiva, antimarkaria, tramadol, theofylin, systémové steroidy, chinolony a sedativní antihistaminika. Pacienti užívající opioidní analgetika; podávání přípravku pacientům podstupujícím chronickou léčbu opioidy je kontraindikováno. Alergické reakce: V klinických studiích s bupropionem byly hlášeny anafylaktoidní / anafylaktické reakce. Laktóza: Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami intolerance galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat. **Interakce:** Bupropion je metabolizován na svůj hlavní aktivní metabolit hydroxybupropion především cytochromem P450 CYP2B6; proto existuje potenciál pro interakce při současném podávání s léčivými přípravky, které indukují nebo inhibují CYP2B6. Přestože není metabolizován izoenzymem CYP2D6, bupropion a jeho hlavní metabolit hydroxybupropion inhibují CYP2D6 dráhu a existuje možnost ovlivnění léčivých přípravků metabolizovaných CYP2D6. Souběžné podávání bupropionu s léky, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP2D6, mezi které patří určitá antidepresiva (SSRI a mnoho tricyklických antidepresiv, např. desipramin, imipramin, paroxetin), antipsychotika (např. haloperidol, risperidon a thioridazin), beta-blokátory (např. metoprolol) a antiarytmika typu 1C (např. propafenon a flekainid), se má provádět s opatrností a mělo by se zahájit na spodní hranici dávkového rozsahu souběžně podávaného léčivého přípravku. **Těhotenství a kojení:** Naltrexon / bupropion by neměl být užíván během těhotenství nebo u žen, které se v současnosti pokoušejí otěhotnět. Naltrexon / bupropion by neměl být používán během kojení (vylučuje se do mateřského mléka). Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility při kombinovaném použití naltrexonu a bupropionu. **Nežádoucí účinky:** Závažné nežádoucí účinky zahrnují: sebevražedné myšlenky a deprese, záchvaty, erythema multiforme a Stevensův-Johnsonův syndrom, rhabdomyolýza. Další velmi časté nežádoucí účinky zahrnují: Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, zácpa, bolest hlavy. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou: úzkost, závrať, pocit závratě, Tremor, potíže se spánkem, dysgeúzie, sucho v ústech, potíže s koncentrací, pocit únavy a ospalosti, Tinnitus, rychlá nebo nepravidelná srdeční akce, návaly horka, zvýšený krevní tlak, bolest v břiše, hyperhidróza, vyrážka, pruritus, alopécie, podrážděnost, pocit nervozity. **Držitel registračního rozhodnutí:** Orexigen Therapeutics Ireland Limited, Dublin 2, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/988/001 **Balení dostupné na trhu:** 112 tablet. **Datum revize textu:** Červenec 2020. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Uplnou informaci o přípravku získáte na adrese:** PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Další informace jsou dostupné na vyžádání.

REFERENCE:

- 1) SPC Mysimba, datum poslední revize červenec 2020
- 2) Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289(1):76-79.
- 3) Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. Int J Obes (Lond). 2015;39(8):1188-1196.
- 4) Reichelt AC, Westbrook RF, Morris MJ. Integration of reward signalling and appetite regulating peptide systems in the control of food-cue responses. Br J Pharmacol. 2015;172(22):5225-5238.
- 5) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2008;363(1507):3191-3200.


PharmaSwiss
Choose More Life

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, Praha 7 170 00
Tel.: +420 234 719 600, E-mail: czech.info@bauschhealth.com
www.pharmaswiss.cz


OREXIGEN[®]

Mysimba[®] is a registered trademark of Nalproprion Pharmaceuticals LLC
© 2020 Nalproprion Pharmaceuticals LLC
MYS-0198-001 10/20



uznávaného algoritmu (14) léčby diabetu je ale tato léčba indikována u diabetiků 2. typu zcela bez ohledu na HbA_{1c}. Snad bude tato indikace možná na úhradu pojišťovnou i u nás.

U nediabetiků je situace složitější a léčbu všemi 4 antiobezitiky si pacient u nás hradí. Léčení pacienti jsou však nejméně 3 typů:

- Pacienti, kde efekt je nepochybně zejména kosmetický.
- Pacienti s počínajícími komorbiditami, kde léčba antiobezitiky by nepochybně vedla k úspoře na zdravotním pojištění v horizontu více let.
- Pacienti se závažnými komorbiditami neschopní již podstoupit bariatrický výkon. Lékař na první pohled vidí, že vývoj obezity

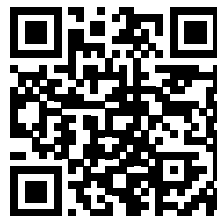
a i dalších doprovázejících onemocnění spěje k fatálnímu konci. Tito pacienti by nepochybně významně profitovali z léčby antiobezitiky. U některých těchto pacientů je možná již dnes úhrada ze zdravotního pojištění např. v Norsku či Portugalsku.

Celý svět hledá z hlediska úhrady antiobezitik jasné definování vhodných pacientů. Celkově lze očekávat, že léčba vážněji nemocných pacientů bude efektivní nejen z hlediska lidského (prodloužení života a zlepšení jeho kvality), ale i z hlediska ekonomické efektivity zdravotnictví. Proto lze očekávat tak bouřlivý vývoj antiobezitik a zvýšení jejich dostupnosti v budoucnu.

LITERATURA

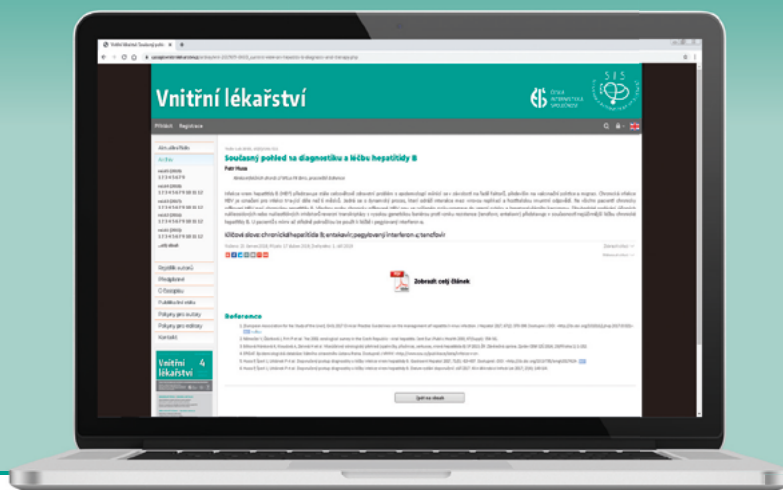
1. Svačina Š. Léčba obézního diabetika, Mladá Fronta, Praha, 2018.
2. Nissen SE, et al. Effect of Naltrexone-Bupropion on Major Adverse Cardiovascular Events in Overweight and Obese Patients With Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 315(10): 990–1004.
3. Svačina Š. Obezitologie a teorie metabolického syndromu, Triton, Praha 2015.
4. Svačina Š. Antidiabetika – historie, současnost a perspektivy. Axonite, Praha, 2016.
5. Svačina Š. Semaglutid – zlom v léčbě obezity *Acta medicae*, 2020; (1) 1: 37–39.
6. Astrup A, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374: 1606–1616.
7. Sangeeta P Bhat, Current Drug Targets in Obesity Pharmacotherapy – A Review *Curr Drug Targets*. 2017; 18(8): 983–993.
8. Gitanjali Srivastava, Caroline Apovian 2Future Pharmacotherapy for Obesity: New Anti-obesity Drugs on the Horizon. *Curr Obes Rep* 2018; 7(2): 147–161.
9. Nicholas T Bello, Matthew R. Zahner Tesofensine, a monoamine reuptake inhibitor for the treatment of obesity *Tesofensin Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10(10): 1105–1116.
10. Garito T, et al. Bimagrumb improves body composition and insulin sensitivity in insulin-resistant individuals. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(1): 94–102.
11. Caina Li. Glutazumab, a novel long-lasting GLP-1/anti-GLP-1R antibody fusion protein, exerts anti-diabetic effects through targeting dual receptor binding sites *Biochem Pharmacol* 2018;150:46–53.
12. Wu AL, et al. Amelioration of type 2 diabetes by antibody-mediated activation of fibroblast growth factor receptor 1. *Sci Transl Med*, 2011; 3(113): 113.
13. Locke AE, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology *Nature* 2015; 518(7538): 197–206.
14. Davies MJ, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2669–2701.

Navštivte web Vnitřního lékařství



www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

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



Fyzická aktivita v léčbě obezity v praxi

Martin Matoulek¹, Natálie Cibulková^{1,2,3}, Ondřej Kádě¹, Marcela Hašpíková⁴

¹3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN Praha

²FTVS Praha – Katedra zdravotní TV a tělovýchovného lékařství, Praha

³3. klinika rehabilitačního lékařství 1. LF UK a VFN Praha

⁴ORP centrum, Praha

Fyzická aktivita je nedílnou součástí léčby obezity. Až překvapivě i mezi zdravotníky přetrvává hodnocení léčby obezity pouze na základě hmotnostního poklesu. Léčba obezity není však jen prosté snižování hmotnosti, ale především léčba přidružených onemocnění, jako hypertenze, diabetes, dyslipidemie apod. Jen velmi zřídka je hodnocena fyzická zdatnost, ačkoliv ta nejlépe predikuje budoucnost a snižuje mortalitu ze všech příčin. Jedná se především o kardiovaskulární onemocnění, kde se ukazuje, že parametr VO_{2max} je nejsilnějším prediktorem nejen kardiovaskulární mortality. Specifika preskripce fyzické aktivity pak s sebou přináší přítomnost nejen diabetu, hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění, ale i artrózy nosných kloubů, event. absolvování bariatrické operace. K objektivizaci fyzické aktivity včetně subjektivních příznaků je vhodné využít moderních metod telemedicíny, která je tak budoucností při léčbě nejen obezity.

Klíčová slova: obezita, fyzická aktivita, fyzická zdatnost, diabetes, hypertenze, artróza, bariatrické operace, telemedicina.

Physical activity in the treatment of obesity in practice

Physical activity is an integral part of the obesity treatment. Curiously, even among health professionals, the evaluation of obesity treatment persists only based on weight loss. However, the treatment of obesity is not only a simple weight loss, but above all the treatment of associated diseases such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, etc. Physical fitness is very rarely assessed, although it best predicts the future and reduces mortality from all causes. It is mainly a cardiovascular disease, where it is shown that the parameter VO_{2Max} is the strongest predictor of not only cardiovascular mortality. The specifics of the prescription of physical activity bring with it the presence not only of diabetes, hypertension and cardiovascular diseases, but also osteoarthritis, possibly undergoing bariatric surgery. To objectify physical activity, including subjective symptoms, it is appropriate to use modern methods of telemedicine, which is the future in the treatment of not only obesity.

Key words: obesity, physical activity, physical fitness, diabetes, hypertension, osteoarthritis, bariatric surgery, telemedicine.

Fyzická aktivita je nedílnou součástí, ale přesto často podceňovanou metodou v léčbě nejen obezity. Stále mnoho zdravotníků hodnotí léčbu pouze podle absolutního poklesu hmotnosti, zatímco mortalita je dána především výskytem přidružených onemocnění a jejich kompenzací. Ještě lépe hodnotí prognózu z hlediska mortality fyzická zdatnost hodnocená parametrem VO_{2max} , která nejlépe charakterizuje funkční stav. Při jeho zvyšování dochází nepřekvapivě ke zlepšení jak většiny onemocnění doprovázejících obezitu, tak snížení obezity samotné. Ale především dochází ke snížení mortality ze všech příčin, včetně nejčastěji přítomných nádorů spojených s obezitou (kolorektální karcinom, gynekologické nádory atd.) (1). Přestože efekty fyzické aktivity jsou

známé a díky v posledních 30 letech popisovaným myokinům i takřka dokonale vysvětleny, stále se do praxe efektivní preskripce dostává jen velmi pozvolna. Možná je to i tím, že nejen pacienti nevyčkají na efekty, které se dostávají někdy až po několika týdnech či měsících řízené, ale hlavně pravidelné fyzické aktivity.

Efekt fyzické aktivity

Efekt fyzické aktivity lze pozorovat již od samotného začátku, tedy od minut, po dny až měsíce. Zvýšení fyzické zdatnosti, které lze očekávat až po několika měsících pravidelné fyzické aktivity, je nejsilnějším prediktorem nejen kardiovaskulární mortality, ale také například onko-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D., martin.matoulek@lf1.cuni.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 483–488

Článek přijat redakcí: 30. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 6. 11. 2020

logických onemocněních v dlouhodobém horizontu (CITACE). Zatímco vedlejším projevem vzestupu zdatnosti je i pokles hmotnosti, opačně to neplatí. Pokles hmotnosti pouze redukční dietu, který nevede k významnému vzestupu zdatnosti, zlepšuje sice přechodně metabolické parametry, ale dlouhodobý efekt je nejistý. Účinky fyzické aktivity lze rozdělit na okamžité, resp. krátkodobé (hodiny a dny), střednědobé (týdny) a dlouhodobé (měsíce) podle doby, při které lze tyto efekty pozorovat (podrobněji viz tabulka 1). Protože většina lidí sleduje především pokles hmotnosti, nepřikládá krátkodobým změnám význam. V praxi se ale ukazuje, že monitorované parametry mohou být velmi motivační pro pokračování ve fyzické aktivitě, protože se mění rychleji než samotná hmotnost. Tím podpoří další pokračování fyzické aktivity. Zvláště u diabetiků pokles lačných glykemií po 2–3 dnech fyzické aktivity zlepšuje další adheenci k fyzické aktivitě. A naopak zhoršení glykemií při fyzické aktivitě o vysoké intenzitě často vede ke zbytečně předčasnému ukončení programu, resp. k jeho vyhodnocení ze strany pacienta jako nevhodného typu léčby. Ke zhoršení však může dojít při fyzické aktivitě v přítomnosti např. respirační nebo močové infekce, kdy dochází k velkému zhoršení inzulínové rezistence a i běžná fyzická zátěž se může stát vysokou. Ještě rychleji nastávají změny u krevního tlaku, kdy fyziologicky dochází k poklesu krevního tlaku ihned po ukončení tělesné zátěže (blíže viz fyzická aktivita a hypertenze). Po prvních dvou až třech týdnech dochází ke zlepšení tolerance zátěže, snížení množství tělesného tuku, které většinou doprovází i snížení obvodu pasu. Teprve programy založené přednostně na fyzické aktivitě trvající minimálně tři měsíce přesvědčivě vedou ke snížení glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) u diabetiků, snížení hmotnosti a zvýšení tělesné zdatnosti charakterizované zvýšením VO_{2max} . Stejně tak po této době dochází ke snížení skóre deprese a zlepšení tzv. well being syndromu (2).

Fyzická aktivita a diabetes

Pro efektivní a dlouhodobou léčbu diabetu 2. typu u pacientů s obezitou a tedy vyjádřenou s vyjádřenou inzulínorezistencí je nezbytná pravidelná fyzická aktivita. Ale už zdaleka neplatí pouze obvyklé doporučení aerobní aktivity 40–60 min obden, ačkoliv určitý efekt mít může. Stejný nebo dokonce lepších výsledků bylo dosaženo při 30 min denně střední intenzity nebo dokonce 3× 10 min denně vyšší intenzita, resp. tzv. vysokointenzivní trénink (HIT – high intensive interval training), který sice klade nejmenší časové nároky na dobu tréninkové jednotky, ale vzhledem k intenzitě by ho měl absolvovat jen pacient pod dohledem, resp. po vyloučení i němých ischemií, které u těchto pacientů nebývají zcela vzácné. Stejně tak hypertonická reakce při zátěži může být překážkou pro realizaci HIT tréninku (3). Klíčový pro dlouhodobý efekt, ale i bezpečnost fyzické aktivity diabetiků je monitoring glykemie, zvláště v prvních hodinách fyzické aktivity. Dlouhodobý efekt na glykemii a pravděpodobně i na pokles hmotnosti může souviset s inzulínovou rezistencí, která pak velmi pravděpodobně ovlivňuje i tzv. pozátěžovou termogenezi, která je závislá i na typu zátěže (4). Zatímco u diabetiků s nízkou inzulínovou rezistencí přetrvává efekt i 24–48 hodin, tak efekt u inzulínorezistentních obézních je významně kratší a u diabetiků 2. typu může přetrvávat pouze několik hodin v závislosti na intenzitě zátěže. S tím souvisí i výskyt hypoglykemií, které jsou samozřejmě kromě fyzickou aktivitou ovlivněny antidiabetickou léčbou. Rozdělení antidiabetik podle rizika hypoglykemií ukazuje tabulka 2. Ale pozor! Příznaky hypoglykemie se mohou vyskytnout kdykoliv, kdy dojde k prudkému zlepšení kompenzace, aniž by byla hypoglykemie přítomna (glykemie pod 3,3 mmol/l). Jedinou možností je pravidelný self-monitoring nejen glykemií, ale např. i jídla a pohybové aktivity. Hypoglykemie se všemi příznaky si však mohou navodit i osoby bez diabetu, resp. zcela zdravé,

Tab. 1. Očekávané efekty pohybové aktivity u obézních s diabetem

Očekávání v čase	Parametr	Změny	Popis	Význam
Krátkodobé (minuty, hodiny, dny)	Glykemie po zátěži	↓	Střední intenzita (u DM+)	Motivační
		↑↑↑↑	Vysoká intenzita (u DM+)	↓ intenzitu PA
	TK po zátěži	↓↔	Minimální riziko pro PA	Motivační
		↑↑	Přetrvává vysoký	↓ intenzitu PA
Střednědobé (týdny)	Glykemie na lačno	↓↓	Pokles lačných glykemií	Motivační (úprava terapie)
	Obvod pasu	↓↓	Snížení viscerálního tuku	Motivační + metabolické změny
	Tolerance zátěže	↑↑	Stejná zátěž je vnímaná jako lehčí	Umožní zvýšit bezpečně tréninkovou intenzitu
	% tělesného tuku	↓	Změna poměru FFM/FM	Motivační, ale i prognostický parametr
Dlouhodobé (měsíce)	Hmotnost	↓	Pokles hmotnosti většinou jednotky kg při zachování energetického příjmu	
	HbA_{1c}	↓↓	Zlepšení dlouhodobé kompenzace DM	Prognostický parametr
	Zvýšení fyzické zdatnosti	↑	Zvýšení fyzické zdatnosti (parametr VO_{2max})	Prognostický parametr
	Úprava lipidového spektra	↓	LDL cholesterol	↓ rizika KVO
	Well being sy	↑	HDL	Zvýšení o 1% snižuje o 2–3 % výskyt KVO
↓↓		Triglyceridy	↓ steatózy jater	
↑		Zlepšení psychiky, vnímání, zvýrazněné u osob s pohybovou anamnézou	Motivační, zvýšení compliance s dietou	

pokud budou mít před delší pohybovou aktivitou stravu s vysokým obsahem sacharidů a vysokým glykemickým indexem. Klíčem pro dlouhodobý efekt nejen fyzické aktivity a zlepšení diabetu se ukazuje být selfmonitoring, což jsme opakovaně potvrdili u diabetiků 1. typu (5) a je předpoklad, že podobné to bude i u diabetiků 2. typu.

Fyzická aktivita a hypertenze

Fyzická aktivita hraje velkou roli i v léčbě a prevenci hypertenze. Z literatury je známo, že řízená fyzická aktivita snižuje krevní tlak cca o 2–7 mmHg, dokonce i u osob s normálním krevním tlakem. Většina intervenčních studií je však pouze několikaměsíční a problém nastává s adherencí k pohybové aktivitě po studii. Zdá se, že klíčem může být celková a fyzická aktivita během dne, kdy koreluje pokles krevního tlaku s celkovým množstvím kroků za den (6). Naopak se ukazuje, že obvyklé doporučované fyzické aktivity podle obecných zásad nemají skoro žádný efekt na krevní tlak, či metabolické parametry, protože dochází k jen mírnému navýšení fyzické aktivity (7). Nicméně jsme již v minulosti prokázali i na českých datech, že „sportující“ osoby mají významně nižší výskyt hypertenze než nesportující se stejným BMI (8). Stejně tak i v dalších studiích tento vztah množství fyzické aktivity a výskytu hypertenze byl potvrzen, ale více vyjádřen u mužů (9). Nicméně se ukazuje, že zásadní je pravidelnost a kontrola, k čemuž se dají využít i moderní prvky telemedicíny stejně jako u diabetu. Přesto se největší efekt na krevní tlak ukazuje po prvních třech měsících a v delší době je již nižší, možná i díky menší adherenci k programům (10).

Doporučení a preskripce v praxi

Pro doporučení a preskripci stále platí zkratka FITT – F – frekvence, I – intenzita, T – trvání aktivity, T – typ fyzické aktivity. To jsou základní vlastnosti při preskripci, které bychom měli vždy dodržovat.

Frekvence

V prevenci obezity je prokázáno 30 min fyzické aktivity denně, resp. 150 min aktivity o střední intenzitě týdně. Je nepochybné, že tato data vycházejí z dotazníkových šetření, kde se na tom shoduje většina evropských i amerických doporučení. Pro zvýšení zdatnosti, které je klíčem ke zlepšení prognózy, je nezbytné mít „tréninkovou“ jednotku alespoň obden.

Intenzita

Obvyklá doporučení vycházejí často z výpočtů tréninkové tepové/srdeční frekvence (55–85 % predikované maximální tepové/srdeční frekvence). Jakékoliv výpočty ale nedávají příliš smysl, protože jsou zatíženy velkou chybou i díky variabilitě TF/SF_{Max} v populaci i u zdravých osob. Stejně tak doporučované rozpětí je vysoké. Jistě platí 220 – věk pro výpočet maximální tepové/srdeční frekvence (TF/SF_{max}), ale to platí např. pro běh s vysokou variabilitou normy 220 – věk ± 15 –20 tepů/min. Pro kolo je lépe počítat 210 – věk a pro jiné aktivity to může být jinak v závislosti zapojení množství svalových skupin. A toto se týká jen zdravých jedinců. Pokud do hry vstupuje farmakoterapie ovlivňující srdeční frekvenci nebo dokonce neuropatie u diabetiků, výpočty jsou zcela nesmyslné, resp. nepoužitelné v praxi.

Velmi dobrou pomůckou pro praxi je Borgova škála subjektivní zátěže, kterou využívají prakticky všechna centra, která se věnují preskripci pohybových aktivit nemocných pacientů (Tab. 3). Pokud je použita při zátěžovém testu, který není třeba v těchto případech provádět do maxima, ale slouží k preskripci bezpečně, ale efektivní intenzity, a je současně měřen krevní tlak, můžeme odečíst tepovou/srdeční frekvenci při slovním vyjádření „poněkud těžké“. Pro další preskripci je důležitá i hodnota krevního tlaku, která může v přítomnosti hypertenické reakce na zátěž vést pro prvních 4–6 týdnů k preskripci fyzické aktivity s nižší intenzitou (dle Borga 9–11), než bychom doporučili při fyziologickém zvýšení krevního tlaku korelující se zátěží. Po adaptaci lze intenzitu postupně zvyšovat za monitoringu TF/SF a event krevního tlaku.

Rozhodnutí o intenzitě, tedy zda aerobní, HIT trénink, odporový, třeba i s prvky silového tréninku, zaleží nejen na přidružených onemocněních, ale také na dostupnosti odborného vedení programů fyzické aktivity a třeba i monitoringu biologických parametrů během zátěže a po ní (krevní tlak, srdeční/tepová frekvence, glykemie apod.). K tomu dnes slouží moderní prvky telemedicíny (chytré hodinky, náramky, glukometry s mobilními aplikacemi, glukózové senzory), jejichž měření se stále více zpřesňuje. Pro běžnou praxi pak tyto pomůcky zvyšují efekt pohybové aktivity.

Trvání

Neexistuje přesný konsenzus, většina doporučení se shoduje na minimu 150 min/týden střední intenzity fyzické aktivity, ačkoliv je zřejmé, že další navýšení dále zlepšuje prognózu. Doba trvání je pak odvislá od intenzity, kde se ukazuje, že minimum je při HIT tréninku cca 20–30 min/lekcí, u nižších intenzit je pochopitelně doba pro prokázání účinku delší.

Tab. 2. Riziko hypoglykemií při fyzické aktivitě

Deriváty sulfonyurey	Vysoké
Glinidy	Nízké/střední
Biguanidy (metformin)	Nízké
Gliptiny	Nízké
Thiazolidiony	Nízké
Glifloziny	Nízké
Analogy GLP 1	Nízké
Inzulin	Vysoké

Tab. 3. Borgova škála subjektivního vnímání zátěže

6	Minimální
7	Velmi, velmi lehké
8	
9	Velmi lehké
10	
11	Docela lehké
12	
13	Poněkud lehké
14	
15	Těžké
16	
17	Velmi těžké
18	
19	Velmi, velmi těžké
20	Maximální

Typ

Často podceňovaná vlastnost, která bývá v doporučeních pomocí CTRL-C a CTRL-V přenášena pro všechny stejně, vede k tomu, že obézní pacienti shledají „odborná“ doporučení po právu nereálná. Jízda na kole u pacienta 150 kg a více, aerobní zdatnost na úrovni 60–70 % TF/SF_{Max} při užívání léků ovlivňujících srdeční frekvenci, chůze nordic walking při artróze nosných kloubů vyšších stupňů jsou obvyklé chyby, které lze nejčastěji nalézt v doporučování fyzické aktivity.

Před započítáním preskripce fyzické aktivity u obézních je také vždy třeba zvážit potřebu zátěžového testu k minimalizování rizik, což ale většinou v praxi není nezbytné. Potřeba testu, očekávaný efekt, výběr typu fyzické aktivity u pacientů stratifikovaných podle BMI a přítomnosti přidružených onemocnění v závislosti na věku jsou shrnuty v tabulkách 4 a 5. Fyzická aktivita je nedílnou součástí komplexní léčby, i proto v tabulkách 4 a 5 jsou uvedeny další metody, jako farmakoterapie nebo bariatrie, protože nemá smysl dlouho odkládat dnes efektivní farmakoterapii či bariatrické výkony.

Specifika preskripce fyzické aktivity u obézních s vyšším stupněm obezity

Aktivita a artróza

Zvýšená mechanická zátěž u obézních na nosné klouby i osový skelet vede k jejich chronickému přetěžování a prohlubování degenerativních změn kloubního aparátu. S artrózou spojená bolestivost může být významnou limitací při plnění doporučení k fyzické aktivitě.

Pacienti se ocitají v bludném kruhu symptomů a bolesti a omezením pohybu, ale na druhou stranu omezení pohybu v kloubu zhoršuje dlouhodobě jeho hybnost.

Je prokázáno, že u obézních pacientů s artrózou kolenních kloubů vede již redukce 10 % hmotnosti v průběhu 6 měsíců, tedy rychlejší než je doporučované u běžné populace, k úlevě od bolesti, zlepšení rozsahu pohybu i chůze. Redukční režim však nemůže být omezen pouze na dietní intervenci, ale měl by být veden zejména za účelem zvyšování fyzické zdatnosti a svalové síly. Dosažený úbytek hmotnosti pak mnohem lépe motivuje pacienty k dlouhodobějšímu udržení režimu a pokračování ve fyzické aktivitě (11). I přes pokročilou degenerativní změnu, resp. právě kvůli ní je tedy potřeba pečlivě volit optimální intenzitu, ale především typ zátěže.

Obecně platí, že při volbě typu zátěže pacienti profitují jak z tzv. kardiotréninku – tedy aerobní zátěže, tak z odporových cvičení, jejichž cílem je udržení či navýšení aktivní svalové hmoty. Artróza nosných kloubů v důsledku obezity bývá často spojena i s decentrací kloubů, přetěžováním vazivově-svalového aparátu a svalovou dysbalancí. Při nesprávně zvoleném typu zátěže mohou tyto chybně nastavené posturální a fyzické stereotypy dále progredovat a vyústit naopak v časnější potřebu chirurgické intervence. Více než u jiných onemocnění je potřeba zařadit do tréninkové jednotky i následné protažení s cílem korigovat svalové dysbalance způsobené nerovnoměrným zatížením v důsledku rozložení tělesných kompartmentů. Naopak pokud se podaří nastavit zátěž adekvátně, je prokázáno, že kromě úlevy od bolesti dochází i ke zlepšení popisované ztuhlosti a stability kloubů, jež v konečném důsledku do-

Tab. 4. Postupy léčby obezity jejich efektivita u osob do 65 let

BMI (kg/m ²)	Přidružené nem (DM, HTN, ICHS...)	Léčba	Význam	Zátěžový test	Specifika	
do 35	PN+	Dieta	+++		Běžná redukční	
		Pohyb	+++	ANO	AE/O dle testu	
		Farmakoterapie	+++			
	PN -	Bariatrie	+/-			SG/PL/B
		Dieta	++			Běžná redukční
		Pohyb	+++	NE		AE/O
		Farmakoterapie	++			
	Bariatrie	-				
nad 35 a do 40	PN+	Dieta	+++		Běžná redukční	
		Pohyb	+++	ANO	AE/ dle testu	
		Farmakoterapie	+++			
	PN -	Bariatrie	++			SG/BY/PL/B
		Dieta	+++			Běžná redukční
		Pohyb	+++	NE		AE/O
		Farmakoterapie	+++			
	Bariatrie	+/-			SG/PL/B	
nad 40	PN+	Dieta	+++		RED + VLCD	
		Pohyb	++	ANO	AE/O–TYP	
		Farmakoterapie	+++			
	PN-	Bariatrie	+++			SG/BY/BPD/PL/B
		Dieta	+++			RED + VLCD
		Pohyb	+++	NE		O/AE – TYP
		Farmakoterapie	+++			
	Bariatrie	++			SG/BY/PL/B	

AE – aerobní cvičení, BY – gastrický bypass, DM – diabetes mellitus, HTN – hypertenze, O – odporový trénink, PL – plikace žaludku, PN – přidružená onemocnění, RED – redukční dieta, SG – sleeve gastrectomie, VLCD – very low calory diet

volují pacientům vést opět aktivnější život, ale mají i své psychosociální důsledky ve smyslu „well being“ (12). Nicméně do preskripce fyzické aktivity u obezných pacientů s artrózou je často nezbytné zapojit rehabilitačního lékaře, resp. fyzioterapeuta.

Fyzická aktivita a bariatrické operace

U pacientů s vyšším stupněm obezity však nemá smysl čekat na efekt konzervativní terapie. Není-li kontraindikace, je třeba uvažovat o bariatrických výkonech, které suverénně nejvíce zlepšují životní prognózu. Po bariatrické operaci se sice může začít s pohybovou aktivitou hned následující den po operaci, kdy se jedná však především o vertikalizaci a následnou chůzi. S více zatěžující pohybovou aktivitou, kterou je myšleno i v každodenním životě například přenášení těžších břemen, by se mělo vyčkat 4 až 6 týdnů po operaci. Po této době se pacienti mohou účastnit i odporových cvičení, avšak ideálně pod vedením fyzioterapeuta.

Po bariatrické operaci dochází k rychlému a velkému úbytku hmotnosti. Současně také ale dochází k významnému úbytku aktivní tělesné hmoty (svalů), a to z 30–50 % celkové hmotnosti těla, což vede ke změnám držení těla, případně k zvýšení bolestí fyzického aparátu, které může být akcentováno i vlivem změnou pohybových stereotypů.

Nejvhodnějším typem fyzické aktivity však zůstává chůze event. s nordic walking holemi, kde se oproti běžné chůzi zapojuje více svalových skupin trupu a horních končetin. To má za následek vyšší výdej energie při zdánlivě stejném typu fyzické aktivity.

Při preskripci fyzické aktivity je důležité posoudit a věnovat pozornost pacientovým preferencím, motivaci a připravenosti a následně důsledně a kontrolovat zvláště provádění cviků. Kromě zhoršení bolestí totiž hrozí častější výhřez meziobratlové ploténky při velkých a rychlých změnách hmotnosti, změnou stereotypů a neadekvátním zatížení. Je třeba si také uvědomit, že pacienti, ačkoliv úspěšně redukuje po bariatrických operacích, mají psychosociální bariéry při cvičení, včetně nízkého sebehodnocení a motivace ke cvičení a sociálního stigma, což souvisí nejen s přítomností obezity, ale i velkými převisy kůže, které mohou dále zhoršovat podmínky k provozování fyzické aktivity (13). Doporučené programy mohou být jak odporové cvičení (14), tak aerobní tréninky a mohou být prováděny jak individuálně nebo ve skupinách (15). Skupinové jsou však často velmi užitečné pro udržení úrovně motivace a pro podporu dodržování programů.

Řízená fyzická aktivita by měla být zaměřena především na zvýšení, resp. udržení svalové hmoty, snížení bolestivých stavů fyzického aparátu, zlepšení stability těla, korekci postury a držení těla. Nejsou žádoucí dlouhé výdrže ve statických polohách, jako je například „plank“, při kterém dochází spíše k přetěžování svalového systému z důvodu vysoké náročnosti cviku pro tuto populaci a zatížení bederní oblasti páteře prominencí břišní stěny. Omezovat by se ze začátku mělo zařazení chůze po schodech, na stepper, která vede k nadměrnému zatížení nosných kloubů. Po dostatečné redukci hmotnosti a při absenci bolestí není nutné výstupy omezovat.

LITERATURA

1. Barry VW, et al. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2014; 56(4): 382–390.
2. Matoulek M, et al. Modulation of Energy Intake and Expenditure Due to Habitual Physical Exercise. *Curr Pharm Des*, 2016; 22(24): 3681–3699.

Telemedicína

Telemedicína v obezitologii zahrnuje především sledování stravovacích a pohybových návyků na dálku. Aplikací k záznamu jídelníčku je nepochybně hodně, pro naši praxi se osvědčuje česká aplikace Kalorické tabulky, jejíž zjednodušená verze je pro pacienty zdarma. Mnohem rozmanitější nabídka je při monitorování fyzické aktivity. Vývoj zařízení monitorujících různé biologické parametry je velmi rychlý a v současné době jsou dostupné desítky typů chytrých hodinek, náramků či aplikací v mobilním telefonu, které dokáží poměrně přesně zaznamenávat nejen základní, pohybovou činnost, jakou jsou kroky za den, resp. za hodinu, ale také další sportovní aktivity za monitorování dalších biologických parametrů, jako například tepovou frekvenci, její variabilitu, tzv. stress skóre apod. V kombinaci s glukózovými senzory pak dokážeme takřka on-line monitorovat pohybovou aktivitu, stravu, ale např. i vliv stresu či dalších onemocnění na glykemii a tato data využít pak pro edukaci pacientů.

Telemedicína slouží nejen ke sběru dat a jejich vyhodnocování, ale může posloužit v případech, kdy mají pacienti horší dostupnost zdravotní péče, což se právě v současné COVID-19 době velmi dobře osvědčuje, kdy může komunikace probíhat on-line s pomocí videohovoru za současného sdílení dat terapeutem a pacientem. Studie Browna z Jižní Karolíny prokázala dokonce stejný efekt snižování hmotnosti jak u pacientů v klinické péči při osobních návštěvách, tak při využití převážně telemedicíny (16).

Z vlastní zkušenosti víme, že už samotné používání krokoměru, ať už pomocí chytrých hodinek, náramků nebo mobilního telefonu, zlepšuje adherenci a zvyšuje motivaci k fyzické aktivitě, což potvrzuje i studie Leeho (17). Výhody telemedicíny v obezitologii jsou především v možnosti monitorování pacientů, zkrácení času hospitalizace pacientů, kratší čekací doby na vyšetření, konzultace bez nutnosti osobní návštěvy a celkově v kvalitnější péči o pacienta (18). Neoddiskutovatelné jsou i výhody zefektivnění času a také nákladů na léčbu.

Vyvinuli jsme portál www.casprozdravi.cz, který umožňuje v současné době propojení nejen aplikací na monitoring jídelníčku a fyzické aktivity, ale navíc umožňuje záznam subjektivních pocitů, čímž zkracuje čas pro vyhodnocení dat. V rámci projektu DICATIL, který je řešen na 1. LF UK, je pak plánované učení SW pro predikci glykemií při plánované fyzické aktivitě nebo naopak řešení hypo- či hyperglykemií.

Ačkoliv moderní medicína přináší s sebou i efektivní a bezpečnou moderní farmakoterapii, bariatrické výkony nepochybně zcela mění léčbu obezity a diabetu 2. typu, pohybová aktivita je bez diskuzí zcela zásadní pro zlepšení dlouhodobé prognózy nejen z hlediska délky života, ale především jeho kvality.

Práce byla podpořena výzkumným projektem Q25

Univerzity Karlovy v Praze, GAUK č. 316120 a RVO VFN 64165

5. Soupal J, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care*, 2020; 43(1): 37–43.
6. Soroush A, et al. Effects of a 6-Month Walking Study on Blood Pressure and Cardiorespiratory Fitness in U.S. and Swedish Adults: ASUKI Step Study. *Asian J Sports Med*, 2013; 4(2): 114–124.
7. Sousa Junior AE, et al. Physical Activity Counseling for Adults with Hypertension: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Int J Environ Res Public Health*, 2020; 17(17).
8. Matoulek M, Svacina S, Lajka J. (The incidence of obesity and its complications in the Czech Republic). *Vnitr Lek*, 2010; 56(10): 1019–1027.
9. Stenehjem JS, Hjerkind KV, Nilsen TL. Adiposity, physical activity, and risk of hypertension: prospective data from the population-based HUNT Study, Norway. *J Hum Hypertens*, 2018; 32(4): 278–286.
10. Kruk PJ, Nowicki M. Effect of the physical activity program on the treatment of resistant hypertension in primary care. *Prim Health Care Res Dev*, 2018; 19(6): 575–583.
11. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev*, 2014; 15(7): 578–586.
12. Kanavaki AM, et al. Barriers and facilitators of physical activity in knee and hip osteoarthritis: a systematic review of qualitative evidence. *BMJ Open*, 2017; 7(12): e017042.
13. Baillot A, et al. Impact of excess skin from massive weight loss on the practice of physical activity in women. *Obes Surg*, 2013; 23(11): 1826–1834.
14. Castello V, et al. Impact of aerobic exercise training on heart rate variability and functional capacity in obese women after gastric bypass surgery. *Obes Surg*, 2011; 21(11): 1739–1749.
15. Stegen S, et al. Physical fitness in morbidly obese patients: effect of gastric bypass surgery and exercise training. *Obes Surg*, 2011; 21(1): 61–70.
16. Brown JD, et al. Description, utilisation and results from a telehealth primary care weight management intervention for adults with obesity in South Carolina. *J Telemed Telecare*, 2020; 26(1–2): 28–35.
17. Lee CH, et al. Mobile health, physical activity, and obesity: Subanalysis of a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(38): e12309.
18. Pelosi P, Gregoret C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2010; 24(2): 211–225.

KNÍŽNÍ NOVINKY



Komunikace v diabetologické praxi

Josef Štefánek, Jozefína Štefánková

Kniha si klade za cíl vysvětlit základní principy komunikace s pacienty s přihlédnutím ke specifickým diabetologické ambulanci. Poutavou a srozumitelnou formou popisuje nejčastější příčiny nedorozumění a konfliktů v každodenní praxi a nabízí i účinné nástroje k jejich prevenci a řešení. Publikace může být užitečná i těm, kteří chtějí posílit motivaci svých pacientů ke změně. Teoretické koncepty jsou doplněny četnými příklady z praxe, kauzistikami a cvičeními.

Maxdorf 2020, 136 str., barevné ilustrace, edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-673-3, Cena: 245 Kč, Formát: 140×200 mm, šitá



Těhotná v ordinaci gynekologa 2., přepracované a doplněné vydání

Tomáš Binder, Blanka Vavřínková

Prenatální péče v České republice je sice vyhrazena ambulantním gynekologům, těhotná žena se však často obrací na praktické lékaře nebo odborníky jiných oborů v situacích, kdy se domnívá, že její potíže s těhotenstvím nesouvisí, nebo o svém těhotenství neví. Pochybení lékaře, které má za následek poškození nebo smrt plodu či matky, je velmi často medializováno a veřejností vnímáno zvláště negativně.

Tato kniha by měla především napomoci praktickým lékařům orientovat se v porodnicko-gynekologické problematice natolik, aby se vyvarovali možných chyb a naopak se zbavili často až přehnaných a neodůvodněných obav z možného poškození plodu spojených se zvolenou léčbou těhotných žen. Měla by jim pomoci rozlišit situace, kdy je možné obtíže těhotné ženy řešit ve vlastní režii a kdy je třeba odeslat pacientku ke specialistovi. Od prvního vydání uplynulo již 10 let a pro trvající poptávku o tuto publikaci jsme připravili její druhé aktualizované a rozšířené vydání. V úvodu knihy jsou stručně popsány fyziologické změny v těhotenství a vývoj plodu, následuje kapitola shrnující současná pravidla prenatální péče v ČR. Podstatnou část textu tvoří kapitoly zabývající se nemocemi, které jsou v přímé i nepřímé souvislosti s těhotenstvím včetně doporučených pravidel bezpečné farmakoterapie v těhotenství a šestinedělí. V knize nechybí ani problematika návykových látek, pravidla očkování v těhotenství a praktické rady týkající se první pomoci u porodu. Závěrem jsou zodpovězeny otázky pracovní neschopnosti, mateřské a rodičovské dovolené a pracovně-právní ochrany těhotné ženy.

Maxdorf 2020, 248 str., barevné ilustrace, edice Jessenius
ISBN 978-80-7345-658-0, Cena: 395 Kč, Formát: 140×200 mm, pevná



Nezapomeňte si včas zajistit předplatné na rok 2021



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

Vnitřní lékařství

1

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

CESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

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

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 ZEPTAT 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?

Spojeme 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.casopisvnitrnilekarstvi.cz

OBJEDNÁVEJTE

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



Jak léčit obézního hypertonika?

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie Univerzita Karlova,
Lékařská fakulta v Plzni a 2. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Obezita (nejčastější metabolické onemocnění) a arteriální hypertenze (nejčastější kardiovaskulární choroba) se často vyskytují společně, což přináší velmi vysoké kardiometabolické riziko, tj. riziko aterosklerotických vaskulárních nemocí a diabetu 2. typu. Hypertenze u obézních pacientů je často rezistentní k léčbě, je sůl senzitivní a provázejí ji častěji orgánové komplikace a další onemocnění. Jsou uvedeny společné patofyziologické mechanismy obou chorob, které vedou k rozvoji makro- i mikrovaskulárních komplikací a vyplývají z nich i farmakologické přístupy v léčbě hypertenze u obézních pacientů. Kombinace inhibitoru ACE a metabolicky neutrálního diuretika indapamidu se zdá být vhodná pro zahájení léčby hypertenze u obézního pacienta.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, obezita, diuretika, antihypertenzní kombinovaná léčba.

How to treat arterial hypertension in obese patients?

Obesity (the most common metabolic disease) and arterial hypertension (the most common cardiovascular disease) are often occurring together, which brings very high cardiometabolic risk, i.e. risk for atherosclerotic vascular diseases and type 2 diabetes. Hypertension in obese patients is often resistant to drug treatment, represents the salt sensitive hypertension and many organ damages and other diseases are present. The common pathophysiological mechanisms of the both diseases are mentioned. Those mechanisms stimulate the development of macro- and micro-vascular complications and from those mechanisms arise the management of hypertension in obese patients. Combination of ACE inhibitor and metabolically neutral diuretic indapamide seems to be suitable for the pharmacological treatment of hypertension in obese patient.

Key words: arterial hypertension, obesity, diuretics, combined antihypertensive treatment.

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je nejčastější kardiovaskulární (KV) onemocnění a postihuje přibližně 40 % vyspělých populací. V české populaci postihuje cca třetinu žen a polovinu mužů ve věku 25–65 let, přičemž dramaticky narůstá ve vyšších věkových skupinách (1). Téměř 75 % hypertoniků ve vyspělých zemích světa má nadváhu nebo obezitu a téměř každý hypertonik má nějaký další metabolický rizikový faktor. V r. 2015 postihovala obezita definovaná podle body mass indexu (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ téměř 604 milionů lidí naší planety. Za posledních 10 let se zvýšila prevalence obezity v různých zemích světa o 10–40 % (2). Obezita je často asociována s dalšími chorobami včetně AH. Především abdominální (viscerální) obezita související s inzulínovou rezistencí je spojena s dyslipidemií, poruchou metabolismu glukózy a s vysokým normálním krevním tlakem (TK) nebo AH. Všechny tyto rizikové faktory, resp. onemocnění, souvisejí s rozvojem makrovas-

kulárních poškození, tj. s aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními (ASKVO), ale i s rozvojem mikrovaskulárních poškození, tj. především s rozvojem nefropatie. Obezita viscerálního typu zvyšuje riziko vzniku steatózy jater a dalších následných hepatopatií a přispívá k rozvoji syndromu obstrukční spánkové apnoe, která se dále podílí na zvyšování TK. Společný výskyt obezity a AH významně zvyšuje riziko vzniku diabetes mellitus 2. typu (DM2), srdečního a renálního selhání, řady maligních nádorů i demence (3).

Patofyziologie obezity a hypertenze

Patofyziologie současně se vyskytující obezity a AH není dosud zcela jasná, i když se intenzivně zkoumá. Ke společným patofyziologickým faktorům patří kromě genetické náchylnosti a nezdravého životního stylu zvýšená aktivita renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a sympatického nervového systému (SNS) (4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
2. interní klinika FN Plzeň, E. Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 490–493
Článek přijat redakcí: 4. 6. 2020
Článek přijat po recenzích: 24. 7. 2020

Komprese ledvin u obézních jedinců, zvýšený intraglomerulární tlak daný konstrikcí vas efferens a zvýšená reabsorpce natria vedoucí k expanzi vaskulárního volumu jsou typické změny, které vedou ke zvyšování TK u obézních pacientů (5). Na retenci natria se podílí vysoká aktivita RAAS, ke které přispívá významně také bílá tuková tkáň a její tkáňový RAAS. Tuková tkáň je po játrech druhým nejčastějším producentem angiotenzinogenu. Kromě tkáňového RAAS se tuková tkáň podílí přímo na produkci aldosteronu i tím, že produkuje faktory stimulující nadledvinky k tvorbě aldosteronu, tzv. mineralokortikoidní releasing faktory, ke kterým patří např. známý hormon tukové tkáně leptin nebo CTRP1 (complement-C1q TNF-related protein 1) (6). Aktivita RAAS prostřednictvím angiotenzinu II stimuluje centrální SNS, který se opět podílí na zvyšování TK. Hypertenze u obézních jedinců je často rezistentní a na této rezistenci se podílí právě zvýšená aktivita centrálního SNS nebo také syndrom obstrukční spánkové apnoe způsobený obezitou. Endotelová dysfunkce je označována za první stadium aterogeneze. Nejen AH, ale i tuková tkáň velmi významně koreluje s rozvojem poruchy endotelu a se zvýšenou produkcí zánětlivých cytokinů (TNF alfa, interleukin 6 aj.). Aldosteron a aktivace mineralokortikoidních receptorů v tukové tkáni (ale i v jiných orgánech) hrají důležitou roli ve stimulaci zánětlivých procesů v endotelu velkých i malých cév (7).

Z epidemiologických studií je známo, že pokles hmotnosti vede k mírnému poklesu TK, a naopak zvýšení hmotnosti vede ke vzestupu TK. Redukce hmotnosti je jedním z cílů doporučené změny životního stylu (úprava diety, zvýšení pohybové aktivity) nejen u obézních, ale i u hypertenzních pacientů. Tento pokles hmotnosti je však relativně malý a není většinou trvalý, protože adherence k doporučeným změnám ve stravování a pohybové aktivitě je velmi nízká. V metaanalýze randomizovaných kontrolovaných studií bylo prokázáno, že změnou životního stylu (dieta a pohyb) vedlo snížení hmotnosti o 5,1 kg ke snížení TK o 4,4/3,6 mmHg (8). Velmi podobných výsledků bylo dosaženo i v naší Plzeňské longitudinální primární preventivní studii ICHS u mužů středního věku v průmyslové populaci (9).

Léčba hypertenze u obézních pacientů

Základem léčby hypertenze i obezity je modifikace životních návyků, resp. změna životního stylu jak u hypertenzních, tak u obézních pacientů. Je doporučeno nekouřit, neboť je velmi dobře známo, že kouření zvyšuje jak riziko ASKVO, tak riziko rozvoje DM2 i častých malignit. V dietě je třeba

omezit především konzumaci alkoholu, kuchyňské soli, sladkostí a tučných jídel obsahujících nasycené mastné kyseliny. Obézní pacient s AH potřebuje k dosažení cílového TK více antihypertenziv než hypertenik bez obezity. Obézní pacient se méně pohybuje a více jí, a tak má vyšší příjem kuchyňské soli, což přispívá ke zvýšené aktivitě SNS i k rezistenci na léčbu antihypertenzivy. Velký distribuční prostor a častější hepatopatie (steatóza jater u obézních) a nefropatie (hyperfiltrace, zhoršená natriureza) jsou dalšími překážkami v účinné léčbě AH u obézních. Chybí však velké prospektivní studie, ve kterých by byli sledováni pacienti s obezitou a AH a ve kterých by se sledovala nejen účinnost léčby, ale i její vliv na nemocnost a úmrtnost. Není ani dostatek studií, které by hledaly vhodné kombinace antihypertenzních léků s různými strategiemi léčby obezity, aby se dosáhlo významného snížení rizika komplikací u obézních pacientů s AH. Proto ani poslední Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu AH z r. 2018 nezmiňují strategii léčby u obézních pacientů, ale odkazují na společné stanovisko Evropských odborných společností pro hypertenzi a studium obezity z r. 2012 (10).

Podle současných doporučených postupů léčby hypertenze se má zahajovat antihypertenzní léčba dvojkombinací léků, a to nejlépe fixní kombinací, aby se zvýšila adherence k léčbě. U obézního hypertonika by se mohla zvolit nejčastější kombinace, tj. inhibitor ACE s blokátorem kalciových kanálů (BKK) nebo kombinace inhibitoru ACE s diuretikem (Schéma 1) (11).

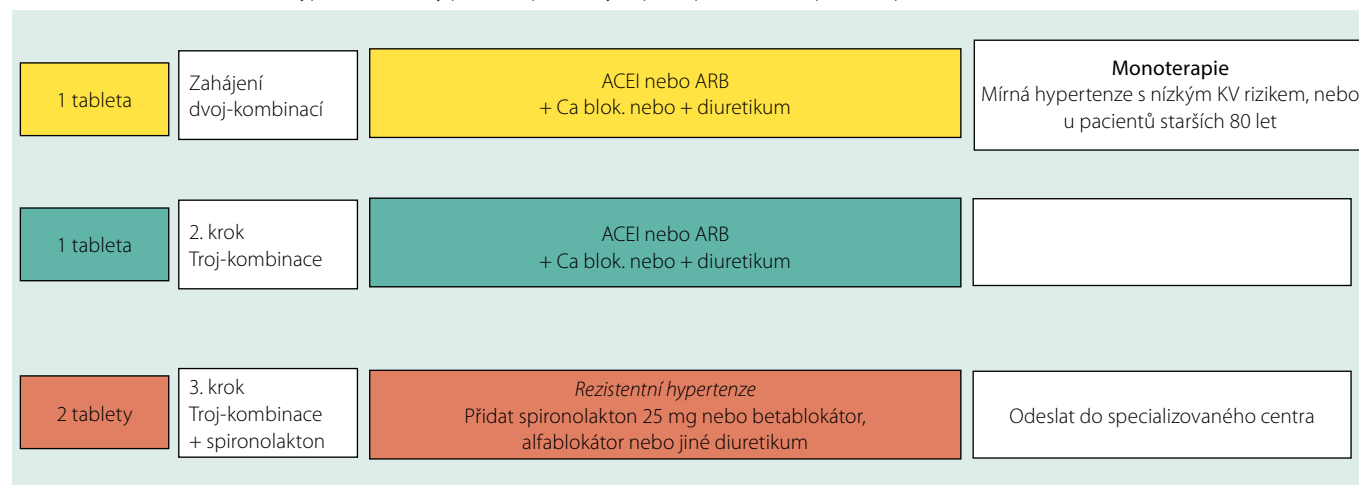
V případě diuretika by se mělo u obézních pacientů, kteří mají řadu metabolických rizikových faktorů a vysoké riziko rozvoje DM2, upřednostnit diuretikum metabolicky neutrální.

Doporučené postupy pro léčbu hypertenze kladou důraz na dosažení cílového TK do 3 měsíců po zahájení farmakoterapie. U obézních pacientů je cílová hodnota TK podobná jako u pacientů bez obezity. U mladších pacientů (do 65 let věku) by měl být cílový TK pod 140/90 a podle tolerance i pod 130/80, zvl. je-li přítomen metabolický syndrom nebo DM, avšak ne pod 120/70 mmHg. U starších pacientů nad 65 let věku záleží na individuální snášenlivosti léčby, systolický TK by měl být spíše mezi 130–139 mmHg a diastolický TK 80–70 mmHg.

Diuretika v léčbě hypertenze

V léčbě arteriální hypertenze se u nás i ve světě nejvíce rozšířil hydrochlorothiazid (HCHT), avšak postupně bylo zjištěno, že jeho anti-

Schéma 1. Návrh vedení antihypertenzní léčby podle doporučených postupů z r. 2018 (upraveno podle citace 11)



hypertenzní účinek je menší než u ostatních antihypertenziv a není dostatečně dlouhodobý. V roce 2011 byla publikována metaanalýza studií hodnotících účinnost HCHT na snížení TK, který byl sledován pomocí ambulantního 24hodinového měření. Studie se účastnilo 1 234 pacientů, kteří byli léčeni HCHT v dávkách 12,5–25 mg. Výsledky metaanalýzy byly poměrně překvapivé: HCHT v monoterapii snižoval systolický i diastolický TK v průměru o 6,5/4,5 mmHg, což bylo ve srovnání s ostatními antihypertenzivy (inhibitory ACE, sartany, β -blokátory, blokátory kalciových kanálů) výrazně méně (12). V epidemiologické studii MR FIT u hypertoniků léčených HCHT bylo zjištěno 6% zvýšení KV mortality, zatímco u hypertoniků léčených chlortalidonem klesla KV mortalita o 58 %. Na základě rozhodnutí etické komise byli nemocní ze skupiny léčené HCHT převedeni na léčbu chlortalidonem, což u nich vedlo ke snížení KV mortality (13). Výsledky této studie potvrdila také její revize provedená v roce 2011, ve které byla pomocí adjustované Coxovy analýzy zjištěna výrazně vyšší pravděpodobnost absence KV příhody při léčbě chlortalidonem ve srovnání s thiazidem (14). Také ve studii Oslo Hypertension Trial se ukázalo, že HCHT byl v asociaci se 4x vyšší KV mortalitou než placebo (15).

Dalším nežádoucím účinkem thiazidových diuretik (v závislosti na dávce) je zhoršení inzulínové rezistence a zvyšování rizika rozvoje diabetu 2. typu v průměru o 30 %, což jistě není žádoucí u hypertoniků s abdominální obezitou, kteří jsou často již v prediabetu a kteří mají i bez léčby 5x vyšší riziko pro rozvoj DM2 než osoby bez metabolického syndromu (16).

Dnes se proto dělí diuretika k léčbě hypertenze na thiazidová diuretika (HCHT) a thiazidům podobná diuretika (chlortalidon, indapamid), která by se měla upřednostňovat při výběru diuretik v léčbě hypertenze u pacientů s dalšími metabolickými rizikovými faktory (17, 1).

Indapamid a ACEi

Indapamid (thiazidům podobné diuretikum) má ze všech diuretik nejmenší saluretický účinek (vylučování natria a vody), a naopak největší vazodilatační účinek (snižuje obsah kalcia v cévní stěně, zvyšuje syntézu vazodilatačních prostaglandinů), neovlivňuje ani lačnou, ani postprandiální glykemii, ani hodnotu glykovaného hemoglobinu (18). Indapamid ve studii PATS významně snížil relativní riziko výskytu fatálních i nefatálních cévních mozkových příhod (CMP) o 29 % (19). Jeho podávání v monoterapii, ale i v kombinaci s inhibitorem ACE perindoprilem ve studii HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), tj. poslední placebo kontrolované studii u AH, do které byli zařazeni starší nemocní i ve věku nad 80 let s kombinovanou nebo izolovanou systolickou AH, snížilo výskyt fatálních i nefatálních KV příhod i celkovou mortalitu (20). Ani v této studii indapamid neovlivnil metabolické rizikové faktory.

Při léčbě indapamidem v kombinaci s perindoprilem bylo v klinické studii Picxel zaznamenáno významné zmenšení hypertrofie levé komory srdeční (21). Tato kombinace také zlepšuje endoteliální funkci a brání vzniku nové albuminurie (redukce relativního rizika o 21 %; $p = 0,0001$), progresi již přítomné albuminurie (redukce relativního rizika o 16 %; $p = 0,02$) a i progresi nefropatie o 24 % ($p = 0,05$) (22). V sekundární prevenci CMP nebo tranzitorní ischemické ataky mozku byla kombinace perindoprilu a indapamidu lepší v redukci další mozkové příhody ve

Schéma 2. Zjednodušené schéma farmakologické léčby arteriální hypertenze u oběžních pacientů s arteriální hypertenzí (zdroj: vlastní)

1.	Fixní dvojkombinace: inhibitor RAAS (inhibitor ACE nebo sartan) + BKK nebo inhibitor ACE (sartan) + diuretikum (nejlépe indapamid)
2.	Fixní trojkombinace: inhibitor RAAS + BKK + indapamid
3.	Trojkombinace inhibitor RAAS + BKK + indapamid + spironolakton (nebo eplerenon) při nesnášenlivosti spironolaktonu či eplerenonu: inhibitor RAAS + BKK + amilorid
4.	Trojkombinace + spironolakton (nebo eplerenon nebo amilorid) + agonista imidazolinových receptorů (moxonidin nebo rilmenidin)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém
ACE – angiotenzin konvertující enzym
BKK – blokátory kalciových kanálů

srovnání s monoterapií inhibitorem ACE a zároveň pacientům po CMP snížila riziko demence spojené s touto vaskulární příhodou (studie PROGRESS: Perindopril protection against recurrent stroke study) (23).

Perindopril je velmi dobře známý inhibitor ACE s dlouhodobým účinkem, který má široký organoprotektivní účinek, a to jak v prevenci makrovaskulárních, tak i mikrovaskulárních komplikací. Ve studii ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) vedlo přidání indapamidu a perindoprilu do medikace pacientů s DM2 k významnému poklesu výskytu mikro- i makrovaskulárních komplikací (24). Tato kombinace navíc snižuje i celkovou mortalitu a tento účinek přetrvával i po vysazení této terapie po dalších pět let od ukončení studie ADVANCE (studie ADVANCE-ON). Efekt intenzivní léčby hypertenze u diabetiků 2. typu přetrvával i po léčbě, jako by si jejich organismus pamatoval výhody přidání perindoprilu a indapamidu, a proto se hovoří o tzv. kardiovaskulární paměti (25).

Hypertenze u oběžních pacientů je často rezistentní, tj. ani léčba trojkombinací včetně diuretika nevede k dosažení cílových hodnot TK. Čtvrtým lékem by měl být spironolakton (12,5–50 mg za den), o němž je známo ze studie Pathway 2, že je nejúčinnější v léčbě rezistentní hypertenze ve srovnání s placebem a ostatními antihypertenzivy (26). Je také známo, že na spironolakton reagují mnohem lépe oběžní hypertonici než neoběžní, protože oběžní hypertonici mají v organismu daleko vyšší hladinu aldosteronu (viz výše). V případě nesnášenlivosti spironolaktonu je možné použít eplerenon (50–200 mg za den) nebo nahradit tyto inhibitory mineralokortikoidních receptorů kalium šetřícím diuretikem amiloridem v dávce 5–15 mg/den (27).

Pokud je třeba další antihypertenzivum, je možné zvolit do kombinace moxonidin (0,2–0,4 mg za den), který byl prokázán jako velmi účinný v léčbě hypertenze u pacientů s metabolickým syndromem, nadváhou nebo obezitou. Ve studii CAMUS na souboru více než 4 tisíců pacientů léčených svými praktickými lékaři v Německu bylo zjištěno, že přidání moxonidinu v dávce 0,3–0,6 mg za den vedlo po 8 týdnech léčby k průměrnému poklesu TK o 27/14 mmHg (více u oběžních pacientů), k poklesu tepové frekvence v průměru o 5 tepů/min a k redukci hmotnosti v průměru o 1,4 kg (opět více u oběžních pacientů) (28). U oběžních pacientů s AH je samozřejmě možné podle potřeby zařadit i kardioselektivní beta-blokátory, které jsou indikovány do kombinací především u pacientů s velmi vysokou tepovou frekvencí nebo dalšími kardiovaskulárními onemocněními (např. tachyarytmie, ischemická choroba srdeční apod.).

Závěr

Podle současných znalostí o patofyziologii společného výskytu AH a obezity je vhodné zahájit u obézních hypertoniků včas nefarmakologickou i farmakologickou léčbu. Při výběru antihypertenziv je třeba vzít v úvahu častý výskyt rizikových faktorů souvisejících s inzulinovou rezistencí, tj. s metabolickým syndromem, prediabetem, event. i DM2. Podle dosud provedených studií je kombinace inhibitoru ACE a me-

tabolicky neutrálního diuretika indapamidu velmi vhodná, účinná, kardio- i nefroprotektivní kombinace. Pokud ani trojkombinace léků (inhibitor ACE + BKK + diuretikum) nevede k dostatečnému snížení TK, měly by se přidat inhibitory mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon), případně při jejich nesnášenlivosti amilorid nebo stimulant imidazolinových receptorů moxonidin či rilmenidin (Schéma 2).

LITERATURA

- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a KV prevence 2018, S1-S22.
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. NEJM 2017; 377: 13–27.
- Must A, Spadamo J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. JAMA 1992; 282: 1523–1529.
- Schütten M, Houben A, deLeeuw P, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. Physiology 2017; 32: 197–209.
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Pharmacol Res 2017; 122: 1–7.
- Schütten M, Houben A, deLeeuw P, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension. Physiology 2017; 32: 197–209.
- Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity related hypertension. Amer J Hypertens 2016; 29: 415–423.
- Neter JE, Stam BE, Kok FJ et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension. 2003; 42(5): 878–884.
- Rosolová H. Longitudinální primárně preventivní studie ICHS u mužů středního věku v průmyslové populaci. Kandidátská dizertační práce, Plzeň 1990.
- Jordan J, et al. Joint statement of the EASO a ESH 2012; 30: 1047.
- 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. European Heart Journal (2018); doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol, 2011; 57: 590–600.
- MRFIT investigators. Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation. 1990; 82(5): 1616–1628.
- Dorsch MP, Gillespie BW, Erickson SR et al: Chlorthalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: A retrospective cohort analysis. Hypertension 2011; 57: 689–694.
- Leren P, Helgeland A. Oslo Hypertension Study. Drugs 1986; 31(1): 41–45.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension. 2004; 43: 963–969.
- Roush GC, Sica DA: Diuretics for hypertension: A review and update. Amer J Hypertens 2016; 29: 1130–1137.
- Raggi U, Palumbo P, Moro B, et al. Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin-dependent diabetes. Hypertension 1985; 7: 157–160.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study Clin Med J 1995; 108: 710–715.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
- Dahlöf B1, Gosse P, Guéret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study.
- Hypertens. 2005 Nov;23(11):2063-70.
- De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009 Apr;20(4):883-92.
- PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. LANCET 2001;358:1033-1041.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 2007; 370: 829–840.
- Zoungas S, et al.: Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, doi: 10.1056/NEJMoal1407963.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015;386:2059-2068.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Hypertenze a KV prevence 2018, S1-S22.
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study (CAMUS). Journal of Human Hypertension 2004;18:669-675.

Znáte časopisy vydavatelství Solen?



Navštivte www.solen.cz a přečtěte si stovky odborných článků z různých oblastí medicíny!

- ▶ PDF článků on-line zdarma (po 1/2 roce od publikování)
- ▶ Kvalitní recenzované odborné texty zaměřené na praxi
- ▶ Časopisy indexované v mezinárodních databázích



Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19: aké máme dôkazy?

Juraj Smaha, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Juraj Payer

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

Imunomodulačné účinky vitamínu D a jeho potenciál v prevencii a liečbe akútnych respiračných ochorení sú už dlhšie predmetom záujmu mnohých vedeckých tímov po celom svete. Viacero meta-analýz v posledných 10 rokoch potvrdilo protektívny (hoci iba mierny) účinok vitamínu D voči akvizovaniu respiračných infekcií. Vzhľadom k mnohým prekrývajúcim sa rizikovým faktorom deficitu vitamínu D a ťažkého priebehu infekcie COVID-19 mnohí odborníci uvažujú o tom, že suplementácia vitamínom D by mohla hrať dôležitú úlohu v prevencii a liečbe ochorenia vyvolaného novým koronavírusom. Na základe dostupných dát o imunologickom pôsobení vitamínu D je možné, že vitamín D by mohol modulovať odpoveď organizmu na infekciu vírusom SARS-CoV-2 tak vo včasnej viremickéj fáze, ako aj v neskoršej hyperinflamačnej fáze typickej pre ťažký priebeh ochorenia. Prvé dostupné dáta z epidemiologických štúdií ukazujú, že nízka koncentrácia sérového vitamínu D je asociovaná so zvýšenou vnímavosťou k akvizícii nového koronavírusu a aj s ťažším priebehom ochorenia COVID-19.

Kľúčové slová: akútna respiračná infekcia, cathelicidín, COVID-19, liečba, prevencia, SARS-CoV-2, vitamín D, 25(OH)D.

Vitamin D supplementation as an important factor in COVID-19 prevention and treatment: what evidence do we have?

The immunomodulatory effect of vitamin D and its potential in prevention and treatment of acute respiratory infections have long been of interest to many scientific teams around the world. Several meta-analyses in the last 10 years have confirmed the protective (albeit of modest size) effect of vitamin D against respiratory infections. Because of many overlapping risk factors for vitamin D deficiency and severe COVID-19 infection, many experts believe that vitamin D supplementation could play an important role in prevention and treatment of the new coronavirus disease. Based on available data on the immunological action of vitamin D, it is possible that vitamin D could modulate the body's response to SARS-CoV-2 infection both in the early viraemic phase and in later hyperinflammatory phase typical for the severe course of the disease. The first available data from epidemiological studies suggest that low serum vitamin D levels are associated with increased susceptibility to the new coronavirus infection as well as with severe course of the disease.

Key words: acute respiratory infection, cathelicidin, COVID-19, prevention, SARS-CoV-2, treatment, vitamin D, 25(OH)D.

Úvod

Záujem o vplyv vitamínu D na respiračný systém a jeho možné protektívne účinky voči respiračným nákazám možno datovať až do roku 1930, kedy sa skúmalo, či by zvýšená konzumácia oleja z treščích pečení nemohla prispieť k zníženiu počtu dní pracovnej neschopnosti u zamestnancov továrni pre respiračné infekcie horných dýchacích ciest

(1). O takmer sto rokov neskôr, v čase pandémie ochorenia COVID-19, záujem o vitamín D v súvislosti s respiračnými infekciami opäť vzrastá. Momentálne sme prakticky každý týždeň svedkami narastajúceho počtu publikácií, ktoré poukazujú na vzťah medzi nízkou koncentráciou vitamínu D v sére a vyšším rizikom ochorenia na COVID-19 a jeho závažnejším priebehom. Vzhľadom k minimálnej invazívnosti,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Juraj Smaha, jurajsmaha@gmail.com

V. interná klinika LF UK a UNB, Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, SR

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 494–500

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2020

Článek přijat po recenzích: 5. 11. 2020

dostupnosti a cene, by mohla suplementácia vitamínu D zohrávať významnú úlohu v manažmente tohto nového infekčného respiračného ochorenia. V nasledujúcom texte uvádzame súhrn súčasných poznatkov o vplyve vitamínu D na imunitný systém respiračného traktu, vzťahu medzi vitamínom D a bežnými respiračnými ochoreniami a prvé publikované dáta o vzťahu medzi nízkou koncentráciou sérového vitamínu D a infekciou COVID-19.

Vplyv vitamínu D na imunitný systém respiračného traktu

Vitamín D by mohol ovplyvniť odpoveď organizmu na SARS-CoV-2 vo včasnej viremické fáze a aj v neskoršej hyperinflamačnej fáze, typickej pre ťažšiu formu ochorenia COVID-19 tromi mechanizmami:

- udržiavanie a ochrana medzibunkových spojení respiračného epitelu,
- zvýšená produkcia cathelicidínov a defenzínov,
- zníženie produkcie prozápalových cytokínov (utlmenie cytokínovej búrky pri ťažkom priebehu COVID-19).

Enzým 1- α -hydroxyláza, ktorý katalyzuje posledný krok syntézy aktívnej formy vitamínu D (1,25(OH)D₃), je okrem parenchýmu obličky vo významnej miere syntetizovaný aj v respiračnom trakte: v epitelových bunkách dýchacích ciest, alveolárnych makrofágoch, dendritických bunkách a lymfocytoch (2). Alveolárne makrofágy boli dokonca prvé ľudské bunky, u ktorých sa dokázala extrarenálna aktivita 1- α -hydroxylázy (jednalo sa o alveolárne makrofágy izolované od niektorých pacientov so sarkoidózou, hyperkalcémiou a vysokými koncentraciami sérového vitamínu D) (3). 1,25(OH)D₃ je produkovaný lokálne v respiračnom trakte a autokrinným a parakrinným spôsobom ovplyvňuje proliferáciu, diferenciáciu a maturáciu buniek. Na lokálnu produkciu aktívnej formy vitamínu D má väčší regulačný efekt dostupnosť 25(OH)D v sére a indukcia 1- α -hydroxylázy v bunkách respiračného systému infekčným agens, než mechanizmy „klasickej“ regulácie minerálovej homeostázy: aktivita 1- α -hydroxylázy v obličke, koncentrácia parathormónu a fibroblastového rastového faktora 23 (4). Lokálna produkcia vitamínu D priamym aj nepriamym spôsobom ovplyvňuje vrodenu (respiračný epitel, alveolárne makrofágy, dendritické bunky) aj získanú (T- a zrejme aj B-lymfocyty) imunitnú odpoveď (5). Epitelové bunky respiračného traktu dokážu „skladovať“ vitamín D a v prípade potreby zvýšením syntézy 1- α -hydroxylázy aj lokálne zvýšiť produkciu a koncentráciu 1,25(OH)D₃, ktorá môže lokálne presahovať koncentráciu vitamínu D v sére (6). K zvýšeniu syntézy 1- α -hydroxylázy v respiračnom trakte dochádza napríklad v dôsledku akútne prebiehajúcej vírusovej infekcie. Odpoveď organizmu na vstup vírusu do bunky je realizovaná signálnou dráhou mediovanou cez tzv. toll-like receptory (TLR). TLR hrajú kľúčovú úlohu pri rozpoznaní patogénu v skoréj fáze vírusovej infekcie. Sú to receptory exprimované na bunkových membránach a intracelulárnych vezikulách, ktoré rozpoznávajú s patogénom a s poškodením asociované molekulárne vzory (PAMPs a DAMPs) (7). Imunomodulačný vplyv vitamínu D sa z veľkej miery vysvetľuje práve modulovaním funkcie týchto receptorov. Ako odpoveď na vírusové antigény heterodimér TLR 1/2 aktivuje syntézu 1- α -hydroxylázy a receptora pre vitamín D (VDR) v makrofágu. 25(OH)D naviazaný na vitamín D viažuci proteín umožní

vstup voľnej frakcie 25(OH)D intracelulárne. V mikroprostredí alveolárneho makrofágu následne dochádza ku konverzii 25(OH)D prostredníctvom aktivity 1- α -hydroxylázy na aktívnu formu vitamínu D, ktorý sa následne viaže na VDR (8). Transkripčná odpoveď bunky vedie k indukcii syntézy cathelicidínov a beta-defenzínov, ktorá následne stimuluje expresiu kľúčových faktorov autofágie (napr. Beclin 1, LC3) (9). Adekvátna lokálna koncentrácia vitamínu D vedie vyššie uvedeným mechanizmom v konečnom dôsledku aj k zvýšeniu syntézy NO, zvýšeniu koncentrácie intracelulárneho vápnika a stimulácii enzýmu PI3KC3, čo sú ďalšie známe mechanizmy podporujúce autofágiu a tvorbu autofagozómov (9). Autofágia je kľúčový obranný mechanizmus bunky pred vírusovou infekciou. Pri autofágii dochádza k opúzdreniu vírusových častíc, ich lyzozomálnej degradácii a následnej prezentácii antigénu v snahe indukovať adaptívnu antivírusovú imunitnú odpoveď (10). Lokálna nadprodukcia 1,25(OH)D₃ (respiračný epitel, alveolárne makrofágy) vedie aj k zvýšeniu odolnosti bariérovej funkcie respiračného epitelu (napríklad prostredníctvom E-cadherínu) a priamo bráni lipopolysacharidmi indukovanému akútnemu poškodeniu pľúc a rozvoju ARDS (11). Vitamín D ovplyvňuje už spomínanú syntézu defenzínov a antimikrobiálneho peptidu cathelicidínu, ktorého antimikrobiálna úloha bola opísaná najmä v súvislosti s infekciou *Mycobacterium tuberculosis*, ale dáta existujú aj pre antimikrobiálne pôsobenie cathelicidínu proti gram-negatívnym a gram-pozitívnym baktériám, vírusom a mykotickým infekciám (12). Vitamín D môže ovplyvňovať aj dendritické bunky respiračného traktu, ktoré hrajú kľúčovú úlohu v iniciácii a regulácii adaptívnej imunitnej odpovede. Aktívna forma vitamínu D inhibuje diferenciáciu a maturáciu dendritických buniek tým, že znižuje syntézu MHC molekúl II. triedy čo vedie k zníženiu syntézy IL-12 a zvýšeniu produkcie IL-10 (13). Tieto zmeny majú za následok nasmerovanie T-bunkovej imunitnej odpovede smerom k hyporesponzivitě a k tvorbe regulačných T-lymfocytov, čo podľa viacerých autorov vysvetľuje niektoré z imunosupresívnych účinkov vitamínu D. (14) Vitamín D neovplyvňuje T-lymfocyty iba nepriamo prostredníctvom dendritických buniek ale má priamy vplyv na T-lymfocyty a je možné, že aj na B-lymfocyty. Aktivované T- aj B-lymfocyty exprimujú na svojom povrchu receptor pre vitamín D (VDR) aj 1- α -hydroxylázu, takisto v nich dochádza ku konverzii 25(OH)D na 1,25(OH)D₃. (15) Efekt 1,25(OH)D₃ na adaptívny imunitný systém je komplexný a vedie najmä k produkcii IL-10 regulačnými T-lymfocytmi a tým zrejme potencuje imunosupresívnu reakciu organizmu (IL-10 je hlavný „protizápalový“ cytokín, ktorý inhibuje Th1 aj Th2 imunitnú odpoveď) (16). Nízke sérové koncentrácie 25(OH)D sú napríklad asociované s TLR – mediovanou prehnanou autoimunitnou reakciou a ťažším priebehom ochorenia u pacientov so systémovým lupus erythematosus (17). Aktívna forma vitamínu D vedie pri odpovedi na infekciu *S aureus* ku zníženej syntéze s TLR2 asociovaných prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-1 β) a zvýšeniu syntézy protizápalového cytokínu IL-10 (18). Deficit vitamínu D je asociovaný s up-reguláciou TLR2 a TLR4 čo je spojené s patologickým pro-inflamačným stavom pri infekcii *Aspergillus fumigatus* alebo infekcii *Herpes simplex* (19, 20). Imunosupresívny efekt vitamínu D je pravdepodobne veľmi dôležitý aj v prevencii rozvoja cytokínovej búrky pri ťažkých pľúcnych infekciách vírusovej etiológie. Cytokínová búrka je výsledkom dysregulovanej, prehnanej imunitnej odpovede organizmu na infekčný agens s nadproduk-

ciou prozápalových cytokínov (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN- γ). To vedie k nadmernej akumulácii prozápalových buniek (neutrofilov, monocytov, makrofágy, aktivovné T-lymfocyty), apoptóze epitelových buniek alveolov a endotelových buniek drobných ciev s rozvojom nekardiogénneho pľúcneho edému a hyperkoagulačného, protrombotického stavu (21). Recentná ex vivo štúdia napríklad preukázala, že suplementácia 4000 IU vitamínu D denne vedie prostredníctvom zníženia expresie TLR 3, TLR 7, TLR 9 k zníženiu prozápalových cytokínov IL-12 a IL-8, k zvýšeniu protizápalového cytokínu IL-10 a k miernejšiemu priebehu horúčky dengue (22). Cytokínová búrka je považovaná aj za jednu z hlavných príčin mortality a morbidoty ochorenia COVID-19. Experimentálne práce, ktoré by skúmali vplyv vitamínu D špecificky v súvislosti s infekciou novým koronavírusom zatiaľ z pochopiteľných dôvodov nemáme k dispozícii. Jedna štúdia (zatiaľ nerecenzovaná) však preukázala inhibičný efekt 1,25(OH)D₃ na replikáciu vírusu SARS-CoV-2 v epitelových bunkách sliznice nosovej dutiny. (23) Niektoré štúdie na animálnych modeloch v minulosti preukázali, že imunomodulačný efekt vitamínu D je v kontexte respiračných ochorení mediovanej reguláciou renín-angiotenzín-aldeosterónového systému (RAAS) (24). Tento poznatok je dôležitý, pretože pri ochorení COVID-19 sa práve hyperreaktívna systém RAAS spája s veľmi zlou prognózou. V najbližších mesiacoch môžeme určite očakávať viacero nových štúdií, ktoré sa budú snažiť bližšie objasniť vyššie uvedené patomechanizmy.

Vitamín D a respiračné infekcie

Rôzna incidencia respiračných ochorení počas jednotlivých ročných období je dobre známa. Okrem variability infekcií respiračného traktu je známa aj sezónna variabilita sérových koncentrácií vitamínu D. Vitamín D získavame v menšej miere v strave a vo väčšej miere ožiarovaním 7-dehydrocholesterolu v koži slnečným UVB žiarením o vlnovej dĺžke 290–315 nm. Počas zimných mesiacov v našich geografických podmienkach dochádza k nižšej expozícii slnečnému UVB žiareniu, a tým klesá syntéza vitamínu D v koži (25). Keďže diéta väčšiny európskej populácie neobsahuje dostatočné množstvo vitamínu D, ktoré by dokázalo nahradiť chýbajúcu syntézu v koži, deficit vitamínu D je v populácii častejší a jeho miera závažnejšia práve počas zimných mesiacov (26). Vzťah medzi vyšším výskytom respiračných infekcií a nízkymi sérovými koncentraciami vitamínu D počas zimných me-

siacov sa preto stal predmetom výskumu. Viacero observačných štúdií v minulosti preukázalo asociáciu nielen medzi nízkou sérovou koncentraciou 25(OH)D a vyšším rizikom akvirácie akútnej respiračnej infekcie vrátane chrípky, ale aj zvýšenou mortalitou a morbiditou na respiračné infekcie, vyššou prevenciou ARDS a dlhším trvaním umelej pľúcnej ventilácie či vyšším rizikom rozvoja sepsy u kriticky chorých pacientov (27). Existuje však málo dát z randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, ktoré by preukázali kauzálny vzťah medzi nízkou koncentraciou 25(OH)D a rizikom rozvoja akútnej respiračnej infekcie. K častejším respiračným infekciám počas zimných mesiacov môže prispievať viacero iných faktorov, ako napríklad väčšie množstvo času stráveného v interiéri, čo zvyšuje množstvo interpersonálnych kontaktov v relatívne obmedzenom priestore, či chladnejšie počasie s relatívne vyššou vlhkosťou, ktorá umožňuje vírusovým časticiam dlhšie pretrvať mimo tela hostiteľa (28). Deficit aj iných minerálov a stopových prvkov so známym vplyvom na imunitný systém, napríklad deficit vitamínu C, selénu, či zinku sa môže tiež podieľať na zvýšenej prevalencii respiračných infekcií počas zimných mesiacov (29, 30). Zo šiestich meta-analýz dát z randomizovaných kontrolovaných štúdií skúmajúcich, či suplementácia vitamínom D znižuje riziko akvirácie respiračnej infekcie, tri meta-analýzy preukázali štatisticky významný protektívny efekt a tri meta-analýzy nepreukázali žiadny protektívny efekt vitamínu D (31). V poslednej dobe v literatúre často citovaný systematický prehľad a meta-analýza z roku 2017 ukázala, že suplementácia vitamínom D znižuje riziko akútnej respiračnej infekcie, pričom najväčší benefit majú pacienti s najťažším deficitom 25(OH)D (31). Lanham-New a kol. vo svojej práci zdôrazňujú viaceré limitácie tejto meta-analýzy. Rovnako ako pri ostatných meta-analýzách aj pri tej z roku 2017 je množstvo heterogénnych zistení, pričom v tejto meta-analýze celkové výsledky ovplyvňujú aj dáta získané z dvoch štúdií z Mongolska a z Pakistanu, kde bola do štúdií zahrnutá špecifická populácia, z ktorej získané dáta by nemali byť extrapolované na populácie z rozvinutých krajín EÚ. Efektivita mnohých terapeutických intervencií je totiž v štúdiách konzistentne výrazne úspešnejšia u menej rozvinutých krajín v porovnaní s rozvinutejšími krajinami (26). Ďalšou významnou skutočnosťou je fakt, že samotná definícia respiračnej infekcie sa medzi jednotlivými štúdiami významne líši,

Tab. 1. Prehľad regiónov natežšie zasiahnutých ochorením COVID-19 a statusu vitamínu D v populácii týchto regiónov k aprílu 2020. Upravené podľa Ebadi M, et al. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2020

Krajina	Študovaná populácia	Hodnota 25(OH)D	Prevalencia
Čína	364 čínskych mužov vo veku 60–75 rokov	Deficit < 50 nmol/L Insuficiencia < 50–75 nmol/l	72% 22%
Irán	Meta-analýza 48 štúdií na 1911 mužoch a 3683 ženách	Deficit < 50 nmol/l	55,21% muži 64,71% ženy
Taliansko a Španielsko	420 pacientov nad 65 rokov prijatých do rehabilitačného centra	Deficit < 50 nmol/l Insuficiencia < 50–75 nmol/l	94,3% 81,2%
USA	26 010 dospelých v národnom registri National Health and Nutrition Examination Survey	Deficit < 50 nmol/l Insuficiencia < 50–75 nmol/l	28,9% 41,4%
Francúzsko	297 ľudí vyšetovaných v zimných mesiacoch (január, február) v roku 2015	Deficit < 50 nmol/l	75,1%
Veľká Británia	278 ľudí s CHOCHP vo veku od 41–92 rokov	Deficit < 50 nmol/l	61,5%

pričom v mnohých štúdiách sa za pacientov s respiračnou infekciou považovali aj tí, ktorí si ju „samodiagnostikovali“. Najnovšia meta-analýza randomizovaných kontrolovaných štúdií z rokov 2007–2020 potvrdila mierny protektívny efekt vitamínu D voči akvizícii akútnej respiračnej infekcie. Autori však ako limitáciu opäť zdôrazňujú rôznorodosť v dizajne jednotlivých štúdií (32). Hoci dáta o preventívnej funkcii vitamínu D voči akvizícii respiračnej infekcie sú sľubné, z hľadiska terapeutických možností vitamínu D u ťažko chorých pacientov s respiračnými infekciami máme zatiaľ menej presvedčivé dáta. Intervenčné štúdie doteraz nepreukázali významnejší „terapeutický“ efekt vysokých dávok vitamínu D na priebeh ochorenia. Vysoké dávky 1,25(OH)D₃ (25 000–50 000 IU denne 5 dní) ani bolusová jednorazová dávka 540 000 IU podaná do 12 hod. od prijatia u vitamín D deficientných pacientov nevedla k zníženiu mortality alebo doby hospitalizácie, či času stráveného na umelej pľúcnej ventilácii (33, 34). Niektorí autori preto považujú nízku koncentráciu 25(OH)D „iba“ za marker závažnosti ochorenia, bez vplyvu na samotnú patofyziológiu ochorenia. Iní autori zdôrazňujú, že vitamín D je zrejme molekulou, ktorá nemá „akútny efekt“ na imunitné funkcie, tento benefit sa stráca, ak pacient nemá dlhodobu suficientnú hodnotu 25(OH)D. Viac informácií o tejto problematike by mohli priniesť výsledky práve prebiehajúcej štúdie VITDALIZE u kriticky chorých pacientov s ťažkým deficitom 25(OH)D v sére. Tímito pacientom je podávaná bolusová nasycovacia dávka 540 000 IU a následne udržiavacia dávka 4000 IU dlhodobo. Prvé výsledky tejto štúdie sa očakávajú v prvej polovici roku 2021 (35).

Vitamín D a ochorenie COVID-19

Okrem už spomínaných patofyziologických a imunologických údajov o pôsobení vitamínu D vo vzťahu k respiračným infekciám sa veľký záujem o vitamín D v súvislosti s ochorením COVID-19 spája aj pre pozoruhodné prekryvanie sa rizikových faktorov (napr. vyšší vek, obezita, diabetes mellitus 2. typu) ťažkého deficitu vitamínu D a ťažkého priebehu ochorenia COVID-19. Dve nedávno publikované štúdie preukázali inverznú koreláciu medzi hodnotou 25(OH)D v sére a morbiditou a mortalitou na ochorenie COVID-19. Laird et al skúmali vzťah medzi hladinou 25(OH)D v sére a prevalenciou ochorenia COVID-19 v 12 európskych krajinách (36). Pre potreby štúdie bol „deficit“ vitamínu D definovaný hodnotou < 25 nmol/l (10 ng/ml) a < 30 nmol/l (12 ng/ml) (v závislosti od krajiny) a „nízka hodnota“ vitamínu D hodnotou < 50 nmol/l (20 ng/ml). Krajiny s formálne ustanovenou zdravotnou politikou ohľadom fortifikácie potravín vitamínom D (napr. Fínsko, Nórsko) mali signifikantne nižší počet infikovaných pacientov než „slnčné“ krajiny juhu Európy. Španielsko a Taliansko (najmä jeho severná časť) mali paradoxne obyvateľstvo s najnižšími hodnotami 25(OH)D v sére. Tieto krajiny mali zároveň najvyšší počet infikovaných pacientov vírusom SARS-CoV-2 a aj najvyšší počet obetí ochorenia COVID-19. Autori v závere štúdie uvádzajú, že koncentrácie 25(OH)D v sére sa zdajú byť asociované so zvýšenou mortalitou na ochorenie COVID-19, pričom krajiny bez formálne ustanovenej politiky ohľadom fortifikácie potravín vitamínom D sú najzávažnejšie postihnuté deficitom vitamínu D a aj pandémiou ochorenia COVID-19. Ilie et al. v podobnej štúdií na základe údajov z 20 krajín Európskej

unie preukázali negatívnu koreláciu medzi priemernou hodnotou sérového 25(OH)D v populácii a počtom prípadov aj obetí na COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov. Napríklad na Slovensku bola priemerná hodnota 25(OH)D 81,5 nmol/l (32,65 ng/ml) a počet úmrtí asociovaných s COVID-19 prepočítaných na milión obyvateľov bol 0,4, v Španielsku bola hodnota 25(OH)D 42,5 nmol/l (17,03 ng/ml) a počet úmrtí prepočítaných na milión obyvateľov bol 314. (37) Prevalencia deficitu vitamínu D v pandémii COVID-19 najťažšie zasiahnutých oblastiach sveta k 14. aprílu 2020 je uvedená v Tab. 1. (38)

Nízka hodnota 25(OH)D sa zdá byť tiež asociovaná s vyššou vnímavosťou ku SARS-CoV-2 a ťažším priebehom ochorenia COVID-19. V štúdií zo Švajčiarska D'Avolio et al. retrospektívne hodnotili koncentrácie 25(OH)D u pacientov s pozitívnym PCR testom na SARS-CoV-2 a u pacientov s negatívnym PCR testom. Štúdia preukázala štatisticky významný rozdiel v koncentráciách 25(OH)D medzi pozitívne testovanými pacientmi (medián 25(OH)D 11,1 ng/ml (27,71 nmol/l)) a medzi pacientmi s negatívnym testom na SARS-CoV-2 (medián 25(OH)D 24,6 ng/ml (61,4 nmol/l)) (39). Izraelská štúdia na pomerne veľkom súbore 7 807 testovaných pacientov na COVID-19 preukázala signifikantne vyššie riziko hospitalizácie (takmer dvojnásobné) SARS-CoV-2 pozitívnych pacientov s nízkou hodnotou 25(OH)D v sére aj po úprave súboru z hľadiska veku pacientov, pohlavia a komorbidít. Autori preto považujú nízku koncentráciu 25(OH)D za nezávislý rizikový faktor závažnosti priebehu ochorenia COVID-19 (40). Štúdia z Veľkej Británie (UK biobank) síce neupreukázala vzťah medzi nízkou koncentráciou 25(OH)D a zvýšeným rizikom akvizície SARS-CoV-2, avšak v tejto štúdií nebol preukázaný ani vzťah medzi „tradičnými“ rizikovými faktormi pre COVID-19 ako sú diabetes mellitus či arteriálna hypertenzia (41). Významná limitácia tejto štúdie však spočíva v tom, že dáta o hodnotách sérových koncentrácií 25(OH)D u pacientov testovaných na COVID-19 získavala z registra vedeného v rokoch 2006-2010. Za 10 rokov sa pritom mohlo zmeniť množstvo faktorov životného štýlu ovplyvňujúcich hodnoty vitamínu D a hodnoty z rokov 2006-10 nemuseli u týchto pacientov nutne reflektovať status viatmínu D v reálnom čase pandémie. Štúdia Metzlera a kol. zo Spojených štátov sa snažila vyhodnotiť čo najrecentnejšie koncentrácie 25(OH)D v sére (rok predchádzajúci začiatku pandémie COVID-19). U pacientov vitamín D deficientných bolo signifikantne, 1,77 násobne vyššie riziko pozitívneho testu na SARS-CoV-2. Vek nad 50 rokov, deficit vitamínu D a iná ako biela rasa boli v tejto štúdií aj po úprave súboru považované za nezávislé rizikové faktory akvizície SARS-CoV-2 (42). Nízka hodnota sérového vitamínu D by mohla hrať rolu aj v závažnosti priebehu infekcie COVID-19. V štúdií z Anglicka Panagiotou et al merali sérové koncentrácie 25(OH)D vstupne u všetkých pacientov prijatých do nemocnice s ochorením COVID-19. Väčšina pacientov mala určitú mieru deficitu vitamínu D, pacienti prijatí na JIS mali nižšie hodnoty 25(OH)D než pacienti, ktorí boli prijatí na štandardné lôžko napriek tomu, že pacienti prijatí na JIS boli väčšinou mladší (43). U pacientov s hodnotou 25(OH)D aspoň 30 ng/ml (74,88 nmol/l), pre potreby štúdie označených ako „vitamín D suficientných“, bola preukázaná signifikantne redukovaná závažnosť priebehu ochorenia COVID-19, nemocničná mortalita aj hodnota CRP. U ľudí nad 40 rokov v sledovanom súbore

ochoreniu podľahlo 9,7% pacientov „vitamín D suficientných“ a 20% pacientov „vitamín D insuficientných“ (44).

Vysoké dávky vitamínu D ako prevencia a liečba COVID-19?

Vo všeobecnosti možno povedať, že najviac ohrozenými skupinami z hľadiska akvizície ochorenia COVID-19 a jeho závažnejšieho priebehu sú ľudia starší ako 70 rokov, obézni ľudia, pacienti s chronickými ochoreniami, seniori umiestnených v domovoch sociálnych služieb – všetko skupiny obyvteľstva, u ktorých je prevalencia závažného deficitu vitamínu D dobre zdokumentovaná. Nemožno opomenúť ani zvýšené riziko pre zdravotnícky personál. K 5. júlu 2020 zomrelo v dôsledku ochorenia COVID-19 celosvetovo viac než 3 000 zdravotníckych pracovníkov (45). Nižšie hodnoty 25(OH)D môžu byť spojené s vyšším rizikom získania nozokomiálnej nákazy (46). Krátko po vypuknutí pandémie a publikovaní prvých dát o asociácii medzi deficitom vitamínu D a COVID-19 sa preto objavili práce s odporúčaniami v podávaní vysokých dávok vitamínu D za účelom rýchleho zvýšenia sérovej koncentrácie 25(OH)D ako novej prevencie a liečby COVID-19 u rizikových skupín pacientov. Grant a kol. vo svojej práci odporúčajú denne užívať 10 000 IU vitamínu D3 niekoľko týždňov, následne 5000 IU denne v snahe rýchlo zvýšiť koncentráciu 25(OH)D v sére. Na základe dostupných dát možno uviesť, že riziko akvizície respiračnej infekcie významne klesá pri hodnote 25(OH)D 30 ng/ml (74,88 nmol/l), koncentrácie okolo 40–50 ng/ml (100–125 nmol) sú asociované s redukciami rizika nozokomiálnej infekcie (47). Grant a kol. počas pandémie COVID-19 odporúča udržiavať koncentrácie 25(OH)D na úrovni 40–60 ng/ml (100–150 nmol/l) u všetkých pacientov hospitalizovaných v nemocnici a u zdravotníckeho personálu (47). Ďalšia práca v snahe znížiť závažnosť ochorenia COVID-19 doporučuje schému s nasycovacou dávkou 200 000 až 300 000 IU v 50 000 IU kapsulách (48). Niketóri autori pred týmito odporúčaniami varujú, pretože nie sú založené na dostatočnom množstve kvalitných dát z intervenčných štúdií (randomizované placebo kontrolované štúdie). Martineau a kol dokonca poukázali na fakt, že bolus vysokých dávok vitamínu D môže byť menej efektívny v prevencii akútnej infekcie respiračného traktu, zrejme pre rýchlejší metabolizmus vitamínu D na neúčinné katabolity po podaní vysokej dávky (31). Veľké bolusy vitamínu D podané v relatívne krátkom čase môžu paradoxne viesť k negatívnemu imunopresívnu účinku (zníženie proliferatívnej schopnosti neutrofilov, zvýšenie fosfátu a FGF23 – inhibícia aktívácie prekurzora aktívnej formy vitamínu D) (49, 50). Odborné spoločnosti sú v odporúčaníach pre podávanie vysokých dávok vitamínu D v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19 zdržanlivejšie. Národný inštitút zdravia vo Veľkej Británii publikoval odporúčania v ktorých uvádza, že preparáty vitamínu D nie sú schválené pre prevenciu a liečbu žiadnych infekčných respiračných ochorení vrátane COVID-19. Zároveň však autori v týchto odporúčaníach pripúšťajú, že počas pandémie COVID-19 sa prevalencia deficitu vitamínu D môže zvýšiť najmä u starších ľudí, ktorí v rámci vyhýbania sa blízky kontaktom strávia väčšinu dňa v interiéri (nedostatočná expozícia slnečnému žiareniu) (51). Optimalizácia prísunu vitamínu D, okrem toho, že sa vo všeobecnosti javí ako bezpečná a efektívna forma prevencie respiračných ochorení, je najmä

esenciálnym komponentom manažmentu metabolických ochorení skeletu (52). Podľa konsenzu odborných spoločností môže väčšina pacientov počas pandémie za účelom zabezpečenia optimálneho fungovania muskuloskeletálneho systému bezpečne prijať 400–1 000 IU vitamínu D denne v jedle a/alebo vo forme preparátov vitamínu D (53). Treba však podotknúť, že mnohé štúdie nepreukázali účinné zvýšenie koncentrácie 25(OH)D v sére pri užívaní dávky 400–1 000 IU vitamínu D u zdravých, nielen ešte u akútne chorých, či polymorbídnych pacientov obzvlášť v oblastiach s menším počtom slnečných dní. Vo všeobecnosti možno povedať, že 1000 IU vitamínu D denne zvýši sérovú koncentráciu 25(OH)D o 10 ng/ml (25 nmol/l) (54). Na základe zatiaľ dostupných dát je preto vhodné zvážiť počas pandémie ochorenia COVID-19 suplementáciu pacientov so známou hodnotou 25(OH)D pod 10 ng/ml (25 nmol/l) dávkou 4 000 IU denne (najvyššou možnou odporúčanou dávkou podľa Institute of Medicine a Endocrine Practice Guidelines Committee z „muskuloskeletálnej indikácie“) v snahe zvýšiť koncentráciu 25(OH)D aspoň na 30 ng/ml (74,88 nmol/l) (55). V častiach populácie so známou vysokou prevalenciou deficitu vitamínu D treba zvážiť podávanie aspoň 1000–2000 IU/denne aj bez nutnosti rutinného stanovenia a monitoringu sérovej koncentrácie 25(OH)D v sére (56). V prípade užívania dávok 4000 IU denne sa doporučuje laboratórny monitoring za účelom zabránenia novej toxicite a nežiadúcim účinkom. Práve pre potenciálnu toxicitu vitamínu D mnohí autori varujú pred podávaním vysokých dávok v prevencii/liečbe COVID-19. K intoxikácii vitamínom D však môže podľa literárnych údajov dôjsť až pri dávkach väčších ako 50 000 IU denne alebo pri dlhodobom užívaní dávok väčších ako 10 000 IU a pri hodnotách 25(OH)D v sére viac ako 200 ng/ml (500 nmol/l) (57). Prejavy intoxikácie sú zväčša spojené s hyperkalciémiou a hyperfosfatémiou. Megadávky vitamínu D u starších mužov a žien môžu byť spojené aj s vyššou prevalenciou fraktúr a pádov (58). Vysoké dávky vitamínu D podávané v štúdií VITDAL-ICU pacientom hospitalizovaných na jednotkách intenzívnej starostlivosti (perorálny cholekalciferol až do jednorázovej dávky 540 000 IU, následne 90 000 IU mesačne počas piatich mesiacov) však nevedli k významnému počtu nežiadúcich účinkov. Hyperkalciémia sa objavila iba u 1 % pacientov, pričom u všetkých pacientov išlo o asymptomatickú hyperkalciémiu. Hodnoty vitamínu D v sére však boli aj v skupine pacientov liečených megadávkami hlboko pod hodnotu asociovanou s akútnou toxicitou (150 ng/ml resp. 374 nmol/l) (59). Väčšina autorov považuje dávky do 10 000 IU denne (najviac však po dobu 5 mesiacov vzhľadom k publikovaným dátam) za bezpečné. Rutinnú laboratórnu kontrolu však treba vždy zvažovať u pacientov s nestabilnými renálnymi parametrami, s pokročilým obličkovým ochorením, s malabsorpciou, s hypoparatyreózou a u pacientov užívajúcich slučkové diuretiká (60).

Záver

Do dnešného dňa je registrovaných viacero štúdií, ktoré sa budú v priebehu nasledujúcich mesiacov snažiť preukázať efekt vitamínu D v prevencii a liečbe infekcie COVID-19. Jednou z nich je napríklad COVidence UK study s cieľom aspoň na 12 000 pacientoch preskúmať vplyv diéty a životného štýlu na riziko prenosu SARS-CoV-2, závažnosť infekcie COVID-19, dobu rekonvalescencie a neskoré následky infekcie.

MÖLLER'S



Omega-3 mastné kyseliny EPA a DHA snižují riziko různých typů kardiovaskulárních onemocnění

Nová studie publikovaná v Mayo Clinic Proceedings (září 2020) poskytuje dosud nejkomplexnější analýzu role omega-3 mastných kyselin (MK) v prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Meta-analýza 40 klinických studií poskytuje důkaz pro konzumaci většího množství omega-3 MK – EPA (kyselina eikosapentaenová) a DHA (kyselina dokosahexaenová). Výzkum dospěl k závěru, že příjem EPA a DHA omega-3 MK je spojen se sníženým rizikem výskytu ischemické choroby srdeční (CHD), která je příčinou 7,4 milionu úmrtí na celém světě každý rok, a sníženým rizikem infarktu myokardu.

Studie podporuje hypotézu, že příjem EPA a DHA přispívá ke kardioprotekci bez ohledu na to, jakou mají pacienti dietu, říká Carl „Chip“ Lavie, MD, kardiolog v Ochsner Health v New Orleans, LA., USA a jeden z autorů studie.

Lidé by měli zvážit výhody doplňků s omega-3 MK (EPA+DHA) v dávkách 1 000 až 2 000 mg denně. Platí to i u osob, které pravidelně jedí ryby, dodal Dr. Lavie. Vzhledem k bezpečnosti a malému potenciálu interakce s jinými léky, výsledky této studie naznačují, že doplňky s omega-3 MK (EPA+DHA) jsou relativně levným a vysoce účinným způsobem, jak zlepšit zdraví srdce. Měly by být považovány za součást standardní preventivní léčby pro většinu pacientů s kardiovaskulárními chorobami a pro ty, kteří se zotavují z infarktu myokardu (pozn. sekundární a terciální prevence).

Zdroj: Effect of Omega-3 Dosage on Cardiovascular Outcomes: An Updated Meta-Analysis and Meta-Regression of Interventional Trials by Aldo A. Bernasconi, PhD; Michelle M. Wiest, PhD; Carl J. Lavie, MD; Richard V. Milani, MD; and Jari A. Laukkanen, MD, PhD, 17 September 2020, Mayo Clinic Proceedings. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.034



Studie zjistila, že suplementace EPA + DHA je spojena se statisticky významným snížením rizika:

- fatálního infarktu myokardu (o 35 %)
- infarktu myokardu (o 13 %)
- dalších poruch CHD (o 10 %)
- úmrtnosti na ICHS (o 9 %)



- ✓ Přes 160 let zkušeností
- ✓ Nejprodávanejší značka ve Skandinávii ve své kategorii
- ✓ Výrobky nejvyšší kvality
- ✓ Ocenění „Výjimečná chuť“ od Mezinárodního institutu chuti a kvality v Bruselu (ITQI)



www.mollersomega3.cz

*, ** Příznivého účinku se dosáhne při příjmu 250 mg *DHA / **EPA a DHA denně. Doplňky stravy.

MÖLLER'S. Ranní dávka zdraví pro celou rodinu.

Veľmi dôležité je opakovane zdôrazniť potrebu adekvátneho denného príjmu vitamínu D podľa odporúčaní odborných spoločností (400–1 000 IU denne v závislosti od veku). Tieto odporúčania existujú na základe presvedčivých údajov o benefite vitamínu D na muskuloskeletálny systém (61). V kontexte prebiehajúcej pandémie COVID-19 sa však každým dňom objavuje viac dát o tom, že vitamín D by mohol zmierniť celospoločenský dopad pandémie najmä u skupín pacientov, kde je jeho deficit najzávažnejší (čo je zároveň populácia najviac náchylná na ťažký priebeh infekcie COVID-19). U týchto pacientov je rozumné počas pandémie ochorenia

COVID-19 zväziť podávanie vyšších dávok vitamínu D z „off label“ indikácie, horná hranica dennej dávky by mohla byť 4000 IU (najvyššia odporúčaná dávka z „muskuloskeletálnej“ indikácie) minimálne do objavenia sa väčšieho množstva dát z prospektívnych, intervenčných štúdií (randomizované placebo kontrolované štúdie). Vitamín D zrejme nebude „záračnou molekulou“ ale iba jedným z viacerých faktorov ovplyvňujúcich priebeh a závažnosť ochorenia COVID-19. Adekvátna suplementácia vitamínom D je však z celospoločenského hľadiska jednoduché, lacné a bezpečné opatrenie s potenciálnym významným zdravotným benefitom.

LITERATURA

- Martineau AR, Frouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2020; 8(9): 735–736.
- Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012; 76(3): 315–325.
- Barbour GL, Coburn JW, et al. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305(8): 440–443.
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International* 2013; 92: 77–98.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* 2015; 7(6): 4240–4270.
- Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol* 2008; 181(10): 7090–7099.
- Arababadi MK, Nosratabadi R, Asadikaram G. Vitamin D and toll like receptors. *Life sciences* 2017; 203: 105–111.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311(5768): 1770–1773.
- Bilezikian JO, Bikle D, Hewison M, et al. Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020; 183(5): R133–R147.
- Mao J, Lin E, He L, et al. Autophagy and viral infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1209: 55–78.
- Dancer RC, Parekh D, Lax S, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax* 2015; 70(7): 617–624.
- Herr C, Shaykhev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(9): 1449–1461.
- Sterzl I. D vitamin a imunita. *Vnitř Lek* 2012; 58(5): 405–410.
- Hansdottir S, Monick M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm* 2011; 86: 217–237.
- Sigmundsdottir H, Pan J, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to „program“ T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat Immunol* 2007; 8(3): 285–293.
- Hrušičková K, Jackuliak P, Payer J. Vitamín D a imunitný systém. *Klinická imunológia a alergológia* 2011; 21(4): 19–24.
- Shoenfeld Y, Giacomelli R, Azrielant S, et al. Vitamin D and systemic lupus erythematosus – The hype and the hope. *Autoimmun Rev* 2018; 17(1): 19–23.
- Alva-Murillo N, Tellez-Perez AD, Medina-Estrada I, et al. Modulation of the inflammatory response of bovine mammary epithelial cells by cholecalciferol during *Staphylococcus aureus* internalization. *Microbial pathogenesis* 2014; 77: 24–30.
- Li P, Xu X, Cao E, et al. Vitamin D deficiency causes defective resistance to *Aspergillus fumigatus* in mice via aggravated and sustained inflammation. *PLoS one* 2014; 9:e99805.
- Choi B, Lee E, Sohn S. Vitamin D3 ameliorates herpes simplex virus-induced Behcet's disease-like inflammation in a mouse model through down-regulation of Toll-like receptors. *Clin Experiment Rheumatol* 2010; 29: S13–19.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology* 2017; 39: 529–539.
- Martinez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol Cell Biochem* 2020; 464(1–2):169–180.
- Mock CK, Ng YL, Ahidjo BA, et al. Calcitriol, the active form of a vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis. *bioRxiv* 2020; publikované online 22. júna (preprint).
- Xu J, Yang J, Chen J, et al. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep* 2017; 16(5): 7432–7483.
- Kulda V. Metabolizmus vitamínu D. *Vnitř Lek* 2012; 58(5): 400–404.
- Lanham-New SA, Webb AR, Cahman KD, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention and Health* 2020; 0.
- Amrein K, Papinutti A, Mathew E, et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocrine Connections* 2018; 7(12): R303–R315.
- Shaman J, Pitzer VE, Vibou C, et al. Absolute humidity and the seasonal onset of influenza in the continental United States. *PLoS Biol* 2010; 8(2): e1000316.
- Fisher BJ, Seropian IM, Kraskauskas D, et al. Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39(6): 1454–1460.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020; 12(4).
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017; 356: i6583.
- Jolliffe D, Camargo Jr CA, Sluyter J, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregated data from randomized controlled trials. *medRxiv* 2020, publikované online 17. júla (preprint).
- Han JE, Jones JL, Tangpricha V, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* 2016; 4: 59–65.
- Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, et al. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin-D deficient patients. *N Engl J Med*; 381: 2529–2540.
- Amrein K, Parekh D, Westphal S, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study); 9(11): e031083.
- Laird E, Rhodes J, Kenny RA. Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of COVID-19. *Ir Med J* 2020; 113(5): 81.
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32: 1195–1198.
- Ebadi M, Montano-Loza. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition* 2020; 1–4.
- D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020; 12(5): e1359.
- Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *medRxiv* 2020; publikované online 3. júla (preprint).
- Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 561–565.
- Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA network open*; 3(9): e2019722–e2019722.
- Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020, publikované online 3. júla.
- Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS one* 2020; 15(9): e0239799.
- Exposed, silenced, attacked: Failures to protect health and essential workers during the COVID-19 pandemic. *Amnesty International* 2020; 14–25.
- Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, et al. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Derm Endocrinol* 2012; 4(2): 167–175.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12(4):988.
- Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus – COVID-19: What we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci* 2020; 7(3): 432–438.
- Kimball S, Vieth R, Dosch HM, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9): 2826–2834.
- Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 531–541.
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. Evidence summary 2020, publikované 29. júna.

Ďalší literatúra u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Protidestičková léčba v sekundární prevenci nekardioembolických ischemických mozkových cévních příhod

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK Praha

Autoři se v článku věnují problematice protidestičkové léčby po nekardioembolické ischemické mozkové cévní příhodě. Ta s sebou nese některé kontroverzní otázky, např. zda volit monoterapii či antiagregancia kombinovat, jak dlouho léčbu podávat, či zda v případě vzniku příhody terapii měnit nebo ponechat léčbu stávající. Záměrem je diskuze i nad spornými otázkami, např. jaké je riziko takové léčby u pacientů s přítomností cerebrálních mikrokrvácení. V otázce duální terapie v úvodu léčby se odborníci shodují, nicméně pokud jde o následnou monoterapii, pohled na volbu léčiva i délku jeho podávání se mezi odborníky liší. Ke stanovení optimálního postupu chybí podklady z klinických studií.

Klíčová slova: dipyridamol, duální léčba, klopidogrel, kyselina acetylsalicylová, monoterapie.

Antiplatelet therapy in secondary prevention of non-embolic ischaemic stroke

The authors address the topic of antiplatelet therapy after a non-cardioembolic ischaemic stroke. They discuss some controversial issues in therapy such as monotherapy versus combination therapy, short-term versus long-term therapy and whether current therapy should be modified or continued in the event a patient has experienced a stroke. Other outstanding issues dealt with include e.g., the risk of such therapy in patients developing cerebral microbleeds. While consensus has been reached by experts regarding the utility of dual therapy in the initial period, divergent opinions exist as to the selection of drugs and therapy duration. Definition of the optimal strategy is hindered by the lack of evidence and robust data from clinical trials.

Key words: acetylsalicylic acid, clopidogrel, dipyridamole, dual therapy, monotherapy.

Úvod

Po vzniku nekardioembolické ischemické cévní mozkové příhody (nkiCMP) nebo tranzitorní mozkové ischemie (TIA) je riziko recidivy poměrně vysoké a nejvyšší je v prvních hodinách až dnech po příhodě. Ve starších studiích dosahuje 90denní riziko recidivy 12–20 %, v novějších je nižší vzhledem k pokroku v diagnostice i léčbě. Nadále je však vysoké (1), a to nejen z krátkodobého, ale i dlouhodobého rizika. V minimalizaci rizika (kromě léčby rizikových faktorů a případných intervenčních zároků) plní důležitou roli protidestičková léčba. Dnes máme k dispozici několik skupin přípravků s různým mechanismem účinku:

- inhibice cyklooxygenázy-1 a ve vysokých dávkách i cyklooxygenázy-2 (kyselina acetylsalicylová – ASA),

- blokáda receptoru P2Y₁₂ (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor),
- blokáda receptoru Gp IIb/IIIa (abciximab, tirofiban, eptifibatid),
- inhibice fosfodiesterázy (PDE-3) (cilostazol, dipyridamol),
- blokáda receptoru trombinu PAR-1 (vorapaxar, atopaxar).

Praxe ukázala se, že nelze mechanicky přebírat poznatky získané o protidestičkové léčbě kardiologie. Zatímco ischemie myokardu vyvolá koagulační nekrózu, která se hojí relativně pevnou jizvou, ischemie v mozku vyvolává nekrózu kolikvační, hojící se pseudocystou. Ischemická mozková tkáň je náchylná k hemoragické transformaci, která je relativně častá a zvyšuje se při použití antitrombotické a zejména trombolytické léčby (2). Kromě toho pacienti s nkiCMP

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc., stefan.alusik@seznam.cz

Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 501–506

Článek přijat redakcí: 31. 7. 2019

Článek přijat po recenzích: 20. 12. 2019

mají vyšší věk a větší poškození cév (fibrohyalinóza, amyloidová angiopatie) i vyšší riziko ostatních hemoragických komplikací protidestičkové léčby.

V článku se budeme věnovat některým kontroverzním otázkám protidestičkové léčby po nkiCMP, resp. TIA:

- monoterapie vs. kombinovaná léčba (monoterapie, dvojkombinace a trojkombinace),
- krátkodobá vs dlouhodobá léčba,
- podávat ASA dlouhodobě?
- nkiCMP u pacientů s protidestičkovou léčbou – pokračování nebo změna preexistující léčby?
- cerebrální mikrokrvácení a protidestičková léčba.

Monoterapie vs. kombinovaná léčba

Monoterapie

Z nejčastěji používaných protidestičkových přípravků (ASA, klopidogrel a dipyridamol) se v sekundární prevenci nkiCMP v monoterapii používá nejčastěji ASA, méně často klopidogrel. Ve většině zemí se monoterapií pokračuje až po krátkém období duální léčby. Výjimkou jsou britské doporučené postupy, které doporučovaly monoterapii klopidogrelem (75 mg/denně) jak v akutním období po vzniku nkiCMP, resp. TIA, tak i dlouhodobě (3). Dokonce i v nových doporučených postupech publikovaných nedávno trvají na monoterapii – pro změnu ASA v dávkách 300 mg/den po dobu 14 dní a potom doporučují pokračovat v dlouhodobé léčbě (4).

V případě, že pacient netoleruje ASA, nabídne se mu alternativní protidestičková léčba.

Standardně používaná dávka ASA v USA je 325 mg 1x denně, v nových britských doporučených postupech je dávka ASA 300 mg/denně, což je v souladu s výsledky studie publikované nedávno (5).

Ani ASA (podobně jako jiná protidestičková léčiva) nedokáže úplně zabránit vzniku nkiCMP, resp. její recidivě. Kromě toho se zjistilo, že účinek ASA je méně významný než u srdečního infarktu a oproti placebo snižuje riziko recidivy nkiCMP jen o 10–15 %; navíc má také nežádoucí účinky, zejména krvácení do GIT. Dnes už víme, že nejvýznamnější efekt ASA se uplatňuje v prvních týdnech po příhodě a v prvních 6 týdnech snižuje riziko recidivy až o 60 % (6), jak uvedeme níže. ASA si nadále zachovává vedoucí pozici v protidestičkové léčbě nkiCMP kromě Velké Británie také v USA. Ve Francii je oficiálním stanoviskem kritického farmakoterapeutického časopisu *Prescrire International* tvrzení, že ASA v monoterapii zůstává nadále lékem první volby (7).

V monoterapii lze použít i klopidogrel, používá se však zatím v této indikaci méně často.

Tiklopidin se dnes používá výjimečně vzhledem k jeho nežádoucím účinkům (průjem, neutropenie) a byl nahrazen klopidogrelem.

Podobně dipyridamol se používá jen v kombinaci s ASA a nemá lepší účinnost než samotná ASA. Nepříjemným nežádoucím účinkem dipyridamolu jsou bolesti hlavy, které často zapříčiňují ukončení léčby. Podle vyjádření Státního ústavu pro kontrolu léčiv není v současnosti v ČR registrován žádný přípravek obsahující dipyridamol.

Prasugrel se podává jen v kardiologických indikacích (spolu s ASA), u nkiCMP v současnosti probíhají klinické studie.

V Asii se používá cilostazol. Selektivně inhibuje fosfodiesterázu 3 A, což nejméně dvěma různými mechanismy vede k inhibici aktivity destiček (8). Kromě toho zlepšuje endoteliální funkci a zabraňuje proliferaci svalových buněk tepen. Po rozpačitých výsledcích před léty se dnes jeho příznivý efekt v léčbě pokládá za prokázáný (9). Cilostazol snižuje kardiovaskulární riziko méně než ASA, na druhé straně je považován za bezpečnější. Byl zkoušen v monoterapii i v kombinaci s ASA. Pro zavedení do léčby v Evropě jsou potřebné adekvátní populační klinické studie. V USA je registrován od roku 1999 jen pro léčbu ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) a v jiné indikaci nebyl FDA povolen. U nás je dostupný jen pro léčbu ICHDK ve zvláštním režimu.

Dvojkombinace

Ve snaze zvýšit účinnost léčby se antiagregancia začala kombinovat. Cílem bylo využít různých mechanismů účinku jednotlivých léčiv a jejich vlivem na trombocyty zvýšit účinnost léčby. Následně bylo provedeno několik klinických studií, které potvrzovaly významnější snížení kardiovaskulárního rizika u kombinované léčby v porovnání s monoterapií ASA.

Účinnost dipyridamolu v prevenci nkiCMP byla prokázána ve studiích ESPS-2 (10) a ESPRIT (11). V obou studiích byla testována kombinace dipyridamol + ASA, která byla účinnější než samotná ASA. Zatímco ve studii ESPS-2 kombinace snižovala riziko nkiCMP v porovnání s placebem o výrazných 37 % (samotná ASA o 18 % a dipyridamol o 16 %) a autoři mluvili o aditivním efektu kombinace, ve studii ESPRIT byl výsledek lepší pro kombinaci, ale rozdíl ve sledovaném kompozitním ukazateli byl už malý (u kombinované léčby 13 %, u samotné ASA 16 %), viz podrobná statistika v tab. 1. Kromě toho, ve skupině s dipyridamolem 33 % pacientů předčasně ukončilo léčbu. Podstatným nedostatkem studií je fakt, že doba zařazování pacientů po nkiCMP, resp. TIA, byla až do 1 měsíce, nebyla tedy hodnocena kritická doba, kdy k recidivám dochází nejčastěji. Ve studii PROFESS (12) již žádná výhoda kombinace ASA + dipyridamol nebyla prokázána. Také kombinace klopidogrel + dipyridamol neprokázala žádné výhody oproti léčbě klopidogrelem samotným (13).

Ze starších klinických studií s ASA a klopidogrelem se za nejvýznamnější pokládá CHARISMA (14). Studie neprokázala vyšší účinnost kombinované léčby (ASA + klopidogrel) v porovnání s monoterapií ASA v primárních ukazatelích. O něco lepší výsledek byl zjištěn při analýze podskupiny pacientů se symptomatickou atherotrombózou. Závažné hemoragické komplikace se v obou skupinách v celé studii statisticky nelišily.

Novější studie CHANCE (15) a POINT (16) potvrdily lepší účinnost duální léčby, která snižovala riziko recidivy nkiCMP kolem 30 % ve sledovaném období 90 dnů. Vstupní kritéria pro zařazení do studie byla v obou studiích stejná: pacienti s TIA s vysokým rizikem recidivy nebo tzv. „minor stroke“ (skóre 3 a méně NIHSS). Negativním důsledkem kombinované léčby bylo zvýšení počtu závažných krvácení, které ve studii POINT bylo 2,3x vyšší v porovnání se skupinou léčenou monoterapií ASA. Studie CHANCE byla provedena v Číně, studie POINT, která ji kopírovala, byla provedena u západní populace (82,8 % pacientů pocházelo z USA). Lišila se delší dobou léčby (90 dnů místo 21 dnů),

i kratším intervalem zařazování pacientů do studie – do 12 h po vzniku příhody. Také úvodní dávka klopidogrelu byla vyšší – 600 mg oproti 300 mg – než ve studii CHANCE. O výsledcích obou studií referujeme níže. Studie CHANCE a POINT prokázaly lepší účinnost kombinované léčby. Účinnost je vázána na včasnou periodu onemocnění, což může vysvětlovat výsledky dřívějších déle trvajících studií CHARISMA (14), SPS3 (17), MATCH (18) (Tab. 1), v nichž nebyl prokázán prospěch z duální léčby.

Trojkombová léčba

Kombinace 3 antiagregačních přípravků byla v klinice použita již dříve, avšak jednalo se spíše o kazuistická sdělení. Velká klinická studie byla provedena až nedávno (19). Autoři opět vycházeli z předpokladu, že kombinace 3 antiagregačních látek může být efektivnější v porovnání s dosud doporučovanou léčbou. Ve studii s pacienty po nkiCMP nebo TIA byl porovnáván efekt trojkombové (ASA 75 mg/den, klopidogrel 75 mg/den a dipyridamol 200 mg 2x denně) s klopidogrelem samotným nebo kombinací ASA + klopidogrel. Léčba byla započata do 48 h od vzniku příhody. Incidence a závažnost recidiv nkiCMP nebo TIA se nelišily mezi intenzivně léčenou skupinou a mezi ostatními léčenými podle dosavadních doporučených postupů za sledované období 90 dnů. Naproti tomu se výrazně zvýšil výskyt hemoragických komplikací.

Studie byla předčasně ukončena na doporučení monitorovací komise a autoři trojkombové léčbu v rutinní praxi nedoporučují. Studie byla kritizována z mnohých důvodů: pozdní zařazování do studie od vzniku příhody (70 % pacientů až v intervalu 24–48 h), závažný iktus mělo 11 % pacientů a dalších 10 % absolvovalo trombolýzu, trojkombová se podávala po dobu 30 dnů místo vhodnějších 8–10 dnů apod. (20).

Krátkodobá vs. dlouhodobá protidestičková léčba

Duální léčba

Také v této problematice se vycházelo z výsledků kardiologických studií CURE (21) a CREDO (22), kde duální léčba s klopidogrelem po dobu 1 roku výrazně snižovala recidivu kardiovaskulárních příhod. Podobné výsledky se očekávaly i v prevenci nkiCMP. Následně provedené studie CHARISMA (14), SPS3 (17) a MATCH (18) však ukázaly, že duální léčba v sekundární prevenci nkiCMP podávaná dlouhodobě nepřináší žádný prospěch, zejména ne u pacientů s lakunárním typem iCMP. Naopak studie CHANCE (15) ukázala, že duální léčba podávaná po dobu prvních 21 dnů po iCMP snižovala riziko recidivy zhruba o 30 % ve sledovaném období 90 dnů.

Tab. 1. Základní údaje k citovaným studiím s duální protidestičkovou léčbou

Studie/r	Pacienti (n)	Léčba	Trvání léčby	Výsledky	Komplikace
CHARISMA (14) 2006	15 603	Clo 75 mg/d + ASA 75–162 mg/d vs. monoterapie ASA	28 m	Výsledky kombinované léčby a monoterapie se nelišily (6,8 % vs. 7,3 %, RR 0,93, CI 0,83–1,05; p = 0,22)	Závažné hemoragie u kombinované léčby (1,7 % vs 1,3 % RR 1,25, 95% CI 0,97–1,61; p = 0,09)
ESPRIT (11) 2006	2 739	30–325 mg ASA + 200 mg Dip 2krát denně vs. ASA 30–325 mg/d	42 m	Kombinace Dip + ASA málo lepší než u ASA (PC: 13 % vs. 16 %, HR 0,80, 95% CI: 0,66–0,98; ARR 1 % za rok)	Předčasně ukončení léčby u pacientů s Dip (33 %) pro bolesti hlavy
CHANCE (15) 2013	5 170	75 mg ASA + Clo 75 mg vs. ASA 75 mg/d	21 dní	Kombinovaná léčba má lepší výsledky než monoterapie ASA (8,2 % vs. 11,7 %, HR 0,68; 95% CI 0,57–0,81, p < 0,001)	Středně závažné a závažné hemoragické komplikace – stejné v obou skupinách (0,3 %, p = 0,73)
POINT (16) 2018	4 881	ASA 50–325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA monoterapie	3 m	Duální léčba více snižovala riziko CMP než monoterapie ASA (5 % vs. 6,5 %, HR 0,75; 95% CI 0,59–0,95; p = 0,02)	Více než dvojnásobný výskyt krvácení u kombinované léčby (0,9 % vs. 0,4 %, HR 2,32, 95% CI 1,10–4,87, p = 0,02)
SPS-2 (10) 1996	6 602	ASA 25 mg 2x denně +Dip 200 mg 2x denně vs. ASA monoterapie a Dip monoterapie	24 m	Vyšší výskyt hemoragických komplikací zaznamenán u ASA monoterapie	Kombinovaná léčba v porovnání s placebem snižovala riziko CMP o 37 % (p < 0,001), ASA o 18 % (p < 0,013) Dip o 16 % (p < 0,039)
PRoFESS (12) 2008	20 332	ASA 25 mg + Dip 200 mg 2x denně vs. Clo 75 mg/d	2,5 r	Výskyt recidiv CMP v obou skupinách stejný (9 % vs. 8,8 %, HR 1,01; 95% CI 1,01–1,11)	Krvácení častější ve skupině ASA + Dip (4,1 %, Clo 3,6 %, HR 1,15; 95% CI 1,00–1,32)
SPS-3 (17) 2012	3 020	ASA 325 mg/d + Clo 75 mg/d vs. ASA 325 mg/d	3,4 r	Kombinovaná léčba i monoterapie mají stejné výsledky. Riziko recidivy 2,5 % vs. 2,7 % ročně (HR 0,92; 95% CI 0,72–1,16, p = 0,48)	U DL zvýšené hemoragické komplikace (2,1 % vs. 1,1 % ročně, HR 0,92; 95% CI 0,72–2,71, p < 0,001) i celková mortalita
MATCH (18) 2004	7 599	ASA 75 mg + Clo 75 mg/d vs. Clo 75 mg/d	18 m	Statisticky nevýznamný rozdíl v ovlivnění PC mezi oběma skupinami (15,7 vs. 16,7, RR 6,4; 95% CI 4,6–16,3, ARR 1 %)	U DL častější výskyt život ohrožujících krvácení (2,6 % vs. 1,3 %, AR 1,3 %, 95% CI 0,6–1,9)

ASA – kyselina acetylsalicylová, Clo – klopidogrel, Dip – dipyridamol, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, DL – duální léčba, m – měsíc, r – rok, PC – primární cíl, RR – relativní riziko, HR – poměr rizik (hazard ratio), AR – absolutní riziko, ARR – absolutní redukce rizika, CI 95% – 95% konfidenční interval (interval spolehlivosti)

Nedávno publikované výsledky studie POINT (16) prokázaly, že duální léčba (klopidogrel + ASA) snižuje výskyt recidiv nkiCMP (5 %) v porovnání s monoterapií ASA (6,5 %) po dobu léčby trvající 90 dnů. Nejvíce recidiv nkiCMP bylo zaznamenáno během 1. týdne po vzniku příhody. V souvislosti s duální léčbou byl zaznamenán více než dvojnásobný výskyt velkých krvácení (0,9 %) v porovnání s monoterapií ASA (0,4 %). Právě pro zvýšený výskyt krvácení byla studie předčasně ukončena. Na zvýšeném výskytu hemoragických komplikací se kromě vyšší úvodní dávky klopidogrelu a delší doby léčby mohla podílet i větší prevalence postižení drobných cév v souboru pacientů ve studii. Významnou úlohu mohla hrát i skutečnost, že americká populace má menší prevalenci polymorfismu cytochromu P450 2C19 a tím i vyšší účinnost klopidogrelu. Studie byla podrobena kritice. Efekt duální léčby byl prokázán jen v prvním měsíci, v dalších 2 měsících mělo nkiCMP jen 0,9 % pacientů a nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi oběma skupinami. Přidání klopidogrelu také nemělo žádný vliv na mortalitu ani disabilitu. Po započtení hemoragických komplikací proto celkový profit z kombinované léčby byl malý. Autoři však odhadují, že duální léčba u 1 000 pacientů po dobu 90 dnů zabráni 15 ischemickým iktům a vyvolá 5 závažných krvácení. Jiní autoři poukazují na to, že dlouhodobě účinnost léčby klesá a naopak, stoupá výskyt hemoragických komplikací, zejména u pacientů ve věku nad 75 let.

Na základě výsledků zejména studií CHANCE a POINT se odborníci shodují na tom, že duální léčba ASA + klopidogrel se má zejména podávat po vzniku nkiCMP a TIA po dobu 3–4 týdnů a poté pokračovat v monoterapii ASA nebo klopidogrelem. Optimální doba podávání duální léčby se bude dále upřesňovat klinickými studiemi.

Monoterapie po duální léčbě

Jak dlouho máme pokračovat v monoterapii po duální léčbě, není jasno. Pro určení optimální doby léčby chybí podklady z klinických studií, proto některá doporučení odkazují na individuální posouzení klinických okolností (23). Vyřešena není ani otázka, jak dlouho máme pokračovat v léčbě ASA. Analýza 12 klinických studií s ASA (6) ukázala, že mohutný účinek ASA se projevuje zejména v akutním stadiu. V prvních 6 týdnech snižovala riziko recidivy o 60 % (84 z 8452 účastníků v ASA skupině utrpělo nkiCMP vs. 175 z 7326 účastníků kontrolní skupiny; HR 0,42, 95% CI 0,32–0,55, $p < 0,0001$) a riziko závažného poškození nebo úmrtí po iCMP až o 70 % (36 z 8452 vs 110 z 7326; HR 0,29, CI 0,20–0,42, $p < 0,0001$). Maximum účinku bylo zaznamenáno v prvních 2 týdnech po příhodě, následně došlo k poklesu a po 12 týdnech už nebyl zjištěn rozdíl v porovnání s kontrolní skupinou.

Pro tvrzení, že klopidogrel v monoterapii je dlouhodobě účinnější než ASA, však také chybí důkaz z velké klinické studie.

Podávat ASA dlouhodobě?

Nízké dávky ASA se v sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod podávají často dlouhodobě. Snižují riziko recidivy srdečního infarktu i nkiCMP a prospěch z léčby převyšuje případná rizika, zejména krvácení. Kontroverzní je podávání ASA v primární prevenci. ASA se dnes dlouhodobě podává jen u osob s vysokým kardiovaskulárním rizikem (v USA desetileté riziko 10 % a více pro osoby ve věku 50–59 let). Prospěch z léčby by mohli mít i pacienti věkové skupiny 60–69 let (24). Pacientům

ve věku nad 70 let se léčba nedoporučuje, protože v této věkové skupině je vyšší počet hemoragických komplikací, které znehodnocují eventuální sporný přínos.

Protidestičková léčba po iCMP – pokračování nebo změna preexistující léčby?

Velká část zejména starší populace užívá protidestičkovou léčbu, nejčastěji ASA, dlouhodobě. V případě, že u nich dojde k nkiCMP nebo TIA, lékaři jsou na rozpacích, jak postupovat dále v protidestičkové léčbě. Zhruba polovina z nich změni ASA za jiný přípravek, nebo ho k ASA přidá. K takovému postupu však chybí klinická evidence. Nedávno byly publikovány výsledky zpracované z databáze VISTA (Virtual International Stroke Trials Archive) v Glasgowě. Soubor obsahoval 1 129 pacientů, u 538 z nich byla po příhodě změněna protidestičková léčba, u 591 pacientů bylo pokračováno v dosavadním režimu (25). Změna léčby ve sledovaném intervalu (90 dnů) však nesnižovala riziko recidivy příhody (4,1 % vs. 4,3 %, 95% CI: 0,54–175, $p = 0,929$). Také incidence intrakraniálního a extrakraniálního krvácení v obou skupinách byla podobná. Jiné výsledky ukázala nedávno publikovaná metaanalýza 5 klinických studií (8 723 pacientů). U pacientů po nkiCMP, kteří do té doby užívali ASA, byla u části z nich změněna dosavadní terapie (přidána další protidestičková léčiva, převážně klopidogrel, nebo ASA byla nahrazena jiným přípravkem). Změna léčby v porovnání s monoterapií ASA měla za následek nižší riziko vzniku velkých kardiovaskulárních příhod, včetně nkiCMP (26). Výsledky jiných prací však podpořily léčbu ASA. V práci Nelsona et al (27) autoři zjistili, že pokud došlo k iCMP u pacientů užívajících ASA, klinické projevy nkiCMP byly mírnější a objem akutního infarktu byl menší. Autoři se domnívají, že pacienti s vysokým rizikem by mohli mít prospěch z rutinního podávání ASA. Jiní autoři prokázali, že pacienti s nedostatečně ASA suprimovaným tromboxanem měli závažnější mozkovou příhodu i větší objem mozkového infarktu (28). Nedávno publikované doporučené postupy v USA po vzniku nkiCMP umožňují i zvýšit doposud užívané dávky ASA, nebo zvolit jinou protidestičkovou léčbu (29).

Na úvodní otázku, zda změnit stávající léčbu nebo v ní pokračovat, nemáme tedy v současnosti jednoznačnou odpověď.

Cerebrální mikrokrvácení a protidestičková léčba

Cerebrálním mikrokrvácením (CMK) nazýváme drobná depozita degradačních produktů erytrocytů (zejména hemosiderinu) obsaženého v makrofázích v těsné blízkosti strukturálně abnormálně změněných cév (fibrohyalinóza, amyloidóza apod.). Předpokládá se, že CMK jsou výsledkem extravazace erytrocytů z poškozených arteriol a kapilár. Hemosiderin je silný paramagnetický materiál, což umožňuje jeho detekci v magnetickém poli. Nález CMK u pacienta zvyšuje riziko mozkových cévních příhod, a to jak ischemických, tak hemoragických, ale také i riziko smrti a demence. U pacientů s iCMP nebo TIA, kteří dostávali antikoagulační léčbu pro fibrilaci síní a měli zjištěné CMK, bylo symptomatické intrakraniální krvácení více než 3× častější v porovnání s pacienty bez průkazu CMK (7/712; 9,8/1 000 pacientoroků, 95%CI 4,0–20,3 vs. 7/2 654; 2,6/1 000 pacientoroků, 95% CI 1,1–5,4), u pacientů bez CMK (30). Také u pacientů užívajících protidestičkovou léčbu se CMK vyskytovala častěji,

Godasal[®] 100 mg acidum acetylsalicylicum 50 mg glycinum

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



Vaskulární mortalitu redukuje o přibližně **15 %**.³

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

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

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

Literatura

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

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

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

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

PRO.MED.CS
Praha a. s.

striktně vázána na lobární oblasti mozku. Rovněž intrakraniální krvácení u nich bylo častější. Podobně u pacientů s nkiCMP stojíme před otázkou, zda protidestičkovou léčbou zabráníme recidivě nebo vyvoláme mozkové krvácení. Lau et al. (31) v souboru pacientů po iCMP užívající protidestičkovou léčbu a přítomnými CMK sledovali riziko vzniku trombotických a hemoragických komplikací. U pacientů s CMK bylo 5leté absolutní riziko pro vznik nehendikepující ischemické mozkové příhody vyšší v porovnání s nehendikepujícím intrakraniálním krvácením (9,4 % vs. 1,2 %; $P < 0,0001$). Také ve skupině pacientů s 5 a více CMK převažovaly ischemické příhody nad hemoragickými (9,8 % vs. 2,1 %; $P = 0,008$). Odlišný byl nálezný při hodnocení závažných a fatálních iCMP a intrakraniálních krvácení. Zatímco ve skupině do 5 CMK byla statistika podobná (8,3 % vs. 1,3 %; $P = 0,0004$), ve skupině 5 a více CMK riziko závažného/fatálního CMP a riziko intrakraniálního krvácení se vyrovnalo (9,0 % vs. 9,4 %; $P = 0,81$). Vzhledem k tomu, že riziko pro vznik iCMP je mnohem vyšší, protidestičkovou léčbu pokládá za indikovanou a její vysazení v době do prvního roku od příhody pokládá za nevhodné. Hao (32) u pacientů s větším počtem CMK než 5 doporučuje protidestičkovou léčbu po jednom roce postupně ukončit. Pro jednoznačná doporučení jsou však potřebná data z velkých klinických studií.

Lze tedy shrnout:

- protidestičková léčba u nkiCMP a TIA by měla být zahájena do 24 h od začátku prvních příznaků příhody,
- léčbu až na výjimky začínáme dvojkombinací (nejčastěji ASA + klopidogrel) po dobu 3 týdnů, maximálně měsíc,
- po duální léčbě pokračujeme v monoterapii ASA nebo klopidogrelem. Jak dlouho se má podávat, není jasné, a doporučené postupy odkazují na individuální posouzení konkrétního pacienta,
- u pacientů s nkiCMP/TIA a zjištěnými CMK zahajujeme protidestičkovou léčbu, protože riziko recidivy je vyšší než riziko intrakraniálního krvácení.

LITERATURA

1. Amarenco P, Lavallee PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 1533–1542.
2. Zhang J, Yang Y, Sun H, et al. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med* 2014; 8: 81.
3. Royal College of Physicians. National clinical guideline for stroke. Prepared by the Intercollegiate Stroke Working Party. 5th ed. 2016.
4. NICE guideline: Stroke and transient ischaemic attack in over 16 s: diagnosis and initial management (NG 128). Dostupné z WWW: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng128>
5. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018; 392: 387–399.
6. Rothwell PM, Algra A, Chen Z, et al. Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials. *Lancet* 2016; 388: 365–375.
7. No author listed. Minor ischaemic stroke and antiplatelet drugs. Very little advantage from adding clopidogrel to aspirin. *Prescrire Int* 2019; 28: 77.
8. Karetová D, Bultas J. Cilostazol. *Remedia* 2014; 24: 441–449.
9. Shi L, Pu J, Xu L, et al. The efficacy and safety of cilostazol for the secondary prevention of ischemic stroke in acute and chronic phases in Asian population- an updated meta-analysis. *BMC Neurology* 2014; 14: 251.
10. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996; 143: 1–13.
11. ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665–1673.

Výhled do budoucna

Očekává se, že v sekundární prevenci nkiCMP a TIA se více uplatní zejména cilostazol a klopidogrel. Cilostazol se pokládá za optimální léčbu z hlediska hodnocení účinnosti a bezpečnosti. Krátkodobá studie kombinace aspirin + cilostazol potvrdila bezpečnost kombinace, ale z hlediska účinnosti v porovnání se skupinou léčenou ASA samotnou nebyl žádný rozdíl (33). Klopidogrel má výrazný antiagregační účinek. V prevenci nkiCMP je stejně účinný jako ASA, avšak u léčených klopidogrelem byla vyšší mortalita než u léčených ASA (34). Práce ze základního výzkumu ukazují, že klopidogrel má také antiaterosklerotické a neuroprotektivní účinky. Jejich potvrzení v klinice by pozici klopidogrelu výrazně posílilo.

Studie SOCRATES neprokázala lepší účinnost tikagrelolu v porovnání s ASA (35) a v současnosti probíhá klinická studie THALES, jejíž výsledky rozhodnou i o tom, zda se v léčbě uplatní tikagrelol v kombinaci s ASA. Zkouší se i kombinace protidestičkových léčiv a přímo působících perorálních antikoagulancií (36). Výskyt hemoragických komplikací ve skupině rivaroxaban + ASA byl téměř dvojnásobný v porovnání se skupinou léčených ASA samotnou. Z indikace protidestičkové léčby by se neměly podávat enterosolventní formy ASA (ecASA) pro jejich nižší biologickou dostupnost a pravděpodobně menší protidestičkový efekt (37, 38).

Závěr

Cílem protidestičkové léčby je snížit riziko recidiv nkiCMP. Zde ještě více než v jiných případech musíme pečlivě balancovat mezi účinností léčby a nežádoucími účinky, zejména hemoragickými komplikacemi. Zatímco mezi odborníky je víceméně shoda v přístupu v prvních týdnech po příhodě, pro další optimální postup chybí podklady z klinických studií. Přes velký pokrok v léčbě v posledních letech je riziko recidivy nkiCMP stále neakceptovatelně vysoké. V komplexním přístupu v jeho snižování má důležitou roli i protidestičková léčba a její postupná optimalizace na základě získávání klinických zkušeností s jednotlivými léčivy i jejich kombinacemi.

12. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al. PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008; 359: 1238–1251.
13. Wang MT, Liang HL, Hung CC, et al. Combination Therapy with Dipyridamole and Clopidogrel for Secondary Stroke Prevention in Aspirin-Intolerant Patients After Myocardial Infarction: Results of a Nationwide Case-Control Study. *CNS Drugs* 2019; 33: 175–185.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–1717.
15. Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2013; 369: 11–19.
16. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018; 379: 2015–2025.
17. The SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012; 367: 817–825.
18. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331–337.
19. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet* 2018; 391: 850–859.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Věkem podmíněná remodelace myokardu: mýtus nebo realita?

Radek Pudil

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Věkem podmíněná remodelace myokardu je dlouhodobý proces, který zahrnuje široké spektrum patogenetických mechanismů. Výsledkem jsou strukturální a funkční změny myokardu, které vedou ke změně funkčních vlastností myokardu (změny geometrie srdečních oddílů, kontraktility myokardu, myokardiální rezervy). Tyto změny mohou ústít v rozvoj srdečního selhání, snižují kvalitu života a mohou tak zvyšovat morbiditu i mortalitu pacientů. Jde o proces, který mohou negativně ovlivnit rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, řada komorbidit, naopak tento proces lze významně pozitivně ovlivnit změnou životního stylu, včasnou detekcí rizikových faktorů a důslednou léčbou všech komorbidit.

Klíčová slova: stárnutí, remodelace myokardu, senescence, srdeční selhání.

Age-related myocardial remodeling: myth or reality?

Age-related myocardial remodeling is a long-term process that involves a wide range of pathogenetic mechanisms. The result is structural and functional changes of the myocardium, which lead to a change in the functional myocardium itself (changes in the geometry of the heart compartments, myocardial contractility, myocardial reserves). These changes can lead to the development of heart failure, reduce the quality of life and thus increase the morbidity and mortality of patients. It is a process that can be negatively affected by risk factors for cardiovascular disease, many comorbidities, on the contrary, this process can be significantly positively influenced by lifestyle changes, early detection of risk factors and consistent treatment of all comorbidities.

Key words: aging, myocardial remodeling, senescence, heart failure.

Srdeční selhání má poměrně přesně definované příčiny a patogenetické mechanismy, které vedou k poškození srdeční svaloviny a k následnému rozvoji srdečního selhání. Ukazuje se však, že dalším významným faktorem, který velmi často určuje výsledný klinický obraz, je funkční stav myokardu v době jeho vzniku, tedy v konkrétní době působení vyvolávající příčiny. Je známo, že v souvislosti s narůstajícím věkem a stárnutím dochází k patofyziologickým změnám struktury a funkce kardiovaskulárního systému. Tyto změny jsou označovány jako stárnutí kardiovaskulárního systému (cardiovascular aging) a zahrnují jak stárnutí cévního systému (vascular aging), tak i stárnutí myokardu. Nepřímo to dokládá zvýšený výskyt srdečního selhání v souvislosti s věkem. Podle některých rozsáhlých epidemiologických dat je prevalence srdečního selhání v běžné populaci asi 2,2 %, přičemž ve věkové skupině 45–54 let je to pouze 0,7 %, avšak po 60. roce věku významně narůstá, ve věku nad 75 let dosahuje prevalence manifestního srdečního selhání až 8,4 % (1, 2). Vzhledem k tomu, že ve vyšších věkových skupinách

narůstá počet nemocných se srdečním selháním, se obrací pozornost také na patofyziologické změny myokardu, ke kterým v souvislosti s narůstajícím věkem dochází.

Hlavním cílem tohoto stručného přehledu je podat základní souhrn patogenetických procesů, ke kterým dochází v souvislosti se stárnutím a které se uplatňují při rozvoji srdečního selhání, sekundárním cílem je upozornit na možnosti, jak je příznivě ovlivnit.

Změny morfologie myokardu v souvislosti s věkem

S narůstajícím věkem dochází ke změně velikosti a funkce srdečních oddílů. Podle dosavadních zkušeností dochází k základním morfologickým změnám myokardu, které zahrnují změny velikosti a funkce srdečních komor. Tento proces se nazývá věkem podmíněná remodelace myokardu (age-related myocardial remodelling) a zahrnuje změny velikosti a funkce srdečních oddílů.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D., radek.pudil@fnhk.cz

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 507–511

Článek přijat redakcí: 13. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 28. 10. 2020

Věkem podmíněná remodelace myokardu. Věkem podmíněná remodelace myokardu zahrnuje morfologické a funkční změny srdečních komor a síní.

Věkem podmíněná remodelace levé komory je základním procesem, který je dán dvěma faktory: stacionárním množstvím až pozvolným úbytkem hmoty myokardu levé komory a relativně rychlejším poklesem end-diastolického a end-systolického objemu levé komory. Výsledkem je zvýšení poměru masa/objem (LV mass/volume ratio). Tento trend v minulosti naznačovaly echokardiografické studie, v současnosti byl potvrzen rozsáhlými studiemi využívajícími magnetickou rezonanci k hodnocení hmoty myokardu levé komory a jejich objemových parametrů. Za připomínku stojí rozsáhlá studie Susan Chengové a kol., kteří provedli rozsáhlou analýzu MR vyšetření srdce v souboru 5 004 pacientů bez přítomnosti kardiovaskulárního onemocnění různých věkových skupin (3). Za základě podrobné analýzy dospěli k závěru, že ročně dochází k úbytku svaloviny levé komory o 0,3 g a ke zmenšení end-diastolického objemu levé komory o 0,8 ml ($p < 0,0001$). Disproporce mezi rychlostí úbytku svaloviny levé komory a jejího objemu vede k průměrnému nárůstu 5 mg/ml a rok ($p < 0,0001$). Vzhledem multietnicitě sledovaného souboru bylo možné prokázat, že etnicita nemá žádný podstatnější vliv na tento proces. Tato studie přinesla data o rizikosti zvýšeného poměru masa/objem pro vznik kardiovaskulárních příhod, ve věku nad 65 let je zvýšený index asociovaný s více než trojnásobným zvýšením jejich výskytu (HR 3,69, 95% CI: 1,34–10,10). Novější studie potvrdily podobný trend. Např. Fiechter M et al. na základě analýzy MR vyšetření srdce prokázali poměrně silný pokles end-systolického a end-diastolického objemu levé komory v závislosti na věku, masa levé komory a její index byly stacionární, resp. se s věkem snižovaly (4).

Při hodnocení **systolické funkce levé komory** obě studie přinesly data o mírném zvýšení ejekční frakce levé komory v souvislosti s věkem, které je dané disproporcí poklesu objemu levé komory (významnější pokles end-diastolického objemu levé komory při porovnání s end-systolickým objemem levé komory). Relativní zachování systolické funkce levé komory hodnocení pomocí parametru ejekční frakce může být ovlivněno i dalšími faktory (například častější přítomnosti mitrální insuficience).

Změny struktury a geometrie levé komory vedou ke snížení její **diastolické funkce**. Tato oblast byla již velmi dobře dokumentována a promítla se do současných doporučení pro hodnocení diastolické funkce levé komory. Podobně je dokumentována závislost věku a vzestupu poměru E/e' (5, 6). Předpokládá se, že diastolickou funkci levé komory ve vyšším věku významně ovlivňuje zvýšená tuhost stěny levé komory a snížená schopnost relaxace. Při echokardiografickém hodnocení diastolické funkce levé komory je třeba mít tyto faktory na paměti.

Věkem podmíněná remodelace myokardu zahrnuje také **změny geometrie levé síně**, ke kterým v průběhu stárnutí dochází. Jde především o dilataci levé síně, která se projeví zvýšeným end-systolickým i end-diastolickým objemem. Příčinou může být zvýšení tuhosti stěny levé komory a porucha její poddajnosti, která ztěžuje plnění levé komory v průběhu diastoly, dále pak mitrální regurgitace, která vzniká v důsledku degenerativních změn listů a závěsného aparátu chlopně. Morfologické změny levé síně jsou provázány i změnami funkce levé síně. Na základě dat ze studií hodnotících funkci levé síně echokardiograficky či s využi-

tím magnetické rezonance byl prokázány abnormality všech fází práce levé síně (rezervoárové, průtokové i kontraktilní) (7, 8). Je zřejmé, že tyto změny mají význam pro rozvoj fibrilace síní.

Věkem podmíněná remodelace pravé komory. Fiechterova studie přinesla data o změnách geometrie pravé komory a vývoji její ejekční frakce. Podobně jako u levé komory, i u pravé komory dochází k poklesu jejích objemových charakteristik (end-diastolický i end-systolický objem), s ohledem na významnější pokles end-diastolického objemu dochází k mírnému nárůstu ejekční frakce. Tyto poznatky potvrdily i další studie při hodnocení dalších ukazatelů systolické funkce pravé komory (např. TAPSE či vlny s' pw-dopplerovského pohybu laterální části anulu trikuspidální chlopně) (9).

S věkem dochází také k **remodelaci pravé síně**, tj. zvětšování objemu pravé síně a jejího indexu. Podrobné morfologické studie prokázaly také změnu geometrie ústění horní a dolní duté žíly v závislosti na věku (posun osy horní a dolní duté žíly, které vedou k narušení fyziologického plnění pravé síně) (9).

Pohlavní rozdíly v procesu věkem podmíněné remodelace levé komory jsou významné. V porovnání se ženami přetrvává u mužů i v průběhu věku většinou větší absolutní masa levé komory a větší objemy srdečních oddílů, u žen dochází s věkem k významnějšímu poklesu objemu srdečních dutin. Výsledkem je stav, kdy ve vyšším věku u žen dominuje proces koncentrické remodelace (zvýšený poměr masa/objemu levé komory), který je velmi pravděpodobně hlavní příčinou častějšího výskytu srdečního selhání se zachovalou funkcí levé komory, zatímco u mužů převažuje pokles systolické funkce levé komory (10).

Funkční změny myokardu v souvislosti s věkem

Jak bylo uvedeno výše, u zdravých jedinců je **klidová systolická funkce** obou komor dlouhodobě zachovaná, podle některých studií se může mírně zvýšit (např. v důsledku mitrální, resp. trikuspidální insuficience vzniklé na podkladě degenerativních změn chlopně aparátu). Diastolická funkce levé komory klesá v důsledku narůstání tuhosti a snižování poddajnosti stěny levé komory. K funkčním změnám dochází také u obou síní.

Významným faktorem, který se uplatňuje při zabezpečení srdečního výdeje **při fyzické námaze**, je snížení maximální tepové frekvence. Dochází k ní s věkem a jejími příčinami jsou: (1) pokles tvorby vzruchů v sinusovém uzlu (orientačně lze maximální tepovou frekvenci odvodit ze vztahu $220 - \text{věk}$), (2) dále pokles chronotropní odpovědi na beta-adrenergní stimuly (11).

Hemodynamická vyšetření prokázala, že při fyzické námaze dochází ke změně řady parametrů a že jejich změna je závislá nejenom na stupni zátěže, ale také na věku.

V důsledku fyzické zátěže dochází ke vzestupu systémového a středního krevního tlaku, přičemž v závislosti na věku je jeho vzestup u starších vyšší, podobně dochází ke zvýšení systémové vaskulární rezistence. Opačně se chová srdeční výdej, srdeční index a tepový objem, které se v důsledku zvýšení fyzické aktivity zvyšují, ale tento vzestup se s narůstajícím věkem snižuje.

Při hodnocení hemodynamických poměrů v plicním řečišti bylo prokázáno, že zátěž vede ke vzestupu řady hemodynamických parametrů (tlak v pravé síni, střední tlak v pliním řečišti, tlak v zaklínění, plicní

cévní rezistence), ašak s věkem je tento vzestup vyšší. Tato situace vede ke zvýšená nároků a funkci pravostranných oddílů při fyzické zátěži (12).

Vliv věku na odpověď kardiiovaskulárního systému na zátěž v běžné praxi velmi dobře dokumentuje kompozitní ukazatel maximální spotřeby kyslíku při fyzické zátěži (VO_{2max}), který s věkem i u zdravých jedinců významně klesá.

Základní mechanismy věkem podmíněné remodelace myokardu

Základem věkem podmíněné remodelace myokardu jsou procesy, které postihují dvě základní komponenty myokardu: buněčnou složku (především srdeční myocyty) a extracelulární matrix. Podle současných znalostí se v průběhu věku uplatňuje řada procesů, které vedou k **poruše funkce kardiomyocytů**. Mezi nimi mají významnou roli: oxidativní stres (zvýšená produkce kyslíkových radikálů), perzistence zánětu o nízké intenzitě a snížená funkce mitochondrií. Mezi ostatní procesy patří poruchy funkce sarkoplazmatického retikula, dále zkracování telomer, buněčná senescence, nestabilita genomu, epigenetické změny, snížená odolnost na působení zevních stresorů, porucha tvorby a reparace sarkolemálních proteinů a poruchy regulace energetických procesů myocytu. Řada abnormalit funkce srdečních myocytů zvyšuje jejich senzitivitu pro působení zevních patogenetických činitelů (hypoxie, kyslíkové radikály aj.), což vede k indukci apoptotických procesů v myokardu.

V posledních letech přibýly důkazy o snižování schopnosti regenerace myokardu, která narůstá s věkem. V poslední dekádě se objevily práce prokazující schopnost regenerace myokardu (přibližně 0,5–2 % nových buněk/rok) (13–15). V důsledku stárnutí, především genetických a epigenetických faktorů, je tato schopnost významně narušena (16).

V průběhu věku dochází také k významným **změnám extracelulární matrix**, které zahrnují změnu struktury kolagenních vláken (pokles zastoupení kolagenu III a zvýšené zastoupení kolagenu I), zvýšenou tvorbu příčných spojení (cross-linking) mezi vlákny kolagenu. Ke zvýšené tvorbě příčných můstků přispívá také zvýšená koncentrace konečných produktů pokročilé glykace (advanced glycation end products, AGEs), které vedou ke zvýšené tvorbě vazeb mezi různými složkami extracelulární matrix (kolagenem, lamininem a elastinem) (17). Následkem je zvýšení tuhosti stěny myokardu. Významnou roli v produkci a degradaci složek extracelulární matrix mají metaloproteinázy a jejich tkáňové inhibitory. S věkem dochází k poruše funkce řady metaloproteináz (např. MMP 9, 12, 28) a jejich tkáňových inhibitorů (TIMP-1, 2, 3) (18). Věk ovlivňuje také funkci srdečních fibroblastů, které produkují jednotlivé typy kolagenu, fibronektinu a dalších molekul včetně některých metaloproteináz a jejich tkáňových inhibitorů. V průběhu věku dochází také ke změně funkce makrofágů, které jsou přítomny také v myokardu a mají řadu regulačních funkcí (lokální produkce cytokinů, ovlivnění funkce matrixmetaloproteináz a podobně) (16).

Další mechanismy. S věkem dochází také ke zvýšenému **ukládání amyloidu** do myokardu (tzv. „wild-type“ transthyretinová amyloidóza, ATTRwt, dříve označovaná jako senilní amyloidóza). Ke zvýšenému ukládání tohoto typu amyloidu dochází u některých pacientů po 60. roce, podle sekčních nálezů je možné nalézt tento typ amyloidózy až u 25 % pacientů ve věku nad 80 let (19).

Mozaiku patogenetických procesů podílejících se na změně funkce myokardu doplňují také **cévní změny** (vascular aging), ke kterým

Tab. 1. Charakteristika věkem podmíněné remodelace myokardu

Parametr	Vliv věku
Levostranné oddíly	
Masa LK/index masy LK	=, ↑ nebo ↓
Objemové parametry levé komory: ■ EDD ■ ESD	↓ ↓
Objem levé síně, index objemu levé síně	↑
Systolická funkce levé komory ■ ejekční frakce	= nebo ↑
Diastolická funkce levé komory: ■ vlna E ■ vlna A ■ decelerační čas vlny E ■ E/A ■ e' ■ E/e'	↓ ↑ ↑ ↓ ↓ ↑
Pravostranné oddíly	
Objemové parametry pravé komory: ■ EDD ■ ESD	↓ ↓
Objem pravé síně, index objemu	↑
Systolická funkce pravé komory ■ ejekční frakce ■ TAPSE ■ s'	= nebo ↑ ↑ = nebo ↑

dochází v průběhu stárnutí (20). Stav je provázen snadnějším ukládáním lipidových částic do stěny cévní. V jejich důsledku se prohlubuje dysfunkce endotelu, dochází k poruchám mikrocirkulace. Tyto změny také přispívají k poklesu funkce myokardu.

Role komorbidit a životního stylu

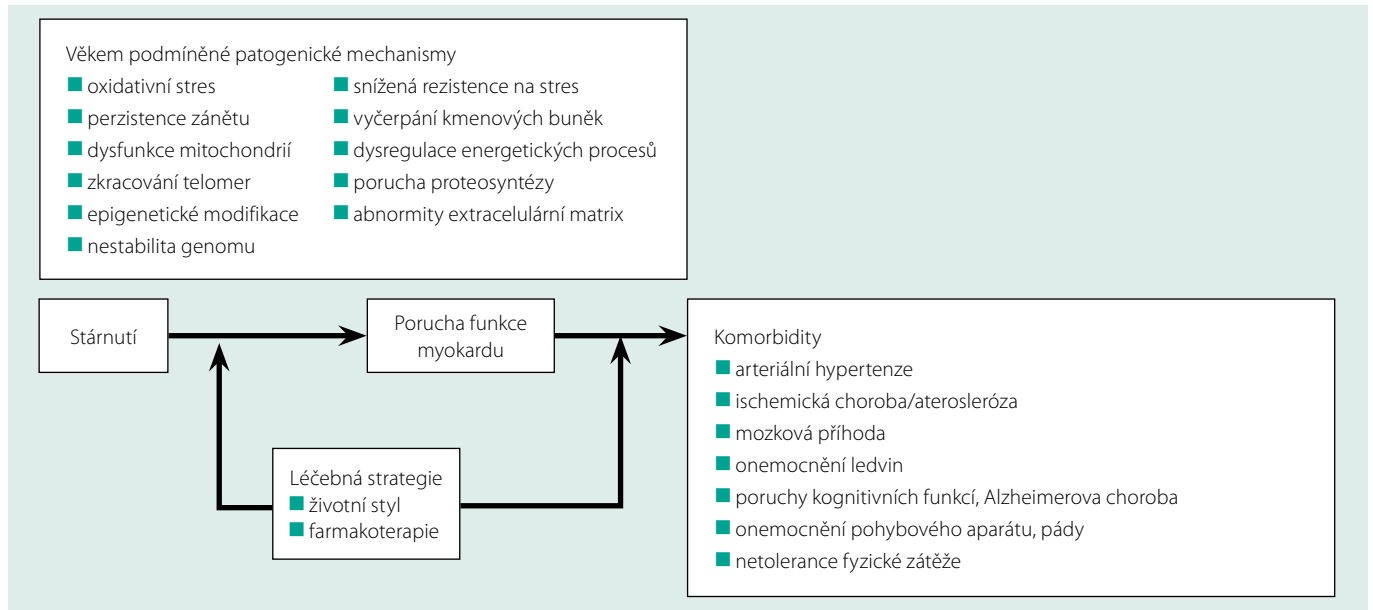
Výše uvedené věkem podmíněné změny struktury a funkce myokardu jsou velmi intenzivně ovlivňovány působením řady komorbidit a životním stylem.

Mezi komorbidity, které velmi významně ovlivňují funkci myokardu ve vyšším věku, patří především: arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, onemocnění ledvin, chronická anémie a řada dalších.

U **arteriální hypertenze** dochází k rozvoji některých patogenetických mechanismů, které jsou aditivním faktorem v procesu remodelace myokardu: hypertrofie myokardu (koncentrická v iniciálních stádiích, excentrická ve velmi pokročilých stádiích), zvýšení tuhosti stěny myokardu. Tyto procesy vznikají na základě z části podobných strukturálních změn myokardu a jejich následkem je časný vznik srdečního selhání (se zachovalou, následně se sníženou systolickou funkcí levé komory) (21, 22).

Podobně **ischemická choroba srdeční a hyperlipidemie** může vést k řadě vaskulárních změn v myokardu (dysfunkce endotelu, progresse aterosklerotických změn s postižením většiny typů cév). Následkem je porucha mikrocirkulace v myokardu a snížení kontraktility. Jindy dochází přímo k vyřazení významné části myokardu (infarkt myokardu). V těchto situacích pak významně závisí na aktuálním funkčním stavu myokardu v době vzniku akutní léze (23).

Diabetes mellitus je velmi častou komorbiditou u starších pacientů. I v jeho patogenезi jsou některé mechanismy vedoucí k rozvoji srdečního selhání shodné s těmi, které se uplatňují v patogenезi vě-

Obr. 1. Vztah mezi věkem podmíněnými procesy myokardu, komorbiditami a možnostmi terapeutického zásahu. Upraveno podle (26)

kem podmíněné remodelace myokardu (zvýšená tvorba pokročilých produktů glykace proteinů, fibróza, dysfunkce mitochondrií, oxidativní stres, perzistující zánět, zvýšená utilizace mastných kyselin, poruchy metabolismu kalcia, epigenetické vlivy a řada dalších) (24).

Obezita a selhání ledvin jsou provázány řadou hemodynamických i endokrinních změn, které mohou významně ovlivňovat remodelaci srdce (izolovaně vedou spíše k hypervolemii a excentrickému typu remodelace, to však může být ovlivněno jejich častou kombinací s hypertenzí).

Životní styl má významnou (možná nedoceněnou) roli v rozvoji věkem podmíněné remodelace myokardu. Je prokázáno, že nedostatek aerobní fyzické aktivity, vysoký energetický příjem, nevhodná skladba potravy, kouření, nadbytek stresu jsou negativními faktory, které urychlují proces stárnutí myokardu (16, 25). Obr. 1. ukazuje schematické znázornění vztahu mezi věkem podmíněnými procesy myokardu, komorbiditami a možnostmi terapeutického zásahu.

Genetická predispozice má významnou roli jak v procesu stárnutí cév, tak i v procesu věkem podmíněné remodelace myokardu.

Možnosti ovlivnění věkem podmíněné remodelace myokardu

V posledních letech se objevuje řada publikací, které se věnují možnostem ovlivnění věkem podmíněné remodelace myokardu, respektive návržení **strategie optimalizace procesu stárnutí myokardu**. Tato strategie má tyto základní směry:

- **zdravý životní styl** s dostatkem fyzické aktivity, optimálního energetického příjmu, vhodnou skladbou přijímané potravy, eliminací nadměrného působení stresujících vlivů, eliminací působení toxických vlivů (kouření, nadměrného požívání alkoholických nápojů)
- **důsledná léčba komorbidit** (arteriální hypertenze, hyperlipidemie, ischemické choroby srdeční, diabetu, obezity, renálního selhávání, depresivních stavů a podobně).

Při hodnocení vlivu jednotlivých složek zdravého životního stylu se ukazuje, že jedním z nejvýznamnějších, který má přímý vliv na proces

věkem podmíněné remodelace myokardu, je **dostatek fyzické aktivity**, respektive aerobní trénink. Je prokázáno, že pravidelná fyzická aktivita dostatečné intenzity i ve vyšším věku dokáže významně zlepšit funkční stav (vzestup maximální spotřeby kyslíku při zátěži) (27), optimalizovat proces remodelace (normalizace poměru hypertrofie/objem levé komory) (28, 29). Pravidelná fyzická aktivita příznivě ovlivňuje i mechanismy, které podporují nežádoucí remodelaci myokardu (dysfunkce mitochondrií, produkce kyslíkových radikálů, fibróza myokardu, genetické a epigenetické změny, snížené reparační a regenerační schopnosti myokardu) (30–33).

Další zásadní význam, který se promítá do prevence stárnutí celého kardiovaskulárního systému, má včasná identifikace a eliminace (léčba) rizikových faktorů. Studie z poslední doby ukazují, že negativním významným prvkem, který přispívá k nežádoucí remodelaci myokardu a sekundárně ke vzniku komplikací, je **délka působení rizikových faktorů**. Zde je nutné zmínit studii Briana Ference a kol., kteří se věnovali problematice vztahu genetických variant asociovaných s hladinami LDL-cholesterolu a systolického krevního tlaku a celoživotního rizika kardiovaskulárních onemocnění. Cílem studie bylo zhodnotit vliv celoživotní expozice základním rizikovým faktorům (zvýšený LDL cholesterol a arteriální hypertenze), jako podklad pro analýzu sloužila genetická analýza variant genů asociovaných se zvýšenou hladinou LDL cholesterolu (bylo analyzováno 100 variant) a vyššího krevního tlaku (61 variant) (34). Studie zahrnovala analýzu dat 438952 pacientů zařazených do registru UK Biobank. Bez ohledu na aktuální hodnoty LDL cholesterolu a vyšší krevního tlaku byli pacienti rozděleni do 4 skupin podle genetického rizika: skupina 1 s nízkým rizikem LDL hypercholesterolemie a nízkým rizikem vyššího krevního tlaku, skupina 2 zahrnujícími geny podmiňujícími nízké hladiny LDL cholesterolu, skupina 3 zahrnujícími geny podmiňujícími nižší krevní tlak a skupina 4 zahrnovala ostatní pacienty a současně sloužila jako referenční skupina. Následně byli pacienti sledováni po dobu 8–12 let. Hlavní sledovaný ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a koronární revaskularizace) se vyskytl u 24980 pacientů. Studie ukázala, že pacienti s genetickými vlohami pro nižší LDL cholesterol a nižší TK současně měli nejnižší výskyt sledovaných ukazatelů (OR 0,61, 95% CI, 0,59–0,64; $p < 0,001$), druhý nejnižší výskyt

sledovaných ukazatelů měli pacienti s vlohami pro nižší LDL cholesterol (OR 0,73, 95% CI: 0,70–0,75; $p < 0,001$), pak následovali pacienti s vlohami pouze pro nižší krevní tlak (OR 0,82, 95% CI: 0,79–0,85, $p < 0,001$). Studie prokázala význam délky expozice rizikovým faktorům na osud nemocných a význam aktivního pátrání po rizikovém profilu nemocných (například na základě tabulek SCORE) a včasné korekce (35, 36).

Závěr

Věkem podmíněná remodelace myokardu je dlouhodobý proces, který zahrnuje široké spektrum patogenetických mechanismů. Výsledkem

jsou strukturální a funkční změny, které mohou ústít v rozvoj srdečního selhání, snižovat kvalitu života a zvyšovat tak morbiditu i mortalitu pacientů. Jde o proces, který mohou negativně ovlivnit rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, řada komorbidit, naopak tento proces lze významně pozitivně ovlivnit změnou životního stylu, včasnou detekcí rizikových faktorů a důslednou léčbou komorbidit.

*Podpořeno grantem AZV MZ ČR NV19-02-00297 a institucionální podporou Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové
Progress Q 40/03.*

LITERATURA

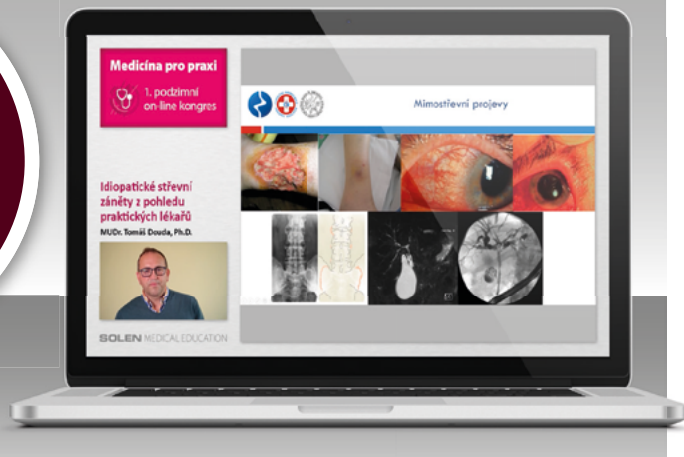
- Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, de Gaetano G, Bobak M, den Ruijter HM, Jorgensen T, Soderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB, BiomarCa REC. Sex-Specific Epidemiology of Heart Failure Risk and Mortality in Europe: Results From the BiomarCaRE Consortium. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(3): 204–213.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289(2): 194–202.
- Cheng S, Fernandes VR, Bluemke DA, McClelland RL, Kronmal RA, Lima JA. Age-related left ventricular remodeling and associated risk for cardiovascular outcomes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; (3): 191–198.
- Fiechter M, Fuchs TA, Gebhard C, Stehli J, Klaeser B, Stahl BE, Manka R, Manes C, Tanner FC, Gaemperli O, Kaufmann PA. Age-related normal structural and functional ventricular values in cardiac function assessed by magnetic resonance. *BMC Med Imaging.* 2013; 13:6.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27): 2129–2200.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Alexandru Popescu B, Waggoner AD, Houston T, Oslo N, Phoenix A, Nashville T, Hamilton OC, Uppsala S, Ghent, Liege B, Cleveland O, Novara I, Rochester M, Bucharest R, St. Louis M. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016; 17(12): 1321–1360.
- Evin M, Redheuil A, Soulat G, Perdrix L, Ashrafpoor G, Giron A, Lamy J, Defrance C, Roux C, Hatem SN, Diebold B, Mousseaux E, Kachenoura N. Left atrial aging: a cardiac magnetic resonance feature-tracking study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016; 310(5): H542–549.
- Jalife J, Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25(6): 475–484.
- Wehrum T, Lodemann T, Hagenlocher P, Stuplich J, Ngo BTT, Grundmann S, Hennemuth A, Hennig J, Harloff A. Age-related changes of right atrial morphology and inflow pattern assessed using 4D flow cardiovascular magnetic resonance: results of a population-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018; 20(1): 38.
- Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. *Heart.* 2016; 102(11): 825–831.
- Christou DD, Seals DR. Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced [beta]-adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate. *J Appl Physiol (1985).* 2008; 105(1): 24–29.
- Wolsk E, Bakkestrom R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, Hassager C, Moller JE, Gustafsson F. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(5): 337–346.
- Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL, Yang VK, Cai L, Wang M, Wu TD, Guerin-Kern JL, Lechene CP, Lee RT. Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. *Nature.* 2013 Jan; 493(7432): 433–436.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009; 324(5923): 98–102.
- Bergmann O, Zdunek S, Felker A, Salehpour M, Alkass K, Bernard S, Sjoström SL, Szewczykowska M, Jackowska T, Dos Remedios C, Malm T, Andra M, Jashari R, Nyengaard JR, Possnert G, Jovinge S, Druid H, Frisen J. Dynamics of Cell Generation and Turnover in the Human Heart. *Cell.* 2015; 161(7): 1566–1575.
- Li H, Hastings MH, Rhee J, Trager LE, Roh JD, Rosenzweig A. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res.* 2020; 126(4): 533–551.
- Lindsey ML, Goshorn DK, Squires CE, Escobar GP, Hendrick JW, Mingoa JT, Sweterlitsch SE, Spinale FG. Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase profiles and fibroblast function. *Cardiovasc Res.* 2005; 66(2): 410–419.
- Tripodskiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, Butler J, Farmakis D. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers. *Heart Fail Rev.* 2020 Jun 10.
- Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594.
- Vaclavik J. Blood vessel ageing and vascular memory. *Vnitř Lek.* 2020; 66(2): 104–110.
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Heart Fail.* 2017; 5(8): 543–551.
- López-Sainz A, dH-DMJ, Dominguez F, Restrepo-Cordoba A, Amor-Salamanca A, Hernandez-Hernandez A, Ruiz-Guerrero L, Krsnik I, Cobo-Marcos M. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid.* 2019; 26: 156–136.
- Tripodskiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 74(6): 804–813.
- Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Stefanadis C. Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Eur Cardiol.* 2014; 9(1): 37–42.
- Seals DR, Brunt VE, Rossman MJ. Keynote lecture: strategies for optimal cardiovascular aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018; 315(2): H183–H188.
- Seals DR, Brunt VE, Rossman MJ. Keynote lecture: strategies for optimal cardiovascular aging. 2018; 315(2): H183–H188.
- Woo JS, Derleth C, Stratton JR, Levy WC. The influence of age, gender, and training on exercise efficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(5): 1049–1057.
- Roh J, Rhee J, Chaudhari V, Rosenzweig A. The Role of Exercise in Cardiac Aging: From Physiology to Molecular Mechanisms. *Circ Res.* 2016; 118(2): 279–295.
- Fujimoto N, Prasad A, Hastings JL, Arab-Zadeh A, Bhella PS, Shibata S, Palmer D, Levine BD. Cardiovascular effects of 1 year of progressive and vigorous exercise training in previously sedentary individuals older than 65 years of age. *Circulation.* 2010; 122(18): 1797–1805.
- Werner C, Hanhoun M, Widmann T, Kazakov A, Semenov A, Poss J, Bauersachs J, Thum T, Pfreundschuh M, Muller P, Haendeler J, Bohm M, Laufs U. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(6): 470–482.
- Werner C, Furster T, Widmann T, Poss J, Roggia C, Hanhoun M, Scharhag J, Buchner N, Meyer T, Kindermann W, Haendeler J, Bohm M, Laufs U. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation.* 2009; 120(24): 2438–2447.
- Liao PH, Hsieh DJ, Kuo CH, Day CH, Shen CY, Lai CH, Chen RJ, Padma VV, Kuo WW, Huang CY. Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts. *Oncotarget.* 2015; 6(34): 35383–35394.
- Vujic A, Lerchenmuller C, Wu TD, Guillermier C, Rabolli CP, Gonzalez E, Senyo SE, Liu X, Guerin-Kern JL, Steinhauser ML, Lee RT, Rosenzweig A. Exercise induces new cardiomyocyte generation in the adult mammalian heart. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 1659.
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL, Packard CJ, Graham I, Kaptoge S, Ference TB, Guo Q, Laufs U, Ruff CT, Cupido A, Hovingh GK, Danesh J, Holmes MW, Smith GD, Ray KK, Nicholls SJ, Sabatine MS. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019; 322: 1381–1391.
- Ray KK, Laufs U, Cosentino F, Lobo MD, Landmesser U. The year in cardiology: cardiovascular prevention. *Eur Heart J.* 2020; 41(11): 1157–1163.
- Lim GB. Reductions in LDL-cholesterol and blood-pressure levels have cumulative benefits. *Nat Rev Cardiol.* 2019; 16(11): 650.



1.

podzimní on-line kongres **Medicíny pro praxi**

online.solen.cz
PROSINEC 2020 – LISTOPAD 2021



S ohledem na aktuální epidemickou situaci a výhled na další období, který zřejmě stále neumožní fyzické konání kongresů, jsme se rozhodli některé z přednášek, které byly plánovány pro kongresy Medicíny pro praxi, poskytnout on-line formou. Tato forma postgraduální edukace vám tak umožní vzdělávání i v době, kdy je účast na klasických kongresech nemožná. Věříme, že přednášky pro vás budou přínosné a alespoň částečně vynahradí kongresy Medicíny pro praxi, které nemohou proběhnout tak, jak jsme již po mnoho let zvyklí.

ODBOBNÝ GARANT A ZÁŠTITA

- prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.
- Klinika kardiologie IKEM Praha

AKREDITACE

- Ohodnoceno **12 kredity** pro lékaře v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na **online.solen.cz** **ZDARMA**
- Po zhlédnutí edukačních zdrojů vám bude zaslán certifikát na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., a časopis Medicína pro praxi
- Mgr. Barbora Ludvová
mob.: +420 777 557 413, e-mail: ludvova@solen.cz

PŘEDNÁŠKY KE ZHLÉDNUTÍ

Diabetologie mezioborově

- **Diabetes LADA** – Štečková K.
- **Zapomenutý vitamin B12** – Kvapil M.
- **Diferenciální diagnostika nefropatií v ordinaci praktického lékaře** – Horáčková M.
- **Mysimba – návrat ke kontrole** – Pavlík V.

Infektologie

- **Covid-19 – nemoc, která nás překvapila** – Snopková S.
- **Tularemie se vrací** – Husa P. ml.
- **Rizika poštípání hmyzem v České republice** – Mihalčin M.
- **Nové možnosti v managementu recidivujících infekcí močových cest** – Emmer J.
- **Co bychom měli vědět o pacientovi s infekcí HIV?** – Jilich D.
(přednáška sponzorovaná firmou Gilead Sciences, s. r. o.)

Novinky pro praktické lékaře

- **Venofarmaka ve světle nových guidelines** – Hauer T.
- **Systémová enzymoterapie a její možnosti léčebného využití v medicíně?** – Kočár A.
- **Isoprosinone – opět něco nového?** – Bystroň J.
- **Nebivolol – unikátní betablokátor pro léčbu arteriální hypertenze a chronického srdečního selhání** – Rutar P.

Gastroenterologie

- **Onemocnění a vyšetření tenkého střeva** – Kopáčová M.
- **Idiopatické střevní záněty z pohledu praktických lékařů** – Douda T.
- **Role praktického lékaře v přípravě střeva na endoskopické vyšetření: jak to co nejlépe udělat?** – Lukáš M.
- **Nové trendy v léčbě akutního průjmu** – Roháčová H.

Kardiologie

- **Cévní věk: účinný nástroj pro komunikaci s pacienty aneb „čím dříve, tím lépe“** – Piřha J.
- **Proč je důležité v léčbě hypertenze nečekat a jednat** – Plíva M.

Paliativní péče

- **Akutní stavy v paliativní péči: co lze a co nelze zvládnout doma** – Sláma O.
- **Paliativní péče v domovech pro seniory – možnosti a limity praktického lékaře** – Nová K.

ZLATÍ PARTNEŘI



STŘÍBRNÍ PARTNEŘI



Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem

Martin Šatný

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) se významnou měrou podílejí na morbiditě a mortalitě nejen ve vyspělých, ale stále častěji také v rozvojových zemích. ASKVO jsou determinována řadou rizikových faktorů (RF), přičemž jediný kauzální RF ASKVO je LDL-cholesterol (2). Základní pilíř farmakoterapie DLP představují statiny, které by měly být titrovány do maximální (tolerované) dávky a v případě nedosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu pro dílčí kategorie KV rizika pak kombinovány s ezetimibem. Je známo, že kombinační léčba je daleko účinnější než navyšování dávky statinu. Pro zlepšení adherence k léčbě lze s výhodou využít právě fixních kombinací statinů s ezetimibem.

Klíčová slova: kardiovaskulární onemocnění, KV riziko, dyslipidemie, rosuvastatin, ezetimib, fixní kombinace.

Fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe

Atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) play a significant role in morbidity and mortality not only in developed but also increasingly in developing countries. The only causal risk factor (RF) of ASKVO is LDL-cholesterol. The basic pillar of pharmacotherapy of dyslipidaemias are statins, which should be titrated to the maximum (tolerated) dose and then combined with ezetimibe if the LDL-cholesterol targets for the specific categories of CV risk are not reached. Combination therapy is known to be far more effective than increasing the statin dose. Fixed combinations of statins with ezetimibe can be advantageously used to improve adherence.

Key words: cardiovascular disease, CV risk, dyslipidemia, rosuvastatin, ezetimibe, fixed combination.

Úvod

Navzdory všem léčebně preventivním opatřením zůstávají kardiovaskulární onemocnění (KVO), jejichž značnou část zaujímají ASKVO, vedoucí příčinou předčasné morbiditě a mortality nejen ve vyspělých, ale stále častěji i v rozvojových zemích. Dle aktuálních dostupných údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) z roku 2018 se KVO podílela na standardizované úmrtnosti 44,0 % mužů, respektive 47,5 % žen v České republice (1).

Klíčovou roli při manifestaci ASKVO sehrává DLP, respektive zvýšený LDL-cholesterol (LDL-C), který je v kontextu dnešních znalostí (doloženo mimo jiné Mendeliánskými randomizovanými studiemi) považován za jediný kauzální rizikový faktor ASKVO (2).

Prevalence DLP není snadno stanovitelná, jelikož chybí její jasná definice. Diskutují se spíše cílové hodnoty plazmatických lipidů než DLP jako taková. Lze však předpokládat, že obdobně, jako je tomu v případě arteriální hypertenze, bude vysoká. Například dle německé studie DGES byla zaznamenána prevalence DLP (definovaná jako celkový cholesterol > 4,92 mmol/l, respektive lékařem stanovená diagnóza poruchy metabolismu lipidů) v populaci dospělých ve věku 18–79 let dokonce 65 % (3).

Intervence DLP a dalších RF ASKVO má zásadní léčebně preventivní význam, kdy se uvádí, že adekvátním screeningem a léčbou dílčích RF lze předejít manifestaci KV komplikací až v 80 % případů (4).

Základem léčby jsou vždy režimová opatření, tj. změny stravovacích návyků, dostatečná pohybová aktivita či zanechání kouření, a v indikovaných případech navazující farmakoterapie. Zlatým standardem léčby DLP jsou statiny (preferenčně moderní potentní statiny – např. rosuvastatin či atorvastatin) – léky velmi dobře tolerované, efektivní, cenově dostupné s minimem nežádoucích účinků. Tyto mají být u pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-C (při maximální tolerované dávce statinu) kombinovány s ezetimibem. Pro zvýšení adherence k léčbě je lze s výhodou podávat ve fixní kombinaci.

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – indikace

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib je indikována u pacientů tolerujících volnou kombinaci těchto účinných látek v léčbě familiární (homozygotní/heterozygotní), nefamiliární (primární) hypercholeste-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Šatný, martin.satny@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 513–517

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 23. 11. 2020

rolemie a dále u pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční, respektive akutního koronárního syndromu v prevenci dalších kardiovaskulárních (KV) příhod (5, 6).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – dávkování

Fixní kombinaci rosuvastatin/ezetimib lze užívat kdykoliv během dne, a to nezávisle na jídle (6). Jakkoli bylo doloženo, že večerní dávkování snižuje dlouhodobou adherenci k léčbě (častější zapomínání), proto by mělo být preferováno spíše podání ranní (7).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – farmakodynamika

Rosuvastatin (Obr. 1) řadíme mezi selektivní (kompetitivní) inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, která je stěžejním katalyzátorem procesu syntézy endogenního cholesterolu. Díky docílenému nedostatku intracelulárního cholesterolu dochází kontraregulačně k overexpresi LDL-receptorů na povrchu hepatocytů, což v konečném důsledku vede k zvýšení clearance LDL-částic z krevní cirkulace (5, 6).

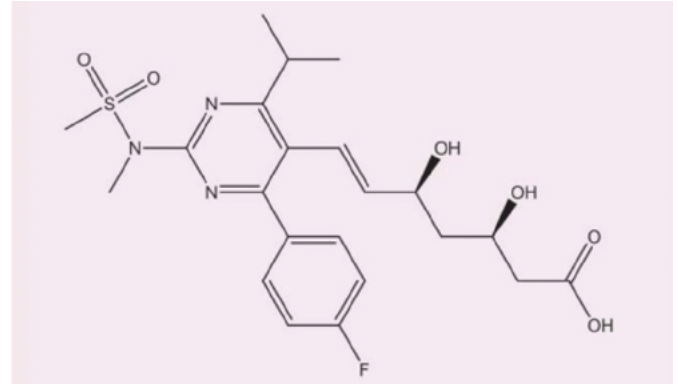
Ezetimib – selektivní inhibitor Niemann-PickC1-like 1 proteinu – je odpovědný za snížené vstřebávání cholesterolu (jak dietního, tak z enterohepatického oběhu) a rostlinných sterolů z lumen střeva. V případě jeho samostatného podávání byla dokumentována zvýšená syntéza endogenního cholesterolu, tj. je zřejmá kompenzatorní tvorba cholesterolu de novo na vrub snížené absorpce ze střeva; proto by vždy měl být ezetimib podáván alespoň s malou dávkou statinu (9). Jeho chemická struktura je znázorněna na obrázku (10).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – farmakokinetika

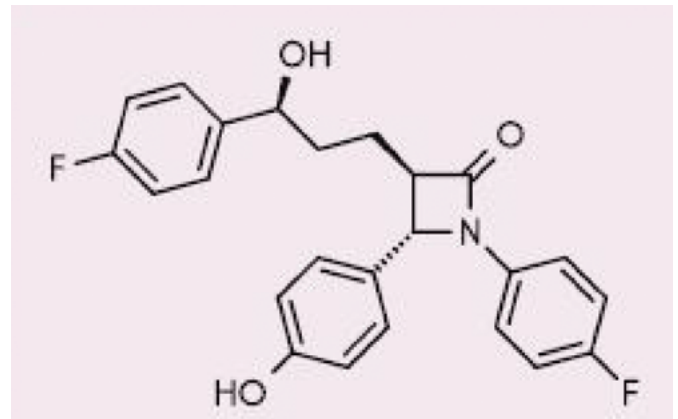
Po perorálním podání rosuvastatinu je docíleno jeho maximální plazmatické koncentrace po 5 hodinách, přičemž biologická dostupnost se uvádí 20 %. V cirkulaci se v cca 90 % váže na plazmatické bílkoviny (zejména albumin) a je vychytáván preferenčně v játrech, kde je částečně (asi 10 %) metabolizován prostřednictvím izoenzymu CYP2C9 cytochromu P450 na méně účinný N-desmethyl rosuvastatin (50% účinnost) a klinicky neúčinný lakton. Poločas eliminace činí v případě rosuvastatinu přibližně 19 hodin; z 90 % je vyloučen v nezměněné podobě stolicí, zbylá část pak močí (5, 6).

Na tomto místě je třeba zmínit praktické informace stran renální a jaterní insuficience. Rosuvastatin lze bezpečně podávat u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (chronic kidney disease – CKD) při kreatininové clearanci (ClCr) > 0,5 ml/s/1,73 m². U pacientů s nižší ClCr bez nutnosti náhrady funkce ledvin lze očekávat až 3x vyšší hladiny rosuvastatinu, přičemž u pacientů chronicky dialyzovaných jsou obvykle hladiny tohoto léčiva přibližně o 50 % vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin, tj. při ClCr < 0,5 ml/s/1,73 m² je nutné dávku redukovat na maximálně 5 mg, dávky 30 či 40 mg jsou kontraindikovány (5). U nemocných s chronickým toxonutritivním (alkoholovým) postižením jater narůstá koncentrace léčiva v krvi úměrně se snižující se funkcí jater (11). Bezpečně jej lze užít u nemocných s Child-Pughovým skóre ≤ 7 (5, 6).

Obr. 1. Chemická struktura rosuvastatinu, upraveno dle (8)



Obr. 2. Chemická struktura ezetimibu, upraveno dle (10)



Po per os podání (toto není závislé na denní době či jídle) je ezetimib promptně vstřebán a konjugován na ezetimib-glukuronid, jehož maximální koncentrace je dosaženo za 1–2 hodiny. Ezetimib i ezetimib-glukuronid jsou asociovány s plazmatickými bílkovinami, což je třeba zohlednit zejména u pacientů se střední až závažnou poruchou funkce jater. Metabolizace ezetimibu pak probíhá jak v tenkém střevě, tak v játrech, kde je konjugován s glukuronidem a dále secernován do žluče s následnou eliminací stolicí. Jeho biologický poločas činí přibližně 22 hodin (6, 9).

Dávkování ezetimibu není třeba upravovat v závislosti na aktuálních renálních funkcích a lze jej bezpečně podávat pacientů s Child-Pughovým skóre < 7 (6, 9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – kontraindikace

Rosuvastatin je kontraindikován u pacientů s ClCr < 0,3 ml/s/1,73 m², tj. se závažnou poruchou funkce ledvin, dále pak u těhotných a kojících žen. Dle SPC nelze kombinovat maximální dávku (tj. 40 mg) s fenofibrátem. Rosuvastatin by neměl být také podáván u nemocných s aktivním jaterním onemocněním, respektive s nevysvětlitelnou elevací transamináz nad trojnásobek horního limitu normy. Mezi kontraindikacemi je dále vedena elevace kreatinínázy (CK) nad 5násobek horního limitu normy, a to opakovaně – vždy s odstupem 5–7 dní. Obě výše uvedené kontraindikace však nejsou v souladu s aktuálními doporučenými postupy pro léčbu DLP, kde se uvádí, že při terapii rosuvastatinem nedochází ke zhoršení jaterní funkce či progresi hepatopatie. Dokonce máme k dispozici data u pacientů s nealkoholovou steatózou/steatohepatitidou dokumentující pozitivní dopad léčby jak na snížení hladin transamináz, tak na zlepšení

histologického nálezu v jaterním parenchymu; navíc bylo prokázáno i zlepšení KV prognózy těchto nemocných (2, 5, 6, 11, 12). Stran elevace CK doporučení apelují na určení kauzality elevace CK s léčbou statiny; uvádějí, že u asymptomatických nemocných lze statiny bezpečně podávat až do 10násobku horního limitu normy pro CK (2). Další kontraindikací užití rosuvastatinu představují myopatie či terapie cyklosporinem (5, 6).

Podobně jako statiny není ezetimib určen těhotným a kojícím ženám. Jeho užití je dle SPC dále kontraindikováno u pacientů s aktivním jaterním onemocněním či nevysvětlitelnou elevací transamináz, jakkoli tyto stavy nejsou dále definovány (6, 9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – lékové interakce

Stran možného výskytu nežádoucích lékových interakcí je třeba být obezřetným při současné terapii rosuvastatinu s kyselinou fusidovou (jak současně, tak během 7 dnů od ukončení jejího podávání), inhibitory proteáz/transportních proteinů, erythromycinem (snížení maximální koncentrace až o 30 %) či antacidy (5, 6).

Při užití ezetimibu nejsou známy interakce na cytochromu P450, k nimž by docházelo s dalšími léčivy. V případě současného podání se sekvestranty žlučových kyselin, tj. cholestyraminem, může dojít k poklesu hladin ezetimibu až o 55 %. Při konkomitantní terapii s fibráty existuje riziko rozvoje cholelitiázy, respektive onemocnění žlučníku (9).

Fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib – nežádoucí účinky

Zmiňme úvodem nejčastěji diskutované myalgie, respektive myopatie. Stran myopatií vplynulo z dat klinických sledování, že se jedná o komplikace zcela výjimečné; četnost jejich výskytu je uváděna 0,5 na 1000 případů za 5 let (5, 6). Metaanalýza 14 primárně preventivních studií přinesla ještě zajímavější data týkající se této problematiky. Během doby sledování nebyl zaznamenán rozdíl ve výskytu myopatií v léčebných a placebových větvích dílčích studií (4). Jakkoli v klinické praxi je reference myalgií spojených se statiny relativně častá, jejich kauzalita s užíváním statinů v řadě situací průkazná není.

Pro běžnou praxi je tedy důležité rozlišit, zda myopatie/myalgie souvisí s podávanou léčbou či nikoliv; pro tyto účely byl již opakovaně publikován algoritmus řešení svalových obtíží dostupný v aktuálních doporučeních pro management léčby DLP (více viz zdroj 2). I za předpokladu průkazu souvislosti obtíží pacienta s léčbou statiny z klinických zkušeností víme, že redukcí dávky, výměnou preparátu, alternativním podáváním statinu či kombinační léčbou dochází často k vymizení obtíží nemocného a k jeho dobré adherenci k léčbě.

Se vzestupem transamináz (ALT, resp. AST) – jakožto NÚ statinů – se nejčastěji setkáváme v prvním půlroce léčby, přičemž probíhá nejčastěji asymptomaticky a odeznívá po deeskalaci či vysazení léčby. Současná guidelines nedoporučují rutinní kontroly jaterních testů (ALT); tyto by měly být vyšetřeny pouze v indikovaných případech, tj. před zahájením léčby, změně dávky či v klinicky odůvodněných případech (při obtížích pacienta). Tato skutečnost dobře odráží bezpečnost a obecně dobrou toleranci léčby statiny (2). Specifickou skupinu pak tvoří senioři, u kterých

je sice situace obdobná, ale výskyt těchto NÚ může být v kontextu polymorbidity, polypragamazie (resp. lékových interakcí) či alterovaným metabolismem nepříznivě ovlivněn. Proto je nutné u této populace léčbu titrovat postupně za pravidelných kontrol jaterních enzymů.

Podávání (zejména vysoce dávkovaných) statinů může být asociováno s rizikem mírného zvýšení glykemie u predisponovaných pacientů. U jedinců s již známou poruchou glukózové tolerance (hraniční či mírně zvýšenou hladinou glykemie nalačno) tak může dojít k překročení arbitrární hranice pro diagnózu diabetes mellitus. Jakkoli u zdravých jedinců nebyla popsána asociace léčby statiny s rizikem rozvoje DM (např. studie JUPITER). Je třeba mít na paměti, že redukce KV rizika získaná „statinovou léčbou“ zcela převažuje potenciální riziko rozvoje DM a bylo by chybou statiny v tomto duchu kontraindikovat. Nezbytné je povědomí o této skutečnosti, její screening a eventuální navazující léčebná intervence (13, 14).

U ezetimibu je popisována a v klinické praxi také dokumentována výborná tolerance prakticky bez nežádoucích účinků; ty byly v řadě klinických studií srovnatelné s monoterapií statinem, resp. placebem. Tato skutečnost může být do jisté míry ovlivněna jeho dobrým mediální „obrazem“ ve srovnání s velmi často negativně debatovanými statiny (15).

Nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky ezetimibu jsou gastrointestinální intolerance – dyspepsie, bolesti břicha, průjem či nadýmání. Dále se dle SPC mohou objevit myalgie, hepatopatie či únava (9).

Fixní kombinace – rosuvastatin/ezetimib – data podporující její užití

Data týkající se kombinace rosuvastatin/ezetimib

Jak již bylo uvedeno výše, kombinační léčba statin/ezetimib má zcela zásadní a aditivní hypolipidemický efekt, kdy lze díky tzv. duální inhibici docílit většího poklesu LDL-C než monoterapií dílčími preparáty.

Zde je nutno poznamenat, že fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem nebyla testována žádnou velkou klinickou studií sledující KV morbiditu, respektive KV či celkovou mortalitu, což však nijak neuменьšuje význam této fixní kombinace v běžné klinické praxi.

K dispozici máme několik menších studií, jež dokumentují změny lipidové spektra evokované volnou či fixní kombinací rosuvastatin/ezetimib. Nelze opomenout 2 studie – I-ROSETTE a MRS-ROZE. Studie I-ROSETTE byla designovaná k porovnání fixní kombinace rosuvastatinu (5–10–20 mg) s ezetimibem (10 mg) proti monoterapii rosuvastatinem v odpovídajícím dávkování. V populaci probandů léčených právě fixní kombinací došlo k poklesu LDL-C o více než 50 %, přičemž výskyt nežádoucích účinků byl v obou větvích studie totožný. Další výše diskutovaná studie – MRS-ROZE – hodnotila efekt fixní kombinace rosuvastatin/ezetimib vůči monoterapii statinem, a to v populaci pacientů s DM, metabolickým syndromem či hypercholesterolemií. V průběhu klinického sledování byl zaznamenán pokles LDL-C až o 63 %, celkového cholesterolu o 43 % a triglyceridů o 24 % (v závislosti na podané dávce statinu) (16, 17).

Další důkazy podporující využití diskutované kombinace léčiv vplynuly ve shodě s předchozími např. ze studií EXPLORER, ACTE či GRAVITY (18–20).

Máme k dispozici také data dokládající pozitivní dopad kombinační léčby na regresi aterosklerotických cévních plátů. Masuda et al. sledovali po dobu 6 měsíců populaci 51 pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční indikovaných k intervenci na koronárních tepnách; kombinační léčba u nich vedla nejen k výraznému poklesu LDL-C (o 55,8 %), ale i ke zmenšení objemu aterosklerotických plátů (o 13,2 %) (21).

Z farmakokinetických studií sledujících plazmatické koncentrace podávaných léčiv vyplynulo, že není rozdíl mezi volnými a fixními kombinacemi rosuvastatinu/ezetimibu, což dále podporuje bezpečnost a racionalitu fixního podání. Další skutečností podtrhující užítí těchto léčivých forem je zvýšení adherence k léčbě, jelikož, jak známo, tato klesá s rostoucím počtem podávaných tablet, a to i v populaci nemocných s již manifestním ASKVO (22). Na užívání fixních kombinací apelují také odborná doporučení pro management léčby DLP (2).

Data podporující kombinační léčbu statin/ezetimib obecně

Zcela revoluční v tomto směru byla studie IMPROVE-IT – sekundárně preventivní studie, do které bylo zavazováno 18 000 pacientů do 10 dnů po akutním koronárním syndromu s výchozí hladinou LDL-C 1,3–3,2 mmol/l (respektive 1,3–2,6 mmol/l u nemocných léčených nižší dávkou statinu než odpovídá 40 mg simvastatinu), přičemž doba sledování činila 7 let. Po zařazení do studie následovala randomizace ke kombinační léčbě simvastatin/ezetimib, respektive simvastatin/placebo. Sledované parametry zahrnovaly výskyt KV úmrtí, infarktu myokardu (IM), nestabilní anginy pectoris (AP) vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace či cévní mozkové příhody (CMP). Sedmiletý follow-up dokumentoval u pacientů léčených právě kombinací simvastatin/ezetimib signifikantní redukcí relativního rizika (RRR) nefatálního IM o 13 % a nefatální CMP o 20 %, přičemž ostatní ukazatele nebyly statisticky významně ovlivněny a zásadně se nelišily v obou větvích studie (23).

Stran benefitu kombinační léčby stojí za zmínku také studie SEAS (The Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) s 1873 pacienty ve věku 45–85 let s asymptomatickou lehkou až středně těžkou aortální stenózou srovnávající

léčbu statin/ezetimib vs. placebo. Během doby sledování došlo jednak k signifikantnímu RRR výskytu ischemických KV příhod o 22 %, jednak k signifikantnímu RRR potřeby implantace aortokoronárního bypassu o 32 % (24).

V roce 2011 byly publikovány výsledky studie SHARP (Study of Heart and Renal Protection), v níž bylo sledováno více než 9 000 pacientů s chronickým renálním onemocněním/renálním selháním dosud bez anamnézy IM či koronární revaskularizace. Kombinační hypolipidemická terapie u nich podmínila RRR výskytu KV příhod o 17 %; současně nebylo zaznamenáno zvýšené riziko myopatií, hepatopatií, malignit či mortality nesouvisějící s KV onemocněním (25).

Obecně mají největší profit z kombinační léčby samozřejmě nejvíce rizikovní nemocní. Zjednodušeně lze konstatovat, že profit je do jisté míry přímo úměrný výši KV rizika. Zhodnotíme-li data klinických studií, je evidentní, že léčba statin/ezetimib představuje největší přínos pro nemocné s DM 2. typu (ve studii IMPROVE-IT se u diabetiků snížil výskyt KV příhod o 14 % oproti pacientům bez diabetu), po prodělaném aortokoronární bypassu, s chronickým onemocněním ledvin/renálním selháním, dále pak pro ženy, osoby starší 65 let či osoby již léčené hypolipidemiky ve srovnání s „naivními“ pacienty (26).

Pár slov závěrem

Léčba DLP je považována za základní pilíř KV prevence, a je tedy mocným nástrojem umožňujícím ovlivnění KV morbidity a mortality. U řady pacientů, zejména těch nejrizikovějších, se nedaří maximální tolerovanou dávkou statinu dosahovat ambiciózních léčebných cílů. Právě zde nachází své uplatnění kombinační léčba s ezetimibem, kterou podporují robustní data z klinických sledování. Pokud je léčba statin/ezetimib dobře tolerována, lze v kontextu zvýšení adherence a racionalizace medikace užívat jejich fixních kombinací.

V současné době máme na trhu v případě fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem tři dávkovací schémata, tj. ezetimib 10 mg a rosuvastatin 10 mg, 20 mg a 40 mg. Stran zvýšení adherence k léčbě by mělo být preferováno ranní podání.

LITERATURA

1. ÚZIS. Zdravotnická ročenka České republiky 2018, dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008280/zdroccz-2018.pdf>.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* (online). 2019 (cit. 2019-09-01). DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455. ISSN 0195-668X. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353>
3. Scheidt-Nave C, DU Y, Knopf H, et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*(online). 2013; 56(5–6): 661–667 (cit. 2019-08-14). DOI: 10.1007/s00103-013-1670-0. ISSN 1436-9990. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-013-1670-0>.
4. Sanin V, Koenig W. Therapie der Hypercholesterinämie in der Primärprävention. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* (online). 2019; 144(05): 322–328 (cit. 2019-08-14). DOI: 10.1055/a-0657-1668. ISSN 0012-0472. Dostupné z: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-0657-1668>
5. Rosuvastatin (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
6. Rosuvastatin/ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
7. Lund TM, Torsvik H, Falch D, et al. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90(7): 784–786.
8. Rosuvastatin. Pubchem database. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin#section=Top>.
9. Ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Dostupný na: www.sukl.cz.
10. Ezetimib. Pubchem database. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ezetimibe#section=Top>.
11. Drug Information 2016. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists 2016: 1865–1866.
12. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis and related cardiovascular risk. *An Expert Panel Statement. Metabolism* 2017; 71: 17–32. doi: 10.1016/j.metabol.2017.02.014.
13. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97(8 A): 52C–60C.
14. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *The Lancet* (online). 2012; 380(9841): 565–571 (cit. 2020-11-14). ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)61190-8.
15. Šatný M, Vrablík M. Desatero užití ezetimibu aneb stručný průvodce jeho použitím v současnosti. *AtheroRev* 2019; 4(3): 181–184.
16. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator clinical trial to compare the efficacy and safety of combination therapy with ezetimibe and rosuvastatin versus rosuvastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) randomized controlled trial. *Clin Ther* 2018; 40(2): 226–241. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018.

17. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther* 2016; 34(5): 371–382. doi: 10.1111/1755-5922.12213.
18. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. 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; 99: 673–680.
19. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol* 2011; 108: 523–530.
20. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 86–93.
21. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J* 2015; 56: 278–228.
22. Kyselák O, Šoška V. Fixní kombinace rosuvastatinu s ezetimibem – lékový profil. *Kardiolog Rev Int Med* 2018; 20(2): 142–146.
23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine* (online). 2015; 372(25): 2387–2397 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1410489>.
24. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine* (online). 2008; 359(13): 1343–1356 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1056/NEJMoa0804602. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa0804602>.
25. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* (online). 2011; 377(9784): 2181–2192 (cit. 2019-09-12). DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607393>.
26. Šoška V. Vliv kombinace simvastatinu s ezetimibem na krevní lipidy a na kardiovaskulární příhody u diabetiků (komentář k výsledkům subanalýzy studie IMPROVE-IT). *Vnitřní Léč* 2015; 61: 965–969.

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



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI





Molekula erdostein společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s COVID-19

Společnost Recipharm s potěšením oznamuje, že byly zveřejněny výsledky studie s erdosteinem jako doplňkovou léčbou (add-on) u pacientů s COVID-19.

Klinická studie zahrnuje 20 pacientů s COVID-19 a souvisejícím těžkým respiračním selháním, hospitalizovaných v jednom z hlavních COVID-19 center v Miláně (Lombardie), v italském regionu nejvíce zasaženém SARS-CoV-2.

Studie naznačuje, že pacienti, kteří po propuštění z nemocnice užívali erdostein, pocítili signifikantní zlepšení v parametrech kvality života související se zdravím (HRQoL) a dušností. Tato studie je jedna z prvních, která sleduje detaily kvality života (HRQoL) pacientů s COVID-19.

Kompletní výsledky studie byly nedávno publikovány v recenzovaném časopise *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (Vol. 15, 2020, 713; <https://mrmjournal.org/mrm/article/view/713>). Tato studie otevírá nové možnosti pro využití erdosteinu u pacientů s COVID-19, s největší pravděpodobností díky jeho mnohočetnému mechanismu účinku (antioxidační, mukoaktivní, protizánětlivý, antibakteriálně antiadhezivní), a díky jeho schopnosti zvyšovat endogenní hladiny glutathionu. Tyto mechanismy mohou zabránit rozšiřování viru v plicích a urychlit tak uzdravení léčených pacientů.

Molekula erdosteinu byla objevena a vyvinuta v Itálii v zařízeních společnosti Recipharm v oblasti Paderno Dugnano a je určena k léčbě akutních a chronických onemocnění dýchacích cest, zahrnujících chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN).

Katherine Salessi Nia, Medical manager pro erdostein v Recipharmu uvedla: „Nyní jsme byli schopni potvrdit prospěšné účinky erdosteinu při obnově plicních funkcí také u pacientů s COVID-19. Plánujeme realizovat další studie, abychom prokázali, zda molekula může mít svoji profylaktickou roli v léčbě této pandemie“.

O společnosti Recipharm

Recipharm je přední Organizace pro smluvní vývoj a výrobu (CDMO) ve farmaceutickém průmyslu, která zaměstnává téměř 9000 zaměstnanců. Recipharm nabízí průmyslové služby při výrobě léčiv v různých lékových formách, vyrábí materiál pro klinické studie a účinné látky, vyvíjí farmaceutické přípravky a vyvíjí a vyrábí zdravotnické prostředky. Recipharm vyrábí několik stovek různých produktů pro zákazníky, mezi které patří jak velké farmaceutické společnosti, tak menší společnosti zabývající se výzkumem a vývojem. Roční obrát společnosti Recipharm je přibližně 11 miliard SEK. Společnost vlastní vývojové a výrobní závody ve Francii, Německu, Indii, Izraeli, Itálii, Portugalsku, Španělsku, Švédsku, Spojeném království a USA a sídlí ve Stockholmu (Švédsko). Akcie Recipharm B (RECI B) jsou kótovány na burze Nasdaq Stockholm.

Pro více informací o společnosti Recipharm a jejich službách navštivte prosím: www.recipharm.com

O erdosteinu

Erdostein je thiol, objevený v Itálii ve Výzkumných a vývojových laboratořích společnosti Edmond Pharma, který je díky jeho unikátní aktivitě účinný v léčbě respiračních onemocnění, jako je akutní bronchitida, chronická bronchitida nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Erdostein moduluje produkci hlenu a jeho viskozitu, zlepšuje mukociliární transport a zlepšuje vykašlávání. Jeho klinická účinnost kombinovaná s pozitivním bezpečnostním profilem je potvrzena více než 3000 pacienty léčenými v 60 klinických studiích a více než 10 lety zkušeností v celosvětové klinické praxi.

Pro více informací o erdosteinu, navštivte prosím: www.erdosteine.net

Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteinu

V říjnu byly publikovány výsledky observační studie s erdosteinem jako doplňkovou léčbou u pacientů s COVID-19 pneumonií, jak stojí v příložené tiskové zprávě firmy Recipharm. Studie proběhla

v Miláně, v Lombardii, v italském regionu nejvíce zasaženém virem SARS-CoV-2 v jarní vlně. Studie se účastnilo 20 pacientů léčených pro COVID-19 s pneumonií a závažným respiračním selháním. Hodnotila

se kvalita života související se zdravím (HRQoL) a respirační symptomy (především dušnost), a to za pomoci dotazníků SGRQ, mMRC, BORG a VAS. Pacienti užívali 600 mg erdosteinu denně a do 15 dní po propuštění z nemocnice pocítili signifikantní zlepšení v kvalitě života (HRQoL) a dušnosti. Tato studie jako první sleduje detaily kvality života (HRQoL) pacientů s COVID-19 (1).

Dle prof. Santuse, hlavního zkoušejícího této studie a prvoautora článku, který vyšel v recenzovaném časopise *Multidisciplinary Respiratory Medicine* je: „antioxidační terapie erdosteinem racionální volbou v léčbě pacientů s onemocněním COVID-19“ (2).

U pacientů s COVID-19 dochází k poškození dýchacích cest v důsledku silného zánětu a následného oxidačního stresu. Jednou z možných příčin je nízká hladina glutathionu, proto jsou léky s antioxidačním a bronchoprotektivním účinkem vhodnou volbou. Erdosteín má kromě nejvíce využívaného mukolytického účinku i účinek protizánětlivý, antibakteriálně antiadhezivní, antioxidační a bronchoprotektivní (3).

Aktivní metabolit erdosteinu (Met 1) má ve své struktuře volnou thiolovou skupinu -SH. Léčiva s thiolovými skupinami jsou tradičně užívána jako mukolytika, protože snižují viskozitu a elasticitu bronchiálního hlenu, díky těmto -SH skupinám se také chovají jako antioxidanty (4). Tím působí preventivně a redukuje poškození plicní tkáně indukované oxidačním stresem (4).

Erdosteín působí jako scavenger volných kyslíkových radikálů (ROS): snižuje koncentraci ROS v séru, zabráňuje uvolňování ROS z neutrofilů při respiračním vzplanutí a snižuje riziko poškození DNA buněk plicního epitelu (3, 5, 6). Zároveň ochraňuje přirozený obranný protein α -1-antitrypsin před inaktivací cigaretovým kouřem, smogem nebo zánětem (3, 7). Nejdůležitějším mechanismem v potencionální léčbě COVID-19 se jeví jeho schopnost zvyšovat v těle koncentraci

glutathionu (GSH), jehož nízké koncentrace jsou nejspíše zodpovědné za poškození dýchacích cest při onemocnění COVID-19 (8, 11).

Schopnost erdosteinu zvyšovat koncentraci glutathionu v plazmě i bronchoalveolární laváži (BALF) se potvrdila v dvojité zaslepené randomizované studii, kdy erdosteín v dávce 600 mg/den na rozdíl od NAC v dávce 600 mg/den po 5 dnech signifikantně zvýšil hladiny glutathionu jak v plazmě, tak v BALF (8).

Další studií, jež dokazuje antioxidační schopnosti erdosteinu, byla randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie, ve které pacienti užívali buď erdosteín 600 mg/den nebo placebo po 10 dní. Erdosteín zajistil pokles hladin ROS a prozánětlivého cytokinu IL-8 již po 4 dnech, tím dokázal, že signifikantně snižuje oxidační stres, který působí toxicky až destruktivně na buňky a tkáň lidského organismu (5).

Ačkoliv zatím neexistují přímá data o účinnosti erdosteinu v prevenci virových onemocnění, je dobře známo, že thiolová léčiva jsou efektivní proti virům chřipky, protože virem indukovaný oxidační stres je důležitý v regulaci imunitního systému hostitele (9). Díky antioxidačním vlastnostem a schopnosti zvýšit endogenní hladiny GSH se erdosteín jeví jako racionální volba v prevenci virových respiračních onemocnění (4).

V lokálním českém dokumentu vydaném FN HK A ČPFS ČLS JEP k léčbě COVID-19 je erdosteín doporučen jako symptomatická léčba, vedle NAC. Erdosteín ale na rozdíl od NAC ve studii prokázal signifikantní zvýšení GSH v plazmě a BALF a v italské observační studii prof. Santuse byla ověřena i jeho účinnost jako pomocné léčby u pacientů s COVID-19 pneumonií (1, 8, 10).

*Za medicínské oddělení firmy
Angelini Pharma Česká republika, s. r. o.
Mgr. Adriana Vavříková
Medical Advisor*

LITERATURA

1. Santus P, et al. Changes in quality of life and dyspnoea after hospitalization in COVID-19 patients discharged at home. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2020; 15: 713.
2. <http://www.hcmagazin.cz/index.html>
3. Aktuální SPC přípravku Erdomec
4. Cazzola M, et al. Multifaceted Beneficial Effects of Erdosteine: More than a Mucolytic Agent. *Drugs*. 2020 Oct 6. doi: 10.1007/s40265-020-01412-x.
5. Dal Negro RW. Changes in blood ROS, e-NO, and some pro-inflammatory mediators in bronchial secretions following erdosteine or placebo: A controlled study in current smokers with COPD. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2008; 21: 304–308.
6. Marabini L, et al. Protective effect of Erdosteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in lung epithelial cells. *Arzneim.-Forschung* 2011; 61: 700–706.

7. Vagliasindi M, Fregnan GB. Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiole-alveolar structures. *Int J of Clin Pharmacology, Therapy and Toxicology* 1989; 27(5): 238–241.
8. Mitrea M, et al. Reduced (GSH) and oxidized (GSSG) levels in plasma and BAL of chronic bronchitis patients treated with erdosteine or N-acetylcysteine (NAC). 6th International Conference on Bronchoalveolar Lavage – Corfu, June 1998, abs. 24–27.
9. Liu M, Chen F, Liu T, Chen F, Liu S, Yang J. The role of oxidative stress in influenza virus infection. *Microbes Infect.* 2017; 19(12): 580–586.
10. <http://www.pneumologie.cz/novinka/1592/novy-strucny-informativni-dokument-fn-hk-a-cpfs-clj-jep-tykajici-se-covid-19/>

Zkrácená informace o přípravku ERDOMED

S: Erdosteinum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 175 mg v 5 ml suspenze. I: Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích, včetně exacerbace chronické bronchitidy a CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, k adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. KI: Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience, homocysteinurie. ZU: Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění

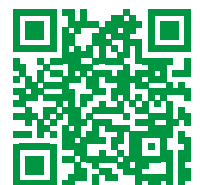
a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Obsahuje sacharózu. NÚ: Žřídká se vyskytuje pálení žáhy, nauzea; výjimečně průjem. Ojedinele byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. IT: Erdosteín potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu), čehož lze využít k terapeutickým účelům. Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. TL: Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvlášť závažné důvody. D: Dospělí 1 tobolka 2x–3x denně. Suspenze u dětí 15–20 kg 2,5 ml 2x denně, 21–30 kg 5 ml 2x denně, nad 30 kg 5 ml 3x denně. B: 100 ml suspenze, tobolky 10, 20, 60x 300 mg. Po naředění je suspenze použitelná 15 dnů, je-li uchovávána

při teplotě 2–8 °C. Datum poslední revize textu SPC: tobolky a suspenze 1. 11. 2020. Přípravky jsou vázány na lékařský předpis a jsou hrazeny zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE,P: Erdostein je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV1 po podání bronchodilatancia

dosahuje méně než 80 % náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).

*Držitel rozhodnutí o registraci: Angelini Pharma Česká republika s.r.o.,
Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika.*

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



**V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:**

- Klinická farmacie (3/2020)
- Klinická farmakologie (2/2020)
- Farmakoterapie v zubním lékařství (1/2020)
- Farmakoterapie v těhotenství a při kojení (4/2019)

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

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

UROLOGIE

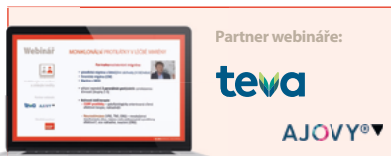
Co mělo zaznít na XXII. Moravském urologickém sympoziu 2020?



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

NEUROLOGIE

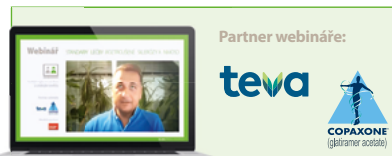
WEBINÁŘ: Monoklonální protilátky v léčbě migrény a neuroimunologické aspekty koronaviru



ODBORNÁ GARANTKA:
MUDr. Jolana Marková, FEAN
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: červen 2021

NEUROLOGIE

WEBINÁŘ: Standardy léčby roztroušené sklerózy a NMOSD



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

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology

1

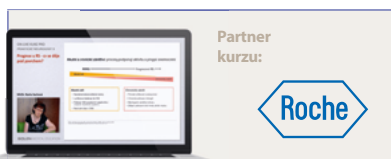


ODBORNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology

2



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

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology

3

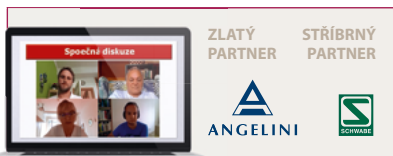


ODBORNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., FEAN, MHA
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: září 2021

PSYCHIATRIE

On-line kurz Psychiatrie za času koronaviru

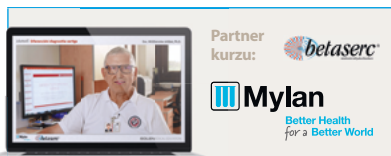
1



ODBORNÝ GARANT:
prof. MUDr. Ján Praško Pavlov, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

NEUROLOGIE, VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

On-line kurz Závratě



ODBORNÝ GARANT:
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

On-line kurz Medicína pro praxi

1



ODBORNÝ GARANT:
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
POČET KREDITŮ: 2
AKTIVNÍ DO: srpen 2021

... a stále přidáváme další

Kurzy jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**

Kurzy najdete na webu online.solen.cz,
aktuální informace také na **Twitteru** či **Facebooku**.



Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo 8

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.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490.31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297.51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021
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 2021 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





**Ověřené informace o negativních
důsledcích užívání alkoholu najdete na**

www.alkoholpodkontrolou.cz

Sledujte nás na sociálních sítích



Vznik a realizace této kampaně jsou umožněny díky dotační podpoře RVKPP, č. dotace AA-00-20.

Úřad vlády České republiky



 **VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**

 **1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova**

 **Klinika adiktologie**

 **STÁTNÍ
ZDRAVOTNÍ
ÚSTAV
SZÚ**

PRESTARIUM® NEO COMBI

perindopril arginin/indapamid



Na vaši volbě záleží S DOPORUČENÝM DIURETIKEM – INDAPAMID¹



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

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

Reference: 1. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSCh 2017. **Servier s. r. o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 tel: +420 222 118 111, www.servier.cz



Vnitřní lékařství

E-8

2020
ROČNÍK 66



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

K 100. výročí narození prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc.

PŮVODNÍ PRÁCE / CASE REPORT

Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017

The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis – multicenter trial

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená trombofylaxe

Hypogonadismus obézních mužů

Péče o hospitalizovaného dialyzovaného pacienta z pohledu internisty

Monitorování farmakokinetiky infliximabu u idiopatických střevních zánětů

Heparínom indukovaná trombocytopenia a aktuálne možnosti liečby – prehľad literatúry

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



Obsah

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

K 100. výročí narození prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc.

On the 100th birthday anniversary of prof. Jiří Šonka, MD, DrSc.

Štěpán Svačina - - - - - E3

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017

Influence of ageism on guideline adherence in seniors with atrial fibrillation in the local practise of private cardiology clinic among years 2012 a 2017

Peter Olexa - - - - - E5

The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis – multicenter trial

Role metabolického syndromu v indukci chronické pankreatitidy po prvním atace akutní pankreatitidy – multicentrická studie

Martina Bojková, Petr Dítě, Lumír Kunovský, Martin Blaho, Bohuslav Kianička, Ivo Novotný, Magdalena Uvírová, Jana Dvořáčková, Jiří Dolina,

Marie Přecechtělová, Hana Mašková, Vladimír Procházka, Pavel Janeček, Oldřich Motyka, Arnošt Martínek - - - - - E12

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená trombotická profylaxe

Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis

Dalibor Musil - - - - - E17

Hypogonadismus obézních mužů

Male hypogonadism associated with obesity

Luboslav Stárka, Michaela Dušková, Martin Hill - - - - - E24

Péče o hospitalizovaného dialyzovaného pacienta z pohledu internisty

Dialysis patient in internal medicine inpatient ward

Petr Tábořský - - - - - E28

Monitorování farmakokinetiky infliximabu u idiopatických střevních zánětů

Infliximab pharmacokinetics monitoring in inflammatory bowel disease

Pavel Svoboda, Tomáš Kupka - - - - - E34

Heparinom indukovaná trombocytopenie a aktuálně možnosti léčby – přehled literatury

Heparin induced thrombocytopenia and up to date options of treatment – review of literature

Juraj Sokol - - - - - E39

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Neobvyklá manifestace CMV infekce – cirkulární stenóza žaludku

Rare manifestation of CMV infection – circular stenosis of the stomach

Pavel Hrabák, Jaromír Petrýl, Renata Šroubková, Aleš Novotný, Ivana Vítková, Josef Hořejš, Miloš Dvořák, Radan Brůha - - - - - E47

Nebezpečí číhající v mořích – komplikace setkání s jedovatou rybou ropušnicí obecnou (Scorpion fish)

Danger of the sea – complications After Scorpion Fish Attack

Iva Tresnerová, Břetislav Lipový, Alexandra Mertová, Jana Bartošková, Yvona Kaloudová - - - - - E51

Disekcia ascendentnej aorty, diagnóza na ktorú treba myslieť

Dissection of ascending aorta, a diagnosis needs to remember about it

Veronika Jankovičová, Margita Belicová, Milan Ochodnický, Marián Mokáň - - - - - E55

SAI INFORMUJE / THE SAI INFORMS

2020: rok, kdy ambulantní internisté vzali budoucnost do svých rukou. Konečně!

2020: the year when outpatient internists took the future into their own hands. At last!

Jaroslav Duba - - - - - E61

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

110. výročí narození primáře Kadeřábka

The 110th birthday anniversary of head physician Kadeřábek

Martin Polák - - - - - E64

K 100. výročí narození prof. MUDr. Jiřího Šonky, DrSc.

Štěpán Svačina, Martin Matoulek

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

Prof. MUDr. Jiří Šonka, DrSc., byl jedním z nejvýznamnějších pracovníků III. interní kliniky 1. lékařské fakulty a jeden z nejvýznamnějších žáků prof. Josefa Charvátka. Dnes je prof. Šonka považován především za zakladatele české obezitologie, jeho zaměření bylo však mnohem širší – jako jeden z mála byl skutečně opravdovým špičkovým odborníkem na endokrinologii, metabolická onemocnění i výživu současně.

Jiří Šonka se narodil 28. 12. 1920 v Praze. Studoval na francouzském reálném gymnáziu, které absolvoval v roce 1939. Za okupace pracoval nejprve v továrně na léčiva a pak tři roky v patologickém ústavu prof. Šikla a na interně u Alžbětinek. Lékařskou fakultu dokončil počátkem roku 1947 a po roce a půl praxe na chirurgickém a interním oddělení nemocnice v Mostě nastoupil 1. 7. 1948 na 3. interní kliniku prof. Charvátka. Zde pracoval až do svého odchodu do důchodu 31. 12. 1999. Na starší fotografiích je profesor Šonka zobrazen jako klasický interní sekundární lékař. Později byl z politických důvodů přeřazen do laboratoře a na ambulanci. Prioritní je mnoho výsledků jeho vědecké práce v oblasti pentózového cyklu, dehydroepiandrosteronu, radiobiologie a hormonálních regulací u obézních. Paralelně pracoval na ambulanci a vytvořil základy klinické obezitologie v České republice. Zemřel po dlouhé nemoci 9. 3. 2005. Obhájil kandidátskou (1958) i doktorskou (1964) dizertační práci na těchto tématech. Významně se zasloužil o prostorové úpravy III. interní kliniky do podoby, jak ji známe dnes. Ve složité době 50. let už se zdálo, že lidsky čistého a korektního asistenta Jiřího Šonku na nátlak vedení fakulty profesor Charvát již neudrží. Orientace na nemoc z ozáření a armádou podporovaný výzkum mu umožnila zůstat, ale nemohl učit studenty. Za výzkum významu pentózového cyklu pro patofyziologii a terapii nemoci z ozáření byl v roce 1967 vyznamenán státní cenou. Habilitován byl v roce 1966. Od vědecké práce v problematice energetického metabolismu, zvláště otázek adaptace na snížený příjem potravy, se dostal až k velmi praktickým aplikacím – zavedl pobytové režimy pro obézní spojené s redukční dietou, nejprve v Třeboni, ve Zbirohu a pak dlouhá léta v Roudnici nad Labem. Navrhl nové, vědecky podložené režimy. A přestože například od velmi proslulých hladovek se zcela upustilo, tak jím zavedené soustředění obézních přetrvávají dodnes. Publikoval

mnoho publikací pro veřejnost o pohybu a dietách. Podílel se na indikaci prvních bariatrických výkonů u nás a je spojován i s počátky účinné farmakoterapie obezity u nás.

Vybuřoval a vedl na klinice obezitologickou ambulanci a v devadesátých letech podporoval osamostatnění České obezitologické společnosti, jejímž byl zvolen čestným předsedou. Do vysokého věku prakticky působil ve své ambulanci, kde jeho drobná, štíhlá až asketická postava působila v kontrastu s obézními pacienty někdy až komicky.

Z vědeckých publikací je nutno jmenovat především monografii „Pentózy“ a pak řadu světově citovaných prací o dehydroepiandrosteronu, kterým se zabýval o dvě desetiletí dříve, než vrcholil výzkum tohoto hormonu v osmdesátých letech. V monografické anglické řadě časopisu Acta Universitatis Carolinae publikoval souhrnnou publikaci o dehydroepiandrosteronu a také monografii New trends in obesitology. Přes rozsáhlou vědeckou práci však nebyl před rokem 1989 navržen na jmenování profesorem; toto řízení proběhlo až počátkem 90. let.

Měl svůj suchý humor, se kterým zvládal i svoji početnou klientelu. Jeho páteční ambulance pro obézní se táhly do pozdního odpoledne a v letních měsících trávil týdny s obézními v Roudnici. Byl v problematice obezity neúnavným popularizátorem a dodnes je dobře znám generacím čtenářek ženských časopisů. Na památku pana profesora

Obr. 1. Prof. Šonka na počátku 80. let



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Štěpán Svačina, MBA, DrSc., stepan.svacina@vfn.cz

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(8): e3–e4

Obr. 2. Redukční pobyt pro obézní ve Zbirohu 60. léta – prof. Šonka vpravo

je vždy v lednu od roku 2006 pravidelně pořádán tzv. Šonkův den věnovaný obezitě, jak z léčebného, tak z výzkumného hlediska. Prof. Jiří Šonka stejně jako profesor Charvát dokázal, že je možné pracovat špičkově výzkumně a současně praktickou klinickou prací prospět velkému

počtu nemocných, a tak se na jeho práci se na 3. interní klinice daří navázat. V současné době je připravováno první XXL centrum, čímž obezitologická péče ve Všeobecné fakultní nemocnici dostane možnost komplexního rozvoje tak, jak ji prof. Šonka před více než 50 lety zahájil.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE **Intervenční a akutní** KURZ **kardiologie**



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 navazují. Připraveno je 6 videí přednášek s mezioborovým pojetím.

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

- **Použití lékových balonů (DCB/DEB) v intervenční kardiologii** – doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.
- **Kangrelor** – MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.
- **Chronické koronární syndromy – Diagnostika a farmakoterapie pohledem nových doporučených postupů** – MUDr. Jan Matějka, Ph.D.
- **Antitrombotická léčba po perkutánních a chirurgických intervencích na chlopních** – MUDr. Marian Branny, Ph.D.
- **Iniciální dávka kyseliny acetylsalicylové a heparinu u pacienta se STEMI** – MUDr. Jiří Knot, Ph.D., prof. MUDr. Zuzana Motovská, Ph.D.
- **Kardioverze** – doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. FESC
- **Nakolik závažný problém může představovat špatná adherence k doporučené léčbě při ischemické chorobě srdce?** – doc. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc.

TERMÍN:

PROSINEC 2020 – ČERVEN 2021
dostupný na online.solen.cz

ODBOBNÝ GARANT:

MUDr. Ivo Varvařovský, Ph.D.
Kardiologické centrum Agel,
Pardubice

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

Kontaktní osoba:

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

online.solen.cz →



STŘÍBRNÍ
PARTNÉRI



B. BRAUN
SHARING EXPERTISE



PARTNÉRI



MEDIÁLNÍ
PARTNER



Vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulancií u seniorov s fibriláciou predsiení v práci kardiologickej ambulancie medzi rokmi 2012 a 2017

Peter Olexa^{1,2}, Martina Habiňáková³, Štefan Koval' ¹

¹Gerontologická a geriatrická klinika, LF UPJŠ, Nemocnica Sv. Michala, Košice, Slovenská republika

²TOPCARE, s. r. o., privátna kardiologická ambulancia, Košice, Slovenská republika

³Ústav lekárskej informatiky LF UPJŠ Košice, Slovenská republika

Úvod: Moderná medicína sa hrdí schopnosťou predĺžiť život človeka. Naša populácia starne, rastie podielu chorých seniorov v spoločnosti. Kult mladosti a krásy v spoločnosti však spôsobuje stratu autority staroby, vznik negatívneho postoja k starobe až jej diskriminácii – k vzniku tzv. ageizmu. Jednou z foriem ageizmu je aj upieranie adekvátnej zdravotnej starostlivosti pacientovi pre starobu. Fibrilácia predsiení (FP) typickou arytmiou staroby a rizikovým faktorom tromboembolizmu. Riziko redukujú antikoagulanciá, ktoré súčasne zvyšujú riziko krvácanosti. Ich indikácia a preskripcia môže byť dobrým modelom na posúdenie vplyvu ageizmu na správnosť manažmentu seniorov s FP. **Cieľ:** Cieľom tejto práce bolo porovnať preskripciu antikoagulancií, zhodnotiť kvalitu ich preskripcie, a podiel vplyvu ageizmu na správnosť indikovania antikoagulancií u seniorov ≥ 65 rokov s FP liečených na kardiologickej ambulancii v Košiciach v rokoch 2012 a 2017. **Výsledky:** V roku 2012 bolo na vyšetrených 2 850 pacientov, z nich 213 (8 %) malo diagnózu FP. V roku 2017 bolo vyšetrených 4 389 chorých, z nich 350 s FP (9 %). Medián veku v oboch súboroch bol 76 rokov. Zistili sme výrazné rozdiely v antitrombotickej liečbe medzi oboma sledovanými rokmi. Warfarin bol aplikovaný u 102 (47 %) vs 110 (31 %), NOAKy u 25 (12 %) vs 189 (54 %), ASA alebo klopidoogrel u 68 (32 %) vs 41 (12 %) pacientov s FP. Žiadne antitrombotikum nebolo podané u 20 (10 %) vs 10 (3 %) pacientov. V roku 2012 až 39 % nebolo liečených v súlade s doporučeniami, kým v roku to bolo 14 %, čo potvrdzuje vzostup adherencie k doporučeniam odborných spoločností. Štatisticky sme hodnotili, ktorý faktor vedie lekára k ageizmu, a nepodaniu adekvátneho antikoagulans. Hodnotili sme vek, krehkosť, anamnézu prekonanej porážky, mierneho krvácania, a hodnoty CHADS₂ a HASBLED. Logistickou regresnou analýzou sa podarilo dokázať, že v roku 2012 faktormi, ktoré boli spojené s nepodaním adekvátnej terapie bol ageizmus, vysoký vek a známe mierne krvácania v anamnéze chorého ($p = 0,05$, $p = 0,003$). V roku 2017 to bol ageizmus a vysoké HASBLED skóre. Iné faktory sa s non-adeherenciou k doporučeniam nespájali. Pacienti liečení správne mali v našom súbore významne nižšiu celkovú mortalitu vs pacienti, u ktorých vplyvom ageizmu nebola liečba antikoagulanciami správna. **Záver:** Ageizmus je jednou z dôležitých príčin nesprávnej terapie seniorov s FP v podmienkach rajónnej kardiologickej ambulancie, no tento negatívny vplyv sa ostatných rokoch výrazne zredukoval. Správna liečba, ktorá je v súlade s Doporučeniami odborných kardiologických spoločností, je spojená s lepšou prognózou chorých, poklesom ich celkovej mortality.

Kľúčové slová: antikoagulačná liečba, fibrilácia predsiení, guidelines, krehkosť, prognóza, staroba.

Influence of ageism on guideline adherence in seniors with atrial fibrillation in the local practise of private cardiology clinic among years 2012 a 2017

Background: Atrial fibrillation (AF) is a problem of growing prevalence as a consequence of the ageing population, is associated with high morbidity, mortality, and healthcare costs. The risk is significantly reduced by oral anticoagulation. Ad-

herence to guidelines may lower the risks for both all cause and cardiovascular (CV) deaths. **Methods:** Our objective was to evaluate the type and adherence of prescribed antithrombotic treatment according to the 2012 and 2016 European Society of Cardiology (ESC) guidelines in studied group of consecutive patients managed in private cardiology office in years 2012 and 2017. Only patients with diagnosis of AF were analysed. We aimed to prove, if nonadherence is associated with higher rate of adverse outcomes. Data were obtained from consecutive patients managed in private cardiology office in years 2012 and 2017. Only patients with diagnosis of AF older than 65 years were analysed. **Results:** Among 2 850 patients examined in 2012, 213 (8 %) were discharged with a diagnosis of AF. In 2017 we examined 4 389 patients, 401 (9 %) diagnosed with AF, among them 350 older than 65 (87.5%). Median age in both groups was 76 ys. Significant differences in the frequency and type of anticoagulation therapy were observed between 2012 and 2016 – warfarin was used in 102 (47 %) vs 110 (31 %), NOACs in 25 (12 %) vs 189 (54 %), ASA or clopidogrel in 68 (32 %) vs. 41 (12 %). None antitrombotics were used in 20 (10 %) vs 10 (3 %). Based on ESC guidelines, both groups were divided into two subgroups according to the guideline adherence to proper anticoagulation therapy. The quality of medical treatment increased significantly from 2012 to 2017. 61 % of patients were on guideline-adherent thromboprophylaxis, 39 % were undertreated in 2012, while in 2017 the guidelines were followed much better – 14 % were undertreated vs 86 % treated properly. We examined statistically the importance of age, frailty, history of ischaemic stroke, minor heamorrhage, and values of CHADS₂ and HASBLED indexes for the nonadherence to Guideline aproved antitrombotic management. Series of binary logistic analyses showed that increasing age ($p = 0.05$), and concomitant history of minor bleeding ($p = 0.003$) were associated with undertreatment in 2012, while in 2017 HASBLED score ($p < 0.051$), nor other studied factor led to non-adherence to Guideline aproved therapy. AF patients who were guideline adherent had a lower rate of all-cause death ($p = 0.007$) compared to those non-adherent. Binary logistic regresion analysis showed that guideline-nonadherent patients had a higher risk for all-cause mortality ($p = 0.003$). **Conclusion:** Non-adherence to guidelines is currently less prevalent among elderly AF patients compared to clinical treatment in previous years. Proper Guideline-adherent treatment is being independently associated with lower risk of all-cause mortality. Efforts to improve guideline adherence would lead to better outcomes for elderly and frail AF patients.

Key words: antithrombotic therapy, atrial fibrillation, elderly, frailty, guidelines, outcomes.

Úvod

Predlžovanie života ľudí je v súčasnom vedeckom svete vnímané ako úspech celej spoločnosti a ako výdobytok modernej medicíny. Následok tohoto výdobytku je zvyšovanie počtu starých ľudí v spoločnosti, čo je však paradoxne ostatnou populáciou vnímané negatívne. Súčasná spoločnosť je typická svojim kultom mladosti a krásy. Mladí sú úspešní, sú hnacím motorom, mierkou na krásu, a starší v našej spoločnosti stratili autoritu múdrosti a skúseností, ktorú historicky požívali. Staroba je dnes v našej kultúre zvyčajne vnímaná ako problém, ako nepríjemná životná etapa. Tieto tzv. spoločenské stereotypy vytvárajú priestor pre vznik negatívneho postoja k starým ľuďom, k ich pozitívnej alebo negatívnej diskriminácii – tj. k vzniku ageizmu. Ageizmus definujeme ako proces diskriminácie starých ľudí pre ich vysoký vek. Môže sa prejavovať fyzickým či psychickým spôsobom, pričom jednou z foriem je aj upieranie správnej zdravotnej starostlivosti pacientovi pre starobu (1), tab. 1.

V tejto práci je mojím cieľom analyzovať a porovnať možný vplyv ageizmu prejavujúceho sa vo forme neindikovania správnej antikoagulačnej terapie u seniorov s fibriláciou predsiení (FP). Analyzovaná bola klinická prax lekárov privátnej kardiologickej ambulancie, porovnávané boli roky 2012 a 2017. Napriek tomu, že prínos antikoagulačnej liečby u seniorov s FP bol jednoznačne potvrdený, výsledky observačných štúdií hovoria o poddimenzovanej preskripcii antikoagulancií predovšetkým v tejto skupine (2), tab. 2. Nedostatočné používanie warfarínu a direktných antikoagulancií (NOAK) je najčastejšie spôsobené neopodstatnenými obavami lekárov zo zvýšeného rizika krvácania. Cieľom

tejto práce bolo zhodnotiť správnosť preskripcie a možný podiel vplyvu ageizmu na podávanie antikoagulancií u seniorov v rokoch 2012 a 2017. Tieto roky neboli vybrané náhodou. Rok 2012 bol rokom, kedy bol na Slovensku dostupný dabigatran, a v roku 2017 už boli dostupné všetky 4 NOAK a miera povedomia lekárov o zásadách správnej preskripcie antikoagulancií opakovanou edukáciou by mala byť významne lepšia. V roku 2016 boli publikované nové Odporúčania ESC pre indikáciu antikoagulancií u chorých s FP (3).

Pacienti a metódy

Do sledovania sme zaradili pacientov-seniorov vo veku ≥ 65 rokov vyšetrovaných na privátnej kardiologickej ambulancii v Košiciach v roku 2012 a roku 2017. V roku 2012 sme celkovo vyšetrili 2 850 pacientov, z toho 214 s diagnózou FP. 213 z nich (99 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. V roku 2017 bolo celkovo na našej ambulancii vyšetrovaných 4 389 pacientov, z toho 401 s diagnózou FP. 350 z nich (87,5 %) bolo vo veku ≥ 65 rokov. Medián veku chorých v oboch sledovaných rokoch bol 76 rokov. Do našej štúdie boli zaradení všetci pacienti s FP bez kontraindikácií pre antikoagulačnú liečbu (opakované krvácania, diseminovaná malignita, hemoragické diatézy). U každého boli zaznamenané jeho vek, pohlavie, preskripcia warfarínu, salicylátov a/alebo iných antiagregancií (clopidogrel), a NOAK pri opustení ambulancie. U každého chorého sme vypočítali hodnoty CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc a HASBLED skóre, navyše sme sledovali aj výskyt ďalších dôležitých klinických faktorov a parametrov: prítomnosť fragility, nezávažného krvácania v anamnéze chorého, a exitus v priebehu sledovaného obdobia rokov 2012–2017. Za nezávažné

krvácanie sme pre potreby tohto sledovania pokladali každé krvácanie, ktoré nevyžadovalo podanie Ery masy. Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovania v roku 2017.

Analyzovaný súbor vyšetrených chorých v roku 2012 i 2017 sme rozdelili na 2 podskupiny podľa toho, či pacienti mali, alebo nemali správne doporučenú antikoagulačnú liečbu (warfarín, NOAK alebo antiagreganciá) podľa lege artis platných zásad preskripcie v súlade s doporučeniami odborných spoločností. Ak antikoagulačná terapia OAK alebo NOAK nebola indikovanému pacientovi správne predpísaná, napriek tomu, že nemal kontraindikáciu k tejto liečbe, označili sme tento jav ako ageizmus. Podmienkou bolo chýbanie zápisu resp. inej informácie v dokumentácii chorého, ktorý by vysvetľoval, prečo mu liečba nebola podaná. Predpokladali sme, že dôvodom nepodania resp. nesprávnej terapie bolo nesprávne vnímanie nadmerne vysokého rizika objavenia sa krvávacích komplikácií liečby antikoagulanciami u geronta. U takýchto chorých sme analyzovali, či v sledovanom roku došlo k náprave – k prehodeniu liečby pri kontrolnom vyšetrení (zvyčajne asi o 6 mesiacov). Získané údaje nám potom poskytli podklad k overeniu našej hypotézy, podľa ktorej ageizmus v našom súbore - tj. nesprávna alebo žiadna antikoagulačná liečba môže byť jednou z príčin zvýšenej mortality seniorov. Údaje pre našu štúdiu boli čerpané z dokumentácie pacientov pri rešpektovaní etických princípov a platného zákona o ochrane osobných údajov.

Metódy štatistického spracovania a analýzy dát

Za účelom štatistickej analýzy a spracovania zozbieraných dát bol použitý program SPSS Statistics for Windows verzia 21.0 (IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Na rovine štatistickej inferencie sme pri analýze kategorických premenných použili χ^2 testy nezávislosti nasledované analýzou štandardizovaných reziduálov. V prípade ordinálnych premenných sme pri ich analýze použili neparametrické testy, konkrétne Mann-Whitney U test. V prípade kontinuálnych premenných sme pred uskutočnením voľby adekvátnych štatistických testov zisťovali splnenie podmienky normality distribúcie jednotlivých závislých premenných, a to na základe koeficientov šikmosti a špicatosti, resp. ich Z-skóre. Keďže sa predpoklad normality potvrdil, rozhodli sme sa pri analýze kontinuálnych premenných použiť parametrické testy, Studentov t-test pre dva nezávislé výbery. V úsilí o analýzu dát na vyššej prediktívnej úrovni sme realizovali tiež binárnu logistickú regresnú analýzu.

Výsledky

Porovnanie charakteristík pacientov v rokoch 2012 vs 2017

V hodnotenom súbore z roku 2012 ($n = 215$) bol priemerný vek pacientov $71,5 \pm 7,4$ rokov. Nezistili sme významný rozdiel vo veku medzi ženami a mužmi ($70,4 \pm 5,4$ vs $71,7 \pm 5,5$; $p = 0,24$, podľa Mann-Whitneyho U testu). Priemerný vek pacientov s FP vyšetrených v roku 2017 bol $74,8 \pm 6,8$ rokov. Výsledky analýzy ukázali, že medzi pacientmi, ktorí podstúpili liečbu v roku 2012 a pacientmi, ktorí sa liečili v roku 2017 existujú štatisticky významné rozdiely v ich výške priemerného veku: $t(564) = -5,377$, $p < 0,001$. Otázku, či medzi pacientmi v roku 2012 a v roku 2017 existujú

Tab. 1. *Formy ageizmu a násilia na senioroch. Podľa (1)*

Formy ageizmu a násilia na senioroch	
Fyzické	zámerné pôsobenie bolesti, zraňovanie, odopieranie základných potrieb, pasívne i aktívne.
Citové a psychické	verbálna agresia, urážky, hrozby, obmedzenie kontaktov, ponižovanie, likvidovanie pamiatok
Odpieranie zdravotnej a sociálnej starostlivosti	odopieranie správnej zdravotnej starostlivosti, bagatelizovanie zdravotných ťažkostí, hygienických potrieb, stravovania, kúrenia, odopieranie zdravotníckej starostlivosti ako takej, zanedbanosť odevu
Manipulácia s liečbou	nadmerné podávanie sedatív, nepodávanie adekvátnej liečby
Finančné a materiálne	zmeny závetu, prevody majetku, obmedzovanie vlastníckych práv
Sexuálne	Gerontofília

Tab. 2. *Zastúpenie seniorov v klinických štúdiách s novými antikoagulantami. Hodnoty sú uvedené ako absolútny počet a príslušné percentuálne zastúpenie. Zdroj: vlastná analýza*

	RELY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF
Celkový počet	18 113	14 264	18 201	21 105
Vek	15 132	10 970	12 148	12 600
≥ 65 rokov	84 %	77 %	67 %	74 %
Vek	7 258	6 274	5 642	8 474
≥ 75 rokov	40 %	44 %	32 %	40 %

štatisticky významné rozdiely v indexoch rizika CHADS₂, CHADS₂-VASC a v skóre HASBLED, sme skúmali pomocou série Mann-Whitney U testov. Tie nám umožnili porovnať priemernú úroveň hore uvedených ukazovateľov u pacientov liečených v roku 2012 vs v roku 2017. Výsledky analýzy ukázali, že medzi pacientami s FP liečenými v roku 2012 a v roku 2017 existuje štatisticky významný rozdiel iba v jedinom ukazovateli, a to HASBLED skóre ($p = 0,053$). Konkrétne sa ukázalo, že v roku 2012 mali pacienti toto skóre významne nižšie ($AM = 1,99$, $SD 0,755$) ako v roku 2016 ($AM = 2,10$, $SD = 0,631$) ($AM =$ aritmetický priemer). Rozdiely v charakteristikách súborov 2012 vs 2017 zobrazuje tab. 3 a 4.

V roku 2012 bol warfarín použitý u 102 (47 %) pacientov, NOAK u 25 (12 %) pacientov a ASA/clopidogrel u 68 pacientov (32 %). U ostatných 20 jedincov (10 %) s FP nebolo indikované žiadne antikoagulans napriek tomu, že chorí z hodnoteného súboru nemali kontraindikácie pre túto liečbu - suponovali sme vplyv ageizmu. V ďalšom hodnotení sme skúmali rovnaké parametre u 351 pacientov s FP ošetrovaných v roku 2017. Tu bol warfarín indikovaný 110 (31 %) pacientov, preskripcia NOAK narástla na 189 (54 %) pacientov, ASA/clopidogrel u 41 pacientov (11,7 %). U ostatných 10 jedincov (3,3 %) s anamnézou FP nebolo predpísané žiadne antikoagulans (pravdepodobný ageizmus). Pritom štatistické analýzy ukázali, že medzi pacientami z roku 2012 a 2017 neexistujú štatisticky významné rozdiely vo výskyte sledovaných rizikových faktorov.

Porovnanie kvality liečby medzi rokmi 2012 a 2017

Otázku kvality lekárskej starostlivosti v roku 2012 a roku 2017, ako aj ich vzájomného porovnania, sme skúmali pomocou série χ^2 testov nezávislosti nasledovaných analýzou štandardizovaných reziduálov. Tie nám umožnili percentuálne porovnať u koľkých pacientov boli v roku 2012, resp. v roku 2017 podané OAK, za predpokladu, že ich

Tab. 3. Porovnanie charakteristík súborov seniorov s fibriláciou predsiení v rokoch 2012 a 2017 (vek a skóre indexy sú zobrazené vo formáte priemer ± smerodajná odchýlka).

	Vek	Warfarin	Dabigatran (Pradaxa)	Rivaroxaban (Xarelto)	Apixaban (Eliquis)	ASA/clopidogrel	Bez terapie
2012 (n = 214)	71,5 ± 7,4	102 (47 %)	22 (10 %)	0	3 (1 %)	68 (32 %)	20 (10 %)
2017 (n = 351)	74,8 ± 6,8	110 (31 %)	107 (31 %)	56 (16 %)	26 (7 %)	41 (12 %)	10 (3 %)

mali dostať. Výsledky analýzy ukázali, že v roku 2012 až 39 % pacientov indikovaných na OAK (warfarín, alebo NOAK) ich nedostalo. V roku 2017 bola situácia lepšia: iba 14 % pacientov, ktorí OAK mali dostať, ich nedostalo. V nadväznosti na predchádzajúce výsledky sa pri porovnaní oboch súborov z rokov 2012 vs 2017 ukázalo, že lekárska starostlivosť bola významne kvalitnejšia v roku 2017 ($\chi^2 = 44,653$, $p < 0,001$). Pozitívnym poznatkom je zistenie, že napriek nesprávnej preskripcii OAK počas kalendárneho roka pri nasledujúcej kontrole došlo k adekvátnej úprave preskripcie. Prechod na lege artis antikoagulačnú terapiu sme zaznamenali až u 64 % pôvodne nesprávne liečených chorých v roku 2012. V roku 2017 bol vplyv ageizmu na správnosť indikácie antikoagulačnej terapie nižší. Z 351 seniorov s FP sme ageizmus ako príčinu nesprávne indikovanej antikoagulácie zachytili iba u 39 (11,1 %) chorých, no k náprave tohto negatívneho javu a prechodu na správnu antikoaguláciu došlo len u 4 z primárne nesprávne liečených pacientov – tab. 5.

Príčiny nepodania antikoagulantí u indikovaných pacientov

V ďalšom kroku sme sa snažili identifikovať ktorý zo sledovaných charakteristík pacientov, resp. ktorý z klinických faktorov najviac vplyva na to, že lekár pacientovi splňajúcemu indikačné kritériá OAK neindikoval. Použili sme sériu binárnych logistických regresných analýz. V rámci nich sme za závislú premennú dosadili nepodávanie OAK. Predpokladanými prediktormi nepodávania OAK boli vek, prítomnosť fragility, prekonaná CMP, výskyt krvácania, rizikové indexy CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HASBLED a ageizmus. Binárna logistická regresná analýza nám umožnila overiť, či a do akej miery dokážu tieto klinické faktory resp. nesprávny úsudok lekára (ageizmus) vysvetliť variáciu v nepodávaní OAK. Binárnu logistickú regresnú analýzu sme realizovali metódou „enter“. Výsledky analýzy ukázali, že v roku 2012 lekári neindikovali OAK významne častejšie u starších pacientov a u pacientov s anamnézou malého krvácania, ale aj pod vplyvom ageizmu. Fragilita sa neukázala byť štatisticky významným prediktorom nepodania OAK ($p = 0,543$). Kombinácia všetkých nezávislých premenných vystupujúcich v regresnom modeli vysvetľovala až 84,3 % variácie neindikovania OAK u pacientov, ktorí ho mali dostať ($\chi^2 = 199,307$, $p < 0,001$). Výsledky sú zhrnuté v tab. 6. Výsledky rovnakej analýzy na súbore chorých z roku 2017 ukázali, že štatisticky významnými prediktormi nepodania OAK boli ageizmus, a skóre HASBLED.

Analýza predikcie mortality v sledovanom období

V ďalšom kroku sme si položili otázku, ktorý zo sledovaných faktorov sa najviac spája s úmrtnosťou v našom súbore chorých sledovaných v oboch rokoch. Mortalitnú analýzu sme realizovali pomocou binárnej logistickej regresnej analýzy. Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovania v danom roku.

Tab. 4. Porovnanie charakteristík súborov chorých s fibriláciou predsiení v rokoch 2012 a 2016 (vek a skóre indexy sú zobrazené vo formáte priemer ± smerodajná odchýlka)

	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc	HASBLED
2012 (n = 214)	3,3 ± 1,3	3,9 ± 1,4	1,99 ± 0,7
2017 (n = 351)	3,1 ± 1,1	3,8 ± 1,3	2,1 ± 0,6
p	0,096 (ns)	0,25 (ns)	0,053

Tab. 5. Zlepšenie kvality starostlivosti o seniorov s fibriláciou - úprava nesprávnej preskripcie OAK v rokoch 2012 a 2017

	Ageizmus	Prechod na adekv.terapiu pri nasledujúcej kontrole
2012 (n = 214)	79 (39 %)	51 (64,5 %)
2017 (n = 351)	39 (11,1 %)	4 (10 %)

Do mortalitnej analýzy sme zaradili hypotetické faktory, u ktorých sme predpokladali možný vplyv na mortalitu sledovaného súboru. Analyzovali sme vek, fragilitu, ageizmus, prekonanú CMP, výskyt krvácania v anamnéze, podávanie ASA/clopidogrelu, indexy CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC, HASBLED a podávanie OAK. Našou hypotézou bolo, že nepodanie OAK, fragilita a ageizmus sú hlavné faktory, ktoré determinujú mortalitu pacientov. Binárnu logistickú regresnú analýzu sme realizovali tzv. metódou „enter“. Výsledky analýzy však celkom nepotvrdili naše očakávania. Ukázali, že štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti pacientov boli ageizmus, výskyt krvácania a rizikový index CHADS₂ ($p = 0,043$, $p = 0,003$, $p = 0,007$). Prítomnosť fragility, vysokého veku, a ani ostatné sledované faktory sa neukázali byť štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti v oboch sledovaných ročných obdobiach – výsledky v tab. 5.

Diskusia

Retrospektívnou analýzou údajov privátnej kardiologickej ambulancie na východnom Slovensku sme potvrdili významný vplyv ageizmu na správnosť preskripcie antikoagulačnej liečby u seniorov s fibriláciou predsiení. Tento vplyv bol významne vyšší v roku 2012 oproti roku 2017. Ageizmus sa spolu s anamnézou krvácania a CHADS₂ ukázali byť hlavnými faktormi spôsobujúcimi smrť seniorov v našom súbore.

Podľa odporúčaní ESC (European Society of Cardiology) je benefit z perorálnych antikoagulantí u takýchto pacientov jednoznačne potvrdený (2). Adherencia k doporučeniam tohto dokumentu – preskripcia všetkých typov orálnych antikoagulantí medzi rokmi 2012 a 2017 významne narástla. V roku 2012 bol warfarín predpísaný u 47 % a NOAK u len u 11 % chorých s FP. Až 32 % chorých užívalo antiagreganciá a 10 % nemalo žiadnu antikoagulačnú terapiu. V roku 2017 bolo už 85 % pacientov antikoagulovaných warfarínom alebo NOAK, pokleslo zastúpenie pacientov na antiagregačnej terapii (12 %), a len 3 % chorých neužívalo žiadne antikoagulans. Naše výsledky z roku 2012 sú v súlade s údajmi prác publikovanými v tomto období, ktoré poukazovali na poddimenzovanú preskripciu warfarínu. Piccini et al publikovali rozsiahlu štúdiu z údajov poisťovnekej databázy

Medicare v USA. Zistili, že warfarín užívalo len 60 % tých pacientov, ktorí ho dostať mali (4). Údajov zo Slovenska je málo. Hospitalizovaným pacientom sa venovali 2 analýzy. Príčiny nesprávnej preskripcie antikoagulancií však hlbšie neanalyzovali a neprinesli ani údaje o možnom vplyve ageizmu na kvalitu manažmentu chorých s FP (5, 6). Preskripciu warfarínu a antiagregačnej liečby v rokoch 2008–2009 u chorých s FP sledovali autori Slezáková et al (5). Porovnali skupiny pacientov prepustených s warfarínom a bez warfarínu, NOAK ešte v tej dobe neboli ešte dostupné. Zistili, že obe skupiny sa vôbec nelíšili vo výške CHADS₂ ani CHA₂DS₂-VASc skóre. Autori zistili, warfarín nebol indikovaný takmer 2/3 pacientov vhodných na túto liečbu a bez kontraindikácie k takejto liečbe. Príčiny nepodania warfarínu neboli objasnené. Môžeme predpokladať, že vo vysokom percente môže za tento negatívny jav subjektívne nadmerne vysoké riziko krvácanosti u starších pacientov, ktoré zvyčajne nemá objektívne opodstatnenie. Môžeme hovoriť o protekcionistickom ageizme, kedy v snahe neuškodiť pacientovi krvácaním, ho lekár iatrogenizuje veľmi vysokým rizikom porážky. Novšia štúdia slovenských autorov sa zamerala na hospitalizovaných seniorov. Bola to štúdia Slovenský Audit Fibrilácie predsieni u Seniorov medzi rokmi 2012 a 2015 – SAFIS (6). Autori zistili, že priemerne 36,7 % chorých je aj napriek vysokému tromboembolickému riziku liečených antiagreganciami - medzi etapami štúdie toto percento pokleslo zo 41 na 21 %. Je pravdepodobné, že u významnej časti týchto chorých ide o následok neadekvátneho protekcionizmu alebo ageizmu ošetrojúcich lekárov. Obe citované práce sledovali hospitalizovaných chorých. O liečbe seniorov s FP v ambulatných podmienkach nemáme dostatok aktuálnych údajov. Doteraz najväčšie ambulatné sledovanie pacientov s FP bolo realizované v roku 2017 vo forme registra SLOFIB (7). Bolo do neho zaradených takmer 2000 pacientov s FP vyšetrených na 150 kardiologických a interných ambulanciách na Slovensku. SLOFIB sa však nezamerával len na seniorov, ale na všetkých pacientov s FP. Priemerný vek sledovaných chorých bol 71 ± 10 rokov, ≤ 65 rokov malo len 20 % súboru. Náš súbor je však homogénnejší, pretože zahŕňa len pacientov starších ako 65 rokov, a teda prirodzene rizikovejších. Analýzou modalít liečby chorých registra SLOFIB vyplynulo, že protidoštičkovú liečbu užívalo v roku 2017 stále ešte 14,1 %, antikoagulanciá 84,6 %, a žiadnu liečbu 1,3 % pacientov s rôznym rizikovým skóre. V našom súbore z roku 2017 bola liečba rozložená podobne. Žiadne antikoagulanciá nemali 3 % chorých, protidoštičkovú liečbu užívalo 12 % a OAK 85 % pacientov. Môžeme teda konštatovať, že v zhode s výsledkami registra SLOFIB i SAFIS sa aderenza k odporúčaniam odborných spoločností a tým aj kvalita a správnosť indikovania antikoagulačnej liečby v ambulatných podmienkach práce kardiologickej ambulancie výrazne zvýšila v porovnaní s minulosťou. Naše výsledky vykazujú dokonca vyššiu adhérenciu k doporučeniam odborných spoločností v porovnaní so zahraničnými publikáciami. Proietti et al publikovali výsledky vyššie citovaného a rozsahom podobného súboru 558 seniorov s FP sledovaných v rokoch 2012–2014 (8). Pri vstupe do štúdie bolo správne liečených len 41 % pacientov, nesprávna liečba bola zaznamenaná u 53 % pacientov. Takmer 25 % žiadne antitrombotiká neužívalo. Pritom až 99 % zaradených pacientov malo tromboembolické riziko hodnotené ako veľmi vysoké. V našom súbore z roku 2012 bolo percento warfarínom a NOAK liečených pacientov vyššie (57 %), žiadnu liečbu neužívalo len 10 % pacientov. Výsledky z roku 2017 už sú výrazne lepšie ako údaje z tejto talianskej štúdie.

Tab. 6. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať nepodávanie OAK v roku 2012

Prediktory	Prečo pacienti nedostali OAK (2012)					
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	0,124	,064	1,132	,054
fragilita	nie	áno	0,712	1,172	2,039	,543
ageizmus	nie	áno	-7,391	1,066	,001	,000
CMP	nie	áno	0,576	1,087	1,779	,596
krvácanie	nie	áno	-2,819	,963	,060	,003
CHADS ₂	-	-	-,490	,745	,612	,510
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	,468	,667	1,597	,482
HASBLED	-	-	,345	,603	1,412	,567
			$\chi^2_{(8)} = 199,307^{***}$ $R^2_{(CS)} = .622$ $R^2_{(N)} = .843$			

Ref. sk – referenčná skupina, por. sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

Tab. 7. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať nepodávanie OAK v r. 2017

Prediktory	Prečo pacienti nedostali OAK (2017)					
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	-,005	,045	,995	,914
fragilita	nie	áno	-1,056	,716	,348	,140
ageizmus	nie	áno	-5,845	,831	,003	,000
CMP	nie	áno	2,623	1,356	13,778	,053
krvácanie	nie	áno	-1,155	,748	,315	,123
CHADS ₂	-	-	,148	,542	1,159	,785
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	,078	,423	1,081	,853
HASBLED	-	-	-,950	,487	,387	,051
			$\chi^2_{(8)} = 149,917^{***}$ $R^2_{(CS)} = .355$ $R^2_{(N)} = .639$			

Ref. sk – referenčná skupina, por. sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variance závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

V našom registri vyšetrených pacientov tvorili pacienti s anamnézou prekonanej CMP v oboch sledovaných rokoch približne rovnaké percento: 16,8 % v roku 2012 (n = 36), a 15,4 % (n = 56) v roku 2017. V súbore chorých po prekonanej CMP z roku 2012 bol ageizmus nájdený len u 7 pacientov (2 %), naopak u pacientov bez CMP až v 72 prípadoch (40 %). Analýzou údajov z roku 2017 sme získali podobné výsledky: u chorých po prekonanej CMP sa ageizmus dokázal len u 4 pacientov (1 %), u pacientov bez CMP sme ageizmus zistili v 35 prípadoch. V oboch sledovaných rokoch prítomnosť CMP teda zvyšovala pravdepodobnosť správnej preskripcie warfarínu alebo NOAK. Ošetrojúci lekári vnímajú týchto pacientov ako rizikovejších a liečia ich správne. Bez ohľadu na vysoký vek a fragilitu im indikujú OAK. Tieto naše pozitívne zistenia sú v rozpore so staršími závermi Slezákovskej et al z roku 2013 (5). Títo autori analyzovali údaje hospitalizovaných chorých z 2008 a 2009 a zistili, že pacienti po prekonanej CMP

alebo TIA boli paradoxne viac zastúpení v skupine s absenciou preskripcie warfarínu. Nízka preskripcia warfarínu u pacientov po CMP/TIA v minulosti v rokoch 2008–2009 pravdepodobne súvisela s nadmernou percepciou rizika krvácania po CMP ošetrojúcimi lekármi, čo je v konečnom dôsledku možné hodnotiť ako neprímeraný ageizmus. Naše výsledky boli v súlade s výsledkami zahraničných štúdií hodnotiacich preskripciu warfarínu a NOAK, v ktorých je výskyt iCMP v anamnéze pacienta významným prediktorom správnej preskripcie NOAK a warfarínu u chorých s FP v súčasnosti. Našou snahou bolo následne identifikovať tie rizikové znaky a faktory, ktoré navádzajú ošetrojúceho lekára k nesprávnej preskripcii resp. k nepreskripcii antritrombotika. Výsledky analýzy oboch našich súborov (2012 i 2017) ukázali, že v roku 2012 viedli k nepodaniu OAK tieto klinické charakteristiky pacienta: vysoký vek chorého, anamnéza výskytu mierneho krvácania, alebo príčina nebola zistiteľná (ageizmus). Podobné výsledky priniesla aj analýza údajov z roku 2017, kde príčinou nepodania bol ageizmus a skóre HASBLED. Ostatné faktory, vrátane fragility, nemali prediktívny charakter. Mortálna analýza našich údajov ukázala, že ageizmus, tj. neodôvodnené nepodávanie indikovanej antikoagulačnej liečby, je významným faktorom spojeným so vzostupom celkovej mortality našich pacientov s FP. Výsledky analýzy potvrdili najvyššiu úmrtnosť u pacientov, u ktorých sa vyskytoval ageizmus, krvácanie a mali vyšší rizikový index CHADS₂. Prítomnosť fragility, vysokého veku, a ani ostatné sledované faktory sa neukázali byť štatisticky významnými prediktormi úmrtnosti (tab. 8). Pozitívny vplyv správne indikovanej antikoagulačnej terapie na mortalitu už ukázali metaanalýzy porovnávajúce warfarín s kyselinou salicylovou, a subanalýzy štúdie ARISTOTLE s apixabanom, no nie s ostatnými NOAK-mi (10). Či takáto liečba zlepšuje mortalitu aj v populácii seniorov nie je známe, podobne nemáme údaje o vplyve ageizmu na mortalitu chorých s FP.

Naša práca preukázala už na malom súbore pacientov význam správnej indikácie antikoagulačnej terapie. Nepodanie správnej liečby pacientom, ktorí sú pre tento typ terapie plne indikovaní vedie k zhoršeniu ich prognózy, k vzostupu úmrtnosti. Podobné výsledky prezentovala už spomínaná talianska štúdia Proiettiho et al (7). Títo autori počas 2-ročného sledovania dokázali, že ak sú chorí s FP liečení správne, pri dodržaní zásad a odporúčaní ESC, ich prežívanie je lepšie ako tej skupiny chorých, kde liečbe nebola vedená v súlade so závermi týchto odporúčaní. Negatívny význam nepodania indikovanej liečby sa v našej práci ukázal byť rovnako závažným rizikovým faktorom ako hodnoty CHADS₂ a HASBLED skóre. Prítomnosť oboch hodnôt týchto skórovacích systémov sú dnes akceptovanými prognostickými faktormi (3).

Limitácie práce

Na výsledky predkladanej práce môžu mať vplyv viaceré faktory. Sú to jednak faktory objektívne podmienené charakterom klinického sledovania súboru, veľkosťou a zložením sledovaného súboru i jeho heterogenitou. Naša práca je štúdiou retrospektívnou a unicentrickou. To ovplyvnilo výber vhodnej štatistickej metodiky mortalitnej analýzy. Údaje boli získavané v jednom ambulatnom centre – privátnej kardiologickej ambulancii. Chorí boli sledovaní 3 lekármi pracujúcimi v tejto privátnej ambulancii, pričom pacient bol u konkrétneho lekára vyšetrený náhodne, nebol sledovaný stále tým istým odborníkom. Stupeň vedomostí každého z nich, postoj k starému človeku a sub-

Tab. 8. Výsledky binárnej logistickej regresnej analýzy testujúcej možnosť predikovať úmrtnosť pacientov na základe a pri súčasnej kontrole vplyvu vybraných faktorov

	Prediktory		Úmrtnosť			
	ref.sk.	por.sk.	B	SE	Exp(B)	p
vek	-	-	,029	,022	1,029	,180
fragilita	nie	áno	,151	,367	1,163	,681
ageizmus	nie	áno	1,099	,544	3,003	,043
CMP	nie	áno	-,226	,387	,797	,558
krvácanie	nie	áno	1,238	,412	3,450	,003
ASA/clopi-dogrel	nie	áno	-,415	,529	,660	,432
CHADS ₂	-	-	,664	,246	1,942	,007
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	-	-,268	,221	,765	,225
HASBLED	-	-	,134	,239	1,144	,574
Podanie OAK	nie	áno	,261	,558	1,298	,640
			$\chi^2_{(10)} = 48.302^{***}$			
			$R^2_{(CS)} = .085$			
			$R^2_{(N)} = .141$			

Ref.sk. – referenčná skupina, por.sk. – porovnávané skupiny, B – neštandardizovaný regresný koeficient, SE – štandardná chyba B, Exp(B) – miera pravdepodobnosti, $R^2_{(CS)}$ – Cox a Snellov indikátor miery vysvetlenej variancie závislej premennej modelu, $R^2_{(N)}$ – Nagelkerkeho indikátor miery vysvetlenej variancie závislej premennej modelu. ns – štatisticky nesignifikantný výsledok, * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

jektívne hodnotenie miery rizika spojené s podaním resp. s nepodaním antikoagulačnej terapie seniorovi mohol byť u každého lekára iný, čo mohlo mať vplyv na výsledok štúdie.

Nepodanie antikoagulačnej terapie pacientovi, ktorý spĺňal indikáciu na takúto liečbu bez písomného zdôvodnenia takéhoto postupu v dokumentácii sme v práci automaticky považovali za ageizmus. Vzhľadom k tomu, že u niektorých polymorbídnych starých a veľmi starých pacientov mohla byť rozvaha ošetrojúcich lekárov rozsiahlejšia, ako sú hlavné rizikové faktory krvácania resp. ostatné faktory sledované v práci. I časové dôvody podmienené prevádzkou ambulancie mohli viesť k chýbaniu takéhoto zápisu, i keď rozhodovací proces lekára bol vykonaný zodpovedne a adekvátne.

Krehkosť sme u našich pacientov stanovovali pomocou tzv. fenotypovej definície krehkosti publikovanej Friedovou et al (11). Táto metodika je známa a akceptovaná, no problematika krehkosti stále nie je plne doriešená. Niektorí autori používajú tzv. multifaktorovú diagnostiku krehkosti, ktorá využíva skórovacie systémy. Rôzne skórovacie systémy využívajú rôzne sledované parametre, ich počet sa výrazne líši (12, 13). Výsledkom je istá hodnota tzv. frailty indexu. Relatívne jednoduchý je tzv. frailty index, ktorý dobre koreluje s výsledkami získanými postupom Friedovej (14). Ak by sme využili diagnostiku pomocou týchto indexových metód, mohli by sa naše výsledky odlišovať od dosiahnutých.

Mortalita bola vyhodnocovaná retrospektívne na konci sledovaného obdobia. Nemocní boli vyšetrení na našej ambulancii kontinuálne v priebehu celého roku. To viedlo k rôzne dlhému follow up u každého z nich. V prípade, ak by follow up bolo u každého z nich rovnaké, mohli by byť výsledky mortalitnej analýzy modifikované. Pre konkrétnu formu nášho sledovania sme po porade s odborníkom štatistikom zvolili adekvátnu metodiku mortalitnej analýzy, a sme preto presvedčení, že naše výsledky sú neskrešené.

Záver

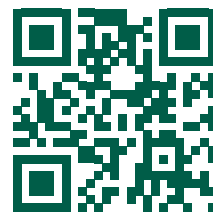
Orálne antikoagulanciá predstavujú účinnú prevenciu tromboembolických príhod u seniorov. V našej štúdii sme porovnávali správnosť preskripcie OAK v roku 2012, kedy sa rozbiehala preskripcia tzv. nových antikoagulancií, a rokom 2017, kedy už bola liečba NOAK bežnou praxou. Hodnotili sme vplyv ageizmu na správnosť preskripcie OAK. Zistili sme, že v roku 2012 sa vplyv ageizmu prejavoval významne častejšie v porovnaní s rokom 2017. Naše údaje ukázali, že kvalita poskytovania zdravotnej starostlivosti narastla, a poklesol vplyv ageizmu na liečbu seniorov s FP. Významným poznatkom je zistenie, že ageizmus bol v oboch sledovaných obdobiach nezávislým prognostickým rizikovým

faktorom spojeným s nárastom. Odstraňovanie negatívneho vplyvu ageizmu je možné len edukáciou internistov a kardiológov o špecifikách geriatrickej medicíny a odlišnostiach geriatrického pacienta. Skúsenosti i keď len z jedného centra/ambulancie sú zaujímavé pre internistov a kardiológov, ktorí sa stále častejšie stretávajú so starými a veľmi starými pacientami s FP a musia zodpovedne zvažovať možné riziká antitrombotík v tejto stále väčšej skupine chorých. Naša práca prispieva k objektívnej reflexii vlastných postojov lekárov, ktorí gerontov manažujú, odkrýva rezervy v kvalite preskripcie antikoagulancií a poukazuje na potrebu ďalšieho zvyšovania povedomia odbornej verejnosti o benefitoch perorálnych antikoagulancií aj u seniorov s FP.

LITERATÚRA

1. Koval Š. Antropologický rozmer epidemiológie staroby. Košice: PonT, s. r. o., 2001, 176 p.
2. Tulner LR, van Campen JP, Kuper IM, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 2010; 27: 39–50.
3. Kirchhoff P, Benussi S, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* 2016; 38: 2893–2962.
4. Piccini JP, Stevens SR, Singer DE, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2) CHADS(2) index in the ROCKET and ATRIA study cohorts. *Circulation* 2013; 127: 224–232.
5. Slezáková V, Varga Z, Potočárová M, et al. Antikoagulačná terapia u geriatrických pacientov s fibriláciou predsiení. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27: 13–17.
6. Dúbrava M, Németh F, Drobán T, et al. Echokardiografia a fibrilácia predsiení u seniorov: údaje zo štúdie SAFIS. *Cardiology Lett* 2016; 26: 443–448.
7. Urban L, et al. Údaje dostupné len elektronicky: <http://www.arytmie.sk/registre/slov-fib/>.
8. Proietti M. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clinical Research in Cardiology* 2016; 105: 912–920.
9. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke* 2009; 40: 1410–1416.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–962.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146–M156.
12. Weber P, Ambrošová A, Weberová D, et al. Geriatrické syndromy a syndrom frailty - zlatý grál geriatrickej medicíny. *Vnitř Lék* 2011; epublied: <https://www.vnitrnilekarstvi.eu/casopisy/vnitri-lekarstvi/2011-11/geriatricke-syndromy-a-syndrom-frailty-zlaty-gral-geriatricke-mediciny-36460>.
13. Weber P, Prudius D, Meluzínová H. Geriatric multimorbidity - one of the key problem of contemporary medicine. *Vnitř Lék* 2015; 61: 1042–1048.
14. Arahámian I, Cezar NOC, Izbicki R, et al. Screening for Frailty With the FRAIL Scale: A Comparison With the Phenotype Criteria. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 592–596.

Navštivte nový web časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína



↑
www.aimjournal.cz

- › **veškeré informace o časopisu přehledně a pohromadě** (včetně informací o předplatném a pokynů pro autory)
- › **archiv článků**
- › **rejstřík autorů** s přehledem všech prací publikovaných v časopise
- › **přístup do redakčního systému** pro autory, recenzenty, redakční radu



The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis – multicenter trial

Martina Bojková^{1,2}, Petr Dítě^{1,2}, Lumír Kunovský^{3,4,5}, Martin Blaho^{1,2}, Bohuslav Kianička^{5,6}, Ivo Novotný⁷, Magdalena Uvírová⁸, Jana Dvořáčková^{2,8}, Jiří Dolina^{3,5}, Marie Přecechtělová^{3,5}, Hana Mašková^{3,5}, Vladimír Procházka^{4,5}, Pavel Janeček^{4,5}, Oldřich Motyka⁹, Arnošt Martínek^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

²Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

³Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁴Department of Surgery, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁵Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁶2nd Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

⁷Department of Gastroenterology, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

⁸CGB Laboratory, a. s., Ostrava, Czech Republic

⁹Nanotechnology Centre, VŠB – Technical University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Background: Metabolic syndrome is a serious societal problem worldwide. In the Czech Republic more than 30% of the adult population are sufferers. The role of recurrent acute pancreatitis in the induction of chronic pancreatitis, following the so-called „mechanistic definition“ of chronic pancreatitis, has been unequivocally confirmed. However, there are a number of factors that may contribute to the development of chronic pancreatitis. The first aim of the study was to determine whether the metabolic syndrome may affect the development of chronic pancreatitis. The second question we asked ourselves was whether even one acute attack of pancreatitis could be an inductive factor in chronic pancreatitis.

Methods: Based on data obtained retrospectively from a total of 264 people diagnosed with chronic pancreatitis in 4 centers, a total of 59 people (22.3%) diagnosed within 36 months of a first attack of acute pancreatitis was obtained. Etiologies of either genetically induced pancreatitis or autoimmune pancreatitis were excluded. Diagnostics to identify the presence of metabolic syndrome were run on the 59 persons so obtained using the criteria from the so-called „harmonized“ definition of 2009 (obesity, arterial hypertension, hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus and a decreased level of HDL cholesterol).

Results: Comparing the findings of the individual components of metabolic syndrome in persons with chronic pancreatitis after a 1st attack of acute pancreatitis with the metabolic syndrome and in persons with chronic pancreatitis after the 1st attack of acute pancreatitis but without metabolic syndrome, a statistically significant difference in obesity was found (82.5% vs. 28.5%), hypertriglyceridemia (82.3% vs 17.8%) and arterial hypertension (70.5% vs 21.4%). The interval during which chronic pancreatitis occurred after acute pancreatitis averaged 12 months (10–14 months) in subjects with metabolic syndrome, whereas in the group without metabolic syndrome the interval was longer, 20 months (16–29 months).

Conclusion: Our results show that even one attack of acute pancreatitis (regardless of etiology) can be an inductive factor in chronic pancreatitis. The presence of metabolic syndrome can accelerate the development of chronic pancreatitis after one has had acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, metabolic syndrome, obesity, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, hypertension, cholesterol.

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(8): e12–e16

Received: 25. 3. 2020

Accepted: 20. 10. 2020

Role metabolického syndromu v indukci chronické pankreatitidy po první atace akutní pankreatitidy – multicentrická studie

Úvod: Metabolický syndrom patří mezi závažný celosvětový společenský problém. V České republice trpí tímto onemocněním více než 30 % dospělé populace. Role rekurentní akutní pankreatitidy v indukci pankreatitidy chronické, ve shodě s mechanistickou definicí chronické pankreatitidy, byla jednoznačně potvrzena. Existuje však řada faktorů, které mohou přispět k rozvoji chronické pankreatitidy. Prvním cílem studie bylo zjistit, zda metabolický syndrom může mít vliv na rozvoj chronické pankreatitidy. Druhou otázkou jsme si položili, zda i jedna prodělaná ataka pankreatitidy akutní, může být vyvolávající faktor pankreatitidy chronické.

Metody: Na základě retrospektivně získaných dat celkem od 264 osob, které jsou dispenzarizovány s diagnózou chronické pankreatitidy ve 4 centrech, byl získán soubor celkem 59 osob (22,3 %) s chronickou pankreatitidou diagnostikovanou do 36 měsíců od první ataky pankreatitidy akutní. Vyloučena byla etiologie pankreatitidy geneticky indukované a pankreatitidy autoimunitní. Ze získaného souboru 59 osob byla provedena diagnostika metabolického syndromu na základě splnění kritérií tzv. harmonizované definice z roku 2009 (obezita, arteriální hypertenze, hypertriglyceridémie, diabetes mellitus 2. typu a snížená hladina HDL cholesterolu).

Výsledky: Při porovnání nálezů jednotlivých komponent metabolického syndromu u osob s chronickou pankreatitidou po 1. atace akutní pankreatitidy s metabolickým syndromem a u osob s chronickou pankreatitidou po 1. atace akutní pankreatitidy bez metabolického syndromu, byl nalezen statisticky významný rozdíl v zastoupení obezity (82,5 % v.s. 28,5 %), hypertriglyceridémie (82,3 % v.s. 17,8 %) a arteriální hypertenze (70,5 % v.s. 21,4 %). Interval, během kterého došlo ke vzniku chronické pankreatitidy po akutní pankreatitidě, u osob s metabolickým syndromem činila průměrná doba 12 měsíců (10–14 měsíců), zatímco u skupiny bez přítomnosti metabolického syndromu byl časový interval delší, činil 20 měsíců (16–29 měsíců).

Závěr: Naše výsledky ukazují, že i jedna ataka akutní pankreatitidy (bez ohledu na etiologii), může být vyvolávajícím faktorem pankreatitidy chronické. Přítomnost metabolického syndromu může akcelarovat rozvoj chronické pankreatitidy po prodělané pankreatitidě akutní.

Klíčová slova: akutní pankreatitida, chronická pankreatitida, metabolický syndrom, obezita, hypertriglyceridémie, diabetes mellitus, hypertenze, cholesterol.

Introduction

Metabolic syndrome is a major societal problem globally. In the Czech Republic more than 30% of the adult population suffers from the disease. Metabolic syndrome, according to the globally accepted definition issued in 2009 (1), regularly involves five components: obesity, arterial hypertension, hypertriglyceridemia, type 2 diabetes mellitus and a decreased level of HDL cholesterol. Positivity for three of these traits is required to determine metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a condition that is very closely associated with the development of cardiovascular disease, but equally, metabolic syndrome is a significant risk factor in the etiology of gastrointestinal, liver, pancreatic, and gastrointestinal cancers in general. Metabolic syndrome is one of the factors in the development of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) (2, 3). This condition is accompanied by the development of type 2 diabetes mellitus, parenchymal fibrotisation, and in recent years there have been increasing reports of pancreatic cancer in the field of NAFPD (4, 5).

The etiological factors of chronic pancreatitis are part of the classification of chronic pancreatitis, referred to as the TIGARO classification (6). In the last decade several studies have been published demonstrating the development of chronic pancreatitis in individuals with a history of acute pancreatitis. The first study concerning the role of acute pancreatitis in the development of chronic changes was published in 1994 by Ammann et al. (7). However, only in the last few years has the role of recurrent acute pancreatitis in the induction of chronic pancreatitis been unequivocally confirmed regardless of the etiology of acute pancreatitis (8, 9). This fact is

part of the recently published so-called mechanistic definition of chronic pancreatitis (10).

Results differ as to how high a percentage of people go through a chronic form of the disease after suffering from an attack of acute pancreatitis. Studies performed by Lankische et al. describe the progression into the chronic form in only 4% of all patients (11). However, Nojgaard (12) and Takeyama (13) described conversion from an acute form of the disease to chronic pancreatitis in 15% and 24% of patients.

Naturally, not all patients will suffer from chronic pancreatitis after an attack of acute pancreatitis. Undoubtedly many other factors exist which can contribute to the development of chronic pancreatitis, e.g. the size of the pancreatic necroses, possible complications in the course of acute pancreatitis, etc.

Material and methods

The aim of our study was to determine the presence and possible role of metabolic syndrome and its components in the development of chronic changes in people with chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis. Based on data obtained retrospectively from a total of 264 people diagnosed with chronic pancreatitis in 4 centers, a total of 59 people (22.3%) who were diagnosed within 36 months of a first attack of acute pancreatitis was obtained. In all 4 of these centers the European guidelines for the diagnosis of chronic pancreatitis were used (14). The diagnosis of chronic pancreatitis was based mostly on imaging modalities (CT, MRI, EUS) with a combination of laboratory markers (malnutrition, fecal elastase-1). These patients had never been

diagnosed with chronic pancreatitis until their attack of acute pancreatitis. According to the new „mechanistic definition“ (10) of chronic pancreatitis, the initial stages of chronic pancreatitis cannot be determined, because at that time they have no clinical, only histological correlates at the cellular level and markers of tissue immunity. The etiology of genetically induced pancreatitis and autoimmune pancreatitis was excluded. Consequently, a diagnosis of metabolic syndrome was established on the basis of fulfilling the criteria of the so-called „harmonized“ definition issued in 2009 (1). The data was collected retrospectively during the period from 2015 until 2017. Statistical calculation was performed by means of the χ^2 test (the level of statistical significance that was chosen was $p = 0.05$).

Results

In a group of 59 patients in whom chronic pancreatitis was proven to be etiologically dependent on acute pancreatitis, the average age was 54 years (43–64 years). By gender, there were 32 men (54.2%) and 27 women (45.8%). Alcohol predominated in the etiology of the pancreatitis (52.5%). As for alcoholic etiology of the pancreatitis, the men were dominant (37.3%), while in the case of the patients suffering from the biliary form of pancreatitis the women were dominant (27.1%) (Tab. No. 1). In the group of 59 persons suffering from chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis, we diagnosed a subgroup of 16 patients (27.1%), mostly obese individuals, who had a diagnosis of metabolic syndrome in addition to that of chronic pancreatitis. The other subgroup consisted of 28 patients (47.6%) with chronic pancreatitis diagnosed after a first attack of acute pancreatitis but without the presence of metabolic syndrome. In 15 patients (25.3%) the diagnosis of metabolic syndrome and a follow-up could not be performed for several reasons (some patients had moved away or they were not willing to be included in the study).

The diagnosis of metabolic syndrome was determined on the basis of meeting the criteria of the so-called harmonized definition from 2009 (1).

In the group of persons with an alcoholic etiology of their pancreatitis, of the components of the metabolic syndrome obesity was present in 29.4%, hypertriglyceridemia and arterial hypertension in one third, and type 2 diabetes mellitus was found in 47.0% of the subjects. (Tab. No. 2).

In the group of patients with a biliary etiology of their pancreatitis, compared to the alcoholic etiology, the proportion of obesity was significantly higher, namely 52.9%. We found arterial hypertension and hyperglycemia in 29.4% of the subjects. Hypertriglyceridemia was diagnosed in 52.9% of patients. (Tab. No. 2).

In all, regardless of the etiology of the pancreatitis, in the 16-member group of people suffering from chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis with metabolic syndrome, obesity was present in 82.3% of the subjects. At the same time, 82.3% had hypertriglyceridemia as well. Arterial hypertension was found in 70.5%. Type 2 diabetes mellitus was found in 76.5% and a decrease in HDL cholesterol was found in one third of the subjects (Tab. No. 2).

We compared this group with the group of 28 patients suffering from chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis but without the presence of metabolic syndrome. In this group of people, regardless of the etiology of their pancreatitis, obesity was found in only 28.5% of the patients, type 2 diabetes mellitus was diagnosed more frequently, i.e. in 46.4%. Hypertriglyceridemia was also present in a significantly smaller number of patients, compared to persons with metabolic syndrome, which turned out to be in 17.8% (Tab. No. 3).

Comparing the two groups, a statistically significant difference was found in obesity, hypertriglyceridemia and arterial hypertension. We therefore believe that these components play a crucial role in the development of the process from acute inflammation of the gland to the stage of chronic pancreatitis, without metabolic syndrome (Tab. No. 4).

Finally, when evaluating the interval during which chronic pancreatitis occurred after acute pancreatitis, the mean time in subjects with metabolic syndrome was 12 months (10–14 months), while in the group without metabolic syndrome the time interval was longer, 20 months (16–29 months).

Discussion

In 1992, Kloeppel and Maillet (9) published their necrosis-fibrosis sequence hypothesis. It was a pathologist's view of the development of chronic pancreatitis from acute pancreatitis. The basis was a process of fibrotisation of initially necrotic tissue, leading to histomorphological and functional changes in pancreatic tissue. An important observation

Tab. 1. Chronic pancreatitis in patients after 1 attack of acute pancreatitis (no. 59)

Aetiological factors	Alcohol	Biliary	Idiopathic	Total
	31 (52.5%)	24 (40.7%)	4 (6.8%)	59 (100%)
Gender (male)	22 (37.3%)	8 (13.6%)	2 (3.4%)	32 (54.2%)
Gender (female)	9 (15.2%)	16 (27.1%)	2 (3.4%)	27 (45.8%)

Tab. 2. Risk factors – chronic pancreatitis – subgroup with metabolic syndrome - after 1 attack of acute pancreatitis (no. 16)

	Alcohol	Biliary	Idiopathic	Total
Obesity (BMI)	> 30.0	5 (29.4%)	9 (52.9%)	14 (82.3%)
HDL cholesterol	< 1.3mmol/L	4 (23.5%)	2 (11.7%)	6 (35.2%)
Glycaemia	> 5.6mmol/L	8 (47.0%)	5 (29.4%)	13 (76.5%)
Art. hypertension	> 130 mm Hg	6 (35.3%)	5 (29.4%)	12 (70.5%)
	> 90 mm Hg	5 (29.4%)	4 (23.5%)	9 (58.8%)
Triacylglyceridemia	> 1.7 mmol/L	5 (29.4%)	9 (52.9%)	14 (82.3%)

Tab. 3. Chronic pancreatitis after 1 attack of acute pancreatitis – without metabolic syndrome (no. 28)

		Alcohol	Biliary	Total
Obesity (BMI)	> 30.0	3 (10.7%)	5 (17.8%)	8 (28.6%)
HDL cholesterol	< 1.3 mmol/ L	2 (7.1%)	4 (14.3%)	6 (21.4%)
Glycaemia	> 5.6 mmol/ L	9 (32.1%)	4 (14.3%)	13 (46.4%)
Art. hypertension	> 130 mm Hg	3 (10.7%)	3 (10.7%)	6 (21.4%)
	> 90 mm Hg	3 (10.7%)	3 (10.7%)	6 (21.4%)
Triacylglyceridemia	> 1.7 mmol/ L	2 (7.1%)	3 (10.7%)	5 (17.8%)

Tab. 4. Comparison of patients with and without metabolic syndrome

	Metabolic syndrome – (no. 16)	Metabolic syndrome – (no. 28)	P-value*
	Positive	Negative	
Obesity (BMI > 30)	82.3%	28.5%	P < 0.01
HDL cholesterol	35.2%	21.4%	NS.
Hyperglycaemia	76.5%	46.4%	NS.
Art. hypertension	70.5%	21.4%	P < 0.01
Hypertirglyceridemia	82.3%	17.8%	P < 0.01

*(significant P-value < 0.05), NS – not significant

and conclusion in this context is that acute pancreatitis is not a diffuse, but rather a focal process, with the presence of changes that are subsequently known from the histomorphological picture of chronic pancreatitis.

The original view was that only very rarely is acute recurrent biliary pancreatitis a factor in the development of chronic pancreatitis, in contrast to the alcoholic form of acute pancreatitis (15). The explanation was as follows: while alcoholic acute pancreatitis histomorphologically affects the whole glandular parenchyma, in the case of the biliary form the changes are localised mainly in the peripancreatic region, without any response in the pancreatic tissue. Changes in pancreatic tissue are the main factor in glandular fibrotisation.

In our study we proved, as in the studies of Yadava (16) and Takayama (13) that the development of chronic pancreatitis from acute pancreatitis is not uncommon in the case of the biliary etiology of the disease, not just alcoholic. A number of studies have shown that smoking, in addition to alcohol, is a risk factor for the development of chronic pancreatitis from acute pancreatitis (12, 13). Why some people develop chronic pancreatitis after acute pancreatitis and others do not has been the subject of a number of studies (17, 18). Sandzen (19) published the so-called „hypothesis of the two strikes in the induction of chronic pancreatitis“. The first „strike“ is the presence of metabolic, genetic and external factors combined with the influence of other possible risk factors, e.g. smoking, to together create the changes which turn into chronic pancreatitis.

In 2015, Berlinsson et al. published a retrospective study evaluating a total of 1457 individuals after their first attack of acute pancreatitis (20). 48% of cases of acute pancreatitis were of biliary etiology, 17% of alcoholic etiology. Less than 10% of cases of acute pancreatitis were evaluated as the severe form of the disease. The risk factors for the progression from the acute form to chronic form were determined to be smoking, alcohol and the seriousness of the acute pancreatitis.

The meta-analytical studies performed by Sakarana et al. (21) after evaluating 19 previous works showed that 10% of people became chronic after a first attack of acute pancreatitis, 36% of people with

acute recurrent pancreatitis ended up with chronic pancreatitis. Alcohol, smoking and male gender are listed as risk factors in the study.

A Dutch multicenter study evaluated data obtained from 669 patients after the individuals had acute pancreatitis in 15 different Dutch hospitals (22). After the first episode of acute pancreatitis the chance of pancreatitis relapsing was found to be 17%, and within 5-years 7.6% were diagnosed with chronic pancreatitis.

In the set of 59 persons suffering from chronic pancreatitis after their first episode of acute pancreatitis, we diagnosed a subgroup of 16 patients who were diagnosed with metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a condition that is involved in gastroenterology in the development of gastroesophageal reflux (23) and Barrett's esophagus (24) but is mainly associated with the finding of non-alcoholic hepatic steatosis (NAFLD - non-alcoholic fatty liver disease) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH - non-alcoholic steatohepatitis) (25, 26). Adipocytokines play an important role in the pathogenetic process similar to the inductive of a spectrum of pancreatic changes – non-alcoholic steatopancreatitis acute or chronic pancreatitis (27–30).

In our study, we showed that in the persons suffering from chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis the presence of metabolic syndrome plays an important role. Obesity, hypertriglyceridemia, arterial hypertension and diabetes mellitus (though the results concerning diabetes mellitus were on the border of statistical significance) are among the particularly important components of metabolic syndrome in the induction of pancreatic changes. In 2018, work performed by Melitas et al. (31) was published which presents 3 patients with the metabolic syndrome, steatopancreatitis and hypertriglyceridemia who developed chronic pancreatitis. The possible role of alcohol in the induction of pancreatic changes was excluded in all subjects. The authors, in accordance with our findings, refer to the important role of hypertriglyceridemia. In therapeutic practice, prevention of metabolic syndrome is important in preventing the induction of chronic pancreatitis (32) which arises in connection with those who have an attack of acute pancreatitis. The presence of metabolic

syndrome is a possible factor in the faster progression of the changes from an acute to a chronic pancreatic form.

We are aware the evaluated set and its results can be influenced by the errors of small numbers, due to this fact the described findings have a certain limitation and further studies with a bigger set is needed to confirm the findings in this article.

Conclusion

1) In the development of chronic pancreatitis, in accordance with the mechanistic definition of chronic pancreatitis, acute pancreatitis is an etiological factor, not only in the form of acutely recurrent acute pancreatitis but even after one, clinically relevant acute pancreatitis.

2) We have shown that there is no fundamental difference between the etiology of acute pancreatitis and the development of chronic pancreatitis.

3) In some patients with chronic pancreatitis after acute pancreatitis, metabolic syndrome is present. We believe that the presence of metabolic syndrome may accelerate the development of chronic pancreatitis after acute pancreatitis.

Disclosure Statement

The authors declare that they have nothing to disclose.

Funding Sources

No grants or financial support were provided.

REFERENCES

- Albertin KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on epidemiology and Prevention, National Heart, Lung and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640–1605
- Singh RG, Yoon HD, Wu LM, et al. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systemic review, meta-analysis and meta-regression. *Metabolism* 2017; 69: 1–18.
- Catanaro R, Cuffari B, Italia A, et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016; 14: 22(34): 7660–7675.
- Arslan AA, Helzlsouer KJ, Kooperberg C, et al. Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170: 791–802.
- Aune D, Greenwood DC, Chan DS, et al. Body mass index abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012; 23: 843–852.
- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120(3): 682–707.
- Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute pancreatitis to chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35(4): 552–556.
- Pelli H, Lappalainen-Neto R, Piironen A, et al. Risk factors for recurrent acute – alcohol associated pancreatitis: a prospective analysis. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(5): 614–621
- Kloepffel G, Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows Archiv A Pathol Anatomy* 1992; 420(1): 1–4.
- Whitcomb D, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal a new mechanistic definition. *Pancreatology* 2016; 16: 218–224.
- Nojgaard C, Becker U, Matzen P, et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality and natural course. *Pancreas* 2011, 40(8); 1195–1200.
- Takeyama Y. Long term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7 (11): 515–517.
- Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(2): 153–199. doi:10.1177/2050640616684695
- Gullo L, Priori P, Labo G. Natural history of acute pancreatitis and its relationship to chronic pancreatitis. In Bianchi Porro G, Banks PA. *Acute pancreatitis. Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment.* Masson: Milano 1984: 87–93, ISBN 978-8821416590.
- Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Amer J Gastroenterol* 2012; 107(7): 1096–1103.
- Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(3): 131–145.
- Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute-alcohol associated pancreatitis can be reduced: randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136(3): 848–855.
- Sandzen B, Rosenmuller M, Haapamaki MM, et al. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1988-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality - a register study. *BMC Gastroenterology* 2009; 9: 18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-9-18>.
- Berlinsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors that affect disease progression after first attack of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1662–1669.
- Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LA, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1490–1500. e1., doi: 101053/j.gastro.2015.07.066.
- Ali UA, Issa Y, Hagenaars J, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 2016; 14(5): 738–746. doi: 1.1016/j.cgh.2015.12.040.
- Burgerhart JS, van de Meeberg PC, Siersema PD, et al. Nocturnal and daytime esophageal acid exposure in normal-weight, overweight, and obese patients with reflux symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(1): 6–10.
- Ryan AM, Healy LA, Power DG, et al. Barrett esophagus: prevalence of central adiposity, metabolic syndrome and a proinflammatory state. *Ann Surg* 2008; 247: 909–915.
- Roselli M, Lotersztajn S, Vizutti F, et al. The metabolic syndrome and chronic liver disease. *Curr Pharm Des* 2013; 20(31): 5010–5024.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. The role of adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016; 65(8): 1062–1079.
- Adrych K, Smoczynski M, Stelmanska E, et al. Serum adiponectin and leptin concentration in patients with chronic pancreatitis of alcoholic and nonalcoholic origin. *Pancreas* 2008; 36(2): 120–124.
- Van-Chen Wu, Chih-Yuan Wag. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease and the metabolic syndrome. Case-control retrospective study. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 77, doi: 10.1186/1475-2840-12-77.
- Khatua B, El-Kurdi B, Singh VP. Obesity and pancreatitis. *Curr Opinion Gastroenterol* 2017; 33(5): 374–382.
- Tariq H, Nayudu S, Akella S, et al. Non-alcoholic fatty pancreatic disease: A review of literature. *Gastroenterol Res* 2016; 9(6): 87–91.
- Melitas C, Meiselman M. Metabolic pancreatitis: Pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol* 2018; 12: 331–336.
- Babinets KS, Melnyk NA, Shevchenko NO, et al. Complex therapy of chronic pancreatitis with metabolic syndrome. *Wiad Lek* 2018; 13(2): 1–12.

Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprofylaxe

Dalibor Musil

Cévní centrum, I. interní klinika – kardiologická FN a LF Olomouc

Jednou z nejzávažnějších komplikací akutní infekce je žilní tromboembolická nemoc (TEN). Ke vzniku žilní trombózy dochází prozánětlivou reakcí organismu a aktivací lokální a systémové koagulace. Prozánětlivou odpovědí je tvorba prozánětlivých cytokinů a proteinů komplementového systému. Aktivace lokální a systémové koagulace se odvíjí od exprese tkáňového faktoru (TF) na endotelových buňkách a monocyttech/makrofázích, od aktivace trombocytů a neutrofilů. Klíčovou roli při vzniku trombózy má tkáňový faktor (TF). Proniknutí infekce do organismu vede k tvorbě komplexu TF-f.VIIa na buněčných površích i v krevním oběhu, který zahajuje iniciační fázi koagulace aktivováním faktorů IX a X. Syntézu a expresi TF na endotelových buňkách a monocyttech stimuluje bakteriální lipopolysacharidy. U akutních nozokomiálních a komunitních infekcí riziko TEN výrazně narůstá 2–4 týdny od začátku onemocnění, potom postupně klesá, ale zůstává významně zvýšené v průběhu celého roku. S nejvyšším rizikem TEN jsou spojené respirační infekce. Pro tromboprofylaxi u pacientů hospitalizovaných s akutní infekcí, akutním interním onemocněním komplikovaným nozokomiální infekcí a u kriticky nemocných pacientů s infekcí, včetně pacientů s covid-19, stále platí ACCP doporučení z roku 2012 o podávání profylaktických dávek LMWH, UFH nebo fondaparinuxu, které bylo aktualizováno expertním panelem v roce 2020. DOAC ani protidestičkové léky se nedoporučují.

Klíčová slova: tromboembolická nemoc, covid-19, Virchowova triáda, zánět, tkáňový faktor, cytokiny, komplement, endotoxin, D-dimery, respirační infekce, chlamydie, imunotrombóza.

Acute infections, venous thrombosis, and recommended thromboprophylaxis

One of the most serious complications of acute infection is venous thromboembolism (VTE). The mechanism of host procoagulant responses in bacterial and viral infections is complex, and various factors are known to trigger the proinflammatory responses and activate systemic coagulation. Host defense mechanisms include proinflammatory cytokines such as interleukins, tumor necrosis factor- α , and complement system proteins, all of which can induce coagulopathy. Tissue factor (TF) expression on monocytes/macrophages, neutrophil and platelet activation, produce activation of thrombosis. This thromboinflammatory response, together with extracellular vesicles, causes endothelial damage that further increase thrombin generation. A key role in the development of thrombosis has TF. Penetration of the infection into the body leads to the formation of the TF-f.VIIa complex on cell surfaces and in the bloodstream, which launches the initial phase of coagulation by activating factors IX and X. Bacterial lipopolysaccharides stimulate the synthesis and expression of TF on endothelial cells and monocytes. Acute infections diagnosed in hospital or treated in the community were associated with a markedly increased risk of VTE. The association was strongest within the first 2–4 weeks (sometimes up to 12 weeks) after infection onset and gradually declined thereafter, but remained approximately twofold higher for almost all types of infection for up to 1 year of follow-up. The highest risk increases associated with respiratory tract infections. According to 9th ACCP Guidelines 2012 updated by CHEST Guideline and Expert Panel Report 2020 for hospitalized patients with acute infection and acutely ill hospitalized medical patients with hospital-diagnosed infection, who are at increased risk of thrombosis, thromboprophylaxis with LMWH, low-dose unfractionated heparin (bid or tid), or fondaparinux is recommended. The panel cautions against the use of DOAC and antiplatelet agents.

Key words: venous thromboembolism, covid-19, Virchow triad, inflammation, tissue factor, cytokines, complement, endotoxin, D-dimer, respiratory tract infections, chlamydia, immunothrombosis.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D., musil.dalibor@gmail.com

Cévní centrum, I. interní klinika – kardiologická FN a LF Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e17–e23

Článek přijat redakcí: 3. 11. 2020

Článek přijat po recenzích: 22. 11. 2020

Úvod

Jednou z nejzávažnějších známých komplikací koronavirového onemocnění covid-19, zejména u kriticky nemocných, je žilní tromboembolická nemoc (TEN). Tato skutečnost dnes proto obrací naši pozornost na souvislosti mezi infekčními onemocněními a TEN. O tom, že existuje vztah mezi infekcí, zánětem a akutními kardiovaskulárními příhodami, víme již dlouho, vřdyt chřipkové epidemie jsou každoročně provázené nárůstem kardiovaskulární mortality. Proti tomuto trendu se medicína zkusí bránit pravidelným, opakovaným očkováním rizikové populace starších, polymorbidních osob proti chřipce nebo pneumokokům.

Vztah mezi infekcí a TEN je pro klinickou praxi významný již z prostého pohledu četnosti výskytu obou onemocnění v populaci. Zanedbatelné není také riziko smrti a chronických následků, spojených s TEN. I když všechny podrobnosti nejsou stále objasněny, můžeme říct, že **akutní infekce a systémový zánět zvyšují riziko TEN, protože jsou spojené se všemi faktory Virchowovy triády – venostáza, zvýšená koagulace, poškození endotelu žilní stěny (Tab. 1).**

Patofyziologie

Mechanismus prokoagulačních pochodů v organismu v reakci na infekci je komplexní. V patogenezi lze vystopovat spojení: **akutní infekce – tromboinflatorní obranná reakce organismu – Virchowova triáda – žilní tromboza.** Takto jednoduše nastíněná posloupnost je ve skutečnosti mnohem komplikovanější a doposud není dostatečně objasněna. Řešení problému neusnadňuje ani fakt, že procesy mohou probíhat obousměrně. Zánět může být příčinou, ale i důsledkem trombozy a imunitní systém může podněcovat vznik i rozpuštění trombu.

Základními protiinfekčními obrannými mechanismy organismu jsou prozánětlivá odpověď a aktivace lokální a později systémové koagulace. Prozánětlivá odpověď spočívá v tvorbě prozánětlivých cytokinů a proteinů komplementového systému, které mohou vyvolat koagulopatii. Aktivace lokální a systémové koagulace se odvíjí od exprese tkáňového faktoru (TF) na endotelových buňkách a monocytch/makrofázích, od aktivace trombocytů a neutrofilů.

Proniknutí jakéhokoliv infekčního agens do organismu vede k poškození buněčných membrán, jak epiteliálních, tak endoteliálních, a k tvorbě trombinu. Na epitelech orgánů a tělesných površích, na endotelových a perivaskulárních buňkách (pericyty obklopující endotelie v kapilárách, arteriolách a venulách, buňky hladkých svalů obklopující velké tepny a žíly) je trvale exprimovaný TF, který zde vytváří hemostatickou bariéru. TF je transmembránový proteinový receptor s vysokou afinitou k f. VII (prokonvertin), který aktivuje a spouští tak koagulaci. Během zánětu stoupá tvorba TF buňkami našeho těla a významně se zvyšuje také jeho produkce neutrofilními granulocyty a hlavně monocyty (1).

Infekcí poškozené nebo ovlivněné buňky cévního endotelu ve zvýšené míře syntetizují **TF (f. III, tkáňový tromboplastin)**, poté ho exprimují na svém povrchu a uvolňují do krve, snad také do perivaskulárního prostoru. V krvi je neustále přítomno malé množství f. VII (některé práce mluví o „předpřipraveném“ komplexu TF-f.VII/f.VIIa v krvi i ve tkáních), který se po setkání s TF aktivuje a vzniká komplex TF-VIIa-Ca²⁺-fosfolipidy, zahajující iniciální fázi koagulace aktivováním faktorů IX a X. Pokud tento proces není včas zastaven inhibitorem TF

Tab. 1. Faktory podílející se na patogenezi žilní trombozy u akutních virových a bakteriálních infekcí

1. Aktivace koagulace
zvýšená tvorba, povrchová exprese a uvolňování tkáňového faktoru (f. III) infikovanými endotelovými buňkami, monocyty a perivaskulárními buňkami
aktivace f. XII a navazujících koagulačních faktorů
2. Potlačení fibrinolýzy
snížená syntéza a exprese tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) na povrchích endotelovými buňkami
zvýšená syntéza inhibitoru aktivátoru plazminogenu (PAI-1)
3. Trombocytóza a aktivace trombocytů
prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IL-6) aktivují trombocyty, které adherují na poškozený endotel (vazbu mezi destičkovým glykoproteinem Ib a subendoteliálním kolagenem zprostředkovává von Willebrandův faktor a komplement)
4. Poškození endotelu
poškození endotelových buněk patogenem mediátory zánětu, prozánětlivými cytokiny (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa) a hypoxemií
aktivace komplementové (C3a, C4, C5a, C5b) a kininové kaskády (bradykinin) vede ke zvýšené permeabilitě kapilár, vazodilataci, venostáze (potencované dlouhodobou imobilizací na lůžku), k poškození mikrocirkulace a tvorbě zánětlivých trombů
5. Dehydratace u horečnatých stavů, pocení, průjmů a zvracení
6. Imobilizace podporující venostázu

(TFPI – tissue factor pathway inhibitor, účinně zpětnovězobně inhibuje komplex TF-FVIIa a ukončuje aktivaci koagulační kaskády), následují podle nového revidovaného modelu koagulace další dvě fáze, amplifikace a progres, řízené trombinem (f. IIa). Výsledkem je vznik trombozy. V celé této kaskádě hrají klíčovou roli TF a trombin (1). Proces nastartování koagulace akutní infekcí přehledně schematicky ukazuje obrázek 1.

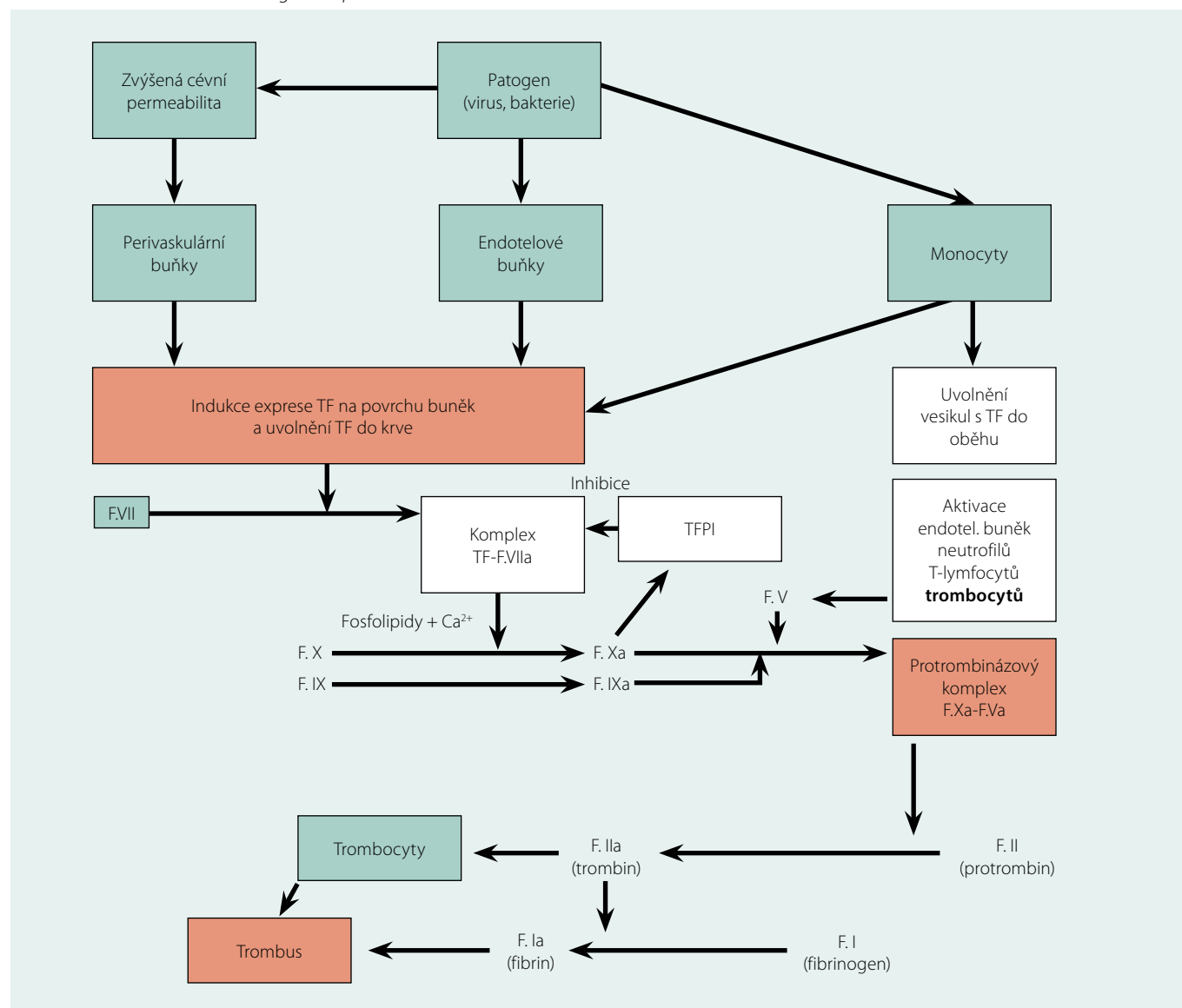
Důsledkem rychlé akcelerace koagulace je, že v iniciální fázi infekce stoupají hladiny D-dimerů a fibrinogenu v krvi. Infekce byla označena jako nejčastější důvod zvýšené hladiny D-dimerů u pacientů vyšetřených na urgentním příjmu (2). Sepse patří spolu s TEN a aktivními nádory k nejčastějším příčinám extrémního zvýšení hladin D-dimerů v krvi, desetinásobně přesahujících horní hranici normy (> 5 000 $\mu\text{g/l}$) (3).

Pokud chceme zkoumat vztah mezi infekcí, aktivací koagulace a trombozou, měli bychom na problém nahlížet ze dvou úhlů:

- přímé působení infekčního agens na endotel (molekulární vzorce aktivující koagulaci spojené s patogenem)
- prozánětlivá imunitní reakce organismu na patogen (molekulární vzorce aktivující koagulaci spojené s poškozením hostitele)

Přímé působení infekčního agens na endotel

Expozice cévního endotelu virům nebo bakteriím vede k jeho dysfunkci bez makroskopického poškození. Mikroskopické změny jsou však výrazné. Přímou infekcí endotelových buněk virem, kdy virus prostřednictvím receptoru vstupuje do buňky a poškozuje ji, se zvyšuje exprese TF a potlačuje fibrinolýza uvolněným inhibitorem aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1). *In vitro* byla na kulturách plicních fibroblastů a lidských umbilikálních žilních endotelií demonstrována schopnost virů vyvolávajících závažné respirační infekce (virus chřipky typu A a B, parainfluenzavirus, respiračně-syncytiální virus, cytomegalovirus, adenovirus) navodit v infikovaných endoteliálních buňkách prokoagulační aktivitu, kdy bylo prokázáno 55% zkrácení protrombinového času (PT) potřebného ke vzniku koagula.

Obr. 1. Schéma iniciální fáze koagulace spouštěné akutní infekcí

Tkáňový faktor (TF) má klíčovou roli při vzniku žilní trombózy. Je to transmembránový proteinový receptor s vysokou afinitou k f. VII a některým cytokinům. Je exprimován na povrchu perivaskulárních buněk (fibroblasty adventicie a pericyty), krevních elementů (neutrofilní granulocyty, monocyty), endotelových a epitelových (keratinocyty) buněk orgánů a tělesných povrchů, kde vytváří ochrannou hemostatickou bariéru. Ve velkém množství je exprimován v mozku, plicích, srdci, děloze a placentě. Naopak málo TF se nachází v kosterních svalech a kloubech.

Při sepsi a endotoxemii jsou hlavním zdrojem TF monocyty, což může spustit nekontrolovanou intravaskulární koagulaci (DIC).

Poškození cévního endotelu vede na buněčných membránách i v krevním oběhu k tvorbě komplexu TF-F.VIIa (zevní tenáza, tedy primární aktivátor f. X, ve starém modelu koagulace označovaná jako zevní cesta aktivovaná tkáňovým poškozením, ke své funkci potřebuje fosfolipidy a ionty Ca^{2+}), který spouští koagulaci aktivací f. IX a f. X. Aktivované trombocyty a trombin jsou důležitým zdrojem f. Va, který spolu s f. Xa vytváří protrombinázový komplex (společně s fosfolipidy a Ca^{2+}).

TFPI – tissue factor pathway inhibitor, zpětnovězobně inhibuje komplex TF-F.VIIa, ukončuje aktivaci koagulační kaskády.

PT je test zevní a společné cesty hemokoagulace, který udává rychlost přeměny protrombinu (f. II) na trombin (f. IIa) působením TF. Nadbytek TF, indukovaný virovou infekcí na endotelových buňkách, proto PT zkracoval a přidáním krevní plazmy bez f. VII se koagulační čas normalizoval. Zkoumané respirační viry způsobily v napadených endotelových buňkách posun jejich přirozeného antikoagulačního nastavení k prokoagulačnímu tím, že 4 až 5násobně zvýšily syntézu a povrchovou expresi TF, měřeného aktivací f. X. (4).

Obdobnou, na TF závislou prokoagulační aktivitu v endotelálních buňkách lidského pupečníku vyvolal také virus herpes simplex (VHS). Přitom reakce endotelu nezávisela na replikaci viru. Tedy endotelální buňky zvýšeně exprimovaly TF bez k aktivní, produktivní infekce VHS

(5). Dalším zjištěným důvodem prokoagulačního stavu při infekci VHS byla snížená syntéza tkáňového aktivátoru plazminogenu (t-PA) (6).

Až ke čtyřnásobnému nárůstu expresi TF endotelálními buňkami docházelo *in vitro* po jejich infikování bakteriemi *chlamydia pneumoniae* a *chlamydia trachomatis*. Maximální hodnoty TF byly změřené 18 hodin po infekci a zvýšené expresi TF nezabránilo ani podání tetracyklinu. Lze tedy předpokládat, že „chlamydiový faktor“ odpovědný za stimulaci syntézy TF byl vytvořený na začátku infekce a jeho tvorba již nemohla být podaným antibiotikem ovlivněna. Kromě toho chlamydiová infekce významně zvyšovala adhezi trombocytů na endotelové buňky (7). Zvýšená interakce mezi trombocyty a endoteliemi je však u infekčních onemocnění běžná a podílí se na vzniku žilní i tepenné trombózy.

Tab. 2. Poměry četnosti výskytu jakékoliv TEN spojené s nemocničními a komunitními infekcemi k výskytu TEN u kontrol bez infekce

	Bez korekce na klasické rizikové faktory TEN	Po korekci podle výskytu klasických rizikových faktorů TEN
Všechny nemocniční infekce	12,5	3,3
Respirační infekce	17,4	4,9
Urogenitální infekce	8,9	1,7
Kožní infekce	12,8	4,1
Intraabdominální infekce	10,5	2,4
Septikemie	18,9	3,6

Upraveno podle Schmidt M, et al. *Acute infections and venous thromboembolism. J Int Med* 2012; 271: 608–618.

Prozánětlivá imunitní reakce organismu na patogen

Etiologie prokoagulační reakce organismu na infekční agens je komplexní vyvolaná specifickými interakcemi mezi imunitním a koagulačním systémem. Řada rizikových faktorů TEN vede ke vzniku trombózy prostřednictvím mediátorů zánětu. Celková zánětlivá reakce organismu na infekci je výsledkem interakce určitých komponent povrchových struktur infekčního agens nebo komplexů antigen-protilátka s receptory na kompetentních buňkách (v případě infekce COVID-19 je to receptor pro angiotenzin konvertující enzym 2) a s některými plazmatickými proteiny (8).

Infekce a zejména sepse vyvolávají v těle cytokinovou bouři, kdy se do krevního oběhu uvolňují buněčné signalizační proteiny, souhrnně nazývané prozánětlivé cytokiny (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alfa), které zvyšují syntézu a uvolňování proteinů akutní fáze játry (CRP, fibrinogen) a aktivují koagulaci. Bylo prokázáno spojení mezi zvýšenými hladinami těchto látek během systémového zánětu a rizikem TEN (9). Zánětlivá odpověď organismu závisí také na typu patogenu. Grampozitivní respirační a kožní infekce stafylokoky, streptokokky nebo pneumokoky vyvolávají ve srovnání s gramnegativními intraabdominálními a urogenitálními infekcemi rychlejší a výraznější zánětlivou odpověď (14). Z toho možná plyne nejvyšší riziko TEN provázející respirační infekce (Tab. 2).

Bakteriální antigeny, zejména **lipopolysacharidy bakteriální stěny**, a zánětlivé cytokiny indukují expresi TF na površích různých buněk lidského těla, zejména na endotelu a monocitech a inaktivují koagulaci a tvorbu trombinu. Některé cytokiny se mohou vázat přímo na TF a aktivovat ho. Na rozdíl od traumatického žilního poškození, které obnaží subendoteliální kolagen a smáčivou extracelulární matrix, může vést zánět ke vzniku trombózy v makroskopicky intaktní cévě, na jejímž povrchu se vlivem mediátorů zánětu exprimuje TF, který spustí koagulační kaskádu, která za určitých okolností může vyústit do vzniku žilní trombózy (9).

Mezi nejvýznamnější **bakteriální lipopolysacharidy patří endotoxin gramnegativních bakterií**, který byl zkoumán *in vitro* instilací na izolované segmenty povrchových žil horních končetin zdravých dobrovolníků. Během hodinového působení došlo k endoteliální dysfunkci se snížením syntézy bradykininu a kyseliny arachidonové. Výsledkem byla porucha endotelem zprostředkované relaxace hladké svaloviny cévní stěny, která přetrvávala až 7 dnů, tedy mnohem déle, než trval přímý vliv endotoxinu. Někteří autoři, proto mluví o „omráčení endotelu“, jako o jednom z možných mechanismů spojujících infekci, zánět a zvýšené riziko TEN (10).

Monocyty, klíčoví hráči buněčné imunity, exponované *in vitro* nebo *in vivo* **bakteriálnímu lipopolysacharidu** rychle na svém povr-

chu exprimují TF a také ho prostřednictvím extracelulárních vesikul uvolňují do oběhu. Jedná se o vrozenou imunitní odpověď usnadňující intravaskulární tvorbu krevní sraženiny, která má omezit diseminaci patogenů krevním oběhem (11). Obranné mechanismy organismu zvyšují svoji aktivitu podle závažnosti infekce a potenciálně mohou vést k poškození hostitele.

U sepse spojené s endotoxemií může reakce na patogen vyvrcholit až systémovou aktivací koagulace a potlačením fibrinolýzy s tvorbou fibrinových sraženin v mikrocirkulaci selhávajících orgánů (**DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace**), s vazodilatací a hypotenzí. Jindy mohou protilátky vytvářené v rámci imunitní odpovědi na infekci výrazně zvýšit hladinu von Willebrandova faktoru v krvi, který stimuluje agregaci a adhezi trombocytů na cévní stěnu a výsledkem je **trombotická trombocytopenická purpura**. Při poruše komplementového systému zase dochází k poškození endotelových buněk, tvorbě trombózy a vzniká **hemolyticko-uremický syndrom**.

Endotoxin, kromě stimulace TF, také aktivuje f. XII (Hagemanův) a spouští vnitřní cestu koagulace, ovlivňuje agregaci a degranulaci trombocytů, má vliv na makrofágy a neutrofile, ve vyšších koncentracích může aktivovat komplement, ale také fibrinolytickou a kininovou kaskádu. Čistý klinický výsledek aktivace Hagemanova faktoru závisí do značné míry na individuální výkonnosti homeostatických mechanismů jedince. Kromě prokoagulačního působení také dochází k výrazné venostáze, jednomu z faktorů Virchowovy triasy, a to hned dvojí cestou. Aktivací kininového systému se uvolňuje bradykinin s velmi výrazným vazodilatačním působením a zvýšenou permeabilitu a poškození kapilár, vazodilataci a venostázu má na svědomí také infekcí dysregulovaný systém **komplementu (C3a a C5a, C5b)** (8).

O tom, že o vztazích mezi infekcí a žilní trombózou toho stále víme málo, nás přesvědčila také probíhající pandemie. Případy PE u pacientů s covid-19, kde chybí HŽT a tromby jsou lokalizovány pouze daleko na periférii plicních tepen a arteriol, vedly ke vzniku nové hypotézy o tom, že se zde ve skutečnosti nejedná o emboly, ale o tromby primárně vznikající *in situ*. Tento fenotyp PE je definován jako **mikrotrombóza nebo imunotrombózy či zánětlivá trombóza** vznikající v plicních tepnách vlivem hypoxie a poškození endotelu zánětem (12, 13).

Akutní infekce a riziko TEN

Jak moc a jak dlouho zvyšují různé nozokomiální a komunitní infekce riziko TEN? Na tuto otázku se pokusila odpovědět v tomto směru zatím největší populační studie případů a kontrol zahrnující velkou skupinu

Tab. 3. Prevence TEN u pacientů hospitalizovaných s akutním onemocněním covid-19

1. pokud nejsou kontraindikace, je vždy doporučená antikoagulační tromboprofylaxe LMWH nebo fondaparinuxem > UFH (přímá orální antikoagulační /DOAC/ se nedoporučují z obavy před rizikem prudkého zhoršení klinického stavu, a protože je zde vysoká pravděpodobnost užívání antivirotik nebo jiných léků, které by mohly ovlivnit farmakodynamiku DOAC a způsobit závažné krvácení)
2. u kriticky nemocných se doporučuje farmakoprofylaxe LMWH > UFH > fondaparinuxem (DOAC se zásadně nedoporučují pro riziko hemodynamické nestability, častý výskyt akutního renálního postižení, vysoké riziko lékových interakcí a malé zkušenosti u kriticky nemocných)
3. LMWH podávat u akutně i kriticky nemocných ve standardní profylaktické dávce podle platných doporučení, není doporučené intermediální (LMWH 2x denně nebo ve vyšší dávce podle tělesné hmotnosti) ani terapeutické dávkování Poznámka: <ul style="list-style-type: none"> ■ zatím neexistují randomizované kontrolované studie, které by obhájily intenzivnější farmakoprofylaxi ■ není jasné, zda pacienti se závažným onemocněním covid-19 mají jiné/vyšší riziko TEN ve srovnání s kriticky nemocnými interními pacienty hospitalizovanými na JIP ■ chybí data o riziku krvácení u pacientů s covid-19 a různou závažností onemocnění ■ není jasné, zda jsou tyto pacienti při standardní tromboprofylaxi podle stávajících ACCP doporučení stále ve zvýšeném riziku TEN
4. tromboprofylaxe by měla probíhat pouze během hospitalizace bez extenze po propuštění do domácího ošetření (domácí tromboprofylaxi lze zvážit u pacientů s nízkým rizikem krvácení)
5. v případě krvácení nebo vysokého rizika krvácení použít mechanickou tromboprofylaxi
6. protidestičkové léky se nedoporučují
7. rutinní ultrazvukový skrínink HŽT se nedoporučuje (přesto by zde měli mít lékaři „snížený práh“ klinického podezření na HŽT, UZ vyšetření by mělo být indikováno při nevysvětlené pravostranné srdeční dysfunkci, nevysvětlené/zhoršené hypoxemii, při podezření na PE)
<i>Upraveno podle Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019. Chest guideline and expert panel report. Chest 2020; 158: 1143–1163.</i>

1,8 milionu obyvatel severního Dánska, která sledovala vztah mezi infekcí a TEN podle údajů v lékařských databázích z let 1999–2009. Ve srovnání s osobami, u kterých se v průběhu jednoho roku žádná infekce nevyskytla, byl poměr četnosti výskytu jakékoliv TEN u pacientů s nemocniční infekcí 12,5 : 1 a u pacientů léčených ambulantně pro komunitní infekci 4 : 1 (14).

Samozřejmě, že v porovnání s kontrolami mělo mnohem víc pacientů s TEN kromě infekce současně také další rizikové faktory – nádorové onemocnění, úraz, operaci, závažné interní choroby, pro které byli hospitalizováni, různé komorbidity nebo šlo o těhotné. Bylo proto nutné provést korekci, po které četnost výskytu TEN u pacientů s nosokomiální infekcí klesla na 3,3 a u pacientů s komunitní infekcí léčenou ATB na 2,6, ale spojení mezi akutními nemocničními a komunitními infekcemi a výrazně vyšším rizikem TEN, jak hluboké žilní trombózy (HŽT), tak i plicní embolie (PE), bylo prokázáno. Nejvyšší riziko přinášely respirační nákazy, které bylo vyšší než u septikemií (Tab. 2).

Riziko TEN narostlo osminásobně během prvních 2 týdnů od začátku infekce a poté postupně klesalo, ale až do konce prvního roku bylo stále ještě u všech druhů infekce 2x vyšší než u kontrol. U komunitních infekcí léčených ATB byl výskyt TEN první 2 týdny 5,5x vyšší, potom postupně klesal a v průběhu roku přetrvávalo 1,2–1,6 násobné zvýšení ve srovnání s osobami bez infekce.

Vliv infekce byl modifikován pohlavím, s mírně nižší četností výskytu u žen než u mužů. Jinak přítomnost akutní infekce zvyšovala riziko TEN bez ohledu na věk, přítomnost nádoru, diabetu, kardiovaskulárního onemocnění, obezity, CHOPN či astmatu. Pouze u pacientů s traumatem nebo frakturou, komplikovanými infekcemi, se objevovala TEN ve srovnání s osobami bez traumatu méně často. U těchto pacientů bylo zřejmě riziko TEN primárně již tak vysoké, že ho přítomnost infekce dále nemohla významněji zvýšit.

Další studie zjišťující, které rizikové faktory působily během 90 dnů před hospitalizací pro akutní TEN, našla akutní infekci jako jednu z pěti nejčastějších spouštěčů s poměrem četnosti výskytu 2,63 pro všechny infekce. Tento výsledek odpovídá závěrům předchozí dánské studie (15).

Zjištění dánské případové studie, že **akutní infekce, zejména respirační, přechodně po dobu až jednoho roku zvyšují riziko TEN**, bylo ověřeno také dalšími autory. Série řady případů 7278 pacientů s HŽT a 3775 pacientů s PE ve Velké Británii z let 1987–2004 sledovala výskyt první TEN po akutní komunitní respirační a močové infekci. Riziko po močové infekci bylo nejvyšší první 2 týdny (Incidence ratio IR 2,10 pro HŽT a IR 2,11 pro PE) a postupně se normalizovalo v průběhu jednoho roku. U respiračních infekcí riziko rovněž stoupalo, ale nesprávná diagnostická klasifikace zabránila spolehlivému odhadu rizika (16). Další britská studie případů a kontrol s 11 557 pacienty s HŽT a 5 162 pacienty s PE z let 1991–2006 našla po akutní respirační infekci zvýšení rizika HŽT (RR 2,64) a PE (RR 2,5) v průběhu 1–3 měsíců od infekce, které přetrvávalo celý rok (17). Akutní infekce byly spojeny s přechodným zvýšením rizika všech cévních onemocnění. Naproti tomu vakcinace proti chřipce, tetanu a pneumokokům riziko nezvyšovala (18).

Odhady vycházející z pitevnických nálezů uvádějí, že fatální PE je příčinou smrti u 5–10 % hospitalizovaných dospělých pacientů, bez ohledu na výrazné pokroky v diagnostice a léčbě na tomto poli. Fatální PE se nevyskytla ve věku pod 18 let, naopak 80 % zemřelých bylo starších 60 let (19, 20). Ve srovnání s chirurgickými obory byla **fatální PE častější u interních, nechirurgických pacientů, zejména u kriticky nemocných na JIP. V této skupině byli nejvíce postiženi pacienti, kteří během 6 týdnů před úmrtím trpěli rozvinutým akutním onemocněním, nejčastěji akutní infekcí (24 %) a nádorem (22 %) (20).** Fatální PE, potvrzená pitvou, se vyskytla na infekčním oddělení výlučně u osob starších 55 let s incidencí 0,4 %, ve věku nad 65 let s incidencí 0,6 %. U respiračních infekcí byla incidence u obou věkových skupin ještě vyšší, 0,7 % a 0,8 % (21).

Tromboprofylaxe u pacientů s akutní infekcí

Závěry uvedených klinických studií jednoznačně potvrzují, že **akutní infekce patří na seznam velmi významných rizikových faktorů TEN**. Ke vzniku žilní trombózy dochází přímým působením infekčního agens na endotel a také zprostředkovaně zánětlivou reakcí organismu (Tab. 1, Obr. 1). Pokud by se v klinické praxi podařilo včas identifikovat biomar-

kery zánětu aktivující koagulační kaskádu, mohli bychom u pacientů se zánětlivými infekčními a neinfekčními chorobami snáze odhadnout nebezpečí TEN a **po zvážení poměru rizika a benefitu nasadit vhodnou trombotickou profylaxi nebo protizánětlivé léky.**

Z praktického hlediska je třeba problematiku trombotické profylaxe u pacientů s akutní infekcí rozdělit na dvě části (pomíjím akutní komunitní infekce, které zatím nebyly stran trombotické profylaxe konsenzuálně řešeny):

- trombotická profylaxe u pacientů hospitalizovaných s akutní infekcí, nebo s akutním interním onemocněním, u kterých dojde k rozvoji nozokomiální infekce
- trombotická profylaxe u kriticky nemocných infekčních pacientů hospitalizovaných na JIP

Trombotická profylaxe u pacientů hospitalizovaných s akutní infekcí, nebo s akutním interním onemocněním komplikovaným nozokomiální infekcí

Na základě posledních ACCP doporučení (22) založených na důkazech je u nechirurgických pacientů hospitalizovaných pro akutní onemocnění spojeným s vysokým rizikem TEN, kam jistě patří také pacienti s akutní infekcí, **indikována trombotická profylaxe LMWH 1× denně, nízkými dávkami nefrakcionovaného heparinu (UFH) 2× až 3× denně nebo fondaparinuxem (1B).** Po propuštění z hospitalizace by měla být léčba ukončena (2B). Při vysokém riziku krvácení, nebo pokud pacient již krvácí, není doporučena farmakotická profylaxe (1B), ale mechanická trombotická profylaxe kompresivními punčochami (2C) nebo intermitentní pneumatickou kompresí (IPK) (2C).

Trombotická profylaxe u kriticky nemocných infekčních pacientů

Kriticky nemocní pacienti jsou vystaveni vysokému riziku žilní trombózy na základě všech třech faktorů Virchowovy triády. Současně zde narůstá riziko velkého krvácení (13). Přesto se zde ACCP doporučení neliší od trombotické profylaxe u akutně nemocných interních pacientů. Preferují **LMWH nebo nízké dávky UFH (2C)** bez bližšího upřesnění dávkování a délky podávání, v případě krvácení nebo vysokého rizika krvácení mechanickou trombotickou profylaxi kompresivními punčochami nebo IPK (2C) s přechodem na farmakotickou profylaxi po vymizení/snížení rizika krvácení (2C). Jediným rozdílem je, že třída doporučení a stupeň důkazů jsou zde nižší, než u akutně nemocných (viz výše). **Rutině ultrazvukový skrínink HŽT se nedoporučuje (2C).**

V současnosti se setkáváme s častým výskytem TEN u pacientů hospitalizovaných s pneumonií při onemocnění covid-19, zejména s PE u kriticky nemocných na JIP (23). Retrospektivní studie zjistila v kohortě 1 114 nemocných s covid-19 symptomatickou TEN u 27 % pacientů hospitalizovaných na JIP a u 2,2 % nemocných na standardním oddělení, přičemž profylaktická antikoagulace byla podávána na JIP v 89 % a na standardním oddělení v 85 % případů (24). K trombotickým komplikacím zde docházelo podle některých pozorování často, navzdory

obvyklé farmakotické profylaxi (25). To vedlo k prosazování intermedieálních dávek LMWH a někteří autoři dokonce navrhuji terapeutické dávkování, alespoň v rámci hospitalizace na JIP. Důkazy pro takový postup zatím neexistují a oficiální návod, shrnutý v doporučení a zprávě expertního panelu vydaném během pandemie, se stále drží platných, doporučených postupů, dokud nebudou ukončeny randomizované klinické studie (26) (Tab. 3).

Navzdory řadě kazuistických pozorování zatím není vůbec jasné, zda kriticky nemocní pacienti s covid-19 mají opravdu jinou úroveň rizika TEN ve srovnání s ostatními kriticky nemocnými interními pacienty hospitalizovanými na JIP. U těchto pacientů existují také opačné zprávy o zvýšeném výskytu TEN navzdory plné antikoagulaci (23, 27). V prevenci plicní imunitní trombózy (viz výše) může být spíše než antikoagulace účinnější antivirová a imunomodulační léčba (12). Kromě toho chybí spolehlivé údaje o riziku krvácení, které zde bude jistě zvýšené.

Závěr

Již dlouho víme, že akutní infekce, zejména závažné nozokomiální a komunitní respirační nákazy a septické stavy, jsou příčinou poruchy hemostázy, která se projevuje zvýšeným výskytem nejenom TEN, ale také CMP, akutních koronárních syndromů nebo lokalizované koagulace v mikrocirkulaci. Prokoagulační vliv má přímé působení infekčního agens na endotel a celková zánětlivá imunitní reakce organismu. Na patogenezi TEN se podílejí všechny faktory Virchowovy triády, zejména potom koagulopatie a venostáza.

U akutních nozokomiálních a komunitních infekcí riziko TEN výrazně narůstá první 2–4 týdny od začátku onemocnění, potom postupně klesá, ale zůstává významně zvýšené asi po dobu jednoho roku. S nejvyšším rizikem TEN jsou spojené respirační infekce. Fatální plicní embolie postihují nejčastěji hospitalizované interní pacienty s onkologickým onemocněním nebo akutní infekcí.

Pro trombotickou profylaxi u pacientů hospitalizovaných s akutní infekcí, akutním interním onemocněním komplikovaným nozokomiální infekcí a u kriticky nemocných pacientů s infekcí platí ACCP doporučení z roku 2012 o podávání profylaktických dávek LMWH, UFH nebo fondaparinuxu. DOAC ani protidestičkové léky se nedoporučují.

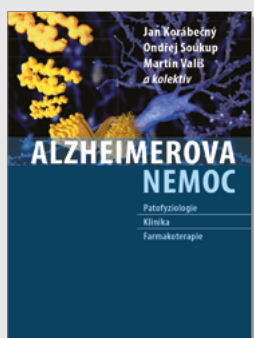
V současnosti se setkáváme s častějším výskytem TEN u pacientů hospitalizovaných s pneumonií při onemocnění covid-19, zejména s PE u kriticky nemocných na JIP. Stojíme proto před otázkou, zda v těchto případech stále pokračovat v profylaktické dávkování LMWH a ukončit léčbu při propuštění z hospitalizace, nebo je lepší přejít na intermedieální či dokonce terapeutické dávkování a pokračovat v léčbě ještě po propuštění z JIP nebo z nemocnice. Zatím podle expertního panelu, zveřejněného v červnu 2020, stále platí dosavadní ACCP doporučení o profylaktickém dávkování LMWH, UFH a fondaparinuxu, dokud probíhající randomizované klinické studie neprokáží něco jiného.

LITERATURA

1. Fontana J, Lavriková P. Hemostáza, ve: Funkce buněk lidského těla. Multimediální skript, fblt.cz/skripta
2. Lippi G, Bonfanti L, Saccenti C, Cervellini G. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department. Eur J Intern Med 2014; 25: 45–48.
3. Schutte T, Thijs A, Smulders YM. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. Neth J Med 2016; 74: 443–448.
4. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, et al. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. Thromb Haemost 2000; 84: 319–324.

5. Key NS, Bach RR, Vercellotti GM, Moldow CF. Herpes simplex virus type 1 does not require productive infection to induce tissue factor in human umbilical vein endothelial cells. *Lab Invest* 1993; 68: 645–651.
6. Bok RA., Jacob HS., Ballaj., et al. Herpes simplex virus decreases endothelial cell plasminogen activator inhibitor. *Thromb Haemost* 1993; 69: 253–258.
7. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997; 45: 168–174.
8. Havlík J a kol. Infekologie, učebnice pro lékařské fakulty, Avicenum zdravotnické nakladatelství Praha 1990, ISBN 80-201-0062-8.
9. Branchfort BR, Carpenter SL. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front Pediatr* 2018; 6: 142.
10. Bhagat K, Moss R, Collier J, Vallance P. Endothelial „stunning“ following a brief exposure to endotoxin: a mechanism to link infection and infarction? *Cardiovasc Res* 1996; 32: 822–829.
11. Franco RF, Jonge de E, Dekkers PE, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 96: 554–559.
12. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in hospitalized patients with covid-19. *NEJM* 2020; 383: 1675–1678.
13. Desborough MJR, Doyle AJ, Griffiths A, Retter A, et al. Image-proven thromboembolism in patients with severe covid-19 in a tertiary critical care unit in the United Kingdom. *Thromb Res* 2020; 193: 1–4.
14. Schmidt M, et al. Acute infections and venous thromboembolism. *J Int Med* 2012; 271: 608–618.
15. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012; 125: 2092–2099.
16. Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–1079.
17. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 819–827.
18. Smeeth L, Thomas SL, Hall Aj, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618.
19. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989; 82: 203–205.
20. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1254–1257.
21. Gårdlund B. Fatal pulmonary embolism in hospitalised non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1985; 218: 417–421.
22. Guyatt HG, Akl EA, Crowther M, et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) Suppl: 7S–47S.
23. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-Cov-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089–1098.
24. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 2060–2072.
25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020; 191: 145–147.
26. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019. *Chest guideline and expert panel report*. *Chest* 2020; 158: 1143–1163.
27. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe covid-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743–1746.

KNIŽNÍ NOVINKA



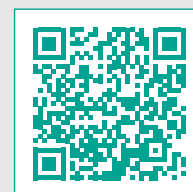
Alzheimerova nemoc

Jan Korábečný, Ondřej Soukup, Martin Vališ a kol.

Podle současných poznatků je Alzheimerova nemoc progresivní degenerativní onemocnění mozku, které způsobuje duševní a fyzický úpadek vedoucí postupně k smrti. Prvními příznaky této choroby jsou většinou malé změny chování. Postižený má potíže s krátkodobou pamětí. Dělá mu problémy učení, počítání, rozhodování nebo správa svých financí. Stále obtížněji kontroluje své emocionální chování a chová se neočekávaně a často neadekvátně dané situaci. Rozsáhlý autorský kolektiv připravil nyní moderní přehlednou monografii věnovanou komplexně problematice Alzheimerovy nemoci – od etiologie a patogeneze, přes preklinické a klinické aspekty až k farmakoterapii a dalším terapeutickým modalitám. Velký důraz je kladen i na sociální a socioekonomické aspekty této choroby.

Kniha je určena primárně neurologům a psychiatrům, užitečná však bude i pro internisty a další obory, které se s pacienty trpící Alzheimerovou nemocí setkávají.

Patofyziologie – Klinika – Farmakoterapie, Maxdorf 2020, 198 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-643-6, Cena: 495 Kč, Formát: 154 x 230 mm, pevná



Hypogonadismus obézních mužů

Luboslav Stárka, Michaela Dušková, Martin Hill

Endokrinologický ústav Praha

Mužský hypogonadismus spojený s obezitou pomáhá různými mechanismy k dalšímu ukládání tuku a naopak obezita přispívá k redukci tvorby androgenů. Proto je vhodné hypogonadismus diagnostikovat a léčit. Definice hypogonadismu je založena na subnormálních hladinách testosteronu a současném výskytu příznaků hypogonadismu, které jsou však značně nespecifické. Protože obezita značně snižuje koncentraci globulinu vázajícího pohlavní hormony SHBG, je třeba u této skupiny ověřit snížení volného testosteronu nebo indexu volných androgenů a neposuzovat deficit testosteronu jen na základě analýzy celkového testosteronu. Prokázaný hypogonadismus při obezitě má být léčen jak substitucí testosteronem, tak redukcí hmotnosti. Za nejúspěšnější v léčbě se v tomto směru považuje zatím bariatrická chirurgie.

Klíčová slova: mužský hypogonadismus, obezita, SHBG, testosteron.

Hypogonadismus obézních mužů

Male hypogonadism associated with obesity by yet not fully understood mechanisms promote fat depositions and on contrary obesity induces decrease of androgen production. It is necessary to diagnose hypogonadism correctly and to treat it. The definition of hypogonadism is based on subnormal levels of circulating testosterone and on the occurrence of symptoms, which, however, are not much specific. As obesity decreases substantially the concentrations of sex hormone binding globulin SHBG it is recommended in these men to check not only the level of total testosterone but also the concentration of free testosterone or the value of the index of free androgens. Proven hypogonadism in obese men should be treated as well as by testosterone substitution as the body mass reduction. The most effective treatment in this respect is considered bariatric surgery.

Key words: male hypogonadism, obesity, SHBG, testosterone.

Úvod

Jako mužský hypogonadismus je označována porucha funkce varlat vedoucí k nedostatečné produkci testosteronu. Stav je provázen některými poměrně nespecifickými příznaky, zejména v oblasti reprodukčních funkcí.

Etiologie hypogonadismu je velice pestrá, příčin mužského hypogonadismu je dlouhá řada (9, 20), z nichž většina má poměrně nízkou prevalenci s výjimkou hypogonadismu provázejícího často stárnutí (hypogonadismus s pozdním nástupem) a některá civilizační onemocnění.

Prevalence mužského hypogonadismu ve 3. dekádě se podle různých zdrojů pohybuje kolem 2 %, v době nástupu do důchodu kolem 20 % a ve věku přes 80 let postihuje každého druhého muže. Hypogonadismus, převážně typu hypogonadotropního hypogonadismu, se zjišťuje u téměř celé třetiny mužů s obezitou a je častější u některých civilizačních onemocnění, jako jsou metabolický syndrom, diabetes 2. typu nebo kardiovaskulární onemocnění, zvláště tehdy, jsou-li provázena obezitou.

Vztah mezi obezitou a hypogonadismem

Působení snížených hladin testosteronu a obezity je obousměrné. Zřetelné zhoršení metabolických ukazatelů se ukazuje na modelu léčby karcinomu prostaty androgenní deprivací s použitím antagonistů gonadoliberinu, kdy dochází ke zvýšenému ukládání viscerálního tuku a zvýšení inzulinové rezistence. Protože na druhé straně při obezitě vstupuje do hry série mechanismů, které snižují produkci testosteronu, uzavírá se začarovaný kruh vzájemného zhoršování stavu. Mezi předpokládané patogenetické mechanismy tohoto dialogu patří pokles SHBG vyvolaný inzulinovou rezistencí a prozánětlivými cytokiny. Za jednu z příčin byla považována vyšší hladina volného testosteronu, která by měla umožňovat v tukové tkáni zvýšenou aromatizaci testosteronu za vzniku estrogenů. Tato hypotéza je sice zpochybňována na základě některých klinických nálezů nízkých hladin estrogenů u obézních mužů (3), ale její platnost vyvrácena zcela nebyla. Bližší pravdě je představa mechanismu přímé inhibiční účinnosti leptinu na

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. lstar@endo.cz
Endokrinologický ústav, Národní 8, 116 94 Praha 1

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e24–e27
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2019
Článek přijat po recenzích k publikaci: 13. 11. 2019

Leydigovy buňky nebo snížení sekrece gonadotropinů v důsledku působení některých faktorů provázejících obezitu, jako je rezistence na leptin nebo na inzulin nebo zvýšení mediátorů zánětu (16). Ke zhoršení spermatogeneze u obézních mužů přispívá i zvýšená teplota v šourku v důsledku tělesného habitu a nedostatku pohybu. Stupeň vlivu obezity na hladinu hormonů, na parametry spermiogramu a integritu DNA spermií jsou velmi variabilní vzhledem k multifaktoriálním příčinám a přidruženým komorbiditám (11).

Klinický obraz hypogonadismu u obézních

Klinický obraz stavu, kterým je hypogonadismus asociovaný s obezitou, je téměř shodný s jinými formami sekundárního hypogonadismu. K poměrně specifickým symptomům nedostatku testosteronu u dospělého muže patří oslabení až ztráta tělesného ochlupení, snížení libida a spontánních erekcí až na hranici erektilní dysfunkce. Málo specifickými symptomy mohou být gynekomastie, zvýšené pocení a návaly, snížená kvalita spermiogramu a snížení kostní denzity nebo dokonce osteoporóza. Četné jsou nespecifické příznaky asociované s hypogonadismem, jako je snížená výkonnost, motivace a sebevědomí, depresivní ladění, snížená schopnost koncentrace a zapamatování, poruchy spánku, denní únava, redukce svalové hmoty a síly a anémie, zpravidla normochromní normocytární (15).

Diagnostika hypogonadismu u obézních

O diagnostice i léčbě hypogonadismu existuje v literatuře řada doporučení andrologických společností (1, 4) a návodů z poslední doby i v české literatuře (2, 6, 9, 12, 17, 21–24). Diagnostika hypogonadismu u obézních mužů se řídí týmiž doporučeními jako u jiných forem hypogonadismu. Podstatou je opakované zjištění testosteronového deficitu za určených podmínek (odběr ráno a nejlépe nalačno) a nález změn v hladinách LH. Tyto laboratorní nálezy by se měly odrazit v přítomnosti některého z příznaků nedostatečného androgenního zásobení, zpravidla v oblasti pohlavních funkcí. K diagnóze patří i výskyt dalších příznaků hypogonadismu, které jsou však nepříliš specifické. Ke zjištění těchto příznaků se někdy používají dotazníky, jejich výsledky však málokdy korelují se zjištěným hormonálním stavem (10).

Hypogonadismus je definován jako souhra subnormálních hladin celkového testosteronu a některého z příznaků, při čemž za deficitní se považují hladiny celkového testosteronu pod 7 nmol/l a za postačující nad 11 nmol/l. Mezi těmito hodnotami leží šedá zóna, kdy je na rozhodnutí lékaře a souhlasu pacienta, zda přikročit k terapii. Při zjištění subnormálních hladin celkového testosteronu, které je nutno potvrdit opakovaně, a při nízké specifčnosti příznaků je hodnocení testosteronového deficitu u obézních často nesprávně diagnostikováno. Obezita je totiž zpravidla spojena se snížením hladin globulinu vázajícího sexuální hormony (SHBG) a důsledkem toho je zvýšení volné, aktivně působící frakce testosteronu. I při evidentně sníženém celkovém testosteronu je často volný testosteron nebo index volných androgenů (FAI) u obézních v normě a nejde o deficit androgenního působení. Proto se u obézních doporučuje vedle celkového testosteronu změřit i jeho volnou frakci.

Tuto skutečnost jsme si mohli sami ověřit na skupině mužů s indexem tělesné hmotnosti BMI < 25 (n = 109), 25–30 (n = 78) a 30–39 (n = 37) (18). Z Obr. 1 plyne, že pokles mezi skupinami je u testosteronu signifikantní, u indexu volného testosteronu zůstává nezměněn a není nijak asociovan s BMI. Skutečnost, že pokles celkového testosteronu

v závislosti na BMI je kompenzován poklesem SHBG a že se tedy nejedná o skutečný pokles androgenní aktivity, byla později komentována i jinými autory (1, 8, 19). Zdá se však, že s BMI nad 40 kg/m² jde pak zpravidla o pokles celkového i volného testosteronu (8) a že u monstrózní obezity zasahují do vzájemného působení obezity a hypogonadismu další faktory dosud nejasným mechanismem.

Pro diagnostiku hypogonadismu u obézních mužů je tedy hladina celkového testosteronu nedostatečnou informací o zásobení organismu testosteronem a je třeba požadavek na laboratoř doplnit o stanovení SHBG a výpočet hladin volného testosteronu nebo indexu volných androgenů FAI.

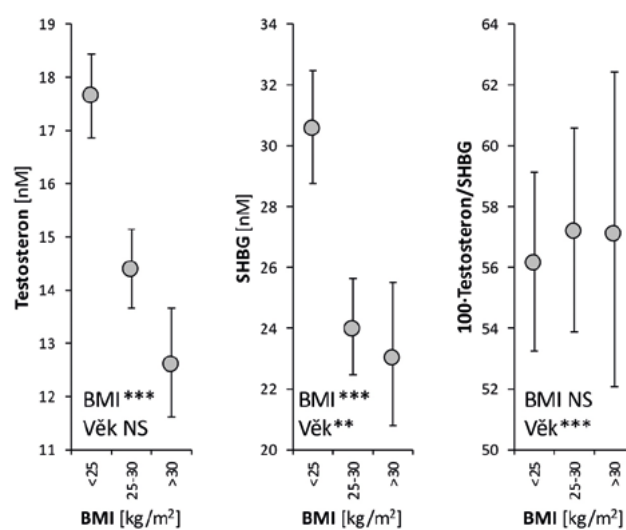
Terapie

Účinek obezity na koncentrace testosteronu je mnohem podstatnější než účinek testosteronu na obezitu. U výrazné adipozity může bariatrický zákrok vést nejen k poklesu hmotnosti, ale i k reaktivaci osy hypotalamus-hypofýza-testes a zvýšení sekrece testosteronu (5). Ve srovnání s bariatrickým zásahem redukční dieta a změna životního stylu má menší vliv na snížení hmotnosti a je spojena jen s mírným vzestupem testosteronemie (8). Pokusy o zhubnutí mají velmi inkonzistentní výsledky. K oživení osy hypotalamus-hypofýza-testes projevujícím se zvýšením hladiny LH dochází až při poklesu hmotnosti o nejméně 15 % (7).

U dospělých obézních mužů s prokázanou hypotestosteronií je možná běžná substituce testosteronem, ať již perorálním, injekčním nebo transdermálním (Tab. 1). Asi nejhodnější pro kombinaci obezity a hypogonadismu by bylo při léčbě užít androgen, který není v tukové tkáni aromatizován na estrogény. Tím by mohl být steroid typu dihydrotestosteronu, ale ten již léta není u nás k dispozici.

Cílem léčby je dosažení koncentrace testosteronu v dolní polovině referenčního rozmezí. Během léčby je třeba monitorovat hladinu testosteronu, hematokrit a PSA. Androgenní terapie upravuje virilizaci

Obr. 1. Závislost hladin testosteronu, SHBG a hodnoty indexu volných androgenů (100 × testosteron/SHBG) na hodnotě indexu tělesné hmotnosti BMI



Legenda k obrázku: Vztahy mezi hladinami testosteronu, SHBG, indexem volného testosteronu (100 × testosteron/SHBG) a BMI hodnocené modelem ANCOVA s faktorem BMI a kovariátem Věk. Kroužky s chybovými úsečkami představují skupinové průměry s jejich 95% intervaly spolehlivosti počítané metodou nejmenšího významného rozdílu na hladině $p < 0,05$. Nepřekrývající se intervaly spolehlivosti znamenají statisticky významné rozdíly mezi skupinami. Statistická významnost: NS = nevýznamný rozdíl, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Tab. 1. Testosteronové přípravky u nás v současnosti dostupné

Přípravek	Výrobce	Účinná látka		Způsob podávání
Perorální				
Undestor	Organon, NL	testosteronundekanoát	40 mg/cps	p.o., 3–4 cps/den
Injekční				
Sustanon	Organon, NL	směs esterů testosteronu	Inj. 250 mg	i.m., 1 amp./3 týdny
Nebido	Schering, SRN	testosteronundekanoát	Inj. 1 000 mg	i.m., 1 amp./10–14 týdnů
Transdermální				
Androgel	Besins, FR, BG	testosteron	25 nebo 50 mg/1 g gelu	Transdermální gel, 5 g gelu = 25 nebo 50 mg/den
Testavan	Ferring Pharm.	testosteron	20 mg/1 g gelu	Transdermální gel v pumpě, jedno stlačení = 23 mg testosteronu

habitu, zlepšení stavu svalstva a kostí, úpravu psychiky (kognitivní funkce, náladu), zlepšuje sexuální život, ale nikoli fertilitu. I když některé benefity nejsou jednoznačně prokazovány, většina studií na toto téma se shoduje v tom, že se testosteronovou substitucí zlepšuje pocit životní pohody.

Výsledkem testosteronové léčby bývá také mírná ztráta tukové tkáně, přírůstek netukové tkáně (takže BMI se příliš nezmění), vzestup inzulinové senzitivity a snížení prozánětlivých mediátorů zasahujících do inzulinové signalizace. Při tom dochází ke zlepšení sexuálních symptomů, anémie a lipidogramu (LDL-cholesterol, lipoprotein A). U diabetiků se zpravidla nezjišťuje zlepšení HbA_{1c} (3, 13, 16).

Hypogonadismus obézních adolescentů

Hypogonadismus je u obézních chlapců častý a významně ovlivňuje nástup, trvání a progresi puberty. V tomto vývojovém období je ještě důležitější než v dospělosti vyloučit jiné formy hypogonadismu. Právě přesné a také rychlé stanovení diagnózy je v adolescenci klíčové. Definitivní rozhodnutí by mělo patřit dětským endokrinologům, neboť je ve hře fyziologický průběh puberty a rozvoj sekundárních pohlavních znaků, což může pacienta nezvratně ovlivnit na celý život. Léčbou je především redukce hmotnosti, testosteronová substituce nebývá v této věkové skupině zaváděna příliš často. Je potřeba připomenout, že pro rozvoj sekundárních pohlavních znaků (růst varlat do dospělé velikosti) je nutné podávat hCG, neboť pouhá substituce testosteronem k růstu varlat nevede (14).

LITERATURA

- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744.
- Čáp J. Androgenní deficit a diabetes. *Vnitř Lék* 2012; 58: 228–231.
- Dhindsa S, Ghanim H, Batra M, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 1516–1525.
- Dohle GR, Arvec S, Bettocchi C, Jones TH, et al. Male hypogonadism. Guidelines EAU 2017. <http://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>.
- Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 390–408.
- Fryšák Z, Karásek D, Halenka M. Hypogonadismus mužů – příčiny, diagnostika, léčba. *Urol pro praxi* 2010; 11: 75–77.
- Fui MNT, Dupuis P, Grossmann M. Lowered testosterone in male obesity: mechanism, morbidity and management. *Asian J Androl* 2014; 16: 223–231.
- Grossmann M. Hypogonadism and male obesity. Focus on unresolved questions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 11–21.
- Hána V, Kosák M, Hána jr. V. Hypogonadismus u mužů a jeho léčba. *Čas Lék Čes* 2017; 156: 258–265.
- Hanuš M., Matoušková M, Hill M, et al. Hormonal homeostasis in a group of 216 ageing Czech males and correlation with responses to a questionnaire of the University of St. Louis. *Aging Male* 2006; 9: 103–110.
- Kahn BE, Brannigan RE. Obesity and male infertility. *Curr Opin Urol* 2017; 27: 441–445.
- Kubiček V. Racionální substituční terapie androgeny pro muže. *Andrologie* 2000, 1: 1–9.
- Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, et al. Secondary male hypogonadism: a prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Androl* 2018; 20: 531–538.
- Mushannen T, Cortez P, Stanford FC, et al. Obesity and hypogonadism – A narrative review highlighting the need for high-quality data in adolescents. *Children (Basel)* 2019; 6: E63.
- Noe S. Adipositas-assoziierter Hypogonadismus. *Endocrinol Info* 2019; Sonderheft: 24–27.
- Pivonello R, Menafra D, Riccio E, et al. Metabolic disorders and male hypogonadotropic Hypogonadism. *Front. Endocrinol* 2019; <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00345>.
- Poršová-Dutoit I. Mužský hypogonadismus. Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz. Praha: Maxdorf 2005, 183 s.
- Pospisilova H, Duskova M, Hill M, et al. Changes of steroidogenesis subject to weight growth. ECE 2013 Copenhagen, <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0032/ea0032p976.htm>
- Ring J, Welliver C, Parenteau M, et al. The utility of sex hormone-binding globulin in hypogonadism and infertile males. *J Urol* 2017; 197: 1326–1331.

Závěr

Obezita a nízká úroveň zásobením organismu androgeny se vzájemně potencují, obezita zhoršuje hypogonadismus a nízké hladiny testosteronu zvyšují obezitu. Nadváha a obezita do BMI pod 40 kg/m² jsou často provázeny nízkou hladinou celkového testosteronu, a protože příznaky hypogonadismu jsou nepříliš specifické, je u těchto mužů někdy nesprávně diagnostikován hypogonadismus. Je tomu tak proto, že obezita má mimo jiné ve svých důsledcích snížení hladiny SHBG, a proto u obézních mužů bývá i přes snížení celkového testosteronu zachována dostatečná koncentrace biologicky aktivního testosteronu. Proto by u obézních pacientů měla být ověřována nedostatečnost mužských hormonů nejen celkovým testosteronem, ale i stanovením nebo výpočtem volného, biologicky účinného hormonu nebo výpočtem indexu volných androgenů (FAI) za pomoci údajů o koncentraci SHBG. Měření by mělo být opakováno s časovým odstupem alespoň 2× (pro správnou diagnózu však 3×) a odběr krve by měl být proveden v ranních hodinách, nejlépe nalačno. Ke stanovení diagnózy hypogonadismu patří i výskyt některého z příznaků tohoto stavu, i když jsou to příznaky značně nespecifické. Léčba může být založena na substituci testosteronem a na redukci hmotnosti. Redukce adipozity však má být důrazná a dlouhodobá, dobré výsledky má bariatrická chirurgie. Testosteron sice příznivě mění poměr tukové a netukové tkáně, celkovou tělesnou hmotnost však příliš nemění.

Vypracováno za podpory projektu MZ ČR RVO (Endokrinologický ústav – EÚ 00023761).

20. Stárka L, Jirásek JĚ. Hypogonadismus mužský. In: Stárka L Endokrinologie. Lékařské re-
petitorium. Praha: Triton 2010, 98–124.
21. Stárka L. Hormonální substituční terapie u stárnoucích mužů. Urologie pro praxi | 2009; 10(5)
22. Stárka L. Substituční léčba testosteronem u mužů v andropauze. Prakt Lék 2007; 87: 184–188.

23. Stárka L. Mužský hypogonadismus a civilizační onemocnění. Čas Lék Čes 2012; 151: 69–72.
24. Šrámková T. Bez testosteronu to nepůjde. In: Kvapil M. Diabetologie 2018. Praha: Tri-
ton 2018; 321–333.

SOLEN MEDICAL EDUCATION



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Péče o hospitalizovaného dialyzovaného pacienta z pohledu internisty

Petr Táborský

Fresenius Medical Care, Praha

Chronické onemocnění ledvin je označováno za celosvětovou epidemii. Trpí jím 10 % populace vyspělých zemí, počet pacientů léčených dialýzou se pohybuje kolem 1 000 osob na milion obyvatel. Selhání ledvin je spojeno s vysokou mortalitou především na podkladě kardiovaskulárních komplikací. Při jejich vzniku se uplatňují netradiční rizikové faktory, odlišné od obecné populace. Nejdůležitější z nich jsou chronická hyperhydratace, anémie, porucha kalcium-fosfátového metabolismu, uremické toxiny a proteino-kalorická malnutrice. Hospitalizace dialyzovaného pacienta na interním oddělení má svá specifika, ke kterým patří stanovení dialyzační taktiky, péče o cévní přístup a komplexní logistika. Dialyzační taktika je formulována v předpisu dialýzy, kde je nutné naplánovat především ultrafiltraci, heparinizaci a typ dialyzačního roztoku. Péče o cévní přístup pro hemodialýzu začíná šetřením periferních cév vhodných pro jeho založení a pokračuje včasnou diagnostikou trombotických a infekčních komplikací. U dialyzovaného pacienta je třeba správně načasovat laboratorní vyšetření a podání léků ve vztahu k dialýze. Základem úspěchu je spolupráce lůžkového oddělení a dialyzačního střediska.

Klíčová slova: dialýza, hospitalizace, chronické onemocnění ledvin.

Dialysis patient in internal medicine inpatient ward

Chronic kidney disease has been recognized as a worldwide epidemic. Its prevalence in developed countries is about 10 %, the number of patients treated by dialysis is on average 1.000 person per 1 million of population. Kidney failure is associated with high mortality due to high prevalence of cardiovascular disease. Cardiovascular risk factors differ in renal patients and general population. Most important of them are chronic overhydration, anemia, disturbed calcium-phosphate metabolism, uremic toxins and protein-calorie malnutrition. Hospitalization of dialysis patient in internal medicine ward has some specific problems including dialysis tactics, care of vascular access and inpatient logistics. Dialysis tactics is expressed in dialysis prescription, where the ultrafiltration, anticoagulation and dialysate composition must be carefully planned. Peripheral veins should be saved for future vascular access, early diagnostics of thrombotic and infectious complications is necessary. Proper timing of blood sampling for laboratory investigation and drug administration must be related to dialysis schedule. Effective communication between inpatient ward and dialysis unit is essential.

Key words: dialysis, hospitalization, chronic kidney disease.

Demografie

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je někdy označováno za největší moderní epidemii (1, 2). Poslední odhady z USA hovoří o 14,8 % dospělých obyvatel starších 20 let, kteří mají některé ze stadií CKD (1,3). Pokud nás zajímají jen pokročilejší stadia (CKD 3–5), jde o 7,2 % dospělé populace. Evropská data jsou podobná s velkým rozptylem podle jednotlivých zemí (4). Nejnižší data pro CKD 1–5 jsou reportována z Norska – 3,3 % dospělé populace definované jako 20–74 let, nejvyšší

údaj byl ze severního Německa – 17,3 %. Podobný rozptyl je udáván pro CKD 3–5 : 1 % v centrální Itálii a 5,9 % v severním Německu (4). Téměř polovina nemocných je ve stadiu CKD 3 (44,9 %), dále jsou zastoupena stadia CKD 1 (31,5 %) a CKD 2 (19,4 %), CKD 4 a 5 dohromady tvoří méně než 5 % (1, 5). Vzhledem k tomu, že výskytem diabetu, který je nejčastější příčinou CKD, se blížíme spíše USA a Německu než Norsku, můžeme odhadovat, že v České republice (ČR) je minimálně 1 milion osob s CKD 1–5 (6).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petr Táborský, taborskyp485@gmail.com

Dialyzační středisko Fresenius Medical Care, Kukučínova 1151/1, 142 00 Praha 4

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e28–e33

Článek přijat redakcí: 21. 10. 2018

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

Počet pacientů, kterým ledviny definitivně selhaly a potřebují náhradu jejich funkce dialýzou nebo transplantací, kolísá překvapivě mnohem méně. Pokud nepočítáme rozvojové země, kde počet léčebných pacientů ovlivňuje ekonomická situace, jsou rozdíly v prevalenci náhrady funkce ledvin relativně malé. V Evropě je mezi ekonomicky rozvinutými zeměmi rozptyl minimální, od 850 pacientů na milion obyvatel ve Finsku po 1 250 nemocných v Belgii (4). ČR stojí s 1 063 pacienty na milion obyvatel ve středu tohoto rozmezí (7). Z průměru se poněkud vymyká Portugalsko s 1 800 pacienty na milion obyvatel, nižší čísla vykazují ekonomicky slabší země jižní a východní Evropy (Rusko, Ukrajina, Bulharsko, Albánie). Prevalence se logicky liší v jednotlivých věkových skupinách. Podle britského registru dialyzovaných pacientů je nejnižší ve věkové skupině do 35 let, kde se pohybuje pod 500 pacientů na milion obyvatel (8). Stejně číslo ve věkové skupině nad 70 let kolísá mezi 2 000 a 2 500 pacientů na milion obyvatel. Co je na statistikách optimistické, je skutečnost, že dynamika růstu pacientů v posledních letech klesá a některé vyspělé země dokonce vykazují pokles v incidenci náhrady funkce ledvin (Rakousko, Dánsko, Švédsko, Island) (9). V ČR žije skoro 7 000 nemocných léčených dialýzou a 4 500 pacientů s funkční transplantovanou ledvinou. 72 % dialyzovaných pacientů v ČR je starších 60 let a 12 % dokonce starších 80 let. Přesná data za jednotlivé roky jsou dostupná na internetových stránkách České nefrologické společnosti v podobě Statistické ročenky dialyzační léčby v ČR (7).

Problémem dialyzovaných pacientů není jen samotné selhání životně důležitého orgánu, ale současně vysoká morbidita i mortalita ve srovnání s nedialyzovanou populací. Podle WHO jsou nemoci ledvin na 9. místě mezi příčinami úmrtí v nejbohatších zemích světa (10). Rozdíl v mortalitě se nejvíce projevuje v nejmladších věkových skupinách. Parfrey už před téměř 20 lety ukázal, že mortalita dialyzovaných nemocných ve věkové skupině 25–34 let je přibližně 500x vyšší než u jejich vrstevníků, kteří dialýzu nepotřebují, a je srovnatelná s mortalitou obecné populace ve věku 80 let (11). Tato vysoká mortalita nevzniká až ve chvíli, kdy pacient se selháním ledvin překročí práh dialyzačního střediska, ale lineárně stoupá s tím, jak se postupně zhoršuje funkce ledvin a pacient prochází jednotlivými stadii od CKD 1 až po CKD 5 (12). To také vysvětluje již popsáný fenomén, kdy nejvíce pacientů najdeme ve stadiu CKD 3. Stadia CKD 5 se většina nedožije, protože v průběhu vývoje onemocnění zemřou na některou z komplikací selhání ledvin.

Z výše uvedeného vyplývá, že hospitalizace dialyzovaného pacienta na interním lůžkovém oddělení je velmi častá. Specifikou dialyzovaných pacientů (alespoň v případě hemodialýzy) je, že je vidí lékař 3x týdně při dialýze. Tímto způsobem mají jakousi „nadstandardní“ péči ve srovnání s jinými skupinami nemocných a frekvence jejich hospitalizací pravděpodobně není tak vysoká jako u jiných podobně závažných stavů. Jaká jsou tedy specifika dialyzovaného pacienta mezi ostatními nemocnými hospitalizovanými na interním oddělení? Můžeme je rozdělit na 2 části: specifika samotného onemocnění a zvláštnosti související s dialyzační léčbou.

Specifika dialyzovaného pacienta

Chronické onemocnění ledvin je v současné době považováno za důležitý rizikový faktor pro kardiovaskulární komplikace (KVK), kvanti-

tativně dokonce významnější než některé tradiční rizikové faktory jako např. diabetes. Foley sledoval více než milion pacientů, jejichž péče je v USA hrazena z programu Medicare, tj. osoby starší 65 let (13). Na začátku sledování je rozdělil do 4 skupin: pacienti s diabetem, pacienti s CKD 1–5 (nikoliv na dialýze), s oběma komplikacemi a bez těchto komplikací. Během 2letého sledování jej zajímal výskyt nově vzniklých aterosklerotických komplikací definovaných jako akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo aterosklerotické postižení periferních tepen, dále nově vzniklé srdeční selhání, potřeba náhrady funkce ledvin a úmrtí. U všech sledovaných diagnóz byl jejich výskyt přepočtený na 1 000 pacientů vyšší u nemocných s CKD ve srovnání s diabetiky. Relativně nejmenší rozdíl byl u infarktu myokardu, největší rozdíl byl logicky u náhrady funkce ledvin, ostatní komplikace byly přibližně o 30 % častější u selhání ledvin, počet úmrtí byl dokonce dvojnásobný. Rozdíl proti skupině bez diabetu a bez CKD byl v průměru 2,5násobný, a to mluvíme o věkové skupině nad 65 let, v mladších věkových skupinách budou rozdíly ještě větší. KVK jsou také nejčastější příčinou úmrtí u dialyzovaných pacientů. U dialyzovaných pacientů není jen vyšší výskyt KVK, ale i jejich rozdílné zastoupení. Zatímco v obecné populaci převládá ischemická choroba srdeční, u dialyzovaných pacientů je v popředí srdeční selhání.

Pokud se snažíme vysvětlit vyšší výskyt KVK u nemocných s CKD, nutně narazíme na otázku rizikových faktorů (11, 13). Některé klasické rizikové faktory KVK, jako je obezita, hypertenze, hyperlipidemie, nefungují v epidemiologických studiích u nemocných s CKD stejně jako u obecné populace. Kalantar-Zadeh tento jev pojmenoval „reverzní epidemiologie“ (14). Opakovaně bylo popsáno, že obézní nemocní přežívají na dialýze déle než pacienti s ideální hmotností, podobně se jako protektivní faktor jeví hypertenze a hypercholesterolemie. Jestliže odhadujeme riziko úmrtí pacienta na KVK pomocí kalkulátoru, který pracuje s tradičními riziky, dostáváme u nemocných s CKD hodnoty až 10x nižší, než odpovídá realitě. Z tohoto důvodu se zdá logické, že u nemocných s CKD musí existovat ještě jiné rizikové faktory, které mají větší váhu. Většina autorů hovoří o **netradičních rizikových faktorech**, specifických pro CKD, které přispívají ke vzniku KVK. Jejich seznamy se podle různých autorů liší, ale většinou je zmiňováno alespoň základních 5: chronická hyperhydratace, anémie, porucha kalcium-fosfátového metabolismu, uremické toxiny a proteino-kalorická malnutrice.

Porucha vylučování vody a sodíku při CKD vede k retenci vody a sodíku a společně se změnami cévního tonu přispívá ke vzniku hypertenze (15). U anurického dialyzovaného pacienta jsou tyto změny vystupňované kolísáním objemu extracelulární tekutiny v průběhu dialyzačního cyklu. Arteriální hypertenze je typická pro nemocné s CKD s prevalencí až 90 %, hypertrofii levé komory srdeční má v době zahájení dialýzy 75 % pacientů. Jak lze tyto údaje propojit s teorií reverzní epidemiologie? Jedno z možných vysvětlení je neznalost optimální hodnoty TK u dialyzovaných pacientů. Doporučené hodnoty pro dialyzované pacienty jsou extrapolovány z obecné populace, ale speciální studie na toto téma neexistují. Observační studie ukazují U křivku závislosti mortality na hodnotě krevního tlaku s vysokou mortalitou na nízkém i vysokém okraji spektra. Mortalita nemocných s nízkým tlakem je významnější, což v konečném výsledku vede k fenoménu reverzní

epidemiologie. Druhým problémem je načasování měření TK. Většina studií vychází z měření před dialýzou, což je okamžik, kdy je pacient nejvíce hyperhydratovaný a má také nejvyšší TK. Některé studie ukazují, že vhodnější je měření TK v mezidialyzačním intervalu, ať už pomocí ambulantní monitorace nebo selfmonitoringem. Chronické převodnění dialyzovaných pacientů je hlavním etiologickým faktorem hypertenze. Posouzení hydratace běžnými klinickými metodami je nespolehlivé a postihuje až velké převodnění. V poslední době bylo zavedeno měření hydratace pomocí bioimpedance, které přineslo nové poznatky o vztahu převodnění a hypertenze. Přibližně 75 % pacientů vykazuje přibližně lineární vztah mezi hydratací a krevním tlakem. Na začátku dialýzy při největším převodnění je TK nejvyšší a v průběhu ultrafiltrace klesá. 15 % nemocných má hypertenzi nezávislou na převodnění, která nutně vyžaduje antihypertenzní medikaci. 10 % nemocných je normotenzní až hypotenzní i při značném převodnění, pravděpodobně při srdečním selhání. Tito nemocní mají nejhorší prognózu, která stojí z velké části za reverzní epidemiologií TK při dialýze.

Renální anémie je další závažnou komplikací dialyzovaných pacientů (16). Podobně jako v případě ostatních anémií chronických chorob se jedná o anémii normocytární a normochromní s normální buněčností kostní dřeně. Ke vzniku renální anémie mohou přispívat různé faktory, ale hlavním zůstává nedostatečná produkce erytropoetinu v selhaných ledvinách. Anémie se vyvíjí společně s klesající funkcí ledvin s prevalencí od 8,4 % ve stadiu CKD 1 po 53,4 % ve stadiu CKD 5. V době, kdy renální anémie začala být léčena rekombinantním erytropoetinem, se ukázalo, že celá řada symptomů, které byly původně přikládány uremii, jsou vlastně příznaky anémie. Z hlediska KVK anémie vede ke zvýšenému srdečnímu výdeji, přispívá k hypertrofii levé komory, zhoršuje anginu pectoris a srdeční selhání.

Porucha kalcium-fosfátového metabolismu při selhání ledvin je pravděpodobně nejvíce diskutovaným rizikovým faktorem KVK (17). Nový koncept tuto poruchu označuje jako minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin, zkratkou CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder). CKD-MBD sdružuje 3 složky: metabolickou (laboratorní), kostní a cévní. Původní teorie měla za to, že se primárně jedná o poruchu metabolismu vitamínu D, která vede k hypokalcemii a v dalším kroku k sekundární hyperparatyreóze. Současná koncepce je tzv. fosfo-centrická, v centru všeho dění vidí poruchu vylučování fosfátů. Ta se skutečně objevuje velmi časně v průběhu CKD, většinou již na konci stadia CKD 2, nejpozději při CKD 3. Organismus se sníženému vylučování fosfátů brání sekrecí cytokinu FGF 23 (fibroblast growth factor), který zde funguje jako tzv. fosfatonin, hormon zvyšující vylučování fosfátů ledvinami. Vedle toho FGF 23 také snižuje hydroxylaci vitamínu D v ledvinách s cílem snížit vstřebávání fosfátů v tenkém střevě. Při pokročilém selhání ledvin už tyto obranné mechanismy nestačí, proto nastupuje parathormon, který má dále zvýšit vylučování fosfátů ledvinou. U dialyzovaných pacientů, kde už vylučování fosfátů ledvinami vůbec neprobíhá, nacházíme extrémně zvýšené hodnoty FGF 23, které významně korelují s mortalitou nemocných. FGF 23 v pokusu na zvířeti vede k hypertrofii levé komory srdeční nezávisle na krevním tlaku, blokádou účinku FGF 23 lze zlepšit strukturu i funkci myokardu u uremických krys. Vedle nežádoucích účinků FGF

23 se CKD-MBD podílí na kardiovaskulárním riziku ještě jedním mechanismem. Uremické prostředí a zvýšená hodnota fosfatemie predisponují ke vzniku ektopických kalcifikací. Jako riziko KVK se uvádí především mediokalcinóza, depozita kalcium-fosfátu ve svalové vrstvě arterií. Na rozdíl od kalcifikovaných aterosklerotických lézí nejsou známkou zúženého průsvitu cévy, ale jsou morfologickým korelátem zvýšené tuhosti cévních stěn. Patofyziologicky se mediokalcinóza uplatňuje zrychleným vedením pulzové vlny, které zvyšuje zatížení levé komory srdeční, zhoršuje plnění koronárních arterií a přispívá ke vzniku srdečního selhání. KVK vznikající důsledkem CKD-MBD jsou dnes považovány za mnohem závažnější než kostní postižení.

Zdravé ledviny odstraňují velké množství látek, které se v klinické praxi nijak nevyšetřují a jejich význam často není zcela objasněn (18). Jde o látky nízkomolekulární, jako je xantin, oxalát, guanidiny, ale i látky s molekulovou hmotností nad 500 Da jako jsou indoly, fenoly, β 2-mikroglobulin nebo hepcidin. Při CKD se tyto látky hromadí v krvi a přepokládá se jejich negativní metabolický efekt, souhrnně hovoříme o **uremických toxinech**. Běžné dialyzační metody nejsou schopné odstranit uremické toxiny v rozsahu srovnatelném se zdravými ledvinami. Klinicky významnými projevy uremické toxicity jsou chronický mikrozánět a oxidativní stres. U selhání ledvin běžně nacházíme zvýšené ukazatele zánětu, jako je např. C-reaktivní protein nebo interleukin-6. Jednou z příčin chronického mikrozánětu při CKD je nedostatečné odstraňování mediátorů zánětu společně s jejich zvýšenou tvorbou. U dialyzovaných pacientů přistupuje navíc bioinkompatibilita dialyzačních materiálů. Během 1 dialyzační procedury proteče dialyzátorem 80–100 litrů krve. Dochází tedy k jinému než u zdravé ledviny kontaktu buněčných elementů s cizorodým materiálem, který vyvolává nejrozličnější reakce – od aktivace krevního srážení po zánět. Dalším zkoumaným mechanismem je oxidativní stres. Rovnováha mezi oxidací a redukcí je v uremickém prostředí posunuta na stranu oxidace. Normální ochranné mechanismy, které chrání tkáň před volnými radikály, jsou vlivem uremických toxinů narušené. Klinicky měřitelné parametry zánětu a oxidativního stresu dobře korelují s výskytem KVK a mortalitou dialyzovaných pacientů.

Jednou z nejčastějších komplikací dialyzovaných pacientů je pomalé, ale klinicky významné zhoršování jejich **výživy** (19). V průběhu prvních 6 měsíců po zahájení dialýzy se výživa pacientů zlepšuje, přesto známky malnutrice nacházíme až u 40 % nemocných. Později se stav výživy zhoršuje a prevalence malnutrice narůstá s trváním dialyzační léčby. Jaké jsou hlavní příčiny tohoto stavu? Řada pacientů vstupuje do dialyzační léčby ve špatném výživovém stavu v důsledku pozdního zahájení dialýzy nebo špatně pochopené nízkobílkovinné diety. Podle většiny statistik přichází až 40 % nemocných do dialýzy tzv. z ulice, bez předchozí nefrologické péče. Většinou jsou anemičtí, s více či méně rozvinutým uremickým syndromem a s výraznou anorexií. Pokud tento stav trvá déle, rozvíjí se malnutrice. Nízkobílkovinná dieta je účinným prostředkem ke zpomalení progresu renálního selhání, ale musí být dobře pochopena a dobře monitorována. Anorexie je jedním z hlavních příznaků selhání ledvin a řada pacientů zcela spontánně, intuitivně omezuje bílkoviny v dietě. Jestliže je takový pacient rutinně instruován k omezení bílkovin, přestane jíst bílkoviny úplně. Dnešní doporučení nejdou s příjmem bílkovin pod 0,6 g/kg váhy/den právě proto, aby se

předěšlo podvýživě. Pacient krátce po zahájení dialýzy může být depresivní ze závažné změny zdravotního stavu, může mít nedostatečnou dávku dialýzy pro problémy s cévním přístupem, může mít nejrůznější komplikace. To jsou všechno faktory, které dále přispívají k nedostatečné výživě. Stav výživy zhoršuje i katabolismus spojený s vlastní dialyzační procedurou. Ke katabolismu mohou přispívat ztráty nutričních dialyzační membránou. Je třeba si uvědomit, že aminokyseliny jsou malé molekuly, které volně procházejí dialyzační membránou a díky koncentračnímu gradientu jsou dialýzou snadno odstraňovány. Prevence je možná pouze při peritoneální dialýze, kde je možné použít dialyzační roztoky s aminokyselinami, které mají příznivý vliv na výživový stav pacientů. Pro nežádoucí vliv na acidobazickou rovnováhu a vysokou cenu se ale jejich použití příliš nerozšířilo. Katabolický efekt mají i některé komorbidity, chronický mikrozánět a snížená fyzická aktivita. Proteino-kalorická malnutrice patří k nejzávažnějším rizikovým faktorům KVK i celkové mortality pacientů se selháním ledvin. Připomeňme si fenomén reverzní epidemiologie, kdy u dialyzovaných pacientů platí přímá úměra mezi BMI a přežitím (14).

Praktické aspekty

Přes všechny demografické údaje a statistiky narůstajícího počtu dialyzovaných pacientů zůstává hospitalizace dialyzovaného pacienta pro některá interní oddělení spíše komplikací než rutinním úkolem. Tento text si kromě jiného klade za úkol tento stav změnit. Jaké jsou tedy nejčastější problémy, se kterými se setkáváme u dialyzovaného pacienta při hospitalizaci? Vzhledem k tomu, že pacienti s peritoneální dialýzou bývají většinou hospitalizováni na specializovaném oddělení nebo jsou z nejrůznějších důvodů po dobu hospitalizace převedeni na hemodialýzu, budeme se věnovat pouze problémům, které souvisí s hemodialýzou. Modelová situace je, že pacient je hospitalizovaný na lůžkovém oddělení a na dialýzy dochází na dialyzační středisko, které je prostorově a často i personálně oddělené. Optimální situace, že dialýza je přímo součástí lůžkového oddělení a o pacienta se stará celou dobu jeden lékař, je vzácná a většinou bezproblémová, tudíž nemá cenu ji zde probírat. Problémové situace můžeme rozdělit na 3 základní okruhy: předpis dialýzy, péče o cévní přístup a logistika péče o dialyzovaného pacienta (20, 21).

Dialyzační předpis zůstává pro mnoho internistů jakýmsi mystériem a na mnoha odděleních je zavedená praxe, že taktika a strategie dialýzy je věcí nefrologa, resp. dialyzačního střediska, do které ošetřující lékař na oddělení nemá co mluvit. Pravý opak je pravdou, za dialyzační předpis by měl zodpovídat ošetřující lékař stejně jako za všechny ostatní druhy léčby. Důvody k tomu jsou jak medicínské, tak logistické. Pacient je obvykle přijat do nemocnice pro akutní zhoršení stavu nebo k provedení náročnějších vyšetření. Často se jeho stav mění velmi rychle a vyžaduje přizpůsobení dialyzačního předpisu. To v danou chvíli nemůže udělat nikdo jiný než ošetřující lékař. Uvedu příklad: pacient je odeslán na ERCP, při kterém je provedena papilotomie. Pokud má mít následující den dialýzu, je jistě vhodné redukovat nebo zcela vyloučit podání heparinu při dialýze. O tom nemůže rozhodnout nikdo jiný než ošetřující lékař, protože dialyzační středisko nemůže mít přehled o všech vyšetřeních a výkonech, které pacient prodělal. Druhý důvod je logistický. Příprava

dialyzačního přístroje je časově náročná a z praktických důvodů začíná mnohem dříve, než pacient dorazí na dialyzační středisko. Předpis dialýzy je z větší části instrukcí pro sestry, jakým způsobem mají dialýzu připravit a zahájit. Dialyzační lékař může dialyzační taktiku doladit podle aktuální situace, ale základní strategie by měla být jasná ještě před tím, než pacienta na dialýzu posíláme. Většinou to lze bez problémů zvládnout při dobré spolupráci mezi ošetřujícím lékařem na lůžkovém oddělení a nefrologem na dialýze.

Jak tedy sestavení dialyzačního předpisu probíhá? Opět předpokládáme situaci, že pacient již je dlouhodobě dialyzovaný a nyní je pouze přechodně hospitalizovaný. Tady nám jako základ může posloužit chronický dialyzační předpis a mělo by být samozřejmostí, že dialyzační středisko, které se o pacienta stará v ambulantním provozu, předá dialyzační předpis na lůžkové oddělení. První součástí je dialyzační režim. Většina nemocných je dnes dialyzována v režimu 3x týdně 4–5 h, obvykle v pravidelném rytmu pondělí, středa, pátek nebo úterý, čtvrtek, sobota. Řada pacientů je na svůj režim psychicky fixovaná a nechce se ho vzdát ani při hospitalizaci, ale právě rozvrh dialýz je to, co se při pobytu v nemocnici často mění. Občas je nutné změnit čas zahájení dialýzy, protože denní časy je třeba využít pro nejrůznější vyšetření a pacienta je z provozních důvodů výhodnější dialyzovat za hospitalizace v noci. Stejně tak se přizpůsobuje rozvrh dialýz invazivním výkonům, které je vhodné provádět v den, kdy pacient nemá dialýzu. V případě plánované operace v celkové anestezii je ideální provést dialýzu večer před výkonem tak, aby pacient šel na sál v optimálním stavu. Na druhé straně je třeba mít na paměti, že dávka dialýzy ovlivňuje přežití pacienta v dlouhodobém časovém horizontu, nikoliv akutně. Někdy je lepší odložit pravidelnou dialýzu o 2 nebo 3 dny než ohrozit pacienta krvácením po invazivním výkonu. Z čistě medicínských parametrů dialýzy by měl ošetřující lékař rozhodnout o 3 nejdůležitějších: heparinizaci, ultrafiltraci a složení dialyzačního roztoku.

Rozvaha před **podáním heparinu** při dialýze je stejná jako při jakékoliv jiné indikaci antikoagulační léčby: má pacient známé riziko krvácení nebo je možné podat antikoagulační léčbu zcela volně? Za vysoce rizikové se považuje probíhající krvácení nebo nepochybná krvácivá diatéza, velký chirurgický výkon v posledních 3 dnech nebo intrakraniální krvácení v posledním týdnu. Jako střední riziko bývá označována perikarditida, proběhlé krvácení v posledních 2 dnech, malý chirurgický výkon v posledních 3 dnech, 4–7 dní po velkém chirurgickém výkonu a zavedení tunelizovaného dialyzačního katétru v posledních 24 h. V případě vysoce rizikových situací se snažíme dialýzu odložit nebo v případě nutnosti provést dialýzu zcela bez heparinu. Bezheparinová dialýza se provádí pomocí opakovaných proplachů dialyzátoru fyziologickým roztokem, které mají vypláchnout tvořící se mikrotromby. Proplachy minimálně 100 ml roztoku je třeba provádět po 15–20 min, po proplachu by se měl dialyzátor kompletně odbarvit (= zbavit veškeré krve). Úspěšná bezheparinová dialýza má několik podmínek: dobrý cévní přístup, který dovolí krevní průtok dialyzátorem alespoň 300 ml/min, malé požadavky na konečnou ultrafiltraci, protože většina dosažené ultrafiltrace se spotřebuje na odstranění proplachů, a dobré personální zajištění, bezheparinová dialýza plně zaměstná 1 sestru, která se tak nemůže věnovat dalším pacientům. Úspěch bezheparinové dialýzy je také závislý na hematokritu pacienta, krev o vyšším hematokritu s vysokou viskozitou

se v dialyzátoru rychleji sráží a proplachy musí být častější. Pokud máme k dispozici dialyzační monitor umožňující hemodiafiltraci, lze s výhodou provádět hemodiafiltraci v predilučním modu, který naředí krev vstupující do dialyzátoru a tím sníží její srážlivost. Pokud je pacient méně rizikový, lze zkusit redukovanou dávku heparinu (synonyma: těsná heparinizace, mini-heparinizace), kterou lze kombinovat s proplachy jako při bezheparinové dialýze. Dávka heparinu je při této metodě obvykle 1 000 j při zahájení dialýzy a dále 500 j/hod v kontinuální infuzi. Běžná (volná) heparinizace je 2–3× vyšší, nejčastěji 40–50 j heparinu na kg váhy pacienta při zahájení a 15 j/kg/h kontinuálně s ukončením asi půl hodiny před koncem dialýzy. V současné době se často používá při dialýze i nízkomolekulární heparin, hlavním důvodem je jednoduchost podání: většinou vystačí 1 dávka na celou dialýzu. Ekvivalentem volné heparinizace je 0,4–0,8 ml nadroparinu (Fraxiparine) nebo enoxaparinu (Clexane), těsné heparinizace lze dosáhnout poloviční dávkou. Obecně platí, že omezení heparinu skoro vždy vede ke snížení účinnosti dialýzy, protože část dutých vláken dialyzátoru se ucpává mikrotromby. Stejně tak je při bezheparinové dialýze velmi obtížné podávat krevní převody. Nemí-li indikace dialýzy i transfuze skutečně vitální, je lepší odložit obojí a podat transfuzi až při dialýze s heparinem. Většina dialyzačních pracovišť má svá zaběhaná schémata podávání heparinu a obvykle k dobré spolupráci stačí sjednotit terminologii. Není třeba rozepisovat dávku heparinu při každé dialýze, ale určit zda je možné podávat heparin volně, těsně nebo vůbec ne.

Druhým kritickým parametrem dialyzačního předpisu je **ultrafiltrace**. Opět jde o rozhodnutí, které má ekvivalent v běžné interní praxi a nemělo by dělat větší potíže. Úvaha o ultrafiltraci se ubírá stejným směrem jako indikace diuretik u pacienta s funkčními ledvinami. Většina chronicky dialyzovaných pacientů má určenou tzv. suchou váhu a cílem ultrafiltrace je dosažení této hodnoty na konci dialýzy. Suchá váha může být definovaná klinicky nebo pomocí objektivizačních metod, jako je bioimpedance, měření průměru dolní duté žíly nebo sonografie plic. Historicky nejstarší je klinická definice: suchá váha je hmotnost, při které nemá pacient otoky ani jiné známky hyperhydratace. Její dosažení je často empirické, pacientovi se ultrafiltrací snižuje váha tak dlouho, dokud nemá příznaky hypovolemie. Moderní metody umožňují přesnější určení optimální váhy, podle které lze plánovat ultrafiltraci při dialýze. Předpokládáme, že pacient má správně určenou suchou váhu na svém mateřském středisku, cílem ultrafiltrace při hospitalizaci je tento stupeň hydratace udržet nebo korigovat v případě, že se objektivně pacientova hmotnost mění. Většina komplikací, pro které je pacient hospitalizován, je spojena s nechutenstvím, někomu nechutná nemocniční strava, ke sníženému příjmu potravy mohou přispívat i nové léky nebo vyšetřovací metody. Problémem může být i nadměrný příjem tekutin, klasickou cestou nebo i formou infuzí. Často se paušálně doporučuje větší příjem tekutin bez ohledu na to, že pacient je anurický. Většinou se ultrafiltrace při 4hodinové dialýze pohybuje kolem 3 l, obecné pravidlo je, že ultrafiltraci do 2 l snášejí většina pacientů velmi dobře, ultrafiltrace nad 4 l většinou vede ke komplikacím, jako jsou křeče nebo pokles krevního tlaku. Exaktnější studie udávají jako kritickou hodnotu ultrafiltrace 13 ml/kg váhy/hod. Pokud potřebujeme dosáhnout větší ultrafiltrace, je lepší dialýzu prodloužit nebo dialyzovat každý den. Větší rychlost ultrafiltrace často zhoršuje subjektivní pocity po dialýze, které se pacient snaží

kompenzovat zvýšeným příjmem tekutin a tím vzniká bludný kruh, který je někdy těžké překonat.

Posledním nezbytným parametrem dialýzy je **složení nebo typ dialyzačního roztoku**. Rozdíl koncentrací látek v krvi pacienta a v dialyzačním roztoku vytváří koncentrační gradient, který umožňuje odstraňování látek během dialýzy. Většina dialyzačních středisek dnes používá jednotné koncentrace natria, kalcia a glukózy, akutní změny se většinou týkají jen kalia. Právě kalium, respektive jeho vysoká koncentrace patří mezi nejobávanější komplikace u dialyzovaných pacientů, proto se podívejme na strategii jeho odstraňování zblízka. Moderní dialyzační technika odstraňuje kalium s vysokou účinností, proto většinou není nutné se u dobře dialyzovaného pacienta obávat hyperkalemie. Za znepokojivou hodnotu považujeme až kalemii nad 6,5 mmol/l před dialýzou. Při rutinním léčení není nutné kalemii vyšetřovat před každou dialýzou, většinou můžeme převzít hodnotu, kterou používá mateřské dialyzační středisko. Pokud tuto hodnotu neznáme, můžeme se řídit jednoduchými pravidly. Platí, že pacient s reziduální diurézou více než 1 l za den obvykle s kalemii problém nemá a může mít koncentraci kalia v dialyzačním roztoku 4 mmol/l. Při nižších koncentracích má tato skupina pacientů na konci dialýzy často hypokalemii, která může vyvolat arytmiie. Pacient s diurézou 0,5–1 l za den dobře snáší dialýzu s kaliem 3 mmol/l. Pacienta s diurézou menší než 0,5 l za den nebo zcela anurického dialyzujeme proti roztoku s koncentrací kalia 2 mmol/l, protože je nejvíce ohrožen hyperkalemii. Nižší koncentrace kalia se obvykle nepoužívají z obavy z rychlého poklesu kalemie, který by opět mohl vyvolat arytmiie. Samozřejmě i zde existují výjimky, pacient s reziduální diurézou může mít hyperkalemii při acidóze nebo katabolismu, při velkém příjmu kalia, po podání léků, které mění vylučování kalia, nebo po podání transfuze. Nižší koncentraci kalia v dialyzačním roztoku také můžeme použít u pacienta před operací, abychom mu vytvořili rezervu pro časné pooperační období, kdy je nárůst kalemie častý a dialýza obtížná.

Důležitou součástí péče o dialyzovaného pacienta je **cévní přístup pro hemodialýzu**. Ta by měla začít ještě dříve, než pacient potřebuje dialýzu. U nemocných s CKD 4 a 5 je vhodné šetřit periferní žíly pro budoucí založení dialyzačního zkratu. Dialyzovaný pacient je na cévním přístupu doslova vitálně závislý, proto potřebuje nepoškozené žíly pro jeho založení. Pro odběry a aplikace léků je vhodné používat žíly na dorzu ruky, nikoliv žíly na předloktí a v kubitě. Největším problémem je zavádění periferních kanyl, které prakticky vždy vede k nevratnému poškození žíly. V případě kanylace centrální žíly je na místě preference jugulárních žil před podklíčkovými, ve kterých častěji vzniká po kanylaci stenóza. Nejčastěji používaným cévním přístupem je nativní arteriovenózní píštěl, potom cévní protéza a centrální žilní katétr. Kontrola cévního přístupu by měla být rutinní součástí fyzikálního vyšetření, všímáme si hlavně průchodnosti zkratu a známek infekce. Dále bychom neměli přehlédnout hematoma po napichování zkratu, tvořící se aneurysma a periferní ischemii distálně od zkratu. Komplikace periferních zkratů by měly být konzultovány s cévním chirurgem zkušeným v problematice cévního přístupu.

Pod speciální logistiku péče o dialyzovaného pacienta patří **plánování odběrů krve a podávání léků**. Při organizaci odběrů krve je třeba mít na paměti, že všechny laboratorní hodnoty dialyzovaného pacienta kolísají v průběhu dialyzačního cyklu. Biochemické parametry

jsou nejnižší po dialýze a nejvyšší před následující dialýzou. Červený krevní obraz se chová obráceně, v důsledku ultrafiltrace jsou hodnoty nejvyšší po dialýze a s narůstající hyperhydratací klesají. Vzhledem k tomu, že normy a doporučené hodnoty všech parametrů jsou definovány pro stav před dialýzou, není vhodné nabírat krev rutinně ráno jako u ostatních pacientů, ale směřovat všechny odběry na zahájení dialýzy.

LITERATURA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: (2 Suppl. 1): S1–266.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80: 1258–1270.
3. Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22: 441–448.
4. Brück K, Stel VS, Gambaro G, et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. European CKD Burden Consortium. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135–2147.
5. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1–150.
6. WHO Diabetes country profiles 2016. <http://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/#C>
7. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice, web České nefrologické společnosti, <http://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzační-statistika>
8. Pruthi R, Casula A, MacPhee I UK Renal Registry 18th Annual Report: Chapter 3 Demographic and Biochemistry Profile of Kidney Transplant Recipients in the UK in 2014: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* 2016; 132: (Suppl. 1): 69–98.
9. United States Renal Data System, 2017 Annual Data Report, <https://www.usrds.org/adr.aspx>
10. Mortality and global health estimates. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
11. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–1615.

Kromě jiného tím ušetříme pacientovi (i sestřám) obtížné napichování periferních žil. Podobně lze využít dialyzační proceduru k podání léků a krevních převodů. Léky, které se snadno dialyzují, podáváme na konci dialýzy, ostatní léky a transfuze v průběhu dialýzy. U transfuzí má podání při dialýze výhodu v tom, že je okamžitě odstraněno kalium, které je v krevní konzervě obsaženo z rozpadlých erytrocytů.

12. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
13. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–495.
14. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793–808.
15. Wabel P, Moissl U, Chamney P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2965–2971.
16. Walker AM, Schneider G, Yeaw J, et al. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2293–2298.
17. Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, et al. The chronic kidney disease – Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone* 2017; 100: 80–86.
18. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B et al. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol* 2017; 191: 32–43.
19. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int* 2013; 84: 1096–1107.
20. Gilbert SJ, Weiner DE, Bombardieri AS, et al. National Kidney Foundation's Primer on Kidney Diseases, 7. vydání, Elsevier 2017.
21. Nissenson A, Fine R. Handbook of Dialysis Therapy, 5. vydání, Elsevier 2016.

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?

Memoránda urologického sympozia

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 Kubalová 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

Monitorování farmakokinetiky infliximabu u idiopatických střevních zánětů

Pavel Svoboda^{1,2}, Tomáš Kupka^{1,2}

¹Interní klinika LF OU a FN Ostrava

²Katedra interních oborů LF OU Ostrava

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv představuje strategii pro optimalizaci biologické léčby. Jeho podstatou je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním, kdy je hladina nejnižší, a detekce případných protilátek proti němu. Cílem je zvolit optimální způsob úpravy léčby – intenzifikaci či změnu biologika tak, aby byla pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně účinná. Princip optimalizace vychází z podstaty selhání léčby, které může být na podkladě farmakokinetického nebo farmakodynamického. V současné době rozlišujeme 2 základní přístupy k monitorování farmakokinetiky. U tzv. reaktivního přístupu měříme hladinu léku a výskyt protilátek ve chvíli, kdy dochází k selhávání terapie, event. došlo k výskytu nežádoucí reakce na podaný lék, u proaktivního přístupu provádíme monitoraci u pacientů v klinické remisi a léčbu optimalizujeme s cílem udržet remisi a zabránit sekundárnímu selhání léčby.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, farmakokinetika, IBD, infliximab, TDM, ulcerózní kolitida.

Infliximab pharmacokinetics monitoring in inflammatory bowel disease

Therapeutic drug monitoring is a strategy utilized to optimize biological therapy. It consists in the drug level measurement before the next dose is due, when the drug concentration reaches the trough level, and includes the detection of potential antidrug antibodies. The monitoring makes it possible to adjust the therapy accordingly – to intensify or change the biologics applied to secure safe and highly effective therapeutics. Therapeutic optimization is based on the nature of therapy failure, which can be caused by pharmacokinetic or pharmacodynamic factors. Pharmacokinetic monitoring can be currently classified as reactive, measuring the drug level and antidrug antibodies during therapy failure, or adverse reactions to the drug applied, and proactive, monitoring patients in clinical remission to retain remission and prevents development of a secondary failure.

Key words: Crohn's disease, IBD, infliximab, pharmacokinetics, TDM, ulcerative colitis.

Úvod

Mezi idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease – IBD) řadíme Crohnovu nemoc (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jak z označení vyplývá, jsou to záněty, jejichž příčinu neznáme. To je důvodem, proč dosud nemáme k dispozici kauzální terapii a nedokážeme obě onemocnění stále vyléčit.

Léky, které v jejich léčbě používáme, různým způsobem tlumí zánětlivou reakci a zasahují do patofyziologických mechanismů vzniku nemoci. Dlouhou dobu byla k dispozici pouze tzv. konvenční terapie, ke které řadíme mesalazin, kortikoidy a klasická imunosupresiva (IMM), jako azathioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP) a methotrexát (MTX). V roce 1999 byl do léčebných postupů zařazen infliximab (IFX), který patří k tzv. biologické

léčbě (BL). Její zavedení představovalo významný pokrok v terapii IBD, neboť rychlý nástup protizánětlivého účinku zlepšil výsledky léčby a tím i kvalitu života pacientů. V roce 2007 byl uvolněn k léčbě CN a následně v roce 2012 i k léčbě UC adalimumab (ADM), a v roce 2013 golimumab k léčbě UC. Tyto 3 léky patří k tzv. blokátorům tumor nekrotizujícího faktoru alfa (a-TNF α). O TNF α víme, že je mediátorem zánětu a u pacientů s IBD se nachází ve vysokých koncentracích jak ve střevní sliznici, tak v séru.

Uvědomíme-li si, že biologickou terapii podáváme pacientům s IBD, u kterých selhala konvenční terapie, pak dosažení 80–90 % terapeutických odpovědí a 50 % remisí po indukční fázi (3 měsíců léčby) představuje obrovský úspěch biologické terapie. Postupně se však ukázalo, že výsledky léčby v průběhu času nejsou zase až tak

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavel Svoboda, Ph.D., pavel.svoboda@fno.cz

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

Cit. zkr. Vnitř Lék 2020; 66(8): e34–e38

Článek přijat redakcí: 12. 12. 2019

Článek přijat po recenzích k publikaci: 28. 2. 2019

optimistické. Jednak 10–20 % pacientů na indukční léčbu primárně neodpovídá, 20–40 % odpovídá jen částečně, jednak v průběhu léčby dochází k tzv. sekundárnímu selhávání, to znamená, že léčba, která byla efektivní, přestává účinkovat. Důsledkem sekundárního selhání léčby je relaps onemocnění, setkáváme se s ním přibližně u 10–20 % pacientů léčených a-TNF α za rok. U těchto nemocných musíme přistoupit buď k tzv. intenzifikaci terapie zvýšením dávky nebo zkrácením intervalu mezi jednotlivými aplikacemi nebo vyměnit jedno biologikum za druhé, se stejným nebo jiným mechanismem účinku, protože v současné době jsou k dispozici i antiintegrinové protilátky (vedolizumab), protilátky proti IL 12/23 (ustekinumab) nebo malé molekuly blokuující janus kinázy 1 a 3 (tofacitinib). Přes tyto současné možnosti zůstávají a-TNF α nejpoužívanějšími biologiky a jejich potenciál není stále vyčerpaný (1–4).

Farmakokinetické monitorování léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (therapeutic drug monitoring – TDM) představuje strategii pro optimalizaci BL. Podstatou TDM je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním (trough level – TL), kdy je hladina nejnižší, a detekce případných protilátek (anti drug antibody – ADA) proti němu. Cílem je zvolit optimální způsob úpravy léčby tak, aby byla pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně účinná. Princip optimalizace vychází z podstaty selhání léčby, které může být na podkladě farmakokinetického (FK) nebo farmakodynamického (FD) (5, 6).

Při FK selhání léčby nalézáme nízkou hodnotu TL, přitom ADA mohou být negativní, poté hovoříme o neimunitně zprostředkovaném FK selhání, nebo jsou ADA pozitivní, kdy se jedná o imunitně zprostředkované FK selhání. Důvodem neimunitně podmíněné nízké TL bývá vysoká clearance léčiva z organismu, daná jeho vysokou konzumpcí při těžkém zánětu, vysokým katabolickým stavem a vysokými ztrátami a-TNF α proteinů do střeva. Příčinou imunitně zprostředkovaného selhání je tvorba ADA, jejichž výskyt byl zaznamenán u všech podávaných biologik – chimérických, humanizovaných i plně humánních (7). ADA jsou buď neutralizující, kdy přímo blokují aktivitu léku, nebo non-neutralizující, kdy vytvářejí s lékem imunokomplexy, které jsou následně degradovány v retikuloendotelovém systému a snižují tak hladinu léku (8). Klinický význam mají pouze ty protilátky, které mají setrvalý výskyt. V 18 % se setkáváme i s tzv. přechodnými (transientními) ADA, které nemají pravděpodobně klinický význam. Současné podávání imunosupresiv snižuje výskyt ADA (9), který kolísá dle prací od 9 % do 63,5 % (10). Ukázalo se, že pacienti s relapsem při léčbě IFX s pozitivními ADA, kteří byli převedeni na adalimumab, taktéž ve 1/3 případů vyvinuli ADA proti druhému biologiku. U těchto nemocných bychom měli i po změně biologika monitorovat ADA a nasadit imunosupresiva s cílem snížit jejich výskyt (11).

U FD selhání bývají TL v terapeutickém rozmezí, proto se předpokládá, že v daném případě hrají hlavní roli v patogenezi nemoci jiné mediátory než TNF α (v případě primární neodpovědi) nebo v průběhu jejího trvání došlo ke změně hlavního patogenetického mechanismu (v případě sekundárního selhání).

V současné době se má za to, že biosimilární IFX a ADM se neliší od originálních léčiv farmakokinetikou, farmakodynamikou ani imunogenicitou (12–14).

Terapeutická hladina a protilátky proti infliximabu

Biologický poločas IFX, resp. TLI, závisí na mnoha faktorech – pohlaví, BMI, kombinační terapii s IMM, hladině albuminu, aktivitě zánětu, jeho ztrátách střevem a přítomnosti ADA (15–17). V současné době neexistuje žádná jasná mezní hodnota TL, která by vedla k jisté klinické odpovědi (18). Zdá se, že TL přímo koreluje s klinickou odpovědí (19). Bylo však také prokázáno, že nízké hladiny mohou vést k sekundárnímu selhání nebo produkci ADA (20).

Cílová hladina IFX je pravděpodobně závislá na fenotypu onemocnění a cíli, kterého chceme léčbou dosáhnout. Zatímco v případě lumenální choroby se terapeutické hladiny pohybují v rozmezí 5–10 mg/l, léčba perianální choroby vyžaduje hladiny vyšší (10–20 mg/l) (21–23).

Studie SONIC u CN ukázala, že existuje nepřímý vztah mezi současným podáváním AZA a rychlostí tvorby protilátek proti IFX (ATI). Výskyt ATI byl u pacientů na monoterapii IFX 14,6 %, zatímco u pacientů na kombinované terapii IFX + AZA 0,9 %. TLI byly vyšší u pacientů, kteří byli na kombinované terapii ve srovnání s monoterapií (3,5 mg/l vs. 1,6 mg/l; $p < 0,001$) a kombinovaná terapie byla spojena s častější remisí bez kortikosteroidů (24). Stejně výsledky přinesly i další studie týkající se vztahu ATI a relapsu (25, 26) a vztahu kombinované terapie a TLI (27). K podobným výsledkům, ale u UC, dospěla i studie SUCCESS (28).

Studie COMMIT hodnotila MTX v prevenci tvorby ATI u pacientů s aktivní CN léčených IFX (26). Obdobně jako AZA, tak i kombinační terapie s MTX v porovnání s monoterapií snižovala výskyt ATI (4,0 vs. 20,4 %; $p = 0,01$) a zvyšovala TLI (6,35 mg/l vs. 3,75 mg/l; $p = 0,08$), tato kombinace však neměla prokazatelný klinický benefit.

U ADA je užitečnější interpretovat titry protilátek než jenom jejich pozitivitu či negativitu. Detekce ADA je spojena s nízkou TL, ztrátou odpovědi a neefektivností intenzifikace (5, 29, 30). Nízké titry ADA mohou být překonány intenzifikací IFX (31). Rozmezí pro ADA je specifické pro každou analytickou metodu. Při jejich pozitivitě je vhodné provést kontrolní měření, zda titry klesají, což by svědčilo pro jejich možný transientní výskyt, v opačném případě by se jednalo o setrvalé ADA. Pokud jsou ADA pozitivní při dvou následujících měření v rozmezí 2 měsíců, bývají spojeny se ztrátou odpovědi (32, 33).

Velkým problémem TDM v klinické praxi je nepřítomnost univerzálně akceptovaného způsobu detekce a standardizace fyziologického rozmezí TL a ADA, což může vést k nesořadným až neporovnatelným výsledkům.

Základní přístupy k TDM

V současné době rozlišujeme 2 základní přístupy k monitorování farmakokinetiky. U tzv. **reaktivního TDM** (rTDM) měříme hladinu léku a výskyt ADA ve chvíli, kdy dochází k selhávání terapie, event. došlo k výskytu nežádoucí reakce na podaný lék, tedy reagujeme na uve- denou situaci. **Proaktivní TDM** (pTDM) znamená, že monitorujeme TL a ADA u pacientů v klinické remisii a léčbu optimalizujeme na základě jeho výsledků s cílem udržet remisii a zabránit sekundárnímu selhání léčby.

Indikace k TDM

Selhání terapie

V klinické praxi se můžeme setkat s několika formami selhání. Patří sem primární selhání (neodpovídavost na indukční terapii) a sekundární selhání (relaps v průběhu udržovací léčby), ale mezi selhání můžeme počítat i situaci, kdy pacient sice odpoví na terapii, ale nedosáhne klinické remise nebo jí dosáhne, ale nedojde u něj ke slizničnímu zhojení.

Neimunitně podmíněné FK selhání je charakterizováno nedostatečnou TL a absencí ADA. U těchto pacientů bývá výhodné zvýšit koncentraci původního a-TNF léku jeho intenzifikací. Intenzifikací v případě IFX lze provést následujícím způsobem: navýšením dávky z 5 na 10 mg/kg/infuzi nebo zkrácením intervalu mezi infuzemi z 8 týdnů na 6 nebo 4 týdny, případně kombinací obou postupů.

U imunitně zprostředkovaného FK selhání bývají nízké TL a pozitivní ADA. Tento typ selhání se zpravidla řeší výměnou (switch) biologik v rámci jedné terapeutické skupiny, např. IFX za ADM.

U FD typu selhání bývá TL v terapeutickém rozmezí a ADA negativní. V tomto případě se doporučuje záměna (swap) a-TNFa za lék z jiné terapeutické skupiny, který má jiný mechanismus účinku, např. IFX za vedolizumab nebo ustekinumab. U těchto pacientů by intenzifikace IFX či jeho změna v rámci jedné skupiny byla stejně efektivní jako jeho vysazení nebo symptomatická léčba, zatímco změna za biologikum jiné skupiny je pro pacienta přínosná (29, 31, 34, 36–40).

TDM v rámci indukční fáze biologické léčby

Měření TL a ADA se provádí zpravidla po indukční léčbě, nejčastěji ve 14., resp. 22. týdnu léčby, kdy u primárních non-respondérů rozliší, zda primární neodpovídavost je dána FK nebo FD selháním (41).

U respondérů na indukční léčbu roste s délkou trvání event. subterapeutické TL riziko vzniku ADA a sekundárního selhání (11, 15, 42–45). Úprava TL může snížit riziko vzniku ADA a sekundárního selhání. Většina ADA vzniká v průběhu prvního roku podávání a-TNFa (46, 47).

Papamichael et al prokázal, že vyšší TLI v 6. týdnu předpovídá slizniční hojení u UC ve 14. týdnu (48). Obdobných výsledků dosáhla i post hoc analýza studie ACCENT (44). Také čeští autoři, Bortlík et al, se touto problematikou zabývali a zjistili, že TLI nad 3 mg/l ve 14., resp. 22. týdnu pozitivně předpovídá setrvalou odpověď (49).

Vermeirová prokázala, že TLI < 4 mg/l ve 4. týdnu vykazovaly 81% pozitivní prediktivní hodnotu pro následnou tvorbu ATI, naopak hodnota TLI > 15 mg/l vykazovala 80% prediktivní hodnotu pro nepřítomnost ATI (50).

Indukční fáze léčby je v porovnání s udržovací léčbou spojena s větší clearancí léčiva (51). Studie prokázaly, že vyšší TL během indukční fáze léčby jsou spojeny s lepším terapeutickým efektem (41), např. TLI 12 mg/l ve 4. týdnu korelují s klinickou odpovědí a snižují riziko relapsu (52).

Infuzní reakce

ATI také přispívají ke vzniku akutní infuzní reakce a opožděné alergické reakce (34). V případě infuzní reakce a pozitivních ATI je doporučován switch.

Ukončení terapie AZA po roční kombinační terapii s IFX

Roblin et al doporučuje u nemocných v hluboké remisi (klinické i endoskopické), kteří jsou na combo terapii s TLI nad 5 mg/l, zvážit ukončení terapie AZA s cílem minimalizovat riziko nežádoucích účinků combo terapie (53). Již redukce dávky AZA na polovinu v combo terapii nesnižuje její účinnost, ale může zvýšit její bezpečnost (54).

Proaktivní monitorování

Jde o pravidelné měření TLI a ADA u pacientů v klinické remisi s cílem udržet ji a zabránit relapsu. Prospektivní studie TAXIT ani studie TAILORIX neprokázaly sice zásadní benefit pTDM vůči léčbě na základě klinických ukazatelů (21, 55), na druhou stranu přeci jenom pacienti léčení na základě TDM měli menší počet relapsů vyžadujících léčbu kortikoidy a léčba IFX byla méně přerušována. Také bylo zjištěno, že u pacientů s TLI nad 7 mg/l neměla deescalace dávky vliv na klinický stav pacientů. Ve studii TAXIT autoři měřili hladiny každých 6 měsíců s úpravou dávkování dle TLI.

Jiná, retrospektivní studie prokázala u pTDM nižší riziko sekundárního selhání, počtu hospitalizací, nutností chirurgických výkonů či vytvoření ADA (54). Pacienti v klinické remisi s terapeutickou TL by měli zůstat na stejné dávce. Zdá se, že u pacientů v klinické remisi se suprateapeutickou TL redukce dávky biologika nemá vliv na klinický stav pacienta (24, 57–59).

TDM bychom měli provést i před uvažovaným vysazením a-TNFa. Budou-li TL opakovaně velmi nízké až nedetekovatelné, pak remise nemusí být závislá na podávání a-TNFa (23), ale může být důsledkem přirozeného vývoje nemoci. Pokud léčbu ukončíme, mají tito pacienti nízké riziko relapsu (60–62). Biologická léčba by se však neměla přerušovat u pacientů s Crohnovou nemocí v klinické remisi, pokud mají vysoké riziko relapsu. To znamená, že mají potřebu kortikosteroidů, elevaci CRP, calprotectinu, přetrvává u nich slizniční nález, remise má krátké trvání, jsou po chirurgické resekcii a u kuřáků.

U pacientů v klinické remisi s rizikovými faktory relapsu a nízkou TL s negativními ADA, by měla být dávka eskalována (29,31), což může předejít ztrátě odpovědi (11, 15, 19, 37, 44, 45), pokud jsou ADA pozitivní, měli by podstoupit switch, event. swap (24, 32).

I když studie s pTDM jsou ve výsledcích diskrepantní, zdá se, že budoucnost půjde touto cestou (64, 65).

U dítěte před očkováním, které bylo exponováno a-TNFa intrauterinně

A-TNFa procházejí do konce 2. trimestru těhotenství placentou jen minimálně, transport však stoupá od 26. týdnu gravidity. Díky nevyzrálému retikuloendotelovému systému novorozenců dochází k jejich zpomalené clearance, hladiny u nich dosahují až 3násobku hodnoty v séru matky a mohou přetrvávat až 6–12 měsíců po porodu. U dětí matek exponovaných infliximabu je vhodné před očkováním dítěte změřit jeho hladinu (64).

Farmakoekonomika TDM

TDM nám pomáhá rozhodnout se mezi postupy – intenzifikací, změnou biologika v rámci stejné nebo jiné skupiny. U reaktivního TDM

studie prokázaly jeho signifikantní ekonomický přínos v porovnání s empirickým rozhodováním, nehledě na klinické dopady případné nevhodné optimalizace léčby (43, 57, 58, 67–69). V poslední době se objevují také studie, které naznačují cost-efektivnost pTDM (70).

Závěr

- Podstatou TDM je měření hladiny léčiva před jeho dalším podáním a detekce případných protilátek proti němu.
- Cílem je optimalizace léčby, aby byla bezpečná a zároveň maximálně účinná.
- V případě lumenální choroby IBD se terapeutické hladiny IFX pohybují v rozmezí 5–10 mg/l, léčba perianální choroby vyžaduje hladiny vyšší (10–20 mg/l).

LITERATURA

1. Konečný M, Ehrmann J. Pokroky v diagnostice a léčbě nespecifických střevních zánětů. *Vnitř Lék* 2014; 60: 625–629.
2. Bortlík M. Konvenční a biologická terapie idiopatických střevních zánětů. *Vnitř Lék* 2018; 64: 642–653.
3. Colombel JF, Feagan B, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring for inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2012; 18(2): 349–358.
4. Hrdlička L. Péče o IBD pacienty v terénní praxi. *Vnitř Lék* 2018; 64: 654–658.
5. Vande Castele N, Feagan BG, Gils A, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: current state and future perspectives. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16: 378.
6. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017; 153: 835–857.
7. Colombel JF, Feagan B, Sandborn WJ, et al. Therapeutic drug monitoring for inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2016; XXX: XXX–XXX.
8. Vande Castele N, Breynaert C, Vermeire S, et al. Incidence of acute severe infusion reactions to infliximab depends on definition used rather than assay. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 401–403.
9. Ungar B, Yavzori M, Fudim E, et al. Addition of immunomodulators can reverse antibody formativ an loss response in patients treated with adalimumab. *Gastroenterology* 2016; 150: S414.
10. Marits P, Landucci L, Sundin U, et al. Trough levels of infliximab and antibodies towards infliximab in kohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 881–889.
11. Brandse JF, Strik AS, Mould D, et al. Insufficient infliximab exposure predisposes to immunogenicity and enhanced clearance of infliximab in IBD. *DDW 2016*, oral presentation 695.
12. Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assay facilitates in clinical samples. *Inflam Bowel Dis* 2016; 22: 969–975.
13. Malíčková K, Ďuricová D, Bortlík M, et al. Serum infliximab trough levels: A comparison of free different immunoassays for monitoring of CT-P13 (infliximab) treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Biologicals* 2016; 44(1): 33–36.
14. Horin S, Vande Castele N, Schreiber S, et al. Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastro Hepatol* 2016; 14: 1685–1696.
15. Melmed GY, Irving PM, Jones, et al. Appropriateness of testing for anti-tumor necrosis factor agent and antibody concentrations and interpretation of results. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1302–1309.
16. Dotain I, Roy Y, Yanii H, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflam Bowel Dis* 2014; 20(12): 2247–2259.
17. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, et al. The association of tissue anti TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut* 2016; 65: 249–255.
18. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1248–1254.
19. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2014; 20: 1708–1713.
20. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104.

- Přidání imunosupresiva k IFX zvyšuje jeho hladinu a snižuje tvorbu antiinfliximabových protilátek.
- V současné době se nejčastěji TDM provádí při selhání terapie (reaktivní přístup), do budoucna se bude zřejmě více uplatňovat i proaktivní monitorování v období remise s cílem zabránit relapsu onemocnění.
- Při nízké hladině IFX a negativních protilátkách se léčba IFX intenzifikuje, při pozitivních protilátkách se provádí zpravidla switch – záměna za jiný a-TNF α , event. swap – záměna za biologikum s jiným mechanismem účinku. Je-li hladina IFX v době selhání terapie dostatečná, provádí se swap.
- Reaktivní monitorování farmakokinetiky je medicínsky i ekonomicky přínosné.

Práce podpořena SGS02/LF/2018-2019.

21. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 933–940.
22. Mitrev N, Kariyawasam V, Leong RW. Infliximab trough cut-off for perianal Crohn's disease: another piece of the therapeutic drug monitoring-guided infliximab dosing puzzle. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1279–1280.
23. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–834.
24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383–1395.
25. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohns disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601–608.
26. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. S1051 methotrexate for the prevention of antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: S167–S168.
27. Farrell RJ, Alshahi M, Jeen YT, et al. Interavenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohns disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 542–553.
28. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 392–400.
29. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1250–1256.
30. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 40–47.
31. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 522–530.
32. Leclerc M, Marotte H, Paul S, et al. Persistence of antibodies to infliximab for more than two months strongly predicts loss of response to infliximab in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2014; 10: (7 Suppl. 4).
33. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, et al. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2012; 18: 2209–2217.
34. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017; 153: 827–834.
35. Afif W, Loftus jr. EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1133–1139.
36. Strik AS, Bots SJ, D'Haens G, et al. Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016; 9: 429–439.
37. Ding NS, Hart A, de Cruz P Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 30–51.
38. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 1628–1640.

39. Minar P, Saeed SA, Afreen M, et al. Practical use of infliximab concentration monitoring in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 715–722.
40. Viola F, Civitelli F, Di Nardo G, et al. Efficacy of adalimumab in moderate-to-severe pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2566–2571.
41. Papamichael K, van Stappen T, Vande Castele N, et al. Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 543–549.
42. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, et al. Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1708–1713.
43. Ding NS, Hart A, de Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 30–51.
44. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut* 2014; 63: 1721–1727.
45. Amin A, Prosser C, Kroeker K, et al. Using infliximab trough levels and fecal calprotectin levels together to guide clinical decisions has the potential to improve outcomes in inflammatory bowel disease patients on maintenance infliximab therapy. *Gastroenterology* 2016; 150: S422.
46. Ungar B, Chowder Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014; 63: 1258–1264.
47. Steenholdt C, Frederiksen MT, Bendtzen K et al. Time course and clinical implications of development of antibodies against adalimumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2015; 50: 483–489.
48. Papamichael K, Vande Castele N, Billiet T, et al. Early therapeutic drug monitoring for prediction of short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis treated with infliximab. *Gastroenterology* 2015; 148: S848.
49. Bortlík M, Ďuricová D, Malíčková K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *JCC* 2013; 7: 736–743.
50. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007; 56: 1226–1231.
51. Papamichael K, Vande Castele N, Ferrante M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic window. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1510–1515.
52. Pariente B, de Chambrun GP, Krzysiek R, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 18: 1199–1206.
53. Roblin X, Williet N, Peyrin-Biroulet L. Thiopurine metabolism in the area of combination therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1496–1501.
54. Del Tedesco E, Paul S, Marotte H. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: A prospective study. *DDW* 2016, oral presentation 693.
55. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. OP029 Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptation of infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomised, multicentre trial (Tailorix). *ECCO*; 2016.
56. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, et al. Improved long term outcomes of patients with inflammatory bowel disease receiving proactive compared with reactive monitoring of serum concentrations of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1580–1588.
57. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014; 63: 919–927.
58. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2762–2770.
59. Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64: 1539–1545.
60. Flamant M, Roblin X. Could therapeutic drug monitoring of anti-TNF-alpha be useful to consider a de-escalation of treatment? *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1657–1660.
61. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63–70.
62. Papamichael K, Vande Castele N, Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1103–1110.
63. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 444–447.
64. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. GETAID. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 1343–1351.
65. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, et al. Proactive infliximab monitoring following reactive testing is associated with better clinical outcomes than reactive testing alone in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2018; 12: 804–810.
66. Bortlík M, Ďuricová D, Machková N, et al. Impact of anti-tumor necrosis factor alpha antibodies administered to pregnant woman with inflammatory bowel disease on long-term outcome of exposed children. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 495–501.
67. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Optimizing treatment with TNF inhibitors in inflammatory bowel disease by monitoring drug levels and antidrug antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1999–2015.
68. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Implications of infliximab treatment failure and influence of personalized treatment on patient-reported health-related quality of life and productivity outcomes in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2015; 9: 1032–1042.
69. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 654–666.
70. Negoescu DM, Enns EA, Swanhorst B, et al. Proactive vs reactive Therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: A cost-effectiveness analysis in a simulated cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 50: 1–9.

Heparínom indukovaná trombocytopenia a aktuálne možnosti liečby – prehľad literatúry

Juraj Sokol¹, František Nehaj², Juraj Chudej¹, Michal Mokáň², Marianna Kubašková³,
Martin Jozef Péč⁴, Jana Žolková¹, Ľubica Vadelová¹, Peter Galajda², Ján Staško¹

¹Klinika hematológie a transfuziológie, Národné centrum hemostázy a trombózy, JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

²1. interná klinika JLF UK a UK Martin, Slovenská republika

³Rádiologická klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

⁴JLF UK Martin, Slovenská republika

Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je nebezpečná, potenciálne smrteľná, imunologicky sprostredkovaná nežiaduca reakcia na nefrakcionovaný heparín, resp. menej často, na heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou. U časti pacientov s HIT pozorujeme rozvoj závažných trombotických komplikácií, ako je ischémia končatín a gangréna, zatiaľ čo u iných sa takéto komplikácie nerozvinú. Súčasné laboratórne diagnostické nástroje majú značné časové oneskorenie; teda pri klinickom podozrení na HIT by sa malo s liečbou začať okamžite. V tomto článku sa autori zameriavajú na rizikové faktory rozvoja HIT, klinickú prezentáciu, patofyziológiu, diagnostické princípy a liečbu.

Kľúčové slová: trombocytopenia, autoimunita, liečba, priame perorálne antikoagulanty.

Heparin induced thrombocytopenia and up to date options of treatment – review of literature

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a profoundly dangerous, potentially lethal, immunologically mediated adverse drug reaction to unfractionated heparin or, less commonly, to low-molecular weight heparin. Some patients with HIT develop serious thrombotic complications like limb ischemia and gangrene, while others may not develop such complications. Current laboratory diagnostic tools incur significant time delays before confirming HIT, therefore upon clinical suspicion, treatment of HIT should start immediately. In this review, the authors highlight heparin-induced thrombocytopenia's risk factors, clinical presentation, pathophysiology, diagnostic principles, and treatment.

Key words: thrombocytopenia, autoimmunity, treatment, direct oral anticoagulants.

Úvod

Heparín je dlhoročným osvedčeným antikoagulačným liekom. Napriek tomu, že znižuje mortalitu a morbiditu pri trombotických stavoch, jeho použitie je spojené aj so značnými problémami. Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT) je jedným z najbežnejších smrteľných nežiaducich účinkov liečby heparínmi (1). HIT je teda závažným protrombotickým stavom, ktorý sa vyskytuje pri nefrakcionovaných heparínoch (UFH), ale aj pri terapii heparínmi s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). Spojený je s 50% rizikom

rozvoja trombózy. Miera úmrtnosti je približne 20 % a približne 10 % pacientov má závažné pridružené následky, ako je napr. amputácia (1–3).

Klasifikácia

Existujú 2 typy HIT. Typ 1 je neimunologického pôvodu. Je spôsobený priamym vplyvom heparínu na trombocyty, ktoré aktivuje. Prvé klinické príznaky je možné pozorovať do 2 dní od prvej expozície heparínom. Počet trombocytov sa normalizuje bez potreby

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD., juraj.sokol@me.com

Klinika hematológia a transfuziológie JLF UK a UN, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e39–e46

Článek přijat redakcí: 16. 10. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 22. 3. 2020

ukončenia liečby heparínom. Typ 2 je imunitného pôvodu. Typicky sa vyskytuje do 4–10 dní od aplikácie heparínu. Pozoruje sa rozvoj protilátok. Zároveň sa významne zvyšuje riziko rozvoja trombotickej udalosti (1, 4, 5).

Incidencia, epidemiológia a rizikové faktory

Štúdie ukázali, že prevalencia HIT sa pohybuje v rozmedzí od 0,1 % do 5 % u pacientov, ktorí dostávajú heparín (6–9). Z týchto pacientov približne 25–50 % prekoná trombózu (10, 11). K parametrom, ktoré sú asociované z rozvojom HIT patrí:

- trvanie liečby heparínom,
- typ a podávaná dávka heparínu,
- indikácia terapie,
- pohlavie.

Trvanie liečby heparínom

Predĺžená expozícia heparínom (> 5 dní) je častým rizikovým faktorom rozvoja trombocytopénia, ako aj neskoršieho rozvoja HIT (12–14).

Typ a podávaná dávka heparínu

Podávanie UFH je spojené z 10-násobne vyšším rizikom rozvoja HIT v porovnaní s LMWH (15–19). Na druhej strane je fondapainux, ktorého podávanie je spojené len zriedkavo s rozvojom HIT (20). Navyše aj pôvod heparínu je asociovaný s rizikom rozvoja HIT. UFH hovädzieho pôvodu je spojený s vyšším rizikom rozvoja HIT v porovnaní s UHF pôvodom z ošípaných (12, 21). Terapeutická antikoagulačná dávka je spájaná

s väčším rizikom rozvoja trombocytopénie a HIT. Avšak aj nízka dávka heparínu môže viesť k tvorbe protilátok spájaných s HIT.

Indikácia terapie

Chirurgickí pacienti (obzvlášť ortopedickí a kardiochirurgickí), ako aj pacienti po traume majú vyššie riziko rozvoja HIT (1–5 %) ako pacienti hospitalizovaní na interných oddeleniach (< 1 %) (22, 23).

Pohlavie

Ženy majú asi 2x vyššie riziko rozvoja HIT v porovnaní s mužmi (24, 25).

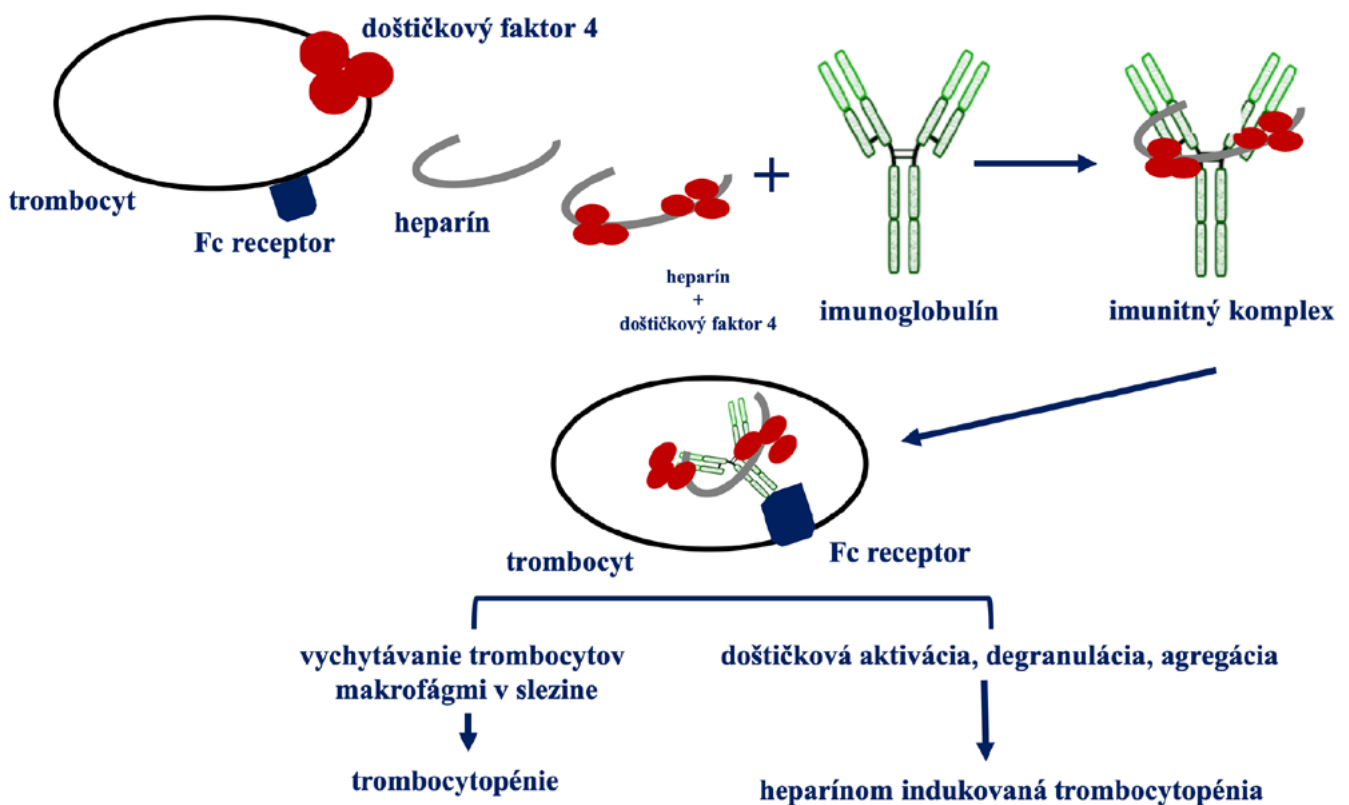
Patofyziológia: antigén, protilátky a mechanizmus trombózy

HIT je spôsobená protilátkami, ktoré rozpoznávajú komplex doštičkového faktora 4 (PF4) a heparínu (26).

Komplex PF4/heparín

PF4 je pozitívne nabitý proteín, ktorý je uskladnený v α -granulách trombocytov. Tento proteín je uvoľňovaný vo veľkých množstvách v mieste aktivácie trombocytov. Uvoľnení PF4 sa viaže na negatívne nabité glykosaminoglykány (GAGs), ktoré sú súčasťou najbližšej endotelovej bunky. PF4 tak vytesňuje viazaný antitrombín a spôsobuje vznik lokálneho protrombotického prostredia. PF4 má voči heparínu vyššiu afinitu v porovnaní s inými GAGs (heparín > heparan sulfát > dermatán sulfát > chondroitín 6-sulfát > chondroitín 4-sulfát) (26).

Obr. 1. Zjednodušený patofyziologický model heparínom indukovanej trombocytopénie



Heparín je schopný aktivovať trombocyty priamo prostredníctvom väzby na integríny. V tomto prípade integríny slúžia ako receptory pre heparín. Najmä integrín β III. Táto interakcia zvyšuje adhézne vlastnosti trombocytov a zároveň dochádza ku uvoľneniu PF4. PF4 sa viaže na cirkulujúci heparín, ale aj na heparan sulfát, ktorý sa nachádza na endotelových bunkách. Vzniká teda komplex, ktorý spúšťa tvorbu protilátok prevažne typu IgG (9–11).

Protilátky

Dôležité si je hlavne uvedomiť, že ku tvorbe protilátok voči komplexu PF4/heparín dochádza oveľa častejšie ako ku klinickej manifestácii trombocytopenie alebo trombózy. Incidencia tvorby protilátok je pri podávaní UFH 8–17 % (27) a pri LMWH 2–8 % (28).

Voľné IgG protilátky sa špecificky viažu na doštičkový receptor Fc ($Fc\gamma$ IIA). To vedie ku doštičkovej aktivácii.

Mechanizmus trombózy

Hlavným bunkovým cieľom protilátok sú trombocyty, ktoré exprimujú vyššie spomenutý receptor $Fc\gamma$ IIA. Väzba protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor vyvolá aktiváciu trombocytov prostredníctvom intracelulárnej signalizácie cez tyrozínkinázu Syk a uvoľnenie prokoagulačných mikročastíc. Čím viac väzieb protilátok na $Fc\gamma$ IIA receptor existuje, tým je intenzívnejšia aktivácia trombocytov (26).

Protilátky naviazané na endotel sú rovnako schopné interagovať s $Fc\gamma$ IIA receptorom na trombocytoch. Dochádza tak ku agregácii trombocytov priamo na endotelových bunkách (26).

Zjednodušený model HIT je na Obr. 1 (6).

Klinická prezentácia

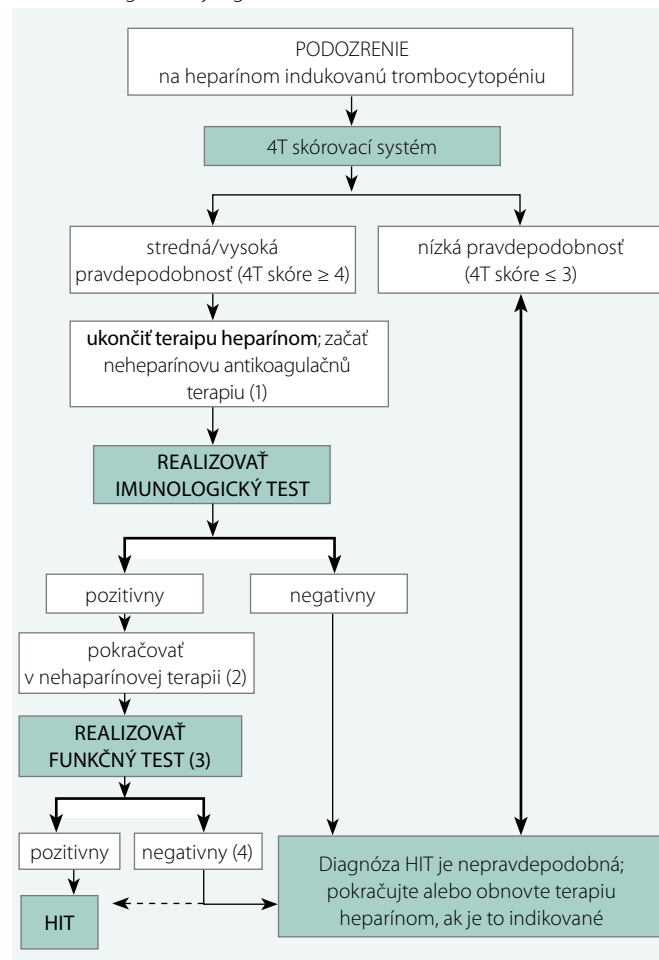
Hlavným klinickým prejavom HIT je trombocytopenia. Po expozícii heparínom počet trombocytov rýchlo klesá, niekedy o 50 a viac percent oproti východiskovej hodnote. Počet trombocytov teda klesne pod $150 \times 10^9/l$; medián počtu trombocytov u pacientov s HIT je $55 \times 10^9/l$ (29). Z hľadiska rýchlosti nástupu trombocytopenie rozlišujeme 3 vzory HIT, a to rýchly, typický a oneskorený. Skoro 60 % pacientov má typický nástup; počet trombocytov klesne do 5–10 dní od expozície heparínom. V 30 % je nástup rýchly, teda okamžite po expozícii heparínom (29, 30). Táto rýchla reakcia je výsledkom už predchádzajúcej expozície heparínom (< 100 dní od posledného podania). Prítomné sú teda už pre-existujúce protilátky (29). Ostatní pacienti vykazujú oneskorený nástup. V priemere sa HIT rozvinie do 9,2 dní. Avšak príznaky HIT sa môžu objaviť aj po 3 týždňoch od prvej expozície heparínom (6, 29).

Osobitnú pozornosť si vyžadujú pacienti, ktorí absolvovali chirurgický zákrok. Títo vykazujú bimodálny profil poklesu trombocytov. Prvý pokles trombocytov sa zvyčajne objaví do 5–6 dní od operácie (6, 29). Druhé zníženie počtu trombocytov je obvyčajne spojené s rozvojom HIT (31–36). Dôležité je si však uvedomiť, že ošetrojúci lekár musí vychádzať z pooperačného počtu trombocytov.

Pre HIT je teda typická trombocytopenia. Je preto paradoxné, že toto ochorenie je zároveň spojené s protrombotickou poruchou (6). Môže to viesť k devastujúcim arteriovým a venóznym trombó-

zam, vrátane pľúcnej embólie, mezenterálnej ischémie, ischémii končatín, akútneho infarktu a náhlej cievnej mozgovej príhody (6, 8, 37). Venózne príhody sú častejšie ako arteriové u pacientov s HIT. Výnimku tvoria pacienti s HIT po cievnych a kardiochirurgických zákrokoch. U týchto pacientov sa arteriové a venózne trombózy vyskytujú s rovnakou frekvenciou (38).

Obr. 2. Diagnostický algoritmus HIT



HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

(1) ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému, nemá inú indikáciu na antikoagulačnú liečbu a podľa úsudku ošetrojúceho lekára má vysokú pravdepodobnosť krvácajúcich komplikácií – odporúča sa terapia skôr v profylaktických dávkach ako v terapeutických; ak má pacient strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a podľa úsudku ošetrojúceho lekára nemá vysoké riziko krvácajúcich komplikácií – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu; v prípade vysokej pravdepodobnosti rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému – odporúča sa podávanie terapeutických dávok neheparínu.

(2) u všetkých pacientov so strednou/vysokou pravdepodobnosťou rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a pozitívnym imunologickým testom, vrátane tých, ktorí dostávajú profylaktickú dávku neheparínu – odporúča sa zahájiť/pokračovať v terapeutickom dávkovaní neheparínu.

(3) v prípade nedostupnosti funkčného testu musí byť rozhodnuté len na základe 4T skórovacieho systému a výsledkov imunologického testu. Funkčný test nie je nevyhnutný u pacientov, u ktorých je vysoká pravdepodobnosť rozvoja HIT podľa 4T skórovacieho systému a tiež pri vysokej pozitívite imunologického testu.

(4) veľká časť pacientov s negatívnym výsledkom funkčného testu nemá HIT. Výsledok je však závislý od typu použitého funkčného testu a od skúsenosti laboratória; falošne negatívne výsledky sú teda možné. Preto sa u niektorých pacientov s negatívnym funkčným testom môže zvážiť diagnóza HIT, najmä ak má pacient vysokú pravdepodobnosť HIT podľa 4T skórovacieho systému alebo pri silne pozitívnom imunologickom teste.

Tab. 1. Post-CPB skórovací systém

Premenná	Klinický scenár	Body
počet trombocytov	Prípada A (počet trombocytov sa obnovuje po CPB a až následne začne klesať > 4 dni po CPB)	2
	Prípada B (trombocytopenia sa objaví ihneď po CPB a perzistuje viac ako 4 dni bez známk regenerácie)	1
čas od CPB po podozrenie na HIT	≥ 5 dní	2
	< 5 dní	0
čas trvania CPB	≤ 118 min	1
	> 118 min	0
Celkové skóre: ≥ 2 body = vysoká pravdepodobnosť HIT; < 2 body = nízka pravdepodobnosť HIT		
HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia, CPB – kardiopulmonálny bypass		

Klinické skórovacie systémy

Nakoľko diagnostika HIT je časovo veľmi náročná boli vypracované skórovacie systémy na predpovedanie pravdepodobnosti prítomnosti HIT. K týmto skórovacím systémom patrí:

- HIT Expert Probability Score (HEP), ktorý bol vypracovaný Cukerom (31),
- post-CPB skórovací systém vypracovaný Lillo-Le Louëtom (34),
- 4 T skórovací systém vypracovaný Warkentinom (39, 40).

HEP systém bol vypracovaný na základe odporúčania 26 expertov. Má vysokú senzitivitu (100 %) a špecifitu (60 %). Problémom je, že premenné požadované týmto systémom nemusia byť vždy ľahko dostupné. Druhý skórovací systém bol vypracovaný pre pacientov po kardiopulmonálnom bypasse (CPB), pozri Tab. 1.

Široko používaným skórovacím systémom je, tzv. 4 T klinický systém, pozri Tab. 2. 4 T skórovací systém má vysokú negatívnu prediktívnu schopnosť. Je preto preferovanou metódou vylúčenia diagnózy HIT. Pozitívna prediktívna schopnosť je veľmi variabilná (10–20 % pre strednú pravdepodobnosť rozvoja HIT a 40–60 % pre vysokú pravdepodobnosť rozvoja HIT). Preto v prípade strednej a vysokej pravdepodobnosti by mali pacienti absolvovať laboratórne vyšetrenia (6).

Zároveň si treba pamätať, že pri podozrení na HIT je pravdepodobnosť tejto diagnózy po použití UFH väčšia ako LMWH (až 10x), viac po intravenóznom ako subkutánnom podaní, pri dlhšom trvaní heparinoterapie, viac u chirurgických ako ostatných pacientov (najmä kardiokirurgia a ortopédia), skôr u žien ako u mužov (41).

Laboratórna diagnostika

Laboratórne testy je potrebné vykonať v prípade podozrenia na HIT. V súčasnosti máme k dispozícii 2 triedy testov, a to imunologické (antigénne) a funkčné (doštičková aktivácia). Vo všeobecnosti sa dá povedať, že tieto testy identifikujú rôzne kroky v patofyziologickom rozvoji HIT. Imunologické testy detegujú iniciálnu imunitnú odpoveď. Funkčné testy sa zameriavajú na detekciu aktivácie trombocytov (6).

Imunologické testy

Sú založené na princípe ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) alebo na aglutinácii gélových častíc PaGIA (particle gel assay). Používané sú tiež testy s bočným tokom LFIA (lateral flow immunoassays), chemiluminiscenčné testy a testy latexovej aglutinácie LAA (latex agglutination assays) (41, 42). Potenciálnou nevýhodou týchto testov môže byť detekcia prítomnosti klinicky nevýznamných protilátok (neaktivujú krvné doštičky). Preto ďalším krokom v diagnostike HIT je realizácia funkčných testov (1).

Funkčné testy

K štandardným funkčným testom patrí:

- agregácia trombocytov indukovaná heparínom (heparin induced platelet activation assays – HIPA),
- test uvoľňovania sérotonínu z trombocytov (serotonin release assays – SRA),
- test za použitia prietokovej cytometrie, HIT Alert[®].

Test HIPA je rýchly (2–3 hod), jednoduchý a lacný, ale je menej senzitívny ako SRA (len 30–50 %). SRA predstavuje zlatý štandard pre laboratórne potvrdenie diagnózy, je však dostupný len v centrách zaoberajúcich sa výskumom HIT. Princíp testu je veľmi jednoduchý. Sérum pacienta sa inkubuje s darcovskými trombocytmi, ktoré obsahujú radioaktívny ¹⁴C. Inkubácia prebieha pri rôznych koncentráciách heparínu. Protilátky prítomné v sére pacienta sa viažu a aktivujú darcovské trombocyty. Následne dochádza k uvoľneniu rádioaktívne značeného serotonínu z granúl trombocytov. Očakáva sa, že pozitívny SRA test uvoľní > 20 % ¹⁴C-serotonínu, v prípade zmiešania patientského séra a nízkej dávky heparínu. Navyše testom sa musí preukázať závislosť uvoľňovania ¹⁴C-serotonínu od dávky heparínu. Jeho senzitivita je 90–98 %, špecifita 95 % (3). Na Slovensku je z funkčných testov dostupný test s použitím prietokovej cytometrie, tzv. „HIT Alert“ (Klinika hematológie a transfuziológie v Martine) (1,41,43).

Diagnostický algoritmus HIT je znázornený na Obr. 2 (44).

Liečba

V prípade, že 4 T skórovací systém preukáže strednú alebo vysokú pravdepodobnosť HIT, musíme okamžite ukončiť liečbu heparínom a odstrániť katétre preplachnuté heparínom. Zároveň je potrebné zahájiť neheparínovú antikoagulačnú terapiu v rámci prevencie rozvoja trombózy.

Všetky liečebné možnosti sú zhrnuté v Tab. 3 (44).

Existujú dve skupiny neheparínových antikoagulancií: priame inhibítory trombínu a nepriame inhibítory F Xa. K priamym inhibítorm trombínu patrí argatroban a bivalirudín. Podávajú sa intravenóznou infúziou, vyžadujú monitorovanie APTT, nie sú registrované v Slovenskej republike. K nepriamym inhibítorm F Xa patrí danaparoid a fondaparinux. Danaparoid nie je registrovaný v SR. V našich podmienkach je teda dostupný len fondaparinux. Podáva sa subkutánne raz denne, dávka sa upravuje podľa hmotnosti (< 50 kg = 5 mg; 50–100 kg = 7,5 mg; > 100 kg = 10 mg). Hoci nie je schválený na liečbu HIT, je široko používaný, nevyžaduje monitorovanie. Štúdie potvrdzujú, že je rovnako účinný ako lieky schválené na liečbu HIT (41, 45–47). Je kontraindikovaný pri

Tab. 2. 4T skórovací systém

Klinický príznak	Skóre		
	2 body	1 bod	0 bodov
trombocytopenia	maximálny pokles o 20–100 × 10 ⁹ /l alebo > 50% pokles z pôvodnej hodnoty	maximálny pokles o 10–19 × 10 ⁹ /l alebo 30–50% pokles z pôvodnej hodnoty	maximálny pokles < 10 × 10 ⁹ /l alebo < 30% pokles z pôvodnej hodnoty
čas rozvoja trombocytopenie (timing)	5.–10. deň alebo ≤ 1 deň v prípade nedávnej expozície heparínom	> 10. deň alebo nejasné načasovanie	≤ 1. deň (neexistuje dôkaz o nedávnej expozícii heparínom)
trombóza/iné	dokázaná trombóza, kožná nekróza alebo akútna systémová reakcia po intravenózne aplikácii bolusu heparínu	progredujúca, rekurentná alebo klinicky nemá trombóza, erytematózne kožné lézie	neprítomná
iná príčina (other)	Bez zjavnej inej príčiny	možná	istá

Celkové skóre: 6–8 bodov = vysoko pravdepodobná HIT; 4–5 bodov = stredná pravdepodobnosť HIT; 0–3 body = nízka pravdepodobnosť HIT

HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

Tab. 3. Liečebné možnosti pri HIT

Liečivo	Dávkovanie	Laboratórny monitoring
Argatrobán	Bolus: nie je potrebný Kontinuálna infúzia: normálne orgánové funkcie → 2 µg/kg/min pečeňové poškodenie → 0,5-1,2 µg/kg/min srdcové zlyhávanie, anasarka, stav po kardiochirurgickom zákroku → 0,5-1,2 µg/kg/min	hodnota APTT = 1,5-3-násobok normálnej hodnoty
Bivalirudín	Bolus: nie je potrebný Kontinuálna infúzia: Normálne orgánové funkcie → 0,15 mg/kg/hod Renálne alebo pečeneňové poškodenie → potrebná je redukcia dávky	hodnota APTT = 1,5-2,5-násobok normálnej hodnoty
Danaparoid	Bolus: < 60 kg → 1 500 jednotiek 60–75 kg → 2 250 jednotiek 75–90 kg → 3 000 jednotiek > 90 kg → 3 750 jednotiek Následne intravenózna infúzia: 400 jednotiek/hod počas 2 hod, ďalej 300 jednotiek/hod počas 2 hod Udržiavacia infúzia: normálne renálne funkcie → 200 jednotiek/hod renálna dysfunkcia → 150 jednotiek/hod	anti-Xa aktivita korigovaná pre danaparoid 0,5–0,8 jednotiek/ml
Fondaparinux¹	< 50 kg → 5 mg denne 50–100 kg → 7,5 mg denne > 100 kg → 10 mg denne	nie je potrebný
Apixaban¹	HIT s trombózou: 10 mg 2-krát denne počas 1. týždňa, následne 5 mg 2-krát denne HIT bez trombózy: 5 mg 2-krát denne do normalizácie počtu trombocytov	nie je potrebný
Dabigatran¹	HIT s trombózou: 150 mg 2-krát denne po → 5 dňovej liečbe parenterálnym neheparínom HIT bez trombózy: 150 mg 2-krát denne po normalizácii počtu trombocytov	nie je potrebný
Rivaroxaban¹	HIT s trombózou: 15 mg 2-krát denne počas troch týždňov, následne 20 mg denne HIT bez trombózy: 15 mg 2-krát denne po normalizáciu počtu trombocytov	nie je potrebný

HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia

¹ neexistuje dostatok údajov pre terapiu HIT; dávkovanie vychádza zo štúdií liečby tromboembolizmu; potrebné sú klinické štúdie zamerané na HIT

závažnom renálnom poškodení. Možno ho použiť aj u tehotných, neprechádza placentou (41).

Liečba priamymi perorálnymi antikoagulanciami (DOAK) je atraktívnou liečebnou možnosťou liečby HIT z viacerých príčin (48, 49). Po prvé, neexistuje tu potenciálna imunologická interakcia medzi DOAK-mi a protilátkami, ktoré sú produkované pri HIT (50, 51). Po druhé, DOAK majú rýchly nástup účinku a nespôsobujú redukciiu aktivity proteínu C. Znamená to, že liečba DOAK-mi je veľmi užitočná hlavne v akútnej fáze HIT (52). Po tretie, liečba DOAK-mi

by mala byť po obnove počtu trombocytou účinnou terapiou aj pri potrebe dlhodobej antikoagulačnej liečby. Z toho vyplýva, že odpadá nutnosť prechodu na vitamín K dependentného antagonistu (VKA) (53). V súčasnosti existuje len jedna prospektívna štúdia, do ktorej boli zaradení pacienti so sérologicky verifikovanou HIT. Ako antikoagulačný liek bol podávaný rivaroxaban (54). Táto štúdia bola však predčasne ukončená pre pomalý nábor pacientov. Avšak v roku 2017 boli publikované postštúdiové výsledky, do ktorých bolo zaradených väčšie množstvo pacientov. Pacienti s HIT boli

Tab. 4. Prehľad publikovaných kazuistík o HIT liečenej DOAK-mi (54, 56–65)

Prvý autor	Kunk P.	Ng H.J.	Linkis L.A.	Mirdama-di A.	Hantson P.	Sartori M.	Larsen P.B.	Sharifi M.	Abouchakra L.	Koplovic I.
Počet pacientov	11	3	12	1	1	1	1	22	1	1
Priemerný vek	N/A	58	N/A	67	36	68	72	72	53	67
Počet mužov	N/A	2	N/A	0	1	1	0	15	1	1
Použitý DOAK										
rivaroxaban	2	3	12	0	1	1	0	11	1	1
edoxaban	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
dabigatran	0	0	0	1	0	0	0	6	0	0
apixaban	9	0	0	0	0	0	1	5	0	0
DOAK podavaný až po non-heparínovej liečbe	11	0	6	0	1	1	0	22	0	1
DOAK ako primárna liečba	0	3	6	1	0	0	1	0	1	0
Mortalita										
Mortalita súvisiaca s HIT alebo krvácaním	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Iná príčina úmrtia	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0
Charakteristika liečby										
Trvanie antikoagulácie	1–18 mesiacov	2,5–15 mesiacov	30 dní	10 dní	> 21 dní	3 mesiace	3,5 mesiaca	3–6 mesiacov	neuveďené	neuveďené
Obnova počtu trombocytov	neuveďené	5–18 dní	priemerne 9 dní	„niekoľko“ dní	12 dní	6 dní	10 dní	neuveďené	neuveďené	neuveďené

DOAK – priame perorálne antikoagulanciá, HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia, N/A – nedá sa aplikovať

Tab. 5. Rozdelenie trombocytopenie z hľadiska etiopatogenézy

Neimunologicky podmienené	Imunologicky podmienené	Hereditárne
Pseudotrombocytopenia Aplastická anémia Hemolyticko-uremický syndróm Tromboticko-trombocytopenická purpura Cyklické trombocytopenie Trombocytopenie sprevádzajúce: <ul style="list-style-type: none"> ■ abúzus alkoholu ■ aplikáciu niektorých liekov ■ extrakorporálnu cirkuláciu ■ hemolýzu ■ hemorágiu ■ hypotermiu ■ infekciu ■ infiltráciu kostnej drene nádorovými bunkami ■ myelosupresiu ■ paroxyzmálnu nočnú hemoglobínúriu ■ ťažký nedostatok sérového železa ■ splenomegáliu ■ konzumpčné koagulopatie ■ karenciu vitamínov 	ITP Evansov syndróm Izoimúna neonatálna trombocytopenia Potransfúzna purpura Medikamentózne indukovaná trombocytopenia Heparínom indukovaná trombocytopenia Imúna trombocytopenia pri <ul style="list-style-type: none"> ■ autoimúnnych ■ lymfoproliferatívnych ochoreniach ■ infekciách ■ „graft versus host disease“ 	Fanconiho syndróm Amegakaryocytová trombocytopenia Wiskottov-Aldrichov syndróm Mayova-Hegglinova anomália Bernard-Soulierov syndróm Von Willebrandov syndróm

ITP – imúna trombocytopenia

zaradení do 2 skupín. Skupinu A tvorili pacienti (n = 25) s HIT, ktorí dostávali rivaroxaban v čase stanovenia diagnózy (primárna liečba). Skupinu B tvorili pacienti (n = 21) s HIT, ktorí dostávali rivaroxaban až po predchádzajúcej terapii non-DOAK/non-heparínovým antikoagulačným liekom. Trombóza sa vyskytla u 1 zo 46 pacientov (2,2 %; 95% CI 0,4–11,3 %). Išlo o pacienta zo skupiny A. Veľké krvácanie nebolo počas štúdie pozorované (55). V Tab. 4 je zoznam publikovaných kazuistík pacientov s HIT, ktorí boli liečení DOAK-mi (54, 56–65). Celkovo ide o 54 pacientov (priemerný vek 68,4 rokov; 68 % muži), pričom 94 % z nich malo laboratórne potvrdenú HIT.

Najčastejšie používaný DOAK-om bol rivaroxaban (59 %), ďalej nasleduje apixaban (28 %) a dabigatran (13 %). Celkovo 78 % pacientov dostávalo v čase stanovenia diagnózy HIT non-heparínový liek, a to argatroban, bivalrudín alebo fondaparinux. 22 % pacientov dostávalo v čase stanovenia diagnózy hneď DOAK. Z celkového počtu pacientov (n = 54) sa pozorovala progresia trombózy v čase podávania DOAK len u jedného pacienta (trombóza asociovaná s centrálnym venóznym katétrom). Klinicky významné krvácanie bolo hlásené u 3 pacientov. Nebolo hlásené žiadne úmrtie v dôsledku krvácajúcich komplikácií.

Diferenciálna diagnostika trombocytopenie

Nepravá trombocytopenia

Pseudotrombocytopenia – agregácia trombocytov in vitro vo vzorke krvi odobratej do EDTA. Je spôsobená väzbou prirodzenej protilátky (aglutinínu) na epitop integrínu GPIIb/IIIa, exponovaného v prítomnosti EDTA, ktorá z integrínu odstraňuje ióny vápnika. Protilátka sa na druhej strane nešpecificky viaže na FcγRIII receptor trombocytov. V tomto prípade je potrebné zopakovať odber krvi do iného antikoagulačného roztoku, napr. citrátu (66).

Hemodilúcia – zvýšenie objemu plazmy pri normálnom objeme cirkulujúcich trombocytov (napr. pri hyperhydratácii, hyperproteínemii, retencii tekutín a pod.). Vzniká aj po veľkom krvácaní s masívnou náhradou objemu krvnými derivátmi neobsahujúcimi trombocyty (trauma, operácia). Naopak, hemokoncentrácia pri dehydratácii, hypoproteínemii a pri forsírovanej diuréze môže prítomnú trombocytopeniu maskovať (66).

Výrazná splenomegália – niektoré trombocytopenie pri splenomegálii sú vlastne tiež nepravými (zvýšený lienálny pool trombocytov a hemodilúcia) (66).

Mikroangiopatické hemolytické anémie

Inou skupinou ochorení, kde sa môže vyskytovať trombocytopenia pri súčasne fyziologických hodnotách ostatných parametrov hemogramu, sú mikroangiopatické hemolytické anémie (TTP a HUS). Typickým nálezom je prítomnosť schistocytov v nátere periférnej krvi (66).

Vrodená trombocytopenia

V prípade izolovanej trombocytopenie pri normálnych ostatných parametroch hemogramu je nutné vylúčiť aj vrodenú trombocytopeniu (66).

LITERATÚRA

- Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. *Glob Cardiol Sci Pract* 2018; 2: 1–13.
- Arnold DM, Kelton JG. Heparin induced thrombocytopenia: an iceberg rising. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 988–990.
- Warkentin TE, Sheppard J-AI, Heels-Ansdell D, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest* 2013; 144: 848–858.
- Kanaan AO, Al-Homsi AS. Heparin-induced thrombocytopenia: Pathophysiology, diagnosis, and review of pharmacotherapy. *J Pharm Pract* 2009; 22: 149–157.
- Greinacher A, Levy JH. HIT happens: diagnosing and evaluating the patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2008; 107: 356–358.
- Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Comprehensive Clinical Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2519–2532.
- Battistelli S, Genovese A, Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am J Surg* 2010; 199: 43–51.
- Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 579–583.
- Sachais BS, Rux AH, Cines DB, et al. Rational design and characterization of platelet factor 4 antagonists for the study of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 5955–5962.
- Szokol JW. Heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 14: 73–74.
- Walenga JM, Jeske WP, Messmore HL. Mechanisms of venous and arterial thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: (Suppl. 1):13–20.
- Cuker A, Cines DB. How I treat heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2012; 119: 2209–2218.
- Crespo EM, Oliveira GBF, Honeycutt EF, et al. for the CATCH Registry Investigators. Evaluation and management of thrombocytopenia and suspected heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized patients: the Complications After Thrombocytopenia Caused by Heparin (CATCH) registry. *Am Heart J* 2009; 157: 651–657.
- Kato S, Takahashi K, Ayabe K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: analysis of risk factors in medical inpatients. *Br J Haematol* 2011; 154: 373–377.

Sekundárna trombocytopenia

Ochorenia krvotvorného systému – aplastická anémia, deficitné anémie (vitamín B12, kyselina listová, železo), dyserytroetické anémie, myelodysplastický syndróm (MDS), hemolytické anémie, leukémie, myeloproliferatívne ochorenia, lymfómy a myelómy, infiltrácia kostnej drene nádorovým procesom (66).

Poškodenie fyzikálne, chemické, radiačné (66).

Ochorenia sleziny – kongestívne, infekčné, neoplázie (66).

Rôzne príčiny

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIK), urémia, aloimunitárna, alergia a iné.

V tab. 5 sa nachádza prehľadné rozdelenie trombocytopenií z hľadiska etiopatogenézy (66).

Záver

HIT je zriedkavou, ale závažnou komplikáciou liečby heparínom. Z dôvodu vysokej morbidita a mortality je dôležité na túto komplikáciu myslieť. Trombocytopenia môže teda predstavovať včasné varovanie, ktoré si vyžaduje ďalšie sledovanie od lekára. Zvýšená obozretnosť môže diagnózu potvrdiť už v skorej fáze. Následne začatá alternatívna antikoagulačná terapia vedie k zníženiu morbidita a mortality na toto ochorenie (67–69).

Táto práca bola podporená grantami VEGA 1/0187/17 a APVV-17-0054.

- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–2715.
- Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61: 77–90.
- Visentin GP, Malik M, Cyganiak KA, et al. Patients treated with unfractionated heparin during open heart surgery are at high risk to form antibodies reactive with heparin: platelet factor 4 complexes. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 376–383.
- Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. for the BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005; 106: 3049–3054.
- Warkentin TE. Fondaparinux: does it cause HIT? Can it treat HIT? *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 567–581.
- Francis JL, Palmer GJ III, Morooso R, et al. Comparison of bovine and porcine heparin in heparin antibody formation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 17–22.
- Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1165–1176.
- Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit Care Clin* 2011; 27: 805–823.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
- Warkentin TE, Sheppard JAI, Sigouin CS, et al. Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2006; 108: 2937–2941.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017; 129: 2864–2872.
- Amiral J, Peynaud-Debayle E, Wolf M, et al. Generation of antibodies to heparin-PF4 complexes without thrombocytopenia in patients treated with unfractionated or low-molecular-weight heparin. *Am J Hematol* 1996; 52: 90–95.
- Warkentin TE, Sheppard JA, Horsewood P, et al. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000; 96: 1703–1708.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286–1292.

30. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2121–2131.
31. Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin-induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2642–2650.
32. Pouplard C, May MA, Regina S, et al. Changes in platelet count after cardiac surgery can effectively predict the development of pathogenic heparin-dependent antibodies. *Br J Haematol* 2005; 128: 837–841.
33. Nuttall GA, Oliver jr. WC, Santrach PJ, et al. Patients with a history of type II heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis requiring cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective observational case series. *Anesth Analg* 2003; 96: 344–350.
34. Lillo-Le Louët A, Boutouyrie P, Alhenc-Gelas M, et al. Diagnostic score for heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1882–1888.
35. Shantsila E, Lip GYH, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest* 2009; 135: 1651–1664.
36. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330–1335.
37. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgrad Med J* 2007; 83: 575–582.
38. Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006; 355: 809–817.
39. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–765.
40. Warkentin TE, Roberts RS, Hirsh J, et al. An improved definition of immune heparin-induced thrombocytopenia in postoperative orthopedic patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2518–2524.
41. Lazúr J. Heparínom indukovaná trombocytopenia. *Interná med* 2019; 19: 51–54.
42. Kubisz P, Hollý P, Staško J. Heparínom indukovaná trombocytopenia. In: Štvrtinová V et al. *Venózný tromboembolizmus*. Bratislava: SAP, 2018, 388 s.
43. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, et al. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449–1459.
44. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018; 2: 3360–3392.
45. He Y, He H, Liu D, et al. Fondaparinux in a critically ill patient with heparin-induced thrombocytopenia. *Medicine* 2018; 97: 37.
46. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 678–683.
47. Al-Eidan FAS, Alrawkan S, Alshammary H, et al. Comparison of argatroban and fondaparinux for the management of patients with isolated heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Hematol* 2018; 47: 12.
48. Skelley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 42: 172–178.
49. Sokol J, Nehaj F, Mokán M, et al. *Nové perorálne antikoagulantia*. Martin: Osveta. 2018. s. 266.
50. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, et al. Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – has potential for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2008; 143: 92–99.
51. Walenga JM, Prechel M, Hoppensteadt D, et al. Apixaban as an alternate oral anticoagulant for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 482–487.
52. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Design of the rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 485–492.
53. Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, et al. Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood* 2016; 128: 3043–3051.
54. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Abstract number 3468 Rivaroxaban for Treatment of Suspected or Confirmed Heparin-Induced Thrombocytopenia Study. American Society of Hematology 57th annual meeting Orlando FL, 2016.
55. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood* 2017; 130: 1104–1113.
56. Shatzel JJ, Crapster-Pregont M, Deloughery TG. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. A systematic review of 54 reported cases. *Thromb Haemost* 2016; 116: 397–400.
57. Kunk P, Macik BG, Brown J. Abstract number 3547 Non-Warfarin Oral Anticoagulants in Heparin-Induced Thrombocytopenia. American Society of Hematology 57th annual meeting Orlando FL, 2015.
58. Ng HJ, Than H, Teo EC. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 205–207.
59. Mirdamadi A. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, can be a life-saving treatment in heparin-induced thrombocytopenia. *ARYA Atheroscler* 2013; 9: 112–114.
60. Hantson P, Lambert C, Hermans C. Rivaroxaban for arterial thrombosis related to heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015; 26: 205–206.
61. Sartori M, Favaretto E, Cini M, et al. Rivaroxaban in the Treatment of Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40: 392–394.
62. Larsen PB, Jørgensen M, Friis-Hansen L, et al. Apixaban used for the management of heparin-induced thrombocytopenia in a 72-year-old woman with lung cancer. *Clin Case Rep* 2015; 3: 987–989.
63. Sharif M, Bay C, Vajo Z, et al. New oral anticoagulants in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 2015; 135: 607–609.
64. Abouchakra L, Khabbaz Z, Abouassi S, et al. Rivaroxaban for treatment of heparin-induced thrombocytopenia after cardiac surgery: A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 150: e19–e20.
65. Kopolovic I, Warkentin TE. Progressive thrombocytopenia after cardiac surgery in a 67-year-old man. *CMAJ* 2014; 186: 929–933.
66. Sninská Z, Chudej J, Guman T, et al. *Primárna imúnna trombocytopenia: princípy klasifikácie, diagnostiky a liečby*. Bratislava: GlaxoSmithKline Slovensko, 2014, 57 s.
67. Majdák P, Kubík jr. J, Harmátová L. Prípád vlnajúceho infikovaného trombu v jugularis interna, septických pneumónií a heparínom indukovanej trombocytopenie. *Vnitř Lék* 2011; 57: 117–121.
68. Sárník S, Hofírek I. Opakovaná lokálna trombolýza u poranení a trombózy axilárny a podklíčkové žily. *Vnitř Lék* 2009; 55: 1102–1104.
69. Dulíček P, Chrobák L. *Trombocytopenie indukovaná heparínom*.

Neobvyklá manifestace CMV infekce – cirkulární stenóza žaludku

Pavel Hrabák¹, Jaromír Petrtýl¹, Renata Šroubková¹, Aleš Novotný¹, Ivana Vítková²,
Josef Hořejš³, Miloš Dvořák¹, Radan Brůha¹

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

²Ústav patologie VFN a 1. LF UK v Praze

³Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

V tomto článku popisujeme případ pacientky s bolestmi v epigastriu, u níž byl diagnostikován cirkulární stenózující vřed žaludku. Dalším vyšetřením byla zjištěna CMV etiologie. Po zahájení terapie inhibitory protonové pumpy a antivirové terapie došlo k uzdravě. Orgánová manifestace CMV infekce je poměrně častou komplikací u imunokompromitovaných pacientů. U imunokompetentních pacientů bývá orgánové postižení relativně vzácné. Přesto je však nutno i na tuto etiologii pomýšlet.

Klíčová slova: cytomegalovirus, gastritida, imunokompetentní.

Rare manifestation of CMV infection – circular stenosis of the stomach

This article reports a case of a female patient who presented with epigastric pain. Further investigations confirmed CMV infection as a cause of stenosing gastric ulcer. In this case treatment with a proton pump inhibitor and antiviral treatment led to a full recovery. Organ manifestation of CMV infection is often in immunocompromised hosts and it is, on the contrary, relatively rare in immunocompetent adults.

Key words: cytomegalovirus, gastritis, immunocompetent.

Kazuistika

44letá dosud prakticky zdravá pacientka navštívila gastroenterologickou ambulanci pro 14 dní trvající křečovitě bolesti v epigastriu. Bolesti se nikam nešířily, zhoršovaly se po jídle. Pacientka udávala pocit nadýmání a pokles váhy o cca 3 kg proti dlouhodobě stabilní hmotnosti.

Anamnesticky bylo zjištěno, že matka pacientky prodělala v minulosti resekci žaludku, pacientka však nevěděla, zda z důvodu maligního onemocnění nebo kvůli peptickému vředu.

Pacientka sama v minulosti prodělala pouze apendektomii, trpí obezitou. V naší ambulanci již byla v minulosti sledována pro *Helicobacter pylori* pozitivní gastritidu, která byla úspěšně залéčena. Pacientka je dlouhodobá kuřačka. Alkohol pije příležitostně. Léky neužívala.

Své obtíže pacientka přisuzovala stresu (hoteliérka v zimním středisku, v době návštěvy naší ambulance uprostřed zimní sezóny).

Fyzikální vyšetření neodhalilo patologii (mimo obezitu s BMI 30,5).

Vzhledem k anamnéze recidivujících gastritid a charakteru současných obtíží byla gastroenterologem doporučena gastroduodenoskopie (GFS) a ultrasonografické vyšetření břicha (USG). Pacientka toto s ohledem na pracovní vytížení iniciálně odmítla a k vyšetření se dostavila s několikátýdenním zpožděním. V mezidobí pacientka užívala inhibitor protonové pumpy (IPP) (omeprazol 20 mg/den) a prokinetikum (itoprid 50 mg 3x/den) s mírným efektem na bolesti v epigastriu.

GFS odhalila na přechodu žaludečního těla a antra cirkulární, pravidelnou, krátkou, tuhou, kontaktně krvácející stenózu u průměru cca 4 cm, pokrytou fibrinem. Byly odebrány biopsie.

Pro podezření na maligní povahu stenózy bylo indikováno CT břicha s nálezem cirkulárního zúžení žaludku v oblasti těla a antra, v té oblasti popsáno zesílení stěny žaludku. Radiolog na základě tohoto obrazu připouštěl jak maligní, tak benigní (změny po peptickém vředu) etio-

Obr. 1. CT břicha: cirkulární zúžení lumen a zesílení stěny žaludku na rozhraní žal. těla a antra



logii (Obr. 1). Endoskopická ultrasonografie (EUS) nepotvrdila invazivní charakter (neporušená muscularis propria) výše popisované léze (Obr. 2).

Onkomarkery (CEA, Ca 19–9, CA 125, CA 72–4, CA 15–3) byly negativní, i jinak byl laboratorní obraz, mimo mírnou hypercholesterolemii, bez pozoruhodností.

Výsledek histologie vzorků odebraných v rámci GFS popisoval chronickou ulceraci v terénu středně těžké chronické aktivní gastritidy, bez přítomnosti *Helicobacter pylori* či intestinální metaplazie.

Pro trvající suspekci na nádorovou etiologii stenózy jsme opakovali po konzultaci s patologem GFS (se stejným makroskopickým nálezem – Obr. 3) s novým odběrem biopsií, kde byla imunohistochemicky prokázána CMV infekce. Helikobakterie jsme opět neprokázali (Obr. 4 + 5).

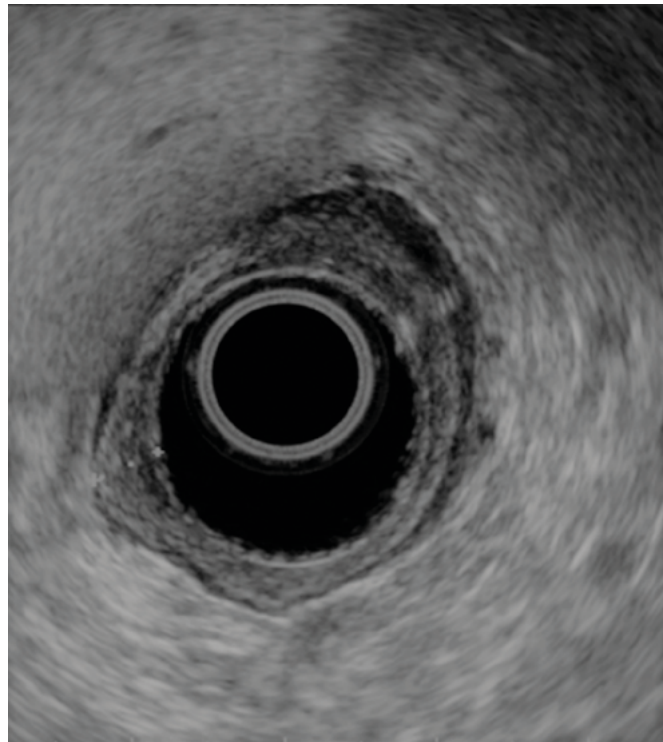
Sérologicky (provedeno s odstupem 3 měsíců od počátku obtíží) byla prokázána pozitivita CMV IgG, CMV IgM bylo v té době negativní.

Zahájili jsme třítydenní kúru ganciklovirem v dávce 500 mg à 12 hod., pokračovali jsme v terapii IPP a prokinetiky. Z terapie pacientka profitovala, tolerovala perorální příjem, byla bez bolesti. Po 20 dnech terapie byla provedena kontrolní gastroskopie s výraznou regresí nálezu, cirkulární stenóza na přechodu žaludečního těla a antra byla již nevýznamná.

V rámci vyloučení imunokompromitace pacientky byla vyloučena HIV infekce.

Pacientka je nadále ve sledování naší gastroenterologické ambulance a t. č. je zcela bez obtíží. I přes doporučení nadále pokračuje v nikotinismu.

Obr. 2. Radiální EUS svědčící pro neinvazivní charakter léze, intaktní muscularis propria



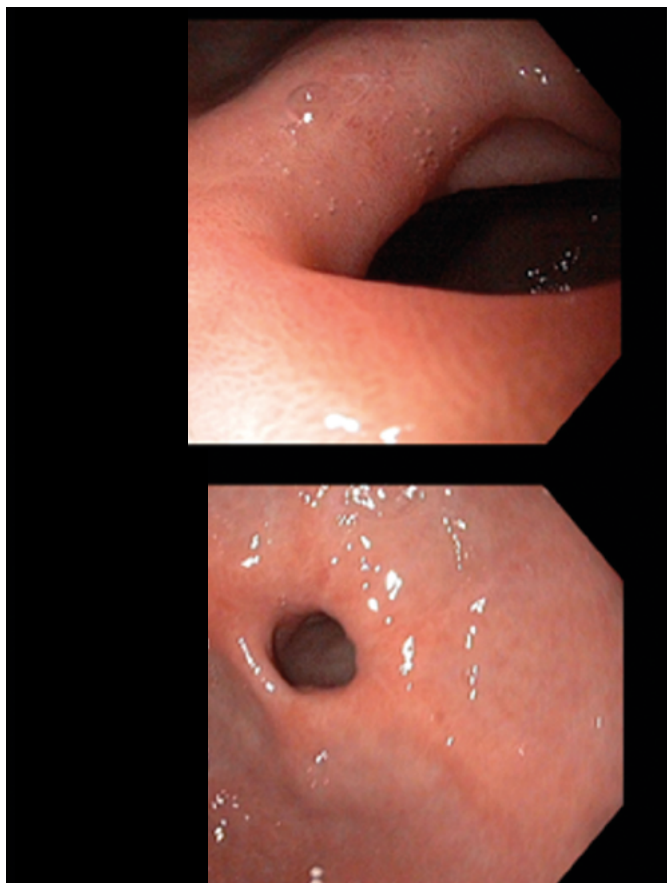
Diskuze

CMV virus poprvé popsán roku 1956 je DNA virus patřící do skupiny tzv. herpetických virů. Tento virus pravděpodobně doprovází lidstvo od nepaměti a jeho životní cyklus je úzce spjat s člověkem coby hostitelem. Většina infekcí CMV virem probíhá u imunokompetentních jedinců asymptomaticky. Velkým nebezpečím je naproti tomu CMV infekce u imunokompromitovaných pacientů

První CMV infekce byla u člověka popsána pravděpodobně již r. 1881 Ribbertem. V r. 1920 Goodpasture a Talbot vyslovili domněnku, že cytomegalie popisovaná u pacientů s CMV by mohla být způsobena jejich napadení infekcí. V r. 1960 byl izolován nezávisle Wellerem, Rowem a Smithem z lidských slinných žláz (1). V těžké době získal cytomegalovirus své jméno.

CMV se v lidském organismu chová podobně jako ostatní herpetické viry. Po proniknutí virionu do buňky jsou virionové komponenty rychle transportovány do buněčného jádra, kde probíhá replikace. Ta je poměrně pomalá, nicméně detekovatelná již 12–24 hodin po infekci.

Po primoinfekci, která však jen v malém procentu případů probíhá symptomaticky, přetrvává CMV v organismu v T-lymfocytech nebo jiných leukocytech, v endotelu slinných žláz či v buňkách ledvinných tubulů. Nemocný či asymptomatický nosič vylučují virus slinami a močí. CMV se přenáší horizontálně (přímým kontaktem) i vertikálně (z matky na dítě). Vzhledem k fragilitě CMV se předpokládá, že pro jeho horizontální přenos je nutný těsný fyzický kontakt. Jako vektor byly identifikovány i krevní transfuze případně transplantované orgány. Nemoc postihuje v závislosti na geografické lokalitě 40–100 % populace. Zároveň prevalence v populaci stoupá s věkem, dosahuje 47 % ve 10–12 letech, 68 % u 15–35letých a 81 % u 36–60letých (2).

Obr. 3. GFS: cirkulární stenóza v proximální části žal. antra

U imunokompromitovaných jedinců způsobuje CMV symptomatické infekce, při nichž mohou být postiženy prakticky všechny orgány. CMV se tedy může manifestovat jako encefalitida, pneumonitida, hepatitida, retinitida či kolitida. Intrauterinní postižení plodu bývá spojeno se závažnými vývojovými vadami, jakými jsou mikrocefalie, mentální retardace, hluchota či slepota způsobená atrofií optického nervu.

CMV u imunokompetentních pacientů

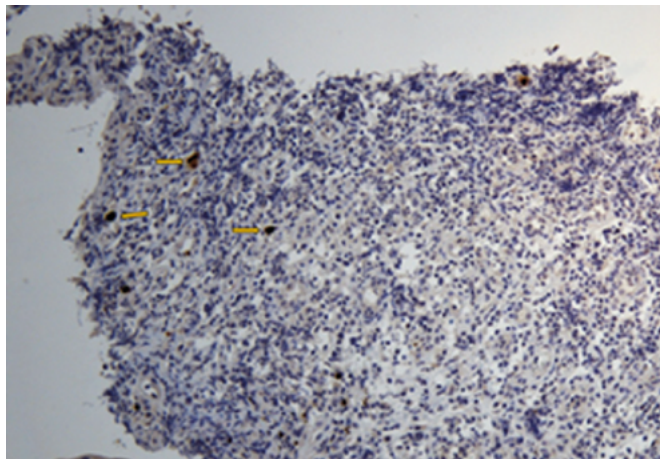
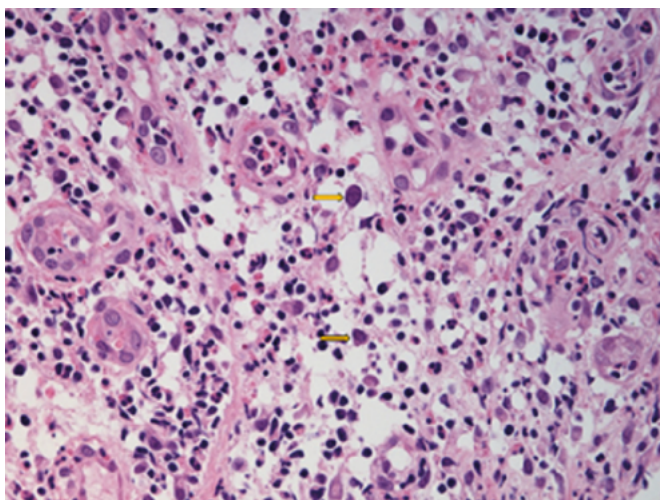
U imunokompetentních pacientů probíhá CMV typicky inaparentně nebo pod nespecifickým obrazem „mononukleóзовého syndromu“ či „chřipkových“ příznaků. Syndrom CMV mononukleózy připomíná infekční EBV mononukleózu. Je nejběžnější formou klinicky se projevující CMV infekce u imunokompetentních jedinců.

Manifestní závažné postižení jednoho nebo více orgánů bývají popisovány i u imunokompetentních pacientů. Nicméně tyto případy jsou relativně vzácné (kazuistiky či malé soubory pacientů).

Nejběžnější jsou pak gastrointestinální manifestace, kdy CMV postihuje nejčastěji tlusté střevo (47 %), duodenum ve 21,7 %, žaludek v 17,4 %, jícen v 8,7 % a vzácně (4,3 %) i tenké střevo (3).

Z malých souborů imunokompetentních pacientů s CMV kolitidou vyplývá, že nejčastějšími klinickými příznaky jsou bolesti břicha, horečka a průjem či enterorhagie (4).

Endoskopicky bývá popisováno vředové nebo pseudomembranózní postižení. Vzhledem ke klinické manifestaci může být zejména u starších pacientů zaměněna s ischemickou kolitidou.

Obr. 4. CMV inkluze, imunohistochem. vyš. 40×**Obr. 5.** CMV inkluze – označeno šipkami, HE staining, 400×

Cytomegalová virová hepatitida může probíhat asymptomaticky nebo v rámci mononukleóзовého syndromu. Může se projevovat horečkami a zvracením, v těžších případech i ikterem a jaterním selháváním. Přítomna bývá hepatomegalie, laboratorně je patrný vzestup aminotransferáz. Jaterní biopsie odhaluje infiltraci zejména portálních polí mononukleáry. Přítomny jsou granulace a obrovské buňky (1). CMV primoinfekce nepřechází do chronické formy. Vzácnou komplikací CMV hepatitidy pak může být trombóza portální žíly.

Diagnostika

Diagnostika CMV se opírá o metody přímé – tj. izolaci viru či detekci antigenu nebo CMV DNA ve vzorcích odebraných z postižených orgánů a metody nepřímé – tedy sérologická vyšetření. CMV lze izolovat ve tkáňové kultuře, nicméně do rutinního vyšetřovacího algoritmu se toto zdlouhavé vyšetření příliš nehodí.

Nejrozšířenější metodou přímé detekce CMV infekce je pak molekulárně biologická metoda na principu PCR.

Nepřímé metody detekce CMV spočívají zejména ve stanovení protilátek třídy IgG, IgA a IgM. IgG protilátky se vytvářejí již během časné fáze infekce a přetrvávají v organismu většinou po celý život jako tzv. anamnestické protilátky. Protilátky IgA a IgM se tvoří rovněž časně, jako protilátková odpověď na replikaci viru se vytvářejí pouze přechodně. Jejich přítomnost tedy svědčí pro probíhající nebo recentně

proběhlou infekci. Vyšetření avidity protilátek pak pomáhá v některých případech rozlišit mezi primoinfekcí a reaktivací CMV (5, 6).

Průkazem CMV antigenu imunohistochemickou metodou pomocí monoklonálních protilátek lze s vysokou prediktivní hodnotou zachycovat CMV v časném stadiu infekce nebo detekovat přítomnost CMV v zasažených orgánech. Riziko této metody je v její možné falešné pozitivitě zaviněné zkříženou reakcí s jinými virovými antigeny. Pro detekci infikovaných buněk v biopsiích se využívá monoklonální protilátka proti časnému proteinu CMV (pp 72), která je přítomna v zasažených tkáních již 48 hodin po infekci (6).

Závěr

CMV se závažnými klinickými projevy není neobvyklou komplikací u imunokompromitovaných jedinců. Symptomy u imunokompetentních jedinců se zpravidla omezují na mononukleóзовý syndrom s únavou a subfrevbriliemi. Orgánové postižení u imunokompetentních jedinců je poměrně vzácné. V naší kazuistice popisujeme raritní mani-

festaci CMV infekce – cirkulárně stenózující pseudotumorózní postižení žaludku. Většinou autorů je doporučována terapie inhibitory protonové pumpy a event. eradikace konkomitantní infekce *Hel. pylori*. Některými autory je CMV gastritida považována za „self-limiting“ onemocnění a mimo IPP nedoporučují antivirovou terapii (7). Ve většině případů se IPP terapie ukázala být efektivním řešením (10, 7). V některých případech byli pacienti léčeni ganciklovirem (8, 9).

Je otázkou, zdali byla v našem případě CMV infekce primární příčinou ulcerací nebo „nasedá“ na preexistující lézi. Domníváme se, že vzhledem literárně popisovanému vymizení CMV inkluzí z hojících se ulcerací (10) a práci Murraye et al., která neprokazuje na malém souboru pacientů CMV infekci v preexistujících lézích (11) lze považovat cytomegalovirus v případě jeho detekce v slizničních lézích žaludku za jejich kauzální agens.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty RVO VFN64165/2012 (MZ ČR) a PROGRES Q25 (1. lékařská fakulta Karlovy Univerzity)

LITERATURA

1. Beneš J. Infekční lékařství. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-644-1, str. 184–187.
2. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008; 5: 47.
3. Boteon YL, Alves IP, da Silva AP, et al. Obstructive Gastric Pseudotumor Caused by Cytomegalovirus in an AIDS Patient: A Case Report and Review of Surgical Treatment. *Am J Case Rep*. 2015; 16: 536–541.
4. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, et al. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent hosts. *Dig Dis Sci* (2005) 50: 609.
5. Chmelová K, Fraňková S, Šperl J. Cytomegalovirová infekce a játra, *Gastroent Hepatol* 2017; 71(6): 517–523.
6. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011; 11(5): 466–474.
7. Kastenbauer U, Ließ H, Kremer M. CMV-assoziiertes Ulcus ventriculi bei einem immun-kompetenten Patienten [CMV-associated gastric ulcer in an immunocompetent male patient]. *Internist (Berl)*. 2016; 57(7): 724–727. German.
8. Crespo P, Dias N, Marques N, Saraiva da Cunha J. Gastritis as a manifestation of primary CMV infection in an immunocompetent host. *BMJ Case Rep*. 2015.
9. Krajčec E, Shivashankar R, Hansel S. Cytomegalovirus and the Seemingly Immunocompetent Host: A Case of a Perforating Gastric Ulcer. *ACG Case Rep J*. 2017; 4: e27. Published 2017 Mar 1.
10. Ebisutani C, Kawamura A, Shibata N, et al. Gastric ulcer associated with cytomegalovirus in an immunocompetent patient: method for diagnosis. *Case Rep Gastroenterol*. 2012; 6(2): 365–368.
11. Murray RN, Parker A, Kadakia SC, et al. Cytomegalovirus in upper gastrointestinal ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19(3): 198–201.

Nebezpečí číhající v mořích – komplikace setkání s jedovatou rybou ropušnicí obecnou (Scorpion fish)

MUDr. Iva Tresnerová^{1,2}, Břetislav Lipový^{1,2}, Alexandra Mertová¹, Jana Bartošková¹, Yvona Kaloudová¹

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie, FN Brno

²Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Každoročně se stovky turistů vrací z dovolené z exotických zemí s nechtěnými suvenýry v podobě bakteriálních nebo parazitálních infekcí. Méně časté je napadení turisty jedovatým živočichem. Jedním z těchto nebezpečných živočichů je ropušnice obecná (*Scorpaena scrofa*). Presentujeme případ 57letého pacienta přijatého na Kliniku popálenin a plastické chirurgie FN Brno s rozsáhlou hlubokou nekrotickou plochou na pravém bérce velikosti 1,5 % TBSA (total body surface area), která se u pacienta rozvinula po bodnutí ropušnicí v Rudém moři. Zranění bylo komplikované komorbiditami pacienta, zejména diabetem II. typu.

Klíčová slova: interní komplikace, jedovaté ryby, komorbidity, ropušnice.

Danger of the sea-complications After Scorpion Fish Attack

Hundreds of people come back from exotic countries with bacterial or parasitic infection every year. Venomous animal attack is less common. One such animal is scorpion fish (*Scorpaena scrofa*). We present case report of a 57-year-old patient treated at the Clinic of Burns and Plastic Surgery with extensive necrotic skin defect on the right lower leg (1,5 % total body surface area). Defect was caused by puncture injury by scorpion fish in the Red sea. The injury was complicated with comorbid diseases of the patient, especially diabetes mellitus type 2.

Key words: comorbid diseases, internal complications, scorpionfish, venomous fish.

Ropušnice obecná

Ropušnice obecná (*Scorpaena scrofa*) (Obr. 1) je dravá mořská ryba, která patří do čeledi ropušnicovití. Do této čeledi se řadí desítky ryb, některé jsou jedny z nejjedovatějších, které se v moři vyskytují. Mezi další známé zástupce ropušnicovitých patří perutýn (*Pterois*) a odranec (*Synanceia*).

Ropušnice se vyskytují celosvětově, nejhojněji jsou zastoupeny v Tichém a Indickém oceánu, některé druhy ropušnic (ropušnice obecná, ropušnice skvrnitá) žijí i v Atlantském oceánu a Středozemním moři. Ryba se vyskytuje převážně u kamenitého nebo skalnatého mořského dna, méně často na písčitém nebo bahnitěm dně. Může žít v mělčinách, ale také až do hloubky 800 metrů. Ropušnice má oválné ze stran zploštělé tělo, s velkou mohutnou opancéřovanou hlavou. Zbarvení těla je různé podle místa pobytu. Nejčastěji je červenohnědé nebo světle či tmavě mramorované. Uprostřed hřbetní ploutve je často černá skvrna. Ropušnice mají jedové žlázy, které ústí při základně ostrých ploutevnických paprsků. Ústím těchto žláz jsou opatřeny první ostré paprsky břišních ploutví, ploutve hřbetní a řitní. Paprsky mají ostrou špičku a podélnou

rýhu, po níž stéká jed ze žlázy. Ropušnice používají jed pouze na obranu a pro člověka jsou nebezpečné, pokud o ně zavadí částí těla při potápění nebo rybolovu.

Obr. 1. Ropušnice obecná



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Iva Tresnerová, tresnerova.iva@fnbrno.cz

Klinika popálenin a plastické chirurgie, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e51–e54

Článek přijat redakcí: 24. 4. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 10. 2020

Jed ropušnice není smrtelný, ale způsobí ostrou bolest a otok, který v okolí postiženého místa přetrvává dlouhou dobu (2). Jed obsahuje proteinázu, která hydrolyzuje kasein a kolagen (3). Jed všech zástupců čeledi ropušnicovitých vykazuje určité společné znaky, mají podobný neuromuskulární a kardiovaskulární efekt (4, 5) a jsou termolabilní. Projevy po bodnutí ropušnice jsou místní i celkové. Místní projevy po bodnutí zahrnují hlavně zarudnutí, tvorbu vezikul a otoku a v závažnějších případech může dojít až k tvorbě nekrotéz. Zarudnutí, otok a porucha citlivosti (hyperestezie nebo hypostezie) se může šířit dále na postiženou končetinu (6). Poranění je vždy provázeno ostrou bolestí, jejíž intenzita kulminuje hodinu po bodnutí a postupně ustupuje během 8–12 hodin (někdy až během 24 hodin) (7). V místě bodnutí může přetrvávat změna citlivosti a může se vytvořit kožní defekt. Současné bodnutí několika trny může vést k zvětšení regionálních mízních uzlin.

Méně časté systémové účinky zahrnují nevolnost, zvracení, bolesti břicha a hlavy, pocení, generalizovaná slabost, svalové křeče, dušnost, tachykardie, bolest na hrudi a mírná hypotenze (8).

Vzhledem k tomu, že je jed ropušnicovitých termolabilní, tak první pomoc po bodnutí všech zástupců těchto jedovatých ryb spočívá v omezení pohybu a ponoření postižené oblasti do horké vody o teplotě 45 °C na 30–60 minut. Pro zmírnění bolesti lze podat analgetika. Specifické antisérum proti jedu ropušnice není k dispozici. Další léčba zahrnuje profylaktické nasazení antibiotik, jako prevenci infekčních komplikací, lokální ošetření rány, odstranění trnů a cizích předmětů z rány, přeočkování proti tetanu. Léčba systémových projevů je pouze symptomatická.

Komplikace po bodnutí ropušnicovitých se dělí na časné a pozdní. Nejzávažnější časnou komplikací je rozvoj časné sekundární bakteriální superinfekce gram negativní flórou (*Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, bakteriální kmeny vyskytující se v ústích řek do moře a pobřežních vodách, které mohou způsobovat infekce ran) a rychlý rozvoj nekrotizující fascitidy či myonekrózy během hodin. Při sebemenším podezření na tuto komplikaci je nutno provést probatorní punkci svalu (pro tuto komplikaci svědčí zkalená tekutina), případně radikální fasciotomii, a pacienta vždy zajistit vysokou dávkou širokospektrých antibiotik. Mezi pozdní komplikace se řadí trvalá bolest, neurologický či motorický deficit a lokální ulcerace, které mohou trvat řádově měsíce od poranění.

Kazuistika

Muž, 57 let, byl přijat na Klinikou popálenin a plastické chirurgie Fakultní nemocnice Brno s rozsáhlou nekrotickou plochou na pravém bérce, hloubka III. stupně, rozsah nekrózy 1,5 % TBSA (total body surface area). Nekróza se u pacienta rozvinula po bodnutí ropušnicí, na kterou pacient šlápl při potápění na Egyptském pobřeží 4 týdny před hospitalizací ve FN Brno. Pacient byl do FN Brno odeslán z chirurgického pracoviště okresní nemocnice. Primárně byl pacient ošetřen v Egyptě, ale záznamy z tohoto ošetření nejsou k dispozici (Obr. 2 a 3).

K odstranění nekrózy byla nejdříve použita chemická nekrektomie 40% kys. benzoovou, ta se ale ukázala jako nedostatečná. Následovalo několik etap ostré nekrektomie (Obr. 4 a 5). Po dočištění plochy byla provedena transplantace tenkým dermoepidermálním štěpem odebraným z pravého stehna. Transplantované dermoepidermální štěpy

Obr. 2. Nekrotické plochy na pravé dolní končetině několik dní po bodnutí ropušnicí



Obr. 3. Nekrotické plochy na pravé dolní končetině několik dní po bodnutí ropušnicí



se přihojily ke spodině a bez problémů se též zhojila odběrová plocha (Obr. 7 a 8). K dočištění a přípravě plochy k transplantaci tenkým dermoepidermálním štěpem i k dolčení zatransplantované plochy byly použity moderní krycí materiály využívající princip vlhkého hojení včetně podtlakové terapie (Obr. 6). Během hospitalizace byla nasazena antibiotická terapie dle citlivosti a dále byly pravidelně odebírány stěry k mikrobiologické analýze. Při provádění mikrobiologické surveillance

Obr. 4. Nekrektomovaná plocha k dočištění před transplantací

bylo z plochy vykultivováno několik bakteriálních patogenů, z nichž dominovala *Escherichia coli*.

V anamnéze pacienta bylo několik závažných chronických onemocnění. V době příjmu byl pacient léčen 5 let s diabetes mellitus II. typu, ke kompenzaci diabetu postačovala terapie perorálními antidiabetiky a dieta s regulovaným příjmem sacharidů. Dále byla v anamnéze pacienta zjištěna hypertenze trvající 15 let, v době přijetí byl pacient léčen kombinací dvou léčiv s antihypertenzním účinkem, lehká renální insuficience, revmatická artritida trvající 28 let, léčená biologickými preparáty a kortikoidy, astmoidní bronchitida, paroxysmální fibrilace síní s terapií Warfarinem, dříve pro fibrilaci síní provedena dvakrát neúspěšná radiofrekvenční katérová ablace.

Během hospitalizace došlo u pacienta k dekompenzaci diabetu a hypertenze. Terapie hypertenze i diabetu musela být radikálně upravena. Pacient byl převeden z léčby perorálními antidiabetiky na léčbu analogy inzulínu, tato léčba byla u pacienta nutná i po ukončení hospitalizace. V průběhu operačního výkonu v celkové anestezii došlo u pacienta při monitoraci srdečního rytmu na EKG k záchytu bigemnických komorových extrasystol. Po této epizodě byl pacient dále vyšetřován a další epizody komorových extrasystol u něj nenastaly, proto nebyla zavedena žádná specifická terapie.

Hospitalizace na Klinice popálenin a plastické chirurgie trvala 51 dní. Po propuštění byl pacient převeden k doléčení transplantovaných ploch na ambulanci Kliniky popálenin a plastické péče. Dále byl předán do péče specializovaných ambulancí diabetologické, kardiologické a cévní.

Diskuze

Poranění jedovatými živočichy včetně ryb stojí z hlediska nízké incidence ve střední Evropě na okraji profesního zájmu a lékařská veřejnost nebývá dostatečně informována o klinickém stavu a terapii postižení. Nicméně v ČR dojde ročně zhruba k několika desítkám případů a při několika z nich dojde k vážnému poškození zdraví nebo nebezpečí úmrtí. Úroveň ošetření je v exotických oblastech různá a někdy nemusí být dostatečná. Člověk cestující do takových oblastí by se měl před cestou seznámit se všemi riziky, která ho mohou potkat, a kromě doporučených očkování se seznámit i s jedovatými živočichy typickými pro danou oblast a s tím, jak se zachovat v případě napadení tímto živočichem. Na prvním místě je vždy snaha vyvarovat se setkání s těmito živočichy. To platí hlavně u polymorbidních pacientů, u kterých může vést poranění jedovatým živočichem k zhoršení jejich chronických onemocnění a může působit komplikace i po doléčení

Obr. 5. Nekrektomovaná plocha k dočištění před transplantací**Obr. 6.** Použití podtlakové terapie k dočištění plochy před transplantací**Obr. 7.** Zhojená ztransplantovaná plocha**Obr. 8.** Zhojená ztransplantovaná plocha

samotného zranění. V mořích a oceánech tropů a subtropů je možné se setkat s několika druhy jedovatých ryb. Jedny z nejedovatějších jsou perutýn, ropušnice a odranec z čeledi ropušnicovití a ryby z čeledi ostnancovití. Ze zmíněných ryb je nejedovatější odranec, jehož jed se někdy přirovnává k nebezpečnosti hadího jedu a existuje pro něj specifické antisérum (9).

Závěr

Kazuistika poukazuje na závažnost poranění jedovatou rybou u polymorbidního pacienta. Léčba samotného poranění byla zdlouhavá a komplikovaná komorbiditami pacienta. Na Kliniku popálenin a plastické chirurgie

byl pacient přijat až měsíc po poranění a není jasné, zda byla léčba před hospitalizací ve FN Brno dostatečná, vzhledem k závažnosti poranění. Během hospitalizace došlo u pacienta k dekompenzaci chronického onemocnění a musela být radikálně upravena terapie diabetu i hypertenze.

LITERATURA

1. Nelson JS. Fishes of the World, Wiley, New York (1994): 308–327.
2. Scorpaena scrofa Linnaeus, 1758. Retrieved through: World Register of Marine Species on 15 January 2019.
3. Carrizo LC, Andrich F, de Lima ME, Cordeiro MN, Richardson M, Figueiredo SG. Biological properties of the venom from the scorpionfish (Scorpaena plumieri) and purification of a gelatinolytic protease. *Toxicon* 2005; 45: 843–850.
4. Carlson RW, Schaeffer RC Jr, Whigham H, Weil MH, Russell FE. Some pharmacological properties of the venom of the scorpionfish Scorpaena guttata. II. *Toxicon* 1973; 11: 167–180.
5. Church JE, Hodgson WC. The pharmacological activity of fish venoms. *Toxicon* 2002; 40: 1083–109.
6. Carrizo LC, Andrich F, de Lima ME, Cordeiro MN, Aldred B, Erickson T, Lipscomb J. Lionfish envenomations in an urban wilderness. *Wilderness Environ Med* 1996; 7: 291–296.
7. Wasserman GS, Johnston RM. Poisoning from a lionfish sting. *Hum Vet Toxicol* 1979; 21: 344–345.
8. Haddad V Jr, Martins IA, Makyama HM. Injuries caused by scorpionfishes (Scorpaena plumieri Bloch, 1789 and Scorpaena brasiliensis Cuvier, 1829) in the Southwestern Atlantic Ocean (Brazilian coast): epidemiologic, clinic and therapeutic aspects of 23 stings in humans. *Toxicon* 2003; 42: 79–83.
9. Church JE, Hodgson W. Stonefish (Synanceia trachynis) antivenom: in vitro efficacy and clinical use. *J Toxicol* 2003; 22(1): 69–76.

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

SOLEEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



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



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



Disekcia ascendentnej aorty, diagnóza na ktorú treba myslieť

Veronika Jankovičová, Margita Belicová, Milan Ochodnický, Marián Mokáň

I. interná klinika, Univerzitná nemocnica a JLF UK v Martine

Akútna disekcia aorty typu A je život ohrozujúci stav a významnou príčinou morbiditu a mortality. Jej typickým symptómom je náhle vzniknutá bolesť na hrudníku, ktorá sa vyskytuje u viac ako 85% pacientov. Akútna bolesť na hrudníku vedie k podozreniu na akútny koronárny syndróm a ak zmeny na elektrokardiograme naznačujú možnú ischémiu, pacientom je podaná antitrombotická liečba. U niektorých pacientov bolesť na hrudníku nemusí byť prítomná, môže byť prítomný ložiskový neurologický deficit, ktorý sa objavuje ako jedna z komplikácií šírenia disekcie na veľké artérie. Autori v práci popisujú troch pacientov s akútnou disekciou aorty typu A. Dvaja z nich nemali akútne bolesti na hrudníku, dominoval u nich ložiskový neurologický deficit. Tretí pacient mal typické akútne bolesti na hrudníku, na elektrokardiograme suspektné ischemické zmeny, čo viedlo k podozreniu na akútny koronárny syndróm. Autori prezentujú, že akútna disekcia aorty typu A môže byť ľahko prehliadnutá, preto je potrebné na túto diagnózu myslieť, aby sa včas diagnostikovala a bola zahájená okamžitá adekvátne liečba.

Kľúčové slová: aorta, akútny koronárny syndróm, cievna mozgová príhoda, disekcia aorty typu A.

Dissection of ascending aorta, a diagnosis needs to remember about it

Acute type A aortic dissection is a life-threatening condition, and is associated with significant morbidity and mortality. Patients typically present with the acute onset of chest pain, which occurs in up to 85% of cases. Acute chest pain may lead to the suspicion of acute coronary syndrome, and as the electrocardiogram may indicate ischaemia, patients are given anti-thrombotic treatment. Some patients can present without chest pain, but with focal neurological deficits, which can occur with involvement of the great vessel. The authors described three patients with acute type A aortic dissection. Two of them did not present with the acute onset of chest pain, but with focal neurological deficits. Third patient presented with the acute onset of chest pain and the electrocardiogram indicated suspected ischaemia, which led to the suspicion of acute coronary syndrome. The authors presented, that diagnosis of acute type A aortic dissection can be easily overlooked and a high index of suspicion is needed to obtain a timely diagnosis such that appropriate initial therapy can be instituted promptly.

Key words: aorta, acute type A aortic dissection, acute coronary syndrome, stroke.

Úvod

Akútna disekcia ascendentnej aorty (ADAA) je závažný, život ohrozujúci stav. Medzi jej najčastejšie príznaky patrí náhle vzniknutá intenzívna bolesť na hrudníku, môže sa prejaviť aj dysfunkciou iných orgánových systémov z dôvodu ischémie, akútne vzniknutým šokom, alebo náhlou smrťou. Nie je to časté ochorenie a má mnoho príznakov spoločných s inými ochoreniami, nielen kardiálnymi, preto často dochádza k jej oneskorenej diagnostike, ak sa vôbec na túto diagnózu myslí (1). Osobitnú skupinu tvoria pacienti s vysoko rizikovým profilom, čo zahŕňa

najmä aneuryzmu aorty, bikuspidálnu aortálnu chlopňu, stav po predchádzajúcej kardiochirurgickej operácii či raritné, no o to závažnejšie genetické syndrómy ako je Marfanov, Ehlers-Danlosov a Loeys-Dietzov syndróm (2). Jej zákernosť spočíva hlavne v tom, že bolesť na hrudníku nemusí byť prítomná alebo nemusí byť dominantná. Aj dnes sa na ADAA myslí len u 15% až 43% pacientov, u ktorých je táto diagnóza potvrdená a 50% neliečených pacientov zomiera v prvých 48 hodinách (3). ADAA patrí medzi akútne hrudné aortálne syndrómy a napriek tomu, že liečba ochorenia aorty zaznamenala v poslednom desaťročí zásadný progres, jej

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Margita Belicová, PhD., mbelicova@hotmail.com

I. interná klinika, Univerzitná nemocnica, Kollárova 2, 03659 Martin, Slovensko

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): e55–e60

Článek přijat redakcí: 18. 3. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 20. 11. 2020

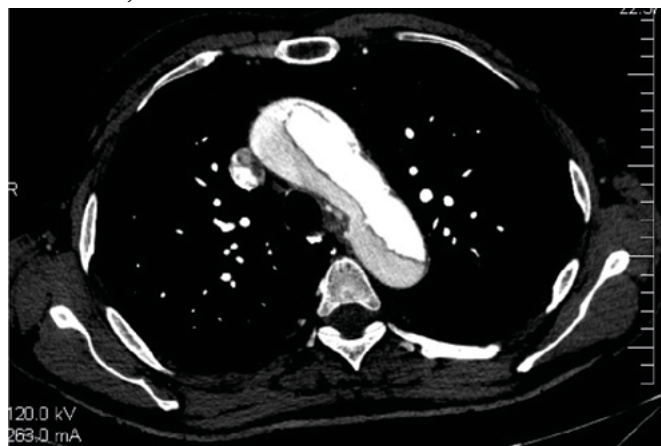
liečba naďalej ostáva doménou kardiochirurgie a pre život zachraňujúcu liečbu je nesmierne dôležitá rýchla diagnostika (1).

Popis pacientov

V práci uvádzame troch pacientov s ADAA, ktorí boli diagnostikovaní v priebehu 4 mesiacov v roku 2016 na Oddelení urgentného príjmu (OUP) v Univerzitnej nemocnici v Martine (UNM).

Prvý pacient bol 62-ročný muž, normostenik, s negatívnou RA na kardiovaskulárne ochorenia, fajčiar, hypertonik v liečbe inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI), ktoré užíval pravidelne a hodnoty tlaku krvi (Tk) sa podľa dokumentácie dlhodobo pohybovali v pásme vyšších normálnych hodnôt. V deň príhody pri oprave auta sa chcel postaviť z viac ako 10minút trvajúcej skrčenej polohy, zatočila sa mu hlava, nohy ho neudržali, nedokázal chodiť, padal k zemi, súčasne mal problémy s artikuláciou, bolesti hlavy nemal. S uvedenými ťažkosťami bol rýchlou zdravotnou službou (RZS) privezený na OUP v UNM. Pri vstupnom vyšetrení pacient bolesti na hrudníku nemal, dýchavičný nebol. Vstupné EKG bolo bez patológie a boli realizované základné krvné odbery. Vyšetrujúci lekár nepopisuje šelest na srdci, akcia srdca bola pravidelná 88/min., Tk bol 120/78 mmHg, pulzácie na periférnych artériách boli hmatné. Vstojí pacient padal. Vhľadom na uvedené bolo realizované neurologické vyšetrenie so záverom: Suspektná náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) v oblasti mozgového kmeňa pod obrazom vestibulo-cerebelárneho syndrómu, s doporučením doplniť CT mozgu s angiografiou mozgových artérií na vylúčenie ischemie v oblasti mozgového kmeňa. Počas CT vyšetrenia boli vyhodnotené laboratórne vyšetrenia, ktoré boli bez patológie, D-dimér vyšetrený nebol. Pacient podstúpil CT mozgu s angiografiou so záverom: Multiinfarktová encefalopatia, ascendentná aorta je dilatovaná na 45 mm, disekcia aorty začína od aortálnej chlopne v celom jej priebehu, šíri sa na truncus brachiocephalicus dx. a a. subclavia dx. a proximálnu tretinu a. carotis communis (ACC) dx., pokračuje na descendentnú aortu, z pravého lumenú odstupujú trunci coeliacus, a. mesenterica superior a a. renalis sin., a. renalis dx. odstupuje z nepravého lumenú, disekcia končí v oblasti bifurkácie abdominálnej aorty (obr. 1). Pacient bol prevezený na Kardiochirurgiu v SÚSCCH v Banskej Bystrici, kde podstúpil operáciu: Extirpáciu a suprakoronárnu náhradu ascendentnej aorty lineárnou protézou Albograft N. 28 mm. Pooperačný priebeh bol komplikovaný paroxyzmálnou fibriláciou predsiení, febrilným stavom bez potvrdeného zdroja infekcie, ktorý bol zvládnutý empirickou antibiotickou liečbou a akútnym obličkovým zlyhávaním, zvládnutým konzervatívne. Za 3 mesiace od urgentnej operácie bol kontrolne vyšetrený na Ambulancii pre choroby aorty v SÚSCCH v Banskej Bystrici, kde podstúpil kontrolné transtorakálne echokardiografické (TTE) vyšetrenie srdca so záverom: dilatácia ľavej komory (ĽK) srdca na 63 mm bez jej dysfunkcie, aortálna chlopňa s ľahkými degeneratívnymi zmenami všetkých troch cípov s regurgitáciou do 1. stupňa a kontrolné CT vyšetrenie s kontrastom so záverom: Reziiduálna disekcia torakoabdominálnej aorty s patentným falošným lumenom, v proximálnej časti aortálneho oblúka široké entry a subtotálny kolaps hrudnej aorty, a. renalis dx. sa plní z falošného lumenú, bez známk malperfúzie, propagácia disekcie na proximálne úseky vetiev aortálneho oblúka bez progresie. Uvedený nález bol kon-

Obr. 1. CT vyšetrenie, ascendentná aorta



Obr. 2. CT vyšetrenie, ascendentná aorta



zultovaný na kardiochirurgickom seminári v NÚSCCH v Bratislave ako aj na intervenčnom pracovisku s doporučením konzervatívneho postupu vzhľadom na morfológiu postihnutia. Na ďalšiu plánovanú kontrolu sa nedostavil, ostal v evidencii spádového kardiológa. V decembri 2019, tri roky po operácii je pacient bez ťažkostí, pokračuje v liečbe ACEI, beta-blokátor a warfarín. S ďalším invazívnym postupom napriek poučeniu o svojom zdravotnom stave nesúhlasí.

Druhý pacient bol 44 ročný muž, s negatívnou RA na kardiovaskulárne ochorenia, normostenik, bez chronických ochorení, nefajčiar. V deň príhody v klude pocítil nevýraznú bolesť na hrudníku, ktorá spontánne ustúpila do 15 min. Následne mu ochrnula pravá dolná končatina, čo bolo príčinou jeho prevozu RZS na OUP v UNM. Pri vyšetrení na OUP pacient bolesti na hrudníku nemal, dýchavičný nebol, bol plne orientovaný, vyšetrujúci lekár popisuje na srdci pravidelný rytmus 88/min., systolický šelest s maximom nad aortou s propagáciou do karotíd, Tk bol 117/80mmHg, pravá dolná končatina bola paretická, periférne pulzácie boli hmatné. Vstupné EKG bolo bez patológie, v krvnom obraze bola prítomná leukocytóza 11,00 (3,9...10), bola zvýšená hodnota D-diméru na 4,14 mg/l (0,10...0,50), zvyšné výsledky boli v norme. Vzhľadom na dominujúcu pravostrannú monoparézu pravej dolnej končatiny bol vyšetrený neurológom so záverom: NCMP supratentoriálne bilaterálne a cerebellum bilaterálne. Pacientovi bolo doplnené CT vyšetrenie

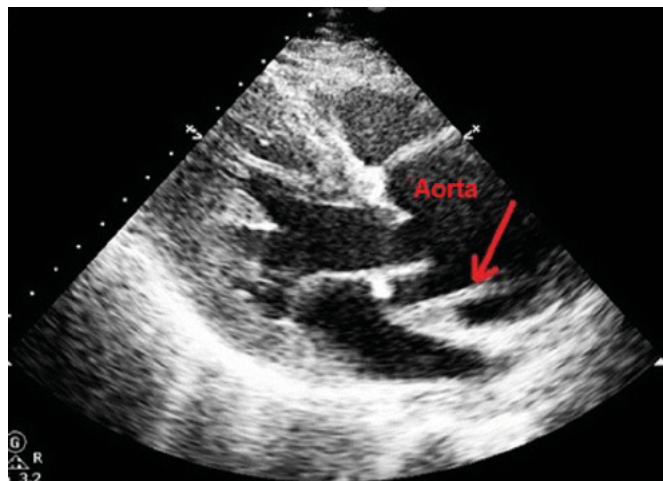
Obr. 3. Elevácie ST v II, III, aVF, V5-V6 bez kontralaterálnych depresíí ST na EKG hodnotené ako inferolaterálny STEMI



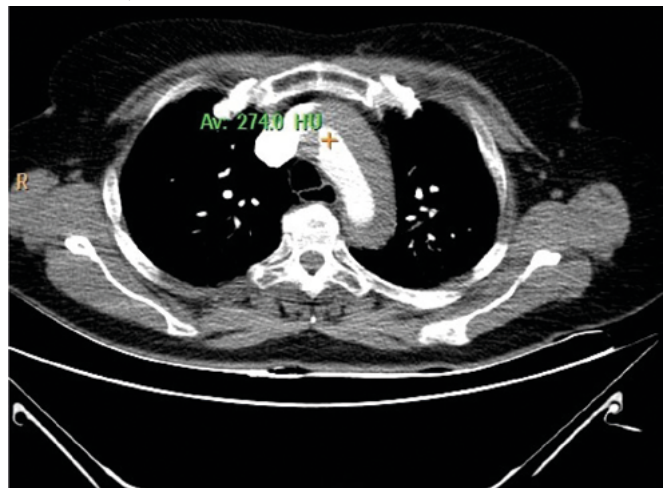
mozgu s kontrastom so záverom: Ascendentná aorta je dilatovaná na 44 mm, oblúk aorty na 33 mm, descendentná aorta a brušná aorta bez dilatácie, je prítomná disekcia celej torakálnej a abdominálnej aorty, disekcia ascendentnej aorty sa šíri na truncus brachiocephalicus, a. carotis communis dx., do odstupe a. carotis communis sin. a na proximálny úsek a. subclavia sin., disekcia končí v úrovni a. illica externa a a. femoralis communis bilaterálne (Obr. 2). S uvedeným nálezom bol pacient akútne prevezený do NÚSCCH v Bratislave, kde v deň prijímu vzhľadom na disekciu postihnúť aortálnu chlopňu podstúpil Bentallovu operáciu s protézou SJM No. 23, sec. Bental deBono, konduktom ascendentnej aorty a naložením stentgraftu Thoraflex No. 26/28 do aortálneho oblúka. 2. deň po operácii bol stav komplikovaný respiračným zlyhávaním pre bilaterálny pneumothorax, ktorý bol zadrénovaný, a ďalší deň došlo k vývoju NCMP s ľavostrannou hemiparézou, pre ktorú urgentne podstúpil stenting a. carotis interna dx. a súčasne endovaskulárnu intervenciu hrudnej aorty (TEVAR). Neurologický nález sa upravil v nasledujúcich dňoch. Napriek komplikovanému priebehu sa stav pacienta nasledujúce týždne kompletne upravil, ostal v starostlivosti spádového kardiológa. V decembri 2019, tri roky po operácii je bez ťažkostí a neurologického deficitu, podstúpil kontrolné TTE vyšetrenie srdca so záverom: Protéza v aortálnej pozícii je bez leaku, peak gradient na chlopni 23mmHg, bulbus aorty 28 mm, LK bez dilatácie a dysfunkcie a ultrasonografiu extrakraniálnych mozgových artérií so záverom: Laminárne prúdenie v dostupných artériách, bez známok disekcie a bez stenózy v mieste stentu. Pacient pokračuje v liečbe warfarín a betablokátor.

Tretí pacient bola 52-ročná žena, normostenička, s negatívnou RA na kardiovaskulárne ochorenia, bez chronických ochorení, nefajčiarka. V deň príhody v ranných hodinách počas bežnej činnosti pocítila prasknutie na hrudníku, ktorému nasledovala intenzívna retrosternálna bolesť s propagáciou do oboch horných končatín, dýchavičná nebola. Bola ošetrená lekárom RZS, kde lekár na základe bolesti na hrudníku a zmien na EKG (Obr. 3) stav hodnotil ako akútny koronárny syndróm s eleváciami ST segmentu, po podaní tabletiiek 200 mg aspirín + a 180 mg ticagrelol bola prevezená na OUP v UNM v Martine. Pri vstupnom vyšetrení u pacientky pretrvávali bolesti na hrudníku v menšej intenzite, dýchavičná nebola, akcia na srdci bola pravidelná 77/min., bol prítomný diastolický šelest nad aortou, Tk bol 130/55mmHg, na periférnych artériách boli hmatné pulzácie. Vzhľadom na nejednoznačné zmeny na EKG a auskultačný nález na srdci bolo doplnené bedside TTE

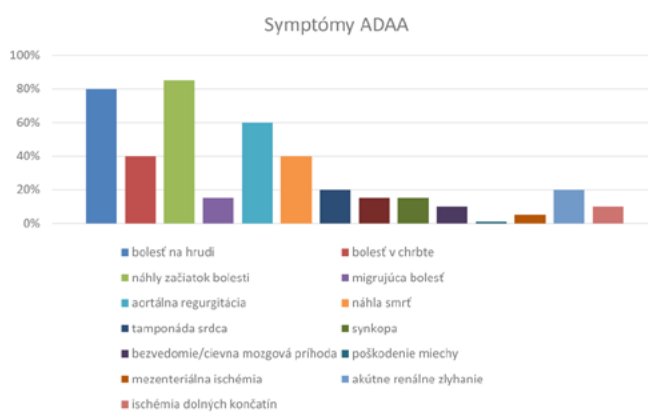
Obr. 4. Transtorakálne echokardiografické vyšetrenie srdca odhalilo dilatovaný koreň aorty a intimálny flap



Obr. 5. CT vyšetrenie, ascendentná aorta



Obr. 6. Symptómy akútnej disekcie ascendentnej aorty (voľne spracované podľa 1, 3)



vyšetrenie srdca, pri ktorom bola odhalená dilatácia ascendentnej aorty na 45 mm, dvojlumen v ascendentnej aorte a aortálna regurgitácia do 3. stupňa (Obr. 4). Následne bolo doplnené urgentné CT vyšetrenie s kontrastom, ktoré potvrdilo disekciu aorty, ktorá začínala v bulbe aorty, šířila sa celým priebehom hrudnej a brušnej aorty, a končila v infrarenálnej časti abdominálnej aorty v úrovni odstupe lumbálnych tepien pre L3 (Obr. 5). U pacientky boli realizované základné odbery

Tab. 7. Odhad rizika disekcie aorty (voľne spracované podľa 1, 12)

Vysoko rizikové predisponujúce stavy	Vysoko rizikový charakter bolesti	Vysoko rizikové znaky pri vyšetrení
<ul style="list-style-type: none"> ■ Marfanov syndróm (alebo iné ochorenie spojivového tkaniva) ■ rodinná anamnéza choroby aorty ■ známa aortálna chlopňová vada ■ známa aneurýzma hrudnej aorty ■ predchádzajúca manipulácia s aortou (vrátane kardiochirurgického výkonu) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Bolesť na hrudníku, v chrbte alebo v bruchu opísaná ako jedno z nasledujúcich: <ul style="list-style-type: none"> ■ náhly začiatok ■ veľmi silná intenzita ■ trhavá bolesť 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dôkaz perfúzneho deficitu: <ul style="list-style-type: none"> ■ pulzový deficit ■ rozdiel v systolickom krvnom tlaku ■ fokálny neurologický deficit (v spojitosti s bolesťou) ■ aortálny diastolický šelest (nový alebo v spojitosti s bolesťou) <ul style="list-style-type: none"> ■ hypoperfúzia alebo šok

a bola prevezená do NÚSCCH v Bratislave, kde podstúpila operáciu podľa Bentalla, pooperačný priebeh bol bez závažnejších komplikácií. Aktuálne pacientka žije v zahraničí, v decembri 2019, tri roky po operácii bol kontakt možný telefonicky, pacientka je bez ťažkostí, pokračuje v liečbe podľa spádového kardiológa.

Diskusia

Disekcia aorty (DA) patrí spolu s intramurálnym hematómom a penetrujúcim aterosklerotickým vredom do skupiny akútnych aortálnych syndrémov, ktorých spoločným rysom je prienik krvi do médié aorty a spoločným príznakom intenzívna hrudná, tzv. aortálna bolesť. DA je spôsobená roztrhnutím intimy a médié s následnou redistribúciou toku krvi z aorty (pravé lumen) cez poškodenú intimu, čím sa oddelí od adventície a následne sa pod tlakom šíri a vzniká nové (falošné, nepravé) lumen. Primárna trhlinka intimy postihuje väčšinou viac ako 50 % obvodu aorty a máva špirálovitý priebeh, pričom falošné lumen býva väčšie ako pravé (4). Osud disekcie a tým i pacienta závisí do značnej miery od miesta jej vzniku a rozsahu jej progresie. To viedlo k rôznym klasifikačným schémam a pôvodná DeBakeyho klasifikácia na tri základné typy je dnes nahradená Dailyho (stanfordskou) klasifikáciou, ktorá rozlišuje dva typy, typ A a typ B podľa miesta vzniku disekcie. U typu A je disekciou zasiahnutá ascendentná aorta s prípadnou propagáciou na ďalší úsek hrudnej alebo brušnej aorty. Typ B je charakterizovaný postihnutím descendentnej aorty s prípadnou progresiou na brušnú aortu. Z hľadiska spontánneho priebehu ochorenia a liečebnej stratégie je toto rozdelenie zásadné, pričom disekcia ascendentnej aorty oproti descendentnej je 2x častejšia (5). K najčastejším rizikovým faktorom DA patrí nedostatočne kontrolovaná artériová hypertenzia, ďalej vek, mužské pohlavie, fajčenie, preexistujúce ochorenie aorty alebo aortálnej chlopne, stavy po operácii srdca, tupé úrazy hrudníka, užívanie intravenózných drog (kokaín, amfetamíny), pozitívna RA na ochorenia aorty (2, 6). Z preexistujúcich ochorení aorty a aortálnej chlopne sú to hlavne aneurýzmy aorty a bikuspidálna aortálna chlopňa. Aneurýzmy postihujú rôzne časti aorty, typicky je to ascendentná časť aorty. Pacienti s torakálnou aneurýzmou aorty (TAA) sú najčastejšie asymptomatickí, až kým nedôjde k jej disekcii, alebo fatálnej ruptúre, preto bývajú odhalení najčastejšie pri zobrazovacom vyšetrení hrudníka z iného dôvodu alebo v rámci skríninku. Užitočnosť skríninku rizikových pacientov je dobre známa u pacientov s Marfanovým syndrómom a bikuspidálnou aortálnou chlopňou (1, 7, 8). Marfanov syndróm je autozomálne dominantne prenosné ochorenie spojiva, spojené s mutáciami génu pre fibrilín-1 na 15. chromozóme. Pacienti majú postihnuté všetky orgánové systémy, najzávažnejšie je postihnutie kardi-

ovaskulárneho systému (v 80 %), pretože defektný fibrilín-1 spôsobuje chybné usporiadanie elastínových filamentov a nestabilitu steny aorty, čo vedie k vývoju aneurýzmy aorty so závažnou aortálnou regurgitáciou, a najčastejšou príčinou smrti je disekcia alebo ruptúra aneurýzmy (7). Aortálna chlopňa je síce trojcípa, ale u 1–2 % populácie sa vyskytuje tzv. bikuspidálna aortálna chlopňa (BAV). V prípade vrodenej chyby je chlopňa už založená ako dvojčípa, môže byť však založená aj ako trojcípa a vekom dôjde ku fúzii komisúry medzi dvomi cípmi, čím sa vytvorí funkčne bikuspidálna chlopňa. Za mechanizmus vzniku tejto anomálie pri vrodenej chybe sa považuje zápalový proces počas embryonálneho vývoja. Zhrubnuté spojivové tkanivo v úrovni komisúr sa nazýva raphe. BAV môže mať najprv normálnu funkciu, no vekom má oveľa vyššiu tendenciu vyvinúť stenotické zmeny a aj krvný tok pri „zdravej“ BAV je už alterovaný kvôli nepriaznivým hemodynamickým pomerom so vznikom aneurýzmy (9). Veľkosť aneurýzmy aorty je kľúčovým faktorom pre rozhodovanie pre intervenciu, pretože riziko disekcie alebo ruptúry prudko stúpa, ak priemer ascendentnej aorty presiahne 60 mm. Podľa posledných odporúčení Európskej kardiologickej spoločnosti u pacientov s Marfanovým syndrómom by sa mala vykonať operácia pri maximálnom priemere aorty ≥ 50 mm a hranica ≥ 45 mm sa môže zväziť u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi ako pozitívna rodinná anamnéza, nárast aneurýzmy o viac ako 3 mm za rok, ťažká aortálna regurgitácia alebo plánovanie tehotenstva. U pacientov s BAV by sa mala vykonať operácia v prípade maximálneho priemeru aorty ≥ 55 mm, u týchto pacientov je nižšie riziko komplikácií ako u pacientov s Marfanovým syndrómom a hranica ≥ 50 mm sa môže zväziť u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi ako pozitívna rodinná anamnéza, arteriálna hypertenzia, koarktácia aorty alebo nárast aneurýzmy o viac ako 3 mm za rok. U všetkých pacientov bez ohľadu na etiológiu by sa mala operácia vykonať s maximálnym priemerom aorty ≥ 55 mm (1). U našich pacientov bolo zaujímavé, že všetci traja mali síce dilatovanú ascendentnú aortu, ktorú ešte nebolo možné hodnotiť ako aneurýzma, v prípade, že by boli sledovaní, neboli by ešte indikovaní na intervenciu, k disekcii u nich došlo na relatívne benigne dilatovanej aorte. Pokým nie je indikovaná intervencia u pacientov s TAA postačuje podporná medikamentózna liečba a pravidelné sledovanie. Samozrejmosťou je adekvátna kontrola rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení ako je striktná kontrola Tk, ako prvá liečba voľby by mali byť použité betablokáto-ry, ktoré okrem zníženia Tk znižujú inotropiu srdca a srdcový výdaj, znižujú srdcovú frekvenciu a tým znižujú napätie cievnej steny. Pri ich nedostatočnom efekte možno pridať ACEI alebo blokátory receptorov 1 pre angiotenzín II. Vhodné je znižovať Tk na čo najnižšie tolerované hodnoty a vyhýbať sa výkyvom hodnôt Tk. Z ďalších

liekov ovplyvňujúcich rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení sú indikované statíny, samozrejmosťou je stop fajčenie a vylúčenie veľkej fyzickej námahy (8). Hlavné symptómy ADAA sú zhrnuté na Obr. 6, náhle vzniknutá bolesť na hrudníku je jej najčastejším a najtypickejším príznakom. Nevyskytuje sa však u všetkých pacientov, alebo nemusí byť dominantná (1, 3), ako sme to videli u nášho prvého a druhého pacienta. DA je takmer vždy spojená s komplikáciami, príčinou ktorých je antegrádna a/alebo retrográdna propagácia diseckcie na odstupujúce artérie (koronárne, cerebrálne, spinálne, viscerálne), ktoré vedú k ischemii v postihnutej oblasti a DAA môže byť príčinou tamponády, ruptúry aorty alebo aortálnej regurgitácie (10). Aortálna regurgitácia je spôsobená dilatáciou alebo roztrhnutím anulu a chlopnových cípov, dislokáciou cípov chlopne alebo interferenciou intimálneho flapu s jej cípmi (1, 11). Ischémia myokardu sa môže prejavovať u 10–15 % pacientov a je zapríčinená okrem propagácie diseckcie upchatím lumenu koronárnej artérie intimálnym flapom, na EKG sa väčšinou prejavuje ako infarkt myokardu a spolu so zvýšenými hladinami troponínu môže spôsobiť fatálne chyby pri diagnostike bolesti na hrudníku (1, 12), ako sme to videli u našej pacientky. U našej pacientky bolo prvé EKG hodnotené lekárom RZS, ako vidieť na EKG (Obr. 3), sú prítomné elevácie ST segmentu, ale chýbajú recipročné depresie ST segmentu, teda nejednalo sa o typický EKG obraz akútneho koronárneho syndrómu s eleváciami ST segmentu, čo potvrdil aj operačný nález, ostium pravej koronárnej artérie nebolo postihnuté diseckciou. Neurologické komplikácie sú často dramatické a zastierajú pravú príčinu javu (1, 13), ako sme to videli u našich dvoch pacientov. Základ v diagnostike ADAA tvorí anamnéza, fyzikálne vyšetrenie, EKG, zhodnotenie hemodynamického stavu a u stabilných pacientov stratifikácia pravdepodobnosti DA. V roku 2010 Americká asociácia ACC/AHA publikovala odhad rizika diseckcie založený na troch skupinách rizikových faktorov: vysoko rizikové predisponujúce stavy, vysoko rizikový charakter bolesti a vysoko rizikové znaky pri klinickom vyšetrení (Obr. 7). Ak je prítomný faktor z jednotlivých skupín, počíta sa ako jeden bod, čiže pri 0-1-2-3 bodoch sa postupne zvyšuje odhadované riziko DA a treba to zväziť pri diagnostickom postupe (1). Rogers a spol. v roku 2011 zhodnotili pacientov registrovaných v rokoch 1996-2009 v International Registry of Acute Aortic Dissectiona potvrdili, že uvedené klinické znaky, ktoré boli navrhnuté ACC/AHA v roku 2010 sú vysoko senzitivná pomôcka v stratifikácii pravdepodobnosti DA u stabilných pacientov ako ADD-RS (Aortic Dissection Detection Risk Score) (14). U nášho prvého a druhého pacienta v úvode ochorenia nebol známy predisponujúci rizikový stav, chýbala náhle vzniknutá bolesť na hrudníku, dominoval neurologický deficit, čo viedlo k tomu, že na ADAA nemyslelo. U tretieho pacienta, ženy, rovnako chýbal známy predisponujúci rizikový stav, dominovala charakteristická bolesť na hrudníku, prvým vyšetrujúcim lekárom bol prehliadnutý diastolický šelest nad aortou a na základe chybného zhodnoteného EKG bola pacientka manažovaná ako akútny koronárny syndróm. Dnes najbežnejšie používaným vyšetrením pri podozrení na DA je CT vyšetrenie s kontrastom, ktoré je rýchlo vykonateľné a bežne dostupné, má senzitivitu 100% a špecificitu 98% a dokáže ju temer s istotou vylúčiť alebo potvrdiť. Kľúčovým nálezom je zistenie intimálneho flapu, ktorý oddeľuje dva lumeny, ďalej zistenie priemeru aorty, dĺžku a priemer falošného

a pravého lumenu, a vzdialenosť intimálnej trhliny k odstupujúcim vitálnym artériám (6, 15). Môžeme sa však stretnúť aj s falošne pozitívnymi nálezmi, pričom väčšina diagnostických omylov je spôsobená kombináciou malej skúsenosti vyšetrujúceho lekára a prítomnosti pohybových artefaktov simulujúcich flap v ascendentnej aorte, ktorý sa zobrazuje ako pohyblivý intraluminálny defekt náplne a je spôsobený pohybom pulzujúcej ascendentnej aorty medzi end-diastolou a end-systolou, pretože koreň aorty a príhlá časť proximálnej ascendentnej aorty sa pobybuje s ľavou komorou (16). V tomto prípade je potrebné zmraziť pulzácie a pohyby aortálnej steny a tak efektívne eliminovať pohybové artefakty predovšetkým v oblasti aortálnej chlopne a koronárnych artérií, čo je možné pomocou CT vyšetrenia s EKG gatingom, ktorý rozlíši flap od artefaktu (1). Napriek tomu CT vyšetrenie s kontrastom má superiornu výpovednú hodnotu v diagnostike a zistenie rozsahu ADAA a detekcii ostatných akútnych aortálnych syndrómov. Na druhej strane TTE vyšetrenie srdca sa využíva hlavne u kriticky nestabilných pacientov, u ktorých môže potvrdiť diagnózu ADAA a taktiež sa môže používať za účelom monitoringu na operačnej sále prípadne v pooperačnom období (1). Iniciálnou liečbou pacientov s ADAA je medikamentózna liečba na kontrolu arteriovej hypertenzie a bolesti. V liečbe arteriovej hypertenzie sú preferované krátko účinkujúce betablokátory podávané intravenózne, ktoré znižujú Tk a pulz a ochraňujú myokard pred ischemiou. Hodnoty systolického Tk by sa mali pohybovať v rozmedzí 100 až 120 mmHg a pulzu 60/min., na kontrolu bolesti je preferovaný morfín (6). Vazodilatačná liečba ako blokátor kalciového kanála alebo nitráty sú indikované v emergentnej situácii na redukcii vysokých hodnôt Tk (1), ktorú naši pacienti nevyžadovali. Na rozdiel od akútnej diseckcie descendentnej aorty, kde sú dnes preferované intervenčné výkony v subakútnom štádiu po predchádzajúcej konzervatívnej liečbe, zlatým štandardom v liečbe ADAA je chirurgická liečba, ktorej hlavným cieľom je prevencia ruptúry aorty, tamponády srdca a zníženie aortálnej regurgitácie. Ďalšou dôležitou súčasťou operácie je zlepšiť prekrvenie diseckciou postihnutých artérií (1, 3, 12). Základom chirurgickej liečby je resekcia poškodeného segmentu aorty a zabránenie vstupu krvi do falošného lumenu, ako primárnu intimálnu trhlínu (entry), tak aj prípadne ďalšie trhlíny (reentry) v priebehu aorty. Pri voľbe operácie zohráva dôležitú úlohu aortálna chlopňa. V prípade, že aortálna chlopňa je trojčipa a nie je postihnutá aortálnou regurgitáciou alebo centrálnou regurgitáciou kvôli dilatácii anulu, je možné vykonať tzv. zachovnú operáciu aortálnej chlopne. Jednou z nich je Davidova operácia, reimplantácia aortálnej chlopne do tubulárneho graftu, nakoniec sa do graftu reimplantujú koronárne artérie. Ďalšou alternatívnou je klasická alebo modifikovaná Yacoubova operácia, ktorá bola realizovaná u nášho prvého pacienta, pri ktorej sa reimplantuje len aortálny sínus a tým pádom je tu väčšie riziko pre neskoršiu dilatáciu anulu. Môže to vyriešiť dodatočná anuloplastika, kde sa pomocou anulárných ringov alebo sutúr posilňuje samotný anulus. Davidova operácia na špecializovaných pracoviskách môže byť uplatnená taktiež u pacientov s BAV a s aortálnou regurgitáciou, ktorá má iný pôvod ako dilatácia anulu. Tieto tzv. zachovné operácie napriek časovej a technickej náročnosti zbavujú pacienta nevýhod spojených s implanovými chlopnovými náhradami (1, 17). V prípade akýchkoľvek

pochybností o trvácnosti výsledku po zachovnej operácii ako aj v prípade, že je minimálne jeden Valsavov sínus postihnutý, je potrebné nahradiť celý koreň aorty a nie len vykonať suprakoronárnu náhradu aorty, pretože hrozí riziko redisekcie, resp. opätovnej dilatácie a vzniku aortálnej regurgitácie. V tomto prípade prichádza do úvahy operácia podľa Bentalla, pri ktorej sa vykoná resekcia aneuryzmy a taktiež aortálneho anulu s aortálnou chlopňou, môže sa vykonať klasická náhrada aorty s graftom, ktorý obsahuje mechanický alebo biologický kompozit aortálnej chlopne do ktorého sú vsítané koronárne artérie vo forme terčíkov, a výber typu protézy závisí od veku, komorbidít, prípadných kontraindikácií pacienta. Táto operácia bola vykonaná u našej tretej pacientky. Hybridná operácia pozostáva z kombinácie chirurgickej a endovaskulárnej liečby v „jednom sedení“ (1, 18, 19) bola vykonaná u nášho druhého pacienta. Z pooperačných komplikácií sa vyskytuje NCMP u 2–16 % pacientov, k veľkým pooperačným komplikáciám patrí obličkové zlyhanie, poškodenie miechy, krvácanie do mediastína, chylotorax a mediastinitída u 3–10 % pacientov. Z našich pacientov u druhého bol pooperačný priebeh komplikovaný NCMP a zlyhávaním obličiek, a zlyhávanie obličiek komplikovalo pooperačný priebeh aj u prvého pacienta. V oboch prípadoch pacienti nevyžadovali hemodialýzu a stav bol zvládnutý konzervatívne. Včasná pooperačná mortalita ostáva vysoká, varíruje od 5 % do 20 %, no nespornou výhodou operačnej liečby je, že znižuje jednomesačnú mortalitu z 90 % na 30 %. Mortalita pacientov s ADAA je stále vysoká, 30 % pacientov zomiera po

príchode na urgentný príjem, mnohokrát pred stanovením diagnózy. Celková mortalita varíruje od 20 % do 30 %, najviac pacientov zomiera v prvých 10 dňoch. Viaceré štúdie dokázali, že multidisciplinárny tím zložený z kardiológov, invazívnych rádiológov, kardiochirurgov, anesteziológov, nefrológov a pulmonológov vo väčších centrách pacientom s ADAA zvyšujú šancu nielen na prežitie, ale aj na kvalitnejší život po operácii (19, 20, 21).

Záver

CT vyšetrenie s kontrastom má centrálnu úlohu nielen v diagnostike, ale aj v stratifikácii rizika a v manažmente akútnych aortálnych syndrómov. Jeho výhodou je aj krátky čas potrebný na získanie a spracovanie obrazu, možnosť získať komplexný trojrozmerný obraz celej aorty a tiež jeho široká dostupnosť. Aj napriek tomu môže dôjsť k omylu, a to najčastejšie z artefaktov pulzácie, ktoré môžu imitovať intimálny flap, preto je dôležité pri podozrení na DAA používať CT vyšetrenie s EKG gatingom. Na druhej strane bežne dostupné CT vyšetrenie s kontrastom v rukách skúseného lekára môže odhaliť DAA, na ktorú sa v úvode vyšetrenia nemyslí, ak v klinickom obraze dominujú jej komplikácie, ako sme to videli u prezentovaných pacientov.

Poznámka:

*Diskusiu napísala Veronika Jankovičová
Pacientov vyšetřila a opísala Margita Belicová*

LITERATÚRA

1. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2873–2926.
2. Gawinecka J, Schonrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017; (25): 147: w14489. doi: 10.4414/smw.2017.14489. e Collection 2017.
3. Lau C, Leonard JR, Iannacone E, Gaudino M, Girardi LN. Surgery for Acute Presentation of Thoracoabdominal Aortic Disease. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 31(1): 11–16.
4. Baliyan V, Parakh A, Prabhakar AM, Hedgire S. Acute aortic syndromes and aortic emergencies. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8(1): S82–S96.
5. Berretta P, Cefarelli M, Montalto A, et al. Surgical indications for thoracic aortic disease: beyond the „magic numbers“ of aortic diameter. *Ital Cardiol.* 2018; 19(7): 429–436.
6. Nienaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. *Eur Heart J*. 2012; 33: 26–35 b.
7. Isselbacher EM, Lino Cardenas CL, Lindsay ME. Hereditary influence in thoracic aortic aneurysm and dissection. *Circulation*. 2016; 133(24): 2516–2528.
8. Rozado J, Martin M, Pascual I, et al. Comparing American, European and Asian practice guidelines for aortic diseases. *J Thocac, Dis.* 2017; 9(6): S551–S560.
9. Catherine M. Otto. *Textbook of clinical echocardiography*. 5th edition. Philadelphia: Elsevier, 2013. ISBN 978-1-14557-287-2. Chapter 11, Valvular stenosis, p. 271–298.
10. Zeng T, Shi L, Ji Q, et al. Cytokines in aortic dissection. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 486: 177–182.
11. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002; 287: 2262–2272.
12. Kreibich M, Bavaria JE, Branchetti E, et al. Management of Patients With Coronary Artery Malperfusion Secondary to Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Sur.* 2019; 107(4): 1174–1180.
13. Di Eusanio M, Trimarchi S, Patel HJ et al. Clinical presentation, management, and short-term outcome of patients with type A acute dissection complicated by mesenteric malperfusion: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145: 385–390.
14. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circulation* 2011; 123: 2213–2218.
15. Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection. *Lancet* 2015; 385: 800–811.
16. Hansen MS, Nogareda GJ, Hutchison SJ. Frequency of and inappropriate treatment of misdiagnosis of acute aortic dissection. *Am J Cardiol* 2007; 99: 852–856.
17. Bechtel JF, Erasmi AW, Misfeld M, Sievers HH. Reconstructive surgery of the aortic valve: the Ross, David and Yacoub procedures. *Herz* 2006; 31(5): 413–422.
18. Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 1725–1739.
19. Nishida H, Tabata M, Fukui T, et al. A systemic approach to improve the outcomes of type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 154: 89–96.
20. Gomibuchi T, Seto T, Komatsu M, Tanaka H, Ichimura H, Yamamoto T, Ohashi N, Wada Y, Okada K. Impact of Frailty on Outcomes in Acute Type A Aortic Dissection. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 106(5): 1349–1355.
21. Kim JH, Choi JB, Kim TY, Kim KH, Kuh JH. Simplified surgical approach to improve surgical outcomes in the center with a small volume of acute type A aortic dissection surgery. *Technol Health Care.* 2018; 26(4): 675–685.

2020: rok, kdy ambulantní internisté vzali budoucnost do svých rukou. Konečně!

Ačkoli uspořádání číslic 2-0-2-0 působí vyrovnaně a uhlazeně, samotný průběh letošního roku je plný turbulencí a neočekávaných zvratů. Středobodem, kolem kterého se vše točí, je samozřejmě COVID-19, který významnou měrou přispěl k rozpadu „zavedených pořádků“ v mnoha oblastech našeho života. Můžeme se tomu bránit, nebo přijmout fakt, že nastala nová éra bytí, která sice nese řadu nejistot, ale spolu s nimi i mnoho nových příležitostí.

Stěžujeme si jen ze zvyku, nebo je ambulantní internista skutečně „ohroženým druhem“?

SAI – Sdružení ambulantních internistů z.s. (www.saicr.cz), které oslavilo 13. 11. rok od svého založení, si jako svůj hlavní cíl vytyčilo zajistit pro nestátní ambulantní zařízení odbornosti 101 podmínky, které přinesou dlouhodobou ekonomickou stabilitu a perspektivu pro rozvoj oboru. Do roku 2020 jsme vstupovali připraveni k jednáním o prosazení priorit SAI pro ambulantní internisty:

1. Nepodkročitelnou hodnotu bodu 1 Kč/bod

2. Promítnutí změn v bodových hodnotách výkonů do úhrad v daném roce

3. Valorizaci hodnoty práce v bodových hodnotách výkonů

4. Zavedení dvou nových programů bonifikace úhrad za kvalitu:

- Program bonifikace za kvalitu zaměřený na pacienty v riziku osteoporózy a na komplexní péči o pacienty s touto diagnózou.
- Program bonifikace za kvalitu zaměřený na komplexní péči o pacienty s poruchou metabolismu lipidů.

5. Změny ve zdravotních výkonech:

- Zavedení nového výkonu: „Ošetření pacienta s více diagnózami“
- Navýšení bodových hodnot ve výkonech: 11021, 11022, 11023, 11024, 11025
- Nasmlouvání výkonů, které dnes 101 nemůže vykazovat, ale vzhledem ke spektru pacientů by mělo být jejich vykazování umožněno

Koncem ledna jsme oslovili všechny zdravotní pojišťovny s žádostí o osobní schůzku k projednání výše uvedeného, ovšem bez reakce. S o to větším úsilím jsme se proto připravovali na jednání v rámci Dohodovacího řízení. Cílem bylo prosadit v rámci Dohodovacího řízení priority 1, 2 a 3 a otevřít si dveře pro následná samostatná jednání SAI ohledně priorit 4 a 5.

První jednání segmentu ambulantních specialistů a zdravotních pojišťoven se uskutečnilo 16. 4. 2020 a od počátku hrála koalice SAI se Sdružením ambulantních dermatovenerologů (SAD) a Sdružením poskytovatelů ambulantní péče v gastroenterologii SPGE klíčovou roli. Valorizace hodnoty práce je jednoznačně zásluhou prezidenta ČLK, MUDr. Kubka. Naše koalice jeho úsilí veřejně a na půdě všech jednání podporovala a spolu s prosazením priorit SAI, nepodkročitelné korunové hodnoty bodu 1 Kč a promítnutím změn v bodových hodnotách výkonů do úhrad, se tak můžete těšit na 10% navýšení od ledna 2021 a dalších 10 % pak od ledna 2022. Po náročných diskuzích se koalici SAI-SAD-SPGE podařilo ostatní přesvědčit a všechny naše priority prosadit.

Dohoda pro rok 2021, kterou považujeme za historicky nejlepší výsledek vyjednaný pro ambulantní specialisty, pak vyšla 30. 10. 2020 ve Sbírce zákonů, v příloze č. 3 vyhlášky č. 428/2020 Sb., pod názvem „Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2021“, jejíž stručný přehled hlavních bodů naleznete níže:

- Promítnutí změn v bodových hodnotách výkonů do úhrad v daném roce
- Nepodkročitelná hodnota bodu 1 Kč/bod
- Základní korunová hodnota bodu 1,05 Kč s možnou bonifikací až na 1,15 Kč
- Základní koeficient navýšení PURO 5 % s možnou bonifikací až na 17 %
- Nárok na bonifikaci u poskytovatele, který má více odborností a splní v součtu podmínku pro bonifikaci za dodržení požadovaného rozsahu pracovní doby
- Výkonová úhrada u poskytovatele, který v roce 2021 ošetří 100 a méně pojištěnců od dané pojišťovny
- U nových poskytovatelů se PURO nastaví podle srovnatelných poskytovatelů se zohledněním rozsahu a struktury poskytované péče, tj. ne pouhým průměrem v odbornosti
- Navýšení limitu regulací (preskripce i vyžádaná péče) na 108 %

Celkem proběhlo v rámci Dohodovacího řízení devět náročných jednání v on-line režimu, ale těší nás, že SAI v duchu svých cílů přispělo výraznou měrou ke zvýšení ekonomické stability a perspektivy v odbornosti 101.

Bezprostředně po skončení dohodovacího řízení oslovil výbor SAI znovu všechny zdravotní pojišťovny s žádostí o schůzku k projednání bonifikačních programů za kvalitu a změn ve zdravotních výkonech a 15. 7. 2020 proběhlo první jednání SAI se zástupci svazových zdravotních pojišťoven. Velice nás těší, že všech šest pojišťoven vnímá neutěšenou situaci v segmentu ambulantních internistů a tři z nich, konkrétně OZP (207), ČPZP (205) a ZP MV (211) navrhly rozšíření svých již existujících programů zaměřených zejména na bonifikace za péči

o chronické a polymorbidní pacienty i pro ambulantní poskytovatele v odbornosti 101 a/nebo projevíly vážný zájem o zapojení se do programu kvality SAI, Q-OSTEOPORÓZA a Q-DYSLIPIDEMIE. Naším cílem je, aby většina bonifikačních programů byla již zohledněna v rámci úhradových dodatků platných pro rok 2021.

Zatímco v rámci Dohodovacího řízení musí dojít ke konsenzu zástupců jednotlivých spolků ambulantních poskytovatelů (v letošním roce jich bylo 29) a 7 zdravotních pojišťoven a dojednaný výsledek platí pro všechny ambulantní specialisty stejně, výstupy z jednání, která vede SAI výhradně v zájmu ambulantních internistů přináší benefity jen a pouze pro ambulantní internisty. Poskytovatelé, které SAI zastupuje a kteří se pak do bonifikačních programů aktivně zapojují, získají významné navýšení úhrad nad rámec úhrad daných úhradovou vyhláškou. Jinými slovy řečeno, nejste-li členem

SAI, nemá SAI mandát za vás jednat. Pokud dáte plnou moc spolku, jako je SAS, nebo ČLK, budou vás jejich reprezentanti zastupovat jen a pouze v Dohodovacím řízení. Pokud ale chcete víc (valorizace výkonů, zavedení nových výkonů, nadstandardní úhradu za vámi garantovaný standard kvality péče), nikdo jiný než SAI to pro vás nevyjedná.

O veškerém dění, včetně možností zapojení do již existujících programů zdravotních pojišťoven a průběhu jednání, informuje SAI pravidelně své členy. Pokud chcete benefitovat z toho, co pro ambulantní internisty SAI dělá, vyplňte a pošlete přihlášku, kterou naleznete na našich stránkách www.saicr.cz.

*Ing. Jaroslav Duba, pověřený zastupováním SAI
v Dohodovacím řízení*

Programy kvality Q-OSTEOPORÓZA a Q-DYSLIPIDEMIE – cesta k dlouhodobé stabilitě v oboru

Programy bonifikace za kvalitu považuje SAI za stěžejní pro zajištění dlouhodobé ekonomické stability a perspektivy v ambulantním segmentu odbornosti 101. Výbor SAI se proto rozhodl zveřejnit jejich obsah tak, jak byly představeny zdravotním pojišťovnám a prezentovány na 15. konferenci ambulantních internistů v Olomouci 23.–24. 9. 2020. Podrobný popis naleznete na našem webu (www.saicr.cz).

SAI bonifikační program kvality Q-OSTEOPORÓZA

Cílem programu je: Zajištění komplexní hrazené péče pro pacienty v riziku potenciálních osteoporotických zlomenin (POZ) dle doporučených postupů a poznatků vědy, která bude pro zdravotní systém predikovatelná z pohledu přínosů, nákladů a dlouhodobé finanční udržitelnosti.

Po spuštění projektu Q-OSTEOPORÓZA budou poskytovatelé v odbornosti 101 u pacientů ve zvýšeném riziku vzniku potenciálních osteoporotických zlomenin (POZ) provádět vyšetření směřující k potvrzení/vyvrácení diagnózy osteoporózy (MKN-10 M80.X a M81.X) a u pacientů s již stanovenou diagnózou budou zajišťovat management komplexní péče dle aktuálních guidelines. Průběžně budou zaznamenávat požadovaná data pro vyhodnocování úspěšnosti pro-

gramu do registru a za to získají od zdravotních pojišťoven zapojených do projektu finanční bonifikaci, případně další benefity.

Tab. 2. Laboratorní vyšetření u pacientů s pozitivním nálezem na DEXA v rámci projektu Q-OSTEOPORÓZA

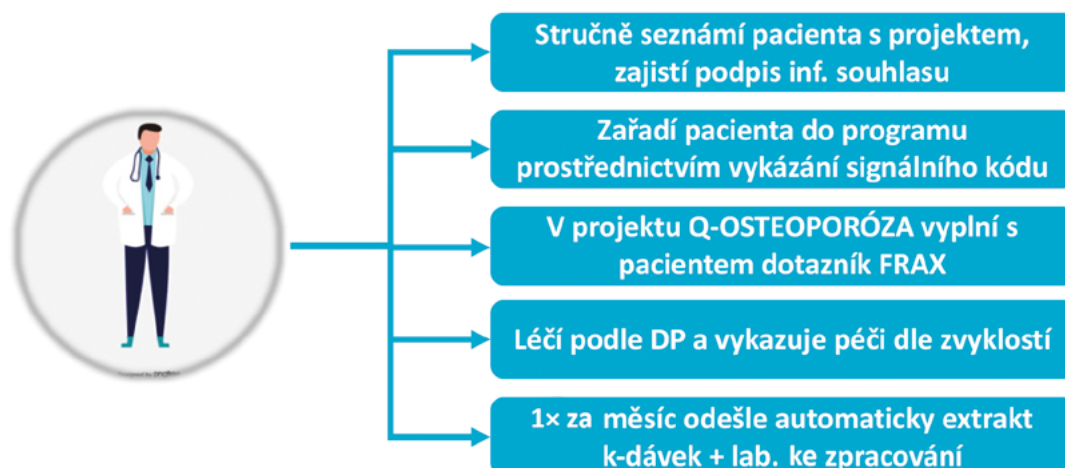
Základní	Vápník
Základní	Fosfor
Základní	Celková alkalická fosfatáza (ALP)
Základní	Gamaglutamyltransféza (GMT)
Základní	Kreatinin (s výpočtem glomerulární filtrace)
Základní	Krevní obraz
Základní	Sedimentace erytrocytů
Základní	Albumin
Základní	Urea
Základní	Ca/kreatinin
K posouzení	Elektroforéza sérových bílkovin
K posouzení	TSH
K posouzení	Parathormon
K posouzení	25-hydroxykalciferol (25OHD)
Markery	C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 (CTX)
Markery	Aminoterminální propeptid kolagenu typu 1 (P1NP, PINP)

Tab. 1. Cílové skupiny pacientů v projektu Q-OSTEOPORÓZA

Skupina pacientů	
1. skupina pacientů	Pontecionální osteoporotické zlomeniny (POZ) v anamnéze
2. skupina pacientů	Onemocnění spojená s rizikem osteoporózy a POZ Užívání léčiv podmiňujících zvýšené riziko POZ (vysoké riziko) Užívání léčiv podmiňujících zvýšené riziko POZ (nízko riziko)
3. skupina pacientů	Jiná rizika

Tab. 3. Laboratorní vyšetření u pacientů v rámci projektu Q-DYSLIPIDEMIE

Základní	Celkový cholesterol
Základní	Triglyceridy
Základní	HDL-cholesterol
Základní	LDL-cholesterol
Základní	AST
Základní	ALT
Základní	Glykemie
Základní	Apolipoproteinu B (apoB)
Základní	Lipoprotein (a)

Obr. 1. Činnosti ambulantního internisty v rámci SAI programů kvality**Obr. 2.** SAI návrh bonifikačního mixu pro lékaře zapojené do programů kvality (záměr)

Pacienti v 1. SKUPINĚ budou odesláni hned na vyšetření DEXA. S pacienty ve 2. SKUPINĚ a 3. SKUPINĚ, vyplní nejprve ambulantní internista dotazník FRAX (www.sheffield.ac.uk/FRAX/) a podle získaného skóre odešle pacienta k vyšetření DEXA. Pokud DEXA potvrdí osteoporotické změny, budou provedena předem daná laboratorní vyšetření (Tab. 3) a všechny výsledky pak obdrží ošetřující internista, který pacienta dispenzarizuje a dle výsledků zahájí v případě potřeby léčbu. Pacient bude léčen u svého ambulantního internisty a sledován dle doporučených postupů.

Program Q-OSTEOPORÓZA je realizován ve spolupráci se Společností pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP (www.smos.cz).

SAI bonifikační program kvality Q-DYSLIPIDEMIE

Cílem programu je: Zajištění komplexní hrazené péče pro pacienty s dyslipidemií dle doporučených postupů a poznatků vědy, která bude pro zdravotní systém predikovatelná z pohledu přínosů, nákladů a dlouhodobé finanční udržitelnosti.

Po spuštění projektu Q-DYSLIPIDEMIE budou poskytovatelé v odbornosti 101 u pacientů s dyslipidemií postupovat dle aktuálních guidelines včetně provedení vybraných laboratorních vyšetření

(Tab. 3) a zaznamenávat požadovaná data pro průběžné vyhodnocování úspěšnosti programu. Za to získají od pojišťoven zapojených do projektu finanční bonifikaci, případně další benefity.

Oba programy SAI se zcela zásadně liší od všech ostatních dosavadních programů i registrů v tom, že lékaři nikam nepřepisují žádné informace, které již existují v elektronické podobě, a to včetně laboratorních výsledků. Lékaři se tak mohou soustředit na péči o pacienta a netráví čas zbytečnou administrativou. Sebevědomě proto naše programy nazýváme „e-health projekty“, které jsou svého druhu prvními v ČR. Rozsah činnosti lékaře, který se do SAI programů kvality zapojí, je uveden na následujícím obrázku (Obr. 1).

Konečná podoba bonifikačního mixu je předmětem probíhajících jednání se zdravotními pojišťovnami s tím, že jako podklad slouží návrh, který SAI předložil na jednání s pojišťovnami 15. 9. 2020 (Obr. 2).

Za necelý rok fungování se SAI podařilo dát věci do pohybu správným směrem, a to i přes nepřízeň doby „kovidové“, a věříme, že tyto dva projekty kvality v roce 2021 spustíme a budeme moci pokračovat i v dalších. Pokud máte zájem se do SAI programů kvality zapojit, neváhejte nás kontaktovat na info@saiacr.cz.

Ing. Jaroslav Duba, pověřený výborem SAI k jednání se zdravotními pojišťovnami

110. výročí narození primáře Kadeřábka

26. 12. 2020 uplyne 110 let od narození významné osobnosti příbramského zdravotnictví, pana primáře Kadeřábka, který byl prvním přednostou interního oddělení. Zaslouží si, abychom mu věnovali krátkou vzpomínku, a to nejenom pro jeho odborné, organizační, ale především lidské kvality.

Primář František Kadeřábek se narodil 26. 12. 1910 v Semovicích v okrese Benešov u Prahy. Promoval na Karlově univerzitě 27. 11. 1936. V roce 1945 získal titul odborného lékaře. Od 1. 12. 1936 do 30. 3. 1937 pracoval jako sekundář v časlavské nemocnici. Během vojenské služby pracoval jako sekundář interního oddělení posádkové nemocnice v Praze. Od 1. 4. 1939 do 21. 12. 1945 byl sekundářem strakonické nemocnice a od 1. 1. do 31. 3. 1946 pracoval na plicním oddělení v nemocnici v Praze – Motole. Konečně pak 1. 4. 1946 nastoupil do příbramské nemocnice na pozici primáře interního oddělení. Protože se osvědčil, získal po roce definitivu. Na interním oddělení v této pozici setrval až do odchodu do důchodu, tj. do poloviny roku 1985, kdy na jeho místo nastoupil jeho nástupce prim. Zdeněk Brandtl. 4. 12. 1989 prim. Kadeřábek umírá v Příbrami.

V době svého působení vedl interní oddělení na tehdejší dobu vskutku vizionářsky – vedl své sekundáře ke specializaci v dalších oborech, jako je kardiologie, nefrologie, revmatologie, endokrinologie, gastroenterologie, diabetologie a dalších. Pod jeho vedením vyrostla celá řada skvělých lékařů, kteří se zapsali jak do historie příbramského zdravotnictví, tak do historie pražských klinik. Co bylo však v této době naprosto převratné, to je vybudování první koronární jednotky v nemocnici okresního formátu v roce 1977, tehdy ve spolupráci s II. interní klinikou VFN. Nová koronární jednotka byla přebudována z prostor standardní lůžkové jednotky. Byla vybavena na tehdejší dobu moderní monitorovací technikou. Na tuto jednotku byli přijímáni především pacienti s kardiovaskulárními chorobami. Díky své osobní statečnosti i přes nepříznivý postoj stranického aparátu prosadil přijetí vysoce erudované lékařky p. Dr. Holečkové, která do té doby působila v nemocnici v Českých Budějovicích. Ta se pak stala vedoucí lékařkou této jednotky.

Primář Kadeřábek byl mezi pacienty a kolektivem velmi oblíben. Až do poslední chvíle se zajímal o dění na interním oddělení i o dění v medicíně vůbec. To vše, i díky podpoře žijící dcery pana primáře, vedlo k založení tradice Kadeřábkových dnů, coby vzdání pocty tomuto významnému lékaři a člověku. Proběhlo celkem devět ročníků. Program těchto přednáškových dnů byl věnován nejruznějším tématům, přednášeli zde odborníci z předních klinických pracovišť i lékaři a sestry příbramské nemocnice. Velmi významnou součástí těchto dnů bylo slavnostní udělování pamětní medaile Františka Kadeřábka, kterou byli každoročně oceňovány významné osobnosti příbramského zdravotnictví, a to jak žijící, tak i in memoriam, a to nejenom lékaři, ale také sestry. Tradice Kadeřábkových dnů bohužel skončila v roce 2018.

Na závěr bych se rád podělil o svou osobní vzpomínku. V době, kdy jsem působil na interním oddělení, bylo mojí snahou a stejně tak i zásluhou bývalého emeritního primáře Dr. Šírka, aby styl práce i odkaz, který pan



primář Kadeřábek po sobě zanechal, přetrval i do dnešní nelehké doby. Ještě stále žijí lékaři i sestry, a možná i pacienti či jejich příbuzní, kteří mají před očima vysoce erudovaného, přísného, ale přitom laskavého člověka, kterému vděčí jak za svůj profesní život, tak i za život. Měl jsem to štěstí, že jsem měl možnost poznat pana primáře Kadeřábka osobně po svém nástupu na interní oddělení v Příbrami v roce 1985. Tehdy odcházel do důchodu. Setkával jsem se s ním pak při různých odborných akcích, a nakonec i jako s pacientem. Tehdy jsem zaznamenal všudypřítomný odkaz jeho působení. Jeho vliv na moji profesní kariéru díky Dr. Holečkové, prim. Šírkovi a dalším byl naprosto neoddiskutovatelný.

V dnešní době je velice důležité připomínat osobnosti příbramského zdravotnictví, které ve své době byly ikonami medicíny. Je třeba stále připomínat jejich odkaz i pro další generace lékařů i sester, je třeba udržovat tradice, na kterých mimochodem medicína vždy stojí. Primář Kadeřábek touto ikonou bezesporu byl a pro mne je. I ve svém novém působišti se snažím při své práci a rozhodování jeho odkaz využívat ve prospěch lékařů a sester, které mám tu čest vést, tak aby interna – královna medicíny – měla takové postavení jako za časů pane primáře.

Dr. Martin Polák, primář interního oddělení Klauidiánovy nemocnice v Mladé Bolaslavi, bývalý vedoucí lékař JIP interních oborů ON Příbram, a. s.

Vnitřní lékařství

Ročník 66, 2020, číslo E-8

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.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz
tel.: +420 734 567 855

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021
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 2021 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



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz