

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1

2021
ROČNÍK 67

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



VÝSLEDKY LABORATORNÍ ANALÝZY SLOŽENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU DIOZEN®

AKTUÁLNÍ ZPRÁVA UVNITŘ PUBLIKACE!

Měření provedla analytická laboratoř splňující požadavky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v oblasti testování léčiv.^{1,2}

se středním seřazením se sníženou epekční trakcí
Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

KOMENTÁŘE

Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů
v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

VÝSLEDKY LABORATORNÍ ANALÝZY SLOŽENÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU DIOZEN®

AKTUÁLNÍ ZPRÁVA UVNITŘ PUBLIKACE!

Měření provedla analytická laboratoř splňující požadavky
Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) v oblasti testování léčiv.^{1,2}

Zkrácená informace o přípravku Diozen 500 mg potahované tablety

Léčivá látka: Diosminum micronisatum 500 mg v jedné tabletě. **Indikace:** Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bércevého vředu). Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. **Dávkování:** *Venolymfatická insuficience:* Obvyklá dávka: 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. *Hemoroidální onemocnění:* Doporučená dávka je 2 tablety 3x denně během prvních 4 dní, poté 2 tablety 2x denně během následujících 3 dní. Udržovací dávka je 2 tablety denně podané v jedné dávce nebo ve dvou dílčích dávkách. *Pediatrická populace:* Nejsou dostupné žádné údaje. **Způsob podání:** Tablety se užívají celé během jídla a zapíjejí se tekutinou. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Podávání diosminu u symptomatické léčby akutních hemoroidů nevylučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. **Interakce:** Nebyly provedeny studie interakcí. Z velkého množství post-marketingových zkušeností nebyly dosud žádné lékové interakce hlášeny. **Těhotenství a kojení:** Limitované údaje o použití diosminu u těhotných žen nenaznačují malformační či fetální/neonatální toxicitu diosminu. Není známo, zda se diosmin vylučuje do mateřského mléka. Zapotřebí pečlivě zvážit nutnost podání u kojící ženy. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** 30, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika **Registrační číslo:** 85/426/16-C. **Datum revize textu:** 17. 9. 2019. Výdej balení 30, 60, 120 tablet není vázán na lékařský předpis a nejsou hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej balení 180 tablet je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Reference: 1. SUKL.CZ [online]. Držitelé certifikátu SLP, 2020 [cit. 4-1-2021]: <https://www.sukl.cz/prehled-drzitelu-certifikatu-spravne-laboratorni-praxe>. 2. QUINTA.CZ [online]. Quinta analytica, 2020 [cit. 4-1-2021]: <https://www.quinta.cz/uvod#Certifikace>.

Internista a pacient po ischemické CMP

Téma ischemické cévní mozkové příhody je internistům velmi blízké. V rámci hospitalizační péče o pacienty s iktem bývají součástí ošetřujícího týmu, dnes už častěji jako konzultanti než ošetřující lékaři. V současné době by pacienti s akutní CMP měli být preferenčně hospitalizováni v iktových centrech, případně na vyšších pracovištích poskytujících komplexní cerebrovaskulární péči. Nicméně i v tomto systému se internisté často podílejí na péči o pacienty v akutním stadiu mozkové příhody, konziliárně řeší přidružená onemocnění u mnohdy polymorbidních pacientů, a spolu s kardiology přispívají k došetřování etiologie ischemické CMP. Už v průběhu hospitalizace jsou zahajována opatření v sekundární prevenci iktu, a na doporučení následné terapie se internista významně podílí. Hospitalizační péče je tedy multioborová a komplexní, a probíhá nejčastěji v sekvenci neurologie – rehabilitace, případně lůžko následné péče.

Zcela zásadní je však úloha ambulantního internisty v další péči o pacienta po cévní mozkové příhodě. Neurologická dispenzarizace u těchto pacientů je většinou zaměřena na dílčí specializovanou problematiku (sledování nálezu na magistrálních mozkových tepnách, hodnocení případného reziduálního deficitu, případně řešení dalších neurologických diagnóz). Pro osud pacienta jsou v tuto chvíli nejdůležitější komplexní opatření v sekundární prevenci dalšího iktu. Diagnóz, které můžeme s tímto cílem intervenovat, je celá řada, a v mnoha případech je jejich přítomnost u pacienta zjištěna až během hospitalizace pro ischemickou CMP, kdy dosud „zdravý“ pacient odchází z nemocnice domů s diagnózou hypertenze, dyslipidemie, poruchy glycidového metabolismu, případně i s nově zjištěnou fibrilací síní. Nutnost zastřešujícího přístupu k sekundární prevenci je často nad rámec zkušeností či možností praktického lékaře, a vyžaduje komplexní přístup internisty. U mladších pacientů, v situacích, kdy je cévní mozkové příhoda primomanifestací aterosklerotického onemocnění, je význam sekundární prevence nejnaléhavější. Toto jsou pacienti, u kterých je nejvíce „o co bojovat“. Požadavek na sledování internistou je v tuto chvíli logický – a následná dlouhodobá erudovaná sekundární prevence další ischemické příhody (nejen v cerebrovaskulárním povodí) je pro pacienta jednoznačným přínosem – s pozitivním dopadem na jeho budoucnost, práceschopnost, rodinu apod. Mnoho pacientů s prodělanou CMP však v péči interních ambulancí již je – cévní mozkové příhody jsou onemocněním spíše vyššího věku, a řada pacientů s nově prodělaným iktem je v interní ambulanci dispenzarizována z minulosti pro další onemocnění.

Úlohy internisty v následném sledování pacientů po ischemické CMP jsou následující. Musí se zamýšlet nad etiologií iktu, a navázat na vyšetřovací algoritmus zpravidla stanovený za hospitalizace. Internista (či kardiolog) bude tím, kdo zhodnotí výsledky provedených vyšetření, kdo bude reagovat na závěr z dlouhodobé EKG monitorace, a rozhodovat o antikoagulační léčbě, resp. o volbě medikace. S přesunem NOAC do první linie léčby u pacientů s fibrilací síní (alespoň některého z NOAC – současná situace na poli indikací a úhrad je velmi turbulentní) je úloha internisty zřejmá – praktický lékař zatím nemá oprávnění k preskripci této medikace, a dlouhodobé vedení této léčby neurologem je sice možné, ale běžné rozhodně není. Další úlohou internisty je intervence rizikových faktorů u pacientů po CMP. Tento přístup zahrnuje především léčbu hypertenze, dyslipidemie, a poruch glycidového metabolismu, nezbytnou součástí je kromě předpisu medikace také vytrvalý tlak ze strany lékaře na dodržování režimových opatření, redukci hmotnosti, případně zanechání kouření. Jak je zmíněno výše, největší význam pro budoucí morbiditu má sekundární prevence u mladších pacientů s nově zjištěným cévním onemocněním. Toto jsou pacienti, kteří by měli být v péči zkušených lékařů se znalostí cílových hodnot krevního tlaku, cholesterolu, glykemie a glykovaného hemoglobinu, a s rozsáhlými zkušenostmi s farmakoterapií. Dosahování terapeutických cílů v této skupině nemocných po ischemickém iktu je jednoznačným požadavkem. Na druhou stranu řada pacientů po iktu je ve vysokém věku, s řadou komorbidit a orgánových dysfunkcí. Zde je internista tím, kdo umí zohlednit i ostatní onemocnění svého pacienta, posoudí celkový stav a prognózu, a kvalifikovaně rozhodne o optimálním terapeutickém plánu. Farmakoterapii (antitrombotickou, antihypertenzní, hypolipidemickou) je v těchto případech často nutné přizpůsobit komorbiditám pacienta po iktu.

Z výše uvedeného vyplývá, že ambulantní internisté mohou být optimálními lékaři pro vedení dlouhodobé komplexní péče o pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě. Je proto nutné, aby byli dobře seznámeni s možnými příčinami tohoto onemocnění, a také se všemi aspekty následné péče.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení Nemocnice Znojmo, p. o.

zdenek.monhart@nemzn.cz

Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Internista a pacient po ischemické CMP

The internist and an ischemic stroke patient

Zdeněk Monhart - - - - - 3

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě

What internist can do for the patient after the ischemic stroke

Miroslav Škorňa - - - - - 7

Dlouhodobá EKG monitorace

Long-term ECG monitoring

Veronika Bulková - - - - - 16

Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie

Patent foramen ovale from the point of view of interventional cardiology

Martin Poloczek, Petr Kala, Tomáš Ondrůš - - - - - 22

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma?

Je autoimunitní pankreatitida rizikovým faktorem adenokarcinomu pankreatu?

Lumír Kunovský, Petr Dítě, Martin Blaho, Jana Dvořáčková, Magdalena Uvírová, Marie Přecechtělová, Petr Jabandžiev, Hana Mašková, Bohuslav Kianička, Pavel Janeček, Michal Eid, Arnošt Martínek

Diagnostické hospitalizácie pred zaradením pacienta na čakaciu listinu pre transplantáciu obličky

Diagnostic hospitalizations before patient inclusion on the waiting list for kidney transplantation

Monika Beliančinová, Karol Graňákl, Matej Vnučák, Petra Skálová, Ľudovít Laca, Marián Mokáň, Ivana Dedinská

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Následná péče po prodělaném covidu-19 a její úskalí

Follow-up care after COVID-19 and its related concerns

Martin Radvan, Elis Bartečků, Ľubica Sýkorová, Radana Pařízková, Svatopluk Richter,

Martin Kameník, Lumír Koc, Petr Kala - - - - - 30

Včasná a souběžná terapie dyslipidemie a hypertenze: kdy ji začít a jak udržet dlouhodobě dobrou adherenci pacientů?

Early and concurrent therapy of dyslipidemia and hypertension: when to start it and how to maintain patient's good and long-term adherence?

Vladimír Soška - - - - - 37

EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

EMPEROR reduced – empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec - - - - - 43

Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

Current view on hepatitis B diagnosis and therapy

Petr Husa - - - - - 48

Komplexní interdisciplinární pohled na návrat ke sportu po prodělení infekce covid-19

A comprehensive interdisciplinary view at the Return to Sport after COVID-19 infection

Filip Hrdlička, Jaroslav Větvicka, Vendula Bendová, Jiří Beran, Bohuslav Bunganič, Petr Krejčí st., Lumír Kroček, Václav Monhart, Jan Mühlfeit, Přemysl Rákosník, Pavel Stejskal, Michal Šafář, Josef Veselka, Libor Vitek

TONARSSA®

perindoprilum et amlodipinum

Jednodušší léčba pro Vaše pacienty...

3

antihypertenziva¹

1

tableta¹

1x

denně¹

5

různých sil pro individuální úpravu dávky¹

90 tbl

balení bez doplatku²



TONARSSA
Základní informace pro předpis léčivého přípravku:
(přípraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

Název přípravku: Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg, Tonarssa 4 mg/5 mg, Tonarssa 8 mg/10 mg, Tonarssa 8 mg/5 mg, Tonarssa 8 mg/10 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (ekv. perindoprilum 3,34 mg) nebo perindoprilum erbuminum 8 mg (ekv. perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 5 mg nebo 10 mg (jako amlodipini besilas). Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg je indikována k léčbě esenciální hypertenze u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Perorální podání. 1 tableta denně jako jednorázová dávka, užívání nejlepší ráno a před jídlem. Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu. Pokud se požaduje změna dávkování, lze dávku přípravku upravit nebo lze uvážit individuální titrace obou látek samostatně. U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíků. Přípravek lze podávat u pacientů s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Změny koncentrací ACEi v krvi plazmě nekoreluje se stupněm poruchy funkce ledvin. Dávkovací režim u pacientů s poruchou funkce jater nebyl zaveden. Proto je třeba přípravek podávat s opatrností. Přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, jelikož účinnost a tolerance perindoprilu a amlodipinu samotných či v kombinaci nebyla u dětí a dospívajících stanovena. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg. Přípravek Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg je určen jako léčba první linie u pacientů s arteriální hypertenzí. Doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa je 2,85 mg/2,5 mg 1x denně. Nejméně po 4 týdnech léčby může být dávka zvýšena na 5,7 mg/5 mg 1x denně u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg. U pacientů, u nichž není krevní tlak adekvátně kontrolován, je možno dávku přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg užívat 1x denně. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoliv pomocnou látku. V souvislosti s perindoprilem: hypersenzitivita na perindopril nebo na kteroukoliv jiný inhibitor ACE (ACEi). Anamnéza angioedému související s předchozí léčbou ACEi. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Druhá a třetí trimestr těhotenství. V souvislosti s amlodipinem: závažná hypotenze. Hypersenzitivita na amlodipin nebo na kteroukoliv jiný dihydropyridin. Sůk včetně kardiogenního šoku. Obstrukce vylučovacího traktu levé komory (například vysoký stupeň stenózy aorty). Srdce selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dnů). Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg navíc: těžká porucha funkce ledvin, mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se zřejmým nabitým povrchem, signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jiné funkující ledviny. **Zvláštní upozornění:** Angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka. Hlasikové šebřeny a/nebo hrtna (vyšší výskyt angioedému je u pacientů s žemou barvou pleti) a intestinální angioedém byl vzácně hlášen u pacientů léčených ACEi včetně perindoprilu. Pacienti užívající ACEi mohou zředit lipoproteinů a nízké hustoty (LDL) dextran-sulfátem nebo během desenzibilizace (například jedem blanokřídilých) nebo při dialýze za použití membrán s vysokým průtokem utrpět vzácně anafylaktoidní reakce. U pacientů užívajících ACEi byly hlášeny neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie, hypotenze, kašel a vzestup sérových koncentrací draslíků. Opatrnost je třeba u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory a u pacientů se středním selháním. U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou ureterálních ledvin, kteří byli léčení ACEi, byl pozorován vzestup sérových koncentrací urey a kreatininu. Podání ACEi mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatocitární nekrózou a (někdy) úmrtí. Léčbu je třeba přerušit 1 den před chirurgickým zákrokem. U diabetiků je třeba pečlivě kontrolovat glykémii. U pacientů se zhoršenou funkcí jater je vyšší plazmatický poločas amlodipinu a AUC. **Interakce:** Aliskiren: Kálium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku, lithium, razeckadotri, sirdinilum, everolimus, temozolomid, erastamustin, nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně aspirinu ≥ 3 g/d, antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy), diuretika, sympatomimetika, žláto, dantrolen (mluže), inhibitory CYP3A4 (erytromycin, diltiazem, ketokonazol, itrakonazol, itraconazol, itronavir), inductory CYP3A4 (flamopcipin nebo čerstvá těžalová nať, tabolimus, klanthromycin, verapamil), diltiazem, beta-blokátory užívávané při středním selhání (bisoprolol, carvedilol, metoprolol), baklofen, antihypertenziva, nitraty, kortikosteroidy, tetrahydrozolin, alfa-blokátory, amfetoin, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anestetika, diuretika (furosemid, sacaglitin, siazalipin, vildagliptin). **Těhotenství a laktace:** Podávání v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje. Podávání během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. Užívání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování stroje by se měl vzt uvažovat o možném vlivu přípravku. **Nežádoucí účinky:** Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem byly pozorovány následující časté ($< 1/100$ až $< 1/10$) nežádoucí účinky: somnolence, závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi). **Doba použitelnosti:** 3 roky. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: 2 roky. **Uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné teplotní omezení pro uchování. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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


Datum poslední revize textu SPC: 5. 6. 2018. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: 19.9.2018
Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovensko
Registrační číslo Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: S8/23/17-C; Tonarssa 4 mg/5 mg: S8/438/11-C;
Tonarssa 8 mg/10 mg: S8/439/11-C; Tonarssa 8 mg/5 mg: S8/440/11-C;
Tonarssa 8 mg/10 mg: S8/441/11-C.
Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.
Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.
Nepřetřít veřejná informační služba: tel./zázn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz,
<http://www.krka.cz/lecvia-a-jine-produkty>


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



Invence a znalosti pro účinné a bezpečné léky nejvyšší kvality.

1. SPC Tonarssa
2. Aktuálně platný ceník Krka d.d. pro distributory v ČR od 1. 1. 2021 na vyžádání u KRKA ČR, s.r.o.

 **Úskalí řešení problémů polymedikace**
Pitfalls of solving polypharmacy problems
Štefan Alušík, Zoltán Paluch

 **Taxánmi-indukovaná polyneuropatia – aktuálne možnosti predikcie a manažmentu**
Taxane-induced polyneuropathy – current possibilities of prediction and management
Magdaléna Jablonická, Lucia Žideková, Beáta Mladosičiová

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Fatálna koincencia inaparentnej SARS-CoV-2 infekcie a liekovej toxicity v teréne imunosupresie u 33-ročnej ženy

Fatal coincidence of inapparent SARS-CoV-2 infection and drug toxicity in the field of immunosuppression in a 33-year old woman

Xénia Faktorová, Lucia Horniaková, Jozef Sedlačko, Alena Havranová, Peter Martanovič, Petra Malíková, Martina Jakabovičová, Zuzana Ďurkovičová, Mária Szántová - - - - - 51

Překryvný syndrom SLE – ANCA asociovaná vaskulitida

Overlap syndrome SLE – ANCA associated vasculitis

Martina Skácelová, Pavel Horák, Jana Janková - - - - - 58

KOMENTÁŘE / COMMENTARIES

Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Comment on the analysis of the composition of the flavonoid mixture in 500 mg Diozen tablets using the UHPLC method

Jiří Slíva, Debora Karetová - - - - - 63

DIFENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Horečka nejasného původu

Fever of unknown origin

Vyacheslav Grebenyuk, Olga Kryštůfková, Monika Gregová, Magdalena Sokalská-Jurkiewicz, Renata Steinbauerová, Marie Sukovská, Lubica Gahérová, Ivana Zubatá, Jana Gregorová, Lucia Kaliská, Hana Roháčová, Milan Trojánek

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Nutriční podpora v časně fázi kritického stavu – zaostřeno na množství energie a bílkovin

Nutritional support in the early stage of critical illness – focused on energy and protein intake

Roman Kula, Roman Kula jr, Daniela Charwátová, Tatiana Sušková

MEDICÍNA A PRÁVO / MEDICINE AND LAW

Kompetence pacienta a informovaný souhlas

Patient competencies and informed consent

Adam Doležal, Tomáš Doležal

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, má jubileum

Prof. Jiří Vítovec, MD, CSc., FESC, celebrates his birthday
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Jubileum prof. MUDr. Vlastimila Ščudly, CSc.

Prof. Vlastimil Ščudla, MD, CSc., celebrates his birthday
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě

Miroslav Škorňa

Neurologická klinika LF MU a FN Brno

Cévní mozková příhoda (CMP) je častým onemocněním především starší populace. Jedná se o komplexní multioborovou problematiku a interní lékař představuje důležitý článek v péči o pacienty po CMP. Abychom předcházeli často invalidizující recidivě CMP, je zásadní včasné a správné zavedení účinné sekundární prevence. Článek podává základní informace o etiologii, možnostech došetření a sekundární prevenci ischemické CMP.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, etiologie, sekundární prevence.

What internist can do for the patient after the ischemic stroke

Stroke is frequent disease especially in older age. It is complex multidisciplinary issue and the internist plays very important role in the care of the stroke patients. Recurrent stroke is often disabling. Therefore the early and proper implementation of the effective secondary prevention is essential. This review presents basic information about the aetiology, diagnostic assessment and the secondary prevention of the ischemic stroke.

Key words: stroke, aetiology, secondary prevention.

Úvod

Ischemický iktus definujeme jako epizodu neurologické dysfunkce způsobenou fokálním mozkovým, míšním nebo retinálním infarktem. Infarkt centrální nervové soustavy (CNS) představuje nekrózu mozku, míchy nebo sítnice způsobenou ischemií, zjištěnou na základě patologického nálezu, nálezu na zobrazovacích vyšetřeních nebo jiných objektivních známek fokální mozkové, míšní nebo retinální ischemie, nebo na základě klinických příznaků fokální mozkové, míšní nebo retinální ischemie trvajících ≥ 24 hodin (nebo do úmrtí); musí být vyloučena jiná etiologie (1).

Ischemická cévní mozková příhoda (iCMP) se projevuje náhle vzniklým ložiskovým neurologickým deficitem, který odpovídá teritoriu postižené mozkové tepny – nejčastěji jde o poruchu hybnosti a/nebo citlivosti poloviny obličeje, končetin nebo poloviny těla (zpravidla jednostranně), poruchu řeči (afázií nebo dysartrií) či dalších symbolických funkcí (např. apraxií), poruchu vizu (monokulární, heteronymní anopsii), ataxii, deviaci hlavy a očních bulbů, pohledovou parézu, diplopii či náhle vzniklou nevysvětlitelnou závrať. Bolest hlavy, zvracení v úvodu, porucha vědomí nebo epileptické paroxysmy bývají přítomny vzácněji (2).

V souvislosti s iCMP se v literatuře i klinické praxi často setkáváme s pojmy minor stroke a tranzitorní ischemická ataka. Minor stroke

představuje obecně malý, drobný iktus a nemá jednotnou definici. Bývá tak označována iCMP s lehkým neurologickým deficitem, který je obvykle definován na základě NIHSS ≤ 3 (National Institutes of Health Stroke Scale; NIHSS = 0 znamená žádný neurologický deficit, vyšší skóre odpovídá těžšímu deficitu) (3). Tranzitorní ischemická ataka (TIA) patří do skupiny iCMP se všemi možnými konsekvencemi včetně požadavku na urgentní diagnostiku a léčbu. Označujeme tak přechodný ložiskový neurologický deficit předpokládaného cévního původu, který odezní většinou do 1 hodiny, maximálně pak do 24 hodin (4). V současnosti víme, že u 30–50 % pacientů, definovaných na základě časového kritéria trvání příznaků jako TIA, je nalezen na MR DWI (magnetická rezonance, difuzně vážená sekvence) mozkový infarkt (5). To jednak podtrhuje nároky na urgentní management přechodného ložiskového neurologického deficitu a jednak upřesňuje definování TIA. Kromě výše uvedeného časového hlediska by měl být splněn i požadavek na vyloučení akutního infarktu (4).

S incidencí 211 hospitalizovaných na 100 000 obyvatel v České republice (ČR) (6) je iCMP velmi častým onemocněním. CMP se významně podílí na morbiditě a invalidizaci především starší populace a v ČR jsou druhou nejčastější příčinou kardiovaskulárních úmrtí (7). Pokud pacient

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Miroslav Škorňa, skorna.miroslav2@fnbrno.cz

Neurologická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 7–14

Článek přijat redakcí: 23. 11. 2020

Článek přijat po recenzích: 1. 2. 2021

prodělá TIA nebo neinvalidizující CMP, je nutná důsledná sekundární prevence, protože právě recidiva iCMP je často zodpovědná za trvalé invalidizující následky (8). Základním předpokladem pro správnou sekundární prevenci je znalost vlastní příčiny iCMP nebo alespoň vyšetření takových příčin, jejichž ovlivněním můžeme významně snížit riziko opakování iCMP. Pokud nebyla příčina iCMP zjištěna v průběhu hospitalizace, mělo by následovat zevrubné došetření etiologie ambulancním neurologem, optimálně pak cévním neurologem. Toto došetření často probíhá ve spolupráci s internistou/kardiologem a řada pacientů po prodělané iCMP je v dispenzární péči ambulancních internistů. Cílem této práce není podat vyčerpávající informace o iCMP, ale považují za důležité, aby měl každý internista povědomí o nejdůležitějších příčinách iCMP, jejich došetření a možnostech sekundární prevence.

Etiologie iCMP a její došetření

Jak již bylo výše uvedeno, základním předpokladem pro účinnou sekundární prevenci je zjištění příčiny iCMP. Literatura popisuje velké množství jednotlivých příčin iCMP, proto je třídíme do několika skupin se společnými charakteristikami, včetně přístupu k sekundární prevenci. V klinické praxi je nejčastěji používanou klasifikací etiologická klasifikace TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), resp. její novější verze SSS-TOAST (Stop Stroke Study TOAST), která třídí pacienty podle etiologie do pěti kategorií – ateroskleróza velkých tepen, kardioembolizace, onemocnění malých tepen, jiná příčina a neurčená příčina (9, 10).

Pro jasnou aterosklerotickou etiologii iCMP je nutný průkaz okluze nebo alespoň 50% stenózy (event. stenózy pod 50% s ulcerovaným plátem či trombem) velké mozkové tepny. Nezbytné je provedení zobrazovacího vyšetření extra- i intrakraniálních mozkových tepen alespoň jednou modalitou (DSA, CT angiografie, MR angiografie či ultrazvukové vyšetření).

Pro kardioembolickou etiologii svědčí přítomnost hlavního kardioembolizačního zdroje (Tab. 1). Dominantní postavení má mezi kardioembolickými iktu jednoznačně fibrilace síní. Fibrilace síní je jednak nejčastější jednotlivou příčinou iCMP (dle některých prací je souvislost iCMP s fibrilací síní odhadována až ve 39% případů (11)) a jednak je zodpovědná za iktu s těžším neurologickým deficitem a vyšší mortalitou oproti iktům bez fibrilace síní (12). Základním diagnostickým algoritmem je 12svodové EKG, alespoň 24hodinová Holterovská EKG monitorace a transtorakální echokardiografie (TTE).

Onemocnění malých tepen je přítomno, pokud prokážeme drobný subkortikální infarkt (tzv. lakunu, na DWI MR měří v největším rozměru max. 20 mm) v teritoriu penetrujících tepen (odstupují z proximálních větví Willisova okruhu, bazilární tepny nebo distálních částí vertebrálních tepen), difuzní poškození bílé hmoty (leukoaraiózu) či mikrokrevácení. Optimální zobrazovací modalitou je MR.

Kategorie „jiná příčina“ tvoří menšinu a představuje heterogenní skupinu vzácnějších onemocnění. Jedná se o tepenné disekce, trombofilie, vaskulitidy, nezářetlivé vaskulopatie (např. fibromuskulární dysplazie), migrenózní infarkt, hereditární mikroangiopatie (např. Fabryho choroba, CADASIL – Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), hyperviskózní syndrom, mozkové infarkty asociované s abúzem drog či iatrogenní příčiny (iktu po endo-

Tab. 1. Hlavní (vysoce rizikové) kardioembolizační zdroje

trombus v levé síni/komora
fibrilace/flutter síní
recentní infarkt myokardu
chlopenní náhrada (bioprotéza, mechanická)
chronický IM s EF LK < 28 %
symptomatické srdeční selhání s EF LK < 30 %
neischemická dilatovaná kardiomyopatie
infekční endokarditida
papilární fibroelastom
myxom levé síně

vaskulárních výkonech a srdečních či cévních operacích). Z uvedeného vyplývá nutnost provedení pokročilého panelu vyšetření, který realizujeme především v případech anamnestického či klinického podezření a u pacientů mladších (cca do 55 let věku) s absencí „klasických“ cévních rizikových faktorů. Do pokročilého panelu vyšetření patří imunologický screening, vyšetření na získané či hereditární trombofilie, genetické a metabolické vyšetření, MR mozku s kontrastní látkou, celotělový PET, MR srdce, vyšetření likvoru či mozková biopsie.

Za pojmem „neurčená příčina“ se skrývají pacienti s kryptogenní CMP, nekompletně vyšetření a pacienti s více než jednou jasnou příčinou iktu.

Pro zájemce o podrobnější informace o etiologické klasifikaci SSS-TOAST doporučuji článek doc. Tomka, kde je uveden i přehledně schematicky základní diagnostický algoritmus (10).

Kryptogenní iktu tvoří přibližně 1/3 všech iCMP a nejsou jednoznačně definovány (13, 14). Podíl kryptogenních iktů na celkové populaci pacientů s iCMP je ovlivněn řadou faktorů, významnou roli hraje především kvalita a rozsah došetření a věk. U pacientů mladších 50 let přesahuje podíl kryptogenních iktů 50% (14).

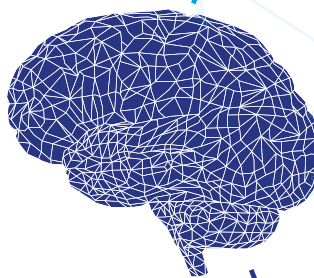
Definovanou podskupinou kryptogenních iktů jsou tzv. ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) iktu a s podílem 9–25% na všechny iCMP tvoří významnou podskupinu iCMP (15, 16). Tento koncept vychází z předpokladu, že většina nelakunárních iktů je embolického původu. Jiné patofyziologické mechanismy vzniku nelakunárních iktů jsou možné (hemodynamické příčiny, vazospasmy či trombotické okluze vzniklé in-situ), ale jsou považovány za mnohem méně časté než okluze (trombo)embolické. Pro zařazení iktu do kategorie ESUS je potřeba potvrdit na zobrazovacím vyšetření infarkt, který je nelakunární (lakuna = subkortikální infarkt ≤ 15 mm nebo ≤ 20 mm na MR DWI), vyloučit významnou stenózu (≥ 50%) relevantní extra- i intrakraniální mozkové tepny, vyloučit hlavní kardioembolický zdroj (fibrilace/flutter síní, intrakardiální trombus, mechanická chlopenní náhrada, myxom nebo jiný tumor, mitrální stenóza, infarkt myokardu v posledních 4 týdnech, ejekční frakce levé komory < 30%, vegetace na chlopních, infekční endokarditida) a jinou specifickou příčinu (vaskulitida, disekce, migréna/vazospasmus, abúzus drog). Diagnostickým minimem je zobrazení mozku (CT, MR), mozkových tepen (CTA, MRA, UZ, DSA) a kardiologické vyšetření (TTE, EKG monitorace ≥ 24 hodin). Takhle definovaná podskupina iktů je stále vysoce heterogenní a lze ji rozdělit do několika dalších hlavních podkategorií. Jedná se o iktu asociované s nízkorizikovým kardioembolizačním zdrojem, spojené s nádorovým onemocněním,

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

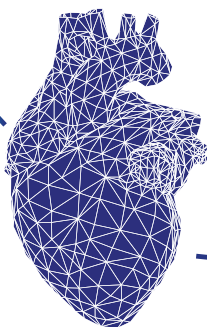


Nefatální cévní mozkové příhody z ischemických příčin snižuje o 25 %.^{3,4}



Vaskulární mortalitu redukuje o přibližně 15 %.^{3,4}

Výskyt nefatálních infarktů myokardu redukuje o více než 30 %.^{3,4}



Dlouhodobé podávání 100 mg ASA vede k významnému snížení kardiovaskulární morbidity i mortality.^{3,4}

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. 4. Bultas J., Karetová D. Kyselina acetylsalicylová – základní protidestičkové léčivo. Remedica kardiologie 2019 (zaostřeno); 3–13.

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, průjemy, mikrovkrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinelé poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchvat dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulantů jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbiturátů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současném konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiuratik. Metamizol a antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem. 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 po 100 mg/50 mg. **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.

arteriogenní (tepenné stenózy do 50 %, pláty aortálního oblouku) či paradoxní (zejména patentní foramen ovale – PFO) embolizace a způsobené latentní paroxysmální fibrilací síní, která představuje nejčastější příčinu ESUS iktů (více než 35 %) (14, 15, 17). Z uvedeného vyplývá, že u značné části pacientů bude diagnostické minimum nedostatečné a bude potřeba doplnit další vyšetření, zejména pak s ohledem na stavy, které vedou ke změně strategie v sekundární prevenci. Za nejdůležitější považují dlouhodobou EKG monitoraci, jícnovou echokardiografii (TEE; detekce pravo-levého zkratu) a onkologický screening, selektivně pak vyšetření z pokročilého panelu jak bylo uvedeno výše.

Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro fibrilaci síní z roku 2020 je u pacientů po iCMP indikována krátkodobá alespoň 24hodinová EKG monitorace, která by měla být následována kontinuální EKG monitorací alespoň 72 hodin. U selektované skupiny pacientů by měla být zvážena dlouhodobá EKG monitorace pomocí externích nebo implantabilních záznamníků (18). V ČR je velmi dobře dostupná 3týdenní EKG monitorace pomocí externích záznamníků. Superioritu dlouhodobé EKG monitorace oproti standardnímu 24hodinovému Holterovskému monitoringu dokumentovala řada studií a záchyt fibrilace síní při 30denním monitoringu můžeme očekávat přibližně u 15 % pacientů po iCMP (19, 20). Obecně platí, že čím déle budeme pacienta monitorovat, tím je větší pravděpodobnost záchytu fibrilace síní. Ve studii CRYSTAL-AF (implantabilní záznamník) došlo za 3 roky monitorace ke 30% záchytu fibrilace síní (21). Hlavní nevýhodou implantabilního záznamníku je jeho vysoká pořizovací cena a invazivita. Dlouhodobá EKG monitorace by měla být provedena u všech pacientů po kryptogenní iCMP, resp. ESUS, zejména pak u selektované skupiny, jak uvádí zmíněná doporučení pro fibrilaci síní (18) a Stanovisko Výboru Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP (22). Hlavními prediktory záchytu fibrilace síní po iCMP jsou vyšší věk (nad 60 let), kryptogenní iktus, především pak iktus embolického charakteru a recidivující embolické iktus v různých povodích hlavních mozkových tepen, elektrofyziologické (500–1000 supraventrikulárních extrasystol za 24 hodin), morfologicko-funkční (zvětšení levé síně, abnormální morfologie ouška levé síně, snížená kontraktilita síní) a biochemické markery atriální kardiopatie (elevace NT-proBNP, troponinu), a vyšší CHA₂DS₂-VASc skóre (13, 14). Jednoduchou pomůckou k predikci záchytu fibrilace síní je Brown-ESUS AF skóre, které pracuje s dvěma parametry – věkem a velikostí levé síně (Tab. 2) (23). U pacientů starších 74 let se středně těžkým až těžkým zvětšením levé síně byla pravděpodobnost záchytu fibrilace síní více než 50%. Další možností, kterou zmiňují i doporučení ESC pro fibrilaci síní, je skóre C2HEST (Tab. 3). Za vysoce rizikovou skupinu jsou považováni pacienti se skóre ≥ 4 a oproti nízké rizikové skupině (skóre 0–1) mají téměř pětinašobnou pravděpodobnost záchytu fibrilace síní (24).

Ze skupiny vzácných příčin CMP stojí za zmínku Fabryho choroba. Jedná se o progresivní metabolické dědičné onemocnění vázané na chromozom X, které je způsobeno mutací genu pro enzym α -galaktosidázu A (GLA gen). Enzymový defekt vede k akumulaci glykolipidů a následně poškození řady orgánů. Jedním z prvních projevů může být kryptogenní CMP v mladém věku. Z dalších orgánů bývá postiženo srdce (karydiomyopatie, arytmie), ledviny, trávicí ústrojí, kůže (angiokeratomy), periferní nervový systém (neuropatická bolest, hypohidróza,

Tab. 2. Brown ESUS AF skóre

Parametr	Počet bodů
věk 65–74 let	1
věk ≥ 75 let	2
středně těžké/těžké zvětšení levé síně	2
Celkem max.	4 body

Tab. 3. C2HEST skóre

Parametr	Počet bodů
Coronary artery disease	1
Chronic obstructive pulmonary disease	1
Hypertension	1
Elderly (věk ≥ 75 let)	2
Systolic heart failure	2
Thyroid disease	1
Celkem max.	8 bodů

Tab. 4. RoPE skóre

Parametr	Počet bodů
Bez arteriální hypertenze	1
Bez diabetu mellitu	1
Bez anamnézy TIA/CMP	1
Nekuřák	1
Kortikální lokalizace infarktu	1
Věk	
18–29	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
≥ 70	0
Celkem max.	10 bodů

zvýšená citlivost vůči chladu), oči (cornea verticillata) a uši (poruchy sluchu, závratě). Kromě postižení malých tepen, které je pro Fabryho chorobu typické, může dojít ke vzniku iCMP i jiným mechanismem (např. kardioembolizačně). U mladých pacientů (do 55 let) po kryptogenním iktu, především pak s pozitivní rodinnou anamnézou či známkách postižení dalších orgánů, by měl být proveden test na Fabryho chorobu vzhledem k možnosti účinné enzymové substituční terapie (25, 26).

Přehled sekundární prevence iCMP

Sekundární prevence iCMP by měla vycházet ze zjištěné etiologie a zahrnuje režimová opatření, farmakologické, chirurgické, endovaskulární a další specifické postupy.

Základním specifickým farmakologickým postupem je terapie antitrombotická – antiagregační, antikoagulační či kombinovaná.

U všech pacientů, kteří nevyžadují antikoagulační terapii, je indikována terapie antiagregační. Na základě doporučení a dostupnosti v ČR je indikována acetylsalicylová kyselina (ASA) v dávce 100 mg denně nebo klopidogrel 75 mg denně. Ostatní preparáty nejsou v ČR dostupné (dipyridamol) nebo nemají schválenou indikaci pro sekundární prevenci iCMP a lze je použít pouze ve výjimečných případech po schválení revizním lékařem (např. ticagrelor) (2, 27, 28).

Antikoagulační terapie je jednoznačně indikována u pacientů s fibrilací síní (i paroxysmální), intrakardiálním trombem, mechanickou chlopní náhradou, středně těžkou až těžkou mitrální stenózou a prokázanou

intrakraniální žilní trombózou (14, 27, 29, 30). U pacientů s mechanickou chlopňí a mitrální stenózou lze použít pouze warfarin (29). Warfarin je preferován i u pacientů s intrakardiálním trombem. V případě fibrilace síní lze nasadit warfarin nebo NOAK (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants), nicméně léky ze skupiny NOAK by měly být jednoznačně preferovány pro lepší poměr účinnosti/bezpečnosti, jednodušší užívání a podstatně méně lékových a potravinových interakcí (18, 29). Jejich hlavním přínosem je téměř 50% redukce intrakraniálních krvácení (31). Neexistují tvrdá doporučení pro preferenci konkrétního preparátu v sekundární prevenci iCMP, nicméně pro různé klinické situace (např. vysoký věk, renální insuficience) může být výhodnější nasazení konkrétního NOAK (32, 33). Pro úhradu léků ze skupiny NOAK z veřejného zdravotního pojištění musely být do nedávné doby splněny specifické podmínky. Od 1. 11. 2020 je možno v první volbě předepisovat rivaroxaban a od 1. 1. 2021 se tato možnost rozšířila i na ostatní léky z této skupiny (apixaban, dabigatran a edoxaban). Od 1. 2. 2021 se bohužel podmínky pro preskripci NOAK (kromě rivaroxabanu) vrátili do původního stavu (s nutností splnit specifické podmínky). Doufáme, že bude možno v brzké době opět předepisovat všechny NOAK v první volbě a výběr optimálního léku bude jen na ošetřujícím lékaři. U pacientů s PFO je antikoagulační terapie indikována v případě současného průkazu hluboké žilní trombózy/plicní embolie. Dále lze zvažovat její nasazení u pacientů s prokázanou trombofilii a antifosfolipidovým syndromem, zejména v případě recidivující iCMP (27). V ostatních případech (těžká dilatační kardiomyopatie s EF LK \leq 35 %, extrakraniální disekce arteria carotis interna nebo arteria vertebralis, významná ateroskleróza ascendentní aorty a aortálního oblouku) nebyl jasně prokázán benefit antikoagulační terapie oproti terapii antiagregační, proto by mělo být u těchto pacientů postupováno individuálně (14, 27, 28).

U části nemocných je indikována kombinovaná antitrombotická terapie (duální antiagregace nebo antikoagulace + antiagregace). Její podávání je vyhrazeno pro specifické situace a obvykle je časově omezeno na období s vysokým rizikem recidivy iCMP. Dlouhodobé užívání je spojeno s vysokým rizikem krvácivých komplikací.

Nasazení duální antiagregační terapie (DAPT) je indikováno časně po prodělané iCMP/TIA a její podávání by mělo být krátkodobé. Prospěšnost dlouhodobé a odložené DAPT nebyla prokázána. DAPT nasazujeme ve specifických situacích, jako je současný infarkt myokardu, implantace stentu a uzávěr PFO nebo ouška levé síně (2, 34, 35). Kombinace ASA a klopidogrelu je dále indikována na 3 měsíce u pacientů po prodělaném iktu nebo TIA (v posledních 30 dnech) způsobeném těžkou stenózou intrakraniální tepny (70–99 %) (36). Vyšší účinnost kombinace ASA a klopidogrelu byla oproti samostatné ASA prokázána u pacientů s rizikovou TIA a minor stroke (NIHSS \leq 3). DAPT by měla být zahájena co nejdříve od příhody (do 24 hodin) a měla by být podávána po dobu 3 týdnů až maximálně 3 měsíců (37, 38). K podobným výsledkům dospěla i nedávno publikovaná studie THALES. Pacienti po nekardioembolickém iktu (NIHSS \leq 5) nebo rizikové TIA, kterým byla nasazena kombinovaná léčba ASA + ticagrelor (do 24 hodin od příhody po dobu 30 dnů), měli nižší riziko recidivy CMP a úmrtí než pacienti, kteří užívali pouze ASA (39).

U stavů, kdy je indikována trvalá antikoagulační terapie (např. fibrilace síní), mohou vzniknout situace, kdy je nutné přidání antiagregační

terapie na přechodnou dobu. Především jde o pacienty se současnou implantací stentu či akutním koronárním syndromem (28). Přidání antiagregační terapie k terapii antikoagulační je indikováno v případě selhání samotné antikoagulační terapie u pacientů po mechanické chlopně náhradě. Duální antikoagulační + antiagregační terapie by měla být zvažována i v případě selhání antiagregační léčby u pacientů s biologickou chlopně náhradou (27).

Duální terapie (kombinace ASA a malé, tzv. vaskulární, dávky rivaroxabanu) je relativně novým terapeutickým přístupem u pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním. Studie COMPASS porovnávala samotnou ASA se samotným rivaroxabanem (2 \times 5 mg) a s kombinovanou léčbou ASA + rivaroxaban 2 \times 2,5 mg. Kombinovaná léčba dosáhla lepších výsledků než samotná ASA v primárním ukazateli (kompozit úmrtí z kardiovaskulárních příčin, CMP, infarkt myokardu). U pacientů užívajících kombinaci ASA + rivaroxabanu bylo oproti ASA zjištěno vyšší riziko závažného krvácení, nebyl ale rozdíl mezi výskytem intrakraniálního či fatálního krvácení. Čistý klinický přínos byl lepší u pacientů na kombinované léčbě než na samotné ASA (měli nižší riziko vzniku kompozitu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, CMP, infarktu myokardu, fatálního krvácení nebo symptomatického krvácení do kritického orgánu) (40). Pacienti na kombinované léčbě měli oproti samotné ASA nižší riziko vzniku CMP/iCMP, což bylo konzistentní napříč podskupinami s největším benefitem u skupin nejrizikovějších (zejména u pacientů po prodělané iCMP) (41). Rivaroxaban 2 \times 2,5 mg je hrazen v kombinaci s ASA u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHs – pacienti po infarktu myokardu nebo s vícečetným aterosklerotickým postižením koronárních tepen) a současně onemocněním periferních tepen (včetně karotických) nebo ICHs a diabetem mellitem nebo ICHs a renální insuficíncí (CrCl < 60 ml/min). Pokud pacient po iCMP splňuje tato kritéria, nemá vyšší riziko krvácení a neprodělal lakunární nebo krvácivou CMP, mělo by být v sekundární prevenci zvaženo nasazení kombinované léčby ASA + rivaroxaban 2 \times 2,5 mg s odstupem alespoň 1 měsíce po iCMP.

Zvláštní problematiku v sekundární prevenci představují tzv. ESUS iktu. Dle současných doporučení je u nich i přes vysoké riziko recidivy iCMP indikována antiagregační terapie. Prospěšnost warfarinu oproti ASA nebyla u pacientů po nekardioembolizačním iktu prokázána (42). Předpokládaný embolizační mechanismus u ESUS iktů, vyšší účinnost warfarinu oproti ASA v určité podskupině kryptogenních iktů (43) a lepší bezpečnostní profil NOAK, vedly k úvahám, zda by právě NOAK nebyly účinnější než ASA v redukci rizika opakování CMP. Doposud byly ukončeny dvě studie, které porovnávaly účinnost rivaroxabanu (NAVIGATE ESUS) a dabigatranu (RE-SPECT ESUS) s ASA v sekundární prevenci po proběhlém embolizačním iktu z neznámého zdroje. Ve studii NAVIGATE ESUS nebyla prokázána vyšší účinnost rivaroxabanu proti ASA v redukci rizika recidivy iktu a systémové embolizace. Pacienti léčení rivaroxabanem měli současně vyšší riziko závažného krvácení (44). Ve studii RE-SPECT ESUS byl menší počet recidiv CMP v dabigatranové větvi, tento rozdíl však nebyl statisticky významný. Jistým přínosem je ale skutečnost, že nebyl zjištěn rozdíl ve výskytu závažných krvácení mezi pacienty léčenými dabigatranem a ASA (45). Zajímavé je, že u obou studií byla detekována podskupina, která profitovala z léčby NOAK. U dabigatranu to byli pacienti starší 75 let a u rivaroxabanu pacienti s průměrem levé síně více než 4,6 cm (45, 46). V současnosti stále probíhají další dvě podobně designované studie porovnávající účinnost apixabanu

proti ASA. Jedná se o studie ARCADIA (primárním ukazatelem je recidiva CMP) a ATTICUS (primárním ukazatelem je alespoň 1 nová ischemická léze na MR ve 12 měsících) a hlavním rozdílem oproti předešlým studiím je větší selekce pacientů po prodělaném ESUS iktu – všichni pacienti musí mít alespoň jeden definovaný rizikový faktor (marker síňové kardiopatie) (47, 48). Z uvedeného vyplývá, že doposud nemáme tvrdá data, na jejichž základě bychom měli pacienty po proběhlém ESUS iktu, či jejich podskupiny, antikoagulovat. Toto by nám měly odhalit budoucí studie. Proto je důležité další došetření této skupiny pacientů, zejména pak s důrazem na detekci asymptomatické paroxysmální fibrilace síní.

Z nefarmakologických intervencí se v sekundární prevenci iCMP uplatňuje především karotická endarterektomie, implantace stentu do přírodních mozkových tepen, uzávěr PFO a ouška levé síně.

Karotická endarterektomie (CEA) je indikována u pacientů se symptomatickou (do 6 měsíců od CMP) 70–99 % stenózou vnitřní karotidy, u některých nemocných i v případě 50–69 % stenózy. Alternativou ke karotické endarterektomii je implantace stentu. Stenting upřednostňujeme u pacientů s kontraindikací CEA, lokalizací stenózy v chirurgicky nepřístupné oblasti, s restenózou po předchozí CEA a poradiační stenózou. Je nutno zdůraznit, že revaskularizace by měla být provedena do 2 týdnů po TIA a minor stroke a před i po operaci musí být ponechána antiagregační terapie. V případě implantace stentu je nutné nasazení duální antiagregační terapie (ASA + klopidogrel) před výkonem a v této léčbě má být pokračováno nejméně měsíc po stentingu (2, 27).

Incidence PFO je v obecné populaci vysoká a je udávána až ve 30 % (49). Usvědčit PFO za příčinu, resp. cestu pro paradoxní embolizaci bývá proto mnohdy obtížné. Studie CLOSE a Gore REDUCE (včetně prodlouženého sledování – data prezentována na ESO-WSO 2020) prokázaly snížení rizika recidivy iktu u pacientů po kryptogenní CMP, kteří podstoupili uzávěr PFO a současně užívali antiagregační terapii, oproti pacientům, kteří byli léčeni pouze antiagregační terapií (35, 50). Stejně tak studie RESPECT extended prokázala lepší výsledky uzávěru PFO oproti antitrombotické terapii (antikoagulační či antiagregační) (51). Ke každému pacientovi bychom však měli přistupovat individuálně a i vzhledem k výše uvedeným studiím bychom měli uzávěr indikovat zejména v následujících případech: při průkazu zdroje paradoxní embolizace v žilním řečišti, dispoziční k žilnímu trombembolismu, u pacientů mladších (cca do 60 let) s absencí klasických rizikových faktorů, po kryptogenním iktu embolického charakteru či při průkazu vícečetných (němých) ischemií v různých povodích, v případě současné přítomnosti aneurysmatu septa síní, u velkých zkratů (kvantifikace pomocí TEE či transkraniální sonografie po podání echokonstrastní látky), prokázaném trombu v kanále PFO, v případě anamnesticky zjištěného Valsalvova manévru při vzniku CMP či hodnoty RoPE skóre nad 6 (Tab. 4) (52, 53). Alternativou k uzávěru PFO je antiagregační léčba v monoterapii. Vyšší účinnost antikoagulační terapie oproti antiagregační terapii nebyla u pacientů s PFO bez současné hluboké žilní trombózy jednoznačně prokázána.

U pacientů s fibrilací síní, kteří mají závažnou kontraindikaci k antikoagulační terapii (např. prodělali lobární intracerebrální hematom), by měl být zvážěn uzávěr ouška levé síně (LAAC) (18). Randomizované studie prokázaly noninferioritu LAAC oproti warfarinu (54) i NOAK (34). Pacienti po LAAC měli podobné riziko vzniku iktu a systémové embolizace jako pacienti užívající warfarin a měli nižší riziko hemoragických iktů.

Efektivitu LAAC oproti NOAK (zejména apixabanu), které mají nižší riziko krvácení oproti warfarinu, posuzovala studie PRAGUE-17. Riziko vzniku primárního kompozitního ukazatele (iktus, TIA, systémová embolizace, kardiovaskulární úmrtí, klinicky relevantní krvácení, procedurální komplikace) bylo podobné v obou skupinách. U pacientů po LAAC byl trend k nižšímu riziku závažného neprocedurálního krvácení.

Závěr – „Co může internista udělat pro svého pacienta po iCMP?“

CMP představuje interdisciplinární problematiku. Na péči o pacienta s/po CMP se podílí řada subspecializací. Často jde o pacienty interně polymorbidní a mnohdy se stává, že pacient po propuštění z hospitalizace končí v dispenzární péči interní ambulance. Proto je důležité, aby byl internista obeznámen s hlavními příčinami CMP a základními principy sekundární prevence.

Všichni pacienti po iCMP by měli mít provedeno základní biochemické vyšetření včetně lipidového metabolismu a hormonů štítné žlázy, krevní obraz a základní koagulogram. Obligátní je zobrazovací vyšetření mozku a mozkových tepen, dále pak TTE (v případě její negativity či mladšího věku pak TEE) a alespoň 24hodinový Holterovský EKG monitoring. Důraz by měl být kladen na detekci fibrilace síní. Pacienti s kryptogenní CMP (především výše jmenované rizikové podskupiny) by měli podstoupit 3týdenní EKG monitoraci. Při každé ambulantní kontrole by mělo být provedeno 12svodové EKG či alespoň palpační vyšetření tepu.

Důležité je cílené ovlivňování cévních rizikových faktorů všemi možnými prostředky a správná indikace antitrombotická terapie, včetně terapie kombinované. Nutné je správné vedení antikoagulační terapie. U pacientů na warfarinu by měla být snaha udržovat čas v terapeutickém rozmezí nad 70 %. U pacientů s fibrilací je doporučeno upřednostňovat léky ze skupiny NOAK, v případě závažných nežádoucích účinků warfarinu či suboptimálním času v terapeutickém rozmezí by měl být pacient neprodleně převeden na NOAK.

V neposlední řadě je interní lékař specialistou, který provádí vyšetření před intervenčními zákroky a doporučuje perioperační management chronické medikace. Je nutno brát na zřetel, že před operací karotidy nikdy nevysazujeme antiagregační terapii. Management antitrombotické medikace před ostatními výkony závisí hlavně na charakteru zákroku a preferenci operatéra. Vysazení antitrombotické medikace u pacienta po iCMP vždy představuje zvýšené riziko recidivy příhody, a proto by měl být čas vysazení omezen na nezbytné minimum. V případě NOAK bychom se měli řídit doporučeními EHRA (European Heart Rhythm Association) z roku 2018 (29). U výkonů s minimálním rizikem krvácení (např. extrakce 1–3 zubů) je doporučeno terapii NOAK nepřerušovat resp. vynechat 1 dávku (v případě preparátů podávaných 2x denně). U výkonů s vysokým rizikem krvácení stačí většinou vynechat NOAK pouze 2 dny před výkonem (kromě pacientů s renální insuficiencí léčených dabigatranem).

Internista je důležitým prvkem a spolupracovníkem neurologa v péči o pacienty po iCMP a znalost problematiky CMP může zlepšit péči o pacienty po iCMP.

Warfarin PMCS[®] 2 mg 5 mg

warfarinum natriicum clathratum

Krystalický warfarin

www.warfarin-pmcs.cz
www.lecba-warfarinem.cz
www.vitamin-k-jidelnicek.cz

Důvěra léčí

Pacient spoléhá na lékaře,
lékař na Warfarin PMCS.

- ✓ **Jistota pro lékaře** – přesná bioekvivalence
- ✓ **Přínos pro pacienta** – snadno půlitelné tablety, hygienické balení v blistrech
- ✓ **Profesionalita** – česká farmaceutická společnost
- ✓ **Krystalická struktura** – zajišťuje optimální fyzikálně-chemickou stabilitu *
- ✓ **Edukační podpora** – webové portály pro odbornou i širokou veřejnost

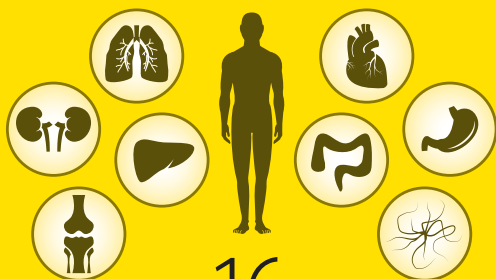
Zkrácené informace o léčivém přípravku: Warfarin PMCS 2 mg, Warfarin PMCS 5 mg. Složení: Warfarinum natriicum clathratum 2,17 mg odpovídá Warfarin PMCS 2 mg a 5,40 mg odpovídá Warfarin PMCS 5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba a prevence hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Sekundární prevence infarktu myokardu a prevence tromboembolických komplikací (iktus nebo systémová embolie) po infarktu myokardu. Prevence tromboembolických komplikací u pacientů s fibrilací síní, onemocněním srdečních chlopní nebo jejich náhradou. Léčba a prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) a iktu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky, těhotenství, krvácivé stavy, závažná jaterní insuficience nebo cirhóza, neléčená nebo nekontrolovaná hypertenze, nedávné nitrolební krvácení, predispozice k nitrolebnímu krvácení, sklon k častým kolapsům vlivem neurologických nebo jiných zdravotních stavů, operace CNS nebo oka, predispozice ke krvácení do GIT nebo ke krvácení do močových cest, infekční endokarditida nebo krvácení do osrdečníku, demence, psychózy, alkoholizmus a jiné situace, u nichž není možné uspokojivé dodržování léčby. **Nežádoucí účinky:** Krvácení, nauzea, zvracení, průjem, Warfarinová nekróza, syndrom purpurových prstů, reverzibilní alopecie, vyrážka, reverzibilní zvýšení hladin hepatického enzymu, cholestatická hepatitida, alergické reakce. **Interakce:** Účinek warfarinu zvyšují zejména protidestičkové léky, kys. acetylsalicylová, nesteroidní antiflogistika, alopurinol, amiodaron, argatroban, propafenon, chinidin, digoxin, amoxicilin, azithromycin, klarithromycin, erythromycin, doxycyklin, tetracyklin, cefuroxim, norfloxacin, ciprofloxacín, ofloxacin, anabolické steroidy, chloralhydrát, omeprazol, paracetamol, tramadol, disulfiram, indometacin, piroxikam, fenylbutazon, methotrexát, kys. valproová, chinin, metronidazol, sulfamethoxazol-trimethoprim, (dextro)thyroxin, ketokonazol, itraconazol, flukonazol, mikonazol, klofibrát, fenofibrát, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, vakcíny proti chřipce, interferon alfa a beta, trastuzumab, tamoxifen, glukosamin, ginkgo, česnek, andělíka čínská, papája, šalvěj, brusinka. Účinek warfarinu snižují zejména azathioprin, barbituráty, karbamazepin, chlordiazepoxid, chlortalidon, kloxacilin, cyklosporin, dikloxacilin, disopyramid, griseofulvin, merkaptopurin, mesalazin, mitotan, nafcilin, nevirapin, fenobarbital, primidon, rifampicin, spironolakton, trazodon, vitamin C, třezalka tečkovaná, ženšen, potraviny bohaté na vitamin K. **Upozornění:** Opatrnosti je třeba u starších pacientů a pacientů s renální nebo hepatální insuficiencí. Hypertyreóza, horečka a nekompenzovaná srdeční insuficience mohou zesilovat účinek warfarinu. Přípravek obsahuje laktózu. **Dávkování a způsob podání:** Cílové terapeutické rozmezí INR je u profylaxe tromboembolických komplikací u pacientů s náhradou srdeční chlopně 2,5–3,5. U ostatních indikací 2,0–3,0. Hospitalizovaným dospělým pacientům s normální hmotností a se spontánními hodnotami INR pod 1,2 se podává 10 mg warfarinu během 3 po sobě jdoucích dnů. U propuštěných dospělých pacientů a u pacientů s dědičným nedostatkem proteinu C nebo S se doporučuje podávat zahajovací dávku 5 mg warfarinu během 3 po sobě jdoucích dnů. V dávkování se pokračuje na základě hodnot INR naměřených 4. den podle tabulky uvedené v SPC. U dětí je zaváděcí dávka 0,2 mg/kg p. o., je-li základní hodnota INR 1,0–1,3. **Balení:** 100 tablet po 2 mg a 5 mg. **Datum revize textu:** 11. 4. 2018. 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.

* Gao D., Maurin M.B. Physical chemical stability of warfarin sodium. AAPS PharmSci 2001; 3: 1–8.

LITERATURA

- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(7): 2064–2089.
- Škoda O, Herzig R, Mikulík R, Neumann J, Václavík D, Bar M et al. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou a s tranzitorní ischemickou atakou – verze 2016. *Cesk Slov Neurol N*. 2016; 79/112(3): 351–363.
- Škorňa M, Neumann J, Peška S, Mikulík R. Management tranzitorní ischemické ataky a minor stroke. *Cesk Slov Neurol N*. 2016; 79/112(2): 178–187.
- Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *JR Soc Med*. 2017; 110(1): 9–12.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists*. *Stroke*. 2009; 40(6): 2276–2293.
- Sedova P, Brown RD, Zvolnsky M, Kadlecova P, Bryndziar T, Kubelka T et al. Incidence of Hospitalized Stroke in the Czech Republic: The National Registry of Hospitalized Patients. *J Stroke Cerebrovasc, DiS*. 2017; 26(5): 979–986.
- Bruthans J. Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod. 2009; 19(2).
- Coutts SB, Modi J, Patel SK, Aram H, Demchuk AM, Goyal M et al. What causes disability after transient ischemic attack and minor stroke?: Results from the CT and MRI in the Triage of TIA and minor Cerebrovascular Events to Identify High Risk Patients (CATCH) Study. *Stroke*. 2012; 43(11): 3018–3022.
- Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005; 58(5): 688–697.
- Tomek A. Základní algoritmus vyšetření etiologie ischemické cévní mozkové příhody. *Neurol praxi*. 2019; 20(1): 12–16.
- Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(4): 377–387.
- Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, (J-MUSIC) JMSIC. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(5): 679–683.
- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016; 7: 37.
- Šaňák D, Hutyra M, Král M, Špaček M, Bártková A. Soumrak kryptogenní ischemické CMP – kardiomembolizace je nejčastější příčina. *Cesk Slov Neurol N*. 2018; 81/114(3): 290–297.
- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13(4): 429–438.
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017; 48(4): 867–72.
- Tomek A, Olšerová A. Embolický iktus z neurčeného zdroje. *Neurol praxi*. 2019; 20(1): 28–32.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014; 370(26): 2467–2477.
- Wachter R, Gröschel K, Gelbrich G, Hamann GF, Kermer P, Liman J et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF). *Lancet Neurol*. 2017; 16(4): 282–290.
- Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Di Lazzaro V, Diener HC, Bernstein RA, et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients: Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016; 9(1): e003333.
- Šaňák D, Tomek A, Bar M, Herzig R, Mikulík R, Neumann J et al. Stanovisko Výboru Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČLS JEP k dlouhodobému holterovskému EKG monitoringu u pacientů s ischemickou cévní mozkovou příhodou. *Cesk Slov Neurol N*. 2018; 81/114(5): 607.
- Ricci B, Chang AD, Hemmendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, et al. A Simple Score That Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation on Outpatient Cardiac Monitoring after Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc, DiS*. 2018; 27(6): 1692–1696.
- Li YG, Bisson A, Bodin A, Herbert J, Grammatico-Guillon L, Joung B, et al. C2 HEST Score and Prediction of Incident Atrial Fibrillation in Poststroke Patients: A French Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(13): e012546.
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare, DiS*. 2010; 5: 30.
- Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2016; 3: 7.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(7): 2160–2236.
- Magerová H. Indikace antitrombotické terapie v sekundární prevenci ischemické CMP. *Neurol praxi*. 2019; 20(1): 17–20.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39(16): 1330–1393.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42(4): 1158–1192.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Makaritsis K, Michel P. Nonvitamin-K-antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2017; 12(6): 589–596.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*. 2017; 38(12): 852–859.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J*. 2017; 38(12): 860–868.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(25): 3122–3135.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 2017; 377(11): 1011–1021.
- Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2013.
- Wang Y, Johnston SC. Clopidogrel with aspirin in minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369(14): 1376–1377.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018; 379(3): 215–225.
- Johnston SC, Amarencu P, Denison H, Evans SR, Himmelmann A, James S et al. Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or TIA. *N Engl J Med*. 2020; 383(3): 207–217.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(14): 1319–1330.
- Sharma M, Hart RG, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Ng KKH et al. Stroke Outcomes in the COMPASS Trial. *Circulation*. 2019; 139(9): 1134–1145.
- Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001; 345(20): 1444–1451.
- Longstreth WT, Jr., Kronmal RA, Thompson JL, Christenson RH, Levine SR, Gross R et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013; 44(3): 714–719.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018; 378(23): 2191–201.
- Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019; 380(20): 1906–1917.
- Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019; 76(7): 764–773.
- Kamel H, Longstreth WT, Jr., Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019; 14(2): 207–214.
- Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke*. 2017; 12(9): 985–990.

Další literatura u autora
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



16.

Interní medicína pro praxi

ON-LINE

30. 4. 2021

www.kongresinterna.cz

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

ZÁŠTITA

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 3. 2021: **600 Kč**
- při registraci od 1. 4. 2021: **800 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., a časopis Interní medicína pro praxi
- Mgr. Barbora Ludvová
- +420 777 557 413, ludvova@solen.cz

REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE:
na www.kongresinterna.cz



LETOS K VIDĚNÍ ODKUDKOLIV,
KDE BUDETE **ON-LINE**

Konference Interní medicína pro praxi má již svoji tradici a věříme, že i v současné komplikované době vás odborný program zaujme. Vzhledem ke stále nejisté pandemické situaci bude **tento ročník realizován jako on-line stream**. Program bude vysílán živě, a účastníci budou mít i možnost interakce s přednášejícími pomocí zasílání dotazů.

Setkávání na konferencích je obtížně nahraditelné a pevně věříme, že příští ročník už bude opět hostit Olomouc tak, jak jsme byli dosud zvyklí. Výhodou této formy konference ovšem bude možnost účasti více lékařů i ze vzdálenějších částí republiky a to, že přednášky bude možné zhlédnout i později – postupně, v časech, které budou všem vyhovovat.

Těšíme se na vás.

VÝBĚR Z PLÁNOVANÉHO PROGRAMU

- **Revmatologie**
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
- **Novinky ve farmakoterapii interních onemocnění**
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
- **Covid-19 aktuálně**
Mgr. Taťána Štosová, Ph.D.
- **Co internista může udělat pro svého pacienta po CMP**
MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.
- **Blok Sdružení ambulantních internistů**
MUDr. Miroslava Aszalayová

Přístup do archivu akce
bude umožněn do 31. 5. 2021.

GENERÁLNÍ
PARTNER



Dlouhodobá EKG monitorace

Veronika Bulková

MDT – Mezinárodní centrum pro telemedicínu, Brno
Centrum kardiovaskulární péče, Neuron Medical, Brno

Dokumentace EKG křivky je základní diagnostickou metodou ke stanovení poruch srdečního rytmu. Používá se především k odhalení arytmií, které se nepodařilo zachytit pomocí standardního 12svodového EKG záznamu nebo 24–48hodinové holterovské monitorace. Rok od roku se možnosti EKG monitorace zlepšují, záznamníky EKG se zmenšují a doba, po kterou je možné EKG sledovat, se prodlužuje. V současnosti můžeme většinou pracovat s kontinuálním EKG záznamem. Velké možnosti do denní praxe přinášejí i tzv. „chytré hodinky“ či různé fitness náramky, které začínají být součástí sledování pacientů se známou arytmií či podezřením na ni. Nejdůležitějším kritériem pro výběr vhodného typu monitorace však zůstává především četnost a typ obtíží, které má konkrétní pacient.

Klíčová slova: dlouhodobá EKG monitorace, telemedicína.

Long-term ECG monitoring

ECG recording represents an essential method for the diagnosis of heart rhythm disturbances. Long-term monitoring helps to identify arrhythmias that have not been detected by means of standard 12-lead ECG or 24-48 hour ECG Holter. With time, ECG monitoring facilities improve, the ECG recorders are becoming smaller, and the recording time is prolonging. At present, continuous ECG recording is generally available. Smart watches and fitness bracelets further expand monitoring options in patients with known or suspected arrhythmia. Individual type and frequency of symptoms remain the most significant criterion for the selection of suitable ECG recorder and recording time.

Key words: long-term ecg monitoring, telemedicine.

Výběr typu EKG monitorace

Neinvasivní ambulantní monitorace EKG je ve většině případů prvním diagnostickým nástrojem k dokumentaci suspektní arytmie. Hospitalizaci a jiné postupy vyžadují jen pacienti potenciálně bezprostředně ohrožení na životě. Hlavním kritériem výběru vhodného typu záznamníku EKG je četnost symptomů. Nemusí být vždy účelné zahajovat monitoraci 24hodinovým EKG Holterem, v případě potřeby delší doba monitorace zvyšuje šanci na dokumentaci EKG při potížích. Dokumentace arytmií na EKG je předpokladem další cílené léčby. Absence arytmií na EKG v době výskytu příznaků je také diagnosticky cenná, neboť arytmií prakticky vylučuje a umožňuje nasměrovat další vyšetřování jiným směrem. Záchyt asymptomatických arytmií může mít různý význam, např. prchavé arytmiie nemusí mít větší klinický význam. Nález asymptomatických epizod fibrilace síní může naopak iniciovat následné léčebné kroky.

Četnost symptomů určuje výběr vhodné monitorovací metody. Kratší 24hodinový kontinuální záznam je užitečný u pacientů s denními

nebo téměř denními obtížemi. Jestliže se symptomy objevují s odstupem více dnů až týdnů, je vhodnější dlouhodobý epizodní záznamník, nejlépe s transtelefonním přenosem dat. Pokud se žádnou arytmií nepodaří zachytit, protože byl pacient v době monitorace bez potíží, lze monitoraci opakovat a její délku v dalších krocích prodloužit nebo vybrat kontinuální způsob záznamu. V některých případech je užitečné monitorovací krok opakovat i vícekrát. Při podezření na závažné arytmiie vyskytující se zřídka (s odstupem měsíců až let) bývá nezbytná implantace podkožního epizodního záznamníku (Tab. 1, Obr. 1).

Nejčastější indikace k dlouhodobé monitoraci EKG v ambulanci interního lékaře

V případě dosavadní absence záchytu arytmiie může být monitorace EKG i předřazena samotnému odeslání ke kardiologovi. Indikace monitorace EKG lze rozdělit do 4 hlavních skupin:

- Palpitace

- Synkopa (presynkopa)
- Pacient po prodělané kryptogenní CMP
- Vyloučení asymptomatické fibrilace síní

Pacient s palpitacemi

Palpitace provázené případně dalšími symptomy, jako jsou pocity úzkosti, tlaku na hrudi, vertiga, slabosti apod., představují jedny z nejčastějších obtíží, pro něž je vyhledávána lékařská pomoc (1). Pokud se potíže nepodaří časově korelovat se záznamem standardního 12svodového EKG nebo 24hodinovým EKG Holterem, větší šanci dává monitorace pomocí externích epizodních záznamníků. U pacientů, kteří při palpitaci neztrácejí vědomí a mají čas při vzniku obtíží EKG zaznamenat (obtíže trvají několik minut), lze zvolit především epizodní záznamník typu EKG karty nebo chytrých hodinek či náramků. Výhodami jsou pohodlnější aplikace a použitelnost na dlouhou dobu, resp. až do vzniku obtíží.

Kontinuální či epizodní záznamníky s automatickou detekcí arytmií se volí u pacientů, kteří by si nestihli záznamník při krátké trvajících palpitacích přiložit. V klinických studiích, ve kterých pacienti měli palpitace alespoň jednou týdně, měly epizodní smyčkové záznamníky vyšší specifitu


(66–75%) oproti 24hodinovému EKG Holteru (2, 3). Použití implantabilních epizodních záznamníků je vzhledem ke své invazivní povaze a vysokým nákladům v diagnostice palpitací opodstatněně zřídka.

Pacient s presynkopou/synkopou

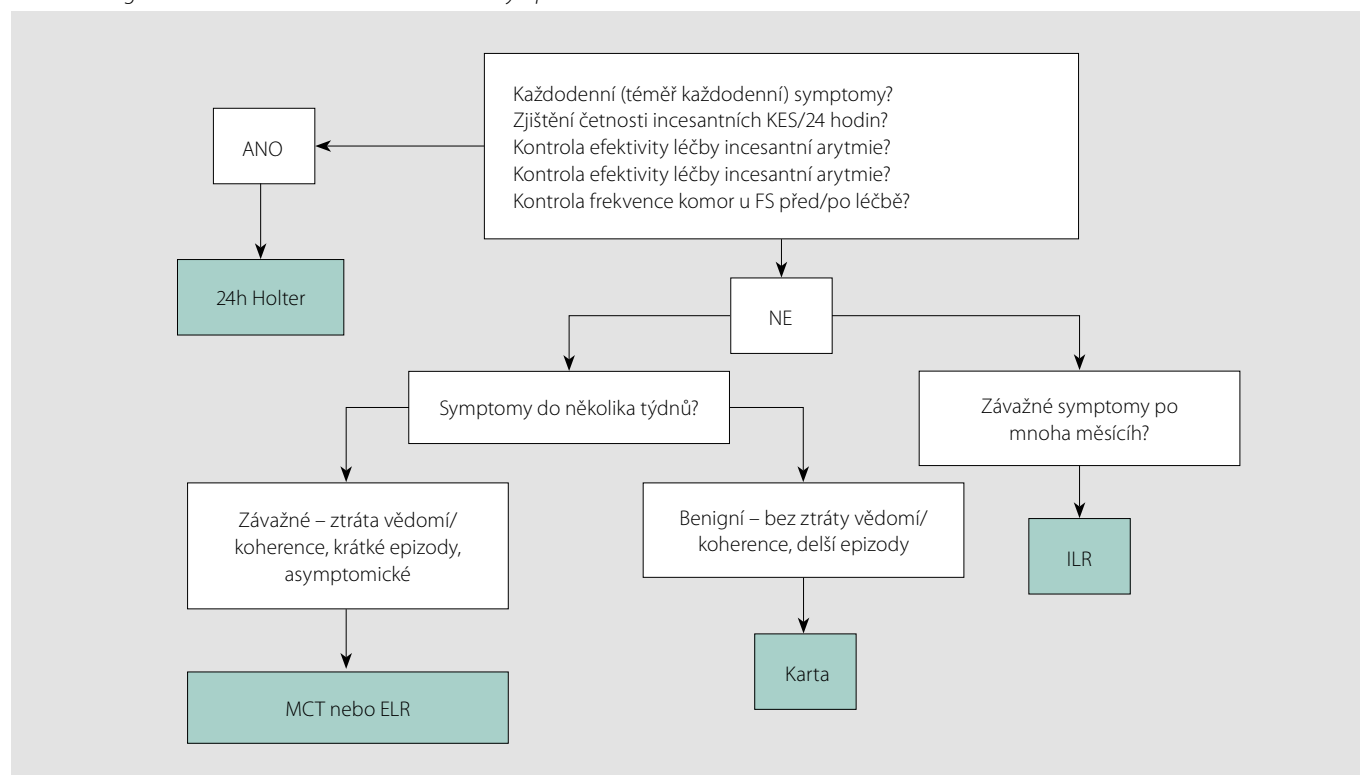
Přechodnou ztrátu vědomí zaznamenaná aspoň jednou v životě přibližně 30–40 % lidí ve věku od 10 do 30 let (4). Příčina je většinou benigní, zprostředkovaná autonomním nervovým systémem. Závažnější příčiny synkop jsou častější ve vyšším věku a mnohé souvisí s poruchou srdečního rytmu (5, 6). Asi jedna třetina synkopálních epizod v běžné populaci vyžaduje komplexní klinické vyšetření. Diagnostické postupy po synkopě byly podrobně zpracovány v doporučeních ESC z roku 2018 (7). EKG Holter na 24–48 hodin je sice základním vyšetřením, ale ve vztahu ke stanovení diagnózy je výhodné jen u častých synkop. Výtěžnost EKG Holteru se v neselektované populaci se synkopou pohybovala pod 4 % (8, 9).

Prodloužené týdenní až několikátýdenní monitorování EKG smyčkovým epizodním záznamníkem s automatickou detekcí arytmií zvyšuje šanci detekovat EKG při příhodě s diagnostickou výtěžností kolem

Tab. 1. Výběr vhodné metody monitorace na základě četnosti symptomů

Standardní 12svodové EKG	Velmi četné obtíže  Ojedinelé obtíže
Holterovská EKG monitorace 24 hodin – 7 dnů	
Ambulantní transtelefonní telemetrie (ATM)	
Externí epizodní smyčkový („loop“) záznamník s automatickou detekcí poruch rytmu (ELR)	
Externí epizodní příkládací EKG záznamník s detekcí poruch rytmu aktivovanou pacientem – EKG karta	
EKG hodinky či náramky	
Implantabilní smyčkový („loop“) epizodní záznamník s automatickou detekcí poruch rytmu (ILR)	

Obr. 1. Diagnostické rozhodnutí na základě četnosti symptomů



25 % (10–12). U synkop objevujících se s dlouhým časovým odstupem, zejména pokud nebyla příčina stanovena po provedení veškerých neinvazivních diagnostických postupů i invazivního elektrofyzilogického vyšetření, je na místě indikace implantabilního smyčkového záznamníku (13–16).

Epizodní záznamník EKG typu karty, který si pacient přikládá v době potíží na hrudník, je v diagnostice (pre)synkop nevhodný, protože v době epizody jej pacient pochopitelně nemůže sám aktivovat a po úpravě stavu je již na záchyt arytmie pozdě.

Pacient po prodělané kryptogenní cévní mozkové příhodě

Ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) tvoří asi 88 % všech mozkových příhod, přičemž asi u 30 % pacientů zůstává příčina i po provedení všech standardních vyšetření neznámá (17, 18). Tzv. kryptogenní CMP má z prognostického hlediska vyšší riziko další recidivy, z nichž mnohé mohou souviset se špatně léčenou nebo nerozpoznanou fibrilací síní (FS). Dlouhodobější monitorace EKG má v diagnostice FS po kryptogenní CMP zásadní význam. Podle doporučení pro diagnostiku a léčbu FS by se u pacientů po CMP měla k odhalení asymptomatické FS zvážit monitorace EKG dlouhodobým externím nebo implantabilním smyčkovým záznamníkem (indikace I.B). V ideálním případě by k dlouhodobému monitorování EKG měli být indikováni všichni pacienti po ischemické CMP po pečlivém vyloučení jiných známých příčin. Za nejrizikovější lze považovat pacienty, u kterých jsou přítomny klinické a radiologické charakteristiky svědčící pro embolizační mechanismus vzniku iktu (ESUS – Embolic Stroke of Undetermined Source), resp. pacienty s laboratorními či echokardiografickými nálezy charakteristickými pro existenci FS (20–22).

Vyloučení asymptomatické fibrilace síní

Monitorace EKG je nezbytnou metodou detekce doposud nedagnostikované fibrilace síní, nebo např. ověřování efektu nefarmakologic-

ké či farmakologické léčby. U pacientů s hraničním tromboembolickým rizikem je odhalení recidiv arytmie důležitou informací k určení další antikoagulační léčby (Tab. 2), naopak u pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem má tato informace menší význam. Doporučení pro diagnostiku a léčbu fibrilace síní navrhuje u pacientů starších 65 let příležitostně „screening“ fibrilace síní měřením pulsu nebo zhodnocením rytmu krátkým EKG záznamem (indikace I.B) (19). Systematický EKG „screening“ zaměřený na odhalení FS se doporučuje u pacientů starších 75 let nebo u osob s vysokým rizikem CMP (indikace IIb.B) (19).

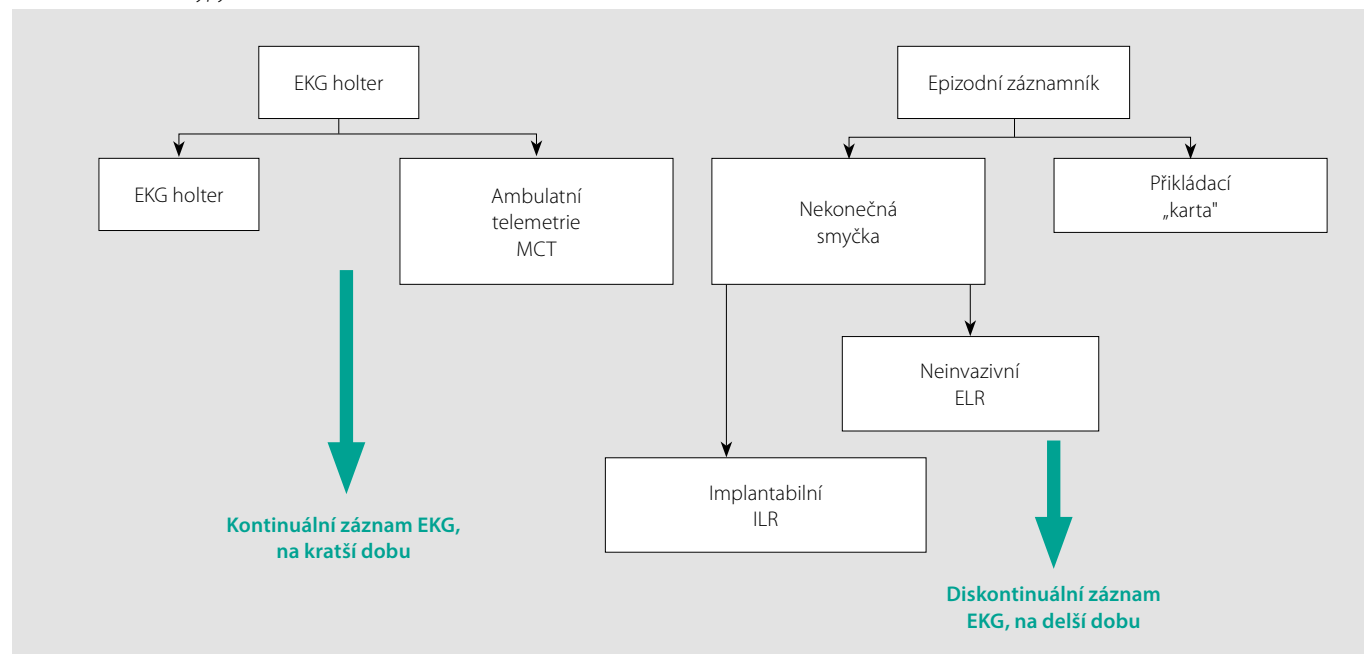
Typy EKG záznamníků

Jednotlivé EKG záznamníky a jejich základní funkční charakteristiky jsou shrnuty na obrázku 2.

Tab. 2. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Opportunistic screening for AF is recommended by pulse taking or ECG rhythm strip in patients > 65 years of age	I	B	130, 134, 155
In patients with TIA or ischaemic stroke, screening for AF is recommended by short-term ECG recording followed by continuous ECG monitoring for at least 72 hours.	I	B	27, 127
It is recommended to interrogate pacemakers and ICDs on a regular basis for atrial high rate episodes (AHRE). Patients with AHRE should undergo further ECG monitoring to document af before initiating AF therapy.	I	B	141, 156
In stroke patients, additional ECG monitoring by long-term non-invasive ECG monitors or implanted loop recorders should be considered to document silent atrial fibrillation.	IIa	B	18, 128
Systematic ECG screening may be considered to detect AF in patients aged > 75 years, or those at high stroke risk.	IIb	B	130, 135, 157

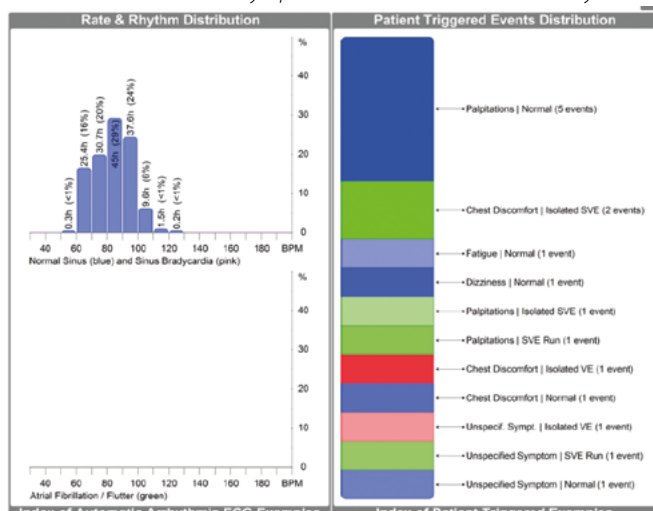
Obr. 2. Jednotlivé typy záznamníků



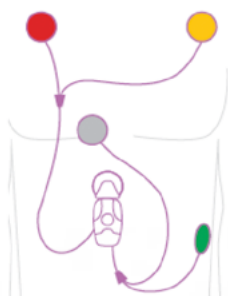
Transtelefonní ambulantní telemetrie – MCT

Transtelefonní ambulantní telemetrie umožňuje přenos kontinuálního EKG záznamu pomocí datového přenosu na server telemedicínského centra. Tím, že je dostupný plný EKG záznam, je možné se vyjádřit k četnosti jednotlivých ektopií a procentuálně vyčíslit časovou zátěž arytmií. Velkou výhodou je také přesné označení symptomů v časové korelaci s EKG záznamem. Tento typ monitorace se s výhodou využívá u pacientů vyšetřovaných po prodělané kryptogenní CMP s neurodeficitem a u starších pacientů. Nevýhodou zůstává velká časová náročnost zpracování celého kontinuálního EKG záznamu, což např. u měsíční EKG monitorace představuje cca 45 hodin nutných ke zpracování dat.

Obr. 3. Korelace aktivace symptomatického tlačítka s EKG nálezy



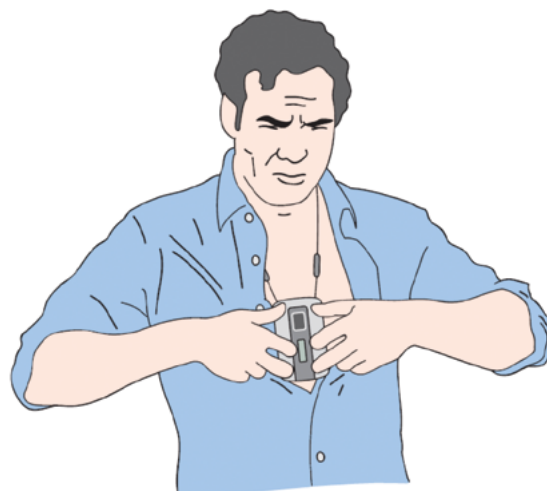
Obr. 4. Externí epizodní záznamník s automatickou detekcí poruch rytmu



Kombinované epizodní smyčkové záznamníky s možností kontinuálního záznamu EKG

Nové smyčkové záznamníky umožňují práci jak s vybranými krátkými úseky EKG, tak s následnou analýzou plného souvislého EKG záznamu. Pro rychlý přenos dat na základě základních detekčních kritérií (bradykardie, tachykardie, širokokomplexový rytmus, nepravidelný rytmus) slouží okamžitý datový přenos, který do 20 sekund zaznamenanou epizodu přenese k analýze do telemedicínského centra. Přístroj dále v půlhodinových intervalech přenáší plný EKG záznam k dalšímu zpracování na server s pokročilou holterovskou analýzou. V průběhu monitorace je tedy možné pracovat jak s rychlou detekcí závažných poruch rytmu, tak s úplnou analýzou ektopické aktivity, tepové frekvence a variability srdečního rytmu (Obr. 3). Tyto záznamníky umožňují

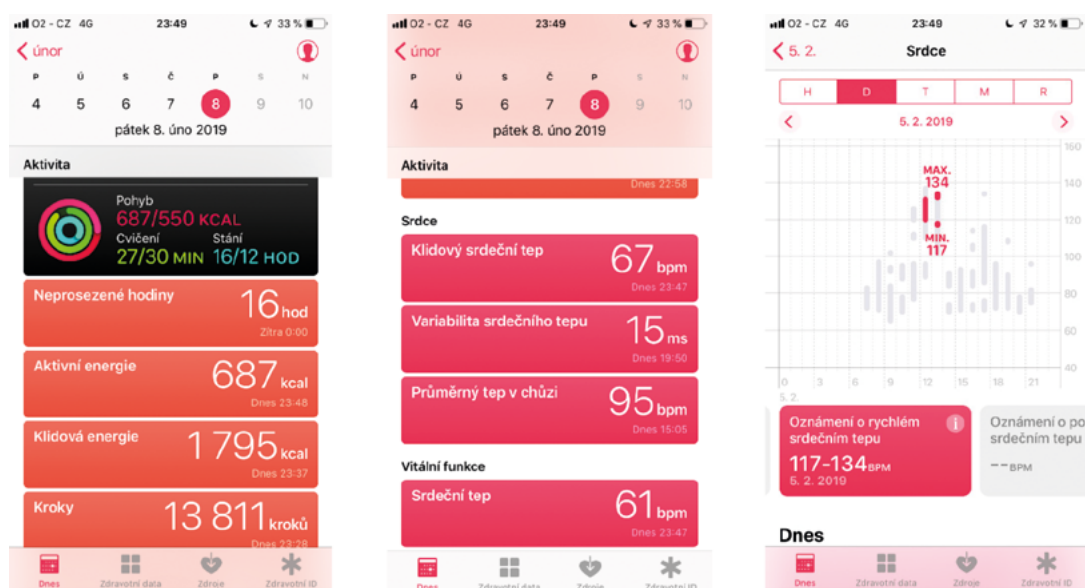
Obr. 5. Epizodní záznamník s manuální aktivací záznamu – EKG karta



Obr. 6. Implantabilní epizodní smyčkový EKG záznamník



Obr. 7. Rozhraní apple watch iPhone8



registraci jedno- až dvousvodového EKG, což je ve většině indikací diagnosticky zcela dostačující. Data jsou přenášena pomocí datového přenosu od pacienta do telemedicínského centra, což umožňuje kontrolu EKG v průběhu monitorace. Přispívá to k urychlenému ověření technické kvality záznamů a k včasné diagnostice a řešení případných poruch rytmu.

Externí epizodní záznamník – EKG karta

Epizodní záznamník s manuální aktivací záznamu je většinou koncipován jako jednoduchý přístroj velikosti malého mobilního telefonu vybavený vestavěnými EKG elektrodami a tlačítky pro aktivaci a odeslání záznamu (Obr. 4). Nové typy záznamníků také fungují jako speciální EKG destičky, které se připevní přímo na zadní stranu mobilního telefonu. Pacient přikládá záznamník na hrudník v oblasti hrudní kosti nebo přikládá dva prsty na EKG destičku. Záznam pacient aktivuje v případě obtíží nebo podle dohodnutého harmonogramu. Záznamník lze používat dlouhodobě. Výhodou je aplikace telemedicínských technologií, které umožňují průběžně odesílání záznamů ze zařízení a kontrolu jejich technické kvality, respektive získání EKG při obtížích okamžitě po události.

Implantabilní epizodní smyčkový záznamník ILR

Implantabilní epizodní smyčkové záznamníky se aplikují miniinvasivním přístupem pod kůži a EKG snímají prostřednictvím dvou zabudovaných elektrod (Obr. 5). Přístroj podobně jako ELR sleduje kontinuálně EKG na principu nekonečné smyčky srdečního rytmu a do paměti ukládá jen segmenty událostí zachycených podle detekčních kritérií nebo po manuální aktivaci pacientem. Maximální paměť záznamníků nepřesahuje hodinu. Pokud má pacient k dispozici pacientskou jednotku s datovým rozhraním, přístroj automaticky 1x denně přenáší data z paměti přístroje do telemedicínského centra. Častější přenos dat může aktivovat pacient. Pokud nejsou data přenesena a paměť uvolněna, jsou nejstarší EKG záznamy přepisovány záznamy novými. Přepsaná data jsou následně dostupná již jen ve formě frekvenčních histogramů, které ovšem mohou obsahovat

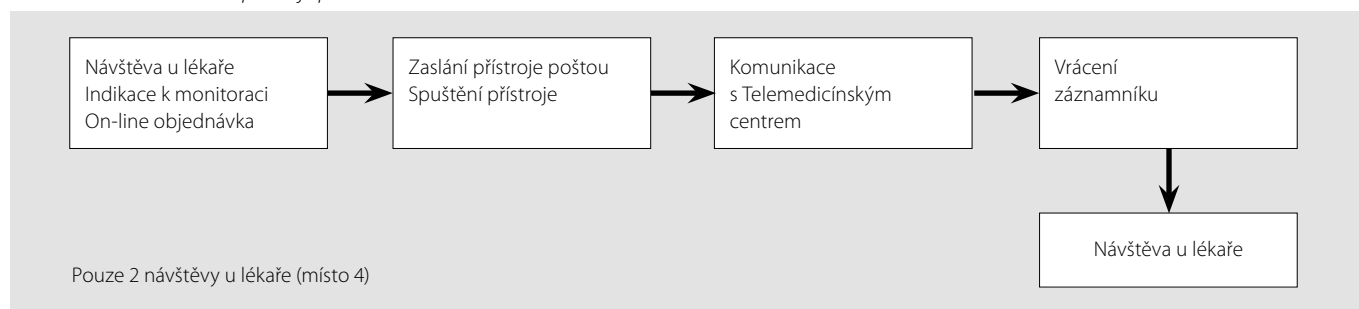
Obr. 8. Chytré hodiny a rozhraní společnosti Withings



i artefakty nebo chybnou automatickou interpretaci rytmu a jsou proto pro posouzení arytmie méně spolehlivé.

„Chytré hodinky, náramky“

Měření EKG dnes umožňují i některé chytré hodinky – např. od společnosti Apple, Withings, Fitbit, Samsung. Chytré hodinky využívají princip měření EKG založený na dvou elektrodách, kdy jedna je na rubu hodinek na ruce a druhá je na boku hodinek (nebo v řemínku) a přikládá se na ni prst. Měření trvá 30 vteřin a získaný EKG signál se vyhodnotí přímo v hodinkách. Algoritmy umí rozpoznat sinusový rytmus a fibrilaci síní. Pomocí aplikace v mobilním telefonu je možné odeslat EKG záznam do telemedicínského centra či ošetřujícímu lékaři na posouzení. Nejnovější hodinky od zmíněných společností umožňují měřit i okysličení krve pomocí dvou diod o vlnových délkách 660 nm a 940 nm, při nichž se spektra oxyhemoglobinu a deoxyhemoglobinu od sebe nejvíce liší. Redukovaný hemoglobin propouští více infračerveného světla a absorbuje více červeného světla, zatímco u oxyhemoglobinu je tomu přesně naopak. Ve spojení s integrovaným senzorem tělesné teploty umí některá zařízení sledovat během noci spánkovou aktivitu a upozornit na spánkovou apnoe. Každá společnost má vlastní

Obr. 9. Schéma zaslání přístroje pacientovi

„cloudovou“ platformu pro ukládání naměřených záznamů, sportovních aktivit a pro jejich sdílení.

Role telemedicínského centra v monitoraci EKG

V praxi interní medicíny může telemedicínské centrum zpřístupnit EKG „screening“ bez nutnosti nákupu drahých technologií do každé jednotlivé ambulance. Telemedicínské centrum poskytuje 24hodinovou technickou podporu pacientům a jejich rodinným příslušníkům. Průběžná kontrola EKG záznamů pracovníky telemedicínského centra napomáhá udržování technické kvality záznamů a především včasné diagnostice a řešení případných závažných poruch srdečního rytmu. Kromě průběžné kontroly pacienta je velkou výhodou dálkového přenosu EKG zaslání přístroje doručovací službou a možnost jeho nasazení samotným pacientem v domácím prostředí, díky čemuž pacient ušetří dvě návštěvy u lékaře. Problematiku hygienického komfortu do značné míry řeší vybavení pacienta náhradními elektrodami umožňujícími podle potřeby přístroj dočasně odejmout.

System monitorování EKG pracuje tak, že stačí pacienta objednat pomocí on-line formuláře nebo jeho přímým zadáním do databáze telemedicínského centra ošetřujícím lékařem. Tento postup umožňuje

nasazení přístroje nejpozději do 7 dnů od zadání pacienta do systému. Pacient musí mít patřičné doporučení či žádanku. Jakmile se EKG monitorace spustí, odeslané EKG záznamy jsou průběžně kontrolovány a telemedicínské centrum upozorňuje na závažné poruchy rytmu (fibrilace síní, bradykardie, tachykardie se širokým QRS komplexem apod.) ošetřujícího lékaře; např. v praxi MDT se týdně jedná o 8–13 pacientů se zachycenou klinicky závažnou arytmií k urgentní hospitalizaci. K optimalizaci spolupráce je tedy důležité pro každého pacienta uvádět kontakty na jednotlivé ošetřující lékaře.

Telemedicínské centrum MDT začalo rozvíjet systematické sledování pacientů od roku 2008 a do současnosti telemedicínsky vyšetřilo metodami dlouhodobé monitorace EKG (kromě 24hodinových Holterů) 75 358 pacientů v ČR a SR. Průměrná délka monitorace činí $14 \pm 8,9$ dní. Rozložení jednotlivých indikací: 30 % pacientů s palpitací či bušením srdce, 8 % pacientů se synkopou či presynkopou, 15 % pacientů po předchozí radiofrekvenční ablaci, 34 % pacientů po kryptogenní CMP/TIA, 13 % pacientů s jinou diagnózou. Celková diagnostická výtěžnost činí 32 % nových arytmiologických nálezů a 27 % negativních nálezů (symptomatický pacient, kdy nález při palpitacích je sinusový rytmus či ojedinělá extrasystolie).

LITERATURA

- Brugada P, Gursoy S, Brugada J et al. Investigation of palpitations. *Lancet* 1993; 341: 1254–1258.
- Locati ET, Moya A, Oliveira M et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace* 2016; 18: 1265–1272.
- Reiffel JA, Schulhof E, Joseph B et al. Optimum duration of transtelephonic ECG monitoring when used for transient symptomatic episode detection. *J Electrocardiol* 1991; 24: 165–168.
- Brignole M. Syncope, management from emergency department to hospital. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 284–287.
- Soteriades ES, Evans JC, Larson MG et al. Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med* 2002; 347: 878–885.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Saxon LA. Prognosis after syncope: impact of left ventricular function. *Am Heart J* 1993; 125: 121–127.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. 2018 ESC Guidelines of the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 39: 1883–1948.
- Bass EB, Curtiss EI, Arena VC et al. The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough? *Arch Intern Med* 1990; 150: 1073–1078.
- Linzer M, Yang EH, Estes NA. Diagnosing syncope. Part 1: Value of history, physical examination, and electrocardiography. Clinical Efficacy Assessment Project of the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 989–996.
- Gula LJ, Krahn AD, Massel D et al. External loop recorders: determinants of diagnostic yield in patients with syncope. *Am Heart J* 2004; 147: 644–648.
- Locati ET, Vecchi AM, Vargiu S et al. Role of extended external loop recorders for the diagnosis of unexplained syncope, pre-syncope, and sustained palpitations. *Europace* 2014; 16: 914–922.
- Locati ET, Moya A, Oliveira M et al. External prolonged electrocardiogram monitoring in unexplained syncope and palpitations: results of the SYNARR-Flash study. *Europace* 2016; 18: 1265–1272.
- Frangini P, Cechin F, Jordao L et al. How revealing are insertable loop recorders in pediatrics? *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 338–343.
- Krahn AD, Klein GJ, Yee R et al. Randomized assessment of syncope trial: conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy. *Circulation* 2001; 104: 46–51.
- Podoleanu C, DaCosta A, Defaye P et al. Early use of an implantable loop recorder in syncope evaluation: a randomized study in the context of the French healthcare system (FRESH study). *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 546–552.
- Sulke N, Sugihara C, Hong P et al. The benefit of a remotely monitored implantable loop recorder as a first line investigation in unexplained syncope: The EaSyAS II trial. *Europace* 2016; 18: 912–991.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983–988.
- Adams HP Jr, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke* 2015; 46: e114–117.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace* 2016; 18: 1609–1678.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49(3): e46–e110.
- Wein T, Lindsay MP, Cote R et al. Canadian stroke best practice recommendations: 22. Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017. *Int J Stroke* 2018; 13(4): 420–443.

Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie

Martin Poloczek, Petr Kala, Tomáš Ondrůš

Interní a kardiologická klinika FN Brno a LF MU, Brno

Souvislost patentního foramen ovale (PFO) a paradoxní embolizace, která může být příčinou tzv. „kryptogenní“ ischemické cévní mozkové příhody, je známa více než 100 let. Katetrizační uzávěr PFO jako sekundárně preventivní léčba je ve větší míře prováděn od konce minulého století. Výsledky prvních epidemiologických a randomizovaných klinických studií srovnávajících antiagregační nebo antikoagulační léčbu s katetrizačním uzávěrem PFO neprokazovaly jasný prospěch žádného z těchto přístupů. V roce 2017 byly publikovány zásadní randomizované klinické studie, které prokazují benefit katetrizačního uzávěru PFO ve srovnání se samotnou farmakoterapií. V tomto souhrnném článku se věnujeme diagnostice pacientů s PFO po prodělané paradoxní embolizaci, indikacemi a výběru vhodného pacienta ke katetrizačnímu uzávěru PFO, vlastnímu zákroku a následnému klinickému sledování těchto nemocných.

Klíčová slova: katetrizační uzávěr, kryptogenní cévní mozková příhoda, okludér, patentní foramen ovale.

Patent foramen ovale from the point of view of interventional cardiology

The link between patent foramen ovale (PFO) and paradoxical embolization, which may be cause of so-called “cryptogenic” ischemic stroke, has been known for more than 100 years. The catheterization closure of PFO as a secondary preventive treatment is performed in a greater extent since the end of the last century. The results of the first epidemiological and randomised clinical trials comparing antiaggregation or anticoagulant therapy with the PFO closure did not show a clear benefit of any of these approaches. In 2017, major randomized clinical trials were published that demonstrated the benefit of PFO catheter closure compared to drug therapy alone. In this summary article we describe the diagnostic procedure of patients with PFO undergoing paradoxical embolization, indications and selections of a suitable patient for catheter closure of PFO, the procedure itself and subsequent clinical follow-up of these patients.

Key words: catheterization closure, cryptogenic stroke, occluder, patent foramen ovale.

Úvod

Patentní foramen ovale je ve fetálním období důležitou spojkou mezi pravým a levým srdcem umožňující rychlý přechod placentou okysličené krve do systémové cirkulace. Po narození se vlivem změny tlakových poměrů přikládá septum primum k septum secundum a u 3/4 dětí dochází k uzavření foramen ovale. U cca 25–30 % populace zůstává celoživotně foramen ovale otevřené ve formě „chlopně“, převážně se projevující v době zvýšeného tlaku krve v pravé srdeční síni.

Souvislost PFO a kryptogenní cévní mozkové příhody

PFO je ve většině případů náhodným nálezem při vyšetření jícnovou echokardiografií (TEE) a je klinicky němé. Jako takové není PFO vzhle-

dem k prevalenci řazeno mezi klasické srdeční vady. U přibližně 25 % ischemických cévních mozkových příhod (iCMP) není známa jejich jasná příčina – hovoříme o tzv. kryptogenní iCMP (1). Možná souvislost přítomnosti PFO s kryptogenní iCMP byla pozorována v několika epidemiologických studiích. U mladších pacientů byla u kryptogenní iCMP prevalence PFO 48 % vs. 4 % u iCMP se známou příčinou (2).

Randomizované studie

Studie CLOSURE I srovnávala uzávěr PFO okludérem Starflex (NMT Medical) s konzervativní, tzn. antiagregační nebo antikoagulační léčbou, u pacientů s kryptogenní iCMP nebo tranzitorní ischemickou atakou (TIA) do 60 let věku (3). Ve studii PC Trial bylo 414 pacientů po kryptogenní CMP mladších 60 let randomizováno 1 : 1 k uzávěru PFO pomocí Amplatzer

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martin Poloczek, Poloczek.Martin@fnbrno.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 22–28

Článek přijat redakcí: 13. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 26. 1. 2021

PFO okludéru (Abbott) PFO okludéru nebo farmakoterapii (4). Žádná z těchto studií neprokázala signifikantní snížení recidivy CMP/TIA nebo úmrtí. Negativní výsledky těchto studií mohly být způsobeny malou velikostí souboru, problémy s pomalým a selektivním náborem pacientů, typem okludéru a zvoleným primárním cílem studie (zahrnujícím TIA a celkovou mortalitu).

Ve studii RESPECT bylo pak randomizováno 980 pacientů po předchozí kryptogenní iCMP s PFO k 1/ uzávěru PFO pomocí Amplatzerova okludéru nebo 2/ antiagregační nebo antikoagulační léčbě. První výsledky publikované v roce 2013 prokázaly statisticky nevýznamné snížení rizika recidivy CMP nebo úmrtí ve větvi intervenované v tzv. intention-to-treat analýze (5). Statisticky významný rozdíl ve prospěch uzávěru PFO byl pak nalezen v dlouhodobém klinickém sledování (medián 6 let). iCMP nebo úmrtí prodělalo 18 pacientů v intervenční skupině vs. 28 pacientů léčených pouze farmakoterapií ($p = 0,046$). Recidivující kryptogenní iCMP byla také významně méně častá u pacientů po uzávěru PFO (10 vs. 23 pacientů; $p = 0,007$) (6).

Do předchozích studií byli randomizováni pacienti s přítomným PFO bez další selekce, jejich subanalýzy však poukázaly na potenciálně rizikovou anatomii mezišifového septa, kterým byly aneurysma anebo velký zkrat. Na základě těchto poznatků byla designována studie CLOSE, ve které byli v poměru 1 : 1 : 1 randomizováni pacienti ($n = 663$) po kryptogenní iCMP s PFO s přítomným aneurysmatem mezišifové přepážky nebo velkým pravolevým zkratem k uzávěru PFO + antiagregační léčbě vs. samotné antiagregaci vs. antikoagulaci. Primárním cílem byl výskyt recidivy iCMP. Pacienti byli sledováni průměrně 5,3 roku a velmi významné snížení recidivy CMP bylo zjištěno ve skupině PFO + antiagregace oproti antiagregaci samotné (Hazard ratio – HR 0,03; $p < 0,001$). V této studii byly použity různé typy PFO okludérů. Fibrilace síní jako nežádoucí příhoda byla zjištěna u 4,6 % pacientů po uzávěru PFO vs. 0,9 % v antiagregační větvi (7).

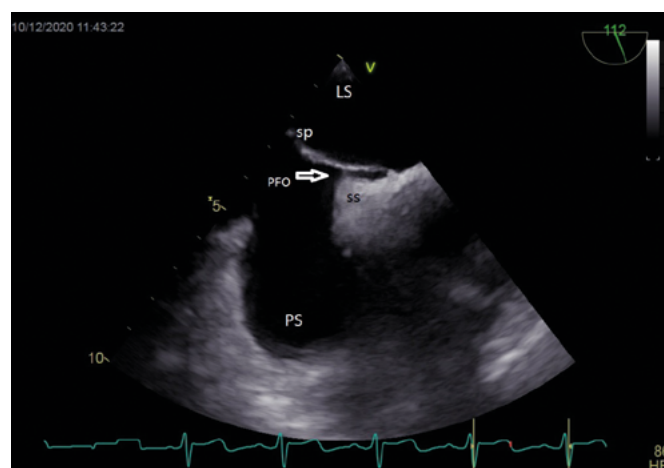
Pozitivní efekt uzávěru PFO byl prokázán také ve studii REDUCE na 664 pacientech. Ve srovnání s antiagregační léčbou došlo ke snížení rizika recidivy iCMP o 77 % ($p = 0,002$). Výskyt fibrilace síní byl opět častější v intervenční skupině (6,6 % vs. 0,4 %), možnou příčinou je absence nutnosti provedení dlouhodobého EKG monitorování ve vstupních kritériích studie (8).

Ve studii DEFENSE PFO bylo randomizováno 120 pacientů po kryptogenní CMP a „rizikovým“ PFO (aneurysma septa síní, hypermobilní septum nebo větší PFO se separací septum primum a secundum ≥ 2 mm). Primární kombinovaný cíl studie (recidiva CMP, vaskulární úmrtí nebo významné krvácení) se během 2 let sledování vyskytl pouze ve skupině léčené farmakoterapií (12,9 % vs. 0 % u uzávěru PFO; $p = 0,013$). Recidiva samotné iCMP byla 10,5 % vs. 0 %; $p = 0,023$) (9).

Uzavěr PFO je spojen s nižším rizikem recidivy iCMP ve srovnání s antitrombotickou léčbou v meta-analýze 6 studií zahrnující i další nepublikovaná data studie CLOSE hodnotící celkem 3 650 pacientů (relativní riziko – RR 0,36) (10).

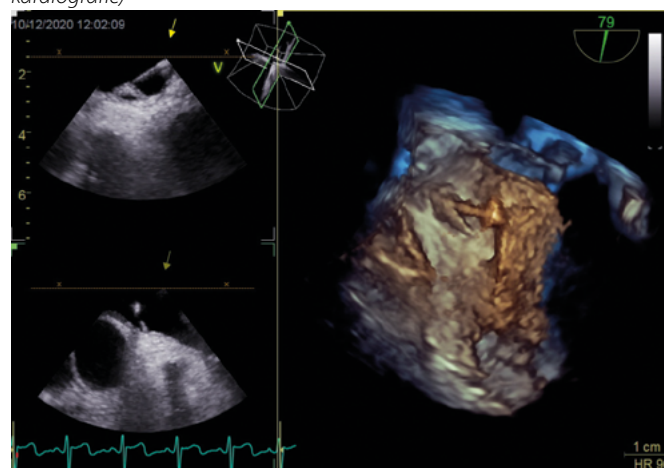
V současné době tedy výsledky randomizovaných studií a výše uvedené metaanalýzy prokazují lepší klinické výsledky katérového uzávěru PFO oproti samotné farmakoterapii na výskyt recidivy iCMP. Vždy se jedná o pacienty po předchozí kryptogenní iCMP. Z výše uvedených studií je možné také poukázat na rizikovou anatomii mezišifového septa spojenou

Obr. 1. Patentní foramen ovale – TEE



Vysvětlivky: LS – levá síň, PS – pravá síň, PFO – patentní foramen ovale (šipka), sp – septum primum, ss – septum secundum

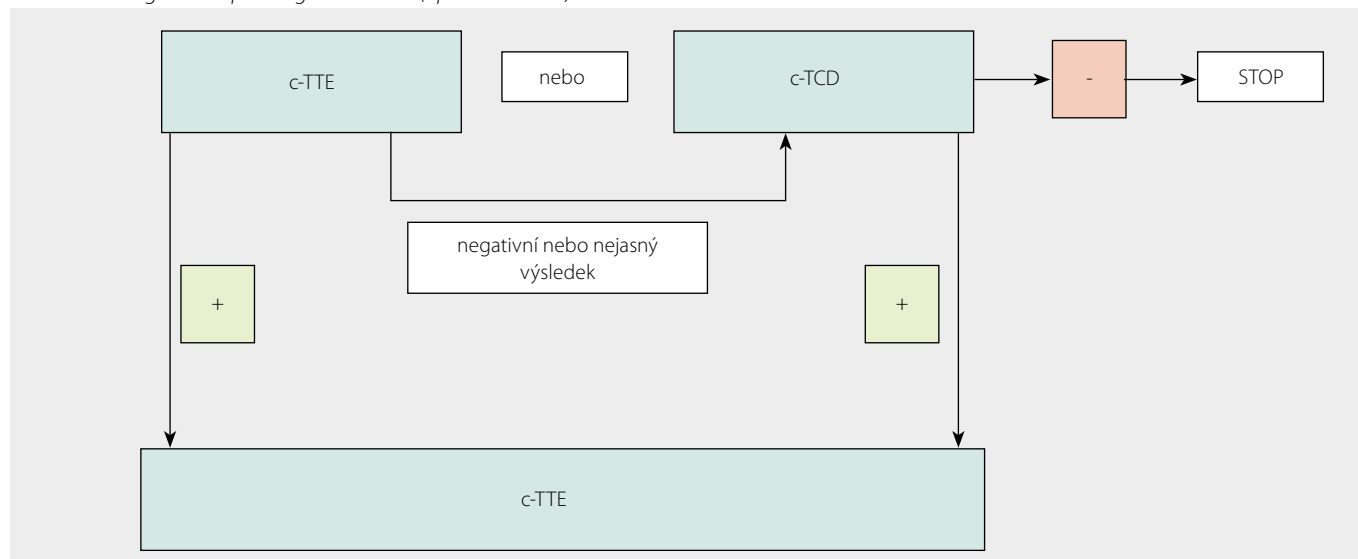
Obr. 2 . Patentní foramen ovale se zavedením vodičem (3D jícnová echo-kardiografie)



s jeho aneurysmatem nebo větším zkratem. V roce 2018 se evropské společnosti zabývající se problematikou patentního foramen ovale a paradoxní embolizace shodly na základě doposud známých klinických studií a dalších dostupných poznatků na organizaci péče o pacienty s PFO (11).

Výběr pacientů k uzávěru PFO

Indikací k uzávěru PFO je předpokládána předchozí paradoxní embolizace (nejčastěji trombu) z žilního systému přes PFO do systémového řečiště. Embolizace může být klinicky němá nebo se projevuje symptomy a příznaky ischemie, nejčastěji ve formě ischemické cévní mozkové příhody. Trombus však může embolizovat i do dalších orgánů nebo tepen horních či dolních končetin a způsobovat akutní infarkt myokardu, akutní ischemii a nekrózu ve splachnickém řečišti, embolii a. oftalmica, akutní končetinovou ischemii a jiné. Indikace k uzávěru PFO je tedy sekundárně – preventivní, a to až po vyloučení jiné příčiny ischemické příhody. Při rizikové stratifikaci bychom si měli všimnout klinických symptomů, anatomických charakteristik přidružených k PFO a typických nálezů na zobrazovacích metodách. U každého pacienta musíme zhodnotit individuálně pravděpodobnost PFO jako možného klíčového faktoru pro klinickou symptomatologii a pravděpodobnost recidivy paradoxní embolizace (11). Po celkovém zhodnocení indiku-

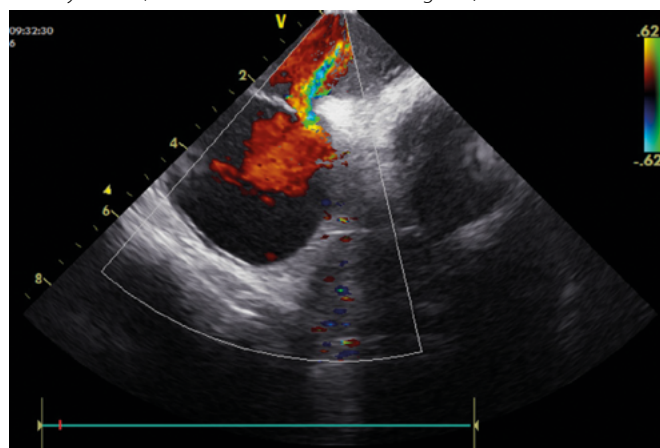
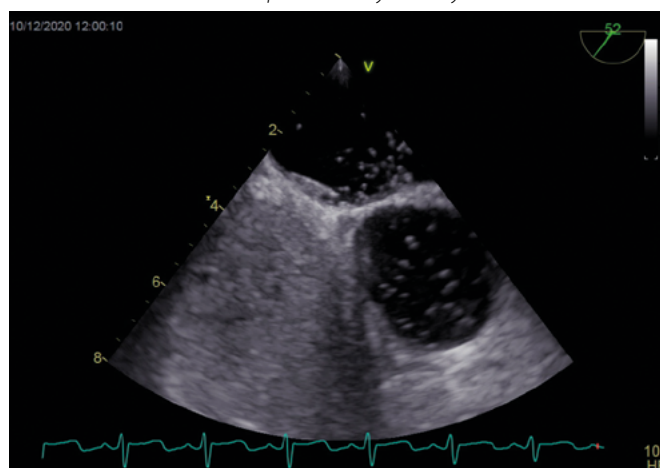
Schéma 1. Algoritmus pro diagnostiku PFO (upraveno dle 11)

c-TTE – kontrastní transtorakální echokardiografie; c-TCD – kontrastní transkraniální Doppler; c-TEE – kontrastní transezofageální echokardiografie; + pozitivní test pro průkaz PL zkratu; – negativní test pro průkaz PL zkratu

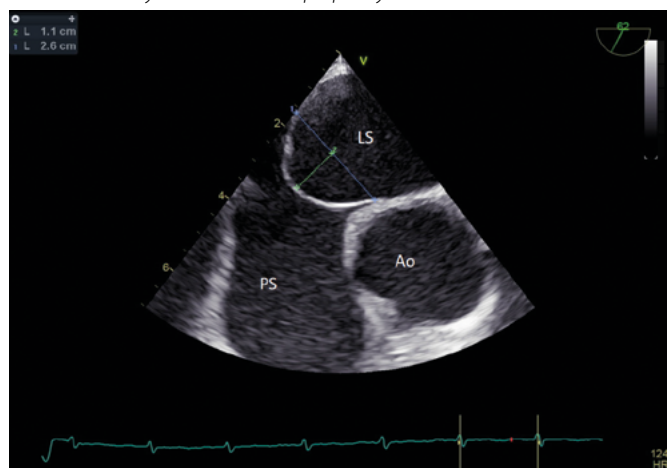
jeme pacienta k případnému uzávěru PFO při vysoce pravděpodobné souvislosti s proběhlou systémovou embolizací. V případě iCMP je PFO zodpovědné za přibližně 5 % všech iCMP, resp. 10 % iCMP u pacientů v mladším a ve středním věku (≤ 55 let). V těchto případech se nově využívá termín „PFO-asociovaná CMP“ (12).

Diagnostika PFO

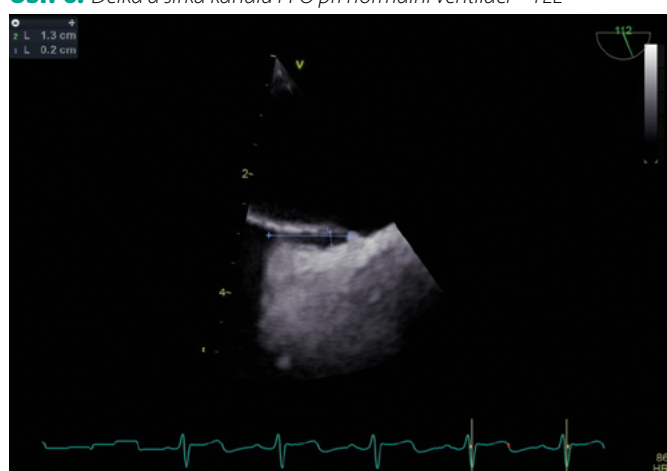
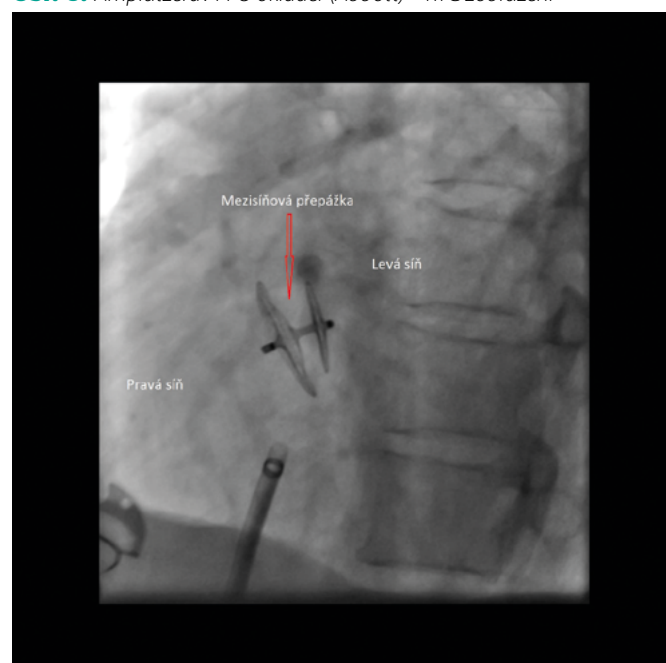
Zlatým standardem pro diagnostiku PFO je transezofageální kontrastní echokardiografie (TEE) (Obr. 1, 2), která poskytuje poměrně přesné informace o eventuální přítomnosti funkčního pravo-levého zkratu a srdeční morfologii, a to včetně vyloučení přítomnosti jiného zdroje embolizací. Senzitivita kontrastní TEE v průkazu PFO je pouze 89 % (ve srovnání s nálezy při autopsii, srdečních operacích nebo srdeční katetrizaci), hlavní příčinou nižší senzitivity je pravděpodobně neschopnost pacienta provést správný Valsalvův manévru při zavedené jícnové sondě (11). Již pomocí barevného dopplerovského vyšetření (Obr. 3) je někdy možné zaznamenat tok přes PFO, zásadní však je vizualizace zkratu pomocí podání echoktrastu při správně provedeném Valsalvově manévru (Obr. 4). Pro potvrzení PFO svědčí přestup echoktrastu z pravé do levé síně časně – nejpozději v prvních 3–6 srdečních stazích. V případě pozdější detekce bublin se často jedná o intrapulmonální zkrat, kde se bublinky kontrastu objevují nejprve v místě vyústění plicních žil. Ačkoliv je echokardiografická detekce poměrně velmi přesná, definitivní průkaz přítomnosti PFO musí být verifikován srdeční katetrizací. U části pacientů s PFO je detekováno aneurysma mezisíňové přepážky (Obr. 5), které je definováno jako vychýlení přepážky do pravé nebo levé síně o 10 mm nebo 15 mm oboustranně a zajímá nás dále i přítomnost Eustachovy chlopně nebo Chiariho sítěky v pravé síni, tloušťka septum primum a septum secundum (13). Během echokardiografického vyšetření můžeme měřit šířku a délku PFO kanálu nativně nebo při Valsalvově manévru (Obr. 6, 7). Pro detekci pravo-levého zkratu můžeme použít i neinvazivní, transkraniální dopplerovské vyšetření (TCD) s podáním kontrastní látky do kubitální žíly a detekci zkratu po Valsalvově manévru. Toto

Obr. 3. Patentní foramen ovale – zkrat dle barevného dopplerovského echo vyšetření (ICE – intrakardiální echokardiografie)**Obr. 4.** Průnik mikrobublin přes PFO – významný zkrat – TEE

vyšetření má ve srovnání s TEE vysokou senzitivitu (94 %) i specifitu (92 %). TCD nemůže odlišit zkrat přes defekt mezisíňového septa nebo intrapulmonální zkraty. Algoritmus pro diagnostiku PFO s použitím jednotlivých metod (TTE, TCD, resp. TEE) za účelem minimalizace falešně negativního nálezu je znázorněn na schématu 1 (11).

Obr. 5. Aneurysma mezisíňové přepážky – TEE

Vysvětlivky: LS – levá síň, PS – pravá síň, Ao – aortální chlopeč

Obr. 6. Délka a šířka kanálu PFO při normální ventilaci – TEE**Obr. 7.** Šířka kanálu PFO při Valsalvově manévru – TEE**Obr. 8.** Amplatzerův PFO okludér (Abbott) – RTG zobrazení

Odhad souvislosti PFO s iCMP

Při odhadu PFO-asociované iCMP vycházíme z několika parametrů. Mladší pacienti mají větší pravděpodobnost, že přítomné PFO má přímou souvislost s prodělanou iCMP. Ve velkých klinických studiích byl většinou vstupním kritériem věk 18–60 let, s průměrem 43–51 let (7, 9). Vyšetřením pomocí CT nebo magnetické rezonance hodnotíme lokalizaci, velikost a četnost ischemických ložisek v mozku, kdy kortikální lokalizace je dávana častěji do souvislosti s možnou kardioembolizační příhodou.

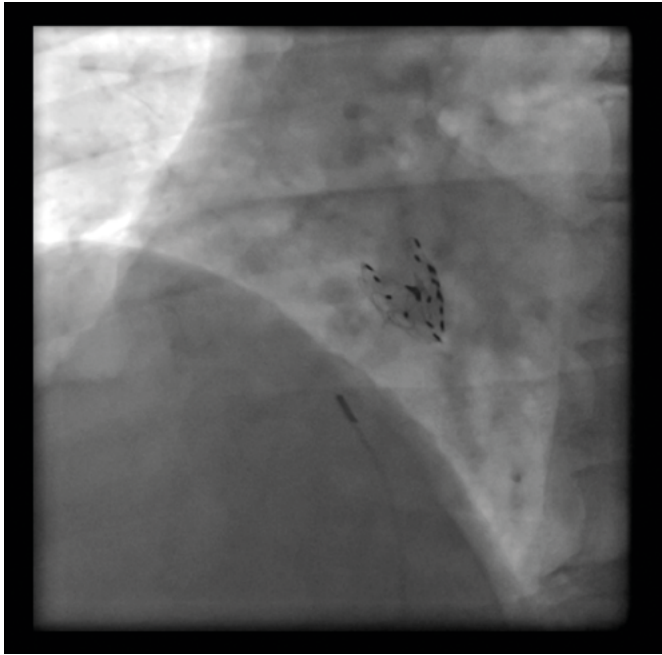
Pacienti, kteří současně s iCMP mají průkaz hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie, by měli podstoupit TEE, jelikož při průkazu PFO je velká pravděpodobnost předchozí paradoxní embolizace jako příčina iCMP (14). V souvislosti s možnou paradoxní embolizací hodnotíme i rizikové faktory pro vznik tromboembolie, jako je imobilizace (dlouhé sezení – zaoceánské lety), pravděpodobnost dehydratace, anamnéza tromboembolie, trombofilní stavy.

Pacienti s přítomným aneurysmatem mezisíňové přepážky, mobilním septem nebo velkým zkratem (průnik 20 mikrobublin a více při TEE vyšetření) měli v klinických studiích větší benefit z uzávěru PFO než pacienti, u kterých tyto anatomické známky nebyly přítomny (7, 9). Přítomnost Eustachovy chlopně a Chiariho sítky v pravé síni navádí tok krve z dolní duté žily směrem k PFO a může podpořit diagnózu paradoxní embolizace.

Nástrojem pro zhodnocení možné souvislosti kryptogenní mozkové příhody je tzv. RoPE skóre (Risk of Paradoxical Embolization)

(Tab. 1 a graf 1). Jedním bodem jsou hodnoceny nepřítomnost hypertenze, diabetu, kouření a jiné TIA/CMP v anamnéze, přítomnost kortikálního infarktu a dále je hodnocen věk – do 18–29 let 5 body, poté na každých 10 let o jeden bod méně. Vyšší celkové RoPE skóre předpovídá větší pravděpodobnost proběhlé PFO-asociované CMP (88 % u skóre ≥ 9), ale menší riziko opakování CMP (20 % vs. 2 % u skóre ≤ 3 vs. ≥ 9), zjednodušeně řečeno mladší a doposud zdraví pacienti mají vysokou pravděpodobnost, že proběhlá příhoda je v souvislosti s PFO a jsou tedy indikováni k jeho uzávěru, ale riziko časných recidiv je u nich velmi nízké (15, 16). Zhodnocení RoPE skóre je velmi jednoduché, diagnostický přínos má však své limity.

Vždy je však nutné myslet na to, že nejčastější příčinou iCMP, kterou musíme vyloučit, je ateroskleróza velkých tepen s nasedající trombózou. Pro průkaz stenózy, ev. aterosklerotického plátu provádíme CT angiografii mozkových tepen a duplexní sonografii. Ateroskleróza mozkových tepen je častější ve vyšším věku, mladší věk však nevylučuje tuto příčinu, zvláště pokud zjistíme přítomnost hemodynamicky nevýznamných stenóz magistralních mozkových tepen (diametr stenózy < 50 %).

Obr. 9. Cardia PFO okludér (Ultrasept) – RTG zobrazení

Vysvětlivky: vpravo nahoře okludér, vlevo dole intrakardiální echo sonda

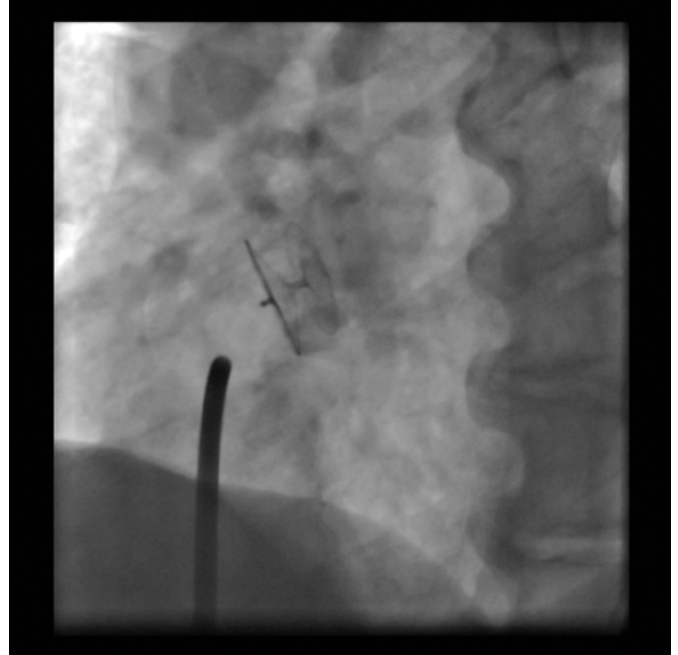
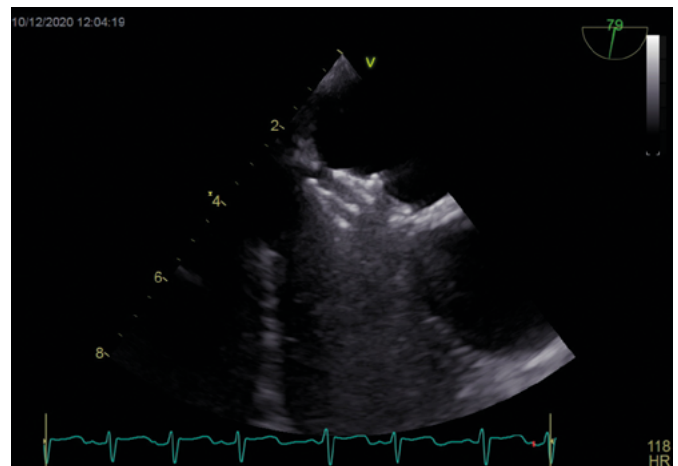
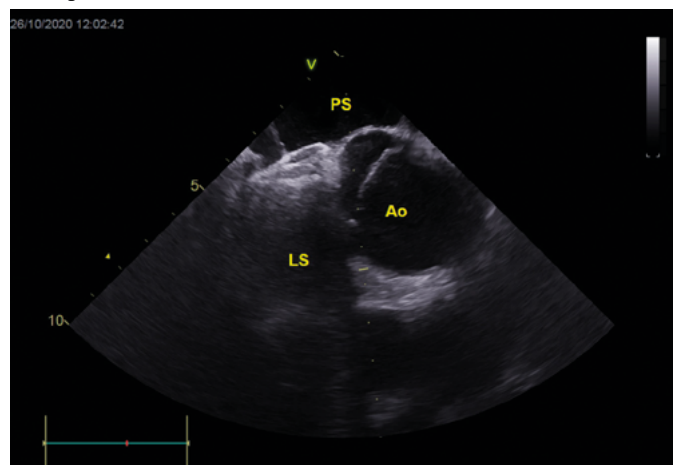
Souvislost s PFO je nepravděpodobná v případech nálezu lakunárních mozkových infarktů (malé subkortikální ischemické léze), anamnéza hypertenze, diabetes mellitus a mikroalbuminurie (17).

S vyšším věkem a proběhlou cévní mozkovou příhodou je spojena také diagnóza různých forem fibrilace síní (paroxysmální, perzistující nebo permanentní). Screening fibrilace síní po kryptogenní iCMP začíná již v nemocnici při kontinuální monitoraci EKG, následně je po propuštění doporučeno provedení 24hodinového Holterovského EKG monitorování a minimálně 2–3týdenní nasazení epizodního EKG záznamníku. Ještě přísnější monitorace – implantace smyčkového epizodního záznamníku – je doporučena u pacientů nad 65 let nebo s přítomnými rizikovými faktory pro fibrilaci síní (diabetes mellitus, hypertenze, srdeční selhání, onemocnění štítné žlázy aj. – viz schéma 2) (11). Ve studii CRYSTAL AF byli sledováni pacienti s kryptogenní iCMP a implantabilním smyčkovým záznamníkem EKG. Během 3 let se fibrilace síní objevila u 19 % pacientů, nejsilnější asociace byla s vyšším věkem (nad 60 let) (18).

Technické provedení uzávěru PFO

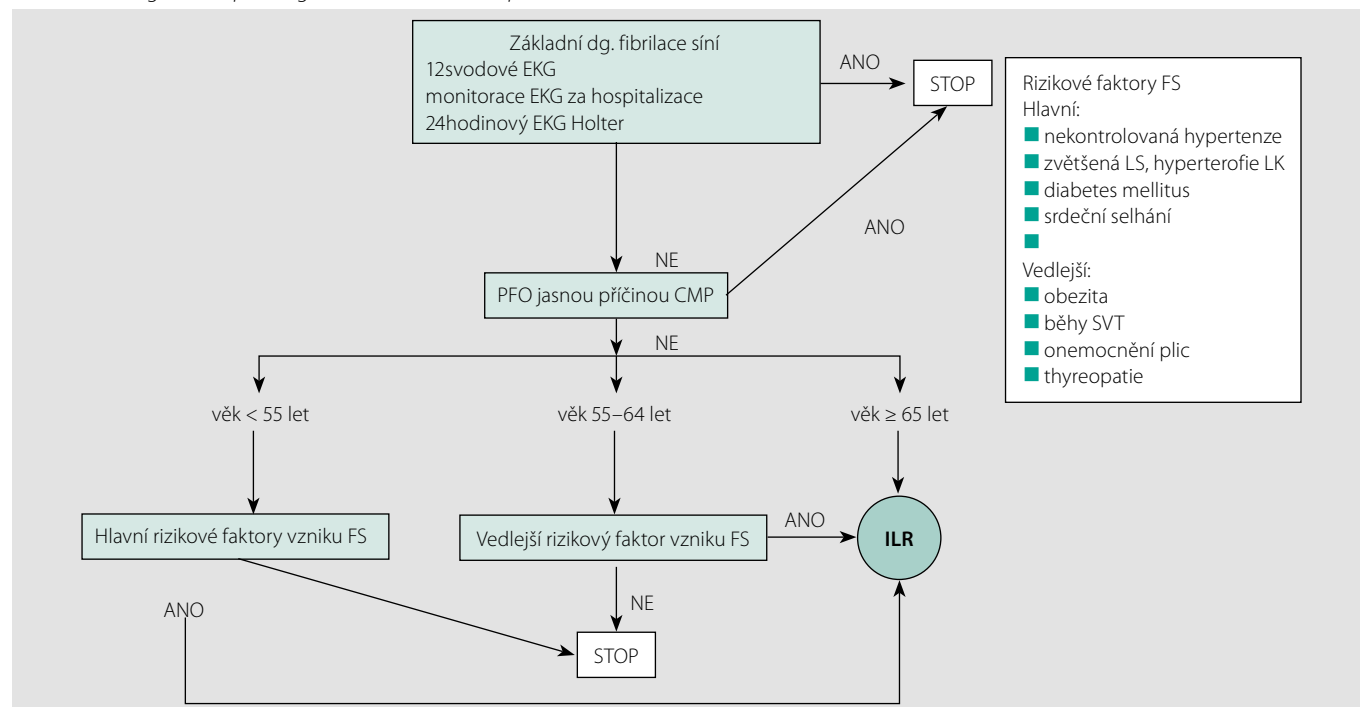
Amplatzerův PFO okludér byl uveden do praxe v roce 1997 (19, 20). Tento okludér tvoří 2 disky pletené z drátků nitinolu (slitiny nikl-titan) kryté membránou z polyethylenu (Dacron). Disky jsou spojeny tenkým krčkem. Většina dalších typů PFO okludérů je konstruována na obdobném principu a jejich výhodou je schopnost samocentrování (Obr. 8, 9, 10).

Vlastní výkon je relativně jednoduchý a je možné ho provést v lokální anestezii. Přístupovou cestou je v. femoralis communis, kdy za nejbezpečnější považujeme punkci pod ultrazvukovou kontrolou. Výkon je prováděn na katetrizačním sále pod rentgenovou kontrolou, která je v případě potřeby doplněna o kontrolu pomocí TEE nebo intrakardiální echokardiografie (ICE). V případě TEE se využívá pro snížení dyskomfortu celková anestezie nebo, tak jako na pracovišti autorů, analogosedace. Zvláště u PFO s jednoduchou anatomii je nejjednodušším provedením uzávěru pouze pod skiaskopickou kontrolou s použitím kontrastní látky, tento způsob je stejně bezpečný

Obr. 10. Figulla PFO okludér (Occlutech) – RTG zobrazení**Obr. 11.** Implantovaný Amplatzerův okludér – jícnová echokardiografie**Obr. 12.** Implantovaný okludér před odpoutáním – intrakardiální echokardiografie

Vysvětlivky: LS – levá síň, PS – pravá síň, Ao – aortální chlopeň

a efektivní jako uzávěr s echokontrolou (21, 22). Po punkci femorální žíly následuje zavedení krátkého femorálního sheathu a dlouhého vodičného

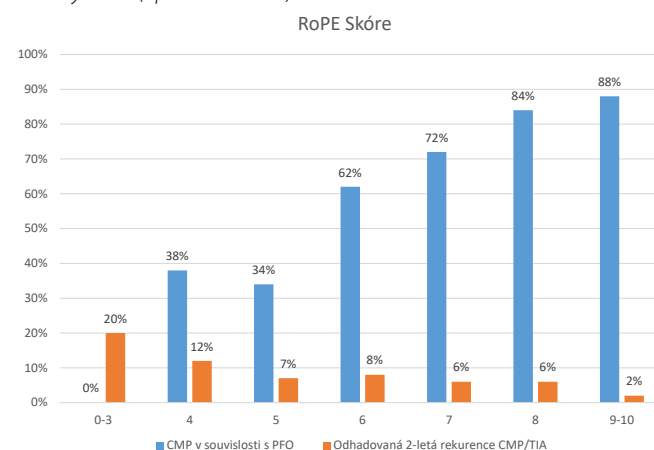
Schéma 2. Algoritmus pro diagnostiku fibrilace síní (upraveno dle 11)

FS – fibrilace síní; LS – levá síň; LK – levá komora; SVT – supraventrikulární tachykardie; ILR – implantabilní smyčkový záznamník EKG; CMP – cévní mozková příhoda

Tab. 1. RoPE skóre (upraveno dle 16)

RoPE skóre	
Charakteristika	Body
bez anamnézy hypertenze	1
bez anamnézy DM	1
nekuřák	1
bez anamnézy CMP/TIA	1
kortikální iCMP na CT/MRI	1
Věk (roky)	
18–39	5
30–39	4
40–49	3
50–59	2
60–69	1
70 a více	0
Celkové RoPE skóre	0–10

drátu do pravé síně. Poté procházíme vodičem, ev. samotným katétrelem do levé síně a dále do plicní žíly. Následně je tenký katétr nahrazen dlouhým 8–11 F sheathem, procházejícím přes PFO. Tímto katétrelem je okludér tlačěn na konec sheathu, poté pod skioskopickou a ev. TEE/ICE kontrolou v levé síni rozvinut jeho levostranný disk. Zatažením celého instrumentária dosáhne levostranný disk mezisíňové přepážky, poté je vysunut pravostranný disk v pravé síni. Kontrola správného uložení je provedena dle skioskopie, disky na levé straně jsou více vzdáleny než vpravo (je to dáno nalehnutím na širší septum secundum) (Obr. 9). Před odpoutáním je proveden manévr stability (tzv. Minnesota manévr) zatlačením a zatažením za okludér umístěným přes PFO. Správná pozice je kontrolována pomocí zobrazovacích metod (Obr. 11, 12). V případě pouhé skioskopické kontroly podáme cca 20 ml kontrastní látky do pravé síně a ověřujeme správné uložení na mezisíňové přepážce. Následně je okludér odpoután od zaváděcího kabelu. Po vytažení dlouhého sheathu je komprimováno místo vpichu v poloze vleže na zádech.

Graf 1. RoPE skóre – riziko souvislosti PFO a iCMP a pravděpodobnost recidivy iCMP (upraveno dle 16)

Před propuštěním je provedena kontrola TTE (kontrola uložení okludéru a perikardu). Od následujícího dne je pacient zcela bez omezení. V České republice jsou nejčastěji používanými PFO okludéry Amplatzerův okludér (Abbott), Figulla flex PFO okludér (Occlutech), resp. Cardia PFO okludér (Ultrasept). Okludéry jsou svým tvarem velmi podobné, jsou tvořeny dvěma kruhovými disky spojenými tenkým krčkem. Liší se typem uchycení okludéru k zaváděcímu systému. Krátkodobá i dlouhodobá rizika spojená s jednotlivými typy okludérů jsou podobná, z krátkodobých je nutno zmínit možnost vzniku paroxysmální fibrilace síní, z dlouhodobého hlediska je možným velmi vzácným rizikem eroze aortální stěny.

Farmakoterapie před a po uzavěru PFO

Pacienti jsou po proběhlé kryptogenní iCMP léčeni většinou antiagregační léčbou kyselinou acetylsalicylovou v dávce 100 mg nebo clopidogrelem v dávce 75 mg. Výjimečně jsou pacienti antikoagulo-

vání warfarinem, případně nízkomolekulárním heparinem. U mladých pacientů s PFO-asociovanou iCMP a s nízkým rizikem recidivy iCMP je většinou dostačující léčba antiagregační. Pro individuální stanovení rizikovosti PFO je možné využít RoPE score (Tab. 1 a graf 1) (16). U starších pacientů je, i s ohledem na možnou souvislost s dalším onemocněním – hluboká žilní trombóza, zatím nediodagnostikovaná fibrilace síní, během došetření před ev. uzávěrem PFO nutno zvážit léčbu antikoagulační.

Léčba po uzávěru PFO vychází převážně z designu velkých randomizovaných studií a běžně níže uvedené doporučení se týká pacientů bez závažných přidružených onemocnění.

Před uzávěrem PFO vysazujeme antikoagulaci (warfarin, LMWH), a to v případě, že není jiná indikace pro její podání, a podáváme duální antiagregaci kyselinou acetylsalicylovou 100 mg denně a clopidogrelem 75 mg denně. Délka trvání duální antiagregační léčby je doporučována obvykle na dobu 1–6 měsíců po uzávěru PFO a její trvání je upraveno dle rizika recidivy iCMP nebo krvácivých komplikací u konkrétního pacienta. Na pracovišti autorů je zahájení této medikace doporučeno 3 dny před plánovaným uzávěrem PFO a u většiny pacientů pokračuje duální antiagregace po dobu 3 měsíců, poté je vysazen clopidogrel a dále je ponechána pouze kyselina acetylsalicylová. Individuální nastavení antitrombotické léčby je nutné u pacientů se závažnými přidruženými onemocněními, jako jsou tromboembolická nemoc nebo ischemická choroba srdce aj. V případě, že pacient vyžaduje antikoagulační léčbu, není přidání antiagregační léčby indikováno.

Po dobu 6 měsíců po výkonu je také indikována antibiotická profylaxe při provádění invazivních výkonů nebo operačních zákroků.

LITERATURA

- Hart RG, Diener H-C, Coutts SB et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014; 13(4): 429–438.
- Di Tullio M, Sacco RL, Gopal A et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke. *Ann Intern Med.* 1992;117(6): 461–465.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 2012;366(11): 991–999.
- Meier B, Kalesan B, Mattle HP et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med.* 2013;368(12): 1083–1091.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2013; 368(12): 1092–1100.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1022–1032.
- Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1011–1021.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med.* 2017; 377(11): 1033–1042.
- Lee PH, Song J-K, Kim JS et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(20): 2335–2342.
- Turc G, Calvet D, Guérin P et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc, Dis.* *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: 1–12.
- Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 2019;14(13): 1389–402.
- Elgendy AY, Saver JL, Amin Z et al. Proposal for Updated Nomenclature and Classification of Potential Causative Mechanism in Patent Foramen Ovale-Associated Stroke. *JAMA Neurol.* 2020; 77(7): 878–886.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society

Sledování pacientů po implantaci PFO okludéru

Pacienti po implantaci okludéru jsou dále sledováni na sektorové kardiologii minimálně 1× ročně. Za 6 měsíců po implantaci je indikováno provedení kontrastní TTE k průkazu, ev. reziduálního zkratu, při jeho potvrzení doplníme TEE k posouzení jeho významnosti. Kompletní uzávěr je prokázán v 93–96 % případů, v případech nevýznamného reziduálního zkratu postupujeme konzervativně, nebylo prokázáno zvýšené riziko recidivy iCMP (23). U větších reziduálních zkratů je nutno zvážit implantaci dalšího okludéru.

Vyšetření pacientů po implantaci PFO okludéru magnetickou rezonancí

Doporučení a rizika k vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) vycházejí v ČR z metodického pokynu Radiologické společnosti. Materiál okludéru je téměř výhradně nikl-titanová sloučenina, nitinol. Do 6 týdnů od implantace okludéru je vyšetření MRI relativně nebezpečné do magnetického pole 3 T, a vyšetření MRI je relativní kontraindikací. Po 6 týdnech je již vyšetření pomocí MRI považováno za bezpečné (24).

Shrnutí

U pacientů s předchozí kryptogenní mozkovou příhodou prokázaly výsledky randomizovaných klinických studií méně recidiv iCMP po uzávěru PFO oproti antiagregační léčbě. V klinické praxi je třeba velmi pečlivě zhodnotit možnou souvislost PFO s proběhlou CMP (PFO-asociovanou CMP) či jinou paradoxní embolizací. Pokud je pravděpodobnost vysoká, indikujeme u těchto pacientů uzávěr PFO v sekundární prevenci paradoxní embolizace. Každá indikace vychází ze zhodnocení anamnestických, klinických, laboratorních a zobrazovacích metod a měla by probíhat interdisciplinárně.

- of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(8): 910–958.
- Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2019; 170(11): 756–763.
- Kent DM, Saver JL, Ruthazer R et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke.* 2020; 51(10): 3119–3123.
- Kent DM, Ruthazer R, Weimar C et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology.* 2013; 81(7): 619–625.
- Safouris A, Kargiotis O, Psychogios K et al. A Narrative and Critical Review of Randomized-Controlled Clinical Trials on Patent Foramen Ovale Closure for Reducing the Risk of Stroke Recurrence. *Front Neurol.* 2020; 11: 434.
- Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016; 86(3): 261–269.
- King TD, Thompson SL, Steiner C et al. Secundum atrial septal defect. Nonoperative closure during cardiac catheterization. *JAMA.* 1976; 235(23): 2506–2509.
- Bridges ND, Hellenbrand W, Latson et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism. *Circulation.* 1992; 86(6): 1902–1908.
- Meier B. Patent foramen ovale and closure technique with the amplatzer occluder. *Scientifica.* 2014; 2014: 129196.
- Wahl A, Tai T, Praz F et al. Late results after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism using the amplatzer PFO occluder without intraprocedural echocardiography: effect of device size. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009; 2(2): 116–123.
- De Rosa S, Sievert H, Sabatino J et al. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2018; 168(5): 343–350.
- Mechl M, Tintěra J, Žižka J et al. Kontraindikace a rizika vyšetření pomocí magnetické rezonance. *Ces Radiol.* 2010; 64(1): 69–75.

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vzdělávejte se on-line
a získejte kredity

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění



Vážené lékařky, vážení lékaři, využijte další možnost postgraduálního vzdělávání. Tentokrát tu pro vás máme on-line kurz o problematice kardiovaskulárního onemocnění. Projekt vznikl ve spolupráci s prof. MUDr. Hanou Rosolovou, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a FN Plzně. Je zaměřen na praktické lékaře, internisty, kardiology a další lékaře, kteří mají k tomuto oboru svým pracovním zařazením blízko.

PŘEDNÁŠKY

- Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout? – MUDr. Júlia Černohorská, Ph.D.
- Nový pohled na včasnou terapii dyslipidemie a hypertenze ve vztahu k cévnímu věku – prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
- Cévní věk: účinný nástroj pro komunikaci s pacienty aneb „čím dříve, tím lépe“ – MUDr. Jaromír Ožana
- Diuretika v léčbě hypertenze – čemu dáváme přednost? – prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
- Využití kombinace beta-blokátoru a ACE inhibitoru v praxi – doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.
- Rychlé rozhodnutí pro účinnou léčbu hypertenze – MUDr. Petra Vysočanová
- Správné měření krevního tlaku a možností využití dvojkombinací v léčbě hypertenze – MUDr. Eva Kociánová

TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 3

Kurz je ohodnocen 3 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.

PARTNER



MEDIÁLNÍ
PARTNEŘI

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství

Intervenční
a akutní
kardiologie

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

online.solen.cz →



Následná péče po prodělaném covidu-19 a její úskalí

Martin Radvan^{1,6}, Elis Bartečků^{2,6}, Lubica Sýkorová^{3,6}, Radana Pařízková^{4,6},
Svatopluk Richter^{5,6}, Martin Kameník^{1,6}, Lumír Koc^{1,6}, Petr Kala^{1,6}

¹Interní kardiologická klinika FN Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno

⁴Infekční klinika FN Brno

⁵Klinika radiologie a nukleární medicíny FN Brno

⁶Lékařská fakulta Masarykovy Univerzity

Covid-19 je infekční onemocnění, které je způsobené virem SARS-CoV-2 (syndrom těžké respirační tísně koronaviru 2) (1). Celková mortalita je nízká: pod 0,5 %. Úmrtí jsou převážně ve věkové skupině nad 60 let a u pacientů s jiným těžkým chronickým onemocněním. Většina nemocných se uzdraví v průběhu jednoho či dvou týdnů, nicméně u 5–10 % pacientů část symptomů přetrvává týdny a měsíce. Post-covid syndrom je multi-systémové onemocnění s překrývajícími se symptomy a zasahuje jedince bez ohledu na tíži předchozí akutní infekce. Při pohledu na počet postižených v České republice odhadujeme, že během následujících měsíců zde bude nejméně 50 000 postižených vyžadujících pozornost minimálně praktického lékaře, ale patrně i dalších specialistů. K zvládnutí následků pandemie SARS-CoV-2 je nezbytná znalost post-covid syndromu a tvorba účinných doporučení, ideálně založených na důkazech.

Klíčová slova: covid-19, SARS-CoV-2, long-covid-19, post-covid-19 syndrom, dispenzární péče.

Follow-up care after COVID-19 and its related concerns

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1). Overall COVID-19-related rates of mortality are low; deaths usually occur in patients older than 60 and those suffering from serious chronic diseases. Most of the patients recover within one or two weeks. However, in approximately 5–10 % of the patients some of the symptoms persist for weeks and months. Post-COVID-19 syndrome is a multisystem disease with overlapping symptoms and may occur even in patients who were relatively mildly affected during the acute phase of the disease. Evaluating the number of patients with or after the novel coronavirus infection in the Czech Republic, it can be estimated that in the next months there will be about 50,000 new patients suffering from long-COVID-19 requiring attention of general practitioners in the least, and, in all probability, also of other medical specialists. A thorough knowledge of the syndrome and efficient ideally evidence-based guidelines have to be formulated to combat the adverse impact of the pandemic.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, long-COVID-19, post-COVID-19 syndrome, follow-up.

Úvod

Pandemie covidu-19 vyvolaná novým koronavirem (SARS-CoV-2) od počátku roku 2020 postupně zasáhla celý svět. Dopad onemocnění na obyvatelstvo, zdravotnické systémy, ekonomiku i běžný život je

bezprecedentní a názory na adekvátnost všech možných opatření se liší. Na druhé straně je hromadění poznatků enormní, řadu objektivních a klíčových dat, která v počátcích epidemie chyběla, se daří zpřesňovat. Mortalita je nyní udávána pod 0,4 %, což odpovídá údajům z počátku

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Interní kardiologická klinika FN Brno, LF MU, Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 30–36

Článek přijat redakcí: 6. 1. 2021

Článek přijat po recenzích: 26. 1. 2021

epidemie z německého Gangeltu (2), ale dramaticky se liší od údajů ze stejného období z Lombardie (odhad až 18 %), (3). Promořenost obyvatel narůstá, daní je ovšem přetížení zdravotních systémů s odkladem prakticky veškeré elektivní péče. Jen v naší republice je k datu psaní tohoto článku (4. ledna 2021) tři čtvrtě milionu potvrzených infekcí a více než dvanáct tisíc mrtvých (4). Porovnání dopadů pandemie na jednotlivé státy je přitom komplikováno rozdílností metodologie sběru dat i jejich interpretace, dostupností testů i přístupem lokálních autorit. Přetrvává nejistota ohledně dlouhodobé imunity po prodělaném onemocnění. S nadějí je pohlíženo na vyvíjené očkovací látky, z nichž některé jsou již schválené k použití v klinické praxi (5).

Nejohroženější skupiny obyvatel představují senioři, hypertonici a obézní. Mortalita v těchto skupinách přesahuje deset procent. Mladý a dosud zdravý člověk onemocnění v drtivé většině snadno překoná, komplikace jsou ojedinělé, hospitalizace s nutností oxygenoterapie či mechanické plicní ventilace je nutná zřídka. Z celkem 1 741 infikovaných členů posádky (tedy mladí, zdraví námořníci a námořnice) dvou letadlových lodí pod vlajkou USA, na jejichž palubách se virus rozšířil, zemřel jediný (mortalita 0,06 %) (6). Udávaná smrtnost je tedy pro mladší 65 let relativně nízká, ale stále v ohromném rozsahu – od 1,7/milion obyvatel v Německu po 79/milion v New York City (7). Mezi příčinami jsou zvažovány socioekonomické faktory a dostupnost zdravotní péče. Údaj o nízké mortalitě mladých tedy v žádném případě neznamená nutně benigní průběh ani absenci dlouhodobých následků prodělané choroby.

Impakt jakékoliv choroby na populaci ovšem není dán jen mortalitou. Závažnost i průběh akutního covidu-19 je napříč populací velmi variabilní. Dopad i lehkého nebo středně těžkého průběhu na dlouhodobou prognózu, celkovou funkční kapacitu, plicní, kardiovaskulární či jiné orgánové funkce je ovšem zatím nejasný (8). Patofyziologicky se může uplatňovat vlastní působení viru, reakce imunitního systému, prostá ztráta kondice nebo i samotné terapeutické intervence. Nelze vyloučit ani reinfekci či bakteriální superinfekci. Od časných fází pandemie se hovoří o nezvyklém počtu trombotických komplikací (9), vysokém riziku cévní mozkové příhody i u mladších 50 let (10), a to bez ohledu na závažnost průběhu akutní infekce.

Donedávna platná česká národní doporučení vycházela z názorů expertů a byla zaměřena zejména na zobrazovací metody (RTG či CT plic) (11) (Obr. 1), funkční plicní vyšetření včetně vyšetření plicní difúze a měření saturace v klidu i při zátěži (12, 13). Sledování pak bylo doporučeno zejména u pacientů po prodělané pneumonii, po hospitalizaci, případně s přetrvávající symptomatologií (námahová dušnost, perzistující kašel, nevykonnost). Tato doporučení byla ovšem zcela nedávno aktualizována (viz níže). V souvislosti s covidem-19 se dále upozorňuje na riziko post-pneumonické či post-ARDS (acute respiratory distress syndrome) plicní fibrózy či vznik bronchiektázií. Komplexní doporučení k prevenci rozvoje plicní fibrózy či chronické trombembolické choroby včetně ohledů na efektivitu při přetížení systému během pandemie lze nalézt i v publikaci ze Spojeného království (14).

Post-covid-19 syndrom

Přestože je covid-19 primárně akutní respirační onemocnění, v ambulancích praktických lékařů, internistů i jiných odborností se stále

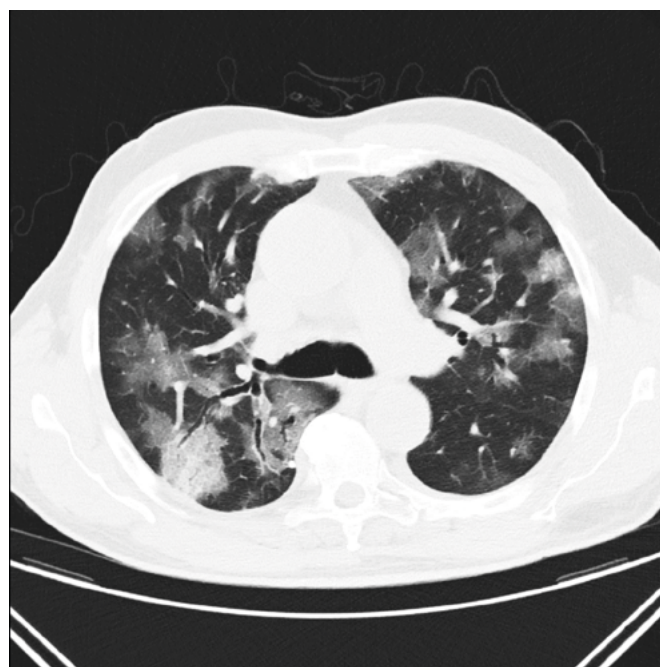
Tab. 1. Průběh onemocnění covid-19 dle NHS

Akutní infekce	0–4 týdny	Long covid
Pokračující symptomatický covid	od 4. do 12. týdne	
Post-covid-19 syndrom	po 12. týdnu	

Tab. 2. Plicní projevy covidu-19

Diagnóza	Akutní	Chronické
Akutní bronchitida	Kašel, dušnost	Bronchiální hyperreaktivita
Pneumonie	Kašel, dušnost Akutní respirační selhání	Bronchiální hyperreaktivita Poruchy difuze Intersticiální plicní procesy

Obr. 1. Pacient s prokázanou virovou pneumonií covid-19 a typickým nálezem multifokálních okrsků denzit mléčného skla a vpravo v S6 o obrazem „crazy paving“ a rozšířenými bronchy v S6

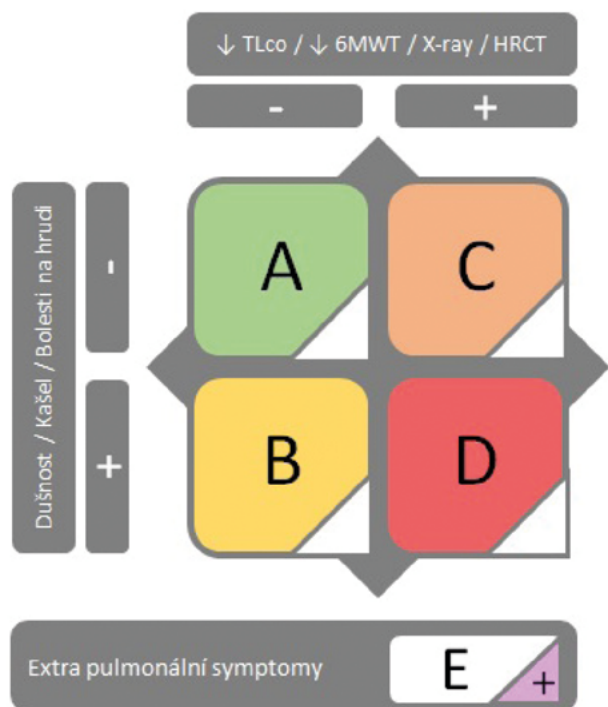


častěji objevují jedinci s přetrvávající symptomatologií po překonaném infektu SARS-CoV-2. Přicházejí s dechovými potížemi, často navíc při normální funkci plic, ale i s pestrými symptomatologií s respiračním aparátem vůbec nesouvisející.

To vede ke komplexnějšímu pohledu na post-covidovou problematiku. Příklad nabízí třeba Národní zdravotní služba Spojeného království (NHS: United Kingdom National Health Service). Průběh onemocnění covid-19 je dle britských odborných společností (NICE, SIGN, RCGP) dělen na akutní infekce s trváním do 4 týdnů, dále pokračující symptomatický covid (od 4. do 12. týdne) a post-covid syndrom, který zahrnuje symptomy po 12. týdnu od stanovení diagnózy. Období symptomatologie pokračující po 4. týdnu je celkově označováno jako long covid (Tab. 1). Vždy je podmínkou absence jiné, potíže vysvětlující příčiny (15). Definice NHS doslova uvádí, že symptomy se nezřídka překrývají, syndrom může postihnout jakýkoliv orgánový systém a je proměnlivý v čase (16).

Většině pacientů po odeznění akutních příznaků potíže mizí, nicméně část zůstává symptomatická po týdny, někdy měsíce. Odhady

Obr. 2. Schéma stratifikace pacientů s post-covid syndromem do čtyř tříd (systém ABCD) dle respirační symptomatologie, výsledků zobrazovacích metod a funkčních testů dle České pneumologické a ftizeologické společnosti (20)



jejich podílu se pochopitelně liší. Studie zaměřené na sledování jedinců po těžkém průběhu vyžadujícím hospitalizaci ukazují vyšší podíl pacientů: až 80 % s nejméně jedním symptomem (17). Soubory zahrnující i ambulantně léčené (18) udávají až 65 % jedinců navracajících se v průměru již po týdnu zpět k dřívějšímu zdravotnímu stavu, přičemž riziko perzistence symptomů se zvyšuje s věkem a komorbiditami. Ani lehký průběh u subjektů bez rizikových faktorů ovšem nevylučuje rozvoj post-covid-19 syndromu. Pro srovnání: ve studiích po prodělané chřipce (influenza) nemá po 14 dnech žádné symptomy 90 % sledovaných (19).

NHS a její doporučení se zaměřují na pacienty po hospitalizaci pro covid-pneumonii a dále na jedince s přetrvávajícími symptomy déle než 12 týdnů. Jedná se o aktuální a živý dokument založený stále spíše na názorech expertů či maximálně registrech. Jeho vývoj se tedy dá více než předpokládat. Autoři mimo jiné předkládají komplex dotazníků hodnotících přetrvávající symptomatologii napříč orgánovými systémy včetně neurologické evaluace a psychopatologie.

Je výborným signálem, že pozadu nezůstává ani Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS ČLS JEP) se svým zcela recentním dokumentem z ledna 2021 (20). Podrobně definuje post-covid syndrom a dále dělí pacienty po prodělané koronavirové infekci na čtyři skupiny:

- I) pacienti po předchozí hospitalizaci s covid-pneumonií a hypoxemií,
- II) ambulantně léčení pacienti s prokázaným covidem (pozitivní PCR či antigen v době diagnózy) v případě perzistence post-covid symptomů déle než 12 týdnů,
- III) ambulantně léčení pacienti se suspektním covidem (bez znalosti PCR či antigenu v době dg.) v případě perzistence post-covid symptomů déle než 12 týdnů,

Tab. 3. Příznaky post-covid syndromu (14, 15, 16, 20)

Celkové	Únava Svalová slabost Zvýšená teplota Bolest svalů, kloubů
Respirační	Bolesti v krku Námahová dušnost Dlouhotrvající kašel Dušnost a dechově podmíněná redukce tolerance fyzické zátěže
Neurologické	Neschopnost se soustředit Výpadky paměti Změny nálady Deprese, úzkost Posttraumatická stresová porucha Potíže se spánkem Bolesti hlavy Parestézie
Kardiální	Bolesti na hrudi Hrudní dyskomfort Bušení srdce
Gastrointestinální	Přetrvávající ztráta chuti a čichu Bolest v krku a potíže s polykáním Průjem, zácpa, nevolnost, zvracení
Ostatní	Vypadávání vlasů Nový vzniklý diabetes mellitus a arteriální hypertenze Kožní eflorescence různého typu Erektivní dysfunkce Ztráta zubů

Tab. 4. Kardiovaskulární projevy covidu-19

Diagnóza	akutní	chronické
S covidem asociovaná myokarditis	Poruchy kinetiky myokardu Převodní poruchy Arytmie	Srdeční selhání
Akutní koronární syndrom	Poruchy kinetiky	Srdeční selhání
Tako-tsubo KMP	Apikální dyskineza LK	–
Selhání pravé komory při ARDS	Selhání pravé komory	Chronické cor pulmonale
Tromboembolická choroba	Plicní embolie Flebotrombóza	CTEPH Posttrombotický syndrom

IV) pacienti po ambulantně léčené covid-pneumonii nezávisle na přítomnosti symptomů.

Dále dle respirační symptomatologie, výsledku zobrazovacích metod plic, nálezu na bodypletysmografii a šestiminutovém testu chůze (6-MWT) předkládá stratifikaci jedinců s post-covid syndromem do čtyř tříd (A–D) a přidává i příznaky extrapulmonální (±E) (Obr. 2). Rovnou pak stanovuje i minimálních rozsah potřebných vyšetření a frekvenci sledování v jednotlivých třídách:

A. pacient bez respiračních symptomů a bez patologie na RTG, TLCO (transfer faktor, plicní difúze), 6-MWT

B. pacient trpí respiračními symptomy, není však patrná žádná patologie při RTG, není sníženo TLCO ani není přítomna desaturace během fyzické zátěže (například při 6-MWT)

C. pacient netrpí respiračními symptomy, nicméně má přítomnou patologii na RTG (či CT) a/nebo má redukcii TLCO, či desaturuje při fyzické zátěži

D. pacient trpí respiračními symptomy a současně má patologii na RTG (či CT) a/nebo redukcí TLCO či desaturuje při fyzické zátěži (například při 6-MWT).

Extrapulmonální příznaky post-covid-19 syndromu

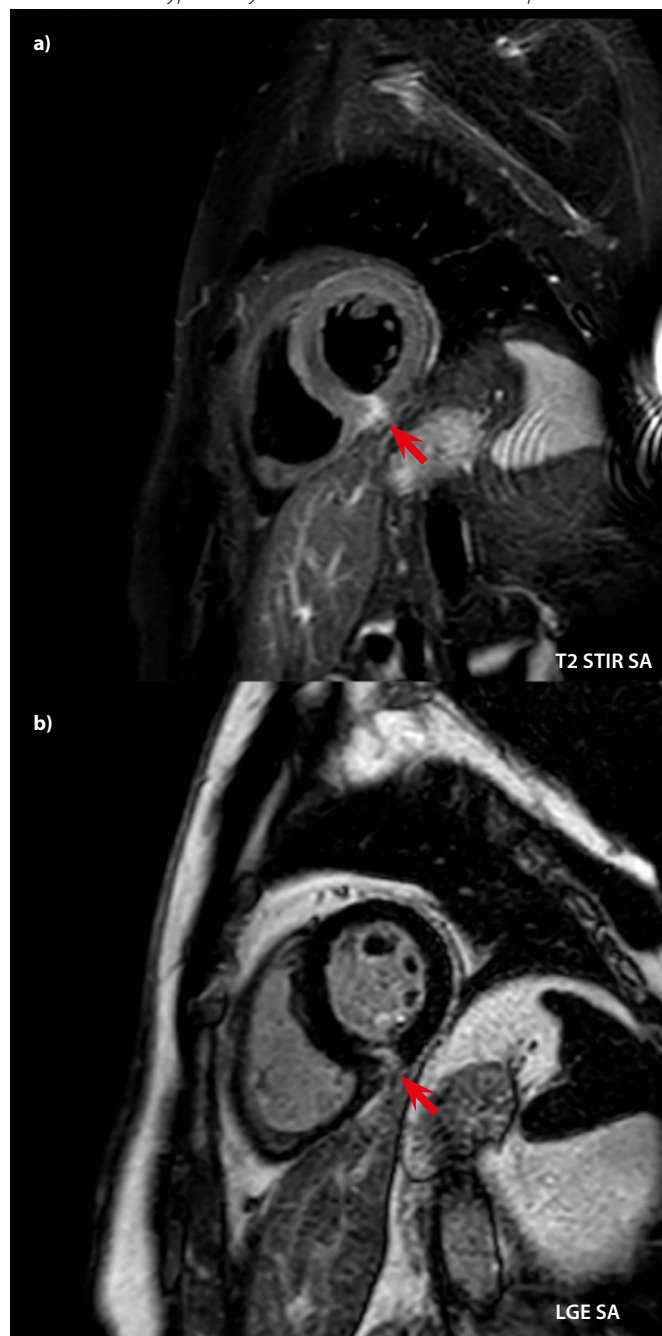
Mimo respirační (Tab. 2) patří mezi nejčastější přetrvávající symptomy po covidu-19 únava, generalizovaná bolest a cefalea. Typické je kolísání jejich intenzity v čase: potíže ustupují, aby znovu udeřily v plné síle po zdánlivém období klidu. Naopak horečka, která je běžná ve fázi akutní, přetrvává jen zřídka. Spektrum potíží ale může být velmi široké – kožní vyrážky, padání vlasů, zubů, zhoršení chronických kloubních potíží, poruchy zažívání včetně změn hmotnosti v obou směrech, erektilní dysfunkce a další. Shrnutí symptomatologie nabízí tabulka 3.

Samostatnou kapitolou je kardiovaskulární systém (Tab. 4). S covidem asociovaná myokarditida kolísá v akutní fázi od lehké (palpitace, únava) po středně závažnou (dušnost, poruchy rytmu, srdeční selhávání) až po pacienty s obrazem kardiogenního šoku vyžadující nejintenzivnější terapeutické protokoly. Změny na magnetické rezonanci (MR) srdce (provedené s odstupem od akutního infektu, medián 71 dní) odpovídající zánětu srdečního svalu (Obr. 3a, 3b) byly popsány u 60 % pacientů bez ohledu na tíži akutního průběhu (21). Následkem může být rozvoj srdečního selhání nebo vznik převodních poruch. Méně často se u pacientů setkáváme s perikardiálním výpotkem, zřídka srdeční tamponádou. Protrahovaný průběh covidu s rozvojem ARDS může postihnout pravou komoru srdeční a vést až k rozvoji chronického cor pulmonale. Infekci novým koronavirem v posledních měsících vnímáme jako vysoce trombofilní stav (22). Častou komplikací je hluboká žilní trombóza i plicní embolie. U akutního těžkého covidu-19 jsme sami několikrát indikovali systémovou trombolýzu nebo i ve fázi post-akutní léčili katetrizačně trombolýzou lokální proximální flebotrombózy. V rámci akutní infekce covid, ale i v týdnech krátce po proděláním choroby, jsme ošetřili několik pacientů s akutními koronárními syndromy, často mladé jedince, nekuřáky, bez klasických rizikových faktorů. I zde patrně hraje roli získaný trombofilní stav s následnou intrakoronární trombózou. Zatímco v terapii akutního covidu je role farmakoprevence tromboembolie nízkomolekulárním heparinem u hospitalizovaných jasná, podávání po dimisi je v současné době vyhrazeno pouze pro pacienty s dalšími rizikovými faktory za předpokladu současně nízkého rizika krvácení (23). Doporučení délky léčby již vzniklé tromboembolické komplikace se dle současných názorů nijak neliší od terapie hluboké žilní trombózy a plicní embolie provokované jiným faktorem než infekce SARS-CoV-2: nejméně 3 měsíce u první ataky žilní trombózy a 3–6 měsíců po plicní embolii (23).

Ušetření post-covid symptomatologie není ani zažívací trakt. Průjem v akutní fázi není výjimkou, část pacientů ale trpí horním či dolním dyspeptickým syndromem i v delším odstupu od akutní infekce. Změny hmotnosti mají souvislost nejen se ztrátou chuti a/nebo čichu. Jaterní testy, často zvýšené v akutní fázi, se ve většině případů normalizují do několika týdnů. Dietní omezení lze jistě doporučit, ač důkazy, stejně jako pro případné podání hepatoprotektiv, chybí.

Neurologické příznaky long-covid zahrnují celé spektrum potíží, přičemž nejčastější je cefalea s celou svou komplexní diferenciální

Obr. 3. a + b. Pacient s akutní myokarditidou. Na sekvenci s potlačením tuku (a) je vidět edém dolní stěny myokardu LK. Na sekvenci pozdního syčení (b) je ve stejném místě korelát patologického midmyokardiálního až subepikardiálního syčení neischemického typu. Diskrétní edém a pozdní syčení neischemického typu zachyceno i v interventrikulárním sepu



diagnostikou. Ztráta chuti i čichu je v akutní fázi pro covid charakteristická. Přestože je její trvání zpravidla limitováno na týdny, máme v péči jedince z první jarní vlny, kteří trpí ztrátou obou smyslů dosud. Únavový syndrom, přes svou nespecifičnost, bude dle našeho názoru jedním ze symbolů long-covid-19. Jiní pacienti s odstupem od infektu popisují rozostřené vidění, poruchy soustředění či doslova „mozkovou mlhu“.

V literatuře se objevují informace o možných psychiatrických a neuropsychiatrických konsekvencích covidu-19 (24). Až u 65 % pacientů s těžkým průběhem covidu-19 vyžadujícím pobyt na JIP byly v akutní fázi popisovány poruchy charakteru deliria (25, 26) a u 33 % pacientů při propuštění pak poruchy exekutivních funkcí a encefalopatie (26).

V recentní studii z King's College bylo delirium dokonce zjištěno jako jediný symptom u pětiny pacientů starších 65 let se sníženou odolností (27). Častý výskyt deliria u seniorů s covidem-19 není překvapivý, jelikož delirium je nespecifická reakce centrálního nervového systému, která často doprovází alteraci tělesného stavu u vulnerabilních pacientů. Nicméně v případě covidu-19 je mimo nespecifického vlivu onemocnění zvažována také možnost přímého působení infekce na mozek (28). Přestože zatím existuje málo dat o dlouhodobých psychiatrických dopadech po prodělaném covidu-19, ze zkušeností po předchozích epidemiích způsobených koronaviry (SARS a MERS) je patrné, že s infekcí SARS-CoV-2 je spojeno zvýšené riziko rozvoje depresivní a úzkostné symptomatologie a rovněž posttraumatické stresové poruchy (PTSD) (29). Důkazy o vztahu infekce SARS-CoV-2 s těmito typy symptomů jsou v této chvíli zejména nepřímé: vyšší riziko bylo zjištěno u zdravotnických pracovníků pečujících o pacienty s covidem-19 (30, 31) a také v elektronické dokumentaci pacientů, kteří toto onemocnění prodělali (32). Možnosti, jak může infekce virem SARS-CoV-2 souviset s neuropsychiatrickými a psychiatrickými komplikacemi, je více. Zahrnují přímý vliv infekce na mozkovou tkáň, vliv na cévní endotel, ovlivnění permeability hematoencefalické bariéry, alteraci hladin neuroaktivních cytokinů, vliv celkového závažného onemocnění (například v důsledku hypoxie), vliv terapie (například kortikoidy), ale také vlivy psychosociální (například stres v důsledku prodělaní onemocnění, obavy o zdraví, stigmatizace pacientů, stresující podněty v okolí včetně závažnosti průběhu pandemie v dané oblasti a protiepidemických opatření) (29). První studie naznačují, že metabolické změny mozkové tkáně zjištěné pomocí MR spektroskopie u pacientů po covidu-19 se částečně podobají změnám u pacientů s posthypoxickou leukoencefalopatií jiné etiologie (33).

Pro dětské pacienty je typický lehký či zcela asymptomatický průběh covidu-19. Bohužel ale ani děti nejsou ušetřeny následných komplikací. Za zmínku stojí alespoň syndrom připomínající Kawasakiho vaskulitidu PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with covid-19). Jedná se o multisystémovou zánětlivou odpověď časově navazující na infekci SARS-CoV-2 projevující se horečkami, vyrážkou (Obr. 4), postižením sliznic, spojivek (Obr. 5), průjmy, bolestmi břicha a zejména postižením srdce (34).

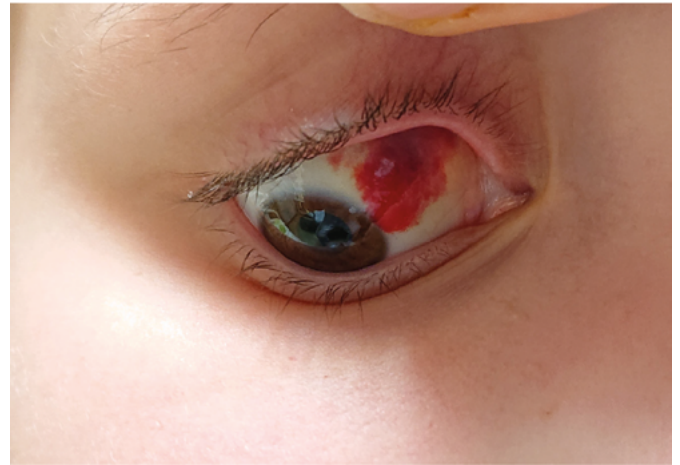
Péče o pacienty s post-covid syndromem

Je nepochybné, že pro většinu pacientů po infekci SARS-CoV-2 bude místem jejich prvního kontaktu se zdravotním systémem praktický lékař. Z toho také vycházejí zahraniční doporučení (35) pro následné sledování. Na prvním místě je cílená anamnéza stran průběhu akutní infekce, zásadní je dotazování na přetrvávající potíže. Dále je nutné věnovat pozornost symptomům naznačujícím tromboembolické komplikace pozorované i s odstupem od akutní infekce, a to nejen u pacientů s trombofiliemi. Od začátku vyšetřovacího procesu by měla být snaha vyloučit alternativní diagnózy vysvětlující udávané obtíže: anémii, tyreopatii, selhání ledvin, srdeční selhání, koronární postižení, plicní infekt a další. Případné chronické nemoci, jako je srdeční selhání, bronchiální astma, obstrukční plicní nemoc či diabetes, by měly být optimálně kompenzovány. Je žádoucí provést alespoň základní laboratorní vyšetření, a to včetně diferenciálního krevního obrazu, renálních funkcí, jaterních

Obr. 4. Exantém na rukou připomínající Kawasakiho vaskulitidu v rámci PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with covid-19)



Obr. 5. Změny na spojivce při PIMS-TS (pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with covid-19)



testů, C-reaktivního proteinu (CRP), ferritinu, iontogramu, ideálně včetně kalcia a fosfátu, v případě hrudního dyskomfortu i srdeční troponiny. Pozitivní nález markerů zánětu by měl být imperativem pro odebrání kultivací vzhledem k možnosti bakteriální superinfekce. Při dostupnosti natočímé klidové EKG a oxymetrii nejen v klidu, ale i po zátěži (stačí schody či 10 dřepů), ideální je pak 6minutový test chůze. U pacientů s dušností má smysl i přes malou specifitu vyšetřit d-dimery pro jejich vysokou negativní prediktivní hodnotu stran tromboembolie; při suspekci na kardiální příčinu dušnosti stanovíme B-natriuretický peptid (BNP) či NT-proBNP. Diagnostickou hodnotu má i RTG srdce a plic, další zobrazovací metody bude indikovat specialista. Odeslání na plicní ambulanci by dle našich zkušeností nemělo být limitováno jen na pacienty po verifikovaném zápalu plic, neboť řada pacientů své akutní onemocnění zvládla doma a vůbec zobrazovací metodu nepodstoupila. Indikace specializovaných vyšetření pochopitelně vychází ze zjištěných symptomů a nálezů: echokardiografie, holterovské vyšetření EKG, pohovor s psychologem, konzultace gastroenterologa, ORL specialisty či neurologa atd.

ČPFS doporučuje vyšetření respirační symptomatologie dle stratifikace ABCD včetně vhodné frekvence sledování (20), přičemž skupinu A (bez patologického nálezu a bez symptomatologie) ponechává v gesci praktického lékaře. Opačné spektrum pacientů ve skupině D

(organické a/nebo funkční změny a respirační symptomy) naopak vyžaduje komplexní přístup s frekvencí sledování po jednom až třech měsících. Extrapulmonální symptomatologii dokument svěčuje do péče příslušných specialistů.

Závěr

V rámci první a zejména druhé podzimní vlny pandemie covidu-19 prodělalo onemocnění v ČR prokazatelně cca tři čtvrtě milionu lidí. Záchyt ale zdaleka není 100% – řada jedinců nebyla při asymptomatickém průběhu testována, navíc na vrcholu epidemie došlo k výpadku trasování. Při konzervativním odhadu má v ČR covid za sebou minimálně jeden milion lidí. Tedy při promořenosti populace cca 10 % lze dovodit, že pokud by se pouze u jednoho pacienta z dvaceti vyvinul post-covid-19 syndrom, bude v ČR v příštích měsících cca 50 000 nových pacientů vyžadujících pozornost minimálně praktického lékaře a pneumologa, ale možná i internisty, infektologa, kardiologa, neurologa, psychiatra, gastroenterologa, hepatologa či dermatologa. Symptomy post-covid-19 syndromu se mohou rozvinout i u části těch, kteří nebyli v průběhu akutního onemocnění z nejrůznějších důvodů testováni. S delším časovým odstupem také nemusí být vždy jednoznačná serologická odpověď ani epidemiologická souvislost. V klinické praxi navíc

nebude pro řadu – zejména nespecifických potíží – zřejmá objektivně měřitelná patologie. O to důležitější bude holistický přístup k takto postiženým včetně doporučení postupně narůstající fyzické zátěže a dechové rehabilitace při současném zachování nákladové efektivity péče (36). Smysl má i informace o naději na postupné vymizení potíží, ačkoliv v nezvykle delším časovém horizontu.

Je zřejmé, že jakkoliv užitečná byla provizorní doporučení pneumologů v první polovině roku 2020, je problematika post-covid péče daleko komplexnější a vyžaduje péči napříč jednotlivými odbornostmi. Poziční dokument ČPFS ČLS JEP z ledna tohoto roku (20) je významným posunem v péči o pacienty po infekci SARS-CoV-2. Samotné uznání, že post-covid syndrom existuje, znalost jeho přirozeného průběhu a současně vědomí o jeho pestrých projevech včetně kolísání intenzity v čase, může přinést nejen úspěšnou terapii, ale i porozumění pro nemocné ze strany společnosti. Uznání syndromu jako nemoci pak může usnadnit i posudkovou činnost.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705), MŠMT projekt VI CZEZRIN (LM2018128), z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZEZRIN_4 PACIENTY (CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_013/0001826) a z výtežku sbírky Avast Global Employees Matching Collection.

LITERATURA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7; 323(13): 1239–1242. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.
2. Streeck H, Hartmann G, Exner M et al. Universitätsklinikum Bonn, 09. 04. 2020. Dostupné z DOI: https://www.land.nrw/sites/default/files/asset/document/zwischenenergebnis_covid19_case_study_gangelt_0.pdf.
3. Signorelli C, Scognamiglio T, Odone A. COVID-19 in Italy: impact of containment measures and prevalence estimates of infection in the general population. *Acta Biomed* 2020; 91(3-s): 175–159
4. Dostupné z DOI: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>.
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al.; C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31; 383(27): 2603–2615. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1056/NEJMoa2034577. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301246; PMCID: PMC7745181.
6. Haake D. Gangelt – A representative study on the lethality of COVID-19. Dostupné z DOI: <http://doi:https://towardsdatascience.com/gangelt-a-representative-study-on-the-lethality-of-covid-19-5d877dbd6e55.
7. Ioannidis JPA, Cathrine Axfors C, Despina G. et al. Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for nonelderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters: medRxiv 2020. 04. 05.20054361; Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054361>.
8. Qingxian Cai, DeliangHuang, HongYu, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests *Journal of Hepatology*, 2020, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
9. Klok FA et al., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 Thrombosis Research, Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
10. Oxley et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young *NEJM* April 28, 2020, Dostupné z DOI: 10.1056/NEJMoa2009787.
11. Mechl M., Júza T, Hodová S. CT vyšetření hrudníku u pacientů s onemocněním COVID-19 – první zkušenosti, *Ces Radiol* 2020; 74(3): 189–195.
12. Dostupné z DOI: www.pneumologie.cz.
13. Dostupné z DOI: www.crs.cz.
14. George PM, Barratt SL, Condliffe R et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):1009-1016. Dostupné z DOI: doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24.
15. National Guidance for post-COVID syndrome assessment clinics Dostupné z DOI: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/10/C0840_PostCOVID_assessment_clinic_guidance_5_Nov_2020.pdf.
16. COVID-19 guideline scope: management of the long-term effects of COVID-19 NICE, SIGN, RCGP Dostupné z DOI: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10179/documents/final-scope>
17. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; Dostupné z DOI: doi: 10.1001/jama.2020.12603 pmid: 32644129
18. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ et al. IVY Network Investigators/CDC COVID-19 Response Team/IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–998.
19. Petrie JG, Cheng C, Malosh RE, et al. Illness severity and work productivity loss among working adults with medically attended acute respiratory illnesses: US Influenza Vaccine Effectiveness Network 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 448–455.
20. Kopecký, Skála, Šnelerová et al. Post-COVID syndrom – definice, diagnostika a klasifikace, stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP (leden 2021) Dostupné z DOI: <http://www.pneumologie.cz/novinka/1755/post-covid-syndrom-definice-diagnostika-a-klasifikace-strucny-pozicni-dokument/>
21. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1; 5(11): 1265–1273. Dostupné z DOI: doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557. PMID: 32730619; PMCID: PMC7385689.
22. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020; 29:100639 (ISSN 2589-5370)
23. 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(3): 1143–1163. Dostupné z DOI: doi:10.1016/j.chest.2020.05.559
24. Troyer E, Joki J, Hong KS. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms *Brain Behavior and Immunity*. April 2020. 87 Dostupné z DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
25. KS-S Leung, TT-L Ng, AK-L Wu et al. A territory-wide study of early COVID-19 outbreak in Hong Kong community: a clinical, epidemiological and phylogenomic investigation medRxiv (2020) published online April 7. Dostupné z DOI: 10.1101/2020.03.30.20045740
26. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4; 382(23): 2268–2270. Dostupné z DOI: doi: 10.1056/NEJMoa2008597. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32294339; PMCID: PMC7179967.
27. Zazzara MB, Penfold RS, Roberts AL et al. Probable delirium is a presenting symptom of COVID-19 in frail, older adults: a cohort study of 322 hospitalised and 535 community-based older adults. *Age Ageing*. 2020 Sep 28;afaa223. Dostupné z DOI: doi: 10.1093/ageing/afaa223. Epub ahead of print. PMID: 32986799; PMCID: PMC7543251.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Nezapomněli jste si zajistit předplatné na rok 2021?



Vnitřní lékařství

1

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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



HLAVNÍ TÉMA

Co může internista udělat pro svého pacienta po ischemické cévní mozkové příhodě
Význam dlouhodobé monitorace EKG
Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Následná péče po prodělaném covid-19 a její úskalí
Včasná a souběžná terapie dyslipidemie a hypertenze: kdy ji začít a jak udržet dlouhodobě
dobrou adhezenci pacientů?
EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí
Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

KOMENTÁŘE

Komentář k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství 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

informace na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Včasná a souběžná terapie dyslipidemie a hypertenze: kdy ji začít a jak udržet dlouhodobě dobrou adherenci pacientů?

Vladimír Soška

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

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

Terapie dyslipidemie a hypertenze je jednou ze základních podmínek pro snižování rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Dyslipidemie a hypertenze se často vyskytují u jednoho pacienta současně, a proto je třeba oba tyto rizikové faktory současně intervenovat. Terapii je třeba zahájit dříve, než pacient dospěje do vysokého rizika fatální kardiovaskulární příhody. Pro zlepšení prognózy nestačí dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu a optimální hodnoty krevního tlaku, ale je velmi důležité (a často obtížnější) udržet dlouhodobě adherenci pacienta k zavedené kombinované farmakoterapii. Pro zlepšení adherence k takové terapii přispívá i snížení počtu tablet, kterého lze dosáhnout použitím fixních kombinací statinů s antihypertenzivy.

Klíčová slova: adherence, antihypertenziva, dyslipidemie, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, statiny, kardiovaskulární riziko.

Early and concurrent therapy of dyslipidemia and hypertension: when to start it and how to maintain patient's good and long-term adherence?

Treatment of dyslipidemia and hypertension is a key step for reducing the risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Dyslipidemia and hypertension often occur in one patient at the same time, so both of these risk factors need to be addressed at the same time. It is better to start therapy before the patient is at high risk of a fatal cardiovascular event. To improve the patient's prognosis, it is important not only to achieve the target LDL-cholesterol value and the optimal blood pressure value, but it is also very important (and often more difficult) to maintain the patient's good and long-term adherence to established combination pharmacotherapy. For better adherence to long-term therapy also contributes reduction the number of tablets, which can be achieved through the use of a fixed combination of statins and antihypertensive agents.

Key words: adherence, antihypertensive drugs, cardiovascular diseases, cardiovascular risk, dyslipidemia, hypertension, statins.

Úvod

Aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (AS KVO) zůstávají stále hlavní příčinou mortality mužů i žen. Jejich hlavními rizikovými faktory jsou dyslipidemie (DLP), hypertenze, kouření a diabetes mellitus, přičemž se zvyšujícím se počtem souběžných rizikových faktorů se riziko AS KVO násobí (1). Dva nejčastěji se vyskytující souběžné rizikové faktory v populaci jsou hypertenze a DLP (2). Asi polovina osob s hypertenzí má současně DLP a je prokázáno, že přítomnost DLP výrazně zvyšuje kardiovaskulární riziko osob s hypertenzí (3, 4). Pro zlepšení prognózy pacienta s hypertenzí a DLP není důležité pouze dosažení optimální hodnoty krevního tlaku a cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-CH);

velmi důležité je zahájit intervenci obou těchto rizikových faktorů včas a následně udržet dlouhodobě dobrou adherenci pacienta k léčbě.

Vliv včasné intervence hypertenze a DLP na riziko AS KVO

Výsledky dlouhodobého sledování pacientů, kteří byli v klinických studiích randomizováni k aktivní léčbě hypertenze a/nebo DLP, prokázaly, že časnější zahájení terapie vede k velmi významnému zlepšení dlouhodobé prognózy v porovnání se zahájením identické farmakoterapie s několikaletým odkladem. Dokumentovat to lze např. na analýzách souboru pacientů ze studií WOSCOPS a ASCOT.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 37–40

Článek přijat redakcí: 9. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 8. 1. 2021

Do studie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), která proběhla v letech 1989–1995, byli zařazeni muži ve věku 45–64 let s hypercholesterolemií, kteří byli randomizováni k léčbě pravastatinem 40 mg/den nebo placebem. Průměrná doba setrvání ve studii byla 4,9 roků. Ve větvi s pravastatinem léčené došlo ke statisticky významnému snížení úmrtí na AS KVO o 32 % ($p = 0,033$) (5). Po skončení studie byla zahájena farmakoterapie pravastatinem i v placebové větvi. Po 20 letech od ukončení studie byla v původně pravastatinem léčené větvi kardiovaskulární mortalita nižší o 21 % ($p = 0,0004$) a celková mortalita o 13 % ($p = 0,0007$) oproti těm, kteří byli na pravastatin převedeni až po ukončení studie (6). Zásadní přínos o pět let dříve zahájené terapie pravastatinem přetrvává i po 20 letech. Pozdější zahájení terapie znamená již natrvalo horší prognózu nejen z hlediska počtu AS KV příhod, ale i celkové mortality.

Studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) byla zahájena v roce 1998 a byly do ní zařazeny osoby s hypertenzí a zvýšenou hladinou cholesterolu. Terapie atorvastatinem v dávce 10 mg v porovnání s placebem po dobu 3,3 roku snížila výskyt všech AS KVO o 21 % ($p = 0,0005$). V léčbě arteriální hypertenze byla porovnávána kombinace perindopril + amlodipin v úči kombinaci atenolol + diuretikum. Terapie kombinací perindopril + amlodipin snížila výskyt cévních mozkových příhod (CMP) o 33 % ($p = 0,0003$), infarktu myokardu (IM) a úmrtí na ischemickou chorobu srdeční (IHS) o 36 % ($p = 0,0005$) oproti terapii atenolol + diuretikum (7). Po ukončení studie byli všichni účastníci studie převedeni na terapii atorvastatinem a kombinaci perindopril + amlodipin. Vyhodnocení tohoto souboru pacientů po 15 letech od ukončení studie se ukázalo následující: ve větvi léčené po dobu 3,3 roky atorvastatinem byla i po 15 letech kardiovaskulární mortalita o 15 % nižší v porovnání s pacienty, u nichž byla léčba atorvastatinem zahájena až po skončení studie ($p = 0,039$). U pacientů, kteří byli v počátku studie zařazeni do větve léčené perindopril + amlodipin, byla po 15 letech mortalita na CMP o 29 % nižší ($p = 0,03$) než ve větvi původně léčené kombinací kombinací atenolol + diuretikum, která byla na kombinaci perindopril + amlodipin převedena až po ukončení studie (8). Ze závěrů studie ASCOT plyne, že pozdní zahájení terapie hypercholesterolemie a hypertenze zásadně zhoršuje celoživotní prognózu pacientů z hlediska AS KVO.

Vliv dlouhodobé expozice nižšímu cholesterolu a krevnímu tlaku na kardiovaskulární prognózu

Na prognózu z hlediska rizika AS KVO má vliv nejen koncentrace cholesterolu a hodnota krevního tlaku, ale také doba, po kterou tyto RF působí. Prokázaly to studie populací s polymorfismy genů, ovlivňující

hladinu cholesterolu a krevního tlaku. Prokázalo se, že jen velmi malá, ale celoživotní (geneticky podmíněná) expozice snížené hodnotě LDL-CH o 0,3 mmol/l vede ke 24% snížení rizika AS KVO ($p < 0,001$). Stejně tak i celoživotní expozice nižšímu systolickému krevnímu tlaku (STK) o 3 mm Hg snižuje riziko AS KVO o 18 % ($p < 0,001$). Při přepočtu změny kardiovaskulárního rizika na snížení LDL-CH o 1 mmol/l je sníženo riziko AS KVO o 54 %. Stejně snížení LDL-CH o 1 mmol/l pomocí statinů v klinických studiích vedlo ke snížení rizika AS KVO jen o 22 % (10, 11). Obdobně při přepočtu změny rizika AS KVO na snížení STK o 10 mm Hg snižuje celoživotní expozice nižšímu STK riziko AS KVO o 46 %, zatímco stejné snížení STK farmakoterapií v klinických studiích, vedlo ke snížení rizika AS KVO o pouhých 16 % (12). Výhodná kombinace genetických polymorfismů, snižujících současně o 0,3 mmol/l LDL-CH a o 3 mm Hg STK, snižuje riziko AS KVO o téměř neuvěřitelných 54 % ($p < 0,001$) (9).

Přínos celoživotně nižší hladiny LDL-CH snižuje riziko AS KVO nezávisle na hodnotě STK, a naopak. Toto snížení rizika AS KVO je nezávislé na ev. dalších rizikových faktorech, jako např. diabetes mellitus, body mass index (BMI), pohlaví a věk. Účinek snížení LDL-CH i krevního tlaku na riziko AS KVO je tedy kumulativní (9). Z výsledků uvedených studií vyplývá, že riziko AS KV příhod by bylo možné zásadně snížit i jen neagresivní, malou, ale velmi dlouho trvající terapií snižující LDL-CH a/nebo STK, protože přínos takovéto intervence roste s časem. Výše uvedené výsledky klinických studií měly dopad na nově vytvořený text doporučení ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) (13) pro léčbu DLP a pro prevenci AS KVO.

Souběžná terapie DLP a hypertenze

I když jsou DLP a hypertenze přítomny současně u jednoho pacienta, jejich diagnostika většinou nebývá souběžná. Dříve bývá diagnostikována hypertenze, protože měření krevního tlaku je samozřejmou součástí prakticky každé klinické kontroly u praktického lékaře či internisty. DLP bývá diagnostikována později, buď při cíleném vyšetření u rizikového pacienta, nebo náhodně při preventivní prohlídce. U obou těchto rizikových faktorů je žádoucí včasná intervence, jak ukázaly výsledky výše uvedených klinických studií. Je-li pacient ve vysokém či velmi vysokém riziku fatální AS KV příhody, má být terapie zahájena ihned. U pacientů v primární prevenci AS KVO je obvykle zahajována antihypertenzní terapie hned nebo velmi časně po diagnostice hypertenze. Zahájení farmakoterapie DLP je ale často odkládáno o měsíce nebo roky, protože ošetřující lékař i pacient očekávají, že se lipidové spektrum upraví dietou a dalšími změnami životního stylu. Požadavek na odklad zahájení farmakoterapie DLP přichází v primární prevenci často od pacienta s odůvodněním, že ještě nechce užívat další léky

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu, non HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B pro jednotlivé kategorie kardiovaskulárního rizika (14)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko	Extremní riziko#
LDL-CH					
(mmol/l)	< 3,0	< 2,6	< 1,8*	< 1,4*	< 1,0
Non HDL-CH					
(mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
Apolipoprotein B					
(g/l)		< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

*Současně je požadováno snížení alespoň o 50 % z výchozí hodnoty před léčbou

#Platí pro pacienty, kteří prodělali v posledních 2 letech recidivující aterosklerotickou kardiovaskulární příhodu i přes optimální farmakoterapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem

a že se pokusí zpřísnit dietu a upravit životosprávu. To ale většinou nevede k dosažení cílové hladiny LDL-CH. Farmakoterapie DLP je nakonec stejně zahájena, ale se zbytečným odkladem. Základem terapie DLP je dosažení cílové hodnoty LDL-CH (nebo non HDL-CH, nebo apolipoproteinu B) pro danou kategorii rizika pomocí statinů (Tab. 1). Farmakoterapie statiny je u osob v primární prevenci AS KVO indikována vždy, spadají-li do kategorie vysokého nebo velmi vysokého rizika fatální AS KV příhody a nedosahují-li cílové hladiny LDL-CH. U osob se středním a nízkým rizikem má být terapie statiny zvážena, pokud změny životního stylu nevedou k dosažení příslušných cílových hodnot LDL-CH, tzn. pokud zůstává u osob ve středním riziku hladina LDL-CH v rozmezí 2,6–4,9 mmol/l a u osob v nízkém riziku 3,0–4,9 mmol/l. Pokud má pacient ve středním nebo nízkém riziku hladinu LDL-CH nad 4,9 mmol/l, je terapie statiny indikována vždy, protože tato hladina LDL-CH pacienta automaticky řadí do vysokého rizika (14).

Na pozdním zahájení terapie DLP se může podílet fakt, že DLP pacientům nezpůsobuje subjektivní obtíže, a proto necítí potřebu užívat léky. Je proto vhodné pacienta informovat o tom, že cílem léčby není pouze snížení hladiny cholesterolu, ale především snížení rizika vzniku srdečního infarktu a cévních mozkové příhody, a také prodloužení života za předpokladu, že léky bude užívat pravidelně a trvale. Užitečné je i předat informaci o tom, že čím dříve léčba začne, tím bude prognóza příznivější, zatímco odklad terapie prognózu natrvalo zhorší.

Dobrá adherence k dlouhodobé terapii jako předpoklad pro snížení rizika AS KV příhod

Udržet pacienty na dlouhodobé terapii hypertenze a hypercholesterolemie je stejně důležité jako včasné zahájení terapie a dosažení terapeutických cílů. Je prokázáno, že adherence pacientů k dlouhodobé terapii antihypertenzivy i hypolipidemiky se snižuje s dobou trvání terapie a se zvyšujícím se počtem tablet. Výsledky prací, sledujících adheenci pacientů k dlouhodobé terapii ukázaly, že zahájenou léčbu statiny přerušuje po jednom roce až 60 % pacientů, v případě terapie antihypertenzivy asi 50 % (15, 16). Průzkum v české populaci ukázal, že 40 % pacientů vysazuje terapii statiny do 2 let od jejího zahájení (17). Při kombinaci antihypertenziv a statinů pokračuje po šesti měsících od nasazení v této léčbě pouze 36 % pacientů (18). Přitom ukončení již zahájené terapie antihypertenzivy vede k asi 28% nárůstu výskytu CMP a k 5% nárůstu výskytu infarktu myokardu (19, 20). Špatná adherence k terapii statiny zvyšuje nejen riziko AS KV příhod, ale zvyšuje i celkovou úmrtnost (21).

Důvodem k vysazení medikace může být výskyt nežádoucích účinků této terapie. V tom případě je ale třeba vybrat jiný lék a/nebo změnit dávkování, nikoliv terapii ukončovat. V případě antihypertenziv je k dispozici široká paleta léků a jejich kombinací. V případě statinů jsou k dispozici 4 molekuly (atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, simvastatin), které se liší svým metabolismem. Intolerance jednoho či dvou statinů neznamená, že léčba nemůže pokračovat jiným statinem bez nežádoucích účinků. U většiny pacientů lze nalézt jiný preparát/dávku, který jim žádné nežádoucí účinky nezpůsobuje. Je žádoucí vyzkoušet i „alternativní dávkování“ statinů, např. 5 mg atorvastatinu či rosuvastatinu ob den ještě před tím, než je konstatována statinová intolerance.

Pacienti ale často terapii ukončují, i když nemají žádné nežádoucí účinky. Důvodů je více, a jedním z nich může být fakt, že pacient nevnímá

přínos zavedené terapie. Při úpravě krevního tlaku či krevních lipidů se pacient nemůže cítit lépe, protože mu hypertenze ani DLP nezpůsobovala subjektivní obtíže. A to, že terapie např. zabránila nějaké AS KV příhodě či náhlému úmrtí, nelze nijak vnímat, protože k žádné příhodě nedošlo a zdravotní stav se nezměnil. Z toho pak může vyplynout pocit, že léčba je zbytečná, protože se nic neděje a léky jsou užívány zbytečně. Pokud se k tomu přidají i zavádějící a nepravdivé informace např. o škodlivosti statinů, nebo se v průběhu terapie objeví nějaké subjektivní obtíže, které ale kauzálně s terapií statiny/antihypertenzivy nesouvisí, adherence k terapii se výrazně sníží a pacient si léky trvale vysadí. Extrémně důležitá je komunikace lékaře s pacientem a osvětlení výše uvedené problematiky, a to opakovaně.

Fixní kombinace statinů s antihypertenzivy

Adherence k dlouhodobé terapii DLP a hypertenze se zhoršuje také s počtem tablet, které má pacient užívat. Jedna ze studií prokázala, že při současné terapii statiny a antihypertenzivy adherence rychle klesá a současně hypolipidemickou i antihypertenzivní terapii užívá po půl roce pouze 36 % pacientů (18). Průzkum v ČR ukázal, že alespoň 80% adheenci (to je užití alespoň 80 tablet za sta předepsaných) k zavedené terapii statiny má jen asi 60 % pacientů, a při kombinaci s antihypertenzivy jen 50 % (17). Z tohoto hlediska lze adheenci zlepšit snížením počtu tablet, aniž bychom snížili počet a dávku účinných látek. Řešením je použití fixní kombinace statinu a antihypertenziva v 1 tabletě.

Fixní kombinace má další výhodu v tom, že nelze dle vlastní úvahy pacienta oddělit terapii statiny a antihypertenzivy na různé dny v týdnu, protože účinné látky jsou obsaženy v jedné tabletě.

Denní doba, kdy jsou léky užívány, by měla být dána dohodou mezi lékařem a pacientem. Nejčastěji používané statiny (atorvastatin, rosuvastatin ale také fluvastatin) mohou být dle SPC užívány kdykoliv během dne, nezávisle na jídle, protože jejich účinek s tím nijak nemění (22–24). Doba užívání kombinovaného preparátu závisí na tom, jak je nastavena doba užití antihypertenziv. Většinou to bývá ráno, což může zlepšit adheenci k terapii statiny, u kterých je prokázáno, že večerní dávkování vede k častějšímu zapomenutí lék užit (25). Nicméně v poslední době je diskutována i varianta přesunu dávkování antihypertenzivní terapie na večer. V roce 2019 byla publikována práce, která dokládá, že užívání antihypertenziv na noc zlepšuje kontrolu krevního tlaku a snižuje riziko všech AS kardiovaskulárních příhod o více než 30 % ve srovnání s režimem, kdy jsou užívány ráno (26). Pokud by tedy pacient přešel na večerní režim užívání antihypertenziv, může užívat ve večerních hodinách i kombinovaný preparát se statinem, protože užívání statinů není vázáno na žádnou denní dobu (22–24).

Další možností, jak dlouhodobou adheenci zlepšit, je i současně zahájení terapie DLP a hypertenze ve srovnání s tím, kdy je terapie obou těchto rizikových faktorů zahajována s časovým odstupem. Bylo prokázáno, že čím kratší je interval mezi zahájením antihypertenzivní a hypolipidemické terapie, tím vyšší byla pravděpodobnost dosažení dobré dlouhodobé adheence k dlouhodobé terapii (18). Pro zahájení terapie hypercholesterolemie a lehčí formy hypertenze tak lze s výhodou využít např. fixní dvojkombinaci atorvastatinu s perindopilem, což jsou molekuly, které získaly asi největší množství důkazů z klinických studií. Kombinace statinu s antihypertenzivem je obvykle dostupná v několika dávkových variantách, takže ji lze zvolit na míru konkrétního pacienta.

Včasně a současně zahájená terapie DLP i hypertenze má výhodu v tom, že může být méně agresivní: u pacientů nižšího věku a v nižším riziku jsou mírnější cílové hodnoty LDL-CH a k jejich dosažení stačí nižší dávky účinných látek, takže je i nižší riziko ev. nežádoucích účinků. Naopak pozdně zahájená terapie u pacientů ve vysokém riziku AS KVO již vyžaduje agresivnější terapii vyššími dávkami statinů a kombinací více antihypertenziv (tedy většinou i více tablet), která bývá hůře tolerována.

Závěr

Je prokázáno, že souběžná léčba hypertenze a hypercholesterolemie snižuje velmi významně riziko AS KVO. Současným snížením systolického

krevního tlaku o 10 % a hladiny LDL-C také o 10 % se sníží riziko AS KVO o 45 % (27). Pacientům s hypertenzí a DLP tak lze prodloužit život včasným nasazením kombinované terapie, dosažením cílových hodnot LDL-CH i krevního tlaku a udržením dlouhodobě dobré adherence pacienta k této léčbě. Samozřejmostí by měla být i současná úprava životního stylu, racionální strava a u kuřáků zanechání kouření. Nutná je komunikace lékaře s pacientem a jeho edukace. Včasná intervence je v souladu i s nejnovějšími odbornými doporučeními pro prevenci AS KVO. Aby terapie splnila svůj účel – snížení rizika AS KVO, musí být dlouhodobá, a je proto klíčové, aby pacient tuto léčbu trvale a pravidelně užíval. V tom může významně pomoci využití fixních kombinací statinů s antihypertenzivy.

LITERATURA

- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
- WHO. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control 2015. Available from: <https://www.world-heart-federation.org/cvd-roadmaps/>.
- Thoenes M, Bramlage P, Zhong S et al. Hypertension control and cardiometabolic risk: a regional perspective. *Cardiol Res Pract* 2012; 2012: 925046.
- Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–1500.
- Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995; 76: 113C–117C.
- Ford I, Murray H, McCowan C et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016; 133: 1073–1080.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomised controlled trial. *Drugs* 2004; 64: 43–60.
- Gupta A, Mackay J, Whitehouse A et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; 392: 1127–1137.
- Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. 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.
- Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60: 2631–2639.
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1552–1561.
- Ference BA, Julius S, Mahajan N et al. Clinical effect of naturally random allocation to lower systolic blood pressure beginning before the development of hypertension. *Hypertension* 2014; 63: 1182–1188.
- Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP, Societies ESCNC. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455–461.
- Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH et al. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997; 10: 697–704.
- Skoupá J. Dlouhodobá adherence ke kardiovaskulární farmakoterapii v České republice na příkladu amlodipinu a atorvastatinu. *Kapitoly z kardiologie* 2011; 3: 63–67.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–1152.
- Kettani FZ, Dragomir A, Cote R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–220.
- Bohm M, Schumacher H, Laufs U et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 306–314 e307.
- Shin S, Jang S, Lee TJ et al. Association between non-adherence to statin and hospitalization for cardiovascular disease and all-cause mortality in a national cohort. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 948–956.
- <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0093013&tab=texts>
- <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0148070&tab=texts>
- <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0016054&tab=texts>
- 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: 784–786.
- Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2019.
- Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 484–491.

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 perindopril arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžně podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den^{***}. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení^{***}), současné užívání s antivirovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C^{***}, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce^{***}), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění a Interakce^{***}), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce^{***}), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění^{***}). **Upozornění:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Vliv na játra:** Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormálnízují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, tipranavir/ritonavir^{***} atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirových k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru^{***}), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. U pacientů na hemodialýze: U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. 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 desenzibilizace:** Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blankofířálých), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetu mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). **Duální blokáda RAAS** se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpce glukózy a galaktózy nebo nedostatkem sacharózy-isomaltázy by přípravku 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/Sulfametoazol), současné léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika šetřící draslík, 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, zlatá, 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:** Eozinofilie, 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 urey 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 angiotensin-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 tobolek) 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-pojsteni>. 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



EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

Interní kardio-angiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

Diabetes mellitus 2. typu je často přítomen u nemocných se srdečním selháním a je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. V posledních letech byly zaznamenány významné pokroky v léčbě diabetes mellitus 2. typu (T2DM) s několika antidiabetiky s neutrálním či dokonce pozitivním kardiovaskulárním efektem, jako např. sodium-glucose co-transportery typu 2 inhibitory (SGLT-2). Position paper Evropské kardiologické společnosti/Asociace srdečního selhání byl publikován v říjnu 2019 a v červnu 2020.

Na Evropském kardiologickém sjezdu v září 2020 byly prezentovány výsledky studie EMPEROR reduced. Jednalo se o studii fáze III, kdy bylo randomizováno 3730 nemocných NYHA II, III a IV s ejekční frakcí pod 40 %, aby dostali empagliflozin 10 mg denně nebo placebo k jejich doporučené medikaci.

Průměrná doba sledování byla 16 měsíců a po tuto dobu byl primární cíl (kardiovaskulární mortalita a hospitalizace pro srdeční selhání) u 361 nemocných z 1863 (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 z 1867 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$). Efekt empagliflozinu na primární cíl byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a u nemocných léčených či neléčených sacubitril valsartanem. Především byl empagliflozinem snížen počet hospitalizací ($p < 0,001$). Snížení glomerulární filtrace bylo taktéž nižší na empagliflozinu než na placebo ($-0,2$ ml/min/1,73 m²/rok vs. $-2,3$ ml/min/1,73 m²/rok), $p < 0,001$ a byl doprovázen menším počtem nežádoucích renálních příhod.

Klíčová slova: SGLT2inhibitory, empagliflozin, srdeční selhání.

EMPEROR reduced – empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is common in patients with chronic heart failure and is associated with high morbidity and mortality. Significant advances have recently occurred in the treatment of diabetes mellitus type 2 (T2DM) and cardiovascular diseases. Several new glucose lowering drugs have shown either neutral or positive cardiovascular effect especially on hospitalisations, but also on mortality. Some of these drugs have safety characteristics with strong practical implication in heart failure, for example sodium-glucose co-transporters type 2 inhibitors (SGLT-2). Position paper of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association was published in October 2019 and in June 2020.

The results of EMPEROR reduced study were presented on European congress in september 2020. In this phase III, placebo-controlled trial, 3730 patients with New York Heart Association class II, III, or IV heart failure and an ejection fraction of 40% or less were randomly assigned to receive either empagliflozin (10 mg once daily) or placebo, in addition to recommended therapy. Over a median of 16 months, the primary outcome (cardiovascular mortality and hospitalisation for heart failure) occurred in 361 of 1863 patients (19.4%) in the empagliflozin group and in 462 of 1867 patients (24.7%) in the placebo group (hazard ratio, 0.75; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.86; $P < 0.001$). The effect of empagliflozin on the primary outcome was consistent in patients with and without diabetes and in those taking and not taking sacubitril/valsartan. The rate of decline in eGFR was slower in the empagliflozin group than in the placebo group (-0.2 ml/min/1.73m²/year vs -2.3 ml/min/1.73m²/year), $P < 0.001$,

Key words: SGLT2 inhibitors, empagliflozin, heart failure.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spinar@fnusa.com

Interní kardio-angiologická klinika, FN USA, Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 43–47

Článek přijat redakcí: 3. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 6. 1. 2021

Úvod

S prodlužujícím se věkem narůstá prevalence chronického srdečního selhání. Podle nedávného stanoviska Evropské kardiologické společnosti je prevalence chronického srdečního selhání v dospělé populaci 11,8 %, což je asi pětinašobek dříve udávaných hodnot a podílí se na tom pravděpodobně zavedení pojmu srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (5, 6, 7). Následkem zvyšující se proporce obezity v populaci stoupá rovněž i výskyt diabetes mellitus. Koexistence srdečního selhání s nízkou či zachovanou ejekční frakcí a diabetes mellitus je poměrně vysoká (8, 9, 10). Výskyt diabetes mellitus 2. typu u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí se dle islandské studie pohyboval kolem 12 % již na začátku 21. století a tento výskyt rapidně narostl s definicí srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. V klinických studiích byl výskyt diabetes mellitus u nemocných se srdečním selháním ještě vyšší (Tab. 1).

Ve studiích s akutním srdečním selháním byl výskyt diabetes mellitus ještě vyšší, např. ve studii TRUE-AHF 39 %, ve studii ASCEND-HF 42,6 % či ve studii RELAX-AHF 47 %. Možná je toto způsobeno i tím, že studie s akutním srdečním selháním jsou z posledních 5 let, zatímco studie s chronickým srdečním selháním jsou s výjimkou studie PARADIGM-HF z konce minulého století.

U nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním rizikem SGLT2 inhibitory snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a závažné nežádoucí renální příhody, což je efekt, který není pozorován u jiných perorálních antidiabetik. Ve velkých klinických studiích snižovaly SGLT2 inhibitory riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí pod 30 % (1, 2). Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod, včetně renálních transplantací (1, 3). Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykemie, protože jiná antidiabetika snižují glykemie dokonce více (4).

Metodika

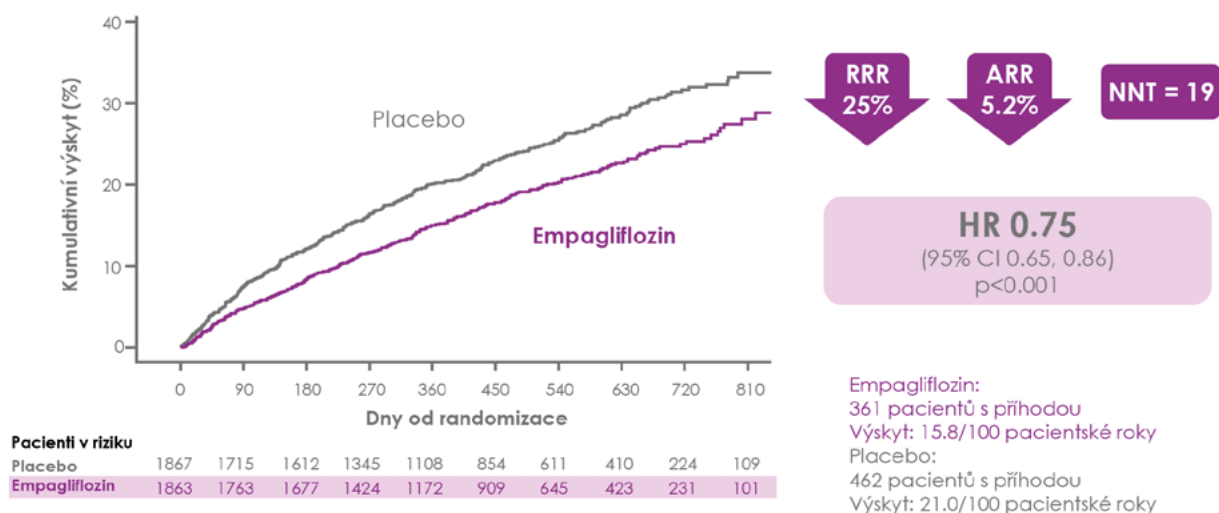
Emperor reduced byla randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrovaná studie (4, 9).

Pacienti a sledování

Zařazování byli muži i ženy starší 18 let s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40%. Pacienti měli mít maximální léčbu srdečního selhání, tedy diuretika, ACE inhibitory, sartany nebo sacubitril/valsartan, betablokátory, blokátory mineralkortikoidních receptorů, a pokud bylo indikováno, i přístrojovou

Obr. 1. Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání

Primární cíl: KV mortalita nebo hospitalizace pro srdeční selhání



ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction; NNT: Number needed to treat
Data on file: Parket et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Obr. 1

Tab. 1. Výskyt diabetes mellitus u nemocných se srdečním selháním v klinických studiích

Studie s HFrEF	Prevalence T2DM	Studie s HFpEF	Prevalence T2DM
PARADIGM-HF	35%	I-Preserve	27%
SHIFT	30%	PEP-CHF	21%
EchoCRT	41%	DIG-PEF	29%
HF-Action	32%	CHARM preserved	28%
SENIORS	26%	TOPCAT	33%
MERIT HF	25%		
CHARM added	29%		

Tab. 2. Baseline charakteristika nemocných

Charakteristika	Empagliflozin (n = 1863)	Placebo (n = 1867)
Věk (roky)	67,2 ± 10,8	66,5 ± 11,2
Ženy — počet (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
Rasa — počet (%)		
Bílá	1325 (71,1)	1304 (69,8)
Černá	123 (6,6)	134 (7,2)
Asiati	337 (18,1)	335 (17,9)
Jiná nebo chybějící	78 (4,2)	94 (5,0)
NYHA klasifikace — počet (%)		
Třída II	1399 (75,1)	1401 (75,0)
Třída III	455 (24,4)	455 (24,4)
Třída IV	9 (0,5)	11 (0,6)
Body mass index (kg/m ²)	28,0 ± 5,5	27,8 ± 5,3
Tepová frekvence (tepy/min)	71,0 ± 11,7	71,5 ± 11,8
Systolický krevní tlak (mmHg)	122,6 ± 15,9	121,4 ± 15,4
Ejekční frakce levé komory (%)	27,7 ± 6,0	27,2 ± 6,1
Počet (%) s ejekční frakcí ≤ 30 %	1337 (71,8)	1392 (74,6)
Medián NT-proBNP (IQR), pg/mL	1887 (1077, 3429)	1926 (1153, 3525)
Počet (%) s NTproBNP ≥ 1000 pg/ml	1463/1862 (78,6)	1488/1866 (79,7)
Příčina srdečního selhání – počet (%)		
Ischemická	983 (52,8)	946 (50,7)
Neischemická	880 (47,2)	921 (49,3)
Pozitivní kardiovaskulární anamnéza – počet (%)		
Hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 12 měsících	577 (31,0)	574 (30,7)
Fibrilace síní	664 (35,6)	705 (37,8)
Diabetes mellitus	927 (49,8)	929 (49,8)
Hypertenze	1349 (72,4)	1349 (72,3)
Odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR)		
Průměr (ml/min/1,73 m ²)	61,8 ± 21,7	62,2 ± 21,5
Počet (%) s GFR <60 ml/min/1,73 m ²	893/1862 (47,9)	906/1866 (48,5)
Medikace pro srdeční selhání – počet (%)		
ACE-I	867 (46,5)	836 (44,8)
AlIIA	451 (24,2)	457 (24,5)
Angiotensin receptor neprilysin inhibitory	340 (18,3)	387 (20,7)
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	1306 (70,1)	1355 (72,6)
Beta blokátory	1765 (94,7)	1768 (94,7)
Přístrojová léčba – počet (%)		
ICD s i bez BIV	578 (31,0)	593 (31,8)
BIV s i bez ICD	220 (11,8)	222 (11,9)

léčbu (defibrilátory či kardiostimulátory). Cílem bylo zařadit maximální počet pacientů s ejekční frakcí < 30 %.

Screening trval 4–28 dní, a pokud nemocní splňovali vstupní kritéria, byli randomizováni na placebo nebo empagliflozin 10 mg denně. Pacienti byli pravidelně sledováni s posouzením NYHA klasifikace, Kansaského dotazníku (KCCQ) a nežádoucích účinků. Kromě vitálních funkcí byli pravidelně sledovány některé biomarkery jako glykovaný hemoglobin, natriuretické peptidy a renální funkce. Glomerulární filtrace byla měřena i 30 dní po ukončení studie.

Cílem studie byla doba k první příhodě definované jako kardiovaskulární úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie byla definována, že bude ukončena po dosažení 841 primárních cílů. Předpokládalo se 15% roční výskyt primárního cíle, proto protokol plánoval dobu sledování 18 měsíců při zařazení 2 800–4 000 nemocných.

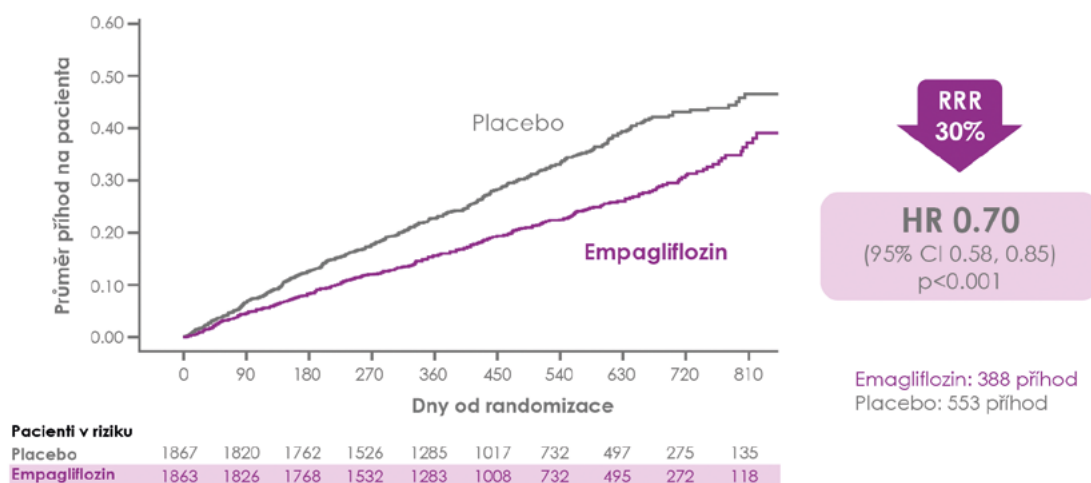
Výsledky

Nemocní byli zařazováni od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019 v 565 centrech ve 20 zemích. Vstupní charakteristika nemocných se nelišila (Tab. 2). Polovina nemocných měla anamnézu diabetes mellitus, 73 % mělo ejekční frakci < 30 %, 79 % mělo NTproBNP > 1000 pg/ml a 48 % mělo eGFR <60 ml/min/1,73 m² a téměř 20 % užívalo sacubitril valsartan.

Studie byla ukončena pro úmrtí, nežádoucí účinky, nebo na přání pacienta u 482 nemocných užívajících empagliflozin a 511 užívajících placebo. U 21 (0,6 %) nemocných nebyl znám jejich stav při ukončení studie. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců.

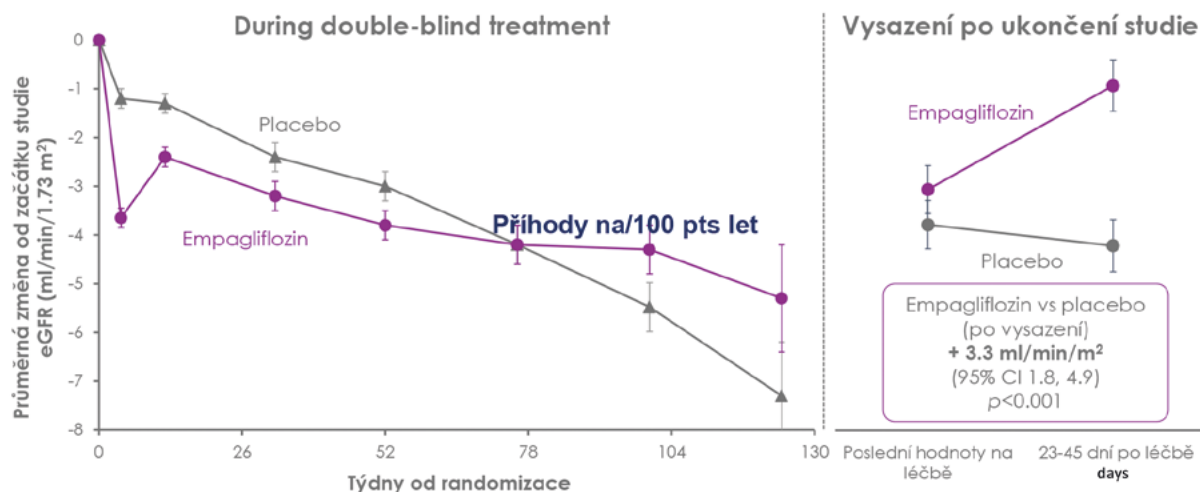
Výsledky

Primární kompozitní cíl úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebo ($p < 0,001$) (Obr. 1).

Obr. 2. Hospitalizace pro srdeční selhání**Základní sekundární cíl: celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání (první i opakované)**

Data on file: Parkeet et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Obr. 2

Obr. 3. Renální funkce**Změna v GFR od začátku studie**

Obr. 3

MMRM includes age and baseline eGFR (CKD-EPI) as linear covariates and baseline score by visit, visit by treatment, sex, region, baseline LVEF, week reachable and baseline diabetes as fixed effects. * [CKD-EPI]; † Analysis was performed in 964 patients with paired data. CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMRM, mixed model repeated measures. Data on file: Parkeet et al. NEJM 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190

Počet pacientů léčených empagliflozinem potřebných na zabránění jedné příhody z primárního cíle byl 19.

Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně nemocných s i bez diabetes mellitus. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí 30 % a méně. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril valsartanem.

Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílech. Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl statisticky významně nižší ($p < 0,001$) (Obr. 2) a pokles glomerulární filtrace byl menší po empagliflozinu ($p < 0,001$) (Obr. 3). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového diabetes mellitus. Celkem 249 (13,4%)

nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2 %) v placebové skupině zemřelo (NS).

Diskuze

Léčba empagliflozinem snížila primární cíl o 25 %, což bylo dáno především snížením hospitalizací pro srdeční selhání, které byly sníženy o 31 %. Toto bylo pozorováno u nemocných s i bez léčby sacubitril valsartanem a u nemocných s i bez diabetes mellitus. Kromě toho empagliflozin snížil celkový počet hospitalizací a měl účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí. Tyto výsledky jsou plně srovnatelné s podobnou studií s dapagliflozinem publikovanou před rokem – studie DAPA-HF (5). Studie EMPEROR reduced zařadila ale těžší pacienty než studie DAPA HF, především s významně nižší ejekční frakcí levé komory, čemuž odpovídá i to, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem. Tato studie ukazuje i na to, že nemocní s výrazně nižší ejekční frakcí budou mít pravděpodobně větší prospěch z léčby SGLT2 inhibitory. Prospěch z léčby je především ve snížení hospitalizací pro srdeční selhání. Snížení celkové mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Důležitá je i informace, že empagliflozin snížil počet nemocných se zhoršením renálních funkcí. V subanalýze snížení renálních funkcí bylo

pozorováno jen u placebové skupiny, nikoliv u empagliflozinové. Toto odpovídá efektu SGLT2 inhibitorů u nemocných s diabetes mellitus ale bez srdečního selhání. Tento pozitivní efekt nebyl snížen nežádoucími účinky, i když uroinfekce byly mírně častější v empagliflozinové skupině. Nelíhal se výskyt hypoglykemií, amputací dolních končetin ani zlomenin nohou. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, bylo pozorováno mírné snížení natriuretických peptidů a hmotnosti. V roce 2021 by měla být ukončena a prezentována podobná studie s empagliflozinem, tentokrát ale u nemocných se zachovanou ejekční frakcí – studie EMPEROR PRESERVED.

Závěr

Empagliflozin významně snížil kombinovaný primární cíl hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu. Dále zabránil zhoršení renálních funkcí u pacientů se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. Tyto výsledky podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním. Na základě výsledků studií DAPA HF a EMPEROR REDUCED se předpokládá změna indikace SGLT2 inhibitorů u nemocných se srdečním selháním na IA – tedy jsou vždy indikovány a je to potvrzeno 2 velkými mortalitními studiemi.

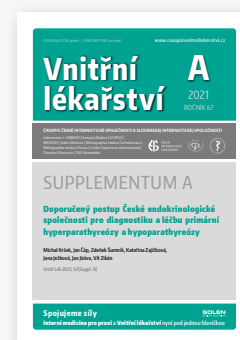
LITRATURA

- Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardio-renal Med.* 2020; 10: 1–10.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019; 139: 2528–2536.
- Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: 845–854.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *NEJM* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2022190
- Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M et al. Sodium- glucose co-transporter2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of heart failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1495–1503, doi:10.1002/ehfj. 1954
- Seferovic PM, Coats AJ, Ponikowski P et al. European Society of Cardiology/ Heart Failure Association position paper on the role and safety new glucose lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196–213, doi:10.1002/ehfj. 1673.
- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. 2016; 58: 530–568.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Léčba diabetes mellitus u kardiovaskulárních onemocnění. *Acta Medicinæ* 2019; 12: 48–53.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. EMPEROR reduced – empagliflozin u nemocných se srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2020; 2: 62–66.
- Táborský M, Linhart A, Špinar J et al. Inhibitory sodíko- glukózového kotransportéru 2 při srdečním selhání: více než jen kontrola glykemie. Odborné stanovisko Asociace srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti - souhrn dokumentu připravený ČKS. *Cor et Vasa* 2020; 62(5): 521–526. DOI: 10.33678/cor.2020.090.

PRO VĚRNÉ ČTENÁŘE

SUPPLEMENTUM

Primární hyperparathyreóza a hypoparathyreóza patří mezi běžná endokrinní onemocnění. I přes jejich běžný výskyt není diagnostika a léčba těchto poruch dosud zcela konsenzuální a jednotná. Navíc existují mezi jednotlivými státy rozdíly v dostupnosti některých diagnostických i léčebných prostředků. Česká endokrinní společnost ČLS JEP proto shrnula současné poznatky a doporučení pro péči o pacienty s primární hyperparathyreózou a hypoparathyreózu s cílem zvýšit a vyrovnat úroveň péče o tyto pacienty v České republice. Jako supplementum tedy tato doporučení vkládáme k letošnímu prvnímu číslu.



Kdy ukončit léčbu hepatitidy B?

Petr Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Infekce virem hepatitidy B (HBV) je stále celosvětově zdravotním problémem s měnící se epidemiologií v závislosti na řadě faktorů, především na vakcinační politice a migraci. Chronická infekce HBV je dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Ne všichni pacienti chronicky infikovaní HBV mají chronickou hepatitidu B. Ukončení léčby nukleotidovými nebo nukleosidovými analogy (NA) je závažným rozhodnutím, protože je spojeno s nebezpečím reaktivity množení viru, které se projeví vzestupem hladiny HBV DNA, aktivity ALT a zánětlivé aktivity v jaterní histologii. Nejbezpečnější je ukončit léčbu až po vymizení HBsAg, což je parametr dosažení imunitní kontroly nad infekcí HBV.

Klíčová slova: chronická hepatitida B, tenofovir, entekavir, ukončení léčby.

Current view on hepatitis B diagnosis and therapy

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a global public health problem with changing epidemiology due to several factors predominantly vaccination policy and migration. Chronic hepatitis B is a dynamic process reflecting the interaction between HBV replication and the host immune response and not all patients with chronic HBV infection have chronic hepatitis B. Stopping of nucleotide or nucleoside analogues (NA) therapy is a serious resolution due the danger of reactivation of viral replication associated with increasing HBV DNA level, ALT activity and inflammatory activity in the liver histology. The safest stopping rule for NA therapy is HBsAg loss what is the sign of immune control of HBV infection.

Keywords: chronic hepatitis B, tenofovir, entecavir, stopping therapy.

Přirozený průběh a klinický obraz HBV infekce

Chronická infekce HBV je označení pro infekci virem hepatitidy B (HBV) trvající déle než 6 měsíců. Jde o dynamický proces, který odráží interakce mezi virovou replikací a hostitelskou imunitní odpovědí. Současná nomenklatura je založena na popisu dvou základních charakteristik chronicity – infekce versus hepatitida. Ne u všech pacientů chronicky infikovaných HBV lze prokázat chronickou hepatitidu B (1).

Strategie léčby chronické hepatitidy B

Obecně jsou možné 2 přístupy k terapii chronické hepatitidy B – léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA) nebo pegylovaným interferonem (PEG-IFN) alfa. K léčbě chronické infekce HBV se v současnosti v České republice a celé Evropě používají především nukleotidová analoga (tenofovir disoproxil fumarát – TDF, tenofovir alafenamid – TAF) či nukleosidový inhibitor (entekavir – ETC), a to dlouhodobě (roky) nebo i doživotně. Uvedená NA jsou velmi účinná a mají vysokou genetickou bariéru proti vzniku rezistentních mutant viru během dlouhodobé léčby. Pacientů vhodných pro časově

limitovanou léčbu (48 týdnů) PEG-IFN alfa-2a je v současnosti mimo Asii velmi málo (1).

Pozitivní cílové body léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy

- Mezi obecně uznávané pozitivní cílové body léčby NA patří
- suprese hladiny HBV DNA v plazmě pod hranici detekovatelnosti (20 IU/ml) vysoce senzitivní polymerázovou řetězovou reakcí v reálném čase (RT-PCR),
 - ztráta HBeAg a objevení protilátek anti-HBe (sérokonzverze HBeAg), nebo negativita HBeAg bez pozitivivity anti-HBe – u původně HBeAg pozitivních pacientů,
 - ztráta HBsAg a objevení protilátek anti-HBs (sérokonzverze HBsAg), nebo negativita HBsAg bez pozitivivity anti-HBs.

Většina pacientů musí být léčena NA dlouhodobě, protože tato léčba nevede k eradikaci HBV, ale jen udržuje infekci pod kontrolou, a jen zřídka dojde během léčby ke ztrátě HBsAg (1).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Petr Husa, CSc., Husa.petr@fnbrno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, Jihlavská 440/22, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 48–50

Článek přijat redakcí: 14. 10. 2020

Článek přijat po recenzích: 29. 10. 2020

Kdy ukončit léčbu nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy u HBeAg pozitivních osob?

Hepatologové celého světa se ve své praxi řídí především doporučeními třech prestižních organizací – Evropské asociace pro studium jater (EASL) (1), Americké asociace pro studium jaterních nemocí (AASLD) (2) a Asijsko-pacifické asociace pro studium jaterních nemocí (APASL) (3), ze kterých vycházejí národní doporučení včetně českých (4–5). Podle v současnosti platných doporučení všech uvedených organizací je klíčovým bodem ztráta HBeAg s/bez objevení protilátek anti-HBe. Rozdílné názory jsou na délku konsolidační terapie NA po dosažení tohoto základního cíle, aby se minimalizovala možnost návratu replikace HBV spojené s nárůstem HBV DNA a opětovnou pozitivitou HBeAg. Podle doporučení EASL, AASLD i APASL má trvat konsolidační terapie nejméně 12 měsíců, ale podle APASL jsou preferovány 3 roky léčby. Podle AASLD je alternativou pokračovat v léčbě až do vymizení HBsAg. Délka konsolidační terapie významně ovlivňuje frekvenci relapsů po ukončení léčby NA. Podle výsledků klinické studie negativita HBeAg a nedetekovatelná HBV DNA v plazmě přetrvávaly jen u 26 % pacientů s délkou konsolidační terapie < 12 měsíců, v případě 12–18 měsíců stoupla úspěšnost na 39 % a při > 18 měsících na 71 % (Obr. 1). Kromě délky konsolidační terapie ovlivňuje výskyt virologické rekurence i věk pacienta v době dosažení HBeAg sérokonverze. U pacientů 40letých a mladších byla pravděpodobnost návratu signifikantní virové replikace významně nižší než u nemocných starších (Obr. 2) (6).

Doporučení pro ukončení léčby NA u osob původně HBeAg pozitivních jsou následující:

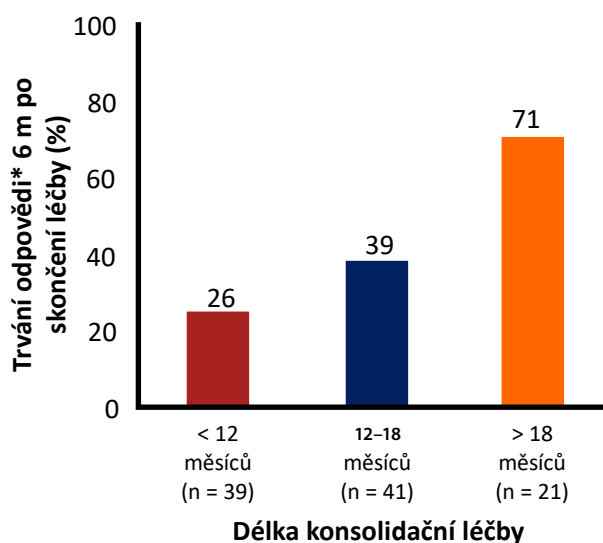
- pokud má léčený pacient pokročilou jaterní fibrózu nebo již jaterní cirhózu, léčba se nemá ukončovat a nemocný by měl být léčen NA trvale,
- u pacientů s méně pokročilým jaterním procesem, u kterých došlo ke ztrátě HBeAg a objevení protilátek anti-HBe (sérokonverze HBeAg), nebo negativitě HBeAg bez pozitivitu anti-HBe závisí rozhodnutí o ukončení léčby NA na věku pacienta:
 - pokud je pacient ve věku ≤ 40 let, je možné léčbu ukončit po 12 měsících konsolidační terapie,
 - u pacientů starších 40 let je nutno postupovat přísně individuálně, v každém případě je nutná delší doba konsolidační terapie než 12 měsíců a možnou alternativou je léčit NA až do vymizení HBsAg.

Vždy je nutné po ukončení terapie pečlivě monitorovat hladinu HBV DNA v plazmě, aktivitu alaninotransferázy (ALT), trvání negativitu HBeAg a klinický stav pacienta, aby byla zavčas diagnostikována rekurence virové replikace, dokumentován významný vzestup aktivity ALT (flare) a objevení klinických známek dekompenzace jaterního onemocnění. V případě vzniku těchto virologických, biochemických či klinických projevů obnovené aktivity infekce HBV je nutné ihned znovu zahájit terapii NA (1–5).

Kdy ukončit léčbu léčby nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy u HBeAg negativních osob?

Podle doporučení AASLD mají být HBeAg negativní osoby léčeny až do vymizení HBsAg, dokud nebudou k dispozici přesvědčivé důkazy o možnosti ukončit tuto léčbu i před vymizením HBsAg. Doporučený postup EASL obsahuje možnost ukončení léčby nejméně po 3 letech

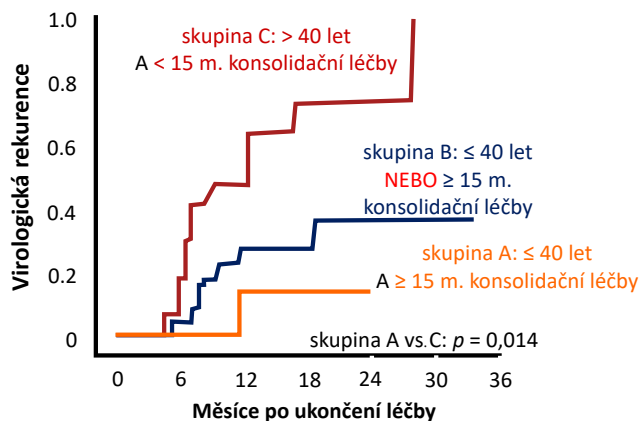
Obr. 1. Vliv délky konsolidační terapie po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe na frekvenci relapsů (6)



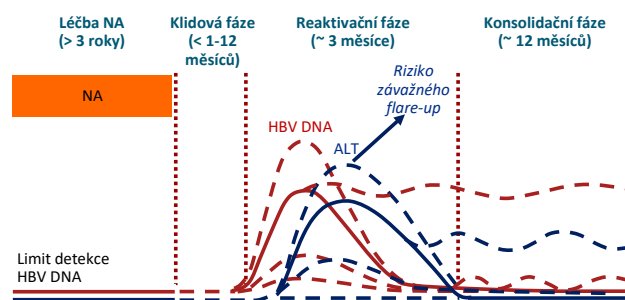
*HBeAg sérokonverze a nedetekovatelná HBV DNA

virologické suprese HBV, pokud nejde o cirhotika. Následně pečlivě moni-

Obr. 2. Vliv věku na nutnou délku konsolidační terapie po sérokonverzi HBeAg/anti-HBe (6)



Obr. 3. Typický průběh HBeAg-CHB po vysazení NA (6)



Legenda: NA = nukleotidová nebo nukleosidová analoga

torování, zda nedošlo po vysazení NA k rekurenci infekce HBV, je nezbytné. Nejméně striktní je doporučení APASL. Pokud není pacient cirhotik, lze u něj ukončit léčbu NA při negativitě HBV DNA v plazmě, trvající nejméně 2 roky a zaznamenané během 3 návštěv 6 měsíců od sebe. Za podobných podmínek je možné ukončit i léčbu kompenzovaného cirhotika, ale v tomto případě je nutné pečlivé monitorování po skončení léčby.

Po ukončení léčby NA nedochází k relapsu ihned. U většiny nemocných přetrvává efekt léčby 1 až 12 měsíců. Po skončení této „klidové“ fáze následuje u významné části pacientů reaktivace infekce, charakterizována vzestupem hladiny HBV DNA v plazmě, který je následován vzestupem aktivity ALT. V některých případech dochází k velmi významnému vzestupu aktivity ALT (> 10násobek horní hranice normy), což se označuje jako flare-up. U významné části osob je vzestup hladiny HBV DNA a aktivity jen přechodný a postupně dochází k poklesu hodnot těchto parametrů. Obecně je opětovné zahájení léčby NA nutné asi u 40 % pacientů, zbývajících 60 % může zůstat bez léčby. Asi u 10–20 % pacientů vzniká neurčité (indeterminate) stadium, s hladinou HBV DNA > 2000 IU/ml, ale aktivitou ALT, která nespĺňuje kritérium pro léčbu NA. Asi 20–30 % osob dosáhne setrvalou virologickou odpověď, definovanou hladinou HBV DNA < 2000 IU/ml a normální aktivitou ALT. U některých z nich během 2–3letého sledování vymizí HBsAg (Obr. 3) (6).

Doporučení pro ukončení léčby NA u osob původně HBeAg negativních jsou následující:

- pacienty s pokročilou fibrózou nebo jaterní cirhózou je třeba léčit trvale,

- osoby s méně pokročilým jaterním onemocněním je nutné léčit do vymizení HBsAg, i když k dosažení tohoto cíle dochází jen výjimečně (několik málo procent ročně),
- přibývá informací o možnosti ukončit léčbu NA před vymizením HBsAg, ale zatím je předčasné tento postup doporučovat pro rutinní praxi (1–5).

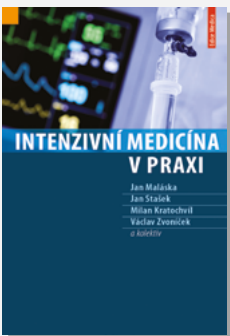
Závěr

Ukončení léčby NA u pacienta s chronickou hepatitidou B je vždy velmi závažným rozhodnutím. Pro správné načasování okamžiku ukončení léčby je nutné mít dostatek teoretických znalostí, ale i velké zkušenosti s léčbou chronické hepatitidy B. Po 30 letech práce s těmito pacienty se domnívám, že léčba by se měla ukončovat až po vymizení HBsAg, prokázaném opakovaně v rozmezí minimálně 6–12 měsíců. Po ukončení léčby jsou nutné kontroly HBV DNA a ALT nejprve po 3 měsících, potom za půl roku a za 1 rok. Pokud negativita HBsAg trvá, a je normální aktivita ALT, je možné sledování ukončit. Tento postup neplatí u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou. Ty je třeba léčit trvale a léčbu neukončovat ani při vymizení HBsAg.

LITERATURA

- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
- AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Datum vydání: listopad 2015. Dostupné na: https://www.aasld.org/sites/default/files/2019-06/Terrault_et_al-2016-Hepatology.pdf.
- Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology* 2016; 10: 1–98.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. *Gastroent Hepatol* 2017; 71(5): 419–437.
- Husa P, Šperl J, Urbánek P, Fraňková S, Plíšek S, Kümpel P, Rožnovský L. Doporučený postup diagnostiky a léčby infekce virem hepatitidy B. Datum vydání doporučení: září 2017. *Klin mikrobiol inf lek* 2017; 23(4): 148–164.
- Brown SR. Hepatitis now: defining optimal treatment duration in HBV. *Clinical Care Options*. Dostupné na: <https://www.clinicaloptions.com/hepatitis/programs/hepatitis-now2019/optimal-hbv-treatment-duration/slides-2>

KNIŽNÍ NOVINKA



INTENZIVNÍ MEDICÍNA V PRAXI

Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kol.

Monografie přehledně podává nezbytné znalosti intenzivní medicíny. Nabízí systematický přístup ke všem jednotlivým tématům, které autoři považují za nedílné součásti komplexního vzdělání intenzivisty.

V první, obecné části se autoři věnují klíčovým procesům a dovednostem, které jsou součástí každodenní práce na oddělení intenzivní péče. Od rozpoznání kriticky nemocného pacienta až do chvíle, kdy pacient intenzivní péči opustí. Ve druhé části jsou řešeny specifické situace, které se již týkají konkrétních nozologických jednotek. Jako příklad lze uvést pacienty s ARDS, sepsí a selháváním jednotlivých orgánů. Ve třetí, doplňkové části jsou předkládány praktické návody a tabulky s cílem pomoci se vyznat v mnohdy spleťtých vzorcích a konkrétních hodnotách, které jsou však každodenní nutností při práci s těmito pacienty.

Jednotlivé kapitoly vysvětlují základní patofyziologii konkrétního stavu a kombinují ji s aktuálními poznatky, které jsou v této oblasti k dispozici pohledem medicíny založené na důkazech (EBM). Jednotlivé kapitoly autoři uzavírají aplikací těchto poznatků na konkrétního pacienta v reálné praxi formou komentované kazuistiky. Nabízený systém, který je možné v dané oblasti aplikovat, není pouze algoritmickým návodem – důraz je kladen především na to, aby čtenář věděl „proč“ a ne pouze „jak“. Autoři jsou přesvědčeni, že pouze tento přístup a myšlení jsou v této nesmírně zajímavé specializaci možné. Nejen při vzdělávání, ale i v klinické praxi.

Maxdorf 2020, 712 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN 978-80-7345-675-7, Cena: 995 Kč, Formát: 132 × 210 mm, pevná



Fatálna koincidencia inaparentnej SARS-CoV-2 infekcie a liekovej toxicity v teréne imunosupresie u 33-ročnej ženy

Xénia Faktorová¹, Lucia Horniaková¹, Jozef Sedlačko¹, Alena Havranová², Peter Martanovič³,
Petra Malíková³, Martina Jakabovičová¹, Zuzana Ďurkovičová¹, Mária Szántová¹

¹III. interná klinika LFUK a UN, Bratislava

²I. rádiologická klinika LFUK, SZU a UN, Bratislava

³Pracovisko patologickkej anatómie ÚDZS, Nemocnica Antolská, Bratislava

Pandémia COVID-19 predstavuje širokorozmernú formu postihnutia od asymptomatickej cez ľahkú respiračnú formu až po bilaterálnu bronchopneumóniu s akútnym respiračným a multiorgánovým fatálnym zlyhaním. Rizikom ťažšieho priebehu infekcie sú ohrození najmä pacienti s komorbiditami (obezita, kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus). Uvádame popis 33-ročnej štíhlej pacientky s anamnézou ulceróznej kolitídy na imunosupresívnej liečbe Azatioprinom, po neúspešnej in vitro fertilizácii týždeň pred objavením symptómov, prijatej do nemocnice pre dva týždne trvajúci kašeľ s bolesťami hrdla a febrilitami do 40 °C. Na CT sa potvrdila bilaterálna bronchopneumónia bez etiologického záchytu infekčného agens. Tri PCR testy (dva zo sterov z nosohltana a jeden z bronchoalveolárnej laváže (BAL)) boli negatívne na COVID-19 vrátane dvoch antigénových a protilátkových testov. Komplexná parenterálna ATB liečba s vysokopretlakovou oxygenoterapiou boli neefektívne a pre akútne respiračné zlyhanie bola indikovaná umelá pľúcna ventilácia. Po 4 dňoch antimykotickej liečby Fluconazolom došlo ku progresii hepatálneho a multiorgánového zlyhanie a na 14. deň hospitalizácie pacientka exitovala. Histologické vyšetrenie post mortem preukázalo prítomnosť koronavírusu v bunkách pľúcneho parenchýmu. Kazuistika pripomína, že aj mladí pacienti s imunosupresívnou liečbou sú rizikovní pre kritický priebeh ochorenia COVID-19. Negativita testov bola dôsledkom zachytenia pacientky až po druhom týždni infekcie, teda v čase diagnostického okna medzi pozitívnym PCR testom a vytvorením protilátok. Pretrvávajúci efekt imunosupresie bol najpravdepodobnejším dôvodom chýbajúcej protilátkovej odpovede.

Kľúčové slová: bilaterálna bronchopneumónia, COVID-19, PCR test, respiračné zlyhanie.

Fatal coincidence of inapparent SARS-CoV-2 infection and drug toxicity in the field of immunosuppression in a 33-year old woman

The COVID-19 pandemic represents a wide-ranging form of involvement from asymptomatic through mild respiratory form to bilateral bronchopneumonia with acute respiratory and multiorgan fatal failure. Patients with comorbidities (obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus) are particularly at risk of a more severe course of infection. We present a 33-year old lean patient with a medical history of ulcerative colitis on immunosuppressive treatment with Azathioprine, after unsuccessful in vitro fertilization one week before the onset of symptoms, admitted to hospital for two-week-long cough with sore throat with fever up to 40°C. CT confirmed bilateral bronchopneumonia without etiological detection of the infectious agent. Three PCR tests (two of nasopharyngeal swabs and one of bronchoalveolar lavage (BAL)) were negative for COVID-19, including antigen and antibody tests. Complex parenteral ATB treatment with high-flow nasal oxygen therapy was ineffective, and artificial lung ventilation was indicated for acute respiratory failure. After 4 days antifungal treatment of Fluconazole, condition of patient progressed to hepatic and multiorgan failure and the patient died on day 14 of hospitalization. Post-mortem histological examination revealed the presence of coronavirus in the cells of lung parenchyma. The case recalls that even young patients with immunosuppressive

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Xénia Faktorová, xenia.faktorova@gmail.com

III. interná klinika LFUK a UN Bratislava, Limbova 5, 833 05 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): 51–56

Článek přijat redakcí: 7. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 21. 1. 2021

treatment are at risk for the critical course of COVID-19 disease. The negativity of the tests was due to the capture of the patient only after the second week of infection, at the time of the diagnostic window between the positive PCR test and the formation of antibodies. The persistent effect of immunosuppression was most likely the reason for the lack of antibody response.

Key words: bilateral bronchopneumonia, COVID-19, PCR test, respiratory failure.

Úvod

Ochorenie COVID-19, ktorého pôvodcom je koronavírus ťažkého akútneho respiračného syndrómu (SARS-CoV-2), sa dnes rozrástlo do rozmerov globálnej pandémie so signifikantným dopadom na verejné zdravotníctvo i celú ľudskú spoločnosť (1). Podľa údajov ECDC je ku 3. 12. 2020 celosvetovo potvrdených 64 miliónov prípadov ochorenia a takmer 1 500 000 úmrtí (2). Infekcia COVID-19 postihuje v rozličnej miere respiračný systém s prejavmi suchého kašľa, dušnosti, febrilit a hypoxémie spolu s abnormálnymi nálezmi na zobrazovacích vyšetreniach. Napriek tomu, že väčšina infikovaných má len mierny klinický priebeh ochorenia, u nezanebateľnej časti pacientov (5–10 %) dochádza od počiatočných príznakov k rapidnému zhoršeniu celkového stavu v zmysle pneumónie a syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (3). Títo pacienti majú výrazne zníženú nádej na prežitie a často vyžadujú intenzívnu medicínsku starostlivosť, pričom mortalita je približne 20x vyššia než u pacientov s nezávažným priebehom ochorenia (4).

Zlatým štandardom pre potvrdenie ochorenia COVID-19 je polymerázová reťazová reakcia v reálnom čase (RT-PCR). Pre deklarovanú výťažnosť je zásadný správny odber materiálu z nosohltana či respiračných sekrétov z dolných dýchacích ciest v správnom čase. Štúdia porovnávajúca výťažnosť odberov z rôznych miest na súbore 205 pacientov s COVID-19 preukázala najvyššiu pozitívitu vo vzorkách z bronchoalveolárnej laváže (93 %), spúta (72 %) a nosa (63 %), kým pri výtere z nosohltana bola len 32 % (5). Podobné zistenia uvádzajú aj ďalší autori. PCR pozitívita bola najčastejšie zachytená v prvých 14-tich dňoch trvania infekcie, pričom v odberoch z orofaryngu bola zachytnosť po viac ako 8 dňoch od začiatku symptómov už len minimálna (6). Tiež v prípade nedostatočnej vírusovej nálože boli pozorované falošne negatívne výsledky RT-PCR testov a to i pri vysoko suspektných nálezoch zobrazovacích vyšetrení, najmä počítačovej tomografie (CT) (1).

Sérologické (protilátkové) testy v akútnej fáze ochorenia nemajú význam, ich senzitivita je v prvom týždni ochorenia veľmi nízka (38,3 %), až v druhom týždni stúpa na 89,6 % (7). Pre vstup do bunky využíva nový koronavírus ACE-2 receptor (angiotenzín konvertujúci enzým 2), exprimovaný na epitelových bunkách pľúc, tenkého čreva a endotelu. Po vstupe vírusu do bunky sa jeho genóm uvoľní do cytoplazmy a následne dochádza ku replikácii vírusu.

Na základe metaanalýzy 61 štúdií na súbore 59 254 pacientov najčastejšie symptómy boli: horúčka (82 %), kašeľ (61 %), myalgie a únava (36 %), dušnosť (26 %) a cefalea (12 %), bolesti hrdla (10 %) a tráviace ťažkosti (9 %) (8). Relatívne častá bola i anosmia a dysgeuzia (9). Závažný priebeh choroby musí zahŕňať jedno z troch kritérií: dychová frekvencia >30/min., saturácia hemoglobínu kyslíkom <93% alebo pomer PaO₂ : FiO₂ < 300 mmHg (10).

Kritický priebeh ochorenia je definovaný závažnou pneumóniou s respiračným zlyhaním a potrebou umelej pľúcnej ventilácie, šokom

alebo iným typom orgánového zlyhania, vyžadujúcim starostlivosť na JIS (10). V rozsiahlej štúdii zahŕňajúcej 72 000 chorých malo mierne až stredne závažný priebeh 80,9 % chorých, závažný priebeh 13,8 % a kritický priebeh 4,7 % pacientov (8). Najčastejšími komplikáciami boli ARDS (3,4 %), septický šok (1,1 %) a akútne renálne zlyhanie (0,5 %). Ku vzniku komplikácií dochádza najčastejšie v druhom týždni choroby. Medián do objavenia dušnosti bol 8 dní a medián do započatia umelej pľúcnej ventilácie 10,5 dňa (11).

V laboratórnom obraze býva zväčša normálny počet leukocytov pri miernej lymfopénii s relatívnou neutrofiliou a mierne zvýšeným CRP (20–40 mg/l). V prípade vyšších hodnôt CRP a leukocytózy s významnou lymfopéniou je riziko horšej prognózy. Elevácia D-diméru, vzostup CRP a prokalcitonínu sú prítomné u pacientov so závažným a kritickým priebehom. U pacientov s komplikovaným priebehom býva zvýšená laktátdehydrogenáza (LDH), pri hepatálnom poškodení zvýšené aminotransferázy, pri myokardiálnom poškodení vzostup kreatínkinázy (CK) a troponínu, pri renálnom zlyhaní vzostup kreatinínu a urey.

Popis prípadu

33-ročná pacientka s dvojročnou anamnézou ulceróznej kolitídy na imunosupresívnej liečbe Azatioprinom v kombinácii s Mesalazínom a polypmi cholecysty, po neúspešnom pokuse o in vitro fertilizáciu týždeň pred objavením prvých symptómov, bola prijatá do nemocnice pre dva týždne trvajúci kašeľ, bolesti hrdla, subfebrilitu až febrilitu do 40 stupňov Celzia. V predchorobí, približne 3 týždne pred hospitalizáciou, pacientka absolvovala pracovnú cestu do Slovinska, nevedela uviesť kontakt s pozitívnou osobou na COVID-19. Predhospitalizačne užívala Azitromycín (3 dni) a Cefuroxim (4 dni) na odporúčenie obvodného lekára.

Vo vstupnom fyzikálnom vyšetrení dominovala celková slabosť, hypotenzia (TK 90/60 mmHg), sínusová tachykardia (pulz 105/min), febrilita (38 stupňov Celzia), saturácia O₂: 96%. Auskultačne bolo dýchanie vezikulárne, bez vedľajších dychových fenoménov. Vstupný antigénový aj protilátkový rýchlotest na COVID-19 boli negatívne, taktiež ster z nosohltanu (PCR) bol negatívny a pacientka bola uložená na štandardné interné lôžko. Laboratórne pri prijatí sme zaznamenali vysokú hladinu CRP (149 mg/l) a D-diméru (10,6 mg/l) s mierne pozitívnym prokalcitonínom (0,67 ng/ml), 2–3-násobok aminotransferáz (AST 1,51 μ kat/l; ALT 0,95 μ kat/l), cholestatické enzýmy boli v medziach normy, bilirubín na hornej hranici normy (21,7 μ mol/l). V krvnom obraze dominovala leukopénia (2,61 $\times 10^9/l$) s miernou lymfopéniou (0,38 $\times 10^9/l$ = 14,6%), anémia ľahkého stupňa (Hb 110 g/l) a ľahká trombocytopenia (110 $\times 10^9/l$).

RTG snímka hrudníka pri prijatí bola negatívna až na akcentovanú bronchovaskulárnu kresbu v dolnom pľúcnom poli bilaterálne (Obr. 1), taktiež RTG snímka prínosových dutín bola v norme. Sérologické vyšetrenia (RS, Adenovírus, Vírusy chrípky A, B, Chlamýdia a Mykoplazma pneumoniae) boli negatívne. Kultivačné vyšetrenia z nosa a moču

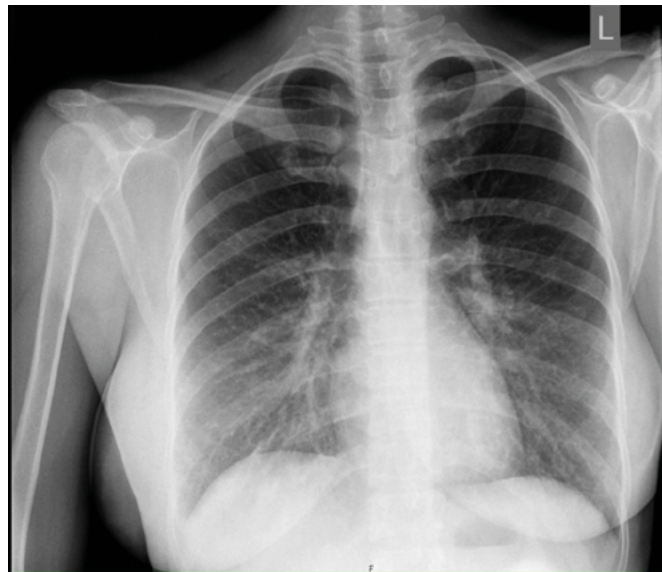
potvrdili *Candida albicans*, tampón tonzíl bol negatívny. U pacientky bola započatá empirická parenterálna antibiotická liečba (Cefuroxim) v kombinácii s antimykotikom podľa citlivosti (Fluconazol). V priebehu štyroch dní u pacientky progredovala slabosť a pridružila sa dušnosť. V liečbe sme pridali parenterálne bronchodilatanciá, systémové kortikoidy (Dexametazón 4 mg), oxygenoterapiu, so zmenou ATB na Moxifloxacin a Meropenem. V laboratórnom obraze sme zaznamenali progresiu CRP (233 mg/l), prokalcitonínu (2,8 ng/ml), 10-násobok transamináz a 4-násobný vzostup cholestatických enzýmov (AST 6,91 μ kat/l; ALT 2,70 μ kat/l, GMT 3,59 μ kat/l; ALP 2,44 μ kat/l). V krvnom obraze sa prehĺbila leukopénia ($1,32 \times 10^9/l$) s progresiou lymfopénie ($0,18 \times 10^9/l=6,9\%$), anémie na stredne ťažkú (hemoglobín 91 g/l) a trombocytopénie na ťažký stupeň ($39 \times 10^9/l$). CT hrudníka realizované na 5. deň hospitalizácie zobrazilo nehomogénne opacity až splývajúce konsolidácie rozmerov 88 x 72 x 60 mm (LL x AP x CC) vpravo v dolnom až strednom pľúcnom poli dorzálne a v menšom rozsahu aj v dorzálnom úseku dolného pľúcneho poľa vľavo s malým fluidotoraxom a akcentáciou retikulárnej intersticiálnej kresby pri bilaterálnej pleuropneumónii, ľahkú hepatosplenomegáliu a malé množstvo tekutiny perikardiálne až mediastinálne (Obr. 2). Opakovane realizované antigénový, protilátkový rýchlotest na COVID-19 ako aj ster z nosohltanu na PCR na 5. deň hospitalizácie boli negatívne. S pretrvávajúcou úvahou o možnej infekcii SARS-CoV-2 (napriek opakovane negatívnym PCR testom) bol konzultovaný pneumológ, ktorý realizoval bronchoalveolárnu laváž (BAL) opäť s negatívnym výsledkom PCR na SARS-CoV-2.

Aj napriek liečbe došlo u pacientky ku progresii dyspnoe s desaturáciou, bez efektu vysoko prietokovej ventilácie, čo vyžiadalo jej preklad na KAİM. Pre nedostatočný efekt neinvazívnej ventilácie bola pacientka na 7. deň hospitalizácie zaintubovaná, napojená na umelú pľúcnu ventiláciu s potrebou vazopresorickej podpory cirkulácie (Noradrenalin/Dopamin). Na 8. deň hospitalizácie sme na EKG zaznamenali AV-blok 2. stupňa (Wenckebach), bez sprievodnej bradykardie. Zvýšený NT-proBNP spolu s nálezom tekutiny perikardiálne až mediastinálne a intermitentným AV-blokom 2. stupňa poukazovali i na kardiálne postihnutie. Kontrolné CT hrudníka s odstupom 3 dní odhalilo progresiu bronchopneumónie centrálne perihilózne, obojstranného fluidotoraxu, ascitu, edém cholecysty a črevných kľúčiek (Obr. 3). Na odporúčenie infektológa sa antibiotická liečba od 8. dňa hospitalizácie potencovala Linezolidom, ktorý bol pre progresiu pancytopenie na 4. deň z liečby detrahovalý a iniciovala sa liečba Vankomycínom. Pre nález *Acinetobacter baumannii* v materiáli z BAL sa k ATB terapii pridala Colimycín.

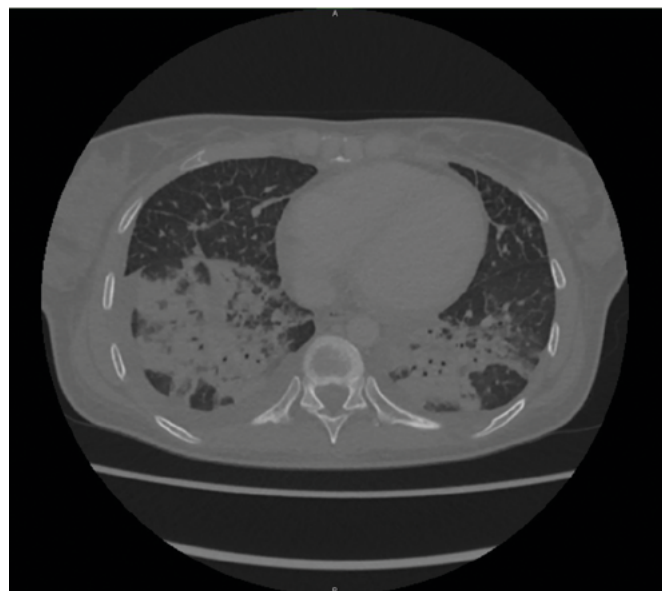
V ďalšom priebehu u pacientky progredovali zápalové parametre (CRP 341 mg/l; prokalcitonín 362,35 ng/ml; IL-6: 22169 ng/l), hyperbilirubinémia (bilirubín celkový 134 μ mol/l) a pancytopenia na ťažký stupeň (Leu: $0,69 \times 10^9/l$; lymf: $0,39 \times 10^9/l$; Hb: 76 g/l; Tr: $20 \times 10^9/l$), čo si vyžiadalo opakovanú substitúciu granulocytovým rastovým faktorom, transfúziami erymás a trombocytárnych koncentrátov. V priebehu celej hospitalizácie u pacientky pretrvávali febrility nad 38 stupňov Celzia s potrebou antipyretickej liečby neprekračujúc odporúčané dávky Paracetamolu (1 000 mg/24 hod.). Na odporúčanie imunológa bol podávaný intravenózne imunoglobulín a imunostimulancia (lyofilizovaný dialyzát leukocytov).

Po 14 dňoch hospitalizácie a multidisciplinárnej intenzívnej komplexnej liečby vrátane vazopresorickej podpory a UPV dochádza u pa-

Obr. 1. RTG hrudníka – akcentovaná bronchovaskulárna kresba v dolnom pľúcnom poli bilaterálne



Obr. 2. CT hrudníka – bilaterálna pleuropneumónia



cientky k exitu na respiračné zlyhanie pri bilaterálnej bronchopneumónii a septicko-toxický šok. Histologické vyšetrenie post mortem preukázalo pozitívitu SARS-CoV-2 v pľúcnom parenchýme. (Obr. 4 a 5). Napriek tomu pacientka nebola zdrojom infekcie pre ostatných pacientov ani zdravotnícky personál, s ktorým bola v kontakte. U pacientky boli celkovo realizované 3 PCR testy – dva zo sterov z nosohltanu a jeden z BAL, dva antigénové a dva protilátkové testy, všetky s negatívnym výsledkom na SARS-CoV-2.

Diskusia

Kazuistika nás upozorňuje na to, že i mladí jedinci s normálnou hmotnosťou môžu byť v čase pandémie COVID-19 ohrození fatálnym rizikom pri spolupôsobení ďalších rizikových faktorov, ako sú napr. pridružené ochorenia alebo imunopresia. V našom prípade išlo o mladú štíhlu pacientku s miernou formou ulceróznej kolitídy v štádiu remisie na chronickej imunopresívnej liečbe Azatioprinom.

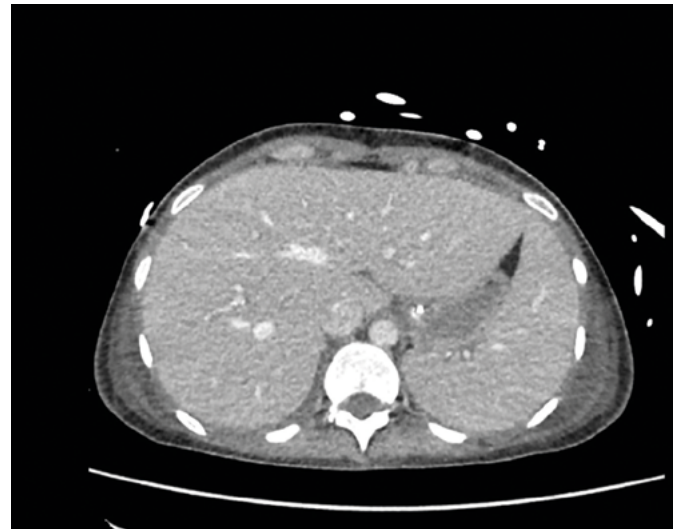
U pacientky sa kumulovalo viacero zdanlivo, z pohľadu mladého človeka, nevýznamných faktorov: imunosupresia, in vitro fertilizácia, hektický životný štýl (práca v logistike). Pacientka mala pozitívnu cestovateľskú anamnézu (Slovinsko) zhruba týždeň pred začiatkom ochorenia. Infekcia vírusom SARS-CoV-2 potencionovaná imunosupresívnou liečbou bola symptomatická, avšak ani opakovanými PCR testami sa ju nepodarilo potvrdiť. PCR testy realizované po dvoch týždňoch trvania choroby boli zrejme vykonané v čase diagnostického okna, kedy sa nezistila prítomnosť vírusu, antigénu ani protilátok. Imunosupresia sa podieľala na prehĺbení závažnosti infekcie. Lymfopénia, vysoké hodnoty CRP, D-diméru, zvýšený prokalcitonín a stredná aktivita transamináz už v čase prijatia do nemocnice poukazovali na indicie rozvíjajúcej sa ťažkej formy infekcie SARS-CoV-2. Vzhľadom na negatívny RTG nález hrudníka ako i sérologický, antigénový a PCR test infektológ nepredpokladal COVID-19 a pacientku odporučil na internú kliniku. Keďže PCR test na SARS-CoV-2 i protilátkový a antigénový test boli negatívne, v prvých 3 dňoch hospitalizácie sa pokračovalo v liečbe Azatioprinom v redukovanej dávke 25 mg denne. Pre perzistenciu febrilného stavu sa na 4. deň Azatioprin detrahoval z liečby. Azatioprin má dokumentované nežiaduce účinky v zmysle cytopénie, ktorú pacientka mala, s významnou progresiou v terminálnych fázach choroby. Pancytopenia indukovaná Azatioprinom bola u našej pacientky potencionovaná myelotoxickým účinkom Linezolidu ako i supresiou vírusovou infekciou SARS-CoV-2.

Ďalším z agravujúcich faktorov bola in vitro fertilizácia (IVF) týždeň pred objavením sa prvých symptómov. V príprave pred IVF bola pacientka zaťažená vysokými dávkami kombinácie estrogénov a gestagénov (Estradiol 3 mg 5 dní, pokračujúc 6 mg denne p. o. a Progesteron 2x 400 mg vaginálne), ktoré z nášho pohľadu boli príčinou mierne zvýšených aminotransferáz už pri prijatí pacientky do nemocnice. U disponovaných jedincov nie je zriedkavosťou hepatotoxické poškodenie pečene indukované estrogénmi a gestagénmi.

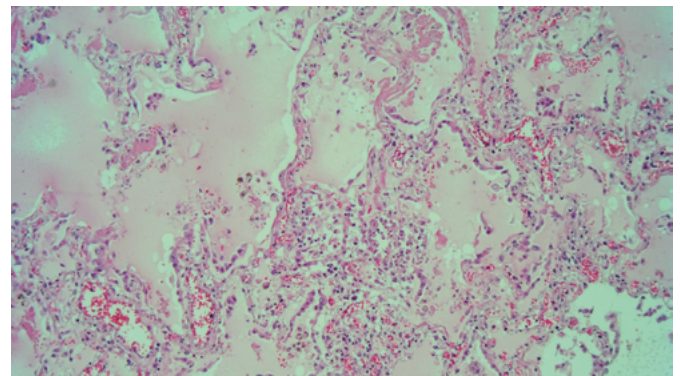
Nepriaznivým faktorom bola u pacientky reakcia na Fluconazol v zmysle pravdepodobnej hepatotoxicity (DILI). Tento bol podávaný prvých 5 dní v dennej dávke 200 mg s pokračovaním 400 mg denne parenterálnou formou. Na 7. deň liečby Fluconazolom došlo u pacientky ku 10-násobnému vzostupu hodnôt aminotransferáz a 4-násobnému vzostupu GMT a bilirubínu s objavením ascitu. I keď je hepatálna toxicita po podaní Fluconazolu zriedkavá, občas sa s ňou v klinickej praxi stretne a je dokladovaná i v Liver-Tox databáze a vo viacerých kazuistikách.

Podľa Šanghajských autorov sa hepatálna dysfunkcia vyskytuje u viac ako 1/3 pacientov s ochorením COVID-19, je spojená s dlhšou dobou hospitalizácie a viaceré štúdie preukazujú ťažší priebeh. K podobným záverom dospela i metaanalýza štúdií pacientov s COVID-19, ktorá zistila abnormality hepatálnych testov – vzostup AST u 33,3% a ALT u 24,1% prípadov. Viaceré štúdie popisali koreláciu medzi závažnosťou COVID-19 a stupňom hepatálnej dysfunkcie (11–15). Šanghajská štúdia popisala u pacientov s hepatálnou dysfunkciou častejšie prítomné vysoké febrility, vyššie hladiny CRP i prokalcitonínu (16), čo sme pozorovali i u našej pacientky. Doposiaľ len jedna štúdia popisala akútne hepatálne zlyhanie pri COVID-19 (17). Avšak najčastejšou príčinou smrti pri COVID-19 je respiračné zlyhanie a sepsa. Jedným z prejavov sepsy je i hypoxické poškodenie pečene a vzostup hepatálnych parametrov so

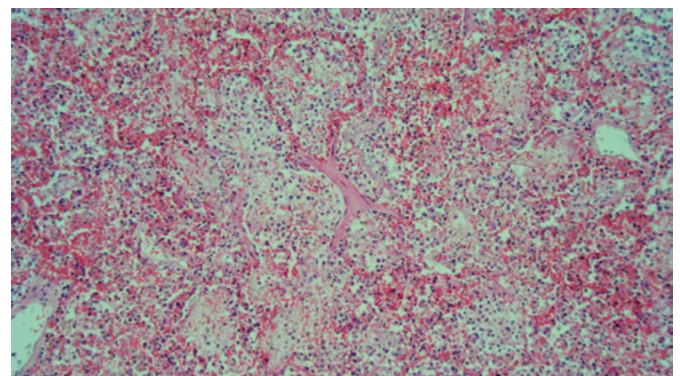
Obr. 3. CT brucha – hepatosplenomegália, difúzny ascites



Obr. 4. Histológia (horný lalok pľúc, HE, 100x) – prevažnú časť alveolárnych priestorov vyplňa edémová tekutina. Prítomný je sýtoeozinofilne farbiaci sa materiál hyalínnych membrán a početné retiazky hyperplastických pneumocytov II. rádu, ktoré sú odlúpené, sú pleomorfné v dôsledku cytotického efektu vírusu



Obr. 5. Histológia (dolný lalok pľúc, HE, 100x) – obraz sekundárnej infekcie a krvácania do pľúcneho parenchýmu, v alveolárnych priestoroch je zachytený najmä zápalový exsudát – početné neutrofilie a hojne nakopené extravazáty erytrocytov



zlyhaním jej funkcií pri prebiehajúcej cytokínovej búrke, čo dokladovali extrémne vysoké hodnoty CRP, prokalcitonínu a v terminálnej fáze i IL-6.

U našej pacientky sa zhoršenie progresie hepatálneho zlyhania prispúvalo do rámca multiorgánového zlyhania. Niektoré kazuistiky preukázali koreláciu medzi lymfopéniou (lymf: < 1,1 × 10⁹/l) a poškodením pečene (18). Lymfopénia sa pozorovala u 63 %–70,3 % pacientov a významná lymfopénia predikovala fatálny priebeh (19). Mierna lymfopénia

prítomná už od začiatku hospitalizácie sa u našej pacientky s priebehom ochorenia prehlbovala a predikovala ťažký priebeh spolu s vysokým vstupným CRP aj D-dimérom. Markerom komplikovaného priebehu je i zvýšená hodnota LDH, ktorá bola vyšetrená v 10. deň hospitalizácie a vysoký IL-6, ktorý dosiahol preterminálne extrémne hodnoty.

Imunosuprimovaní pacienti, pacienti po transplantáciách a s vybranými komorbiditami (obezita, diabetes mellitus) sú ohrození rizikom ťažkého priebehu infekcie COVID-19. Podľa SECURE-IBD databázy bolo infekciou COVID-19 postihnutých 326 pacientov z 32 krajín s maximom (108 pacientov) v USA, z toho 189 pacientov malo Crohnovu chorobu a 135 ulceróznou kolitídou (20). Z uvedeného počtu, 61% pacientov bolo hospitalizovaných, 7% si vyžiadalo UPV a 9% zomrelo. Medzinárodná organizácia pre IBD vydala detailné odporúčanie ohľadom liečby IBD v čase pandémie COVID-19, podľa ktorej sa pri potvrdení infekcie COVID-19 má prerušiť imunosupresívna aj biologická liečba. Včasné prerušenie imunosupresívnej liečby už pri suspekcií na COVID-19 neprineslo v našom prípade úspech.

Nami referovaná pacientka je príkladom simultánnej kumulácie viacerých rizík: cestovanie do rizikovej oblasti, dlhodobá imunopresia pri ulceróznej kolitíde, hepatotoxicita indukovaná pohlavnými hormónmi a akcentovaná podaním Fluconazolu a myelotoxicita potencovaná Linezolidom a vírusovou infekciou. Nešpecifický črevný zápal môžeme pokladať za hlavnú príčinu dysfunkcie črevných buniek, na ktoré naviazaný vírus SARS-CoV-2 spustil cytokínovú búrku so snahou uniknúť imunitnej kontrole. Dokladom výraznej alterácie čreva je i CT nález edému črevných kľučiek.

Naša pacientka nemala potvrdenú COVID-19 infekciu v priebehu celej hospitalizácie napriek opakovane realizovaným odberom na PCR. Príčin nezistenia COVID-19 infekcie môže byť niekoľko. Nekvalitne odobraný materiál z nosa, avšak proti tomu tvrdeniu je odber z bronchoalveolárnej laváže realizovaný špecialistom – pneumológom. Porucha imunitných funkcií v autoimunitnom teréne pri súčasnej imunopresii a snaha vírusu uniknúť imunitnej kontrole boli zrejme príčinou nezistenia vírusu. Pacientka sa dostala do nemocnice až po dvoch týždňoch trvania symptómov, kedy je PCR test už zväčša negatívny a protilátkový test v čase prijatia

do nemocnice ešte nedetekoval protilátky, prišla teda v okne medzi PCR reaktivitou a vytvorením protilátok. Imunosupresívny účinok Azatrioprinu pretrvávajúci i po jeho vysadení bol najpravdepodobnejším dôvodom nepriekazných protilátkových testov. V literatúre sme našli 2 popísané prípady s opakovane negatívnymi PCR testami, bez zjavného vysvetlenia u 32-ročného muža z Číny a 62-ročného Japonca (10, 21). Tieto prípady nie sú ojedinelé. V podobných prípadoch, ak pretrvávajú klinická suspekcia na COVID-19, je potrebné k pacientovi pristupovať s ochrannými pomôckami a opakovane odberať materiál a po 2. týždni trvania ochorenia uprednostniť sérologické testy. U našej pacientky, zrejme z dôvodu pretrvávajúceho efektu imunopresie, protilátková odpoveď nebola priekazná.

Záver

Uvedená kazuistika je námetom na zamyslenie a zvýšenie ostražitosťi pri kumulácii rizikových faktorov aj v prípade mladých osôb s ochorením COVID-19. Imunosupresia môže byť príčinou negatívnych sérologických testov. Myelotoxický vplyv Azatrioprinu potencovaný Linezolidom prispeli ku skresleniu klinického i laboratórneho obrazu. Estrogénovo-gestagénová príprava pred in vitro fertilizáciou zrejme indukovala hepatotoxické poškodenie, prítomné pri prijatí pacientky. Okrem vírusovej infekcie sa na agravácii priebehu ochorenia podieľal Fluconazol hepatotoxickým efektom, ktorý z aspektu vývoja klinického obrazu považujeme za veľmi pravdepodobný. V neposlednom rade, často diskutovaným problémom je tiež kvalita odberu materiálu. Pri dlhšie trvajúcej infekcii (nad 10 dní) a opakovane negatívnych PCR testoch je vhodnejšie použiť sérologický (protilátkový) test.

Nemenej zásadnou je informácia verejnosti, a zvlášť pacientov s akoukoľvek imunopresiou, či onkologickou liečbou, o zvýšenom riziku a možnom ťažšom priebehu prípadnej infekcie COVID-19. Dôležitá je osobná ostražitosť s dodržaním sociálneho dištanču, resp. maximalizácia preventívnych opatrení. Podhodnocovanie závažnosti priebehu COVID-19 v dobe pandémie a znižovanie opatrnosti u mladých ľudí je významným rizikovým faktorom nepriaznivého priebehu aj s možným fatálnym dopadom.

LITERATÚRA

- Hani C, Trieu NH, Saab I et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagnostic and Interventional Imaging* 2020; 101(5): 263-268. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>.
- COVID-19 Situation Dashboard. European Centre for Disease Prevention and Control. [cit. 2020-12-03]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>.
- Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(9): 839-842. <https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0>.
- Feng Z, Yu Q, Yao S et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nat Commun* 2020; 11: 4968. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18786-x>.
- Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323(18): 1843-1844. <https://doi:10.1001/jama.2020.3786>.
- Yang Y, Yang M, Shen C et al. Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections. *medRxiv* 2020. <https://doi:10.1101/2020.02.11.20021493v2>.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients with Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2027-2043. <https://doi:10.1093/cid/ciaa344>.
- Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2020; 9(4): 941. <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (CO-

- VID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277(8): 2251-2261. <https://doi:10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Chen LD, Li H, Ye YM et al. A COVID-19 patient with multiple negative results for PCR assays outside Wuhan, China: a case report. *BMC Infectious Diseases* 2020; 20(517). <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05245-7>.
- Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5>.
- Zhang W, Du RH, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 386-389. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5): 428-430. <https://doi:10.1016/S2468-1253(20)30057-1>.
- Li L, Li S, Xu M et al. Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. *medRxiv* 2020. <https://doi:10.1101/2020.02.28.20028514>.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Fan Z, Chen L, Li J et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020; 18(7): 1561-1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>.
- Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 Presenting as Acute Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2020; 115(6): 941-942. <https://doi:10.14309/ajg.0000000000000660>.
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver Injury in COVID-19: The current evidence. *UEG Journal* 2020; 8(5): 509-519. <https://doi.org/10.1177/2050640620924157>.

19. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–469. <<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>>.

20. Cha M H, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestation of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26(19): 2323–2332. <<https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2323>>.

21. Kanamoto M, Tobe M, Takazawa T et al. COVID-19 with repeated positive test results for SARS-CoV-2 by PCR and then negative test results twice during intensive care: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2020; 14(191). <<https://doi.org/10.1186/s13256-020-02534-2>>.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 2**



Dovolujeme si vás pozvat k on-line kurzu tematicky zaměřenému na závratě. Závratě a poruchy rovnováhy patří k nejčastějším problémům, se kterými se může lékař ve své praxi setkat, a s větším frekvencí závrativých potíží u pacientů narůstá. Proto je tato problematika velmi aktuální nejen pro neurologii, ale také pro všeobecné praktické lékaře či internisty.

Kurz je ohodnocen 3 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

- **Klinický obraz závratí** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Funkce polokruhových kanálků diff. dg. periferního a centrálního vestibulárního syndromu** – MUDr. Michaela Danková
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo – rehabilitace** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Poruchy chůze** – MUDr. Michaela Danková

TERMÍN: únor 2021 – leden 2022
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

DĚLKA KURZU: 140 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 3

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



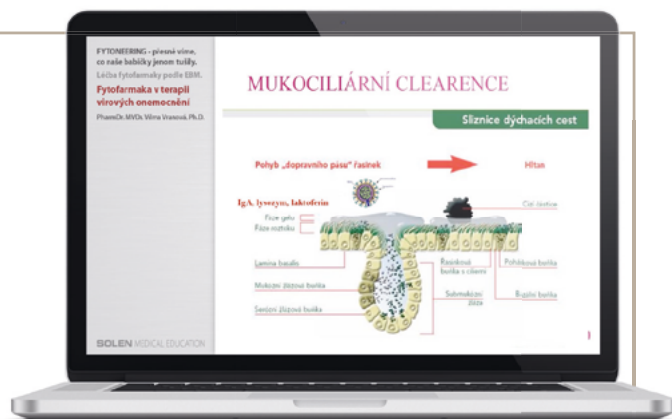
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vzdělávejte se on-line
a získejte kredity

FYTONEERING

přesně víme, co naše babičky jenom tušily

Léčba fytofarmaky podle EBM



PŘEDNÁŠKY

- **Rostliny – stálý zdroj nových léčiv**
PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.
- **Fytofarmaka v terapii virových onemocnění**
PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.
- **Co nového přináší Evropský konsenzus o rinosinuitidě a nosní polypóze 2020 (EPOS 2020)**
MUDr. Pavel Horník
- **Fytofarmaka v terapii kašle**
PharmDr. Kateřina Vašutová
- **Fytofarmaka a zánět**
PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.
- **Fytofarmaka – včasná léčba poruch paměti a příznaků stresu**
MUDr. Sylva Racková, Ph.D.
- **Tinnitus a vertigo z úhlu pohledu RHB lékaře**
MUDr. Miroslav Procházka
- **Fytofarmaka v urologii**
MUDr. Zdeňka Hanzlíková
- **Základy klimakterické medicíny a možné využití Menofemu**
MUDr. Jaroslav Jeníček

TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

prim. MUDr. Michal Jurovčík
Klinika ušní, nosní a krční
2. LF UK a FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 140 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

Kurz je akreditován v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání lékařů 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.

PARTNER



MEDIÁLNÍ
PARTNEŘI

Pediatric
pro praxi

Vnitřní
lékařství

Medicína
pro praxi

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

online.solen.cz →



Překryvný syndrom SLE – ANCA asociovaná vaskulitida

Martina Skácelová¹, Pavel Horák¹, Jana Janková²

¹III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

²Ústav klinické a molekulární patologie, LF UP Olomouc

Výskyt ANCA protilátek bývá u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) popisován asi ve 24–31 % případů, nemají však vztah k distribuci a tíži orgánového postižení u SLE a jejich rutinní monitoring se nedoporučuje. Overlap syndrom systémového lupus erythematoses s ANCA asociovanou vaskulitidou (AAV) bývá popisován zcela vzácně, následující kazuistika pacientky SLE s těžkým postižením ledvin v rámci AAV poukazuje na obtížnou diagnostiku a léčbu tohoto syndromu.

Klíčová slova: ANCA asociovaná vaskulitida, overlap syndrom, systémový lupus erythematoses.

Overlap syndrome SLE – ANCA associated vasculitis

Incidence of ANCA antibodies in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is described in 24–31 %, but they are not related to the distribution and severity of organ involvement in SLE; the routine monitoring is not recommended. Overlap syndrome of systemic lupus erythematosus and ANCA associated vasculitis (AAV) is rare. The difficult diagnosis and treatment of this syndrome is described in this case report of the patient with SLE and severe kidney involvement resulting from AAV.

Key words: ANCA associated vasculitis, overlap syndrome, systemic lupus erythematosus.

Úvod

U pacientů, kteří splňují kritéria jednoho autoimunního onemocnění, může být poměrně často pozorován překryv s dalším onemocněním. U systémového lupus erythematoses (SLE) je popisován překryv s revmatoidní artritidou, někdy také nazývaný jako „rhupus“ (1, 2); v rámci smíšeného onemocnění pojiva jsou pak kromě rysů SLE přítomny i známky systémové sklerodermie a polymyozitidy. Kromě revmatických onemocnění je popisována i koincidence s dalšími autoimunními chorobami, jako např. s autoimunní thyreoiditidou, roztroušenou sklerózou, celiakií, Crohnovou chorobou a podobně. Podle retrospektivní studie dat z registru BVC (Barbara Volcker Center for Women and Rheumatic Disease) mělo 68 % pacientů s diagnostikovaným autoimunním onemocněním splňujícím klasifikační kritéria dané choroby (SLE, Sjögrenův syndrom, antifosfolipidový syndrom, revmatoidní artritida) „čisté onemocnění“, ale u 32 % pacientů se vyskytl překryv s jednou či více dalšími autoimunními chorobami. U pacientů s primární diagnózou SLE se jednalo o 38 % sledované populace, u pacientů se Sjögrenovým syndromem se překryv s dalším autoimunním onemocněním vyskytl dokonce v 52 % případů (3). Asociace SLE s ANCA asociovanou vaskulitidou

(AAV) je vzácná, ve světové literatuře jsou popsány malé soubory pacientů či ojedinělá kazuistická sdělení (4–6).

Kazuistika

Předkládáme kazuistiku 43leté ženy, která byla na revmatologické oddělení počátkem března 2020 přeložena ze spádového interního oddělení pro vysoce suspektní systémový lupus erythematoses s lupusovou nefritidou. Jednalo se o pacientku, která se doposud s ničím neléčila, asi 6 let nebyla u lékaře. Neužívala pravidelně žádnou medikaci, jen občas při teplotě paracetamol. Matka nemocné byla od 58 let věku dialyzována pro renální selhání nejasné etiologie, jinak byla rodinná anamnéza bez pozoruhodností, děti pacientka nemá. Od začátku roku 2020 paní pociťovala celkovou slabost, k večeru mívala subfebrilie kolem 37,1 °C, cítila se unavená a nevykonná. Zvýšeně se zadýchávala při chůzi do kopce nebo do schodů, poslední 3 týdny před přijetím pozorovala otoky dolních končetin ke kolenům. Trpěla nechutenstvím, jedla cca poloviční porce, od počátku roku zhubla asi 10 kg. Praktickým lékařem byla odeslána k přijetí na interní oddělení.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Martina Skácelová, Ph.D., Martina.Skacelova@fnol.cz

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2021; 67(1): 58–61

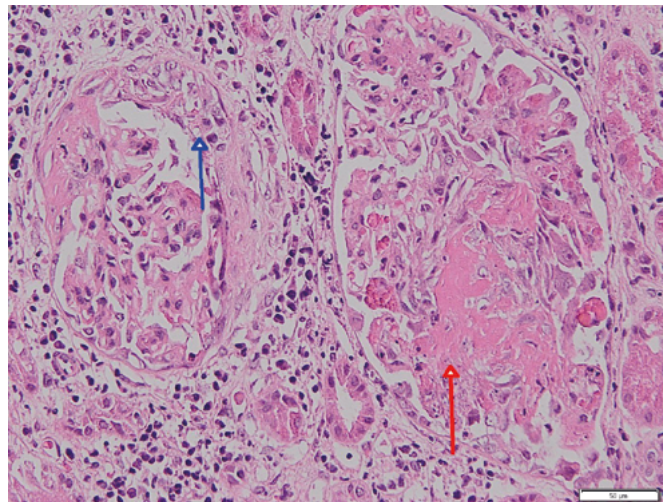
Článek přijat redakcí: 19. 5. 2020

Článek přijat po recenzích: 14. 1. 2021

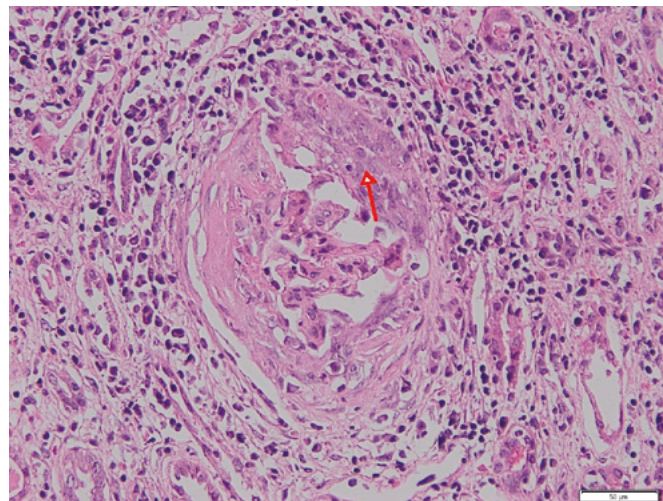
Při příjmu byl nápadný bledý kolorit kůže, která byla bez patologických eflorescencí. Pacientka byla subfebrilní, měla sinusovou tachykardii, hypertenzi se vstupními hodnotami TK 180/90 mm Hg. Byly přítomny těstovité otoky dolních končetin ke kolenům, jinak byl fyzikální nálezh bez pozoruhodností. V laboratorním nálezu při přijetí dominovala významná normocytární anémie s hodnotami hemoglobinu 67 g/l, dále pak renální insuficience s hodnotami urey 11,5 mmol/l a kreatininu 173 μ mol/l, GF 0,52 ml/s/1,73 m². Vstupně byly podány 4 TU erymasy a byl konzultován hematolog vyslovující podezření na mnohočetný myelom, amyloidosu či systémové onemocnění pojiva. Na celotělovém low-dose CT však nebyly nalezeny osteolytické léze, v bioptickém materiálu získaném z biopsie rekta nebyl nalezen amyloid a vyšetření kostní dřeně nesvědčilo pro hematologickou malignitu. Po celou dobu hospitalizace trvaly febrilie až 39 °C, a to zejména v nočních a ranních hodinách, empiricky podaná antibiotika byla bez efektu. Pro progresi dušnosti a otoků dolních končetin byla zahájena diuretická terapie, korigována hypertenze, pro hyperurikemii byl nasazen alopurinol. Vzhledem k proteinurii 1,8 g/24 hodin, zvýšené echogenitě ledvin při USG vyšetření a pozitivitě ANA a anti ds-DNA protilátek vzniklo podezření na lupusovou nefritidu a pacientka byla přeložena k další diagnostice a terapii na naše pracoviště.

Zde při přijetí v klinickém nálezu dominoval celotělový exantém a projevy vaskulitidy na DKK doprovázené otoky po kolena. Laboratorně byla potvrzena progresse renální insuficience (urea 15,4 mmol/l, kreatinin 204 μ mol/l, GF 0,42 ml/s/1,73 m²), těžká hypalbuminemie (19,7 g/l, norma 35–52 g/l), v moči zaznamenána proteinurie, mikroskopická hematurie a pyurie, byla vysoká hladina NT-proBNP a CRP, nevýrazně zvýšená hladina LDH (4,47 μ kat/l, norma 2,25–4,20 μ kat/l). Přetrvávala normocytární anémie, hladina hemoglobinu po předchozí transfuzní terapii dosahovala 97 g/l, počty trombocytů byly v normě (227×10^9 , norma $150–400 \times 10^9$), nově byla přítomna i výraznější lymfopenie $0,52 \times 10^9$ a pozitivita Coombsova testu bez známek aktivní hemolýzy (opakovaně bez záchytu schistocytů v krevních nátěrech, sérové hladiny haptoglobinu a volného hemoglobinu v normě). Pro klinicky zjevnou diagnózu systémového onemocnění pojiva byla zahájena terapie pulzními glukokortikoidy v celkové dávce 3 g, následně pak bylo přistoupeno k provedení biopsie ledviny. Na ultrazvukovém obraze byly ledviny velikosti při horní hranici normy (vpravo 126 \times 48 mm, vlevo 126 \times 54 mm) s vyšší echogenitou edematózního parenchymu. Překvapivě histologický obraz lupusové nefritidě neodpovídal, v nálezu byly přítomny nekrózy glomerulů s celulárními či fibrocelulárními srpkami, části zachovalých glomerulů byly morfologicky prakticky normální, bez jednoznačných proliferativních změn. V imunofluorescenčním vyšetření nebyla nalezena depozita typická pro SLE (v některých glomerulech byly přítomny stopy IgA; IgG a IgM negativní, stopy C1 a C3, stopy kappa řetězců, lambda negativní). Nález dle morfologie a imunofluorescence svědčí pro paucimunní nekrotizující glomerulonefritidu se srpkami a obrazem výrazné tubulointerstiální nefritidy (Obr. 1, 2). Hodnotitelná muskulární arterie nebyla zastižena, v arteriolách byla vyjádřena fibrinoidní nekróza (Obr. 3). Na radiogramu hrudníku se nově objevily retikulonodulární změny plicního parenchymu, spirometrie prokázala středně těžké snížení transfer faktoru, na HRCT plic bylo popsáno

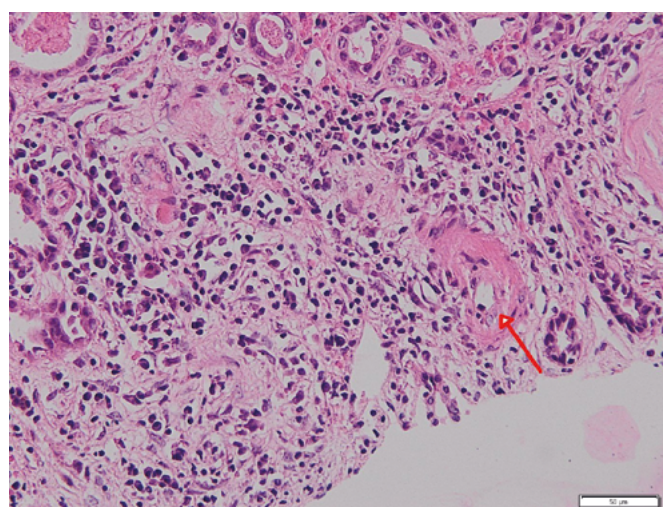
Obr. 1. Glomeruly se segmentální nekrózou (červená šipka) a s celulárním srpkem (modrá šipka); barvení HE



Obr. 2. Glomerulus s celulárním srpkem (červená šipka), v okolí glomerulu je v intersticiu intenzivní zánětlivý infiltrát; barvení HE



Obr. 3. Arteriola s fibrinoidní nekrózou (červená šipka); barvení HE



zesílení interlobulárních sept, dilatace plicních cév a vpravo laterobazálně nevýrazný pruh konsolidace. Byly přítomny i bilaterální pleurální výpotky, při echokardiografickém vyšetření byl přítomen i perikardiální výpotek. Výsledky imunologického vyšetření potvrdily pozitivitu ANA (homogenní typ), vysoké titry anti ds-DNA protilátek > 200 U/ml

(norma 0–20 U/ml), anti ssDNA > 200 U/ml (norma 0–20 U/ml), anti nukleosomálních protilátek > 200 U/ml (norma 0–20 U/ml), vysoké CIK (143 U, norma 0–50 U), konzumpci C3 (0,41 g/l, norma 0,98–1,97 g/l) a C4 (0,07 g/l, norma 0,12–0,40 g/l) složky komplementu. Pozitivní byly i anti Ro a anti La protilátky. Nebylo prokázáno lupus antikoagulans, rovněž tak i antikardiolipinové protilátky byly negativní. Zároveň byla hlášena i pozitivita ANCA protilátek, a to protilátek proti myeloperoxidáze (12,9 U/ml, norma do 5 U/ml). Pacientka tedy splňuje klasifikační kritéria EULAR/ACR z r. 2019 pro SLE (7, 8), rovněž tak je však jednoznačná i diagnóza ANCA asociované vaskulitidy s postižením ledvin s rychle progresující pauciimunní nekrotizující glomerulonefritidou se srpkou. Bylo pokračováno v terapii vysokými dávkami glukokortikoidů, po ukončení pulzní terapie byla převedena na perorální podání s postupnou redukcí dávek. Vzhledem k závažnému postižení ledvin byla zahájena indukční léčba pulzy cyklofosfamidu v dávce 15 mg/kg v měsíčních intervalech, zahájena terapie hydroxychlorochinem v dávce 400 mg denně. Pro progresi nefrotického syndromu byly podány infuze s albuminem a furosemidem a ACE-inhibitor. Pacientka byla ve stabilizovaném stavu propuštěna, postupně absolvovala celkem 6 pulzů cyklofosfamidu, po ukončení indukční terapie byla nasazena udržovací terapie mykofenolátem mofetilem v dávce 2 g denně. Při poslední ambulanci kontrole v lednu 2021 je pacientka nadále stabilizovaná, kromě větší únavnosti bez klinických potíží, laboratorní nálezy jsou stacionární, bez progresu.

Diskuze

Systémový lupus erytematodes je autoimunní zánětlivé onemocnění, které je často charakterizované multiorgánovým postižením. U pacientů nacházíme celé spektrum orgánově nespecifických autoprotilátek, výskyt ANCA protilátek je u SLE poměrně častý, jejich přítomnost byla zaznamenána až u 24–31 % pacientů; v jedné ze studií u pacientů s biopticky verifikovanou lupusovou nefritidou byly ANCA protilátky přítomny dokonce u 37,3 % pacientů, a to s predominancí pANCA (54,5 %), ve všech případech byla zároveň přítomna i pozitivita ANA (9, 10, 11). Malá retrospektivní studie u 23 pacientů s proliferativní lupusovou nefritidou prokázala u 91 % pacientů vyšší hladiny pANCA protilátek již 1–4 roky před diagnózou ve srovnání s pacienty se SLE bez lupusové nefritidy (12).

Rutinní testování ANCA se však u pacientů se SLE nedoporučuje, nemají žádný význam v diagnostice SLE, jejich titry nekorelují významně s distribucí a tíží orgánového poškození a rovněž tak nebyla ani prokázána asociace mezi titrem ANCA protilátek a aktivitou onemocnění. Data z recentní retrospektivní studie sledující 283 pacientů s lupusovou nefritidou, z nichž bylo 36 ANCA pozitivních, prokazují vyšší titry anti dsDNA protilátek, nižší hladiny sérového hemoglobinu a horší renální funkce u ANCA pozitivních jedinců. Tito také méně často než ANCA negativní pacienti dosahují remise onemocnění (76,1 % vs. 69,4 %, $p < 0,001$). ANCA pozitivita byla navíc nezávislým rizikovým faktorem úmrtí těchto pacientů (13). Pozitivita ANCA protilátek tedy může do jisté míry predikovat horší průběh lupusové nefritidy a zvyšovat riziko jejího rozvoje.

ANCA asociované vaskulitidy tvoří skupinu systémových vaskulitid postihujících malé a střední cévy. Klinicky rozlišujeme tři základní typy –

granulomatózu s polyangiitidou (dříve známa jako Wegenerova granulomatóza), mikroskopickou polyangiitidu a eosinofilní granulomatózu s polyangiitidou (dříve známa jako syndrom Churgův-Straussové). Jak již název napovídá, pro tuto skupinu chorob je typická pozitivita protilátek, které jsou namířeny proti cytoplazmatickým proteinům neutrofilních leukocytů (antineutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), nejčastěji proti myeloperoxidáze (MPO) a proteináze 3 (PR3). Pro PR3-ANCA je charakteristická cytoplazmatická fluorescence neutrofilů (cANCA), jsou přítomny u 85–95 % pacientů s granulomatózou s polyangiitidou, pro MPO-ANCA je charakteristický perinukleární typ fluorescence (pANCA), jejich přítomnost je typická pro onemocnění mikroskopickou polyangiitidou (70 %) a eosinofilní granulomatózou s polyangiitidou (40–50 % případů) (14, 15). ANCA protilátky se mohou kromě AAV a dalších revmatických chorob vyskytovat i u dalších onemocnění, jako např. IBD či u některých infekčních onemocnění (TBC, endokarditidy)

Systémový lupus erytematodes i ANCA asociované vaskulitidy jsou relativně vzácná onemocnění, jejich vzájemná koincidence je popisována vzácně. Pacienti se SLE/AAV overlap syndromem jsou převážně ženy, nejčastějšími manifestacemi jsou kloubní, kožní a renální postižení, vaskulitida nejčastěji probíhá pod obrazem mikroskopické polyangiitidy (16). Ve velkém souboru pacientů se SLE a AAV, kteří měli mezi lety 1995–2014 provedenu renální biopsii, bylo celkem 8 pacientů s overlap syndromem SLE/AAV. Ve všech případech se jednalo o ženy, AAV se vyskytla jak před diagnózou SLE ($n = 3$), tak i po diagnóze SLE ($n = 3$), ve dvou případech byl výskyt současný, stejně jako u naší pacientky. Všichni pacienti měli prokázanou pozitivitu ANA protilátek, u 7 z nich byla přítomna pozitivita pANCA protilátek, 5 pacientů mělo biopticky prokázanou pauciimunní glomerulonefritidu, ve třech případech byla přítomna lupusová nefritida (II. a IV. typu). Kromě těchto pacientů bylo systematickým studiem literatury nalezeno dalších 31 pacientů s overlap syndromem SLE/AAV, jejichž charakteristika byla obdobná (4). I v dalších kazuistických sděleních pak bylo u pacientů s překryvným syndromem SLE/AAV popisováno téměř vždy postižení ledvin buď lupusovou nefritidou či pauciimunní glomerulonefritidou (17), často v kombinaci s postižením plic (18), těžkým kožním postižením (19) nebo s hematologickým postižením (trombotická trombocytopenická purpura) (6).

Terapie těchto stavů se řídí doporučeními pro léčbu systémového lupus erytematodes (20) a pro léčbu ANCA asociovaných vaskulitid (21), vždy je nutno brát v potaz nejzávažnější typ orgánového postižení. Léčba se rozděluje na fázi indukční směřující k navození kompletní či parciální remise choroby a léčbu udržovací charakterizovanou méně agresivní imunosupresí. Specifickou situací pak představuje léčba relapsu aktivity nemoci. U obou chorob hraje stále významnou roli v indukční terapii podání intravenózního cyklofosfamidu, v případě AAV je jeho registrovanou alternativou podání rituximabu, zatímco u SLE představuje rituximab léčbu „off label“ podávanou při selhání klasické imunosuprese. I z těchto důvodů padla volba terapie v prezentované kazuistice na osvědčený cyklofosfamid. Neléčené nebo pozdě léčené onemocnění má vysokou morbiditu a mortalitu, pacienti mají zvýšené riziko kardiovaskulárních chorob, sekundárních infekčních komplikací a rozvoje malignit.

Prezentovanou kazuistikou vzácného overlap syndromu SLE/AAV, v tomto případě s dominujícím renálním postižením charakteru rychle progredující glomerulonefritidy, chceme poukázat na složitou diagnostiku tohoto vzácného překryvného syndromu. První příznaky choroby a výsledky laboratorních vyšetření svědčily spíše pro možnost systémového lupus erythematoses, konkomitantní diagnóza ANCA asociované vaskulitidy byla překvapením. Je však nutno vždy na možnost

překryvného syndromu myslet, správná diagnostika těchto složitých stavů může ovlivnit léčebný přístup, byť v tomto prezentovaném případě se léčba obou stavů v této fázi zásadně neliší.

Podpořeno grantem IGA_LF_2020-05 a projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepčního rozvoje výzkumné organizace (FNOL-00098892)

LITERATURA

- Devrimel G, Serdaroglu Beyazal M. Three Case Reports of Rhus Syndrome: An Overlap Syndrome of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Rheumatol.* 2018;2018:6194738. Published 2018 Jan 21. doi: 10.1155/2018/6194738
- AlFadhli S, Nizam R. Rhus: a crosswalk between lupus and rheumatoid arthritis. *OA Arthritis.* 2014; 2(1): p. 3.
- Lockshin MD, Levine AB, Erkan D. Patients with overlap autoimmune disease differ from those with 'pure' disease. *Lupus Science & Medicine* 2015; 2: e000084. doi: 10.1136/lupus-2015-000084.
- Jarro PA, Chiche L, Hervier B et al. Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome in Patients With Biopsy-Proven Glomerulonephritis. *Medicine (Baltimore).*2016; 95(22): e3748. doi: 10.1097/MD.0000000000003748.
- Hervier B, Hamidou M, Haroche J et al. Systemic lupus erythematosus associated with ANCA-associated vasculitis: an overlapping syndrome? *Rheumatol Int.* 2012 Oct; 32(10): 3285-3290. Epub 2011 Jul 30.
- Farshad S, Kanaan C, Savedchuk S et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with Acute Nephritis, Antineutrophil Cytoplasmic Antibody- (ANCA-) Associated Vasculitis, and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP): A Rare Case Report with Literature Review. *Case Rep Rheumatol.* 2019 Dec 14; 2019: 8750306. doi: 10.1155/2019/8750306. eCollection 2019.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(8): 2677-2686. doi: 10.1002/art.34473.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71(9): 1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6.
- Merkel PA, Polisson RP, Chang Y et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Ann Intern Med.* 1997; 126(11): 866-873.
- Fauzi AR, Kong NC, Chua MK et al. Antibodies in systemic lupus antineutrophil cytoplasmic erythematosus: prevalence, disease activity correlations and organ system associations. *Med J Malaysia.* 2004; 59(3): 372-377.
- Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52: 533-537.
- Olson SW, Lee JJ, Poirier M et al. Anti-Myeloperoxidase Antibodies Associate with Future Proliferative Lupus Nephritis. *Autoimmune, DiS.* 2017; 2017: 1872846. doi: 10.1155/2017/1872846. Epub 2017 Dec 24.
- Wang S, Shang J, Xiao J et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with positive antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ren Fail.* 2020; 42(1): 244-254. doi: 10.1080/0886022X.2020.1735416.
- Koh JH, Kemna MJ, Cohen Tervaert JW et al. Can an increase in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody titer predict relapses in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis? *Arthritis Rheum* 2016; 68: 1571-1573.
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 71. Published 2020 Aug 27. doi:10.1038/s41572-020-0204-y
- Jesmin T, Roy RR, Anjum MF, Akter M. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: an overlapping syndrome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2017; 16(3): 6-8. doi: 10.9790/0853-1603050608.
- Farah RI, Shahin NA, Alawneh M, Adwan M. Rapidly progressive glomerulonephritis due to systemic lupus erythematosus and ANCA-associated vasculitis overlap. *Lupus.* 2020; 29(8): 983-986.
- Itikyala S, Pattanaik D, Raza S. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis (AAV) Overlap Syndrome: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Rheumatol.* 2019; 2019: 5013904. doi: 10.1155/2019/5013904. eCollection 2019.
- Curtiss P, Liebman T, Khorolsky C, Brinster N, Beasley J, Lo Sicco K. Systemic lupus erythematosus and antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: an emerging overlap syndrome with cutaneous manifestations.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78: 736-745.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM et al EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75: 1583-1594.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2021

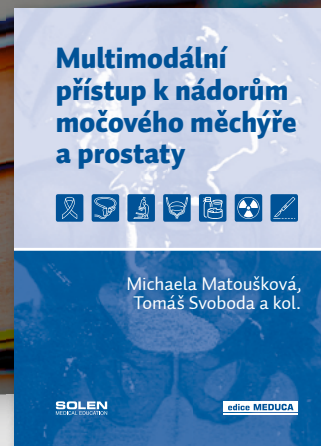
2

- Hlavní téma: Gastroenterologie
- Aktuální pohled na možnosti diagnostiky a léčby diabetu typu LADA
- Reumatoidná artritida a poruchy metabolismu
- Glukagon v léčbě hypoglykemie
- Nefarmakologická léčba dny

▼
VYJDE
V DUBNU

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

Vydáme knihu i vám



Kniha EKG v klinické praxi autorského kolektivu Číhalík Č., Táborský M. získala v kategorii monografie **Cenu děkana LF UP** za významnou publikační činnost za rok 2013 a **2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.**

Kniha Multimodální přístup k nádorům močového měchýře a prostaty Matouškové M., Svobody T. a kolektivu získala **Cenu České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017** a také **1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017** v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“ (v rozsahu min. 50 stran, s ISBN).



ZKOORDINUJEME VEŠKERÉ **REDAKČNÍ PRÁCE**, PRECIZNĚ ZPRACUJEME DODANÉ TEXTY (jazykové, typografické a autorské korektury)



PŘIPRAVÍME KOMPLETNÍ **GRAFICKÉ NÁVRHY** A SAZBU včetně zpracování obrazové dokumentace a tabulek



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



VAŠI KNIHU **BUDEME INTENZIVNĚ PROPAGOVAT** V ČASOPISECH A NA KONGRESECH SPOLEČNOSTI SOLEN I NA JINÝCH OBOROVÝCH AKCÍCH



UMOŽNÍME **PRODEJ** KNIHY V NAŠEM E-SHOPU



Komentáře k analýze složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Jiří Slíva, Debora Karetová

Laboratorní analýza léčivého přípravku Diozen potvrdila složení flavonoidní směsi

Úvod

V léčbě chronické žilní nedostatečnosti a stejně tak i v léčbě hemoroidů se již řadu let bohatě uplatňují flavonoidy s příznivým ovlivněním struktury a funkce žilní stěny. Průkaz jejich terapeutické účinnosti lze dnes považovat za dostatečně podložený jak vlastní klinickou empirií, tak i relevantními klinickými studiemi s kvalitní metodikou i metaanalýzami. To je ostatně důvodem, proč jsou mnohé z těchto látek zmiňovány i ve stávajících doporučených postupech danou problematikou se zabývajících, a to jak českých, tak i zahraničních.

Pravděpodobně nejčastěji pojednávanou látkou je diosmin, o jehož oblíbenosti svědčí více než 600 publikací indexovaných v databázi Medline. Evropským lékopisem je definován jako směs flavonoidů, přičemž připouští přesně definovaný obsah samotného diosminu a ostatních flavonoidů. Diosmin jako takový musí splňovat minimálně 91,5% čistotu, avšak i další obsažené flavonoidy mají své limity. Nejčastěji uváděným je hesperidin (max. 4 %); dalšími jsou isorhoifolin a linarin (max. 3 % každé), diosmetin (max. 2 %), 6-iododiosmin (max. 0,6 %) a acetoisovanillon (max. 0,5 %) (1).

Vedle složení konkrétního léčivého přípravku je důležitá rovněž správně zvolená léková forma zajišťující dostatečné vstřebání, tj. základní předpoklad finálního terapeutického účinku. V klinických studiích i meta-analýzách proto selhává účinnost nemikronizované formy diosminu, zatímco flavonoidy v mikronizované formě mají tuto účinnost opakovaně prokazovánu.

Do uvedeném kontextu tak více než jen okrajově zapadá stávající více či méně plamenné diskuse stran superiority toho či onoho léčivého přípravku s obsahem mikronizovaného diosminu. Jak již bylo uvedeno výše, tento je jasně definován právě Evropským lékopisem, tj. je uvedeno i možné kvalitativně-quantitativní složení. Je tedy zřejmé, že přípravek Diozen, který je jedním z dnes nabízených léčivých přípravků s obsahem mikronizovaného diosminu jakožto účinné látky, kromě diosminu obsahuje právě i další mikronizované flavonoidy, v čele s hesperidinem.

Skutečné složení přípravku Diozen

Odpovědí, zda je dané konstatování pouhou floskulí nebo skutečností, budiž výsledky recentně provedené analýzy léčivého přípravku Diozen (Zentiva) Státním ústavem pro kontrolu léčiv certifikovanou společností

Quinta-Analytica. Zmíněný léčivý přípravek má ve svém SPC (Souhrn údajů o přípravku) jako účinnou látku uvedeno *Diosminum micronisatum* 500 mg. Zavedává tak předpoklad, že přípravek obsahuje jen a právě syntetizovaný diosmin. Cílem zmíněné analýzy tak bylo především demonstrovat skutečné složení, tj. jasně definovat i přítomnost jiných flavonoidů a verifikovat, že je plně v souladu s Evropským lékopisem. Současně je takové složení prezentováno jako účinné ve stávajících doporučených terapeutických postupech.

K analýze byla využita vysoce citlivá a plně validovaná metoda ultra-vysoce výkonné kapalinové chromatografie (UHPLC). Provedeny byly vždy dvě paralelní přípravy vzorků náhodně zvolené šarže. Výsledky zachycuje tabulka a obrázek níže – viz Výběr informací a výsledků z laboratorního protokolu (2).

Diskuze a závěr

Analýza léčivého přípravku Diozen potvrdila, že vedle diosminu obsahuje i jiné flavonoidy (hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin), a sice v kvantitativním souladu s výše zmiňovaným Evropským lékopisem. Oproti referenčnímu přípravku obsahoval více primárně účinného diosminu i jeho aktivního metabolitu diosmetinu. Veškeré zjištěné substance splňovaly požadované limity a byly plně v souladu s Evropským lékopisem. Jestliže by se měl k lékopisu vztahovat i referenční přípravek, pak by tento výrazně limit hesperidinu překročil. Je známo, že diosmin je modifikovaný hesperidin (tj. je získáván procesem dehydrogenace z hesperidinu) a oba mají velmi podobný farmakologický účinek. Žádná relevantní data nalezená v publikované odborné literatuře nenaznačují aditivní nebo synergický účinek hesperidinu na diosmin, jakkoliv je předpokládán přínos všech obsažených flavonoidů.

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

LITERATURA

1. European Pharmacopoeia. Diosmin. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&e-source=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjFiebUjK_jAhVJSsAKHQctCK4QFjAAegQIA-RAC&url=http%3A%2F%2Fcdn.zhitiren.com%2Fuploads%2F1513840228%2FDiosmin_test_EP8.3.docx&usg=AOvVaw2HacGDz5zRMfZPZv5NicHm,4297-4298,22-1-2016.
2. Boublik M, Hoplicek L. Adoption of UHPLC method and evaluation of flavonoid mixture composition in Diozen 500 mg tablets. ANALYTICAL STUDY REPORT 2020; ASR-R-ZEN-GEN-021 A-20. 01.

ANALYTICAL STUDY REPORT**Výběr informací a výsledků z laboratorního protokolu***

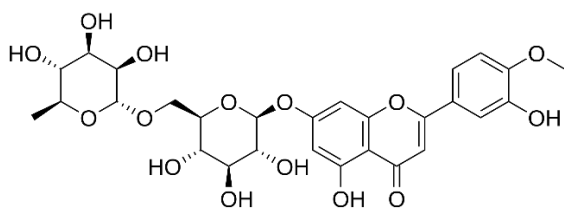
Analýza složení směsi flavonoidů v tabletách Diozen 500 mg metodou UHPLC

Číslo reportu: ASR-R-ZEN-GEN-021A-20.01

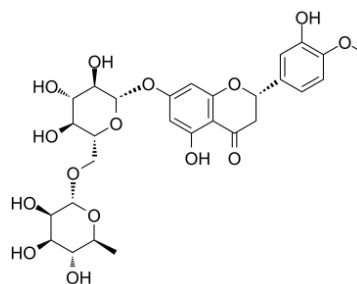
Datum vydání: 11. 12. 2020

Datum zadání: 19. 11. 2020

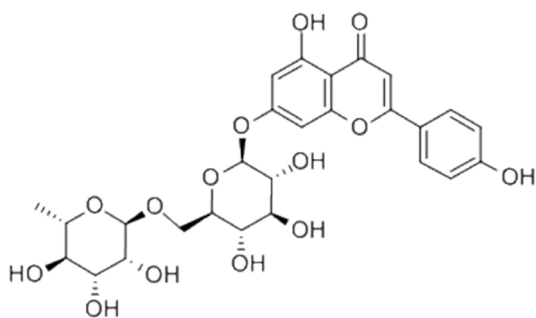
Kód projektu: ZEN-GEN-033

Struktury měřených flavonoidů

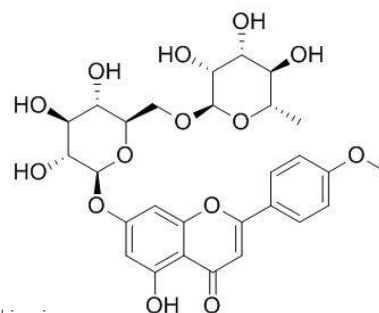
Diosmin $C_{28}H_{32}O_{15}$
Mw = 608.6 g/mol



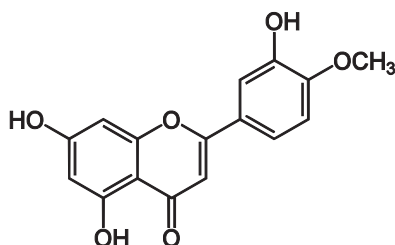
Hesperidin $C_{28}H_{34}O_{15}$
Mw = 610.2 g/mol



Isorhoifolin
 $C_{27}H_{30}O_{14}$
Mw = 578.5 g/mol



Linarin
 $C_{28}H_{32}O_{14}$
Mw = 592.5 g/mol



Diosmetin
 $C_{16}H_{12}O_6$
Mw = 300.3 g/mol

Vzorky a standardy

- Diosmin CRS, šarže: 7.0, Quinta kód: R1994/20; purity 87.7 %
- Hesperidin, šarže: LRAC5710, Quinta kód: R1974/20; purity 92.1 %
- Diozen 500 mg tablety, šarže: 75 27 29, Quinta kód: R1985/20; exp. 11/2022
- Diozen 500 mg tablety, šarže: 75 20 29, Quinta kód: R1986/20; exp. 05/2022

Materiál a metody

- Agilent Technologies 1290 infinity UHPLC system with column thermostat and UV detector with injector capable of 1 μ L injection volume
- analytical column: Acquity CSH C18, 1.7 μ m, 100 \times 2.1 mm (Waters)
- analytical balance capable of reading to at least 0.01 mg
- ultrasonic bath
- laboratory centrifuge

Chromatografický systém

Analytical column: Acquity CSH C18, 1.7 μ m, 100 \times 2.1 mm (Waters)

Guard column (optional): Guard column Acquity CSH or compatible

Flow: 0.3 mL/min

Column temperature: 40 $^{\circ}$ C

Autosampler temperature: 25 $^{\circ}$ C

Injection volume: 1.0 μ L

Detection wavelength: 283 nm

Detector scanning rate: \geq 5 Hz

Total run time: 20 minutes

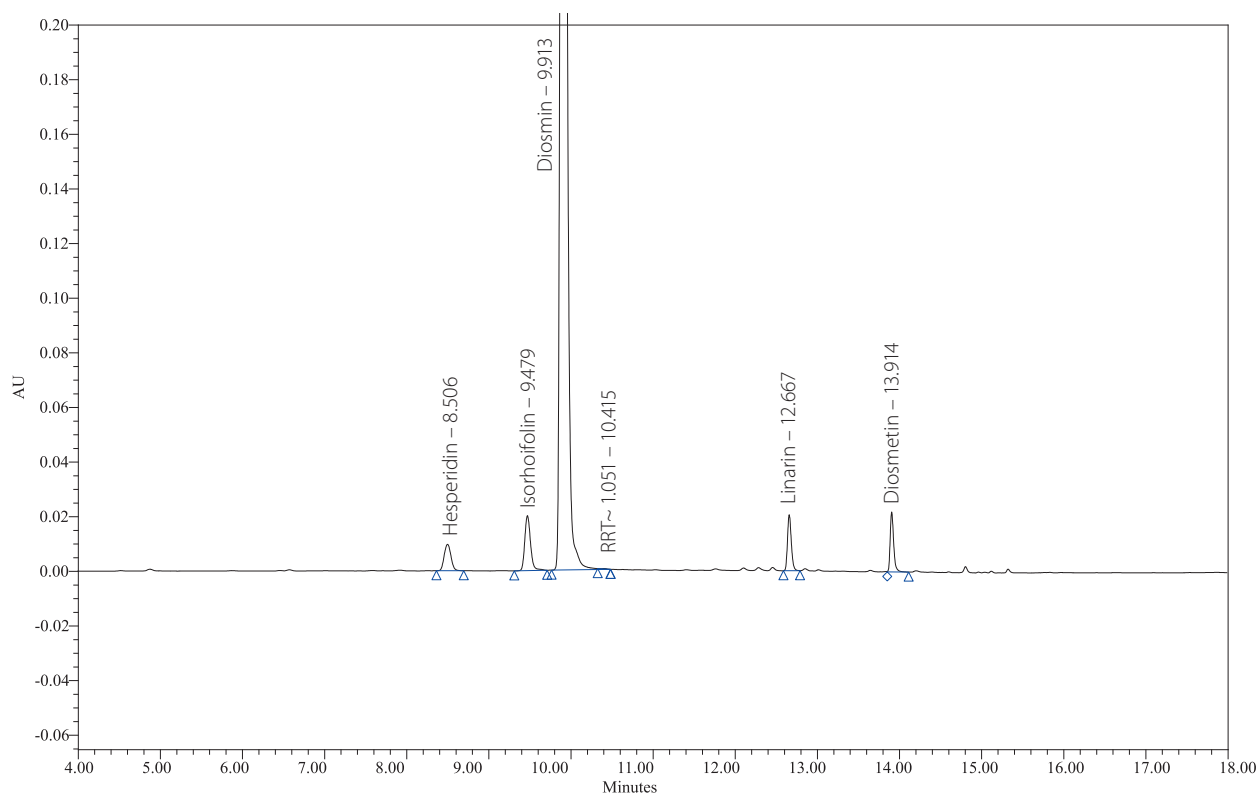
Mobile phase A: 10 mM $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, pH = 2.3

Mobile phase B: methanol

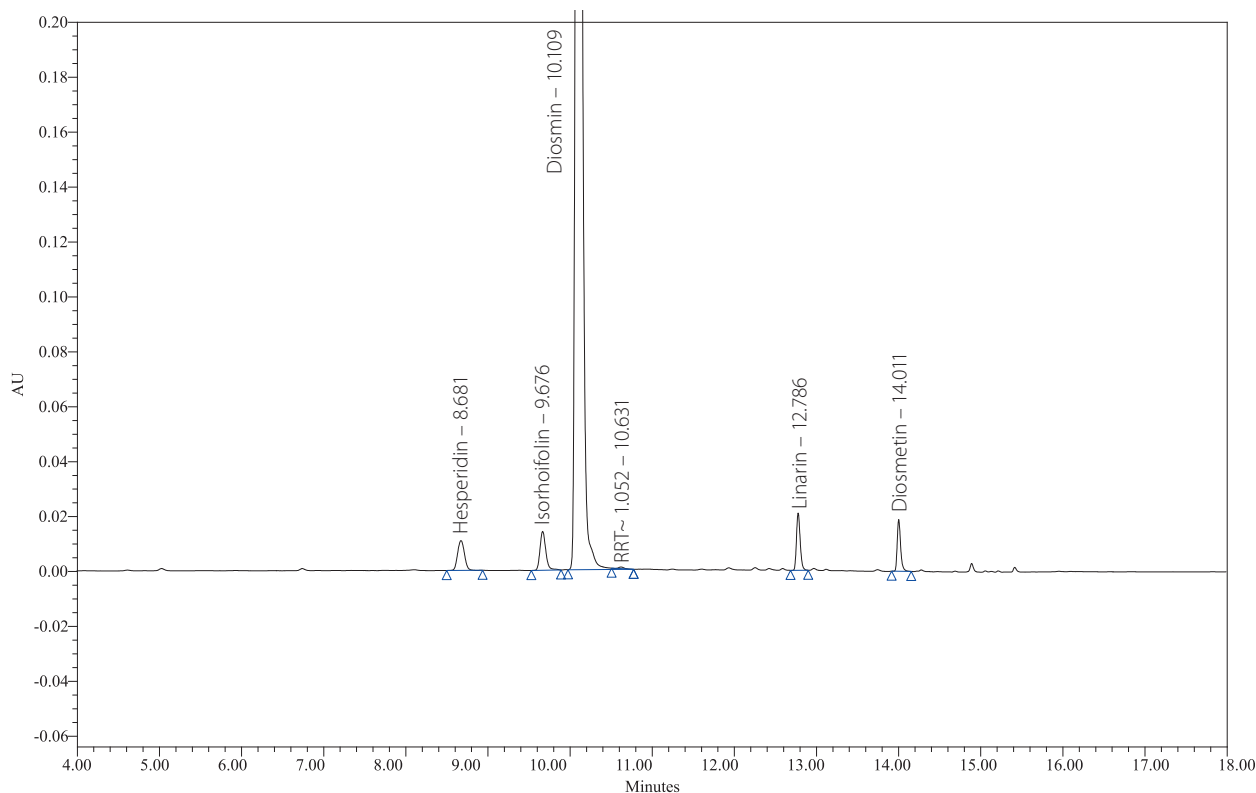
Výsledky složení tablet Diozen 500 mg (kvantitativně-kvalitativní složení přípravku)

Šarže č.	Quinta č.	Obsah (mg/tbl)				
		Diosmin	Hesperidin	Isorhoifolin	Linarin	Diosmetin
75 27 29	R1985/20	458.44	8.02	14.44	9.68	9.43
75 20 29	R1986/20	462.38	9.39	10.30	9.75	8.18

Chromatografický záznam složení tablety Diozen 500 mg (šarže č. 75 27 29)



Chromatografický záznam složení tablety Diozen 500 mg (šarže č. 75 20 29)



LEGENDA:

*výběr informací z protokolu ASR-R-ZEN-GEN-021A-20.01 (Quinta-Analytica)

UHPLC: druh vysokoúčinné kapalinové chromatografie

AU: signál detektoru (absorbance)

Venofarmaka s flavonoidy základem léčby chronického žilního onemocnění

Flavonoidy jsou biologicky velmi aktivní skupinou více než pět tisíc různých molekul rostlinné povahy. Zajišťují přirozenou ochranu funkce enzymů, vitaminů a dalších látek kontrolujících metabolismus. V potravě se vyskytují ve formě glykonu, absorbují se enterocyty po hydrolyze na aglykon. Diosmin je hydrolyzován na diosmetin, resp. hesperidin na hesperetin. Díky variabilní absorpci flavonoidů je k zajištění standardní dostupnosti nutná mikronizace. Mechanismus jejich působení je dán zakotvením do buněčných membrán, kde ovlivňují funkci membránových proteinů (enzymů, receptorů apod.). Významná je též úloha v kontrole exprese genů ovlivňujících obranné a reparační pochody. Z ovlivnění řady složek zánětlivého děje vyplývá jejich klinický význam. Dominantním klinickým účinkem je stabilizace

žilní stěny a pozitivní vliv na intersticiální děje. Která složka v účinku – tedy který flavonoid v tomto pochodu dominuje, nelze říci. Validní klinické studie byly prováděny vždy se směsí flavonoidů v rámci mikronizované flavonoidní frakce obsahující řadu složek (diosmin, hesperidin, linarin, isorhoifolin a diosmetin). Pro ně byl dobře doložen klinický účinek na ústup subjektivních příznaků, zlepšení kvality života a rychlejší hojení defektů (úroveň indikace 1 B v rámci mezinárodních doporučení). Otázkou velmi diskutovanou v současnosti je, jestli další na trh přicházející přípravky s obdobným složením jako MPFF mají stejné klinické účinky.

doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

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

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 1

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Kristýna Javůrková

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 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 Léč.

Časopis je indexován v:

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



Stacyl

kyselina acetylsalicylová

Prevence
je půl zdraví



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

Zkrácená informace o přípravku Stacyl 100 mg, enterosolventní tablety

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

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

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

STADA

Vnitřní lékařství

E-1

2021
ROČNÍK 67



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Diagnostické hospitalizácie pred zaradením pacienta na čakaciu listinu pre transplantáciu obličky

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma?

Komplexní interdisciplinární pohled na návrat ke sportu po prodělání infekce covid-19

Úskalí řešení problémů polymedikace

Taxánmi-indukovaná polyneuropatia – aktuálne možnosti predikcie a manažmentu

DIFENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Horečka nejasného původu

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / REVIEW ARTICLES

Diagnostické hospitalizácie pred zaradením pacienta na čakaciu listinu pre transplantáciu obličky

Diagnostic hospitalizations before patient inclusion on the waiting list for kidney transplantation

Monika Beliančinová, Karol Graňákl, Matej Vnučák, Petra Skálová, Ľudovít Laca, Marián Mokáč, Ivana Dedinská - - - - - E4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma?

Je autoimunitní pankreatitida rizikovým faktorem adenokarcinomu pankreatu?

Lumír Kunovský, Petr Dítě, Martin Blaho, Jana Dvořáčková, Magdalena Uvírová, Marie Přecechtělová, Petr Jabandžiev, Hana Mašková

Bohuslav Kianička, Pavel Janeček, Michal Eid, Arnošt Martínek - - - - - E9

Komplexní interdisciplinární pohled na návrat ke sportu po prodělání infekce covid-19

A comprehensive interdisciplinary view at the Return to Sport after COVID-19 infection

Filip Hrdlička, Jaroslav Větvička, Vendula Bendová, Jiří Beran, Bohuslav Bunganič, Petr Krejčí st., Lumír Kroček, Václav Monhart, Jan Mühlfeit,

Přemysl Rákosník, Pavel Stejskal, Michal Šafář, Josef Veselka, Libor Vítek - - - - - E14

Úskalí řešení problémů polymedikace

Pitfalls of solving polypharmacy problems

Štefan Alušik, Zoltán Paluch - - - - - E22

Taxámi-indukovaná polyneuropatia – aktuálne možnosti predikcie a manažmentu

Taxane-induced polyneuropathy – current possibilities of prediction and management

Magdaléna Jablonická, Lucia Žideková, Beáta Mladosičiová - - - - - E26

DIFENCIÁLNE-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Horečka nejasného pôvodu

Fever of unknown origin

Vyacheslav Grebenyuk, Olga Kryštůfková, Monika Gregová, Magdalena Sokalská-Jurkiewicz, Renata Steinbauerová, Marie Sukovská,

Lubica Gahérová, Ivana Zubatá, Jana Gregorová, Lucia Kaliská, Hana Roháčková, Milan Trojáněk - - - - - E32

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Nutriční podpora v časně fázi kritického stavu – zaostřeno na množství energie a bílkovin

Nutritional support in the early stage of critical illness – focused on energy and protein intake

Roman Kula, Roman Kula jr, Daniela Charwátová, Tatiana Sušková - - - - - E43

MEDICÍNA A PRÁVO / MEDICINE AND LAW

Kompetence pacienta a informovaný souhlas

Competence and informed consent

Adam Doležal, Tomáš Doležal - - - - - E49

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, má jubileum

Prof. Jiří Vítovec, MD, CSc., FESC, celebrates his birthday

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC - - - - - E56

Jubileum prof. MUDr. Vlastimila Ščudly, CSc.

Prof. Vlastimil Ščudla, MD, CSc., celebrates his birthday

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc. - - - - - E58



19. kongres Medicíny pro praxi ON-LINE

**22.–23. 4. 2021
OLOMOUC**

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

- všeobecní praktičtí lékaři

ODBORNÝ GARANT AKCE

- prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

ZÁŠTITA

- II. interní klinika FN u sv. Anny Brno

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 15. 3. 2021: **600 Kč**
- při registraci od 16. 3. 2021: **800 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

POŘADATEL A KONTAKT

- SOLEN, s. r. o., a časopis Medicína pro praxi
- Ing. Lucie Zlámalová,
+ 420 733 111 013, zlamalova@solen.cz

**REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE:
na www.kongresmediciny.cz**



**LETOS K VIDĚNÍ ODKUDKOLIV,
KDE BUDETE ON-LINE**

Kongres pro praktické lékaře Medicína pro praxi v Olomouci má již svoji tradici, nicméně vzhledem ke stále komplikované pandemické situaci **bude tento ročník realizován jako on-line stream**. Věříme, že odborný program účastníky uspokojí, i přes to, že setkávání na kongresech je obtížně nahraditelné. Program bude vysílán živě a posluchači budou mít samozřejmě možnost interakce s přednášejícími pomocí zasílání dotazů. Přednášky budou po oba dny probíhat v odpoledních hodinách.

Výhodou této formy kongresu bude také možnost účasti více lékařů i ze vzdálenějších částí republiky a to, že přednášky bude možné zhlédnout i později – postupně, v časech, které budou účastníkům vyhovovat.

Kredity do systému celoživotního vzdělávání ČLK můžete získat nejen za zhlédnutí on-line streamu 22. a 23. 4. 2021, ale **i za zhlédnutí odborného programu v archivu akce**, a to až do 31. 5. 2021.

Těšíme se na vaši účast.

VÝBĚR Z PLÁNOVANÉHO PROGRAMU

- **Gravidní v ordinaci praktického lékaře**
garant prof. MUDr. Radovan Pilka, Ph.D.
- **Časná diagnostika kognitivních poruch pro praktické lékaře**
garant prof. MUDr. Aleš Bartoš, Ph.D.
- **Oftalmologie**
garantka MUDr. Klára Marešová, Ph.D., FEBO
- **Infekce aktuálně**
garantka MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D.
- **Kazuistiky z praxe**
garant doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- **Aktuality nejen z farmakoterapie do vaší praxe**

Přístup do archivu akce bude umožněn do 31. 5. 2021.

Diagnostické hospitalizácie pred zaradením pacienta na čakaciu listinu pre transplantáciu obličky

**Monika Beliančinová¹, Karol Graňák¹, Matej Vnučák¹, Petra Skálová¹,
Ľudovít Laca¹, Marián Mokáň², Ivana Dedinská¹**

¹Chirurgická klinika a Transplantačné centrum, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

²I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

Úvod: Pre transplantáciu obličky je indikovaný každý pacient s chronickou chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ak nemá pre tento výkon kontraindikáciu. Cieľom práce je zhodnotenie benefitu vykonaných diagnostických hospitalizácií pacientov pred zaradením na čakaciu listinu pre transplantáciu obličky a identifikácia najčastejších diferenciálno-diagnostických problémov pre indikáciu/kontraindikáciu k transplantácii obličky.

Materiál a metódy: Ide o retrospektívnu analýzu, do ktorej boli zahrnutí všetci potenciálni príjemcovia, ktorí absolvovali vyšetrovací proces pred zaradením na čakaciu listinu a živí darcovia obličky formou diagnostickej hospitalizácie v Transplantačnom centre v Univerzitnej nemocnici Martin v rokoch 2016–2019.

Výsledky: Celkovo bolo do súboru zaradených 49 pacientov, priemerná dĺžka hospitalizácie bola 5,6 dňa. Z uvedeného počtu pacientov podstúpilo následne transplantáciu obličky 22 pacientov. Jednoznačne kontraindikovaní boli 3 pacienti. **Záver:** Diagnostické hospitalizácie majú významné miesto v skrátaní času na prípravu pacienta na transplantáciu obličky. Dobrá informovanosť pacienta o možnosti transplantácie ešte v predialyzačnom období je nenahraditeľná.

Kľúčové slová: čakacia listina, diagnostická hospitalizácia, transplantácia obličky.

Diagnostic hospitalizations before patient inclusion on the waiting list for kidney transplantation

Introduction: For kidney transplantation is indicated any patient with chronic kidney disease in the terminal stage, unless it has a contraindication for this operation. The aim of this work is to evaluate the benefit of diagnostic hospitalizations of the patients before inclusion on the waiting list for kidney transplantation and to identify the most common differential diagnostic problems for the indication / contraindication for kidney transplantation.

Material and methods: This is a retrospective analysis, which included all potential recipients who underwent the examination process before inclusion on the waiting list and living donors in the form of diagnostic hospitalization at the Transplant Center at Martin University Hospital in 2016–2019.

Results: A total of 49 patients were included in the cohort, the average length of hospitalization was 5.6 days. Kidney transplantation subsequently underwent 22 of these patients, 3 patients were clearly contraindicated.

Key words: waiting list, diagnostic hospitalization, kidney transplantation.

Úvod

Transplantácia obličky (TO) sa v posledných piatich desaťročiach zmenila z experimentálnej terapie na rutinnú liečbu konečného štádia zlyhania obličiek (1). V porovnaní s dialyzačnou liečbou je predpokladom pre vyššiu kvalitu života, zlepšené prežívanie, návrat pacienta do plnohodnotného života a predstavuje cenovo výhodnejšiu alternatívu už po prvom roku od transplantácie (2). Štep obličky je získavaný vo väčšine prípadov od darcov po smrti mozgu (Donation after brain death, BDD) alebo po kardiálnej smrti (Donation after circulatory death, DCD), v menšej miere od živých darcov, (Living donor, LD) najčastejšie od blízkych príbuzných.

Algoritmus vyšetrení pred zaradením pacienta na čakaciu listinu na transplantáciu obličky

Algoritmus výberu potenciálneho príjemcu štepu je vykonávaný podľa odborného usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky zo dňa 30. 3. 2010, číslo: 10098-1/2010-OZS, ktoré riadi aj alokáciu odobratých orgánov na transplantačné účely a zaraďovanie pacientov na čakaciu listinu na transplantácie.

Imunologický status

Medzi rutinné vyšetrenia pred transplantáciou patrí vyšetrenie krvnej skupiny pacienta a takisto určenie HLA (Human leukocyte antigen) typizácie I. a II. triedy, stanovenie anti-HLA protilátok a v prípade ich pozitivity je nutná bližšia špecifikácia protilátok.

Stav kardiovaskulárneho systému potenciálneho príjemcu štepu

Vzhľadom na vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení u pacienta v hemodialyzačnom programe je nutné dôkladné vyšetrenie kardiovaskulárneho systému (KVS). Samozrejmosťou je Röntgenova snímka (RTG) hrudníka, elektrokardiogram a echokardiografické vyšetrenie.

Pacientov radíme do troch skupín podľa rizika vzniku KVS ochorení. Do skupiny s nízkym rizikom patria muži < 45 rokov a ženy < 55 rokov, ktorí majú negatívnu históriu v zmysle KVS ochorení a majú ejekčnú frakciu ľavej komory (EF LK) > 50%. Medzi pacientov v strednom riziku vzniku KVS ochorení sú zaradené ženy staršie než 55 rokov, muži starší než 45 rokov a pacienti s ejekčnou frakciou ľavej komory < 50%. U týchto pacientov je vhodné doplnenie ergometrie alebo táliového scintigrafického vyšetrenia myokardu. Pacienti s existujúcimi kardiovaskulárnymi ochoreniami, s pozitívnou anamnézou KVS ochorení, s prekonanou cievnou mozgovou príhodou, ischemickou chorobou dolných končatín, so zmenami na EKG alebo pacienti s diabetes mellitus a pacienti zaradení do hemodialyzačného programu dlhšie ako 2 roky sa radia do skupiny s vysokým rizikom KVS ochorení. Títo pacienti by mali podstúpiť koronarografické vyšetrenie. Ak bol koronarografický nález pozitívny, rekonarografia by mala byť opakovaná v lehote do 12 mesiacov. V prípade, že bol nález negatívny, nemusí byť opakovaná (3, 4).

Ďalej je nutné klinické vyšetrenie artériového systému s doplnením Doppler ultrasonografického vyšetrenia a u pacientov v hemodialyzačnom programe viac ako 3–5 rokov by malo byť vykonané CT vyšetrenie artériového systému pre vylúčenie možných aterosklerotických zmien na tepnách, ktoré zhodnotí cievny chirurg v spolupráci s rádiológom (3, 5).

Ak by bola anamnéza potenciálneho príjemcu pozitívna v zmysle prekonaného tranzitórneho ischemického ataku alebo cievnnej mozgovej príhody, je nutné doplniť USG vyšetrenie extrakraniálnych úsekov mozgových tepien (2).

Funkčné vyšetrenie pľúc

Pri podozrení na pľúcne ochorenie je indikované spirometrické vyšetrenie. Keďže fajčiari majú preukázateľne vyššie riziko vzniku pľúcnych komplikácií po transplantácii a je u nich pozorovaná nižšia miera prežitia a aj prežitia transplantovanej obličky, je odporúčané so zlozvykom čo najskôr prestať.

Gastrointestinálny trakt

V prípade dyspeptických ťažkostí u pacienta je indikované gastrofibroskopické vyšetrenie a jeho zhodnotenie gastroenterológom. V prípade pozitivity skriningového testu na okultné krvácanie je indikované kolonoskopické vyšetrenie.

Denzitometrické vyšetrenie

Vzhľadom na porušený kalcium-fosfátový metabolizmus u pacientov s chronickou obličkovou chorobou a u pacientov podstupujúcich dialyzačnú liečbu je indikované denzitometrické vyšetrenie (4).

Skríning malígnych ochorení

Samotné malígne ochorenie v anamnéze pacienta nie je kontraindikáciou pre transplantáciu obličky, pacienti však musia mať ukončenú zodpovedajúcu onkologickú terapiu, a to 2–5 rokov pred zaradením na waiting list (WL), čo závisí od typu nádoru. Pred zaradením na WL je samozrejme nutná konzultácia onkológa. Medzi rutinné skriningové vyšetrenia patrí ultrasonografické (USG) vyšetrenie brušných orgánov, test na okultné krvácanie v rámci skriningu kolorektálneho karcinómu, USG prostaty a USG prostaty a hladina prostatického špecifického antigénu (PSA) u mužov u mužov starších ako 50 rokov pre skríning nádorov prostaty. Ďalej mamografické vyšetrenie u žien starších ako 40 rokov, respektíve USG vyšetrenie prsníkov u mladších žien pri pochybnostiach v rámci klinického vyšetrenia a vyšetrenie panvy a Papanicolauov ster (PAP ster) na cytologické vyšetrenie prípadných zmien na krčku maternice u všetkých žien (3–5).

Sérologické vyšetrenia

U potencionálnych príjemcov štepu je veľmi dôležité vyšetriť prítomnosť protilátok proti herpetickým vírusom, čo umožňuje prispôsobiť imunosupresívnu terapiu alebo profylaktickú antivirotickú liečbu pred transplantáciou. Medzi ďalšie rutinné skriningové testy patrí zisťovanie protilátok proti cytomegalovírusu (CMV), Epstein-Barrovej vírusu (EBV), vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) a vylúčenie luetickej infekcie. Chronická hepatitída nie je absolútnou kontraindikáciou k zaradeniu pacienta na WL, avšak o definitívnom zaradení pacienta na WL rozhoduje skúsený hepatológ na základe posúdenia údajov o replikácii vírusov a morfológii pečene. Takisto tuberkulóza v anamnéze pacienta nie je kontraindikáciou pre transplantáciu obličky, avšak vzhľadom na profylaktickú liečbu sú nutné častejšie kontroly hladiny kalcineurínových inhibitorov, keďže ich hladiny sú ovplyvňované touto liečbou (3).

Urologická problematika

Urologické vyšetrenie je samozrejme nutné realizovať u pacientov, ktorí majú vrodené anomálie uropoetického systému a u pacientov starších než 60 rokov spolu s vyšetrením hladiny "spolu s vyšetrením hladiny PSA (PSA). Samotné vyšetrenie spočíva vo vylúčení už existujúceho alebo Potenciálneho fokusu infekcie a vo vylúčení malignity. Ďalej bývajú dobrou pomôckou dotazníky o vnímaní porúch mikcie, ktoré pomôžu spolu s ultrasonografickým alebo CT vyšetrením (CT-urografia) posúdiť funkciu močového mechúra a jeho schopnosť skladovať a vyprázdňovať moč.

Je treba dodať, že nefrektómia natívnej obličky u pacientov s autozómovo dominantnou polycystickou chorobou obličiek sa vykonáva iba v prípade rekurentných infekcií alebo v prípade, že je natívna oblička veľká a teda je príčinou nedostatku miesta pre implantáciu štepu do brušnej dutiny (3, 5).

Rutinné hematologické vyšetrenie

Medzi krvné vyšetrenia patrí skrining hemokoagulácie a krvný obraz. V prípade suponovaných trombofílnych stavov je potrebné rozšírené hemokoagulačné vyšetrenie v špecializovaných pracoviskách (4).

Psychologické zhodnotenie

Vzhľadom na to, že súčasťou úspešnej transplantácie obličky a dobrého prežívania a funkcie štepu je nutné dodržiavať aj pravidelné a správne užívanie imunosupresívnej terapie, sa vyšetrenie skúseným psychológom stáva esenciálnou a neodmysliteľnou zložkou predtransplantačných vyšetrení.

Zmysel dôkladných predtransplantačných vyšetrení potenciálny príjemcu obličky spočíva v eliminácii fatálnych príhod myokardiálnej ischémie v perioperačnom období. Transplantácia obličky nie je život zachraňujúcim výkonom, a preto by jej zmyslom mala byť dlhodobá funkcia štepu a nie pokus o pomoc chorému pacientovi. Preto dochádza aj k úprave alokačných kritérií, podľa ktorých je oblička od marginálneho darcu alokovaná príjemcovi s kratšou predpokladanou dobou prežitia a oblička od mladšieho darcu je alokovaná mladšiemu príjemcovi s dlhšou predpokladanou dobou prežitia (3).

Indikácie k transplantácii obličky

TO môže podstúpiť každý pacient, ktorý má nezvratnú chronickú obličkovú chorobu v pokročilom štádiu (akejkolvek etiológie), má predpoklad zvládnuť operačný výkon, následnú imunosupresívnu liečbu a s TO súhlasí (6). Vzhľadom na to, že pacienti po transplantácii obličky majú lepšiu kvalitu života a obdobie prežitia je dlhšie, mal by byť tento výkon ponúknutý čo najvyššiemu počtu chorých.

Kontraindikácie pre transplantáciu obličky

Kontraindikácie (KI) k TO môžeme rozdeliť na absolútne a relatívne.

K absolútnym KI patrí aktívne malígne ochorenie, aktívna infekcia, terminálna choroba pečene, chronické srdcové zlyhanie s opakujúcimi sa epizódami akútnej dekompenzácie a ischemická choroba srdca (IChS) bez možnosti revaskularizácie. Ďalej chronické respiračné zlyhanie a ťažké aterosklerotické postihnutie periférnych ciev. TO by takisto nemala byť

ponúkaná pacientom, ktorí sú preukázateľne nespôsobní a vykazujú známky neliečenej alkoholovej a drogovej závislosti, psychotických porúch a sú polymorbídni s odhadovanou dĺžkou života menej ako 1–3 roky (3, 4).

Medzi relatívne kontraindikovaných patria obézni pacienti s body mass index (BMI) nad 35 kg/m². Podľa meta-analýzy autorov Hill et al. je preukázateľne vyššie riziko dlhšieho rozvoja funkcie štepu už u pacientov s BMI \geq 30 kg/m² (8). Ďalej pri obézných pacientoch hrozí komplikovaný chirurgický výkon, dlhšie hojenie operačnej rany, vyššia mortalita, zhoršenie obezity pri imunosupresii a vyššia náchylnosť k infekciám. Ďalej medzi relatívne kontraindikácie patrí aktívna hepatitída a psychosociálna instabilita. Cirhóza pečene a primárna hyperoxalúria I. typu sú potenciálne riešiteľné kombinovanou transplantáciou pečene-oblička (2, 5, 8).

Doba čakania pred zaradením na WL

Podľa 11-ročnej multicentrickej štúdie Graňák et al (2018) sa štatisticky významne predlžoval čas od zaradenia do dialýzy po zaradenie na WL. V roku 2005 to bolo približne 6 mesiacov a v roku 2015 priemerne 15,1 mesiacov (7). Práca bola podkladom pre spustenie programu diagnostických hospitalizácií v Transplantačnom centre Martin s cieľom skrátiť čas potrebný na vyšetrenie pred zaradením pacienta na WL.

Diagnostické hospitalizácie

Diagnostické hospitalizácie sú hospitalizácie (DH), ktoré sú vykonávané s účelom urýchliť zaradenie pacienta do WL. Počas DH je realizovaných čo najviac vyšetrení podľa vyšetrovacieho protokolu. V priemere trvá DH 5 dní a podstupujú ju aj pacienti, u ktorých je plánovaná transplantácia obličky od živého darcu, a to darca aj príjemca obličky.

Cieľom práce je zistiť prínos DH pre príjemcov a identifikovať najčastejšie diferenciálno-diagnostické problémy pre indikáciu resp. kontraindikáciu pre transplantáciu obličky.

Materiál a metódy

V predkladanej retrospektívnej štúdii sme identifikovali počet diagnostických hospitalizácií v rokoch 2016–2019 v Transplantačnom centre v Univerzitnej nemocnici Martin.

Zistili sme priemernú dĺžku diagnostickej hospitalizácie (dni), priemerný vek pacientov, pohlavie, základnú diagnózu zlyhania obličiek pacienta. Ďalej sme zistili podiel plánovaných transplantácií od živého darcu a počet DH vykonávaných u potenciálnych darcov obličky. Zistili sme najčastejšie sa vyskytujúce komorbidity pacientov, typ dialyzačnej terapie a definitívne zhodnotenie (zaradenie do WL resp. kontraindikácia k transplantácii). V prípade kontraindikácie pre transplantáciu obličky sme zaznamenali dôvod nezariadenia pacienta na WL. V prípade zaradenia pacienta na WL sme zistili čas čakania na samotnú transplantáciu.

Výsledky

Do súboru bolo zaradených 49 pacientov. Súbor pozostával z 35 mužov (69 %) a 14 žien (31 %). Z tohto počtu bolo 13 živých darcov pred plánovanou darcovskou nefrektómiou a 36 príjemcov. V ôsmich prípadoch párov darca- príjemca podstúpil diagnostickú hospitalizáciu v našom transplantačnom centre iba darca obličky. Úspešných

transplantácií od živého darcu bolo celkovo 8. Priemerná dĺžka diagnostickej hospitalizácie bola 5,64 dní. Priemerný vek mužov bol 41,7 rokov a priemerný vek žien bol 43,7 rokov v čase DH. Všetci potenciálni príjemcovia v sledovanom súbore využívali hemodialyzačnú liečbu.

V súbore sú zahrnutí aj príjemcovia, u ktorých bola vykonaná DH, avšak z rozličných dôvodov nebola vykonaná transplantácia obličky do jedného roka od DH, a to celkovo u 5 pacientov (10 % z celkového počtu), pričom hlavným dôvodom nevykonania transplantácie obličky bolo nedodržanie opakovania vyšetrení (á jeden rok podľa protokolu). Celkový počet vykonaných transplantácií obličky bol 22 a do jedného roka od diagnostickej hospitalizácie bolo uskutočnených úspešne 14 transplantácií.

Najčastejšou primárnou chorobou, ktorá postupne vyústila do konečného štádia zlyhania obličiek u pacientov v našom súbore bola diabetická choroba obličiek. Ďalej sme zaznamenali celé spektrum glomerulonefritíd, hypertenznú chorobu obličiek a polycystickú chorobu obličiek.

Najčastejšími diagnózami okrem pridružených ochorení k chronickej chorobe obličiek bol prekonaný infarkt myokardu, hepatopatia, astma bronchiale a vrodené anomálie, ktorých súčasťou bola agenéza jednej z obličiek. Ďalej sa vyskytovala pľúcna hypertenzia, hydronefróza a anamnéza prekonaného malígneho ochorenia alebo chronickej hepatitídy typu C.

Vo väčšine prípadov diagnostické hospitalizácie viedli u pacientov hlavne k doplneniu vyšetrení, ktoré je náročné organizovať v ambulantnej sfére pre dlhšie čakacie doby, a teda sú pravdepodobne jednou z hlavných príčin predlžovania času od hemodialýzy do zaradenia na WL. Celkovo 9 zo 49 diagnostikovaných pacientov malo po dokončení diagnostickej hospitalizácie skompletizované všetky chýbajúce vyšetrenia, a teda boli vhodní na bezprostredné zaradenie na WL alebo boli zhodnotení ako vhodní darcovia v rámci transplantácie obličky od živého darcu. U ostatných pacientov, ktorí neboli vhodní na zaradenie na WL po ukončení DH, bolo väčšinou potrebné doplniť do kompletizácie CT vyšetrenie artériového systému dolných končatín (CT-Ag), ktoré nie je možné realizovať počas krátko trvania diagnostickej hospitalizácie.

V našom súbore sa vyskytli celkom traja pacienti, ktorí boli kontraindikovaní pre transplantáciu obličky, z toho jeden pacient bol vyšetovaný ako potenciálny darca obličky. Ďalší traja pacienti budú prejednávaní na nefrologickom indikačnom seminári k transplantácii obličky. Ostatných 43 pacientov v našom súbore bolo bez kontraindikácie pre transplantáciu obličky.

Počet mesiacov od DH po vykonanie Tx bol v priemere 5,46 mesiacov. Priemerný čas strávený na hemodialýze do Tx obličky bol signifikantne najnižší v roku 2017, kedy tvoril priemerne 11 mesiacov čakania. V ostatných rokoch bol priemerný čas strávený na hemodialýze 54,08 mesiacov.

LITERATÚRA

1. Kidney transplantation: current issues and future prospects. Acta Clinica Belgica [online]. 2014, 62(4), 208-217 [cit. 2020-05-06]. DOI: 10.1179/acb.2007.034. ISSN 1784-3286. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/acb.2007.034>
2. Oxford handbook of nephrology and hypertension. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press (2014) s. 336, ISBN 978-0-19-965161-0. Dostupné z: https://books.google.sk/books?hl=sk&lr=&id=bNLQAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=oxford+handbook+of+nephrology&ots=PljxyMZ8yp&sig=O40UHVQWLF18p9aPIxpGHbmcB8&redir_esc=y#v=onepage&q=transplantation&f=false

Diskusia

U pacientov, ktorí podstúpili diagnostickú hospitalizáciu sa ukázal kolísavý trend v čase čakania od uskutočnenia DH do realizácie Tx obličky. Tento výsledok je ovplyvnený hlavne malým súborom pacientov, ktorí podstúpili DH a prísnu individualitou v prístupe pacientov k dopĺňaniu ročných vyšetrení. Aj napriek tomuto faktoru je počet mesiacov od DH po vykonanie Tx signifikantne nižší, než bez vykonania diagnostickej hospitalizácie, teda môžeme povedať, že diagnostické hospitalizácie priaznivo ovplyvňujú čas čakania pacienta na Tx. Priemerný čas strávený na hemodialýze do Tx obličky bol signifikantne najnižší v roku 2017. Tento relatívne krátky čas strávený na hemodialýze bol zaznamenaný pravdepodobne hlavne vďaka dobrej predvídateľnosti a spolupráci dialyzačného lekára s Transplantačným centrom v Martine pri informovaní pacienta o možnosti transplantácie obličky a organizovaní vyšetrení podľa protokolu.

Pacienti v našom súbore, ktorí boli vďaka DH kontraindikovaní pre transplantáciu obličky mali v anamnéze novozistený syndróm chorého uzla (Sick sinus syndrom) s následnou implantáciou kardiostimulátora a prekonanú náhlu cievnu mozgovú príhodu s poruchou motorického aparátu. U jedného potenciálneho živého darcu obličky sme počas DH verifikovali prítomnosť metabolického syndrómu. Jeden pacient je v súčasnej dobe v programe nefrologického seminára pre jeho vysokú rizikovosť v prípade rozhodnutia sa o Tx obličky a u ďalších dvoch rizikových pacientov je nutné dodatočné zhodnotenie kardiológom po vykonaní SPECT myokardu.

Bez absolvovania DH by sa čas od zaradenia pacienta do hemodialyzačnej terapie do času zistenia kontraindikácie pre transplantáciu obličky predlžil. Vďaka diagnostickým hospitalizáciám je možné nálež začať riešiť v krátkom čase a skrátiť tak aj čas čakania do uskutočnenia transplantácie obličky. Odporúčania viacerých štátov sveta sa nevyjadrujú presne o diagnostických testoch pre potenciálnych príjemcov štetu a sa zhodujú v tom, že vyšetrenia potrebné na úspešné zaradenie pacienta na WL je vhodné vykonávať v transplantačnom centre iba ak ich nie je možné zrealizovať v ambulantnej sfére(9-11). V Slovenskej republike sa postupuje rovnako a diagnostickým hospitalizáciám sa venuje zatiaľ iba Transplantačné centrum v Martine.

Záver

Naša analýza ukázala, že diagnostické hospitalizácie majú veľký význam v skrátení času na prípravu pacienta na transplantáciu. Dobrá informovanosť pacienta o možnosti TO ešte v predialyzačnom období, keď je zjavné, že chronická choroba obličiek pacienta vedie nezvratne k štádiu zlyhania obličiek, je nenahraditeľná. Táto je plne v kompetencii ošetrojúceho nefrológa a pri správnom načasovaní môže predísť vzniku metabolických komplikácií dialyzačnej terapie.

3. Tesař, V., Viklický, O. Klinická nefrologie. 2. ed., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2015, 525 (459-467). ISBN 978-80-247-4367-7.

4. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR. (2010), s. 63. Dostupné z: <https://www.techmed.sk/zakladytx/vestnik.pdf>

5. Dedinská I., Miklušica, J. Základy pre odber orgánov a transplantáciu obličky. Multimedialná podpora výučby klinických a zdravotníckych disciplín: Portál Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského [online], [cit. 09. 05. 2020]. Dostupný z www: <https://portal.jfmed.uniba.sk/clanky.php?aid=271>. ISSN 1337-7396

6. Smatanová I., Zágora M. Transplantácia obličky. Biodial, s. r. o. Púchov [online]. 2018, 32, Púchov. [cit. 2020-05-09]. Dostupné z: https://www.synlab.sk/fileadmin/user_upload/Semin%C3%A1re/P%C3%BAchov_2018/I.Smatanov%C3%A1_Transplant%C3%A1cia_obli%C4%8Dka.pdf
7. Graňák, K., Beňa, L., Baltessová, T, et al. Vplyv dĺžky dialyzačnej liečby na prežívania pacientov a štepov po transplantácii obličky - 11-ročná multicentrická analýza. Aktuality v nefrologii [online]. 2018, 24(3), 96-102 [cit. 2020-10-18]. Dostupné z: http://www.tigis.cz/images/stories/Aktuality_nefro/2018/03/AVN_3_2018_clanek_Granak.pdf
8. Hill, Ch. J., Courtney A. E., Cardwell Ch. R., et al. Recipient obesity and outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation [online]. 2015, 30(8), 1403-1411 [cit. 2020-10-18]. ISSN 0931-0509. Dostupné z: doi:10.1093/ndt/gfv214

9. Clinical Guidelines for Kidney Transplantation 2018 [online]. British Columbia Transplant Program. 2018, 66 (6) [cit. 2020-06-08]. Dostupné z: <file:///C:/Users/42191/Desktop/Clinical%20Guidelines%20for%20Kidney%20Transplantation.pdf>
10. Living Donor Kidney Transplantation Guidelines 2018 [online]. British Transplantation Society 2018, 295 (52) [cit. 2020-06-08]. Dostupné z: https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/07/FINAL_LDKT-guidelines_June-2018.pdf
11. Transplantation, KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation [online]. The Transplantation Society & International Liver Transplantation Society. April 2020, Volume 104, Number 4S, s. 106 (37). Dostupné z: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/KDIGO-Txp-Candidate-GL-FINAL.pdf>

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH



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



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



Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma?

Lumír Kunovský^{1, 2, 3}, Petr Dítě^{1, 4}, Martin Blaho^{4, 5}, Jana Dvořáčková^{5, 6}, Magdalena Uvírová⁶, Marie Přecechtělová^{1, 3}, Petr Jabandžiev^{3, 7, 8}, Hana Mašková^{1, 3}, Bohuslav Kianička^{3, 9}, Pavel Janeček^{2, 3}, Michal Eid^{3, 10}, Arnošt Martínek^{4, 5}

¹Department of Gastroenterology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

²Department of Surgery, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

³Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁵Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic

⁶CGB Laboratory, a. s., Ostrava, Czech Republic

⁷Department of Pediatrics, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

⁸Central European Institute of Technology, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁹2nd Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic

¹⁰Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Brno, Czech Republic

Immunoglobulin G4-related diseases (IgG4-RD) are a group of diseases characterized by high serum levels of immunoglobulin G4 (IgG4), increased lymphocyte and plasma cell with IgG4 positivity in the parenchyma of some organs, and storiform fibrosis. The most frequently affected organ is the pancreas. This is an autoimmune form of pancreatitis, which can be divided into two types: Type 1, which is significantly more common than Type 2, is high in IgG4 in the pancreatic parenchyma and shows a fundamental difference in the noted presence of extra-pancreatic disorders.

In general, chronic inflammation is a risk factor in the development of carcinomas. Chronic pancreatitis is an accepted risk factor for the development of pancreatic cancer. The question is whether this also applies to autoimmune pancreatitis (AIP), which has some mediators of inflammation in common with sporadic pancreatitis, and what role the presence of IgG4 plays. The vast majority of the work on this topic consists of case reports, yet, even based on our own experience, we would like to say that there is a relationship between the autoimmune form of pancreatitis and pancreatic cancer, which usually occurs in the first two years after diagnosis of AIP. Also significant is the fact that the group of people with AIP, who is a clinical manifestation of IgG4-RD, was found to have an even higher incidence of extrapancreatic cancer than in the pancreas itself. Differentiating AIP from pancreatic cancer can sometimes be problematic since these diseases can both present as focal pancreatic lesions. IgG4 has been considered useful for AIP diagnosis, however, IgG4 levels can be slightly elevated, as in the case with pancreatic adenocarcinoma. IgG4 levels of over twice the upper limit are rare among patients with pancreatic adenocarcinoma. However, cases of simultaneous presentation of pancreatic cancer and AIP have been documented and should not be neglected.

AIP is a condition where regular follow-up is mandatory, including from the perspective of possible cancerogenesis.

Key words: chronic inflammation, carcinogenesis, autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma, immunoglobulin G4.

Je autoimunitní pankreatitida rizikovým faktorem adenokarcinomu pankreatu?

Imunoglobulin G4 asociované nemoci tvoří skupinu chorob, které charakterizuje vysoká hladina imunoglobulinu G4 (IgG4) v krevním séru, zvýšený obsah lymfocytů a plasmatických buněk s IgG4 v parenchymu některých orgánů a storiformní fibróza. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas. Hovoříme o autoimunitní formě pankreatitidy, která se rozlišuje na dva typy. 1. typ s vysokým obsahem IgG4 v pankreatickém parenchymu je významně častější než 2. typ a má zásadní odlišnost, i pokud jde o přítomnost extrapancreatických postižení.

V obecné rovině platí, že chronický zánět patří mezi rizikové faktory vzniku karcinomu. Chronická pankreatitida je tak akceptovaným rizikovým faktorem vzniku pankreatického karcinomu. Je otázkou, zda toto platí i o autoimunitní pankreatidě (AIP), která má některé mediátory zánětu shodné s pankreatidou sporadickou, a jakou roli hraje přítomnost imunoglobulinu G4.

Naprostá většina prací s touto tematikou jsou kazuistická sdělení, přesto však, a to i na základě vlastních zkušeností, si dovoluujeme tvrdit, že existuje vztah mezi autoimunitní formou pankreatitidy a pankreatickým karcinomem, který se objevuje obvykle v prvních dvou letech od stanovení diagnózy AIP. Významný je rovněž fakt, že u skupiny osob s AIP, která je klinickou manifestací IgG4 asociovaných onemocnění, byl nalezen dokonce vyšší výskyt nádorových onemocnění extrapancreatických, než tomu bylo v pankreatu samotném.

Diferenciální diagnostika AIP od karcinomu pankreatu může být někdy problematická, protože tato onemocnění se mohou projevovat obě jako fokální pankreatické léze. IgG4 je považován za užitečný pro diagnostiku AIP, avšak hladiny IgG4 mohou být mírně zvýšené i v případě adenokarcinomu pankreatu. Hladiny IgG4 přesahující dvojnásobek horní hranice jsou u pacientů s adenokarcinomem pankreatu vzácné. Byly však zdokumentovány případy současného projevu karcinomu pankreatu a AIP, a proto ani tato možnost by neměla být opomíjena.

AIP patří mezi stav, jenž vyžaduje pravidelnou dispenzarizaci, a to i z pohledu možné kancerogeneze.

Klíčová slova: chronický zánět, kancerogeneze, autoimunitní pankreatitida, chronická pankreatitida, adenokarcinom pankreatu, imunoglobulin G4.

Introduction

IgG4-related disease (IgG4-RD) can be linked with many organs, such as the biliary tract, liver, salivary gland and lacrimal glands, kidney, prostate, lungs, breast, thyroid, pericardium, lymph nodes and skin (1, 2).

Cancer tissue can also be infiltrated by IgG4 plasma cells, however this infiltration is usually with variable density and counts of IgG4 plasma cells. There is no association with typical IgG4-RD histological markers. This fact poses the question, if synchronous carcinoma and IgG4-RD represent a true association or a non-specific pericancerous IgG4 reaction; this remains unresolved (3).

The autoimmune form of chronic pancreatitis is a relatively rare disease characterized initially by the presence of an obstructive icterus, lymphoplasmatic infiltration, storiform pancreatic parenchyma fibrosis with intraparenchymatous venulitis, and further an abundant presence of immunoglobulin G4 (IgG4) in serum, with an increase in IgG4-positive plasma cells in the parenchyma. A typical feature is a favourable response to steroid therapy (4), which is reported as one of the diagnostic criteria. In the pathogenesis of autoimmune pancreatitis (AIP), the multifactoriality of the process is a characteristic feature to which autoimmunity, genetic and environmental factors contribute. As noted, the autoimmune form of pancreatitis is the clinical manifestation of a set of diseases referred to as IgG4-RD. These diseases are characterized by a high presence of plasma cells and positivity of IgG4 not only in blood serum, but also in cells of parenchymatous tissues. In addition, the disease is closely associated with an increase in interferon-1 (INF-1), which is produced by plasmacytoid dendritic cells. Increased INF-1 production is one factor in the pathogenesis of AIP (5). In addition to the autoimmune

form of pancreatitis, INF-1 (usually alpha) is known to be an important factor in the development of other autoimmune diseases, such as in those with systemic lupus erythematosus (SLE) (6). Attention in the pathogenesis of AIP is also given to genetic and immunological factors (7). Interesting results have been reported by a Japanese study, which described as a possible new genetic factor HLA serotype DRB1 0405 and DRB1 0401 (8). However, this undoubtedly interesting result has not yet been confirmed by further studies. People with AIP demonstrate a high level of antibodies. Positive antinuclear antibodies were found in 40% of patients, antibodies against anhydrase II and PSTI (pancreatic secretory trypsin inhibitor) in 55% and against lactoferrin in as many as 75% (9). Environmental factors include the long-term action of certain substances, such as mineral oils and certain polymers.

The classification of autoimmune pancreatitis

In 2012, recommendations were published regarding the nomenclature of AIP (10). There are thus two types of AIP. Type 1, also referred to as lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis (LPSP), is reported to be an autoimmune form which is a manifestation of IgG4 associated pancreatitis. Type 2 is not associated with IgG4-RD and is designated as idiopathic duct centric pancreatitis (IDCP) (11). Key characteristics and differences between type 1 and type 2 autoimmune forms of pancreatitis are shown in Table 1 (adapted according to Webster (11)).

Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer

An important issue is the existence of a relationship between the autoimmune form of pancreatitis and pancreatic cancer, similar to

that of patients with chronic pancreatitis (12). In a study by Malka et al. (13) in patients with chronic pancreatitis (predominantly of alcoholic origin) they report pancreatic cancer in 1.1% of, in total, 3437 patients with chronic pancreatitis.

AIP is still a rare disease, so most of the work on it is in the category of case reports. Studies with higher numbers of test subjects show somewhat different results. In a study evaluating a group of 68 patients with AIP at 75-month intervals, no cancer was found (14). A multicentric study from the Mayo Clinic (15), including 23 departments from 10 countries, and a total of 1064 patients with AIP, did not show a significant increased risk of malignancies (57 malignancies and of those only 5 cases of pancreatic cancer, 0.8%). However, Ikeura et al. (16) in a single-centre trial showed a trend towards higher pancreatic cancer development in patients with AIP (4.8%) against patients with other chronic pancreatitis (2.4%). Ikeura et al. (17), also in his review article, summarizes the incidence risk of pancreatic cancer in AIP patients at between 0% and 4.8%. Pancreatic cancer occurs in the vast majority of people with type 1 AIP (8,18).

AIP is a clinical manifestation of a group of diseases called IgG4-RD. In this context, the question arose whether IgG4-RD were associated with the induction of the process of carcinogenesis. Shiokawa et al. in a retrospective study of 108 subjects with AIP, found malignancy present in 13.9% (19), with a standardized incidence rate of 2.7. In the study of Asano et al. of 109 subjects with AIP, cancer was found in 26% of cases (20). However, only 4 cases were of pancreatic cancer. These results indicate that IgG4-RD can be a risk factor for cancer in various organ localities. Also in a study from Hirano et al. (21), which evaluated a set of 113 patients with IgG4-RD, a malignancy was diagnosed at the time of IgG4-RD onset in 15 cases. Most frequently this was lung cancer, with pancreatic cancer detected only in two cases. Interestingly, in patients with AIP, cancer is diagnosed mostly in the years immediately after or soon after the diagnosis of autoimmune disease.

Macinga et al. (22) in a retrospective study assess the occurrence of AIP in pancreatic masses resected for a focal pancreatic enlargement. In 295 pancreatic resections, AIP was diagnosed in 15 patients (5.1%). Six of them had AIP type 1, nine were diagnosed as AIP type 2. In the group of patients with AIP pancreatic adenocarcinoma were diagnosed

in 6 cases (40%). An important fact here is that AIP was not diagnosed before surgery.

It's in no doubt that focal pancreatic enlargement, low density on CT, female gender, and rim enhancement on MRI in patients with AIP type 1 are suggestive of pancreatic cancer in these patients (18).

The incidence of malignancies in patients with AIP is described by Schneider et al (23). It's important that the incidence of malignancy in patients with AIP, versus regular population is higher by 17.9%.

In our study, published by Bojkova et al. (12), we examined the presence of the serum IgG4 in 106 patients with histologically documented pancreatic cancer, without any previous diagnose of AIP. Higher serum IgG4 over the normal level of 135 mg/dL was found in 11 patients. Of these 11 patients, 7 (65.6%) had a level twice higher than the limit of 135 mg/dL. The average IgG4 value in the pancreatic carcinoma group was 263 mg/dL. Pancreatic tissue biopsy material was obtained from all subjects and pancreatic adenocarcinoma was detected simultaneously in 2 subjects with a diagnosis of AIP.

In summary, IgG4 has been considered useful for AIP diagnosis, however, IgG4 levels can be slightly elevated also in patients with pancreatic adenocarcinoma. IgG4 levels of over twice the upper limit are rare among patients with pancreatic adenocarcinoma. However, cases of simultaneous presentation of pancreatic cancer and AIP have been documented and should not be neglected.

The role of NF-kappaB

Despite a number of new findings in recent years, the mechanisms of the relationship of chronic inflammation and the induction of tumor growth are still not entirely clear (24). However, what is unequivocally accepted is the relationship between chronic inflammation, nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation and tumor growth (25). The role of NF-kappaB in the process of inflammation and inflammation associated with tumor growth is shown in Figure 1 (edited according to (24) - created in collaboration with Service Center for E-Learning at Masaryk University, Faculty of Informatics).

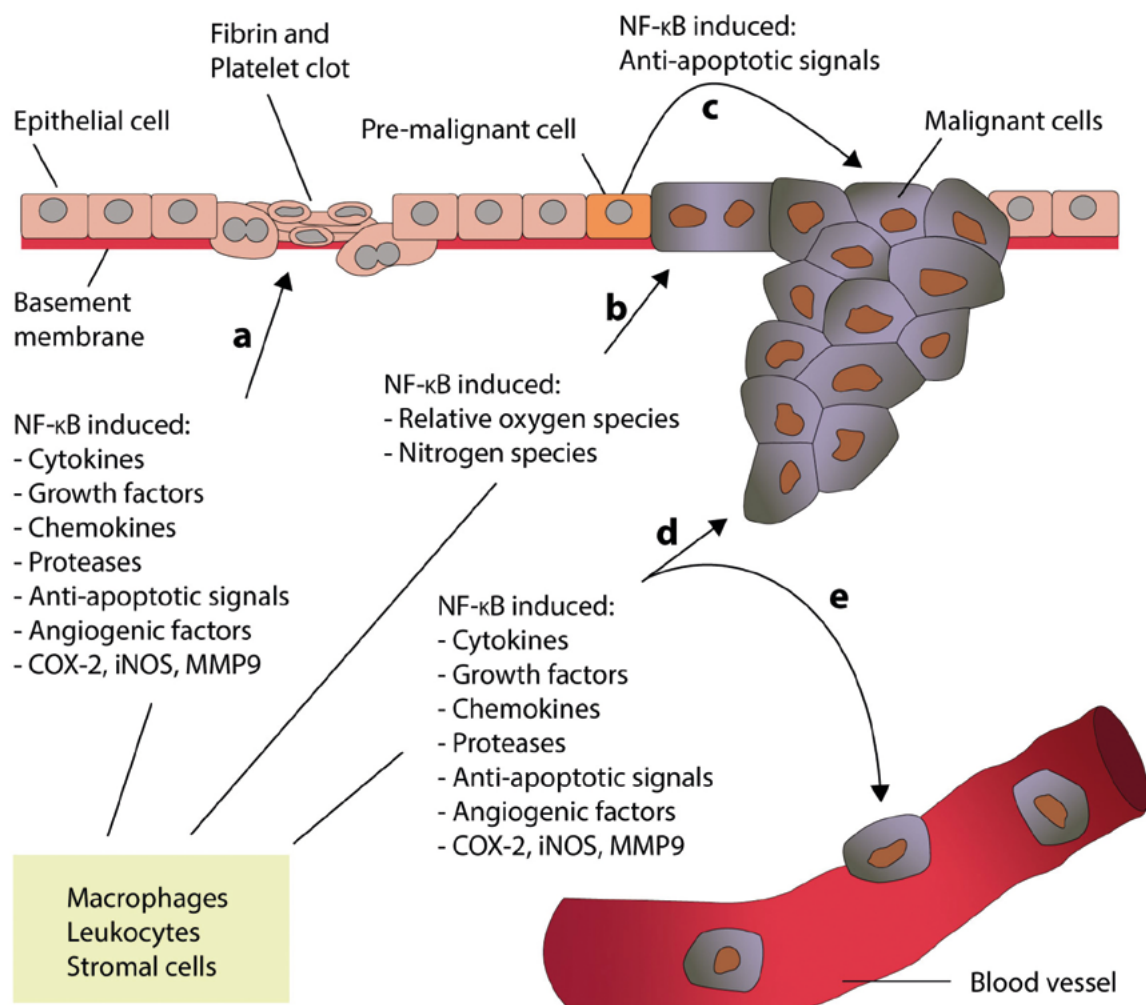
NF-kappaB is a factor that regulates pro-inflammatory processes. Activation of NF-kappaB involves translocation of active dimers into the cell

Tab. 1. Characteristics and essential differences between Type-1 and Type-2 autoimmune pancreatitis (adapted according to Webster [11])

	TYPE-1	TYPE-2
IgG4 – RD	Yes	No
Prevalence	Asia > USA/Europe	USA/Europe > Asia
Gender	Male > Female	Male = Female
AIP in the world in %	> 90	< 10
Predominant age	> 50	30-50
Initial jaundice	> 60	< 30
Acute abdomen pain	< 30	> 60
Increased IgG4 in serum	> 70	< 10
Histopathology	IgG4-LPSP Storiform fibrosis Obliterative phlebitis	IDCP GEL
Other organ disabilities	Yes	No
Presence of IBD in %	< 10	> 40
Response to steroids	> 90	> 90
Relapse after steroid therapy	> 40	< 10

IgG4-RD – IgG4-related disease, LPSP – lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis, IDCP – idiopathic duct centric pancreatitis, GEL – granulocytic epithelial lesions, IBD – Inflammatory bowel disease

Fig. 1. The role of NF-kappaB in the inflammatory process and in the case of inflammation associated with carcinoma (modified according to Zhang et al. (24) – created in collaboration with Service Center for E-Learning at Masaryk University, Faculty of Informatics). A – Leukocytes and stromal cells secrete an abundance of proinflammatory proteins during inflammation. B – Proinflammatory factors in the microenvironment of latent pre-malignant cells lead to the accumulation of DNA damage, which, in turn, causes these cells to become malignant. C – Activation of NF-kappaB in pre-malignant cells induces anti-apoptotic signals, which prevents apoptosis and enhances their proliferation. D and E – Leukocytes and stromal cells secrete proinflammatory proteins in their chronically inflamed microenvironment, which stimulates tumor progression and metastasis



nucleus, which in turn activates transcription of pro-inflammatory cytokines, adhesion molecules, chemokines, growth factors, anti-apoptotic genes, and cyclin D1 (26,27). It should be noted that NF-kappaB induces the production of other proteins, such as COX-2 and nitric oxide synthetase. Thus, it can be deduced that NF-kappaB forms the molecular link between the activation of inflammation and the simultaneous loss of the physiological cell cycle in carcinomas, which is referred to as a dualistic effect.

The three findings that indicate that NF-kappaB is an essential factor in pancreatic cancer are:

- 1) NF-kappaB is activated in 70% of pancreatic cancers and in human pancreatic cell lines such as PANC-1 and BxPC-3 (28,29).
- 2) Supporting arguments from experimental studies – e.g. suppression of NF-kappaB leads to re-initiation of apoptosis in pancreatic tumor cells (30).
- 3) NF-kappaB appears to be involved in the early stages of pancreatic carcinogenesis, which is related to its relationship to the K-ras oncogene and apoptotic resistance (31).

K-ras mutations play a prominent role in the induction of pancreatic carcinogenesis. In 2009, Kamisawa et al. published a paper demonstrating high positive rates of K-ras mutation in pancreatic tissue of individuals with AIP (32). He found positive rates in the tissue of all persons examined with an autoimmune form of pancreatitis. However, K-ras mutation can be detected in 90% of cases of sporadic pancreatic cancer (33).

Conclusion

AIP, like sporadic chronic pancreatitis, is a risk factor for pancreatic cancer. Chronic inflammation is a precursor of tumor growth. Whereas in the case of chronic pancreatitis, the inflammation-tumor sequence is only connected with pancreatic tissue, in the form of chronic AIP, which is one of the clinical manifestations of a group of diseases referred to as IgG4-RD, malignancy may occur in an organ other than the pancreas. It seems that the appearance of such cancers occurs soon after the diagnosis of AIP.

It is therefore necessary to include in our armamentarium of screening programmes the screening of patients with AIP with a view to the possible induction of more than only pancreatic cancer.

Grants or financial support:

Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization (FNBr, 65269705).

REFERENCES

- Stone JH, Zen J, Desphande V. Mechanisms of disease. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 539–551.
- Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology*. 2018; 155(4): 990–1003.e1.
- Desphande V, Zen Y, Chan JKC et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathol* 2012; 25: 1181–1192.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40: 352–358.
- Paras A. Type I interferon - mediated autoimmune disease: pathogenesis, diagnosis and target therapy. *Rheumatology* 2017; 66: 1662–1675.
- Watanabe T, Minaga K, Kamata K. Mechanistic insights into autoimmune pancreatitis. *Trends in Immunology* 2018; 39(1): 874–889.
- Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 39–51.
- Kawa S, Ota M, Yoshizawa K et al. HLA DRB10405 – DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in Japanese population. *Gastroenterology* 2012; 122: 1264–1269.
- Okazaki K, Uchida K, Fukui T et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2008; 4(6): 417–426.
- Stone JH, Klosroshah A, Desphande V et al. IgG4-Related Disease: Recommendations for the Nomenclature of this Condition and its Individual Organ System Manifestations. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 532–539.
- Webster GJ. Autoimmune pancreatitis - a riddle wrapped in an enigma. *Dig Dis* 2016; 34: 532–539.
- Bojkova M, Dite P, Dvorackova J et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. *Digestive Disease* 2015; 33(1): 86–90.
- Malka D, Hammel P, Maire F et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002; 51(6): 849–852. DOI: 10.1136/gut.51.6.849.
- Buijs J, Cahen DL, van Heerde MJ et al. The long-term impact of autoimmune pancreatitis on pancreatic function. Quality of life and life expectancy. *Pancreas* 2015; 44(7): 1065–1071.
- Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013; 62(12): 1771–1776.
- Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5): 373–379.
- Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(34): 7760–7766. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7760
- Xiang P, Zhang X, Lang Y et al. Pancreatic tumour in type 1 autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge. *BMC Cancer* 2019; 19: 814. doi.org/10.1186/s12885-019-6027-0
- Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(4): 610–617.
- Asano J, Watanabe T, Oguchi T et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: An analysis after longterm followup. *J Rheumatol* 2015; 42(11): 2135–2142.
- Hirano K, Tada M., Sasahira N et al.: Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease- *Internal Med* 2014, 53: 171–176.
- Macinga P, Pulkertova A, Bajer L et al. Simultaneous occurrence of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer in patients resected for focal pancreatic mass. *WJG* 2017; 23(12): 2185–2193.
- Schneider A, Hirth M, Munch M et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis.: A single center experiences from Germany. *Digestion* 2017; 95: 172–180.
- Zhang Z, Rigas B. NF-kappaB, inflammation and pancreatic carcinogenesis: NF-kappaB as a chemoprevention target (review). *Int J Oncology* 2006; 29: 185–192.
- Fujioka S, Sclabas GM, Schmidt C et al. Inhibition of constitutive NF-kappaB activity by I kappa B alpha M suppresses tumorigenesis. *Oncogene* 2003; 22: 1365–1370.
- Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2005; 41: 2213–2236.
- Bonizzi G, Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2004; 25: 280–288.
- Sclaba GM, Uwagawa T, Shmidt C et al. Nuclear factor kappa B activation is a potential target for preventing pancreatic carcinoma by aspirin. *Cancer* 2005; 103: 2485–2490.
- Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF-kappa B in human pancreatic cancer cells. *J Surg Res* 2004; 118: 9–14.
- Sclaba GM, Fujoka S, Schmidr C et al. Restoring apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting the nuclear factor kappaB signaling pathway with the anti-epidermal growth factor antibody IMC-C 225. *J Gastroint Surgery* 2003; 7: 37–43.
- Liptay S, Weber CK, Ludwig L. et al. Mitogenic and anti-apoptotic role of constitutive NF-kappaB/Rel activity in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2003; 105: 735–746.
- Kamisawa T, Tsuruta K, Okamoto A et al. Frequent and significant K-ras mutation in the pancreas, the bile duct and the gallbladder in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38(8): 890–895.
- Fan Z, Fan K, Yang C, et al. Critical role of KRAS mutation in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Transl Cancer Res* 2018; 7(6): 1728–1736.

KNIŽNÍ NOVINKY



POINFARKTOVÁ RUPTURA VOLNÉ STĚNY LEVÉ KOMORY SRDEČNÍ

Petr Kačer a kol.

Ruptura volné stěny levé komory je obávanou a katastrofickou komplikací akutního infarktu myokardu zatíženou vysokou mortalitou. Ta se ještě donedávna blížila 100 % a šance na přežití byla mizivá. Dynamický rozvoj kardiologie a diagnostických metod v posledních dekadách však prognózu této dříve fatální diagnózy začal měnit: ruptura nevzniká náhle, její vývoj vyžaduje určitý čas, ve kterém je možné nemocného zachránit.

Pokud kardiolog u nemocného na možnost vzniku ruptury myslí a cíleně sleduje klinické, echokardiografické a jiné prediktory naznačující možný vznik a rozvoj ruptury, dává pacientovi šanci na život zachraňující kardiologický zákrok.

Kniha obsahuje velké množství jedinečného fotografického materiálu demonstrujícího chirurgické techniky i intraoperační a echokardiografické nálezy. Instruktivní kazuistiky ukazují, že včasné stanovení diagnózy a kardiologická operace může nemocnému zachránit život a vrátit jej k plnohodnotnému životu, jako je to dnes běžné u většiny nemocných po infarktu.

Kniha je určena především kardiologům, kardiologům, anesteziologům a intenzivistům. Věříme, že se stane užitečným nástrojem pro všechny, kdo pečují o pacienty po infarktu. Jedním z jejich cílů je změnit vnímání poinfarktové ruptury mezi lékaři a zásadně zvýšit počet těch pacientů, které se podaří zachránit.

Maxdorf 2020, 232 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN 978-80-7345-646-7, Cena: 595 Kč, Formát:154x230 mm, pevná



Komplexní interdisciplinární pohled na návrat ke sportu po prodělání infekce covid-19

Filip Hrdlička^{1,2}, Jaroslav Větvička^{3,4}, Vendula Bendová¹, Jiří Beran⁵, Bohuslav Bunganič⁶, Petr Krejčí st.^{4,6}, Lumír Kroček³, Václav Monhart⁶, Jan Mühlfeit⁷, Přemysl Rákosník⁸, Pavel Stejskal⁹, Michal Šafář¹⁰, Josef Veselka¹¹, Libor Víték¹²

¹3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

²SK Slavia Praha – fotbal, a. s.

³Centrum zdravotnického zabezpečení sportovní reprezentace z.s.

⁴Lékařská komise, Český olympijský výbor

⁵Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví

⁶Interní klinika, 1. LF UK a ÚVN, Praha

⁷INSEAD, Fontainebleau, France

⁸Alergologie, Plicní, Praha

⁹Fakulta sportovních studií, Masarykova Univerzita, Brno

¹⁰Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

¹¹Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

¹²IV. interní klinika a Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky, VFN a 1. LF UK, Praha

Pandemie onemocnění covid-19 zasáhla celý svět. Týká se všech věkových i sociálních skupin. Nejinak tomu je u sportovců. Prozatím nedokážeme s jistotou říci, jaké dlouhodobé následky infekce virem SARS-CoV-2 obnáší. Nejnovější poznatky však naznačují, že bychom měli být při návratu ke sportovní činnosti velmi obezřetní. Sportovec by měl po uplynutí osobní izolace podstoupit výstupní lékařskou prohlídku a poté dbát na postupné dávkování zátěže k prevenci nevyžádaných komplikací. Nezbytná jsou v průběhu onemocnění také režimová opatření a péče o psychické zdraví sportovců.

V této práci přinášíme komplexní metodiku návratu ke sportu po onemocnění covid-19 pro lékařské a trenérské týmy pečující o sportovce rozdělenou dle průběhu onemocnění. Ve světové literatuře se podobné algoritmy nazývají „Return to Play“ nebo „Return to Sport“. Jednoznačnými postupy můžeme tuto fázi učinit efektivnější a bezpečnější. Nadále je ale potřeba věnovat zvýšenou pozornost některým orgánovým soustavám a specifickým symptomům, které by mohly značit dlouhodobé poškození novým typem koronaviru.

Klíčová slova: algoritmus, covid-19, doporučení, infekce, lékařská prohlídka, návrat ke sportu.

A comprehensive interdisciplinary view at the Return to Sport after COVID-19 infection

The COVID-19 pandemic has affected the whole world. It applies to all age and social groups. It is no different with athletes. So far, we cannot say for sure what the long-term consequences of SARS-CoV-2 infection are. Recent evidence, however, suggests that we should be very careful when returning to sports. After self-isolation, the athlete should undergo a Preparticipation Physical Examination and then pay attention to the gradual dosing of the load to prevent complications. Lifestyle changes and care for the mental health of athletes are also necessary during the illness.

In this work, we present a comprehensive methodology for returning to sports after COVID-19 for medical and coaching teams caring for athletes divided according to the course of the disease. In scientific literature, similar algorithms are called

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Bc. Filip Hrdlička, filiphrdlickapt@gmail.com

3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Ruská 2411, 100 00 Praha 10 – Vinohrady

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): e14–e21

Článek přijat redakcí: 13. 11. 2020

Článek přijat po recenzích: 2. 12. 2020

"Return to Play" or "Return to Sport". Creating an exact algorithm can make the Return to Play process more efficient and safer. However, increased attention still needs to be paid to certain organ systems and specific symptoms that could indicate long-term consequences to the new type of coronavirus.

Key words: algorithm, COVID-19, guideline, infection, preparticipation physical evaluation, return to play, return to sport.

Úvod

Nový typ koronaviru SARS-CoV-2 způsobil celosvětovou krizi a dotkl se celé populace napříč věkovým i sociálním spektrem. Rozhodli jsme se na základě rešerše dostupné literatury vypracovat doporučení pro odborníky zajišťující lékařskou péči ve sportovní medicíně, trenéry, a také pro profesionální sportovce a jiné aktivně sportující jedince, kteří prodělali infekci covid-19 (Coronavirus Disease 2019) virem SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

Jedná se o typ RNA viru, který může u lidí způsobovat těžký akutní respirační syndrom (SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome) (1). Nejčastější průběh je však asymptomatický nebo s mírnými příznaky. Počet asymptomatických jedinců byl u velkých studií čítajících více než 1000 probandů mezi 1,6–12,9 %, u menších studií byl počet až 87,9 % (2). U symptomatického průběhu jsou nejčastějšími projevy: horečka (prevalence 78 %), kašel – suchý nebo produktivní (prevalence 57 %), celková únava (prevalence 31 %), narušená funkce čichu (prevalence 25 %) (3).

Prozatím pro nás zůstávají velkou neznámou dlouhodobé dopady na lidské tělo pramenící z prodělané infekce covid-19. Ve vrcholovém sportu docházelo před přerušáním soutěží k důkladnému testování možné náklady novým typem koronaviru. Díky tomuto jsme zachytili i jedince bez jakýchkoliv projevů. První studie tohoto typu však ukazují, že bychom měli zvýšenou měrou dbát na proces návratu ke sportovní činnosti (obdobné výrazy: Return to Play (RTP), Return to Sport, Return to Participation atd.).

Vzhledem k extrémním nárokům, které jsou kladeny na vrcholové sportovce, především pak na kardiopulmonální systém, je naprosto nezbytné ujistit se, že před návratem k fyzické zátěži nemají žádné přetrvávající komplikace a následky nemoci (4). Naše sdělení se zaměřuje na potřebu správného a včasného zahájení řízeného procesu RTP (Return to Play). Tuto metodiku uplatňujeme již od doby potvrzení PCR testem na přítomnost viru. Při objevení se jakýchkoliv příznaků je nutné s eventualitou onemocnění počítat a podle toho se opatrně chovat. Sportovci, nebo u nezletilých rodiče, jsou instruováni ke screeningu příznaků před každým tréninkem. Příkladem tohoto přístupu je tzv. „Risk assesment“ (zhodnocení rizik) neboli screening příznaků onemocnění (5). Níže předkládáme návod na screening indikátorů infekce covid-19 – Tab. 1.

Projevy infekce covid-19

Jedinec nakažený virem SARS-CoV-2 je nejvíce infekční v brzké fázi nemoci. Zásadní se tedy jeví cílený screening na projevy onemocnění a následné potvrzení pomocí testu PCR RNA SARS CoV-2. Symptomatické osobě je ještě před potvrzením testem nařízena osobní karanténa. Při pozitivním výsledku testu je nemocnému nařízena osobní izolace, čímž se předchází šíření nemoci (3). Mediánová inkubační doba běžné covid-19 infekce je mezi 3 a 5 dny (6, 7). PCR test by měl být proveden mezi 4. a 6. dnem ode dne kontaktu, protože je virus detekovatelný již během druhé poloviny inkubační doby (8).

Pro klinické využití je vhodný průběh rozdělit do čtyř kategorií: asymptomatický, lehký, středně těžký a těžký. Asymptomatický průběh je definován jako průběh bez příznaků, přestože byl jedinec pozitivně testován. Lehký průběh s sebou nese příznaky, jako jsou únava, ztráta chuti nebo čichu, nevolnost, zvracení, průjem, bolest hlavy, kašel, bolest v krku a ucpaný nos. Středně těžký průběh může někdy vyžadovat hospitalizaci. Mezi příznaky se řadí: klinický nebo radiologický průkaz onemocnění dolních cest dýchacích, systémové příznaky jako trvalá horečka nad 38 °C, zimnice, bolesti svalů, letargie, hypoxie a pneumonie, dále také kardiovaskulární symptomy zahrnující dušnost, bolest na hrudi, pocit svírání na hrudi, tlak na hrudi v klidu nebo při zátěži. Při nutné hospitalizaci, poklesu saturace krve kyslíkem pod 94%, dechové frekvenci nad 30 dechů/min a infiltraci plicní tkáně nad 50%, mluvíme o těžkém průběhu nemoci. U takovýchto pacientů se rozvíjí syndrom akutní dechové tísně (ARDS) (1, 9, 10). Další možné dělení je dle místa výskytu na lokální, regionální a systémové (Tab. 2). Systémové příznaky se vyskytují u středně těžkého až těžkého průběhu nemoci. Při lehkém průběhu se vyskytují spíše lokální a regionální příznaky (11).

Komplikace a následky infekce covid-19

Italská studie mapující pacienty propuštěné z nemocnice sbírala data o přetrvávajících symptomech. Došla k závěru, že 87,4 % z pacientů mělo alespoň 1 ze symptomů i po průměrně 36 dnech od propuštění z nemocnice. Konkrétně se jednalo o únavu (53,1 %), dušnost (43,4 %), bolesti kloubů (27,3 %) a bolesti na hrudi (21,7 %). Nutno podotknout, že hovoříme o pacientech s těžším průběhem, kteří prodělali typickou intersticiální pneumonií (72,7 % z účastníků studie) (12).

Německá studie zahrnující 100 probandů po proděláním infekce covid-19 se zabývala přetrvávajícím poškozením myokardu. Vyšetření magnetické rezonance srdce proběhlo průměrně 71 dní od diagnózy covid-19. Celkově 78 % z testovaných vykazovalo známky prodělaného poškození srdce a u 60 % byla potvrzena stále probíhající myokarditida.

Tab. 1. Screening příznaků covidu-19. Upraveno dle (5)

Screening před každým tréninkem (dospělí sportovci sami, u nezletilých provedou rodiče)
V případě podezření na infekci COVID-19 (přítomnost kteréhokoliv příznaku z níže uvedených) se sportovec preventivně nezúčastní tréninku a kontaktuje příslušného lékaře ke konzultaci.
Zvýšená teplota
Nově vzniklý kašel
Dušnost
Bolest v krku
Změna či ztráta chuti/čichu
Celková únava
V posledních 14 dnech kontakt s osobou s podezřením nebo potvrzenou infekcí covid-19.

Limitací studie je nezanedbatelné množství komorbidit, které probandi vykazovali již před propuknutím infekce – hypertenze (22 %), diabetes mellitus (18 %) a onemocnění plic (21 %) (13).

Americká studie upozorňuje na ještě závažnější fakt. Konstatuje totiž, že k poškození myokardu může dojít také u zdravých mladých jedinců – sportovců s asymptomatickým a lehkým průběhem. Jednalo se o 26 studentů univerzitních sportovních týmů: amerického fotbalu, fotbalu, lakrosu, basketbalu a atletiky. 26,9 % prodělalo lehký průběh a ostatní měli průběh bez symptomů. Žádný z probandů neměl patologické změny EKG a echokardiografie, hladiny troponinu I byly taktéž v normě. Po provedení MRI srdce byl u 4 probandů nález myokarditidy (15 %) a u dalších 8 probandů byly znaky předchozího poškození myokardu dle LGE (pozdního syčení gadolinia) (30,8 %) (14).

Alarmujícím zjištěním jsou opakující se případy přetrvávajících symptomů u vrcholových sportovců po několik týdnů až měsíců. Především se jedná o kašel, tachykardii, výraznou únavu a únavnost (4). Jedním z dalších diskutovaných získaných syndromů po infekci covid-19 je chronický únavový syndrom, který bývá především spojený s infekcí Epstein-Barr virem (15). Jsou dokumentovány také možné důsledky onemocnění na další orgánové soustavy – akutní renální selhání (16), neurodegenerativní choroby (17) či perzistující systémové metabolické abnormality (18).

Léčba

Postup léčby volíme dle průběhu onemocnění a případných komplikací. Pokud je průběh bez komplikací a pacient splňuje kritéria pro domácí léčbu, je jedinci nařízena osobní izolace s případnou symptomatickou léčbou. Doporučení Sekce infekčního lékařství ČLS JEP pro symptomatickou léčbu: antipyretika, expektorancia, léčba GIT obtíží, antitusika (19). V léčbě se mohou také využít imunomodulancia (20). Vitamin C se v klinické praxi používá především ve dvou formách – perorální lipozomální vitamin C a infuze vitamínu C. Systematické studie hodnotící využití vitamínu C v případě onemocnění covid-19 stále probíhají a nemáme tedy prozatím jasně potvrzený přínos (21), ale můžeme předpokládat jeho obecný vliv na podporu imunitního systému. Při těžším průběhu vyžadujícím hospitalizaci s nutností kyslíkové terapie, neinvazivní high flow kyslíkové terapie nebo invazivní mechanické ventilace, se léčba odvíjí dle konkrétní nemocnice a jejich postupů a farmakoterapeutického režimu (např. kortikoterapie – dexamethason, prevence tromboembolické nemoci, rekonvalescentní plazmaterapie, remdesivir, vitamin C).

Tab. 2. Dělení příznaků covid-19. Upraveno dle (11)

Lokální (nos, hrdlo)	Regionální (hrudník, hlava, krk)	Systémové
Bolest v krku	Suchý kašel	Horečka
Chrapot	Vlhký kašel	Zimnice
Ucpaný nos	Dechové obtíže	Ztráta chuti/čichu
Rýma	Zrychlené dýchání	Bolesti svalů/kloubů
Tlak v oblasti nosních dutin	Dušnost	Kožní projevy (zarudnutí, kopřivka)
Kýchání	Bolest na hrudi	Zažívací obtíže (nevolnost, zvracení)
Změna funkce čichu	Bolest hlavy	Encefalopatie – příznaky narušení mozkových funkcí
Změna funkce chuti	Zánět spojivek	

Návrat ke sportu u dospělého výkonnostního sportovce

Asymptomatický průběh

Při asymptomatickém průběhu sportovec dodrží 10 dní nařízené osobní izolace, během které dodržuje tělesný klid a restrikcí zátěže. Poté podstoupí obecné fyzikální vyšetření s cílenou anamnézou u svého lékaře, který rozhodne o postupném návratu k zátěži (10, 22). Někteří autoři doporučují dokonce 14 dní (23, 24). Autorský tým doporučuje také zvážit doplnění základního kardiologického (popřípadě i pneumologického) a laboratorního vyšetření před návratem k fyzické aktivitě – 12svodové EKG a základní laboratorní vyšetření k zachycení skrytých abnormalit.

U cílené anamnézy zaměřené na průběh a následky čerstvě prodělané infekce by měl být kladen důraz na přítomnou zvýšenou únavnost, nepřiměřenou únavu, bolesti na hrudi, dušnost, palpitace, závratě, synkopy. Samotné fyzikální vyšetření se zaměří na přítomný objektivní nález, např. tachykardie, srdeční šelesty, krepitace při bazích plic nebo vedlejší poslechové restriktivní fenomény plic.

Začátek postupného návratu k zátěži je možný nejdříve 11. den od pozitivního testu po ukončení osobní izolace a výstupní lékařské prohlídce bez abnormálního nálezu. Návrat k maximální zátěži je možný nejdříve 17. den od pozitivního testu dle (Tab. 2) (22).

Lehký průběh

V případě lehkého průběhu se ukazuje jako klíčové dodržet 10 dní klidu bez zátěže pro prevenci následných komplikací – počítáno od prvního dne příznaků (10, 22), či dokonce 14 dní dle některých autorů (23, 24). Po dodržení 10denní izolace a za předpokladu uplynutí 7 dní od posledního dne, kdy byly přítomny příznaky, je možné začít s postupným návratem ke sportu. Před tímto doporučujeme podstoupit obecné fyzikální vyšetření s cílenou anamnézou na možné komplikace. Vhodné je individuálně zvážit před návratem k zátěži výstupní vyšetření lékařem – kardiologické (případně i pneumologické) a laboratorní: 12-svodové EKG, echokardiografii, laboratorní vyšetření – např. hladiny kardiálních markerů (hs-cTn, CK-MB mass, NT-proBNP) a D-dimery. Při abnormalitách by měl lékař doplnit spirometrické vyšetření, submaximální spiroergometrické vyšetření, RTG plic. Ke zvážení by dále bylo vyšetření srdce magnetickou rezonancí pro vyloučení poškození srdečního svalu, myokarditidy či jiných kardiologických komplikací, bodypleysmografie a 24hodinové Holter EKG (4, 10, 11, 23, 25, 26).

Začátek postupného návratu k zátěži je možný nejdříve 10 dní od počátku příznaků a za předpokladu uplynutí 7 dní od úplného odeznění příznaků. Mezi další kritéria řadíme ukončení osobní izolace

Tab. 3. Postupný návrat k zátěži. Upraveno dle (22)

	Fáze 1	Fáze 2	Fáze 3A	Fáze 3B	Fáze 4	Fáze 5	Fáze 6
Minimální počet dní fáze	10	2	1	1	2	Návrat k normálnímu náročnějšímu tréninku. (Nejdříve 17. den)	Návrat k zápasové/ soutěžní zátěži časově specificky dle konkrétního sportu.
Povolená cvičení	Chůze, běžné denní aktivity	Chůze, lehký výklus, rotoped, bez silového tréninku	Jednoduché pohybové aktivity – např. běžecká cvičení	Komplexnější tréninkové jednotky	Normální tréninkové aktivity		
% max tepové frekvence	–	< 70%	< 80%	< 80%	< 80%		
Doba trvání	–	< 15 min	< 30 min	< 45 min	< 60 min		
Cíl	Protektce srdce a plic	Zvýšit tepovou frekvenci	Postupné zvyšování zátěže Management poinfekčních únavových symptomů	Trénink koordinace, dovedností a taktiky	Návrat sebedůvěry a test funkčních bariér		

a výstupní lékařskou prohlídku bez patologického nálezu. Návrat k maximální zátěži je nejdříve 17. den od pozitivního testu dle (Tab. 3) (22).

Středně těžký průběh

Stejně jako u předchozích se soustředíme u výstupního vyšetření zprvu na fyzikální vyšetření a cílenou anamnézu. Z doplňkových vyšetření přistupujeme k 12-svodovému EKG, echokardiografii, laboratornímu vyšetření kardiálních markerů (hs-cTn, CK-MB mass, NT-proBNP), hladiny D-dimerů, spirometrickému vyšetření a submaximálnímu spiroergometrickému vyšetření. Ke zvážení je také již v základní baterii vyšetření MRI srdce. Při abnormálním nálezu je vhodné doplnit vyšetření: RTG plic, bodypletysmografii, 24hodinové Holter EKG, MRI srdce. Ke zvážení je CT plic pro lepší zobrazení (4, 10, 11, 23, 25, 26).

Začátek postupného návratu k zátěži je možný nejdříve 10 dní od počátku příznaků a za předpokladu uplynutí alespoň 10 dní od úplného ústupu příznaků. Další kritéria jsou ukončení osobní izolace a výstupní lékařská prohlídka bez abnormálního nálezu. Návrat k maximální zátěži je nejdříve 17. den od pozitivního testu dle (Tab. 3) (22).

Těžký průběh – nutná hospitalizace

Typickým postižením plic u viru SARS-CoV-2 je intersticiální pneumonie. U některých hospitalizovaných pacientů může docházet k poškození srdečního svalu. Přesný mechanismus není znám. Mezi teorie patří systémová zánětlivá odpověď nebo cytokinová bouře související s probíhající infekcí. Jako další možné příčiny jsou uváděny hypoxie při snížené funkci plic, tromboembolické komplikace v plicním krevním řečišti nebo virová myokarditida (4).

Postinfekční myokarditida je známou komplikací po virových infekcích u sportovců. Rozpoznávací symptomy zahrnují bolest na hrudi se zhoršením při hlubokém nádechu, snížené dechové pohyby a palpitace. U pacientů po těžkém průběhu infekce covid-19, kteří vyžadovali hospitalizaci, se doporučuje komplexní vyšetření: 12-svodové EKG, echokardiografie, MRI srdce, 24hodinový Holter EKG, CT plic, spirometrické vyšetření, bodypletysmografie, spiroergometrie (do submaxima před návratem k fyzické aktivitě), orientační psychologické vyšetření a detailní laboratorní vyšetření – KO+diff, koagulace (PT, D-dimery), kardiální markery (hs-cTn, CK-MB mass, NT-proBNP), jaterní testy (ALT, AST, GGT, BILT),

renální funkce (urea, kreatinin), LD, myoglobin, CK, zánětlivé markery (FW, CRP, ferritin, PCT), LDL. Jako výstupní vyšetření mimořádná lékařská prohlídka – spiroergometrie do maxima (4, 10, 11, 23, 25–27). Při nálezu signifikantního poškození myokardu se doporučuje postupovat dle guideline pro myokarditidu (10, 28).

Restrikce tělesné zátěže je po celou dobu trvání příznaků a alespoň 14 dní navíc ode dne posledních projevů příznaků. Předcházet by tomu měla důkladná výstupní lékařská prohlídka. Návrat k zátěži poté dle (Tab. 3) (22).

Na obrázku 1 předkládáme souhrn, (Tab. 4), který shrnuje postup ode dne pozitivního testu po varianty komplexního vyšetření a RTP u jednotlivých typů průběhů. Dále také Tab. 4, kde shrnujeme naše doporučení ke správnému postupu v 10 bodech.

Monitoring návratu k plné zátěži

Důkladná monitorace narůstající zátěže po prodělání onemocnění je velmi důležitá. Doporučujeme monitoring buď za pomoci objektivního GPS k monitoraci tzv. „external load“ (externí zátěž) nebo za pomoci subjektivního hodnocení „internal load“ (vnitřní zátěže) – to je nejjednodušejí prováděno cestou sRPE (session rating of perceived exertion = subjektivní zhodnocení námahy sportovcem při tréninkové jednotce) (29). Tím lze získat data o tom, jak hodnotí sportovec aktuální náročnost konkrétních tréninkových jednotek. Z tohoto hodnocení se po 4 týdnech dá vypočítat normální chronická zátěž, kolem jejíž hodnoty bychom měli oscilovat.

Porovnání aktuálního zatížení vůči chronickému se nazývá acute : chronic ratio (poměr akutního a chronického zatížení). Tento poměr se s výhodou počítá pomocí exponenciálního klouzavého průměru, který je mnohem citlivější než pouhý klouzavý průměr (30). Pokud se drží zátěž ve vhodném rozmezí, minimalizuje se tím riziko zranění z přetížení nebo naopak podtrénování. V literatuře si toto vhodné rozmezí vysloužilo název „the sweet spot“ (ideální místo) (31).

Monitoring RPE je nejjednodušší a nejdostupnější varianta, ale vzhledem k aktuálnosti problému návratu k zátěži po onemocnění covid-19 a případné absenci dat k porovnání chronické úrovně zátěže je toto hůře aplikovatelné. Tento postup však velmi podporuje literatura, která upozorňuje na možné následky přílišných rozdílů v náročnosti tréninků ve srovnání s předchozím obdobím klidu (29, 31–38).

Tab. 4. Souhrn doporučení ke správnému postupu při infekci covid-19 u sportovců

Souhrn doporučení ke správnému postupu při infekci covid-19 u sportovců	
1.	Screening příznaků infekce covid-19 před každým tréninkem. Při podezření preventivně přijetí karantény.
2.	Včasná komunikace se zodpovědným lékařem (týmovým, klubovým, sportovním, střediskovým, svazovým atp.).
3.	Provedení PCR testu.
4.	Při pozitivitě testu → osobní izolace, restrikce zátěže (včetně náročnějších domácích činností), režimová opatření, farmakoterapie dle doporučení lékaře.
5.	Výstupní vyšetření lékařem – konkrétní postup dle průběhu onemocnění.
6.	Postupný návrat k zátěži – dávkování a dynamika se odvíjí od výsledků testové baterie (pozdvolný nárůst objemu, intenzity a počtu opakování příslušných tréninkových modalit).
7.	Proces postupného zatěžování má nejen tréninkovou funkci, ale také diagnostickou a zpětnovazebnou.
8.	Sebemonitorace např. za pomoci škálování subjektivního vjemu vyčerpání po tréninkových jednotkách (session-Rating of Perceived Exertion – sRPE). Minimální trvání jednotlivých fází návratu k zátěži je třeba respektovat. Při netolerování dané úrovně se sportovec vrací o krok zpět, či zařadí den volna.
9.	Zodpovědně vedený návrat ke sportu je efektivnější a bezpečnější.
10.	Zvážit mimořádnou sportovní prohlídku před návratem k plné sportovní přípravě v rámci posouzení zdravotní způsobilosti ke sportu (dle zákona č. 373/2011 Sb., o specifických zdravotních službách, ve znění Vyhlášky o zdravotní způsobilosti k tělesné výchově a sportu, citace 391/2013 Sb.).

Jak upozorňují britští autoři, existuje riziko, že někteří sportovci mají limitovaný přístup k tréninkovým centrům a nedostává se jim adekvátních tréninkových stimulů, které by normálně podstupovali během přípravné a soutěžní fáze. Omezí se důležitá specifika sportovního výkonu, jako jsou síla, běh ve vysoké rychlosti, akcelerace, decelerace, změny směru pohybu a decision-making (situační rozhodování se). Při přípravě individuálních plánů v době pandemie musíme tyto faktory zvážit a zahrnout do tréninkového procesu, abychom předcházeli možným zraněním při návratu ke sportovní činnosti (39).

Návrat ke sportu u dětí a dorostu

Dětsí pacienti diagnostikovaní s onemocněním covid-19 mají obecně dobrou prognózu (40) a úmrtí způsobená tímto onemocněním jsou vzácná (41). V retrospektivní studii na 2143 pacientech mladších 18 let v Číně prodělala převážná většina dětských pacientů asymptomatickou (4,4 %), lehkou (50,9 %), či středně těžkou (38,8 %) formou onemocnění covid-19. Pouze malá část prodělala těžkou formu (5,9 %) (42). Velká systematická přehledová studie na 7780 dětských pacientech došla k závěru, že nejčastějšími příznaky jsou horečka (59,1 %) a kašel (55,9 %). 19,3 % dětských pacientů prodělalo asymptomatický průběh. Toto zjištění nás vede k obavám, že děti nakažené koronavirem, neprojevující žádné známky nemoci, mohou hrát důležitou roli v komunitním šíření nemoci (40). Dostupná data naznačují převahu postižení horních cest dýchacích oproti postižení dolních cest dýchacích (43).

Obávanou komplikací je multisystémový zánětlivý syndrom (MIS-C, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children). Výskyt tohoto syndromu je sice vzácný (0,6 %), jedná se ale o život ohrožující stav (43). Definice stavu zahrnuje závažné projevy vyžadující hospitalizaci, horečka trvající > 24 hod., laboratorní průkaz zánětlivých parametrů, multiorganové postižení a průkaz infekce virem SARS-CoV-2 podložené PCR testem (44). Některé děti mohou i po asymptomatickém či lehkém průběhu s odstupem týdnů rozvinout MIS-C (45). V americké studii na 35 dětech s průměrným věkem 10 let, 28% přítomností komorbidit (asthma bronchiale, nadváha), bylo k MIS-C přidruženo také akutní srdeční selhání. U 25 z 35 pacientů bylo pozorováno úplné navrácení funkce levé srdeční komory. Žádný z pacientů nezemřel (46).

Doporučení specifická pro sportovce dětského a dorostového věku jsou velmi omezená. Postup návratu k zátěži by se měl u dětí lišit od

postupu, který volíme u dospělých sportovců (47). U dětí mladších 15 let, které prodělaly pouze asymptomatický nebo lehký průběh, zvažujeme kardiologické vyšetření po době osobní izolace pouze individuálně (10, 47). Po středně těžkém až těžkém průběhu následuje dalších 10–14 dní rekonvalescence po odeznění posledních příznaků. Výstupní lékařskou prohlídku provede praktický lékař dětí a dorostu nebo dětský kardiolog. Ke zvážení je zahrnutí vyšetření EKG, hs-cTn a echokardiografie. Při normálních výsledcích navazuje postupný návrat k zátěži. Při prodělání MIS-C se doporučuje MRI srdce (10). Pokud se potvrdí na magnetické rezonanci poškození myokardu, další postup RTP je podle guidelines pro myokarditidu (10, 47, 48, 10). V případě prodělání myokarditidy by mělo dítě zůstat 3–6 měsíců bez zátěže (47, 48). Pokud na MRI srdce není potvrzený nálezy, doporučuje se i tak zvážit spiroergometrické vyšetření a ambulantní sledování srdečního rytmu (10). U dětí starších 15 let se znaky pubertálního vývoje postupujeme jako u dospělých sportovců (10).

Výživa

V rámci prevence (obecně jakýchkoli) infekčních onemocnění, v průběhu onemocnění covid-19 i v rámci rekonvalescence je třeba dbát na pestrý jídelníček bohatý na vitaminy, stopové prvky, flavonoidy a další mikronutrienty (např. zinek, železo, měď, selen, vitaminy A, B6, C a E) důležité pro správné fungování imunitního systému (49, 50). Speciální pozornost zasluhují omega-3 mastné kyseliny mající mimo jiné i protizánětlivé účinky a jejich léčebný efekt byl prokázán i u syndromu ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, syndrom akutní dechové tísně) (51). Dalším významným mikronutrientem je vitamin D, jehož chemoterapeutický efekt byl prokázán i u onemocnění covid-19 (52). Doporučují se dávky až 10000 IU denně s cílem dosáhnout sérových koncentrací vitaminu D 100–150 nmol/L (53). Pozornost dále zasluhuje i kalorický příjem, neboť v důsledku inaktivity sportovců se mění energetická bilance. Kalorický příjem je tedy nezbytné příslušným způsobem snížit u asymptomatického a lehkého průběhu, aby nedocházelo ke zbytečným nepříznivým změnám tělesné konstituce. U středně těžkého až těžkého průběhu doporučujeme zvážit navýšení kalorického příjmu vzhledem k vysoké energetické náročnosti těžkých infekcí.

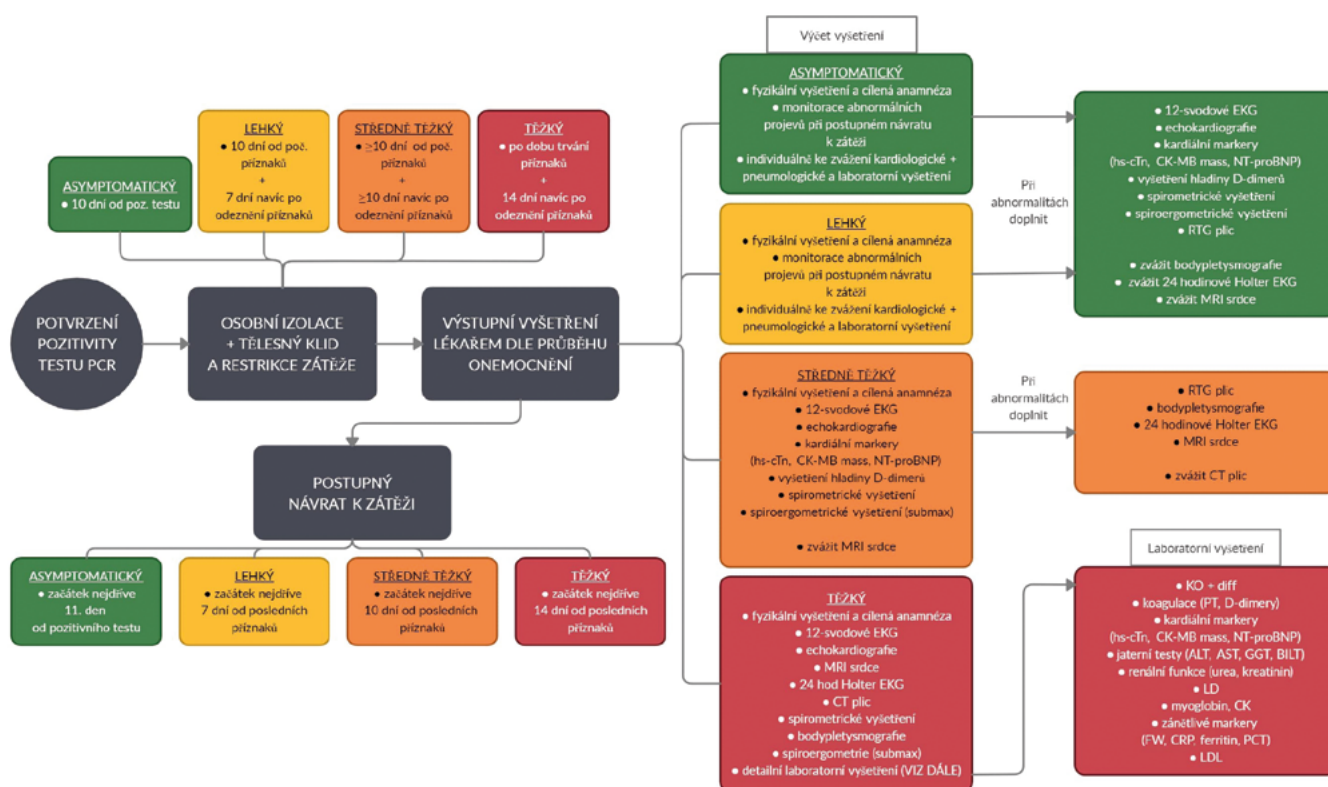
Psychologické aspekty onemocnění covid-19

S ohledem na celkový kontext onemocnění covid-19 doporučujeme psychologickou podporu zaměřit na redukci sekundárního stresu,

podporu regenerace a kognitivní trénink kompenzující výpadek fyzické přípravy (39). Skupina italských autorů hodnotila změny vnímaného stresu (pomocí Perceived Stress Scale) a biopsychosociálního stavu (pomocí Psychobiosocial State Scale) u italských sportovců porovnaním dat před propuknutím pandemie covid-19 a po měsíci od začátku „lockdown“ v Itálii. Výsledky ukázaly, že situace přispěla ke zvýšené míře vnímaného stresu a dysfunkčním biopsychosociálním stavům u sportovců (54). K vyšetření duševního zdraví po pandemii covid-19 se zdá být ideálním nástrojem DASS-21 (Depression and Anxiety Stress Scale) (55), ale tento vyšetřovací nástroj bohužel nemá český ekvivalent. K dispozici máme např. Škálu vnímaného stresu (překlad Perceived Stress Scale), který se také jeví jako přínosný vyšetřovací nástroj (56, 57). Sportovní psychologové, mentální koučové a konzultanti olympijských aspirantů mají v této situaci složitý úkol a musí být velmi flexibilní a kreativní vzhledem k posunutí Olympijských her v Tokiu na rok 2021 (58).

Zkušenost plynoucí z celé situace ohledně koronavirové pandemie nás vede ke změnám ve sportovní praxi. Můžeme rozlišovat čtyři odlišné fáze: 1. fáze před koronavirem, 2. koronavirová fáze-A (nestabilita, zmatenost, emoční reakce, kognitivní vyhodnocení), 3. koronavirová fáze-B (aktivní přizpůsobení se nebo úpadek), 4. koronavirová fáze-C (nestabilita se lepší nebo prohlubuje v závislosti na směřování kariéry). K podpoře sportovců při takto významných událostech měnících zaběhlé podmínky je možné využít šestikrokový konzultační rámec – 1. pojmenování situace měnících zaběhlé podmínky, 2. porozumění vnímání dané situace sportovcem, 3. rozpoznání strategie přizpůsobení a podpůrných mechanismů, 4. iniciace procesu změny, 5. návrh k rozhodnutí o změně, 6. podpora sportovcových snah o aplikaci tohoto rozhodnutí. První tři kroky slouží k zhodnocení, čtvrtý až šestý krok slouží k intervenci (59).

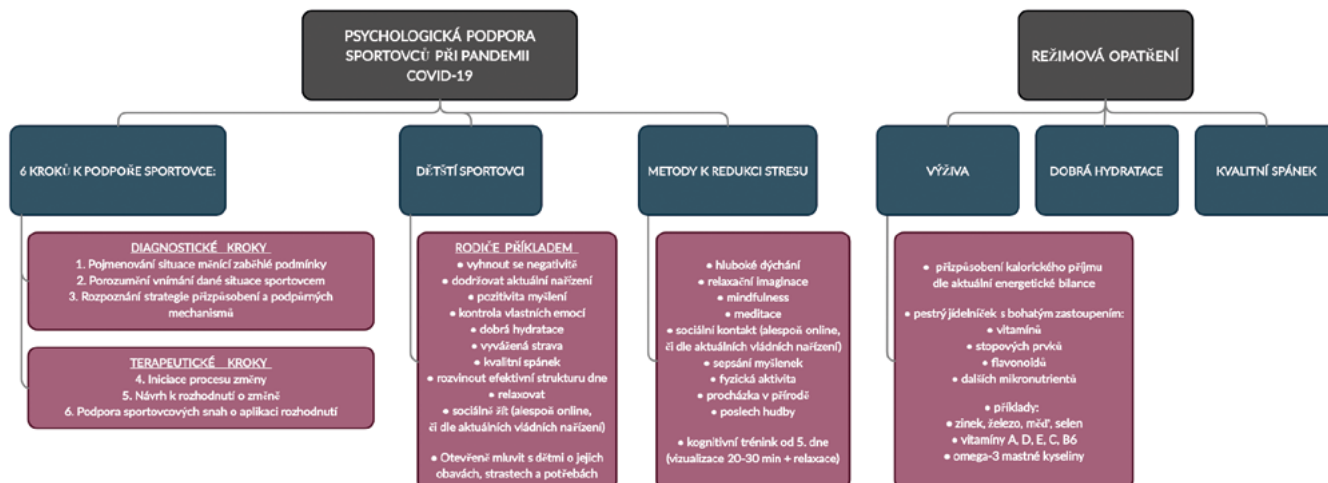
Obr. 1. Psychologická podpora a režimová opatření sportovců při pandemii covidu-19



V případě dětských sportovců je žádoucí, aby rodiče šli příkladem. Měli by tedy dodržovat aktuální vládní nařízení, pozitivně reagovat na změny konané sportovními organizacemi, vyhýbat se negativitě, kontrolovat vlastní emoce, dávat důraz na základní principy (dobrá hydratace, vyvážená strava, kvalitní spánek), rozvinout efektivní strukturu dne, relaxovat, sociální kontakt (online, či v mezích aktuálních vládních opatření). Vhodné je otevřeně s dětmi mluvit o jejich obavách, strastech a aktuálních potřebách. V přístupu k zvládnutí emočních reakcí dítěte je možné zvážit následující techniky: 1. nácvik hlubokého dýchání, 2. relaxační imaginace, 3. mindfulness nebo meditace, 4. poslech hudby, 5. pravidelný kontakt s rodinou, přáteli, spoluhráči nebo trenéry (online, či v mezích aktuálních vládních opatření), 6. pravidelné sepsání svých myšlenek, pocitů a obav, 7. fyzický trénink nebo jiná aktivita, 8. procházka v přírodě, 9. aktivity s ostatními členy domácnosti. Dopad pandemie nového typu koronaviru na dříve stanovené krátkodobé a dlouhodobé cíle je obrovský, proto je vhodný čas k přehodnocení a stanovení nových cílů a motivací. Cíle by měly být specifické, měřitelné, realistické, monitorovatelné a časově ohraničené (60).

Níže uvádíme souhrn podpůrných opatření s doporučením realizaci přizpůsobit průběhu onemocnění nebo aktuálnímu biopsychosociálnímu stavu a v případě nejistoty vždy konzultovat se sportovním psychologem. Možný benefit sledujeme ve využití telemedicíny neboli distanční konzultace s lékařem. Jedná se o doporučení, která může člen lékařského nebo trenérského týmu předat sportovcům.

- Pocity strachu, obav, nejistoty, naštvaní či frustrace jsou při sdělení pozitivního výsledku testu na SARS-CoV-2 standardní reakcí. Je vhodné nedusit pocity v sobě – mluvit o své nemoci i obavách s druhými – trenérem, týmovým lékařem, sportovci, kteří onemocněním prošli.
- Méně je více. V první fázi (5 dní) není potřeba dělat nic. I v případě, že nepocítujete žádné příznaky a cítíte se dobře, využijte této fáze jako

Obr. 2. Časová osa při onemocnění covid-19 – Postup od pozitivního testu po návrat ke sportu

příležitosti k pasivní regeneraci a odpočinku, kvalitnímu spánku. Tímto obdobím duševního i fyzického klidu výrazně pomůžete svému tělu.

- Pokud máte mírné příznaky, držte se varianty „méně je více“ až do jejich vymizení. Pokud jste po pátém dnu bez potíží, můžete využít některé techniky kognitivního tréninku zaměřeného na podporu regenerace, relaxace, sportovní sebedůvěry a osobní pohody. Nastavte si standardní rutinu vašeho běžného tréninkového dne (včetně vstávání, času jídla, tréninku, odpočinku, spánku). V čase tréninku (pokud standardně trénujete vícefázově, aplikujte pouze jednu tréninkovou fázi) využijte 20–30 minut k relaxaci a vizualizaci. Vizualizaci lze podpořit zhlédnutím videozáznamu vlastních úspěšných výkonů z předchozí kariéry. Večer před spaním můžete trénink doplnit krátkou 5minutovou relaxací s vizualizací. Nechte volně proudit obrazy, pocity, myšlenky a poté zakončete rekapitulací – připomenutím tří pozitivních momentů z uplynulého dne.
- Od desátého dne (pokud jste bez potíží a cítíte se dobře) můžete relaxaci s vizualizací zařadit vícefázově. Případně je možné využít jiných forem kognitivního tréninku.
- Tento alternativní tréninkový režim udržujeme do doby, než je možný návrat k standardnímu tréninkovému zatěžování.

Na obrázku 2 shrnujeme nejdůležitější aspekty psychologické podpory a režimových opatření.

LITERATURA

- Gandhi RT, Lynch JB, Rio CD. Mild or Moderate COVID-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(18): 1757–1766. doi:10.1056/nejmcp2009249.
- Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: A systematic review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 98: 372–380. doi:10.1016/j.ijid.2020. 06. 098.
- Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *Plos One*. 2020; 15(6). doi: 10.1371/journal.pone.0234765.
- Wilson MG, Hull JH, Rogers J, et al. Cardiorespiratory considerations for return-to-play in elite athletes after COVID-19 infection: a practical guide for sport and exercise medicine physicians. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; 54(19): 1157–1161. doi: 10.1136/bjsports-2020-102710.
- The Football Association. COVID-19 Safeguarding Risk Assessment Guidance. www.thefa.com. [https://www.thefa.com/-/media/thefacom-new/files/get-involved/2020/COVID-](https://www.thefa.com/-/media/thefacom-new/files/get-involved/2020/COVID-19-risk-assessment-guidance-and-template.ashx)

Závěr

Sportovci a jejich týmy se museli v souvislosti s pandemií covidu-19 adaptovat k samostatnosti, vynalézavosti, houževnatosti a vyrovnanosti. Aktuální situace nám nabízí možnost rozvoje nepoznaných postupů. Chvilky klidu nabízí příležitost k reflexi, sebeevaluaci, korekci a vylepšení plánů a cílů (58). Vzhledem k unikátnosti současné celosvětové situace možná stojíme na prahu vzniku nových atypických postupů, které povedou k celkovému zlepšení sportovních výkonů (61).

V současnosti není definitivně jasné, jaké dlouhodobé následky infekce covid-19 mohou nastat, proto apelujeme na zvýšenou pozornost u dále uvedených orgánových soustav i v delším časovém odstupu od prodělání infekce (62).

- Kardiovaskulární systém – poškození srdečního svalu (zvýšená hladina kardiálních markerů), tromboembolická nemoc či myokarditida (nálezy na MRI).
- Respirační systém – intersticiální ztluštění a průkaz fibrózy, abnormality funkčních plicních testů
- Nervová soustava – bolesti hlavy, závrať, poruchy čichu a chuti. Vzácně pak cévní mozková příhoda, encefalitida, neepileptické záchvaty, emoční labilita, mozková mlha („brain fog“)
- Další obecné symptomy – únava a dušnost (nejčastější dlouhodobé komplikace), bolesti na hrudi, bolesti kloubů a svalů atd.

19-risk-assessment-guidance-and-template.ashx. Published September 17, 2020. Accessed October 29, 2020.

- Chun JY, Baek G, Kim Y. Transmission onset distribution of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 99: 403–407. doi:10.1016/j.ijid.2020. 07. 075.
- Ren X, Li Y, Yang X, et al. Evidence for pre-symptomatic transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2020. doi: 10.1111/irv.12787.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020; 26(5): 672–675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223): 497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
- Kim JH, Levine BD, Phelan D, et al. Coronavirus Disease 2019 and the Athletic Heart. *JAMA Cardiology*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.5890.
- Verwoert GC, Vries STD, Bijsterveld N, et al. Return to sports after COVID-19: a position paper from the Dutch Sports Cardiology Section of the Netherlands Society of Cardiology. *Netherlands Heart Journal*. 2020; 28(7–8): 391–395. doi: 10.1007/s12471-020-01469-z.

12. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6): 603. doi:10.1001/jama.2020.12603.
13. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
14. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4916.
15. Rubin R. As Their Numbers Grow, COVID-19 „Long Haulers” Stump Experts. *Jama*. 2020;324(14):1381. doi:10.1001/jama.2020.17709
16. Ahmadian E, Khatibi SMH, Soofiyani SR, et al. COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in Medical Virology*. 2020. doi: 10.1002/rmv.2176.
17. Beauchamp LC, Finkelstein DI, Bush AI, Evans AH, Barnham KJ. Parkinsonism as a Third Wave of the COVID-19 Pandemic? *Journal of Parkinson's Disease*. 2020; 10(4): 1343–1353. doi: 10.3233/jpd-202211.
18. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nature Metabolism*. 2020; 2(7): 572–585. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2.
19. Kumpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s omocněním COVID-19. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP. <https://www.infekce.cz/zprava20-93.htm>. Published August 28, 2020. Accessed November 1, 2020.
20. Beran J, Šalapová E, Špajdel M. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infectious Diseases*. 2016; 16(1). doi: 10.1186/s12879-016-1965-5.
21. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, Rada G. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020; 20(06). doi: 10.5867/medwave.2020. 06. 7978.
22. Elliott N, Martin R, Heron N, Elliott J, Grimstead D, Biswas A. Infographic. Graduated return to play guidance following COVID-19 infection. *British Journal of Sports Medicine*. 2020; 54(19): 1174–1175. doi: 10.1136/bjsports-2020-102637.
23. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiology*. 2020; 5(10): 1085. doi:10.1001/jamacardio.2020.2136.
24. Schellhorn P, Klingel K, Burgstahler C. Return to sports after COVID-19 infection. *European Heart Journal*. 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa448.
25. Hull JH, Lloyd JK, Cooper BG. Lung function testing in the COVID-19 endemic. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020; 8(7): 666–667. doi:10.1016/s2213-2600(20)30246-0.
26. Löllgen H, Bachl N, Papadopoulou T, et al. Recommendations for return to sport during the SARS-CoV-2 pandemic. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2020; 6(1). doi: 10.1136/bmjsem-2020-000858.
27. Henry BM, Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020; 58(7): 1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
28. Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 3: Hypertrophic Cardiomyopathy, Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Other Cardiomyopathies, and Myocarditis. *Circulation*. 2015; 132(22). doi: 10.1161/cir.0000000000000239.
29. Malone S, Owen A, Newton M, Mendes B, Collins KD, Gabbett TJ. The acute:chronic workload ratio in relation to injury risk in professional soccer. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2017; 20(6): 561–565. doi: 10.1016/j.jsams.2016. 10. 014.
30. Murray NB, Gabbett TJ, Townshend AD, Blanch P. Calculating acute:chronic workload ratios using exponentially weighted moving averages provides a more sensitive indicator of injury likelihood than rolling averages. *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 51(9): 749–754. doi: 10.1136/bjsports-2016-097152.
31. Gabbett TJ. The training—injury prevention paradox: should athletes be training smarter and harder? *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 50(5): 273–280. doi: 10.1136/bjsports-2015-095788.
32. Gabbett TJ, Nielsen RO, Bertelsen ML, et al. In pursuit of the 'Unbreakable' Athlete: what is the role of moderating factors and circular causation? *British Journal of Sports Medicine*. 2018; 53(7): 394–395. doi:10.1136/bjsports-2018-099995.
33. Gabbett TJ. Debunking the myths about training load, injury and performance: empirical evidence, hot topics and recommendations for practitioners. *British Journal of Sports Medicine*. 2018; 54(1): 58–66. doi: 10.1136/bjsports-2018-099784.
34. Gabbett TJ. How Much? How Fast? How Soon? Three Simple Concepts for Progressing Training Loads to Minimize Injury Risk and Enhance Performance. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2020; 50(10): 570–573. doi:10.2519/jospt.2020.9256.
35. Schweltnus M, Soligard T, Alonso J-M, et al. How much is too much? (Part 2) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of illness. *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 50(17): 1043–1052. doi: 10.1136/bjsports-2016-096572.
36. Soligard T, Schweltnus M, Alonso J-M, et al. How much is too much? (Part 1) International Olympic Committee consensus statement on load in sport and risk of injury. *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 50(17): 1030–1041. doi:10.1136/bjsports-2016-096581.
37. Windt J, Gabbett TJ, Ferris D, Khan KM. Training load-injury paradox: is greater pre-season participation associated with lower in-season injury risk in elite rugby league players? *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 51(8): 645–650. doi: 10.1136/bjsports-2016-095973.
38. Windt J, Gabbett TJ. How do training and competition workloads relate to injury? The workload—injury aetiology model. *British Journal of Sports Medicine*. 2016; 51(5): 428–435. doi: 10.1136/bjsports-2016-096040.
39. Stokes KA, Jones B, Bennett M, et al. Returning to Play after Prolonged Training Restrictions in Professional Collision Sports. *International Journal of Sports Medicine*. 2020. doi: 10.1055/a-1180-3692.
40. Hoang A, Chorath K, Moreira A, et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100433. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100433.
41. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020; 109(6): 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270.
42. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6). doi: 10.1542/peds.2020-0702.
43. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics*. 2020; 145(6). doi: 10.1542/peds.2020-0834.
44. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(4): 334–346. doi: 10.1056/nejmoa2021680.
45. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *The Journal of Pediatrics*. 2020. doi: 10.1016/j.jpeds.2020. 08. 037.
46. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020; 142(5): 429–436. doi: 10.1161/circulationaha.120.048360.
47. Dean PN, Jackson LB, Paridon SM. Returning To Play After Coronavirus Infection: Pediatric Cardiologists' Perspective. *American College of Cardiology*. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/13/13/37/returning-to-play-after-coronavirus-infection>. Accessed October 19, 2020.
48. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era. *Circulation*. 2014; 129(1): 115–128. doi: 10.1161/circulationaha.113.001372
49. Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *British Journal of Nutrition*. 2002; 88(S2). doi: 10.1079/bjn2002682.
50. Nieman DC, Bishop NC. Nutritional strategies to counter stress to the immune system in athletes, with special reference to football. *Journal of Sports Sciences*. 2006; 24(7): 763–772. doi:10.1080/02640410500482982.
51. Singer P, Shapiro H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2009; 12(2): 123–128. doi: 10.1097/mco.0b013e328322e70f.
52. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence That Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0235.v2.
53. Yousefi N, Bragazzi NL, Briki W, Zmijewski P, Chamari K. The COVID-19 pandemic: how to maintain a healthy immunosystem during the lockdown – a multidisciplinary approach with special focus on athletes. *Biology of Sport*. 2020; 37(3): 211–216. doi: 10.5114/biolsport.2020.95125.
54. Fronso SD, Costa S, Montesano C, et al. The effects of COVID-19 pandemic on perceived stress and psychobiosocial states in Italian athletes. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2020; 1–13. doi:10.1080/1612197x.2020.1802612.
55. Vaughan RS, Edwards EJ, Macintyre TE. Mental Health Measurement in a Post COVID-19 World: Psychometric Properties and Invariance of the DASS-21 in Athletes and Non-athletes. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.590559.
56. Andreou E, Alexopoulos EC, Lionis C, et al. Perceived Stress Scale: Reliability and Validity Study in Greece. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011; 8(8): 3287–3298. doi: 10.3390/ijerph8083287.
57. Brabčová DB, Kohout J. Psychometrické ověření české verze Škály vnímaného stresu. *E-psychologie*. 2018; 12(1): 37–52. doi:10.29364/epsy.311.
58. Schinke R, Papaioannou A, Maher C, et al. Sport psychology services to professional athletes: working through COVID-19. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2020; 18(4): 409–413. doi: 10.1080/1612197x.2020.1766182.
59. Samuel RD, Tenenbaum G, Galily Y. The 2020 Coronavirus Pandemic as a Change-Event in Sport Performers' Careers: Conceptual and Applied Practice Considerations. *Frontiers in Psychology*. 2020; 11. doi: 10.3389/fpsyg.2020.567966.
60. Lafferty M, Breslin G, Britton D, Butt J, Lowry R, Morris R, Barker J, Slater M, & Eubank M. Supporting Youth Athletes During COVID-19: Advice for Parents and Guardians: Supporting Youth Athletes During COVID-19. *British Psychological Society*. <https://www.bps.org.uk/sites/www.bps.org.uk/files/Policy/Policy%20-%20Files/Supporting%20youth%20athletes%20during%20COVID-19.pdf> Published July 07, 2020. Accessed November 2, 2020.
61. Schinke R, Papaioannou A, Henriksen K, Si G, Zhang L, Haberl P. Sport psychology services to high performance athletes during COVID-19. *International Journal of Sport and Exercise Psychology*. 2020; 18(3): 269–272. doi:10.1080/1612197x.2020.1754616.
62. Rio CD, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *Jama*. 2020; 324(17): 1723. doi:10.1001/jama.2020.19719.

Úskalí řešení problémů polymedikace

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch²

¹Katedra vnitřního lékařství IPVZ, Praha

²Ústav farmakologie 2. LF UK, Praha

Polymedikace je spojena s vyšším výskytem negativních zdravotních ukazatelů včetně pádů, morbidit i mortality. I přes vynakládanou snahu je řešení této problematiky stále neuspokojivé. Dvě hlavní příčiny polymedikace jsou stárnutí populace a její polymorbidita, a na druhé straně rozvoj farmakoprůmyslu a dostupnost širokého spektra léčiv. Obě příčiny, tj. stárnutí populace i dostupnost léčiv, mají každoročně stoupající trend.

Autoři pojednávají o hlavních nedostatcích při zkoumání uvedené problematiky, jako jsou nejednotně používaná terminologie, metodologické nedostatky při získávání dat, neexistence doporučených postupů pro léčbu polymorbidních pacientů apod. Diskutují o tom, zda polymedikace je příčinou nebo markerem zvýšené křehkosti, pádů a mortality. V závěru kriticky hodnotí možné řešení polymedikace v budoucnu – personalizovanou medicínu.

Klíčová slova: polymedikace, polymorbidita, doporučené postupy, personalizovaná medicína.

Pitfalls of solving polypharmacy problems

Polymedication is associated with a higher incidence of negative health indicators including falls, morbidity and mortality. Despite efforts, the solution to this problem is still unsatisfactory. The two main causes of polymedication are population aging and polymorbidity and, on the other hand, the development of the pharmaceutical industry and the availability of a wide range of medicines. The authors discuss the main shortcomings in the investigation of this issue, such as inconsistent terminology used, methodological shortcomings in data acquisition, lack of recommended guidelines for the polymorbid patients' treatment, etc. They discuss whether polymedication is the cause or marker of increased falls, frailty and mortality. In the end they critically evaluate possible solution of polymedication in future – personalised medicine.

Key words: polypharmacy, polymorbidity, guidelines, personalised medicine.

Polymedikace představuje velký problém současné medicíny s nejvyšší prioritou. Přesto dosavadní výsledky řešení vzhledem k roztržitému stavu jsou neuspokojivé. Za poslední dvě dekády se počet předepsaných léků zvýšil celosvětově. Hlavní příčinou polymedikace je stárnutí populace a její polymorbidita. Populace lidí ve věku nad 65 let se celosvětově zvyšuje. Zatímco v roce 2010 představovala 11 %, v roce 2050 to bude 22 %, tj. dvojnásobek. Podle Eurostatu v Evropě je populace ještě starší a již dnes se počet 65letých a starších pohybuje kolem 20 %, u 8 zemí překročila hranici 20 %, nejvíce v Itálii – 22,6 % (1).

Nejednotná terminologie

Polymedikace

Polymedikace (polyfarmacie, polypragmázie, polyterapie atd.) představuje velký problém současné medicíny (2). Výraz polymedika-

ce byl poprvé použit před více než 150 lety (3). Používá se k označení současného užívání několika léčiv. Definice termínu je však velice variabilní. Masnoon a kol. (4) nedávno napočítali 138 definic polymedikace. Nejčastěji používanou je však definice tzv. numerická, která polymedikaci definuje jako současné užívání 5 a více léčiv. Současný pacient však užívá stále více léčiv a někteří odborníci se domnívají, že dnes by lépe vyhovovala nová definice polymedikace, a to současné podávání 10 léčiv a více (4). Vzhledem k tomu, že se již dnes v běžné praxi těžko vyhneme polymedikaci, byl vymyšlen termín „vhodná (žádoucí, indikovaná) polymedikace“ a „nevhodná polymedikace“, která nemá oporu v diagnóze, anebo je diagnóza již neaktuální a pacient přesto nadále pokračuje v neindikované léčbě. Jiní autoři navrhují dělení na „polymedikaci nezbytnou“, „polymedikaci nepotřebnou“ a „polymedikaci s nejistým prospěchem“ (5).

Polymedikaci je nutné odlišit od užívání potenciálně nevhodných léčiv (pro starou populaci), která jsou definována jako léčiva, u nichž riziko nežádoucích účinků při jejich podávání převyšuje eventuální klinický prospěch z léčby, zejména jsou-li dostupné vhodnější alternativy. Naproti tomu polymedikace se zaměřuje na počet užívaných léků bez ohledu na to, zda jsou vhodné nebo ne.

Není celkem jednotný názor, zda se do definice počítají i volně prodejné léky, tradiční medicína a potravinové doplňky (6). Přesto je třeba zdůraznit, že ošetřující lékař musí vědět o všem, co pacient užívá, a při kontrole a vyhodnocování farmakoterapie je nutno vše toto brát v úvahu. Potřeba jednotné, mezinárodně uznané definice polymedikace je velice naléhavá, protože závěry z jednotlivých klinických studií s různě definovanou polymedikací jsou pak nekompatibilní.

Polymorbidita

Polymorbidita (také multimorbidita) je často nesprávně zužována na počet nemocí jednotlivých orgánů, má však mnohem širší definici (7) a nezahrnuje jen definované chorobné jednotky. Je definována jako přítomnost dvou nebo více chronických onemocnění, která zahrnují:

- definované jednotky poruch těla a mysli (např. cukrovka, schizofrenie)
- přetrvávající stavy, jako je např. mentální zaostalost
- komplex symptomů, jako je např. křehkost u seniorů nebo chronická bolest
- poruchy sluchu a zraku
- alkoholismus a toxikománie

Takto široce pojatá definice umožňuje splnění kritérií pro velký počet pacientů nejen starých, ale i mladších. Klinické studie mohou zahrnovat široké spektrum polymorbidních pacientů lišících se závažností jednotlivých onemocnění, křehkostí a dalšími faktory, které mohou ovlivňovat výsledky klinických studií.

Křehkost je obvykle definována jako multidimenzionální syndrom ztráty kompenzačních schopností jedince vedoucí k poklesu funkcí fyzických, kognitivních, psychologických a sociálních. Je spojena s rizikem závislosti, hospitalizace, institucionalizace a mortality. V klinických studiích je i křehkost definována různě, což také může vést k odlišným výsledkům rizika v těchto studiích (8).

Podle údajů z preskripce v zemích Evropské unie se ukázalo, že jedinci se dvěma chronickými nemocemi užívají 4–9 léčiv denně, 10,1 % pacientů však užívá více než 10 léčiv a tito nemocní patří k nejstarším. Výskyt nežádoucích účinků stoupá s počtem užívaných léčiv. Logicky proto s polymorbiditou a polymedikací často dochází k non-adherenci k léčbě. Předpokládá se, že u chronicky nemocných může být až 50–80 % non-adherentních (9, 10), což je slabým článkem zejména retrospektivních, ale i prospektivních klinických studií zabývajících se léčbou.

Příčiny polymedikace – nadále stoupající trend

Jak jsme uvedli již dříve, hlavní příčinou polymedikace je stárnutí populace a polymorbidita. S prodlužováním očekávané délky života se zvyšuje prevalence zejména chronických onemocnění, jako jsou osteoartróza, osteoporóza, kardiovaskulární nemoci, nádory, deprese atd.

Výskyt diabetu 2. typu ve vyspělých zemích se za posledních 15 let zhruba zdvojnásobil. Staří jedinci tak konzumují třetinu všech léků v USA.

Druhou příčinou polymedikace je rozvoj farmakoprůmyslu, který každoročně dodává na trh celou řadu nových přípravků. Dostupnost léků i jejich spektrum se neustále zvyšuje. V obou skupinách je to každoročně se zvyšující trend. Studie v Evropě (17 zemí + Izrael) ukázala, že prevalence polymedikace u pacientů nad 65 let se pohybovala v rozmezí od 26,3 % do 39,9 %. Nejnížší byla ve Švýcarsku, nejvyšší v ČR (11). Práce ze Švédska ukázala, že podstatná část populace ve věku 65 let bude vystavena polymedikaci, ve věku 75 let to již bude polovina této populace (12). Již dnes se dá polymedikaci těžko vyhnout. Asi polovina pacientů starších 65 let má přinejmenším tři chronické nemoci a jeden z pěti dokonce pět a více. Kromě toho rozvoj medicíny také umožnil rozlišit jednotlivé fáze choroby a pro každou z nich použít co nejhodnější léčbu. Často jde o kombinaci léčiv s různým mechanismem účinku. Potenciál léků, které máme k dispozici pro léčbu jednotlivých nemocí, se tak neustále zvyšuje.

Polymedikace: marker nebo příčina?

Polymedikace je spojena s vyšším výskytem negativních zdravotních ukazatelů včetně pádů, křehkosti i mortality. Existuje celá řada studií, prokazujících vztah mezi polymedikací a pády, zejména při užívání psychotropních látek, nesteroidních antirevmatik a antihypertenziv. Asociace mezi použitím antihypertenziv a pády zůstává kontroverzní a zdá se, že k pádům dochází spíše v závislosti na výši poklesu krevního tlaku než na jednotlivých typech použitých antihypertenziv. V současnosti převažuje názor, že polymedikovaní pacienti mají vyšší riziko pádů, protože mají více a závažnější nemoci (13).

Naproti tomu z dosavadních studií jasně vyplývá asociace polymedikace a křehkosti. Ve studii Sauma a kol (14) bylo riziko vzniku křehkosti u pacientů s poly- a hyperpolymedikací 1,5 a 2x vyšší nezávisle na počtu komorbidit a jejich závažnosti. Výsledek relativizuje používání různých definic křehkosti, které mohou ovlivnit výši rizika, jak jsme uvedli dříve.

Také u mortality existuje celá řada studií prokazujících zvýšenou mortalitu u pacientů s polymedikací (15). Problém je, zda polymedikace je marker nebo samotná příčina zvýšené mortality. Většina autorů ji pokládá za marker. Polymorbidní pacient je „více nemocný“, a proto užívá více léků, život mu zkracují nemoci. Přesto že existují práce prokazující, že polymedikace samotná je příčinou zvýšené mortality, robustní důkaz z velké klinické studie prozatím chybí.

Nejednoznačnost výsledků klinických studií ukazuje na složitost zkoumané problematiky. Proto je nutné podrobněji definovat vyšetřované soubory např. z hlediska závažnosti jednotlivých onemocnění, ale i křehkosti, sarkopenie atd., aby se mohly posuzovat výsledky souborů pacientů co nejvíce podobných.

Chybějící doporučené postupy

Moderní preskripce se odvíjí od doporučených postupů vytvořených na principech medicíny založené na důkazech. Randomizované klinické studie většinou zkouší jen jeden lék pro jednu nemoc. Staří a polymorbidní pacienti užívající mnoho léků jsou z těchto studií vylučováni. Zatímco pro jednotlivé choroby máme podrobné doporučené postupy mající desítky i více stran, pro polymorbidní pacienty je až na výjimky nemáme. Z 28

zemí Evropské unie jen 5 má nějaká doporučení a jen ve 3 zemích (Skotsko, Holandsko, Německo) tato doporučení vyhovují kritériím AGREE II-GRS pro kvalitu (16). Doporučené postupy pro polymorbidní se liší od standardních také zaměřením. Zatímco u standardních postupů je důraz kladen na to, kdy je možno začít s léčbou (indikace), u polymorbidních je kladen důraz spíše na to, který lék, kdy a jakým způsobem je možno vysadit. Vzhledem k tomu, že léčba u starých polymorbidních pacientů většinou není založena na důkazech, platí i dnes osvědčené „méně je více“ (17).

Fragmentovaná péče mezi jednotlivé speciality, kdy každý z nich léčí „svou“ chorobu, nemusí být pro polymorbidního pacienta to nejlepší, když za něj jako celek nikdo nenesou odpovědnost. Tradiční intervence u starých a polymorbidních osob, které jsou cílené na jednu chorobu a používající obvyklé měřitelné výstupy, mají jen omezenou výpovědní hodnotu.

K odvrácení epidemie iatrogenní morbidity i mortality je nutné zavést postupy založené na důkazech i pro tuto skupinu nemocných. To bude vyžadovat široký společný postup zdravotnických pracovníků, regulátorů léků, pacientů, politiků i změnu ve zdravotnickém vzdělávání, se zdůrazněním problematiky polymorbidity a polymedikace, zejména u praktických lékařů.

Metodologické výzvy

Studovat efekt několika léků podávaných současně v heterogenní geriatrické populaci je velice obtížné. Kontrolované randomizované studie jsou buď neetické nebo neproveditelné z jiných příčin, observační studie mají menší výpovědní hodnotu a výsledky jsou zatíženy větší chybou (různé kombinace léků a jejich dávek, polymorbidity a jejich závažnost, dieta atd.). Neexaktnosti polymedikace vyplývají z metodologických obtíží v měření a vyhodnocování (18). Týká se to zejména údajů získávaných z dotazníků, registrů, ale i klinických studií, kde nemáme přesné údaje např. o indikaci léčby, adherenci k léčbě, zda se v léčbě uplatňují volně prodejné léky, herbalia a jiné potravinové doplňky atd. Kromě toho, síťový efekt polymedikace je nepředpověditelný a zejména u starých jedinců s různým stupněm poškození jednotlivých orgánů může být i nebezpečný. Tyto nepřesnosti jsou vlastní všem studiím o polymedikaci a někteří autoři kladou otázku, zda se vůbec ze studií o polymedikaci dají získat spolehlivé údaje (18). Za průlomové lze označit výsledky první experimentální studie polymedikace, ve které byl studován účinek 5 nejčastěji podávaných léků u starých jedinců (simvastatin, metoprolol, paracetamol, omeprazol a citalopram). Při krátkodobém podávání uvedených léků současně (2–4 týdny) nedošlo ve skupině mladých myší ke změnám, zatímco ve skupině starých myší došlo k poruše mobility, rovnováhy, oslabení síly a poklesu krevního tlaku (19).

Personalizovaná medicína – řešení pro polymedikaci?

Někteří autoři se domnívají, že řešením problematiky polymedikace by mohla být personalizovaná medicína (modernější a dnes častěji používaný termín je precizní medicína). Na základě studia genetické

výbavy konkrétního pacienta můžeme stanovit jeho reakci na konkrétní léčivo nebo i více léčiv a připravit léčbu na míru odpovídající unikátnímu profilu pacienta. Jiní autoři jsou kritičtější a poukazují, že doposud z toho profituje jen zlomek potřebných pacientů a získaný prospěch je v nepoměru k vysokým nákladům (20). Vzhledem k ekonomické náročnosti personalizované medicíny je otázka, kolik států je v současnosti schopno ji zavést (a v jakém rozsahu) do rutinní klinické praxe. Nicméně plány v Evropě jsou velkorysé a mají za cíl rozvíjet výzkum v oblasti personalizované medicíny tak, aby se v této oblasti stala globálním lídrem (21). Personalizovaná medicína spolu s využitím možností informačních technologií má obrovský potenciál v optimalizaci léčby u konkrétního pacienta. Omezí nežádoucí účinky léčiv, lékové interakce, rehospitalizace a pravděpodobně prodlouží život pacientů, kteří budou ještě starší a polymorbidnější. Proto se autoři domnívají, že polymedikaci (definovanou numericky) ani personalizovaná medicína v blízké budoucnosti neodstraní.

Co je třeba udělat

1. Shodnout se na společné definici polymedikace i dalších zmiňovaných termínů tak, aby se výsledky klinických studií mohly srovnávat.
2. Také ve skupině polymorbidních nemocných se snažit o medicínu založenou na důkazech. Klinické studie provádět na polymorbidní a polymedikované populaci, která bude podrobně charakterizována (včetně křehkosti, sarkopenie atd), aby se přesně určil přínos a negativa léčiv v této populaci.
3. Pokud nemáme jasnou evidenci pro léčbu staré populace (t. j. ve většině případů), používat přístup „méně je více“.
4. Pravidelně kontrolovat a vyhodnocovat léčbu v těsné spolupráci s klinickým farmaceutem a kromě nemocnic rozšířit tuto činnost i na praktické lékaře (včetně domovů důchodců).
5. Pokračovat v zavádění a využívání moderních digitálních technologií a vytváření databází tak, aby v mezinárodní spolupráci byly vytvořeny dostatečně velké soubory pacientů s validními výsledky pro tvorbu doporučených postupů. To umožní i rychlejší identifikaci nejvíce ohrožených pacientů (22).
6. Personalizovaná medicína představuje kvalitativně nový stupeň léčby. Autoři se domnívají, že pokud polymedikace zůstane definována numericky (počtem užívaných léků), tak ji zcela neodstraní ani personalizovaná medicína.

Závěr

Polymedikace je velkou výzvou současné medicíny. Postiženou je nejvíce stará a polymorbidní populace. Koncept polymedikace je svou podstatou těžko uchopitelný, příliš obecný a nepřesný. Řešením obtížné problematiky rozhodně není posunutí hranice pro definici polymedikace, ale dopracování se klinické evidence pro použití konkrétních léčiv u seniorů. Čím dříve se to stane, tím dříve zabráníme epidemii morbidity i mortality způsobené polymedikací.

LITERATURA

1. Eurostat Statistics Explained. File: Population age structure by major age groups, 2008 and 2018 (% of the total population).png. Dostupné z WWW: [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_\(%25_of_the_total_population\).png](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_(%25_of_the_total_population).png)

rostat/statisticsexplained/index.php?title=File:Population_age_structure_by_major_age_groups,_2008_and_2018_(%25_of_the_total_population).png

2. Mair A, Wilson M, Dreischulte T. Addressing the Challenge of Polypharmacy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020; 60: 661–681. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023508>
3. Newnham W. Remarks on the Present Aspect of Medicine. *Provincial Medical and Surgical Journal* 1848; 12(11): 281–285. Dostupné z www.jstor.org/stable/25500348?seq=1#metadata_info_tab_contents
4. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017; 17(1): 230. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
5. Lee EA, Brettler JW, Kanter MH et al. Refining the Definition of Polypharmacy and Its Link to Disability in Older Adults: Conceptualizing Necessary Polypharmacy, Unnecessary Polypharmacy, and Polypharmacy of Unclear Benefit. *Perm J.* 2020; 24: 18.212. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/18.212>
6. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. *The King's Fund, London* 2013, 56 s. Dostupné z WWW: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
7. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.11). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IG. Dostupné z WWW: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325454/WHO-UHC-SDS-2019.11-eng.pdf?ua=1>
8. Bursztyn M. Hypertension, Its Treatment, Frailty, Falls, and Mortality. *Hypertension.* 2017; 70(2): 253–254. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09689>
9. Sabaté E, et al. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. WHO, Geneva, 2003, 199 p. Dostupné z WWW: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Thrall G, Lip G, Lane D. Compliance with pharmacological therapy in hypertension: can we do better, and how? *J Hum Hypertens* 2004; 18: 595–597. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001722>
11. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018; 78: 213–220. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2018.06.018>
12. Wastesson JW, Canudas-Romo V, Lindahl-Jacobsen R, Johnell K. Remaining Life Expectancy With and Without Polypharmacy: A Register-Based Study of Swedes Aged 65 Years and Older. *J Am Med Dir Assoc.* 2016; 17(1): 31–35. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.07.015>
13. Kojima T. The Need for Actions Against Polypharmacy in Older People With Frailty. *Ann Geriatr Med Res.* 2018; 22(3): 111–116. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.4235/agmr.2018.22.3.111>
14. Saum KU, Schöttker B, Meid AD, Hollecek B, Haefeli WE, Hauer K et al. Is Polypharmacy associated with frailty in older people? Results from the ESTHER cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: e27–32. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.1471>
15. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, Gu X, Schweizer ML. Association between polypharmacy and death: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017; 57(6): 729–738.e10. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2017.06.002>
16. Mair A, Fernandez-Llimos F, Alonso A et al. Polypharmacy Management by 2030: a patient safety challenge, 2nd edition. *The Simplicity Consortium* 2017; 56p. Dostupné z WWW: http://www.simplicity.eu/sites/default/files/Managing_polypharmacy2030-web.pdf
17. Mangin D, Bahat G, Golomb BA et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging.* 2018; 35(7): 575–587. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0554-2>
18. Johnell K. The controversies surrounding polypharmacy in old age—where are we? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(9): 825–827. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1510313>
19. Huizer-Pajkos A, Kane AE, Howlett SE et al. Adverse Geriatric Outcomes Secondary to Polypharmacy in a Mouse Model: The Influence of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016; 71(5): 571–577. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/geron/glv046>
20. Iriart JAB. Precision medicine/personalized medicine: a critical analysis of movements in the transformation of biomedicine in the early 21st century. *Cad. Saúde Pública* 2019; 35(3): e00153118. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00153118>
21. Nimmegser E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized Medicine in Europe. *Clin Transl Sci* 2017; 10(2): 61–63. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12446>
22. Molokhia M, Majeed A. Current and future perspectives on the management of polypharmacy. *BMC Fam Pract.* 2017; 18: 70. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1186/s12875-017-0642-0> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28587644>

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 navazujete. 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 Mořovská, Ph.D.
- **Kardioverze** – doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc. FESC
- **Nakolik závažný problém může představovat špatná adherence k doporučené léčbě při ischemické chorobě srdeční?** – doc. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc.

TERMÍN:

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

ODBORNÝ 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 PARTNERI



BRAUN
SHARING EXPERTISE



PARTNERI



MEDIÁLNÍ PARTNER



Taxánmi-indukovaná polyneuropatia – aktuálne možnosti predikcie a manažmentu

Magdaléna Jablonická¹, Lucia Žideková², Beáta Mladosievičová³

¹Onkologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Oddelenie genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

³Oddelenie klinickej patofyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Periférna neurotoxicita predstavuje najtypickejší nehematologický nežiaduci účinok taxánov. Z príznakov dominuje senzorká periférna neuropatia, ktorej výskyt a stupeň závisia na výške kumulatívnej dávky. Dopad neurotoxicity na kvalitu života pacienta je značný, preto je nevyhnutné zohľadňovať selekciu terapie a preexistujúce rizikové faktory pacienta k rozvoju neuropatie a oboznamovať sa s aktuálnymi možnosťami jej manažmentu vrátane genetickej predikcie polyneuropatie. Tento prehľadový článok informuje o veľmi častej komplikácii onkologickej terapie, s ktorou je možné sa stretnúť v ambulancii každého internistu.

Kľúčové slová: paklitaxel, polyneuropatia, parestézia, rizikové faktory, duloxetín.

Taxane-induced polyneuropathy – current possibilities of prediction and management

Peripheral neurotoxicity is the most typical non-haematological adverse effect of taxanes. Symptoms are dominated by sensory peripheral neuropathy, the incidence and degree of which depend on the cumulative dose level. The impact of neurotoxicity on the patient's quality of life is significant, therefore it is necessary to consider the selection of therapy and the patient's pre-existing risk factors for developing neuropathy and to get acquainted with current management options, including genetic prediction of polyneuropathy. This review article reports on a very common complication of cancer therapy that can be encountered at each internist's outpatient dispensary.

Key words: paclitaxel, polyneuropathy, paresthesia, risk factors, duloxetine.

Úvod

Protinádorová aktivita taxánových cytostatík bola objavená v 60. rokoch počas skríningového programu, ktorý skúmal potenciálny antitumorózny efekt u tisícov druhov rastlín (1).

Ich širokospektrálny účinok robí z taxánov strategický liek v prvo a druholíniovej liečbe mnohých malignít akými sú napríklad karcinóm vaječníka, prsníka, maternice, pľúc, hlavy a krku, prostaty alebo žalúdka. Paklitaxel a docetaxel boli prvými prototypmi taxánov uvedenými do praxe a sú doteraz tými najpoužívanejšími z tejto skupiny. Neustále prebiehajúci výskum priniesol do praxe aj novšie preparáty druhej generácie, ako napríklad nab-paklitaxel (nanopartikelový na albumín viazaný paklitaxel) a kabazitaxel, semisyntetický derivát docetaxelu.

Profil toxicity paklitaxelu a docetaxelu zahŕňa hypersenzitívne reakcie, periférnu neurotoxicitu, hematotoxicitu a dermatotoxicitu. Prípady

centrálnej neurotoxicity sú vzácné. Príčinou hypersenzitívnej reakcie je vehikulum Cremophor EL, ktoré zaisťuje rozpustnosť paklitaxelu a možnosť jeho intravenózneho podania. Cremophor cestou diftalátov vedie k uvoľňovaniu histamínu a iných mediátorov, klinické prejavy reakcie zahŕňajú návaly tepla, urtikáriu, opresie na hrudníku, tachykardiu, hypotenziu a angioedém. Podanie paklitaxelu preto vyžaduje premedikáciu antihistaminikami a kortikoidmi (2). Pri docetaxeli je pôvodcom hypersenzitívnych reakcií polysorbát 80. Môže spôsobiť aj retenciu tekutín, ktorú do určitej miery redukuje premedikácia dexametazónom (3).

Hematotoxicita taxánov je vďaka rastovým faktorom pomerne dobre zvládnuteľná, ale polyneuropatia stále zostáva veľmi ťažko manažovateľným problémom tohto typu cytostatika a môže viesť k redukciám dávok, predčasnému ukončeniu terapie a perzistujúcim neurologickým zmenám, ktoré limitujú kvalitu života pacienta. Ďalším nežiaducim účin-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Magdaléna Jablonická

Onkologická klinika SZU, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): e26–e31

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 10. 1. 2021

kom paklitaxelu je paravazácia, ktorá je charakterizovaná chemickou iritáciou s možným rozvojom chemickej nekrózy (4).

Epidemiológia a patofyziológia taxánmi-indukovanej polyneuropatie (TIPN)

Incidenca všetkých stupňov TIPN u pacientov liečených paklitaxelom varíruje od 57–83 %, z toho 2–33 % prípadov je závažných. Podobne aj u docetaxelu sú incidencie TIPN vysoko variabilné: celkovo 11–64 %, z toho 3–14 % závažných (5). V rámci porovnávania toxicity ukázali výsledky metaanalýzy nižšie percento výskytu senzorickej neuropatie grade III v skupine pacientov s paklitaxelom podávaným týždenne oproti skupine s paklitaxelom v trojtýždňovej administrácii (6). Štúdia fázy III porovnávala účinnosť a bezpečnosť docetaxelu 75 mg/m² à 3 týždne versus docetaxelu 35 mg/m² à týždeň po dobu 3 týždňov s následnou týždňovou pauzou u pacientov s metastatickým ochorením, ktorí boli predliečení jednou a viacerými líniami chemoterapie. Trojtýždňový režim vykazoval vyššiu celkovú mieru odpovede (36 vs. 20 %; *P* = NR), podobný medián prežívania bez progresie (5,7 vs. 5,5 mesiaca; *P* = NS) ako aj podobné celkové prežívania (18,3 vs. 18,6 mesiaca; *P* = NS), ale v porovnaní s týždňovým režimom aj vyššie percento neuropatie grade 3/4 (10 vs 5 %; *P* = NR) (7).

V štúdií fázy III u pacientok s metastatickým karcinómom prsníka, ktoré spogredovali na antracyklínovom režime, bol z hľadiska neurotoxicity porovnávaný paklitaxel 175 mg/m² à 3 týždne versus docetaxel 100 mg/m² à 3 týždne. V skupine s docetaxelom bol sledovaný vyšší výskyt senzorickej neuropatie grade 3/4 (7 vs. 4 %; *P* = 0,08), neuromotorickej toxicity grade 3/4 a tiež celkového počtu pacientov s neurosenzoricou (64 vs. 59 %; *P* = NR) a neuromotorickou (28 vs. 13 %; *P* = NR) toxicitou všetkých stupňov (8).

Presný patomechanizmus TIPN nie je známy. Najširšie akceptovaná teória je založená na inhibícii tubulínovej depolymerizácie a excesívnej tvorbe atypických zhlukov mikrotubulov, ktoré sa hromadia v bunke a poškadzujú jej funkcie. Zmeny v cytoskelete narúšajú mitózu, čo je aj princípom protinádorového účinku taxánov. Intaktné mikrotubuly sú nevyhnutné pre axonálny transport a tým aj pre prežitie neurónu. Taxánmi navodená zvýšená stabilita axonálnych mikrotubulov môže viesť cez

poruchu mitochondriálnej funkcie a axonálneho transportu k strate integrity axónu, v horšom prípade k jeho degenerácii. Najzraniteľnejšou časťou podliehajúcou týmto zmenám sú periférne nervy, z čoho aj vyplýva typická klinická manifestácia TIPN (9, 10). Paklitaxel spôsobuje tiež zvýšenú senzitivitu na bolesť prostredníctvom zvýšenej expresie kanálov TRP (transient receptor potential channels). V experimentoch s vyradením génu pre receptory TRPV sa dosiahlo zlepšenie neuropatickej bolesti (11).

Klinický obraz TIPN

U pacientov, ktorí podstúpili terapiu taxánmi, boli pozorované dva typy periférnej neurotoxicity: akútne, často pri vysokodávkovej chemoterapii a krátkych infúziách, ktorá je prechodná, ale pre pacienta stresujúca, a subakútne toxicita, ktorá má tendenciu perzistovať. Cytostatikami navodená polyneuropatia patrí k najčastejším algickým syndrómom a podobne ako iné neuropatické bolesti môže a nemusí závisieť od rozličných stimulov.

Akútny algický syndróm sa pri paklitaxele a docetaxele objavuje až u 70% pacientov, najčastejšie 1–3 dni po chemoterapii v podobe difúznej myalgie alebo arthralgie s tendenciou spontánnej regresie do 1 týždňa (12, 13). TIPN má tendenciu byť progresívna a môže byť diagnostikovaná aj po vyliečení onkologického ochorenia. Pre taxány sú typické distálne symetrické parestézie až páľivé bolesti končatín, ktoré sú najskôr tranzientné a neskôr perzistentné, so spontánnym zlepšovaním sa mesiace až roky po ukončení terapie. Predilekčne je postihnutá plantárna oblasť nôh a končeky prstov na končatinách. Bežnými sú aj senzorické symptómy zahŕňajúce trpnutie a zníženú citlivosť na teplo a dotyk. Pre postihnutého pacienta sú obzvlášť nepríjemné ťažkosti pri bežných úkonoch vyžadujúcich jemnú motoriku. Ďalšie manifestácie v podobe postihnutia motorických alebo autonómnych nervových vlákien sa prejavujú skôr u pacientov s preexistujúcimi rizikovými faktormi alebo pri koadministrácii iného neurotoxického agens v kombinácii s taxánmi (predovšetkým platinových derivátov).

Závažnosť neuropatie je v úzkom vzťahu s jednotlivou ale aj kumulatívnou dávkou taxánov. Pri vysokých dávkach sa môže objaviť motorické

Tab. 1. Rôzne systémy kvantifikujúce chemoterapiou – indukovanú polyneuropatiu

Typ systému	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
NCI – CTAE v5.0 Parestézia	mierne symptómy	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	-----
NCI – CTAE v5.0 Periférna motorická neuropatia	pacient asymptomatický, iba klinické alebo diagnostické pozorovania	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia
NCI – CTAE v5.0 Periférna senzorickej neuropatia	pacient asymptomatický	mierne symptómy, limitácia inštrumentálnych ADŽ	závažné symptómy limitujúce sebestačnosť pacienta v ADŽ	život ohrozujúce následky, indikovaná urgentná intervencia
ECOG	znížené HŠR, mierna parestézie, mierna obstipácia	absencia HŠR, závažné parestézie, závažná obstipácia, mierna slabosť	závažná senzorickej porucha, závažná bolesť periférnych nervov, obstipácia, závažná slabosť, dysfunkcia močového mechúra	slabosťou navodená sekundárna respiračná dysfunkcia, obstipácia vyžadujúca operáciu, paralýza pútajúca pacienta na lôžko/voziček
WHO	parestézie a/alebo znížené HŠR	závažné parestézie a/alebo mierna slabosť	nezniesiteľné parestézie a/alebo výrazná strata motorických funkcií	paralýza

ADŽ – aktivity denného života, HŠR – hlboké šlachové reflexy, CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events

postihnutie a poruchy chôdze. Symptómy spojené so zmenami v autonómnych funkciách ako arytmie a ortostatická hypotenzia navodené paklitaxelom sú zriedkavé, ale musí sa im venovať osobitná pozornosť (14). The National Cancer Institute (NCI), ECOG a WHO kvantifikujú neuropatiu do 4 stupňov (Tab. 1). Napriek tomu, že TIPN je v pomerne vysokej miere reverzibilná, dlhodobé štúdie s rozsiahlym follow-upom odhalili významnú mieru perzistencie neuropatie, zvyčajne dobre tolerovanej (15).

Rizikové faktory a prediktory vzniku TIPN

Vo výskyte neuropatie existuje u pacientov liečených taxánmi výrazná interindividuálna variabilita, a to aj pri uniformných režimoch s identickým dávkovaním. Dôvody tejto odlišnosti sú známe len čiastočne a vhodné prediktívne biomarkery pre zvýšené riziko polyneuropatie neboli doteraz presne identifikované. Diagnostika a zhodnotenie symptómov TIPN v dennej praxi sú komplexné a často náročné. Práve preto by sa malo pred zahájením terapie taxánmi ku každému pacientovi pristupovať osobitne.

Medzi rizikové faktory súvisiace s liečbou patrí výška jednotlivých dávok taxánov a ich kumulatívna dávka. Neuropatiu rôzneho stupňa môžu vyvolať už dávky od 100–300 mg/m² pri paklitaxele a 75–100 mg/m² pri docetaxele (16). V randomizovanej štúdii fázy III bola u pacientov s metastatickým karcinómom prsníka stredná kumulatívna dávka vedúca k periférnej neurotoxite grade 2 pri docetaxele 371 mg/m² a pri paklitaxele 715 mg/m² (17).

Výskyt TIPN stúpa s počtom podaných cyklov chemoterapie a predpokladá sa tiež vyššia predispozícia u pacientov s preexistujúcou polyneuropatiou inej etiológie. Diabetes mellitus a vysoký vek sú nezávislými prediktívnymi faktormi. Pomerne zaujímavé je, že anamnéza autoimunitnej choroby bola asociovaná s nižším výskytom neuropatie (18).

Koadministrácia dvoch neurotoxických agens v onkológii je veľmi častým javom pri viacerých typoch malignít a pri podaní paklitaxelu s cisplatinou sa u väčšiny pacientov rozvinie periférna polyneuropatia. Efekt je pravdepodobne skôr synergický ako aditívny (19).

K významným prediktorom vzniku neuropatie patria génové polymorfizmy (SNP, single nucleotide polymorphisms), detegovateľné na molekulovej úrovni. Gény zapojené do metabolickej dráhy taxánov môžu značne ovplyvniť farmakokinetiku liečiva v organizme. Gén CYP3A4 kóduje oxidačný enzým katalyzujúci reakcie zahrnuté do metabolizmu liečiv. Polymorfizmy v géne CYP3A4 sú asociované s dvojnásobne častejším výskytom TIPN pri karcinóme prsníka (20). Génový produkt ABCB1 slúži ako väzbový proteín ATP pre aktívny transport látok. Bodový polymorfizmus C3435T (rs1045642) má dvojnásobne vyššie riziko vzniku neuropatie v porovnaní s genotypom TC, príp. CC. Analýza bola realizovaná na súbore 219 pacientok s karcinómom prsníka na adjuvantnej terapii taxánmi (21).

Taktiež dva bodové polymorfizmy v géne CYP2C8, ktoré značne znižujú metabolizovanie taxánových liečiv, sú spojené so signifikantnou pravdepodobnosťou vzniku neuropatií (22).

FGD4 gén sa podieľa na regulácii aktínového cytoskeletu a myelinizácii buniek a jeho polymorfizmy sú asociované s TIPN. Celogenómová asociačná štúdia bola realizovaná na európskej populácii v celkovom počte 859 pacientov (23). EPHA5 gén sa v organizme podieľa na vývinových procesoch v nervovom systéme a jeho polymorfizmus c. 2895G>A (rs7349638) by mohol byť vhodným biomarkerom na predikciu toxicity taxánovej liečby (20).

Prevenia a terapia TIPN

Napriek realizácii viacerých štúdií a testovaniu početných potenciálnych terapeutík sa doteraz nepodarilo etablovať ani jeden jednoznačne

Tab. 2. Prehľad niektorých štúdií zaoberajúcimi sa terapiou TIPN

Liečivo	Katégoria	Autor štúdie	Počet pacientov	Výsledok
Gabapentín	antikonvulzívum	Rao et al. (28)	115	žiadny benefit v porovnaní s placebom
Duloxetín	antidepresívum	Smith et al. (29)	231	redukcia neuropatickej bolesti v porovnaní s placebom
Amitriptylín	antidepresívum	Kautio et al. (30)	44	žiadny efekt v porovnaní s placebom
Lamotrigín	antiepileptikum	Rao et al. (31)	131	žiadny efekt v porovnaní s placebom
Topický 1% mentol	analgetikum	Fallon et al. (32)	51	zlepšenie bolesti u 82%, bez kontroly placebom
Topický BAK-PLO gél (baklofén, amitriptylín a ketamín)	analgetikum	Barton et al. (33)	101	trend k zlepšeniu sensorickej a motorickej neuropatie

28. Rao et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007; 110(9): 2110–2118.

29. Smith et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13): 1359–1367. doi: 10.1001/jama.2013.2813.

30. Kautio et al. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(1): 31–39. Epub 2007 Nov 5.

31. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renno SI, Nashawaty M, Loprinzi CL (2008) Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 112(12): 2802–2808. doi:10.1002/cncr.23482

32. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2769–2777.

33. Barton et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*. 2011; 19(6): 833–841.

efektívny liek na prevenciu akútneho algického syndrómu asociovaného s taxánmi alebo dlhodobej TIPN. V rámci prevencie sa skúmal efekt celej škály nutraceutík, neuroprotektív a antioxidantov, ako sú vitamíny B a E, kyselina alfa-lipoová, glutamín, glutathion, L-karnitín, avšak s veľmi otáznym alebo negatívnym výsledkom štúdií (24). V randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u pacientok s karcinómom prsníka počas adjuvantnej terapie bolo pri užívaní acetyl-L-karnitínu pozorované po 24 týždňoch zhoršenie chemoterapiou indukovanej polyneuropatie (CIPN). Jednalo sa o prvú štúdiu, ktorá dokázala, že výživový doplnok zhoršuje CIPN a pacienti by preto nemali užívať suplementy bez dokázanej účinnosti (25). Lokálne chladenie rúk a nôh počas administrácie paklitaxelu imponuje ako potenciálne vhodný prístup v prevencii TIPN – incidencia TIPN grade 2 alebo viac bola 5–9% vs. 20–32% v kontrolnej skupine (26).

Potenciálne efektívny preparát na samotnú liečbu TIPN by mal byť zameraný na určitú skupinu cytostatík v závislosti od mechanizmu ich toxicity bez narušenia ich protinádorového účinku. Cieľom liečby je zmiernenie pozitívnych senzitivných znakov a ťažkostí, akými sú parestézie a neuropatická bolesť. Súčasný prístup k zvládaniu neurotoxicity zahŕňa zmenu, respektíve modifikáciu chemoterapeutického režimu v zmysle redukcie dávky, trvania taxánovej infúzie a symptomatickej farmakologickej terapie. S výnimkou duloxetínu doteraz publikované štúdie jednoznačne nepreukázali významnú účinnosť štandardných liečiv, ktoré sú v súčasnej klinickej praxi etablované na terapiu neuropatie. Napriek rozporuplnosti štúdií a nedostatku dát je však možné niektoré z nich vzhľadom na limitované možnosti aktuálnej terapie aplikovať (Tab. 2). Na liečbu neuropatickej bolesti možno použiť opioidy, z ktorých je najvhodnejší oxycontin (27).

Americká asociácia pre klinickú onkológiu (ASCO) doteraz neodporúča predpisovanie iných terapeutík okrem duloxetínu. V rámci prevencie dokonca neodporúča žiadne liečivá. Duloxetín je duálny selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu a okrem TIPN sa používa aj v terapii depresívneho syndrómu, stresovej inkontinencie a diabetickej polyneuropatie. Veľká multicentrická, dvojito zaslepená štúdia fázy III z roku 2014 so súborom 231 pacientov, ktorí dostávali taxánový alebo platinový režim bola randomizovaná do dvoch ramien – v prvej skupine dostávali pacienti duloxetín v dávke 30 mg denne 1. týždeň a 60 mg denne ďalšie 4 týždne oproti skupine s 5-týždňovým placebom. Výsledky štúdie ukázali, že celkovo 59 % pacientov uviedlo akékoľvek percentuálne zníženie bolesti v prvej skupine oproti 38 % v placebo skupine. Nepreukázala sa superiorita 120 mg dávky voči 60 mg dávke (34).

Mimoriadne zaujímavé výsledky priniesla randomizovaná, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s gangliozidom GM1 (monosialotetrahexosylgangliozid) u pacientok s karcinómom prsníka, ktorej výsledky boli publikované v januári 2020. GM1 ovplyvňuje mechanizmy plasticity a opravy neurónov a funguje ako neuroprotektívny faktor. Pre svoju rolu v reparačných mechanizmoch je GM1 súčasťou mnohých výskumov v oblasti neurodegeneratívnych ochorení. Do štúdie pod vedením Su et al. bolo zaradených 206 pacientok s karcinómom prsníka vo včasnom štádiu, u ktorých bolo v pláne podávanie chemoterapie na báze taxánov s follow-upom v trvaní viac ako jedného roka.

Pacientky boli randomizované do 2 skupín, kde dostávali buď GM1 alebo placebo. Primárnym cieľom bolo vyhodnotenie stavu pacientok po 4 cykloch chemoterapie podľa skórovacieho systému FACT-Ntx (Functional Assessment of Cancer Treatment), v podškále neurotoxicity. Sekundárny cieľ predstavoval vyhodnotenie neurotoxicity podľa systémov NCI-CTAE v4.0 a ECOG. V závere mala podľa hodnotiaceho systému FACT-Ntx skupina s GM1 lepšie výsledky ako skupina s placebom ($P < .001$). Podľa hodnotenia systému NCI-CTAE v4.0 mala periférna neurotoxicita grade 1 alebo vyššia štatisticky signifikantne nižší výskyt v skupine s GM1 (14,3% vs. 100,0 %, $P < .001$). Okrem toho bol v skupine s GM1 pozorovaný nižší výskyt neurotoxicity grade 1 a vyššej aj podľa skórovacieho systému ECOG v podškále so senzoricou neuropatiou (26,4 % vs. 97,8 %, $P < .001$) a taktiež aj v podškále s motorickou neuropatiou (20,9 % vs 81,5 %, $P < .001$). Liečba pomocou GM1 teda viedla k zníženiu závažnosti TIPN po 4 cykloch chemoterapie na báze taxánov u pacientok s karcinómom prsníka (35).

Z nefarmakologických prístupov by sa v prevencii a liečbe TIPN mohlo ukázať ako účinné pravidelné cvičenie. Hoci v doteraz prebehnutých štúdiách je úroveň dôkazov nízka, nové údaje by mohli byť prínosné (36). Autori Stevinson et al. ukázali na súbore 259 pacientok s karcinómom ovária, že pacientky, ktoré po prekonaní ochorenia dodržiavali režim pravidelnej pohybovej aktivity, udávali priaznivejšie výsledky týkajúce sa periférnej polyneuropatie, únavy, spánku a psychosociálnej kvality života (37).

Zaujímavými boli tiež výsledky recentnej pilotnej štúdie z roku 2019 publikovanej v Journal of Clinical Oncology, kde v skupine 71 pacientov, ktorí dostávali neurotoxickú chemoterapiu, aplikovali štandardizovanú švédsku masážnu techniku na dolné končatiny. Pokles počtu pacientov s dlhodobou CIPN až do 6 týždňov po skončení terapie bol pozorovaný v skupine s intenzívnejším režimom (3 masáže za týždeň v trvaní jedného mesiaca). Na potvrdenie úlohy a efektivity onkologickej masáže pri CIPN bude nutná ešte ďalšia, rozsiahlejšia štúdia (38).

Ako v prevencii, tak aj v liečbe TIPN je potrebný ďalší rozsiahly výskum na väčších súboroch pacientov, s dlhodobým follow-upom a štandardizovaným vyhodnocovaním výsledkov. Na výročnom stretnutí Multinational Association of Supportive care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) v roku 2019 Dr. Loprinzi diskutoval o nových, na mechanizme pôsobenia založených prístupoch k liečbe (39). Ako príklad možno uviesť liečivá namierené na organické anión-transportujúce polypeptidy (organic anion transporting polypeptides, OATPs), ktoré sú využívané taxánmi na prestup cez bunkovú membránu. Organické polypeptidy transportujúce anión sú utilizované taxánmi. Preklinické štúdie ukázali, že transportom sprostredkované vychytávanie chemoterapie do dorzálnych koreňových ganglií spôsobuje senzorické poškodenie neurónov. U myši genetické alebo farmakologické vyradenie OATP1B2 v dorzálnych gangliách chránilo pred periférnou neuropatiou vyvolanou paklitaxelom, oxaliplatinou a vinkristínom. Skrining dostupných liečiv, ktoré by mohli u človeka blokať tieto transportéry ukázal, že sú nimi niektoré inhibítory tyrozínkináz. V súčasnosti prebieha intervenčná štúdia fázy Ib/II, ktorá hodnotí účinok nilotinibu u pacientok s karcinómom prsníka na liečbe paklitaxelom (40).

Záver

TIPN býva u mnohých onkologických pacientov závažným, neraz aj chronickým problémom, ktorý vedie k zníženej kvalite, príp. ohrozeniu života s rizikom poranení a pádov. V ostatnom období prešla problematika TIPN viacerými zmenami. Výrazný pokrok sa dosiahol v poznaní patogenetických mechanizmov pôsobenia taxánov na nervový systém. Detailnejšie preštudované sú najmä rizikové faktory TIPN a genetické polymorfizmy, ktoré sa na vzniku tohto ochorenia po liečbe taxánmi môžu podieľať. Avšak tieto poznatky sú v súčasnosti ešte stále limitované na to, aby sa implementovali do rutínnej klinickej praxe a v tejto oblasti prebieha ďalší výskum. Je zrejme, že u pacienta s predispozíciou k TIPN je potrebné starostlivo zvážiť nutnosť indikácie neurotoxickej chemo-terapie a prípadne selektovať menej toxický režim. So zvyšovaním sa počtu pacientov v dlhodobej kompletnej remisii sa nastolila otázka ako optimálne manažovať perzistujúce následky polyneuropatie. S pribúdajúcim počtom prežívajúcich onkologických pacientov a s predĺžovaním ich života sa čoraz väčšia pozornosť venuje nielen prechodnej, ale aj

perzistujúcej TIPN, ktorá môže sprevádzať pacienta aj niekoľko rokov. Spôsob, ako optimálne manažovať prechodnú aj dlhodobú neurotoxicitu taxánov je predmetom viacerých štúdií. Dnes máme k dispozícii viaceré navrhované farmakologické aj nefarmakologické postupy, ktoré v mnohých klinických štúdiách potvrdili zmiernenie symptómov TIPN. Z doteraz skúšaných preparátov sa podľa medicíny založenej na dôkazoch za najvhodnejší považuje duloxetín. Z hľadiska nastolenia stratégií a vhodných dizajnov štúdií, ktoré sa budú venovať prevencii a liečbe TIPN je nutné ďalšie upresnenie prediktívnych biomarkerov. Aj keď niektoré z predklinických štúdií na animálnych modeloch vyzerali sľubne, doteraz sa iba niekoľko poznatkov z nich prenieslo do klinického skúšania. Veríme, že predkladaný článok prispeje k lepšej orientácii v tejto stále aktuálnej a komplexnej problematike, s ktorou sa stretávajú nielen onkológovia, neurológovia, algeziológovia, ale aj internisti.

Publikácia vznikla s čiastočnou podporou grantu

M SR VEGA 01/0610/18.

LITERATÚRA

- Rowinsky EK. The development and clinical utility of the taxane class of antimicrotubule chemotherapy agents. *Annu. Rev. Med.* 1997; 48: 353–374. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1146/annurev.med.48.1.353>.
- Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. The drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer.* 2001; 37: 1590–1598. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/s0959-8049(01)00171-x>.
- Barilla R, Šálek T. Nanoparticulové technológie, nab-paclitaxel a nové možnosti v liečbe vybraných nádorových chorôb. *Onkológia (Bratisl.)*, 2014; 9(4): 253–256.
- Adam Z, Vorlíček J, Sedláčková Š. Přehled protinádorové farmakologické léčby. *Praktické Lékařství* 2005; 2: 76–80
- Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2015; 75: 659–670. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s00280-014-2607-5>.
- Huang TC, Campbell TC. Comparison of weekly versus every 3 weeks paclitaxel in the treatment of advanced solid tumors: a meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (6): 613–617. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1016/j.ctrv.2011. 10. 008>.
- Rivera E, Mejia JA, Arun BK, Adinin RB, Walters RS, Brewster A, Broglio KR, Yin G, Esmali B, Hortobagyi GN, Valero V. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer.* 2008; 112: 1455–1461. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1002/cncr.23321>.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, Mennel R, Richards D, Olsen S, Meyers ML, Ravdin PM. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5542–5551. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2005. 02. 027>.
- Hagiwara H, Sunada Y. Mechanism of taxane neurotoxicity. *Breast Cancer.* 2004; 11(1): 82–85. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/bf02968008>.
- Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, de Negri O, Tredici G. Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology* 1997; 18: 137–145.
- Addington J, Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Res.* 2016; 5. pii: F1000 Faculty Rev-1466. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.12688/f1000research.8053.1>.
- Loprinzi, CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, Le-Lindqwister NA, Soori GS, Jaslowski AJ et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: Prospective cohort study NCTG N08C1. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 1472–1478. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2010. 33. 0308 >.
- Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by paclitaxel and docetaxel: An evaluation and comparison of symptoms. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2013; 4: 204–215.
- Jerian SM, Sarosy GA, Link CJ, Fingert HJ, Reed E, Kohn EC. Incapacitating autonomic neuropathy precipitated by taxol. *Gynecol. Oncol.* 1993; 51: 277–280. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1006/gyno.1993.1287>.
- Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, Awad D, Crew KD. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011; 125: 767–774. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1007/s10549-010-1278-0>.
- Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, Junck L, Morris GS, Paice JA, Tummala S, et al. NCCN task force report: Management of neuropathy in cancer. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2009; 7 (suppl. 5), S1–S26. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.6004/jnccn.2009.0078>.
- Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, Laufman L, Sundaram S, Urba WJ, Pritchard KI, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5542–5551. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2005. 02. 027>.
- Hershman DL, Till C, Wright JD, Awad D, Ramsey SD, Barlow WE, Minasian LM, Unger J. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(25): 3014–3022. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2015. 66. 2346>.
- Hilkens PH, Verweij J, Vecht CJ, Stoter G, van den Bent MJ. Clinical characteristics of severe peripheral neuropathy induced by docetaxel (Taxotere). *Ann. Oncol.* 1997; 8: 187–190. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1023/a:1008245400251>.
- Lee JS, Cheong HS, Kim LH, Kim JO, Seo DW, Kim YH, Chung MW, Han SY, Shin HD: Screening of Genetic Polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 Genes. *17(6): 479–484, 2013.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.4196/kjpp.2013. 17. 6.479 >.
- Kus T, Aktasi G, Kalender ME, Demiryurek AT, Ulasli M, Oztuzcu S, Sevinc A, Kul A, Camci C. Polymorphism of CYP3A4 and ABCB1 genes increase the risk of neuropathy in breast cancer patients treated with paclitaxel and docetaxel. *9: 5073–5080, 2016.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.2147/OTT.S106574 >.
- Lam SW, Frederiks CN, Straaten T, Honkoop AH, Guchelaar HJ, Boven E: Genotypes of CYP2C8 and FGD4 and their association with peripheral neuropathy or early dose reduction in paclitaxel-treated breast cancer patients. *British Journal of Cancer.* 115: 1335–1342, 2016. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/bjc.2016.326>.
- Baldwin RM, Owzar K, Zembtzu H, Chhibber A, Kubo M, Jiang C, Watson D, Eclow RJ, Mefford J, McLeod HL, Friedman PN, Hudis CA, Winer EP, Jorgensen EM, Witte JS, Shulman LN, Nakamura Y, Ratain MJ, Kroetz DL: A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Loci for Paclitaxel-Induced Sensory Peripheral Neuropathy in CALGB 40101. *18(18): 5099–5109, 2012.* Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1590>.
- Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci PP, Linnane A.W., Vitetta L. Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review. *Clin Nutr.* 2013; 32(6): 888–893. doi: 10.1016/j.clnu.2013. 04. 007. Epub 2013 Apr 13. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.clnu.2013. 04. 007>.
- Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Minasian LM, Awad D, Moinpour CM, Hansen L, Lew DL, Greenlee H, Fehrenbacher L, Wade JL 3rd, Wong SF, Hortobagyi GN, Meyskens FL, Albain KS. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Acetyl-L-Carnitine for the Prevention of Taxane-Induced Neuropathy in Women Undergoing Adjuvant Breast Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2013; 31(20): 2627–2633. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1200/JCO.2012. 44. 8738>.
- Sato J, Mori M, Nihei S, et al. The effectiveness of regional cooling for paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *J Pharm Health Care Sci.* 2016; 2: 33. DOI: <http://doi: 10.1186/s40780-016-0067-2>.
- Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejčko J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený M. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(1): 93–101.

28. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevic DA, Warner DO, Novotny P, Kutteh DA, Wong GY. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer*. 2007 Nov 1; 110(9): 2110–2118. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/cncr.23008>>.
29. Smith EM, Pang H, Cirincione C, Fleishman C, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13): 1359–1367. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1001/jama.2013.2813>>.
30. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35(1): 31–39. Epub 2007 Nov 5. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043>>.
31. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, Gross HM, Renna SI, Nashawaty M, Loprinzi CL (2008) Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer* 112(12): 2802–2808. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/cncr.23482>>.
32. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol—a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015; 23: 2769–2777. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s00520-015-2642-8>>.
33. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, Bearden JD 3rd, Kugler JW, Hoff KL, Reddy PS, Rowland KM Jr, Riepl M, Christensen B, Loprinzi CL. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*. 2011; 19(6): 833–841. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s00520-010-0911-0>>.
34. Smith EM, Pang H, Cirincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 309(13): 1359–1367. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1001/jama.2013.2813>>.
35. Su Y, Huang J, Wang S, Unger JM, Arias-Fuenzalida J, Shi Y, Li J, Gao Y, Shi W, Wang X, Peng R, Xu F, An X, Xue C, Xia W, Hong R, Zhong Y, Lin Y, Huang H, Zhang A, Zhang L, Cai L, Zhang J, Yuan Z. The Effects of Ganglioside-Monosialic Acid in Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2020; 112(1): 55–62. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1093/jnci/djz086>>.
36. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003904. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1002/14651858.CD003904.pub2>>.
37. Stevinson C, Steed H, Faught W, Tonkin K, Vallance JK, Ladha AB, Schepansky A, Capstick V, Courneya KS. Physical activity in ovarian cancer survivors: associations with fatigue, sleep, and psychosocial functioning. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1111/IG-C.0b013e31819902ec>>.
38. Lopez D, Eng C, Overman MJ, Liu W, Cohen L, Ramirez DL, Beinhorn CM, Sumler PA, Chen M, Bruera E, Prinsloo S, Li Y. A pilot study of oncology massage to treat chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl. Dostupné z DOI: <http://doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e23067>.
39. Loprinzi C: Novel therapeutics for chemotherapy-induced neuropathy. 2019 MASCC/ISOO International Symposium on Supportive Care in Cancer. Abstract eP720. Presented June 21, 2019.
40. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205903>

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

ON-LINE KURZ **Medicína pro praxi**

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

SOLEN MEDICAL EDUCATION



1

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

PŘEDNÁŠKY

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

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

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

DĚLKA KURZU: 100 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 2

Kontaktní osoba:

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

online.solen.cz →



ZLATÝ
PARTNER



STŘÍBRNÝ
PARTNER



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Horečka nejasného původu

Vyacheslav Grebenyuk^{1,2}, Olga Kryštůfková³, Monika Gregová³, Magdalena Sokalská-Jurkiewicz³, Renata Steinbauerová⁴, Marie Sukovská⁴, Lubica Gahérová⁵, Ivana Zubatá⁵, Jana Gregorová⁶, Lucia Kaliská⁷, Hana Roháčová², Milan Trojánek^{1,2,8}

¹Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

²Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Revmatologický ústav, Praha

⁴Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

⁵Interní hematologická klinika, 3. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁶Oddělení klinické farmacie, Praha

⁷Oddělení nukleární medicíny, Proton Therapy Center Czech, Praha

⁸Katedra infekčního lékařství, IPVZ, Praha

Horečka nejasného původu představuje vzácný klinický syndrom, avšak stanovení jeho etiologické diagnózy bývá relativně obtížné. Dosud bylo popsáno více než 200 různých příčin horečky nejasného původu, které náleží do těchto hlavních kategorií: infekční, neinfekční zánětlivá, hemato-onkologická, nádorová či interní onemocnění. Jednotlivé skupiny onemocnění bývají doprovázeny charakteristickými soubory tzv. „malých“ symptomů a klinických nebo laboratorních nálezů, které samy o sobě jsou poměrně nespecifické, avšak představují pomocná diagnostická vodítka pro celý vyšetřovací proces. Úkolem klinika je především odhalit tyto záchytné body, správně interpretovat jejich význam či limitace a zařadit je do širších diferencially diagnostických souvislostí. Cílem přehledového sdělení je seznámit odbornou veřejnost se současnými vědeckými poznatky o horečce nejasného původu a navrhnout přehledný diagnostický postup odpovídající principům medicíny založené na důkazech.

Klíčová slova: diferencially diagnostika, fyzikální vyšetření, granulomatózní onemocnění, horečka, infekce, nádorová onemocnění, odběr anamnézy, revmatologická onemocnění, zánět, zobrazovací metody.

Fever of unknown origin

Fever of unknown origin is a rare clinical syndrome, that represents a significant diagnostic challenge. There have been described more than 200 potential diseases, that can manifest as a fever of unknown origin. These are classically divided into following categories: infections, non-infectious inflammatory diseases, malignancies, and other miscellaneous disorders. Each of the disease type is associated with rather characteristic symptoms, clinical signs and laboratory findings, which are individually non-specific, but may provide helpful clues for a further focused diagnostic work-up. The clinician's task is to be able to identify these hallmark clinical features and to correctly interpret their significance and limitations in the appropriate differential diagnostic context. The aim of this review is to provide up-to-date clinical research evidence and to propose a concise clue-oriented diagnostic approach.

Key words: diagnostic imaging, differential diagnosis, fever, granulomatous diseases, infections, inflammation, medical history taking, neoplasms, physical examination, rheumatic diseases.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Milan Trojánek, Ph.D., milan.trojane@bulovka.cz

Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): e32–e42

Článek přijat redakcí: 11. 8. 2020

Článek přijat po recenzích: 19. 1. 2021

„Kdo má uši, slyš.“ – Matouš 11, 15

Úvod

Horečka představuje častý příznak infekčních onemocnění, avšak může doprovázet i celou řadu neinfekčních chorob včetně imunopatologických stavů, hematologických či onkologických onemocnění. Přestože většina případů horečnatých onemocnění nečiní diagnostické obtíže, může přetrvávající febrilní stav nejasné etiologie představovat značnou diagnostickou výzvu. Diagnózu se mnohdy podaří správně stanovit pouze za cenu náročného a ekonomicky nákladného vyšetřovacího procesu se zapojením pracovníků různých odborností (1, 2).

Termín horečka nejasného původu (FUO, z anglického „fever of unknown origin“) bývá mnohdy užíván nevhodně pro označení stavů, kdy pacient přichází pro horečnaté onemocnění bez jiných symptomů a orgánově specifických klinických či laboratorních nálezů. K objasnění většiny těchto stavů však zpravidla postačuje krátkodobá hospitalizace či podrobnější ambulantní vyšetření (3).

První definice horečky nejasného původu byla navržena Beesonem a Petersdorffem v roce 1961: horečka trvající déle než 3 týdny, teplota opakovaně vyšší než 38,3 °C, přičemž diagnózu se nepodaří stanovit do 7 dnů vyšetřování za hospitalizace (4). Pozdější definice syndromu z devadesátých let již reflektují možnost provádět řadu vyšetření ambulantně i značně odlišné spektrum onemocnění u jedinců s poruchou imunity či u hospitalizovaných pacientů (5, 6). Současná definice FUO tak zahrnuje tři kritéria: **1) trvání onemocnění déle než 3 týdny; 2) opakovaně naměřená teplota $\geq 38,3$ °C; 3) diagnóza není stanovena v průběhu třídní hospitalizace či po třech ambulantních návštěvách.** Navíc bylo zavedeno rozdělení horečky nejasné etiologie na čtyři samostatné kategorie: klasická FUO, FUO asociovaná se zdravotní péčí, FUO u HIV-pozitivních jedinců a FUO spojená s neutropenií (5).

Mezi nejčastější příčiny horečky nejasného původu patří infekční, revmatologická, hematologická, onkologická a vybraná interní onemocnění (4). Ostatní případy bývají vyvolány buď vzácnými chorobami, jež nespadají do žádné z výše uvedených kategorií, nebo zůstávají trvale bez kauzální diagnózy (nediagnostikované FUO) (1, 3, 8). Zastoupení etiologie FUO se rovněž liší v různých studiích. V souvislosti se zlepšením dostupnosti a rozšířením spektra laboratorních a zobrazovacích vyšetření došlo k poklesu podílu infekčních a nádorových onemocnění, avšak naopak se zvyšuje zastoupení revmatologických onemocnění a případů bez určené diagnózy (1, 4, 8, 9).

Přestože většina případů horeček neznámého původu není vyvolána infekcemi, jsou tyto pacienti často předáváni do péče infektologů, neboť horečka či elevace zánětlivých parametrů bývají odbornou veřejností často asociovány právě s infekčním procesem. Cílem tohoto sdělení je seznámit odbornou veřejnost s problematikou, která vyžaduje široké diferenciálně diagnostické uvažování a kvalitní mezioborovou spolupráci.

Přehledové sdělení

První definice syndromu horečky neznámého původu byla navržena Petersdorffem a Beesonem v roce 1961 na základě prospektivního sledování 100 hospitalizovaných pacientů. Stanovením hranice 38,3 °C vyřazuje tato definice jedince s habituálně zvýšenou teplotou tělesného jádra v rámci interindividuální variability či diurnálního kolísání teploty. Požadavek na dobu trvání delší než 3 týdny eliminuje běžné virové infekce se spontánním ústupem, jejichž etiologii bývá obtížné prokázat. Pozdější modifikace kritérií podle Duracka a Streeta (1991) zohledňuje možnost ambulantního vyšetřovacího postupu. Kromě tzv. „klasické“ FUO byly rovněž zavedeny tři nové kategorie: **nozokomiální FUO, neutropenická FUO a FUO asociovaná s HIV infekcí** (6). V současné době řada zdrojů doporučuje užití přesnější „kvalitativní“ definice (Tab. 1) (3, 11–13).

Tab. 1. Definice horečky nejasné etiologie

1) Teplota $\geq 38,3$ °C naměřena minimálně 2krát	
2) Onemocnění trvá ≥ 3 týdny anebo je zaznamenáno několik epizod horečky během ≥ 3 týdnů	
3) Není přítomna porucha imunity včetně:	<ul style="list-style-type: none"> ■ ≥ 1 týden trvající neutropenie v období do 3 měsíců před začátkem onemocnění ■ HIV infekce ■ Hypogamaglobulinemie ■ Kortikoterapie v dávce ekvivalentní 10 mg prednisonu ≥ 2 týdny v průběhu 3 měsíců před začátkem onemocnění
4) Diagnóza není stanovena po podrobném odběru anamnézy, fyzikálním vyšetření a provedení následujících laboratorních a zobrazovacích vyšetření:	<ul style="list-style-type: none"> ■ Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů ■ Sedimentace erytrocytů nebo C-reaktivní protein (CRP) ■ Iontogram ■ Kreatinin ■ Jaterní aminotransferázy (AST, ALT) ■ Alkalická fosfatáza (ALP) ■ Laktátdehydrogenáza (LDH) ■ Kreatinkináza (CK) ■ Ferritin ■ Celková bílkovina ■ Elektroforéza bílkovin séra ■ Moč chemicky a kultivačně ■ Hemokultivace (nejméně 3 páry hemokultur) ■ RTG S+P ■ UZ (ultrazvukové vyšetření břicha) ■ Antinukleární protilátky (ANA) ■ Revmatoidní faktor (RF) ■ IGRA nebo kožní tuberkulinový test

Zpracováno autory podle (3, 14)

Tab. 2. Nejčastější infekční příčiny horečky nejasného původu

	Potenciální diagnostická vodítka	Důležité laboratorní nálezy a paraklinická vyšetření
Infekční endokarditida	Nově vzniklý srdeční šelest, periferní embolizace, recentní stomatologický či chirurgický zákrok, splenomegalie, kardioembolizační cévní mozková příhoda	Transezofageální echokardiografie (TEE) Hemokultivace
Tuberkulóza	Vyšší věk, imunosuprese, ranní febrilní špičky, noční pocení, úbytek na váze	Krevní obraz: lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, pozitivní IGRA či tuberkulinový test
Syndrom infekční mononukleózy (EBV, CMV, toxoplazmóza)	Lymfadenopatie, splenomegalie, toxoalergický exantém	Krevní obraz: leukocytóza se zvýšeným zastoupením mononukleárů, (vzácně i leukopenie), atypické lymfocyty. Sérologie EBV, CMV, toxoplazmózy
HIV	Generalizována lymfadenopatie, splenomegalie, faryngitida, makulopapulózní exantém, myalgie/artralgie, úbytek na váze, aftózní ulcerace dutiny ústní a anogenitální oblasti, soor	Krevní obraz: leukopenie, trombocytopenie Elektroforéza krevních bílkovin: polyklonální gamapatie Sérologie HIV, p24 antigen
Nitrobřišní absces	Chirurgické zákroky či nitrobřišní infekce v anamnéze	CT/MR Cílená punkční biopsie
Osteomyelitida/spondylodiscitida	Kožní změny či lokální bolestivost, předcházející úraz či operace, infekce měkkých tkání, implantovaný cizí materiál, i. v. narkomanie	MR či scintigrafický nálezy, hemokultivace Cílená biopsie
Komplikované infekce močových cest	Anomálie močových cest, autonomní neuropatie, IMC v anamnéze, lumbalgie, palpační citlivost či rezistence v břišní oblasti	CT/ultrasonografie břicha Leukocyturie, bakteriurie
Chronická bakteriální prostatitida	Bolest v anogenitální oblasti, hematospermie, dysurické obtíže	Rekurentní bakteriurie Kultivace moči a prostatických sekretů
Odontogenní infekce	Malhygiena ústní dutiny, neošetřený zubní kaz či periodontitida, lokální citlivost či pohyblivost zubů při stomatologickém vyšetření, endodontické zákroky v anamnéze	Stomatologické vyšetření Panoramatický skiagram ústní dutiny Scintigrafie
Sinusitida	Otok, lokální palpační či poklepová bolestivost obličeje, rýma, protrahovaná respirační symptomatologie	CT VDN ORL vyšetření Endoskopické vyšetření

Zpracováno autory podle (7, 10, 12)

Tab. 3. Nejčastější neinfekční zánětlivé příčiny horečky nejasného původu

	Potenciální diagnostická vodítka	Důležité laboratorní nálezy, paraklinická vyšetření, diagnostická kritéria
Obrovskobuněčná arteritida	Věk > 50 let, nové bolesti hlavy, změny kůže ve spánkové krajině, klaudikace žvýkacích svalů; revmatická polymyalgie současně až ve 40 % případů	FW > 50 mm/hod. Biopsie spánkové tepny
Stillova choroba v dospělosti	Mladý až střední věk, každodenní febrilní špičky nad 39 °C, artralgie, nesvědivý prchavý exantém lososově růžové barvy, lymfadenopatie, faryngitida	Krevní obraz: neutrofilní leukocytóza Negativní ANA a RF ↑ ferritin (glykosylovaná frakce < 20 %), Diagnostická kritéria (např. Yamaguchi, Fautrel, Crispín aj.)
Polyarteriitida nodosa	Střední až vyšší věk, purpura, livedo reticularis, kožní ulcerace, mononeuritis multiplex, testikulární bolest, asociace s chronickými infekcemi (hepatitida B)	↑ urea ↑ kreatinin Angiografie renálních a viscerálních tepen
Vaskulitida velkých tepen (ev. Takayasuova arteritida)	Klaudikace a oslabené pulzace na horních končetinách, šelesty nad a. subclavia či aortou, rozdíly krevního tlaku na horních končetinách	Angiografie 18FDG-PET/CT
ANCA-asociované vaskulitidy	Plicní infiltráty, hemoptýza, hypochromní anémie, hematurie, proteinurie, deformující léze horních cest dýchacích, purpura, rychle progredující glomerulonefritida	ANCA-protilátky Biopsie ledvin
Behçetova nemoc	Mladší jedinci, původ z oblasti Středomoří, genitální ulcerace, aftózní léze dutiny ústní, oční záněty, erythema nodosum	Pozitivní paterní test Diagnostická kritéria mezinárodní studijní skupiny pro Behçetovou nemoc (Lancet, 1990)
Sarkoidóza	Mladý dospělý věk, kašel, dušnost Loeffgenův syndrom: artralgie/artritida, erythema nodosum Heerfordtův syndrom: uveitida, parotitida, paréza lícního nervu	RTG S+P: bilaterální hilová lymfadenopatie ↑ s-ACE, hyperkalcemie, hyperkalciurie, snížena hladina 25-OH-vitaminu D

Zpracováno autory podle (7, 10, 12)

Tab. 4. Nejčastější hemato-onkologické a nádorové příčiny horečky nejasného původu

	Potenciální diagnostická vodítka	Důležité laboratorní nálezy a paraklinická vyšetření
Non-Hodgkinské lymfomy	Lymfadenopatie, hepatomegalie, splenomegalie B-symptomy: váhový úbytek, profuzní noční pocení	Krevní obraz: cytopenie ↑ LDH, ↑ β2MG ↑ kys. močová CT/MR krku, hrudníku, břicha a malé pánve 18FDG-PET/CT Biopsie kostní dřeně
Hodgkinské lymfomy	B-symptomy, lymfadenopatie, únava, pruritus kůže, bolesti po požití alkoholu, skiagraficky prokázaný mediastinální útvar (někdy spojený s dušností a kašlem), hektické nepravidelné horečky	Krevní obraz: anémie, eozinofilie, hyperkalcemie. Biopsie a histopatologické vyšetření lymfatických uzlin
Leukemie	B-symptomy, pruritus kůže, splenomegalie, bolesti kostí	Krevní obraz: eozinofilie, basofilie ↑ LDH, ↑ β2MG ↑ kys. močová Autoimunitní hemolytická anémie Biopsie kostní dřeně
Karcinom ledviny	Lumbalgie, hematurie, levostranná hydrokéla, hypertenze	↑ hematokrit, hyperkalcemie, CT/UZ břicha
Hepatocelulární karcinom	Cirhóza, hepatomegalie, auskultačně šelest nad játry	↑ hematokrit, GGT ↑ ALP CT/UZ břicha
Atriální myxom	Srdeční šelest, periferní embolizace, artralgie	Echokardiografie Negativní hemokultury

Zpracováno autory podle (7, 10, 12)

Etiologie

Většina případů horečky nejasného původu je obvykle vyvolána běžným onemocněním s méně obvyklým či atypickým průběhem než skutečně vzácnou chorobou (12). Mezi nejčastější příčiny FUO patří:

- Infekční onemocnění (16–37 %) (36 %)
- Neinfekční zánětlivá onemocnění (12–33 %) (13 %)
- Hemato-onkologická a nádorová onemocnění (3–28 %) (19 %)
- Ostatní (0–15 %) (25 %)
- Nediagnostikované (19–51 %) (7 %)

Zastoupení jednotlivých skupin se v různých studiích odlišuje. Data uvedená v kulatých závorkách pocházejí ze souborů z rozvinutých zemí publikovaných v posledních letech, zatímco údaje v hranatých závorkách představují data z původního souboru Petersdorfa a Beesona (4, 7). Podíl FUO, jež zůstávají bez diagnózy, dosahuje v některých souborech až 51 % (3).

Charakteristiky nejčastějších etiologických jednotek

Infekční onemocnění

Mezi nejčastější infekční příčiny horečky nejasného původu patří infekční endokarditida, infekce páteře, kostí a kloubů, močových či žlučových cest, cizích těles, ostatní nitrobřišní infekce či infekce doprovázené tvorbou abscesových ložisek (3, 14). V menší míře bývají zastoupeny nákazy vyvolané intracelulárními či atypickými agens, které je obtížné nebo zcela nemožné prokázat pomocí běžných kulturačních vyšetření (*Bartonella*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Tropheryma whipplei*). U pacientů s rizikovou epidemiologickou anamnézou je nutno zvážit leptospirózu, tularémii či psittakózu. Jako FUO se může prezentovat i syndrom infekční mononukleózy, přičemž v tomto kontextu mezi nejdůležitější původce patří HIV (akutní retrovirózy syndrom), akutní CMV infekce či toxoplazmóza. U cestovatelů po návratu z tropů je navíc nutno zvažovat malárii, břišní

tyfus a paratyfy, návratný tyfus, rickettsiózy, brucelózu, endemické mykózy, viscerální leishmaniózu či amébový jaterní absces (15). Podrobnější přehled nejčastějších infekčních příčin FUO uvádí tabulka 2.

Neinfekční zánětlivá onemocnění

Neinfekční zánětlivá onemocnění, včetně vaskulitid, systémových onemocnění pojiva či idiopatických granulomatózních onemocnění, patří mezi časté příčiny FUO. Nejčastější revmatologické příčiny FUO uvádí tabulka 3 a patří mezi ně především vybrané vaskulitidy a Stillova choroba v dospělosti (3, 10, 16). V případě této skupiny onemocnění může horečka předcházet rozvoji orgánové specifických nálezů či pozitivitě imunologických markerů o řadu týdnů. Diagnózu se někdy podaří stanovit pouze při dlouhodobém sledování pacienta a po pečlivém vyloučení infekce či malignity. Dominujícími symptomy revmatologických onemocnění jsou především artralgie či ranní ztuhlost kloubů, bolesti svalů nebo šlachových úponů, svalová slabost, úbytek na váze a kožní změny. V diagnostice může být přínosné stanovení celkových imunoglobulinů, autoprotilátek a složek komplementu. U pacientů vyššího věku při odpovídající symptomatologii je nutné pomýšlet na temporální arteriitidu a zvážit případné bioptické vyšetření. Přínosným vyšetřením u vaskulitid velkých tepen a u lokalizovaných granulomatózních procesů včetně sarkoidózy či Crohnovy choroby je 18FDG-PET/CT trupu. Naopak Stillova choroba v dospělosti a revmatická polymyalgie jsou příklady onemocnění, pro které neexistuje dostatečně specifický diagnostický test. Diagnózu lze stanovit pouze na základě souborů klinických a laboratorních kritérií a po vyloučení alternativních příčin (16, 17).

Hemato-onkologická a nádorová onemocnění

Mezi nejčastější maligní příčiny FUO patří lymfomy, leukemie, karcinomy ledvin a jater (7, 10, 19). Horečka u této skupiny chorob zpravidla nebývá spojená s třesavkou či výraznější alterací celkového stavu a lépe odpovídá na nesteroidní antirevmatika než na paracetamol (18). Terapeutický pokus s podáváním naproxenu po dobu 3 dny lze použít

Tab. 5. Mechanismy polékových horeček a příklady léčiv

Mechanismus	Příklady léčiv
Lékové hypersenzitivní reakce (LHR) LHR mohou být alergické i nealergické. Imunologicky podmíněné LHR se nazývají lékové alergie.	Allopurinol, karbamazepin, fenytoin, metyldopa, heparin, fenobarbital, lamotrigin, betalaktámová antibiotika, sulfonamidy, minocyclin, nitrofurantoin, vankomycin, dapson
Lékové idiosynkrazie Geneticky determinovaná, kvalitativně abnormální reakce na léčivo vyvolaná metabolickým nebo enzymatickým defektem.	Maligní hypertermie ■ hlavní léčiva se spouštěcím potenciálem jsou sukcinylcholin (depolarizující myorelaxancium) a inhalační anestetika latrogenně indukovaná hemolytická anémie spojená s horečkou manifestace deficitu glukóza-6-fosfát dehydrogenázy ■ aspirin, antibiotika – nitrofurantoin, sulfametoxazol, chloramfenikol, ciprofloxacin, antimalarika a další
Léčiva, která mohou za určitých okolností vyvolat syndromy, mezi jejichž příznaky patří horečka Rizikovými faktory jsou v tomto případě velikost dávky léčiva a/nebo kombinace těchto léčiv.	Serotoninový syndrom ■ inhibitory monoaminoxidázy (moklobemid), selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, venlafaxin, amitriptylin, lithium, fentanyl, tramadol, metamfetamin, kokain, linezolid, triptany, karbamazepin Maligní neuroleptický syndrom ■ léčiva s výrazným centrálním antidopaminovým působením (např. haloperidol)
Porucha termoregulačních mechanismů Zvýšení tvorby tepla nebo omezení jeho výdeje.	Hormony štítné žlázy Sympatomimetika s psychostimulačními účinky ■ metamfetamin, metylfenidát, fentermin Léčiva s anticholinergním účinkem (především jejich kombinace) ■ tricyklická antidepresiva, fenotiazinová antipsychotika, H1 antihistaminika 1. generace, léčiva v terapii hyperaktivního močového měchýře (solifenacin, trospium, oxybutinin apod.)
Důsledek aktivity pyrogenů	Uvolnění IL-1 stimulace neuronů v předním hypothalamu a nastavení termoregulačního centra na vyšší hodnotu ■ amfotericin B, bleomycin Uvolnění endotoxinu z gramnegativních bakterií do krevního řečiště ■ baktericidní antibiotika (Jarisch-Herxheimerova reakce) Uvolnění endogenních pyrogenů z odumřelých nádorově transformovaných buněk ■ cytostatika: bleomycin, hydroxyurea, deriváty platiny, vincristin Kontaminace léčivého přípravku pyrogenem ■ v procesu výroby ■ během jeho bezprostřední přípravy před aplikací ■ v důsledku porušení aseptických zásad při aplikaci samotné

Zpracováno autory podle (14, 20, 21, 24)

v diferenciální diagnostice maligních a infekčních příčin horečky, avšak jeho specifita je stále předmětem diskuzí (10, 19). V tabulce 4 jsou uvedeny nejčastější hematologické a onkologické příčiny FUO.

Polékové horečky

Horečka může být jedinou nežádoucí reakcí na podání celé řady léků (20). V současnosti je rozlišováno celkem pět základních mechanismů, jakými léčivý přípravek dokáže vyvolat horečku (viz Tab. 5). Nejčastější jsou hypersenzitivní reakce spojené s tvorbou imunokomplexů nebo T-buněčnou imunitní odpovědí na samotný lék či jeho metabolity. K rozvoji hypersenzitivní reakce může docházet v řádu několika dní až několika let od prvního podání léku. Vysazení léku vede k promptnímu poklesu teploty, zatímco opakovaná expozice znovu vyvolá horečku (21). V naprosté většině případů k odeznění horečky dochází do 96 hodin po vysazení kauzálního léku, ačkoliv horečka může přetrvávat i delší dobu, zejména dojde-li k narušení funkce orgánů zajišťujících metabolismus léku anebo u látek s velmi dlouhým poločasem vylučování (např. teikoplanin) (20–22). Mezi nejrizikovější léčiva vyvolávající polékové horečky patří zejména antiepileptika a antibiotika, přičemž odhadována četnost hypersenzitivních reakcí dosahuje až 1 na 5 000 léčených pacientů (23). Horečka může být

doprovázena lymfadenopatií, hepatocelulární lézí, zvýšením zánětlivých parametrů, zmnožením mononukleárů a nálezem atypických lymfocytů v periferní krvi. Často se vyskytují kožní projevy v podobě generalizovaného morbiliformního exantému anebo závažnějších reakcí typu Stevens-Johnsonova syndromu či toxické epidermální nekrolýzy. Jako DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom se označuje vzácná a potenciálně život ohrožující hypersenzitivní poléková reakce zahrnující kožní projevy, změny v krevním obraze (eozinofilie, atypická lymfocytóza) a postižení vnitřních orgánů. Mezi nejčastější manifestace orgánového postižení patří hepatitida a intersticiální nefritida, ačkoliv zasažen může být prakticky kterýkoliv orgán (11, 24). Přerušování podávání suspektního léčiva a následná reexpozice bývá mnohdy jedinou cestou k diagnóze.

Diagnostický postup

Stanovení etiologie horečky nejasného původu patří mezi nejobtížnější diferenciálně-diagnostické úkoly ve vnitřním lékařství. V etiologii se uplatňuje více než 200 různých jednotek (7). Jednotlivé skupiny onemocnění bývají často doprovázeny charakteristickou skupinou „malých“ symptomů, z nichž každý sám o sobě obvykle má pouze nízkou specifitu. Avšak pokud je na ně nahlíženo v souvislostech, mohou na-

pomoci k zúžení spektra zvažovaných diagnóz a k omezení neúčelných a finančně náročných vyšetření (10).

Anamnéza a fyzikální vyšetření

Při prvním kontaktu s pacientem bychom měli nejprve zjistit, zda nemocný splňuje výše uvedená kritéria horečky nejasné etiologie. Dále bychom se měli zaměřit na pečlivý odběr anamnézy a provedení základních paraklinických vyšetření. Již v této fázi je vhodné stratifikovat pacienty dle nejpravděpodobnější povahy základního onemocnění s použitím výše popsaných diagnostických vodítek.

Význam teplotních křivek a relativní bradykardie bývá uváděn zejména v diferenciální diagnostice infekčních onemocnění. Přirozený průběh horečky však je často zastřen symptomatickou léčbou či antibiotiky. Relativní bradykardie obvykle doprovází břišní tyfus, Q horečku, leptospirózu a ehrlichiozu, ale vyskytuje se také u lymfomů, nádorů CNS či polékových horeček. Ranní teplotní špičky se vyskytují u mimoplicní tuberkulózy, ale také u polyarteritis nodosa (PAN). Bifazická teplotní křivka se vyskytuje u lokalizovaných hnisavých procesů, Stillovy choroby v dospělosti či mimoplicní tuberkulózy. Zvláštní formu teplotní křivky představuje Pel-Ebsteinova horečka při Hodgkinově lymfomu, kdy se týdny bez zvýšených teplot střídají s febrilními epizodami (25).

Výtěžnost fyzikálního vyšetření bývá nejvyšší, pokud je vyšetření opakováno a hodnoceno znovu s časovým odstupem. V případě horečky nejasného původu je významné především vyšetření kůže, kloubů, lymfatických uzlin, jater a sleziny (7, 25).

Mezi nejdůležitější kožní projevy infekčních onemocnění patří imunopatologické a embolizační fenomény – Oslerovy uzly, Janewayovy léze či třískovité hemoragie nehtových lůžek. Tyto příznaky jsou téměř patognomonické pro diagnózu infekční endokarditidy. Nespecifické, tzv. „parainfekční“, exantémy vidáme v praxi u celé řady virových infekcí, které se ovšem málokdy manifestují jako FUO. Polymorfní a proměnlivé exantémy mohou doprovázet akutní retrovirový syndrom či syndrom infekční mononukleózy. Své specifické kožní projevy má řada revmatologických onemocnění. Nesvědící makulopapulózní exantém lososově růžové barvy objevující se zejména na vrcholu horečky a často spontánně mizející doprovází Stillovou chorobu v dospělosti v 60 až 80 % případů, přičemž vyrážka bývá lokalizována na trupu a končetinách (17). Naopak fotosenzitivní dermatitida v obličeji patří mezi nejčastější klinické projevy systémového lupus erythematoses (SLE). Petechie a purpura jsou drobné neblednoucí hemoragické kožní léze způsobené extravazací erytrocytů a bývají známkou vaskulitidy malých tepen. Pro postižení tepen středního kalibru jsou charakteristické spíše nodulární útvary v podkoží, hluboké ulcerace či síťovité prosvítající cévní kresba charakteru jemného mramorování (*livedo reticularis*), ev. hrubšího lomeného vzoru (*livedo racemosa*) (26). Mezi léze, jež mohou imitovat vaskulitidu, zmíníme poštípání členovci, *livedo reticularis* při embolizaci cholesterolových platů, projevy chronické žilní insuficience a různé dermatózy (např. fototoxické, traumatické, v souvislosti s kortikoterapií či hormonální antikoncepcí). Výsev generalizovaného morbiliformního exantému někdy doprovází polékové horečky. Hemato-onkologická onemocnění bývají doprovázena intenzivním svěděním kůže, výraznými hypersenzitivními reakcemi

(např. po poštípání hmyzem či členovci) nebo iritací kůže po kontaktu s teplou vodou) (27).

Kloubní obtíže typicky doprovází revmatologická onemocnění. Při vyšetření kloubů je potřeba se zaměřit na přesný popis charakteru a intenzity obtíží (bolest či otok), jejich distribuce (mono-, oligo- či polyartikulární, symetrická či asymetrická), vyvolávajících faktorů, doby začátku a trvání. Zánětlivé postižení kloubů je pravděpodobnější, pokud pacient udává zhoršení symptomů při inaktivitě (např. typická ranní ztuhlost), symetrické postižení a dobu trvání delší než 6 týdnů (28).

Lokalizovaná lymfadenopatie nejčastěji souvisí s infekčním procesem v drénované oblasti lymfatické uzliny. Akutně zánětlivě postižené uzliny bývají zpravidla měkké a bolestivé na pohmat. Nezářlivá lymfadenopatie vzniká infiltrací uzliny maligními buňkami při hemato-onkologických onemocněních či metastazujících karcinomech, přičemž v tomto případě bývají uzliny tužší, nebolestivé a někdy dokonce fixované k okolním strukturám. Avšak toto pravidlo neplatí absolutně, neboť pacient může někdy udávat bolesti i u nádorově zvětšené uzliny, která je dána agresivním a rychle rostoucím nádorem utlačujícím okolní tkáň. Riziko lymfadenopatie maligní etiologie se obecně zvyšuje s věkem a dosahuje 4 % u pacientů starších 40 let oproti 0,4 % u mladších jedinců (29). Generalizovaná lymfadenopatie, někdy s doprovodnou splenomegalií, se vyskytuje u syndromu infekční mononukleózy (infekce EBV, CMV, HIV, toxoplazmóza), hemato-onkologických onemocnění, polékových horeček, méně často u sarkoidózy či mimoplicní tuberkulózy. Splenomegalie v kontextu horečnatého onemocnění se vyskytuje nejčastěji u hematologických onemocnění, z infekcí pak u HIV/AIDS a infekční endokarditidy. Z ostatních příčin musíme vyloučit venózní městnání při současném onemocnění jater či infiltrativní postižení při sarkoidóze, amyloidóze, autoimunitní hemolytické anémii, Feltyho syndromu či SLE. Masivní splenomegalie přesahující střední čáru se vyskytuje zejména u myeloproliferativních onemocnění, myelofibrózy a některých leukemií. U pacientů s cestovatelskou anamnézou je nutno vyloučit malárii a viscerální leishmaniózu. Při izolované hepatomegalii v úvahu připadá především primární onemocnění jater včetně infekčních a autoimunitních hepatitid, dále toxické či metabolické hepatopatie. Systémové příčiny zvětšení jater jsou obdobné jako u splenomegalie, která se může vyskytovat současně (30, 31).

Často opomíjeno bývá oční vyšetření, které rovněž může významně přispět ke stanovení diagnózy. Rothovy skvrny jsou typickým příznakem infekční endokarditidy, avšak udávána senzitivita je pouze 2 % (32). Sítnicová krvácení různých tvarů a tzv. vatovitá ložiska se rovněž vyskytují u IE, ale zároveň i u pacientů se systémovými chorobami pojiva (např. SLE), vaskulitidami (PAN, obrovskobuněčná arteriitida), leukemiemi a lymfomy (33).

Laboratorní vyšetření

Pro zvýšení výtěžnosti laboratorních vyšetření je obvykle nezbytné správně interpretovat kombinace výsledků nespecifických vyšetření a při jejich posuzování je nutné hodnotit i míru odchylky od fyziologických norem.

Základní vyšetření ve vnitřním lékařství představuje krevní obraz. Samozřejmostí v případě horečnatých stavů je vyšetření diferenciální-

ho rozpočtu leukocytů, přičemž již samotné změny v krevním obraze mohou přispět k diferenciální diagnostice (Tab. 6). Pro infektologa bývá obvykle významný nález lymfocytózy s doprovodnými atypickými lymfocyty či lymfomonocyty, který definuje syndrom infekční mononukleózy, přičemž se uvádí, že vysoký podíl atypických lymfocytů bývá ze-

jména u infekce EBV či CMV, v menší míře se objevuje i u toxoplazmózy či akutního retrovirového syndromu. Obdobné nálezy jsou popisovány i u polékových horeček a hemato-onkologických onemocnění (10).

Vyšetření renálních a jaterních parametrů je užitečné především jako marker subklinického postižení těchto orgánů. Odchytky iontogramu

Tab. 6. Nálezy v krevním obraze

Nález v krevním obraze	Nejčastější příčiny
Neutrofilní leukocytóza	Infekce pyogenními (extracelulárními) bakteriemi, granulomatózní infekce, bronchiektázie Stillova choroba v dospělosti, revmatoidní artritida, Kawasakiho choroba, idiopatické střevní záněty Poléková horečka Myeloproliferativní onemocnění Idiopatická neutrofilie, asplenie, kouření, kortikoterapie, fyzická námaha/stres, zvýšená hladina cirkulujících katecholaminů či endogenních kortikoidů
Posun doleva	Bakteriální infekce (↑ specificita ↓ senzitivita) Chronická myeloidní leukémie
Absence posunu doleva při známkách infekce	IE, abscesová ložiska, purulentní meningitida
Toxické změny neutrofilů	Bakteriální infekce
↑ NLR	Bakteriemie
Leukopenie	TBC, EBV, CMV, parvovirus B19, břišní tyfus, brucelóza, ehrlichioza, leishmanióza, malárie Feltyho syndrom, SLE, sarkoidóza Leukemie Léky: klozapin, thionamidová thyreostatika, dapson, sulfasalazin, antiarytmika, tiklopidin, metamizol, nesteroidní antirevmatika, vankomycin, peniciliny, cefalosporiny, sulfonamidy, makrolidy, ganciklovir, alkylační cytostatika, methotrexát, azathioprin
Lymfocytóza	Infekce EBV, CMV, enteroviry, chřipka, adenoviry, HHV 6,7, toxoplazmóza, leishmanióza, TBC, Whippleova nemoc, břišní tyfus, bartonelóza ALL, lymfomy, mnohočetný myelom, karcinomy
Relativní lymfopenie	CMV, HIV, TBC, břišní tyfus, Q horečka, brucelóza, malárie, babesióza, ehrlichioza, Whippleova choroba Sarkoidóza, SLE, cirhóza Lymfomy
Monocytóza	TBC, infekční endokarditida, brucelóza, leishmanióza, malárie, babesióza, malárie, břišní tyfus, EBV, CMV Sarkoidóza, vaskulitidy, RA, SLE, idiopatické střevní záněty Myeloproliferativní onemocnění, lymfomy
↑ MLR	Bakteriální infekce EBV, CMV, HIV, adenoviry, HHV 6, 7, toxoplazmóza, brucelóza, malárie, babesióza, ehrlichioza
Atypické lymfocyty	Léková horečka Helmintózy, ektoparazitózy, histoplazmóza, kokcidiomykóza, alergická bronchopulmonální aspergilóza, HIV
Eozinofilie	Sarkoidóza, idiopatické střevní záněty, polyarteritis nodosa, eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou Poléková horečka Bronchiální astma, alergická rinitida, Addisonova choroba, imunodeficity, eozinofilní záněty GIT, ateroembolizace Leukemie, systémová mastocytóza, lymfomy, karcinomy, primární hypereozinofilní syndromy Leukemie, lymfomy, myeloproliferativní onemocnění
Bazofilie	EBV, CMV, TBC, HIV, leishmanióza, ehrlichioza, malárie, babesióza, brucelóza
Trombocytopenie	Polékové horečky, chronické jaterní onemocnění Leukemie, karcinomy Léky: sulfonamidy, vankomycin, beta-laktamy, linezolid, karbamazepin, valproát, ibuprofen, heparin TBC, spondylodiscitida, osteomyelitida, absces, infekční endokarditida, Q horečka
Trombocytóza	Obrovskobuněčná arteritida, vaskulitida velkých tepen Myeloproliferativní onemocnění, myelodysplastické syndromy, akutní myeloidní leukemie TBC, ehrlichioza, histoplazmóza, CMV, HIV, brucelóza
Pancytopenie	SLE, sarkoidóza Leukemie Léky: kolchicin, nesteroidní antirevmatika, antiepileptika, ACE inhibitory, diuretika, azathioprin, methotrexát, sulfonamidy, chloramfenikol, linezolid

NLR: poměr neutrofilů a lymfocytů, MLR: poměr monocytů a lymfocytů

Zpracováno autory podle (14, 24)

mají obecně velmi široké spektrum možných příčin, pozornost klinika by však měla upoutat zejména kombinace hyponatremie a hyperkalcémie vyskytující se např. u adrenální insuficience, která byla popsána mezi vzácnějšími příčinami FUO (2). Samotná hyponatremie může být důsledkem nepřiměřené produkce antidiuretického hormonu (ADH) neuroendokrinními nádory, dále při zánětlivých a nádorových onemocněních plic či mozku. Účinek ADH může zvyšovat také celá řada léků (zejm. antidepressiva, antipsychotika a antiepileptika). Hyperkalcémie může být paraneoplastickým projevem některých nádorů, přímým následkem infiltrace kostní dřevě nádorovým onemocněním nebo může doprovázet granulomatózní onemocnění (sarkoidóza) (34). Dvě nejčastější endokrinní poruchy způsobující FUO jsou subakutní thyreoiditida a hyperthyroidismus (12). V případě subklinické thyreoiditidy mohou k diagnóze napomoci i mírné odchylky hormonů štítné žlázy a TSH.

Hodnota sedimentace erytrocytů (ESR z angl. *erythrocyte sedimentation rate*) udává rychlost klesání červených krvinek ve vzorku nesrážlivé krve a je ovlivněna koncentrací sérových proteinů a vybraných reaktantů akutní fáze, zejména fibrinogenu a gama-globulinů. Hodnoty ESR je potřeba korigovat na věk a pohlaví pacienta či hodnotu hemoglobinu (urychlení sedimentace u pacientů s anémií). Výraznější elevace ESR (> 100 mm/hod.) doprovází hemato-onkologická a vybraná nádorová onemocnění (karcinom ledviny, chronická lymfocytární leukemie, Hodgkinův lymfom, mnohočetný myelom...), obrovskobuněčnou arteriitidu, revmatickou polymyalgii a další revmatologická onemocnění (35).

C-reaktivní protein (CRP) je syntetizován v játrech po stimulaci prozánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α). Přestože vyšetření CRP bývá v rutinní klinické praxi často užíváno k odlišení bakteriální a ne bakteriální infekce, musíme si uvědomit, že přesná cut-off hodnota není stanovena, jelikož i některé nekomplikované virové infekce mohou být doprovázeny významnou elevací CRP (nad 100 mg/l). Naopak lokalizované infekce či infekce vyvolané atypickými nebo intracelulárními bakteriemi mohou vést pouze k mírnému zvýšení CRP (do 100 mg/l) (36). K signifikantnímu vzestupu CRP dochází i u vybraných systémových onemocnění pojiva (s výjimkou SLE a příbuzných syndromů), nádorových, hemato-onkologických onemocnění či u polékových reakcí (37).

Role prokalcitoninu (PCT) v diferenciální diagnostice FUO je zatím spíše kontroverzní. Obecně lze uvést, že signifikantní elevace (nad 5 μ g/l) obvykle svědčí pro bakteriální infekce doprovázené systémovou zánětlivou odpovědí. Naopak u virových, atypických či lokalizovaných bakteriálních infekcí, neinfekčních zánětlivých nebo nádorových onemocnění bývají hodnoty obvykle normální či pouze mírně zvýšené. K elevaci prokalcitoninu může dojít i u pacientů s renální insuficiencí a při paraneoplastické produkci u medulárního karcinomu či malobuněčného karcinomu plic (37).

Laktátdehydrogenáza (LDH) je cytoplazmatický enzym, jehož tkáňové koncentrace mnohonásobně převyšují sérové hodnoty, proto i minimální tkáňové poškození vede ke zvýšení sérové aktivity LDH. Jedná se o nespecifický, ale velmi citlivý marker buněčného rozpadu (především hepatocytů, svalových a krevních buněk). Ve většině případů akutního zvýšení hodnot LDH jsou přítomny jasné klinické známky poškození určitého orgánu či tkáně (např. akutní infarktu myokardu, hemolytická anémie). U chronických onemocnění lze LDH použít jako nespecifický

tumorový marker, jehož zvýšení doprovází celou řadu solidních nádorů (např. kolorektální karcinom, melanom, bronchogenní karcinom či karcinom prostaty) a hemato-onkologických onemocnění (zejm. lymfomů). Ke zvýšení LDH však mohou vést i infekční či revmatologická onemocnění, zejména pokud jsou spojena s poškozením jater či svalů (38).

Molekula beta-2-mikroglobulinu (B2M) tvoří lehký řetězec hlavního histokompatibilního komplexu I (MHC I) exprimovaného na povrchu všech jaderných buněk. Hlavní funkcí tohoto systému je prezentace antigenů cytotoxickým T-lymfocytům. Ke zvýšení sérové koncentrace B2M dochází při aktivaci buněčné imunity, při některých hemato-onkologických onemocněních či následkem snížené glomerulární filtrace při chorobách ledvin. Z tohoto plyne, že při renální insuficienci je interpretace hodnoty B2M obtížná. B2M se běžně užívá ke sledování dynamiky vývoje a efektu léčby lymfomů. Elevace B2M ovšem není specifická pro lymfoproliferativní onemocnění, neboť doprovází také virové infekce (zejména CMV, HIV), idiopatické střevní záněty, vyskytuje se ale i u sarkoidózy a revmatologických onemocnění (39).

Ferritin je protein sloužící k intracelulárnímu skladování železa v organismu. Jeho syntéza probíhá v orgánech retikuloendotelálního systému a je stimulována přísunem železa, prozánětlivými cytokiny (IL-1, IL-6, TNF α), oxidačním stresem a růstovými faktory (40). Zvýšení sérových koncentrací ferritinu doprovází akutní a chronické zánětlivé stavy nebo malignity. Výrazná elevace sérového ferritinu (v řadu několika tisíc μ g/l) doprovází Stillovou chorobu v dospělosti, juvenilní idiopatickou artritidu a hemofagocytující lymfohistiocytózu, a dokonce patří mezi diagnostická kritéria těchto onemocnění (17, 37). U osob ve věku nad 50 let však daleko častěji doprovází lymfomy, leukemie, mnohočetný myelom a karcinomy solidních orgánů. Z infekčních onemocnění bývají spojeny s elevací ferritinu zejména mimoplicní tuberkulóza, virové nákazy (HIV, EBV, CMV) nebo ehrlichioza (10). Hodnoty ferritinu je nutno interpretovat velmi obezřetně u pacientů po opakovaných krevních transfúzích.

Elektroforéza sérových bílkovin je nespecifické, avšak poměrně finančně nenáročné screeningové vyšetření, které může být přínosné k zúžení spektra potenciálních diagnóz a nasměrování dalšího diagnostického postupu (10). U zánětlivých onemocnění dochází k nárůstu α 1 i α 2 frakcí tvořených reaktanty akutní fáze (α 1- antitrypsin, haptoglobin, ceruloplasmin). S přechodem onemocnění do chronicity dochází ke snížení frakce albuminu a ke zvýšení intenzity zóny γ s obrazem polyklonální gamapatie. Monoklonální gamapatii odpovídá homogenní vrchol kdekoliv v oblasti β až γ (41).

Mezi základní imunologická vyšetření patří vyšetření hladin jednotlivých tříd imunoglobulinů, autoprotilátek a složek komplementu. Hypergamaglobulinemie se vyskytuje u infekčních systémových zánětlivých onemocnění, chronických jaterních chorob a monoklonální gamapatie. Chronické infekce sliznic zažívacího či respiračního traktu a idiopatické střevní záněty bývají asociovány se zvýšením hladin IgA. Snížené hladiny imunoglobulinu všech tříd mohou být důsledkem ztrát proteinů (nefrotický syndrom, protein ztrácející enteropatie). Hypogamaglobulinemie je dále zjišťována při dysfunkci plazmatických buněk (tzv. „imunologické parézy“) u hemato-onkologických onemocnění či sekundárně po imunochemoterapii s dlouhodobě lymfopenizujícím účinkem (40, 42, 43).

Snížené hladiny složek komplementu mohou být markerem onemocnění spojených s tvorbou a ukládáním imunokomplexů včetně SLE či některých glomerulonefritid. Ke snížení hladin složek komplementu může docházet také u infekcí (IE, přechodně i u virových nákaz) a pokročilého jaterního onemocnění. Složky komplementu C3 a C4 patří mezi reaktanty akutní fáze a jejich zvýšení je nespecifickým markerem zánětu. Pozitivita autoprotilátek nemá jednoznačný diagnostický význam: může předcházet klinické manifestaci onemocnění, provázet aktivní fázi onemocnění, přetrvávat po prodělané chorobě anebo se vyskytovat i u zcela zdravých jedinců. Autoprotilátky lze detekovat také u některých pacientů s hemato-onkologickým onemocněním při nespecifické zánětlivé imunitní odpovědi na nádorový proces (44). Revmatoidní faktor (RF) je autoprotilátka reagující s Fc fragmentem různých IgG, přičemž samotný RF může být imunoglobulinem libovolné třídy. Senzitivita i specifita RF pro revmatoidní artritidu (RA) se pohybuje kolem 70 %. Ke zvýšení RF mohou vést jiné systémové autoimunity, chronické infekce (chronické virové hepatitidy, IE), intersticiální plicní procesy, sarkoidóza či lymfoproliferativní onemocnění. Srovnatelnou senzitivitu s RF, avšak podstatně vyšší specifitu pro RA mají protilátky proti cyklickým citrulinovaným polypeptidům (anti-CCP). Antinukleární protilátky (ANA) jsou širokou skupinou autoprotilátek proti různým jaderným autoantigenům. Historicky byly tyto protilátky nejvíce užívány pro diagnostiku SLE, kde jejich senzitivita dosahuje 95 %, avšak specifita činí pouze 60 %. Zvýšení ANA doprovází také řadu dalších systémových revmatologických onemocnění (RA, systémová sklerodermie, Sjögrenův syndrom, smíšená nemoc pojiva, polymyozitida), orgánově specifických autoimunit (autoimunitní hepatitida, tyreoiditida, Gravesova choroba, primární sklerotizující cholangitida), infekcí i malignit. Vyšetření ANA slouží především jako screeningový test, při pozitivitě je nutné provést podrobnější rozbor a vyšetření dalších protilátek. Protilátky proti dvouvláknové DNA (anti-dsDNA), proti histonům, nukleosomům a Smithovu antigenu (anti-Sm) mají vysokou specifitu pro SLE. Široké uplatnění má skupina protilátek proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), které lze také použít jako screeningový test. Stanovením jednotlivých subtypů ENA lze podpořit diagnózu Sjögrenova syndromu (anti-Ro, anti-La), systémové sklerodermie (anti-Scl-70, protilátky proti centromerám), smíšené nemoci pojiva (anti-U1RNP) či zánětlivých myopatií (anti-Jo1, anti-Mi2, anti-SRP). Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA) se vyskytují u systémových nekrotizujících vaskulitid včetně GPA, EGPA a MPA. Bývají pozitivní rovněž u pacientů s idiopatickými střevními záněty, primární sklerotizující cholangitidou, RA a SLE. Nespecifická pozitivita ANCA byla popsána po léčbě tyreostatiky a u některých infekcí (hepatitida C, IE) (40).

Mikrobiologická vyšetření

Důležité postavení v diagnostice febrilních stavů má hemokultivace. Jedná se o nezastupitelné vyšetření v diagnostice infekční endokarditidy nebo jiných bakteriálních infekcí. U cestovatelů mohou napomoci ke stanovení diagnózy břišního tyfu či brucelózy. Při správné technice odběru a bez přechodí antibiotické léčby dosahuje senzitivita vyšetření celkem tří párů hemokultur pro průkaz bakteriálních infekcí až 98 %. Falešná pozitivita však činí téměř 50 %, často vede k prodloužení doby hospitalizace a zvýšení celkových nákladů na zdravotní péči. Pouze 4–7 %

všech odebraných hemokultur je diagnosticky přínosných (45). Rovněž tak je nutné pomýšlet i na infekce vyvolané pomalu rostoucími či obtížně kultivovatelnými agens, proto je někdy vhodné indikovat prodloužení doby kultivace či zvážit provedení molekulárně-genetických vyšetření (46).

Zobrazovací vyšetření

Pro užití zobrazovacích metod při diagnostice FUO platí, že tyto metody by neměly být užívány „screeningově“, ale s ohledem na vysoký podíl falešně pozitivních výsledků, by měly sloužit především k zodpovězení jasně formulovaných otázek vycházejících z pečlivého vyhodnocení dostupných klinických a laboratorních nálezů (3).

Prostý skiagram hrudníku patří do základního souboru vyšetření, jež je třeba provést k naplnění samotné definice FUO (viz Tab. 1). Vyšetření přispívá k průkazu hrubších patologických změn charakteru zánětlivých plicních infiltrátů či větších solidních tumorů v plicním parenchymu. Pro diagnostiku intersticiálních plicních procesů, menších pleurálních výpotků, drobných nodulárních útvarů a lymfadenopatie má vyšší citlivost CT, resp. HRCT. CT břicha a malé pánve nahradila diagnostickou laparotomii při pátrání po okultních abscesových ložiscích či hluboce uložené lymfadenopatii (47). Podobné uplatnění má magnetická rezonance, avšak s vyšší senzitivitou pro průkaz vertebrogenních zánětlivých procesů (spondylodiscitida, epidurální absces) a vaskulitidy velkých tepen. Ultrazvuk břicha považujeme za hrubě orientační metodu významně limitovanou zkušenostmi vyšetřujícího sonografisty. Senzitivita transtorakální echokardiografie pro průkaz vegetací srdečních chlopní dosahuje dle optimistických odhadů pouze 75 %, oproti zhruba 90 % u transezofageální echokardiografie (48). Z dalších radiologických metod zmíníme panoramatický snímek ústní dutiny přínosný v diagnostice odontogenních zánětů a CT vyšetření vedlejších nosních dutin při podezření na sinusitidu.

Metody nukleární medicíny

Metody nukleární medicíny mají v diagnostice horečky nejasného původu zcela nezastupitelné postavení. Jejich význam spočívá zejména ve schopnosti rozpoznat metabolickou aktivitu dané tkáně, přičemž právě kombinace funkčních a morfologických metod může poskytnout cenné informace při diferenciaci diagnostickém postupu. Vzhledem k omezené dostupnosti a poměrně vysoké finanční náročnosti těchto metod je jejich užití zatím omezeno na případy, kdy vstupní vyšetřovací algoritmus nevede ke stanovení diagnózy.

V diagnostice okultních zánětů se může uplatnit scintigrafie značenými leukocyty (¹¹¹In, ^{99m}Tc). Leukoscintigrafie je přínosná při suspekci na bakteriální infekci, především při vysokém počtu leukocytů v periferní krvi. Vzhledem k velmi širokému etiologickému spektru a relativně nízkému zastoupení infekčních příčin má scintigrafie značenými leukocyty nízkou senzitivitu a pouze okrajový význam v diagnostice FUO (49). V minulosti používána scintigrafie s ⁶⁷Ga-citrátem, který se váže na laktoferrin produkovaný leukocyty v místě zánětu, byla v současné době zcela nahrazena hybridní modalitou PET/CT s aplikací radiofarmaka 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukóza (18F-FDG). Právě zavedením PET/CT do klinické praxe bylo dosaženo velkého pokroku v diagnostice FUO. V kombinaci s výpočetní tomografií poskytující anatomickou orientaci činí celkový diagnostický přínos 18F-FDG PET/CT 38 až 75 % dle výsledků 16 různých studií (medián 53 %). Pokud se vyloučí případy, ve kte-

rých se diagnózu nepodaří zjistit vůbec, dosahuje senzitivita metody 72 až 98 % (13). Význam 18F-FDG PET/CT spočívá především v detekci okulních nádorů, abscesových ložisek, granulomatózních onemocnění a vaskulitidy velkých tepen. Senzitivita je vyšší než u 67Ga-scintigrafie (79 % vs 45 %, $p < 0,05$ dle Hunga et al., 2017) a 111In-leukoscintigrafie (86 % vs. 20% $p < 0,01$ dle Seshadri et al., 2012) (50, 51). Vyšetření je poměrně nákladově efektivní, zejména pokud je provedeno v časně fázi diagnostického algoritmu FUO. Dle výsledků publikovaných studií může 18F-FDG PET/CT zkrátit dobu hospitalizace, snížit množství neúčelných testů a významně redukovat celkové náklady spojené s diagnostikou horečky nejasného původu (51).

Invazivní vyšetření

Nejčastějším invazivním vyšetřením v diagnostice FUO je odběr lymfatické uzliny k histopatologickému vyšetření. Obecně málo výtěžná bývají vyšetření předních cervikálních, axilárních a inguinálních uzlin, kde bývají mnohdy zachyceny pouze nespecifické reaktivní změny, které nepomohou k vyloučení infekčního, ani maligního procesu. Přínosnější bývá vyšetření zadních cervikálních, supra- a infraklavikulárních, mediastinálních a retroperitoneálních uzlin. Vyšetření kostní dřeně se užívá nejen při podezření na vybranou hematologickou onemocnění, ale i mimoplicní tuberkulózu, viscerální leishmaniózu, Whippleovu nemoc, břišní tyfus, systémovou mastocytózu či Castlemanovu chorobu. Biopsie jater je diagnosticky přínosná v 9–17 % případů FUO a může být nápomocná v diagnostice mimoplicní tuberkulózy, sarkoidózy či jiných granulomatózních onemocnění (7, 10).

Symptomatologie temporální arteritidy je u pacientů starších 55 let indikací k biopsii spánkové tepny (3). U všech pacientů ve vyšším věku by měla být zvažena onkologická screeningová vyšetření (endoskopie zažívacího traktu, gynekologické vyšetření apod.) (12). Při neurologických příznacích někteří autoři doporučují zvažít lumbální punkci (52).

Terapeutický pokus

Empirické podávání antibiotik u pacientů s FUO zpravidla oddaluje diagnózu. Použití antibiotik je však na místě při známkách sepse, hemodynamické nestability či u pacientů s neutropenií (3). Kortikoterapie by neměla být zahájena do spolehlivého vyloučení infekčního onemocnění či lymfomu, není-li stav pacienta život ohrožující. V případě lymfomů totiž užití kortikoterapie může znemožnit diagnostiku, neboť terapeutická odpověď zabrání možnosti histologické verifikace. Kortikoidy rovněž snižují výtěžnost imunologických vyšetření a 18FDG-PET/CT v diagnostice zánětlivých onemocnění a lymfomů.

LITERATURA

- Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, et al. From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues. *Arch Intern Med* 2003; 163(9): 1033–1041.
- Arnou PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350(9077): 575–580.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EM, et al. A prospective multicenter study on fever of unknown origin: the yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1): 26–38.
- Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1–10.
- Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin—reexamined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35–51.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, et al. Fever of Unknown Origin in the 1980s: An Update of the Diagnostic Spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152(1): 51–55.
- Hayakawa K, Ramasamy B, Chandrasekar PH. Fever of unknown origin: an evidence-based review. *Am J Med Sci* 2012; 344(4): 307–316.

Neobjasněná etiologie a prognóza

Zastoupení případů FUO bez objasněné etiologie se v souborech publikovaných v posledních letech pohybuje v rozmezí 19 až 51 % (8). U řady těchto případů po neprůkazném extenzivním vyšetřovacím procesu dochází během sledování ke spontánnímu ústupu obtíží (11). Dle Tana et al. (2019) dosahuje smrtelnost nediagnostikované FUO v průběhu 10letého sledování 17,2 % (53).

Prognóza pacientů závisí na vyvolávající příčině. Obecně lze uvést, že nejpříznivější prognózu mají infekční onemocnění, u kterých mnohdy dochází k plné úzdavě pacienta. Naopak u neinfekčních zánětlivých onemocnění může docházet k relapsům a tato onemocnění často vyžadují dlouhodobé sledování a léčbu. Nejvyšší smrtelnost je popisována u non-hodgkinských lymfomů, případně jiných maligních onemocnění (11, 53).

Závěr a doporučený diagnostický postup

Horečka nejasného původu (FUO) je definovaná jako tělesná teplota $\geq 38,3$ °C trvající nebo opakovaně se vyskytující během ≥ 3 týdnů a jejíž příčina zůstává neobjasněna navzdory intenzivnímu vyšetřovacímu procesu. V etiologii FUO se uplatňují infekční, neinfekční zánětlivá, nádorová, hemato-onkologická a vybraná interní onemocnění. Dosud neexistuje všeobecně uznávaný diagnostický postup odpovídající striktním požadavkům medicíny založené na důkazech. Naše doporučení bychom mohli shrnout do následujících kroků:

- Odběr podrobné anamnézy a důkladné fyzikální vyšetření s opakovaným přehodnocením stavu -> pátrání po orgánově specifických příznacích a potenciálních diagnostických vodítkách, zohlednění kombinace tzv. malých příznaků
- Provedení základního souboru laboratorních a zobrazovacích vyšetření (viz Tab. 1)
- Při neprůkaznosti vstupních vyšetření a elevaci zánětlivých parametrů doplnit další podrobnější imunologická a zobrazovacích vyšetření, zvažít 18F-FDG-PET/CT vyšetření
- Doplnit případná invazivní vyšetření: histopatologické vyšetření lymfatických uzlin, sternální punkce/trepanobiopsie kostní dřeně, lumbální punkce, endoskopická vyšetření apod.
- Zůstává-li etiologie neobjasněna, je nutno pokračovat v ambulantním sledování pacienta a při přetrvávání obtíží zopakovat vyšetření (včetně invazivních) s časovým odstupem.

- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. The Netherlands FUO Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76(6): 392–400.
- Mourad O, Palda V, Detsky AS. A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch Intern Med* 2003; 163(5): 545–551.
- Cunha BA, Lortholary O, Cunha CB. Fever of unknown origin: a clinical approach. *Am J Med* 2015; 128(10): 1138. e1–e15.
- Bleeker-Rovers CP, van der Meer JWM. Fever of unknown origin. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill: New York 2016: 135–142.
- Hersch EC, Oh RC. Prolonged febrile illness and fever of unknown origin in adults. *Am Fam Physician* 2014; 90(2): 91–96.
- Kouijzer IJE, Mulders-Manders CM, Bleeker-Rovers CP, et al. Fever of Unknown Origin: the Value of FDG-PET/CT. *Semin Nucl Med* 2018; 48(2): 100–107.

14. Mackowiak PA, Durack DT. Fever of unknown origin. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Parta M (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia 2015: 721–729.
15. Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E, et al. Fever after a stay in the tropics: diagnostic predictors of the leading tropical conditions. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(1): 18–25.
16. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 1115–1135.
17. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev* 2014; 13(7): 708–722.
18. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)* 2015; 15(3): 292–294.
19. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984; 76: 597–603.
20. Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm* 1993; 33(10): 39–42.
21. Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci*. 1987; 294(4): 275–286.
22. Ochi H, Wada K, Okada H, et al. The persistence of drug-induced fever by teicoplanin--a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011; 49(5): 339–343.
23. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1272–1285.
24. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5): 693.e1–e14.
25. Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21(4): 1137–1187.
26. Kovačevićová M, Švestková S. Retikulární exantémy – patofyziologie, etiopatogeneze, klasifikace. *Čes-slov Derm* 2012; 87(6): 211–219.
27. Fogo A, du Vivier A. The cutaneous manifestations of haematological malignancy. *Clin Med (Lond)* 2009; 9(4): 366–370.
28. Shmerling RH. Evaluation of the adult with polyarticular pain. UpToDate 2020. [cit. 2020-06-25]. Dostupné z www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-polyarticular-pain.
29. Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2016; 94(11): 896–903.
30. Bona R. Evaluation of splenomegaly and other splenic disorders in adults. UpToDate 2020. [cit. 2020-06-25]. Dostupné z www.uptodate.com/contents/evaluation-of-splenomegaly-and-other-splenic-disorders-in-adults.
31. Curry MP, Bonder A. Overview of the evaluation of hepatomegaly in adults. UpToDate. 2020 [cited 2020 Jun 25]. Dostupné z www.uptodate.com/contents/overview-of-the-evaluation-of-hepatomegaly-in-adults.
32. Loughrey PB, Armstrong D, Lockhart CJ. Classical eye signs in bacterial endocarditis. *QJM* 2015; 108(11): 909–910.
33. Ruddy SM, Bergstrom R, Tivakaran VS. Roth Spots. *StatPearls* 2020. [cit. 2020-06-25]. Dostupné z www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482446/.
34. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. UpToDate 2020. [cit. 2020-07-12]. Dostupné z www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia.
35. Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ* 2016; 115(6): 317–321.
36. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206–217.
37. Maruna P. *Proteiny akutní fáze*. 1. vydání. Maxdorf: Praha 2004.
38. Erez A, Shental O, Tchebiner JZ, et al. Diagnostic and prognostic value of very high serum lactate dehydrogenase in admitted medical patients. *Isr Med Assoc J* 2014; 16(7): 439–443.
39. Li L, Dong M, Wang XG. The Implication and Significance of Beta 2 Microglobulin: A Conservative Multifunctional Regulator. *Chin Med J (Engl)* 2016; 129(4): 448–455.
40. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(Suppl 2): S238–S247.
41. Dasgupta A, Wahed A. Protein Electrophoresis and Immunofixation. In Dasgupta A, Wahed A (authors). *Clinical chemistry, immunology and laboratory quality control: A comprehensive review for board preparation, certification and clinical practice*. 1st ed. Elsevier: Amsterdam 2014: 391–405.
42. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of Hypogammaglobulinemia in Patients Receiving Rituximab and the Use of Intravenous Immunoglobulin for Recurrent Infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13(2): 106–111.
43. De Angelis F, Tosti ME, Capria S, et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: A retrospective cohort study. *Leuk Res* 2015; 39(12): 1382–1388.
44. Guyomard S, Salles G, Coudurier M et al. Prevalence and pattern of antinuclear autoantibodies in 347 patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003; 123(1): 90–99.
45. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, et al. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? *JAMA* 2012; 308(5): 502–511.
46. Werner M, Andersson R, Olaison L, et al. A clinical study of culture-negative endocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(4): 263–273.
47. Dibble EH, Yoo DC, Noto RB. Role of PET/CT in Workup of Fever without a Source. *Radiographics* 2016; 36(4): 1166–1177.
48. Vilacosta I, Olmos C, de Agustín A, et al. The diagnostic ability of echocardiography for infective endocarditis and its associated complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13(11): 1225–1236.
49. Censullo A, Vijayan T. Using Nuclear Medicine Imaging Wisely in Diagnosing Infectious Diseases. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(1): ofx011. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx011>.
50. Hung BT, Wang PW, Su YJ, et al. The efficacy of 18 F-FDG PET/CT and 67Ga SPECT/CT in diagnosing fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* 2017; 62: 10–17.
51. Seshadri N, Sonoda LI, Lever AM, et al. Superiority of 18F-FDG PET compared to 111In-labelled leucocyte scintigraphy in the evaluation of fever of unknown origin. *J Infect* 2012; 65(1): 71–79.
52. Roth AR, Basello GM. Approach to the adult patient with fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003; 68(11): 2223–2228.
53. Tan Y, Liu X, Shi X. Clinical features and outcomes of patients with fever of unknown origin: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1): 198.

Nutriční podpora v časně fázi kritického stavu – zaostřeno na množství energie a bílkovin

Roman Kula^{1,2}, Roman Kula jr.^{3,4}, Daniela Charwátová^{4,5}, Tatiana Sušková⁶

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

²Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

³Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, LF MU a FN Brno

⁴Fyziologický ústav LF MU Brno

⁵Chirurgické oddělení, Nemocnice Vyškov

⁶Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, Nemocnica Humenné, Slovensko

Cílem tohoto článku je zdůraznit respektování mechanismů odpovědi na inzult při volbě nutriční strategie v časně fázi kritického stavu. Současně článek pojednává o rizicích spojených s časnou agresivní nutriční intervencí, a to jak pro energetický, tak také pro proteinový příjem. Dnes se zdá, že neoptimálnější volbou nutriční podpory v průběhu prvního týdne pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP) je postupné navyšování dávky jak energie, tak i bílkovin. V číselném vyjádření to přibližně znamená vzestup dávky energie o 5 kcal/kg/den a vzestup dávky bílkovin o 0,2 g/kg/den. Platí to ovšem pouze u pacientů přicházejících na JIP s normální hodnotou body mass index, tedy bez malnutrice či obezity. Obě tyto kategorie vyžadují zvláštní pozornost přesahující rozsah tohoto článku.

Klíčová slova: kriticky nemocný, nutriční podpora, hibernace, autofagie, překrmování.

Nutritional support in the early stage of critical illness – focused on energy and protein intake

The aim of this article is to emphasize the importance of taking into account the mechanism of host's response to insult when choosing a nutritional strategy in the early phase of a critical illness. At the same time, the article discusses the risks associated with early aggressive nutritional intervention for both energy and protein intake. Today, it seems that the most optimal choice of nutritional support during the first week of stay in the ICU is a gradual increase in both energy and protein intake. In numerical terms, this means a daily increase in energy dose of approximately 5 kcal/kg/day and a daily increase in protein dose of 0.2 g/kg/day. However, this only applies to patients admitted to the ICU with a normal body mass index, i.e. without malnutrition or without obesity. Both of these categories require special attention beyond the scope of this article.

Key words: critically ill, nutritional support, hibernation, autophagy, overfeeding.

Úvod

Péče o kriticky nemocné pacienty řeší historicky tři hlavní okruhy problémů: jak dopravit k buňkám dostatek kyslíku, jak jim zajistit dostatek nutričních substrátů a konečně jak kvalitně podpořit funkci selhávajících orgánů. První a třetí oblast jsou dnes, zejména díky technologickému rozmachu, na vysoké úrovni (1). Je dostupná široká paleta možností měření a manipulace s hemodynamickými parametry

a v případě, že krevní oběh selže úplně, lze kritické období překlenout pomocí mimotělní oxygenace. Funkci plic je možné podpořit sofistikovanými přístroji pro podpůrnou či řízenou plicní ventilaci a u těžkých forem selhání je k dispozici mimotělní výměna krevních plynů. Metody kontinuální a intermitentní hemodialýzy umožňují efektivně nahradit ledvinné funkce a v případě selhávání jater se nabízí možnost albuminové hemodialýzy. Všechny dostupné metody mimotělní orgánové

podpory je možné navzájem kombinovat a klinici dnes stojí před otázkou nejen jak správně načasovat jejich použití, ale dokonce i jak vyřešit jejich vzájemnou nežádoucí interakci (tzv. „negative artificial organ crosstalk“) (1).

Přes obecně uznávané postavení byla nutriční podpora donedávna ve stínu vývoje výše popsaných intervencí. Za hlavní příčinu tohoto jevu lze pravděpodobně označit fakt, že nutriční intervence nepřinášejí obvykle tak atraktivní okamžitou změnu klinického stavu, kterou můžeme vidět například při manipulaci s hemodynamickými parametry nebo po napojení pacienta na řízenou plicní ventilaci. V průběhu posledních patnácti let však zájem kliniků o tuto problematiku stoupá. Souvisí to nejen s publikací elegantních klinických studií, které položily základ pro zásadní změnu pohledu na nutriční podporu v časně fázi kritického stavu (2, 3), ale také s dlouhodobým pozorováním nutričního stavu pacientů, kteří pobyt na jednotce intenzivní péče (JIP) přežili (4). Navzdory potěšujícímu nárůstu v počtu přeživších pacientů zůstává alarmující rozsah ztráty jejich tělesné hmotnosti včetně výrazného úbytku svalové hmoty. Společně s dalšími příznaky je tento jev komplexně označován jako „Post-Intensive Care Syndrome“ a zásadně limituje začlenění pacientů do normálního života, a to i dlouhou dobu po jejich propuštění z nemocnice (5, 6).

Cílem tohoto článku je přiblížit čtenářům současný názor na problematiku nutriční podpory v časně fázi kritického stavu což je období obvykle ohraničeno prvními sedmi dny pobytu na JIP. Současně jde o období, ve kterém došlo k zásadnímu posunu v nahlížení na nutriční podporu od polohy „more is better“ k poloze „less is more“ (7). Paradoxně tento posun znamená pouze jedno, a to návrat k Hippokratovu rčení „Si quis febricitanti cibum det, convalescenti quidem, robur: ægrotanti verò, morbus fit.“ (volný překlad: „Jídlo podávané nemocnému při ústupu choroby zvyšuje jeho sílu. Pokud však choroba přetrvává, potom jídlo chorobu zhorší.“) (8).

Energetická potřeba v časně fázi kritického stavu

Vliv zánětem indukované konverze organismu do nízkoenergetického stavu

Bez ohledu na etiologii (tj. infekční nebo neinfekční inzult) je časná fáze kritického stavu obvykle doprovázena excesivní zánětovou odpovědí. Její intenzitu je možné sledovat třeba pomocí sekvenčního vyšetření sérové koncentrace prozáněťových cytokinů. V zásadě platí, že čím je větší inzult, tím je zánětová odpověď intenzivnější. Tento vztah však může být modifikován jak genetickými a pohlavními predispozičními faktory, tak také funkčností systémových protizáněťových mechanismů (noradrenergí out-flow, aktivace HPA osy, cholinergní antiinflamatorní cesta). Primárním smyslem zánětové odpovědi je vždy obrana. Ve své podstatě jde o „válečný konflikt“ mezi buňkami imunitního systému a cizorodými elementy, který probíhá v tkáních, jejichž funkce je závislá na vitalitě strukturálních tkáňových buněk. Zásadním problémem zmíněného konfliktu je fakt, že jeho fyziologické mechanismy významně ohrožují právě životaschopnost těchto buněk (9). Třeba zánětovými mediátory indukovaná prekapilární vazodilatace se zpomalením kapi-

Tab. 1. Příjem energie a bílkovin v průběhu prvního týdne pobytu na JIP u jedince s normálním BMI a hmotností 80 kg

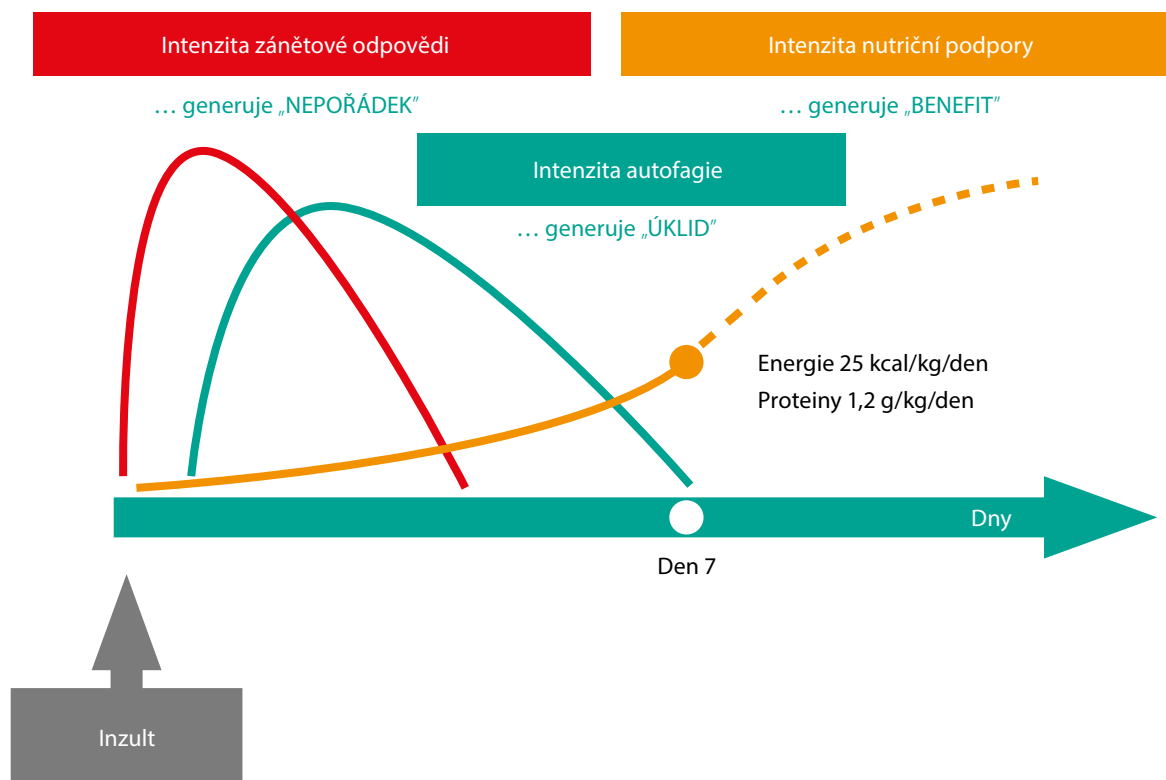
	Příjem na JIP	Den 2	Den 3	Den 4	Den 5	Den 6	Den 7
Energie (kcal/den)	0	400	800	1200	1600	2000	2400
Bílkoviny (g/den)	0	16	32	48	64	80	96

Kalkulace vychází z inkrementu 5 kcal/kg/den pro energii a 0,2 g/kg/den pro bílkoviny. Tato kalkule již zahrnuje zánětem indukovaný nízkoenergetický stav organismu s konverzí na endogenní energetické zdroje

lárního krevního toku je na jedné straně nevyhnutelná pro správnou interakci mezi polymorfonukleáry a endotelem, na druhé straně však ohrožuje strukturální tkáňové buňky poklesem perfuzního tlaku, a tím dodávkou kyslíku. Podobně pozdější prekapilární vazokonstrikce s otevřením arterio-venózních zkratů a postkapilární mikrotrombotizace jsou na jedné straně důležitými, zánět ohraničujícími mechanismy, na druhé straně však opět vedou k alteraci lokální dodávky kyslíku. Konečně intersticiální otok, který je typickou součástí zánětové odpovědi, může prodloužit difuzní dráhu pro kyslík a opět vystavit strukturální tkáňové buňky hypoxii. Mají-li tyto buňky přežít hypoxické důsledky konfliktu mezi imunitním systémem a cizorodými elementy, musí se konvertovat do stavu s nízkými nároky na kyslík a energii. Tento stav je znám jako hibernace a je zřejmě odpovědný za reverzibilní ztrátu funkce zánětem postižené tkáně, kterou Galen označil termínem „*functio laesa*“. Jinými slovy, zaplavení organismu mediátory, které produkují buňky imunitního systému v rámci fyziologické odpovědi na inzult, může být spojeno s reverzibilní multiorgánovou hibernací, která se klinicky manifestuje jako adaptační multiorgánové selhávání (10–12). Je vcelku pochopitelné, že v této fázi minimálních energetických nároků nemusí být kaloricky „normální“ přívod energie právě optimálním. Naopak, podobně jako i další dobře míněné terapeutické intervence, může mít potenciálně nežádoucí důsledky (13, 14). Na nízký energetický výdej v časně fázi kritického stavu upozornily dnes již starší klinické studie, které ukázaly nepřímý vztah mezi tíží onemocnění a energetickým výdejem. Ten se navíc v průběhu prvního týdne stonání pohyboval v pásmu bazálního metabolismu (15, 16). Pro ilustraci, při použití klasické Harris-Benediktovy rovnice pro výpočet bazálního energetického výdeje u muže ve věku 60 let, o hmotnosti 80 kg a výšce 180 cm to představuje energetickou potřebu 1700 kcal/den, respektive 21 kcal/kg/den.

Vliv zánětem indukované změny způsobu získávání energie – „shift“ na endogenní zdroje

Zdravý jedinec má při nedostatku potravy fyziologický pocit hladu a energii pro udržení homeostázy získává spalováním endogenních tukových zásob. Sacharidy hrají v tomto procesu důležitou roli, neboť jsou zdrojem oxalacetátu a zajišťují tak dostatečnou kapacitu Krebsova cyklu pro oxidaci mastných kyselin. Tento proces se výstižně popisuje větou: „*Tuky hoří v ohni cukrů.*“, přičemž endogenní bílkoviny zůstávají nedotčeny. Při dostatku potravy se metabolismus vrací do normálního stavu, tedy k utilizaci exogenních sacharidů. Jedinec v kritickém stavu však potravu nepřijímá ani při jejím dostatku (pozn. autorů: „*obrně nechtutství*“) a také spaluje tukové zásoby. O pohon zmíněného ohně

Obr. 1. Trajektorie pacienta – inzult, zánětová odpověď, autofagie a nutriční podpora

Inzult a zánětová odpověď vedou k celkové nestabilitě systému s konverzí strukturálních tkáňových buněk do stavu s nízkou energetickou náročností a přechodnou ztrátou jejich funkce (adaptační multiorgánové selhání). Následná autofagie zajišťuje „úklid“, který je nevyhnutelný pro postupnou obnovu orgánových funkcí. Nutriční podpora založená na pozvolném nárůstu dávky energie a dávky proteinu s těmito procesy neinterferuje. Naopak plná dávka energie a plná dávka bílkovin v časně fázi kritického stavu potencují intenzitu zánětové odpovědi a inhibují autofagii. Obě tyto odchylky mohou přispět k protražovanému průběhu stonání a horší prognóze kriticky nemocných pacientů.

pro spalování tuků (myšleno Krebsův cyklus) se v tomto případě, na rozdíl od prostého hladovění, starají větvené aminokyseliny. Těch máme bohaté zásoby právě ve svalech. Jsou navíc tříuhlíkaté a stačí pouze jejich deaminace, aby z nich vznikly keto-kyseliny s možností zapojení do Krebsova cyklu. S glukózou pro pohon Krebsova cyklu organismus v této fázi šetří. Je totiž důležitým energetickým zdrojem pro neuroendokrinní a imunitní systém, tedy orgány, na jejichž funkci a vzájemné kooperaci závisí adekvátnost odpovědi organismu na inzult. Ve svalech obvykle běží pouze degradace glukózy na kyselinu pyrohroznovou, která se díky zánětem indukovanému snížení aktivity pyruvátdehydrogenázy mění na laktát. Ten funguje, mimo jiné, jako akceptor aminoskupiny z větvených aminokyselin za vzniku alaninu, který slouží v játrech opět pro syntézu potřebné glukózy.

Popsaný způsob získávání energie, jehož intenzita je nejvyšší v průběhu prvního týdne kritického stavu, je pochopitelně spojen s výrazným úbytkem svalové hmoty (17). Vzhledem k tomu, že ho nelze nijak ovlivnit exogenním přívodem energetických substrátů, je považován za „adaptační autokanibalismus“ (18, 19). Nemocný jedinec si tedy chtěl nechtě tímto způsobem pokrývá až 50 % svých energetických potřeb v průběhu prvních dnů kritického stavu. V pozdější fázi stonání toto procento klesá.

Jaké jsou příčiny popsané změny způsobu získávání energie? Jednou z možných příčin může být evoluční tlak pudu sebezáchovy. Zraněný savec si není schopen chytit kořist, a pokud chce přežít, musí si najít jiné řešení – „shift“ metabolismu na získávání energie z vlastních

rezerv. Tento stav mu navíc umožňuje ničím nerušený „fine-tuning“ neuroendokrinní a imunitní odpovědi na inzult. Organismus si dovede intenzitu těchto procesů efektivně regulovat pomocí množství endogenně vytvořeného či uvolněného energetického substrátu (pozn. autorů – paralela ve změně otáček motoru po sešlápnutí nebo uvolnění pedálu plynu v automobilu). Tímto substrátem je nejspíše glukóza. Stresová hyperglykemie je typickou součástí časně fáze kritického stavu a organismus si při ní vytváří právě tolik glukózy, kolik jí potřebuje pro regulaci intenzity odpovědi na inzult (20). Terapeutická kontrola glykemie do normálního pásma může být proto spojená s rizikem insuficientní odpovědi na inzult, a naopak exogenní přívod glukózy (a potravy vůbec) může tuto odpověď neúměrně zvyšovat (21, 22). To je zřejmě také jeden z důvodů, proč trpí nemocní savci fyziologickým nechutenstvím a kriticky nemocní pacienti časnou intolerancí enterální výživy. Na druhé straně právě díky této intoleranci nelze, na rozdíl od výživy parenterální, kriticky nemocného pacienta při enterální výživě v časně fázi kritického stavu energií předávkovat (23).

Jaký je praktický dopad popsané adaptační změny způsobu získávání energie v časně fázi kritického stavu na nutriční intervence? Pokud zvážíme dopad zánětem indukované hibernace na kalkulaci potřebného přívodu kalorií zvenku (energetická potřeba se rovná výpočtu podle prosté Harris-Benedictovy formule, tj. bez použití stresového indexu) a toto množství snížíme o 50 % z důvodu faktu, že organismus si v akutní fázi po inzultu pokrývá polovinu energetických potřeb z vlastních zdrojů, pak u jedince mužského pohlaví ve věku 60 let, o hmotnosti

80 kg a výšce 180 cm, dospějeme k číslu 850 kcal/den, respektive 11 kcal/kg/den.

Toto je množství exogenní energie, které je kriticky nemocný pacient schopen tolerovat v průběhu prvních třech dnů od inzultu. Energie přiváděná navíc je spojená s rizikem překrmování, a tím i neúměrnou stimulací zánětové odpovědi s negativním dopadem na průběh onemocnění. Kupříkladu u pacientů s ARDS (ARDS – „acute respiratory distress syndrome“, nosologická jednotka běžně spojená s excesivní zánětovou odpovědí) byla pozorována nižší úmrtnost, pokud pacienti v prvních dnech onemocnění dostávali nižší množství exogenní energie (v průměru 11 kcal/kg/den *versus* 18 kcal/kg/den) (24). Podobně ve smíšené populaci kriticky nemocných pacientů bylo pozorováno vyšší přežívání pacientů (70 % *versus* 57,5 %), pokud v akutní fázi onemocnění dostávali méně než 60 % z kalkulovaného energetického cíle, který byl stanoven přibližně na úroveň bazálního metabolismu (25). Konečně Zusman a spol. ve studii u pacientů v pozdější fázi pobytu na JIP (> 96 hodin) a měřeným energetickým výdejem pomocí nepřímé kalorimetrie zjistili, že energetický výdej se pohyboval v průměru kolem 24 kcal/kg/den. Překvapivě také zjistili nejvyšší přežívání, pokud pacienti dostali pouze 70 % ze změřeného množství vydané energie, tedy přibližně 17 kcal/kg/den (26). Zdá se tedy, že v akutní fázi onemocnění (první tři dny) je prostor pro exogenní přívod energie velice úzký (kolem 10 kcal/kg/den) a s ustupující neuroendokrinní a imunitní odpovědí na inzult se tento prostor zvolna rozšiřuje (v průběhu 4.–6. dne kolem 20 kcal/kg/den). Plně tolerance exogenního přívodu energie (tedy hodnoty rovné energetickému výdeji změřenému nepřímou kalorimetrií, respektive běžně doporučené, tj. > 25 kcal/kg/den) dosahuje pacient obvykle až na 7. den pobytu na JIP (4, 27). Nerespektování tohoto fyziologického a nepřímě úměrného vztahu mezi intenzitou odpovědi na inzult a prostorem pro exogenní přívod energie při nutriční podpoře je spojeno s horším průběhem stonání jak u dospělých, tak u dětských pacientů (2, 3, 28, 29). Riziko spojené s překrmováním pacientů se tak paradoxně stává problémem časně, a nikoliv pozdní fáze onemocnění. Pro ilustraci tohoto rizika, pokud je muž ve věku 60 let, o hmotnosti 80 kg a výšce 180 cm na řízené plicní ventilaci a k sedaci je použit propofol, pak při dávce anestetika 200 mg/hod jen touto cestou dostane denně až 60 % z množství energie, kterou je schopen zutilizovat v průběhu prvních třech dnů pobytu na JIP. S touto energií je nutno při kalkulaci nutriční podpory vždy počítat.

Role zánětem indukované autofagie

Posledním, avšak neméně důležitým faktorem, kterým se vysvětluje škodlivost časně zahájené plné nutriční podpory u kriticky nemocných pacientů, je inhibice autofagie (30). Autofagie (tj. „sebe-pojídání“) je známá již od roku 1960, kdy termín poprvé použil belgický vědec Christian de Duve. Její význam pro živé organismy v širším kontextu však objasnil až výzkum vedený profesorem Yoshinori Ohsumim, za který mu byla v roce 2016 udělena Nobelova cena (31). Jde o nitrobuněčný mechanismus, kterým se organismus sofistikovaně zbavuje vlastních poškozených organel, proteinových struktur a také mikroorganismů. Degradací vzniklé produkty slouží buď jako zdroj energie (tzv. „non-selective autophagy“) nebo jako substráty pro recyklaci (tzv. „selective

autophagy“). Je to smysluplný, geneticky kódovaný úklidový mechanismus, který je aktivován hladem (mimo jiné se tím vysvětluje benefit krátkodobého půstu) či stresem a inhibován příjmem potravy (32). Jeho nefunkčnost je dnes spojována s procesem stárnutí či s celou řadou nemocí a není vyloučeno, že právě alterovaná autofagie může být příčinou protražovaného průběhu stonání u kriticky nemocných pacientů (33). Kritický stav je totiž spojen s celou řadou buněčných stresorů (hypoxie, ischemie, zánět, oxidativní stres, poškození mitochondrií), které autofagii fyziologicky aktivují (34). Na druhé straně dnes dostupné studie u pacientů s protražovaným multiorgánovým selháváním upozorňují, že autofagie u nich buď neprobíhá korektně nebo je její aktivace inhibována. Svědčí o tom například nadměrná akumulace autofagozomů (tj. nitrobuněčných struktur napěchovaných odpadovým materiálem určeným k destrukci v lysosomech) v jaterních buňkách a volných substrátů určených k autofagii v buňkách svalových (35, 36). Insuficientní autofagie, tedy „absence dokonalého úklidu nepořádku“ vzniklého v souvislosti s inzultem a odpovědí na inzult, koreluje také se svalovou slabostí kriticky nemocných pacientů, protražovanou zánětovou odpovědí a rozsahem multiorgánového selhávání. Bohužel také koreluje s plným energetickým příjmem v časně fázi kritického stavu (33, 37). Zdá se tedy rozumné nechat následující proces: *inzult* → *odpověď na inzult* (= „generuje nepořádek“) → *autofagie* (= „zajišťuje úklid“) nerušeně proběhnout v uvedené posloupnosti a nebrzdit jej sice dobře míněnými, ale nevhodně načasovanými terapeutickými intervencemi. V této souvislosti je pacient připraven na plnou nutriční podporu až poté, co je celý proces zdárně ukončen (Obr. 1., 38).

Potřeba bílkovin v časně fázi kritického stavu

Degradace svalových bílkovin je, jak již bylo popsáno, fyziologickou součástí časně fáze odpovědi organismu na inzult. Na druhé straně je stupeň této degradace úzce svázán s horší prognózou kriticky nemocných pacientů. Tudiž je celkem pochopitelná úvaha, že by vysoký exogenní přívod bílkovin (> 1,2 g/kg/den, respektive > 1,4 g/kg/den volných aminokyselin) v časně fázi kritického stavu mohl být spojen s lepším průběhem onemocnění. Tato marketingově velice atraktivní představa však nemá jednoznačnou oporu v existujících literárních datech (39). Prospektivní randomizované klinické studie, které testují vysoký *versus* nízký příjem bílkovin a zároveň respektují zásadu vyhnout se nadměrnému příjmu energie, zatím nejsou ukončeny. Retrospektivní analýzy starších studií nelze použít, protože jejich interpretace stran příjmu bílkovin je obvykle zatížená dříve běžně používaným energetickým překrmováním (40). Navíc je také nejasné, zda pozorování lepší prognózy u pacientů s vyšším příjmem bílkovin není jen obrazem toho, že pacienti byli v těchto studiích méně nemocní. S klesající tíží onemocnění totiž stoupá jak přežívání pacientů, tak i tolerance nutriční podpory, a oddělit tyto vlivy od sebe při interpretaci dat je často nemožné (41).

Na riziko spojené s nadměrným příjmem bílkovin v časně fázi kritického stavu poprvé upozornila *post-hoc* analýza výsledků studie EPaNIC. Ve skupině pacientů s lepší prognózou byl překvapivě zjištěn významně nižší průměrný denní příjem bílkovin v průběhu prvních sedmi dnů než u pacientů, kteří měli prognózu horší (14 g/den *versus* 47 g/den)

(42). Nedávno publikované holandské studie PROTIVENT a PROCASEPT navíc ukázaly, že nejlepších výsledků lze dosáhnout postupným navyšováním příjmu bílkovin v průběhu prvních sedmi dnů pobytu na JIP (43, 44). V první zmíněné studii byla šestiměsíční úmrtnost pacientů nejnižší, pokud dostávali < 0,8 g bílkovin/kg/den v průběhu prvních dvou dnů pobytu na JIP, pak se v průběhu 3.–5. dne dávka navýšila na 0,8–1,2 g/kg/den a doporučené dávky bílkovin, tj. > 1,2 g/kg/den, bylo dosaženo až od 6. dne pobytu na JIP. Naopak pacienti, kteří měli příjem bílkovin v průběhu prvních tří dnů vyšší než 0,8 g/kg/den nebo od 4. do 7. dne nižší než 0,8 g/kg/den, měli šestiměsíční mortalitu významně vyšší. Podobně byla zjištěna vyšší šestiměsíční mortalita ve studii PROCASEPT, a to jak u septických pacientů, tak také u pacientů bez sepse, pokud dostávali v průběhu prvních sedmi dnů pobytu na JIP bílkoviny v dávce vyšší než 1,2 g/kg/den. Obě tyto studie přispěly ke změně názorů expertů na bezpečnost tzv. „*high-protein, low-energy*“ nutriční strategie v průběhu časně fáze kritického stavu (45–48). Dnes se zdá, že optimálním řešením bude, podobně jako u energetického příjmu, postupné navyšování dávky bílkovin (49).

V čem tedy tkví rizika zvýšeného proteinového příjmu v časně fázi kritického stavu? Kromě vzestupu nároků na kyslík v důsledku vzestupu oxidace aminokyselin (50) či nárůstu sérové koncentrace močoviny, se nejčastěji diskutuje zvýšení sérové koncentrace glukagonu, inhibice autofagie a ovlivnění chování střevní mikroflóry.

Glukagon je považován za hlavní katabolický hormon a jeho plazmatická koncentrace je v časně fázi po inzultu vždy zvýšená. Svým účinkem stimuluje glykogenolýzu a také jaterní glukoneogenezi z aminokyselin. Tím snižuje aminoacidemii s následným vzestupem aminokyselinového koncentračního gradientu mezi svaly a plazmou, což přispívá k degradaci svalových proteinů. Tento proces může být potencován exogenním příjmem bílkovin. Infuze aminokyselin u kriticky nemocných pacientů je spojená s dalším nárůstem sérové koncentrace glukagonu a jaterního katabolismu aminokyselin, což ve finále vede k amplifikaci již běžící proteolýzy ve svalectech (45, 51).

Zvýšený příjem bílkovin v časně fázi kritického stavu působí na autofagii podobně jako neadekvátně vysoký energetický příjem. Oba autofagii inhibují. Mechanismus inhibice autofagie aminokyselinami (zejména leucinem) není příliš jasný a předpokládá se souvislost s aktivací mTOR („*mammalian target of rapamycin*“) signální cesty, která spouští proteosyntézu (52). V obecné rovině se zdá, že všechny aktivátory mTOR signalizace

(aminokyseliny, inzulin, cvičení) autofagii inhibují, což by mohlo vysvětlit příčinu nepříznivého efektu časně doplňkové parenterální výživy ve studii EPaNIC, časně kontroly glykemie inzulinem ve studii NICE-SUGAR (53) nebo dokonce i časně rehabilitace u kriticky nemocných pacientů ve studii AVERT (54). Tyto poznatky opět signalizují potenciální škodlivost sice dobře míněných, nicméně vzhledem k právě probíhající autofagii neoptimálně načasovaných terapeutických intervencí.

Změna chování střevní mikroflóry po jakékoliv změně diety není překvapivá. Úprava jídelníčku na dnes populární „*high-protein, low-energy*“ dietu může mít nepříznivé důsledky. Střevní bakterie jsou zvyklé fermentovat zejména cukry a produkty této fermentace mají prospěšný vliv jak na normální složení střevního mikrobiomu, tak také na funkci enterocytů. V případě proteinové diety jsou bakterie nuceny fermentovat bílkoviny, což je spojeno s vzestupem produkce amoniaku, toxických aminů, přerůstání patogenní flory a zvýšením permeability sliznice gastrointestinálního traktu (55). Všechny tyto odchylky mohou nesporně přispět ke zhoršení průběhu stonání u kriticky nemocných pacientů a také ke zhoršení zdraví vůbec (56).

Závěr

Předepsat optimální příjem kalorií a bílkovin u kriticky nemocného pacienta v průběhu prvního týdne pobytu na JIP je pro každého intenzivistu velká výzva. Pohybujeme se totiž v prostředí ne zcela přesně pochopeného metabolismu u kriticky nemocných pacientů, přičemž je zřejmé, že jak nedostatečná, tak také nadbytečná nutriční podpora mohou mít nepříznivé důsledky. Cílem tohoto článku bylo zdůraznit respektování odpovědi na inzult při volbě nutriční strategie a nastínit rizika spojená s časnou agresivní nutriční intervencí, a to jak pro energetický, tak také pro proteinový příjem. Dnes je zřejmé, že neoptimálnější volbou nutriční podpory v průběhu prvního týdne pobytu na JIP je postupné navyšování dávky jak energie, tak i bílkovin. Chceme-li to vyjádřit číselně, pak tedy, po podrobné analýze dostupných údajů a grafických zobrazení v citovaných pracích, vzestup dávky energie o 5 kcal/kg/den a vzestup dávky bílkovin o 0,2 g/kg/den nejlépe vyhovuje strategii nutriční podpory pro prvních sedm dnů kritického stavu (Tab. 1). Platí to ovšem pouze u pacientů přicházejících na JIP s normální hodnotou *body mass index*, tedy bez malnutrice či obezity. Obě tyto kategorie pacientů vyžadují zvláštní pozornost přesahující rozsah tohoto článku.

LITERATURA

- Ronco C, Ricci Z, Husain-Syed F. From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. *Blood Purif.* 2019; 48(2): 99–105. doi:10.1159/000490694
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011; 365(6): 506–517. doi:10.1056/NEJMoa1102662.
- Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med.* 2016; 374(12): 1111–1122. doi:10.1056/NEJMoa1514762.
- Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care.* 2017;21(Suppl 3):316. doi:10.1186/s13054-017-1906-8.
- Wischmeyer PE. Are we creating survivors...or victims in critical care? Delivering targeted nutrition to improve outcomes. *Curr Opin Crit Care.* 2016; 22(4): 279–284. doi:10.1097/MCC.0000000000000332.
- Rawal G, Yadav S, Kumar R. Post-intensive Care Syndrome: an Overview. *J Transl Int Med.* 2017; 5(2): 90–92. doi:10.1515/jtım-2016-0016
- Casaer MP, Van den Bergh G, Gunst J. New ESPEN Guidelines for Nutrition in the Critically Ill: Help, What Happened?! *ICU Management & Practice* 2019, 19: 140–144
- Hippocrates. *The Aphorisms of Hippocrates.* New York: The Classics of Medicine Library; 1982.
- Kula R, Chylek V, Szturz P et al. A response to infection in patients with severe sepsis—do we need a „stage-directed therapy concept“?. *Bratisl Lek Listy.* 2009;110(8):459–464.
- Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004; 364(9433): 545–548. doi:10.1016/S0140-6736(04)16815-3
- Mongardon N, Dyson A, Singer M. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness?. *Curr Opin Crit Care.* 2009; 15(5): 431–436. doi:10.1097/MCC.0b013e3283307a3b.
- Stanzani G, Tidswell R, Singer M. Do critical care patients hibernate? Theoretical support for less is more. *Intensive Care Med.* 2019;10.1007/s00134-019-05813-9. doi:10.1007/s00134-019-05813-9
- Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med.* 2005; 2(6): e167. doi:10.1371/journal.pmed.0020167.
- Kapadia FN, Kapoor R, Trivedi M. Can Less be More in Intensive Care?. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21(1): 1–5. doi:10.4103/0972-5229.198308.

15. Uehara M, Plank LD, Hill GL. Components of energy expenditure in patients with severe sepsis and major trauma: a basis for clinical care. *Crit Care Med.* 1999; 27(7): 1295–1302. doi:10.1097/00003246-199907000-00015.
16. Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaei S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med.* 1993; 21(7): 1012–1019. doi:10.1097/00003246-199307000-00015.
17. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness [published correction appears in *JAMA.* 2014;311(6):625. Padhke, Rahul [corrected to Phadke, Rahul]]. *JAMA.* 2013; 310(15): 1591–1600. doi:10.1001/jama.2013.278481.
18. Cerra FB, Siegel JH, Coleman B, Border JR, McMenamy RR. Septic autocannibalism. A failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg.* 1980; 192(4): 570–580. doi:10.1097/00000658-198010000-00015.
19. Hartl WH, Jauch KW. Metabolic self-destruction in critically ill patients: origins, mechanisms and therapeutic principles. *Nutrition.* 2014; 30(3): 261–267. doi:10.1016/j.nut.2013.07.019.
20. Losser MR, Damoiseil C, Payen D. Bench-to-bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010; 14(4):231. doi:10.1186/cc9100.
21. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83(5): 1566–1574. doi:10.1152/jappl.1997.83.5.1566.
22. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response!. *Crit Care.* 2013;17(2):305. doi:10.1186/cc12514.
23. Elke G, van Zanten AR, Lemieux M et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2016; 20(1): 117. doi:10.1186/s13054-016-1298-1.
24. Peterson SJ, Lateef OB, Freels S, McKeever L, Fantuzzi G, Braunschweig CA. Early Exposure to Recommended Calorie Delivery in the Intensive Care Unit Is Associated With Increased Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018; 42(4): 739–747. doi:10.1177/0148607117713483.
25. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011; 93(3): 569–577. doi:10.3945/ajcn.110.005074.
26. Zusman O, Theilla M, Cohen J, Kagan I, Bendavid I, Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2016; 20(1): 367. doi:10.1186/s13054-016-1538-4.
27. Oshima T, Deutz NE, Doig G, Wischmeyer PE, Pichard C. Protein-energy nutrition in the ICU is the power couple: A hypothesis forming analysis. *Clin Nutr.* 2016; 35(4): 968–974. doi:10.1016/j.clnu.2015.10.016.
28. Al-Dorzi HM, Albarrak A, Ferwana M, Murad MH, Arabi YM. Lower versus higher dose of enteral caloric intake in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2016; 20(1): 358. doi:10.1186/s13054-016-1539-3.
29. Gunst J, Van den Berghe G. Intensive Care Nutrition and Post-Intensive Care Recovery. *Crit Care Clin.* 2018; 34(4): 573–583. doi:10.1016/j.ccc.2018.06.004.
30. Gunst J. Recovery from critical illness-induced organ failure: the role of autophagy. *Crit Care.* 2017; 21(1): 209. doi:10.1186/s13054-017-1786-y.
31. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/press-release/>
32. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019; 381(26): 2541–2551. doi:10.1056/NEJMr1905136.
33. Gunst J, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The role of autophagy in recovery from critical illness. *ICU Management & Practice* 2017; 17: 134–136.
34. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell.* 2010; 40(2): 280–293. doi:10.1016/j.molcel.2010.09.023.
35. Watanabe E, Muenzer JT, Hawkins WG et al. Sepsis induces extensive autophagic vacuolization in hepatocytes: a clinical and laboratory-based study. *Lab Invest.* 2009;89(5):549–561. doi:10.1038/labinvest.2009.8.
36. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S et al. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4): E633–E645. doi:10.1210/jc.2010-2563.
37. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B et al. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(8): 621–629. doi:10.1016/S2213-2600(13)70183-8.
38. Casaer MP, Mesolten D. Nutritional Failure: An Adaptive Response to Critical Illness? *ICU Management & Practice* 2013, 13: 98–101.
39. Arabi YM, Al-Dorzi HM, Sadat M. Protein intake and outcome in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020; 23(1): 51–58. doi:10.1097/MCO.0000000000000619.
40. Hoffer LJ. Protein requirement in critical illness. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016; 41(5): 573–576. doi:10.1139/apnm-2015-0551.
41. Rooyackers O, Sundström Rehal M, Liebau F, Norberg Å, Wernerman J. High protein intake without concerns?. *Crit Care.* 2017;21(1):106. doi:10.1186/s13054-017-1699-9.
42. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, Wouters PJ, Mesotten D, Van den Berghe G. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):247–255. doi:10.1164/rccm.201206-0999OC.
43. Koekkoek WACK, van Setten CHC, Olthof LE, Kars JCNH, van Zanten ARH. Timing of PROtein INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study. *Clin Nutr.* 2019; 38(2): 883–890. doi:10.1016/j.clnu.2018.02.012.
44. de Koning MLY, Koekkoek WACK, Kars JCNH, van Zanten ARH. Association of PROtein and CALoric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on Prolonged Mechanical Ventilation: The PROCASEPT Retrospective Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020; 44(3): 434–443. doi:10.1002/jpen.1663.
45. Preiser JC, Wernerman J. Provision of Nutrients to the Acutely Ill. Introducing the „Baby Stomach“ Concept. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(9): 1089–1090. doi:10.1164/rccm.201705-0919ED.
46. Koekkoek KWAC, van Zanten ARH. Nutrition in the ICU: new trends versus old-fashioned standard enteral feeding?. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31(2): 136–143. doi:10.1097/ACO.0000000000000571.
47. Heyland DK, Stapleton R, Compher C. Should We Prescribe More Protein to Critically Ill Patients?. *Nutrients.* 2018;10(4):462. doi:10.3390/nu10040462.
48. Preiser JC. High protein intake during the early phase of critical illness: yes or no?. *Crit Care.* 2018; 22(1): 261. doi:10.1186/s13054-018-2196-5.
49. De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients.* 2020; 12(2): 395. Published 2020 Feb 2. doi:10.3390/nu12020395.
50. Greig PD, Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM. Parenteral nutrition in septic patients: effect of increasing nitrogen intake. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(6): 1040–1047. doi:10.1093/ajcn/46.6.1040.
51. Thiessen SE, Derde S, Derese I et al. Role of Glucagon in Catabolism and Muscle Wasting of Critical Illness and Modulation by Nutrition. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(9): 1131–1143. doi:10.1164/rccm.201702-0354OC.
52. Meijer AJ. Amino acid regulation of autophagosome formation. *Methods Mol Biol.* 2008;445:89–109. doi:10.1007/978-1-59745-157-4_5.
53. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13): 1283–1297. doi:10.1056/NEJMoa0810625.
54. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9988): 46–55. doi:10.1016/S0140-6736(15)60690-0.
55. Rist VT, Weiss E, Eklund M, Mosenthin R. Impact of dietary protein on microbiota composition and activity in the gastrointestinal tract of piglets in relation to gut health: a review. *Animal.* 2013;7(7):1067–1078. doi:10.1017/S1751731113000062.
56. http://main.poliquingroup.com/ArticlesMultimedia/Articles/Article/2646/Three_Situations_In_Which_A_High-Protein_Diet_Is_A_Bad_Idea.aspx.

Kompetence pacienta a informovaný souhlas

Adam Doležal, Tomáš Doležal

¹Ústav státu a práva AV ČR, v. v. i., Praha

Otázka kompetence pacienta bývá v praxi často řešena bez většího teoretického konceptu. Takový přístup, zaměřený na zjišťování kompetence pouze na základě intuice a zkušeností lékaře, může však v některých případech vést k jejímu neadekvátnímu posouzení u konkrétního pacienta. V konečném důsledku pak může dojít k tomu, že bude respektováno rozhodnutí nekompetentní osoby nebo naopak nerespektováno rozhodnutí osoby kompetentní. Obě varianty mohou mít závažné etické, ale i právní důsledky. Tento článek se proto zabývá teoretickými i praktickými otázkami kompetence u zletilých pacientů.

Klíčová slova: autonomie, beneficence, bioetika, informovaný souhlas, kompetence.

Competence and informed consent

The issue of a patient's competence is often solved in practice without a major theoretical concept. Such an approach, focused only on the basis of intuitions and experiences of physicians, however, may lead in some cases to an inadequate assessment of competence of a particular patient. Ultimately, it can happen that the decision of an incompetent person will be respected or that the decision of the competent person will be disrespected. Both possibilities can have ethical as well as legal consequences. This article addresses both theoretical and practical issues of competence in adult patients.

Key words: autonomy, beneficence, bioethics, competence, informed consent.

Úvod

Doktrína informovaného souhlasu je v současné době nepochybně etickým i právním základem pro vztah lékaře a pacienta v klinické praxi. Až na některé zákonem stanovené výjimky, jako je např. neodkladná péče, ochrana veřejného zdraví apod., musí být jakékoliv rozhodování o medicínských výkonech podloženo souhlasem pacienta. Ten musí být náležitě informován o povaze, účelu, následcích i rizicích poskytovaných zdravotních služeb. Aby institut informovaného souhlasu naplňoval svůj základní účel, musí být osoba¹, která jej uděluje, dostatečně kompetentní. Hodnocení kompetence pacienta, adekvátnosti jeho duševních schopností pro rozhodování o medicínském postupu, bývá v medicínské praxi nezbytné. Lékaři jsou velmi často konfrontováni se situací, kdy musí rozhodovat o tom, zda pacient je skutečně schopný rozhodovat o své zdravotní péči. Většinou řeší celou situaci na základě nabytých zkušeností a vlastní intuice – typicky např. na základě chování pacienta (případně změn v jeho chování), jeho oblékání, jeho celko-

vého vnějšího vzhledu nebo jeho komunikace s lékařem, schopnosti pochopit a porozumět, co je mu sdělováno, apod.

Ačkoliv taková intuitivní rozhodnutí bývají mnohdy správná, přesto je vhodnější, pokud lékař rozhoduje na základě určitých teoretických a praktických znalostí o této problematice, tj. má určitou strategii, jak rozlišovat mezi kompetentním a nekompetentním pacientem (1). Rozhodnutí o kompetentnosti pacienta má totiž zásadní etický význam – rozhoduje se zde o tom, zda má lékař nebo jiný zdravotnický pracovník respektovat autonomní volbu pacienta ve formě informovaného souhlasu (případně informovaného odmítnutí) nebo zda má za pacienta rozhodovat jiná osoba. Kompetentní osoba je schopna činit vlastní smysluplná rozhodnutí, z tohoto důvodu má být respektována její autonomie. Na druhou stranu, pokud osoba není kompetentní k rozhodování, pak ani není schopna autonomního rozhodnutí. V takovém případě je princip autonomie upozaděn a na jeho místo nastupují etické principy beneficence a nonmaleficence – základním cílem je, aby pacientovi nebyla způsobena újma a aby narůstal jeho prospěch (2).

¹Pro účely tohoto článku uvažujeme pouze o zletilých pacientech, přičemž kompetence u nezletilých osob má řadu vlastních specifik.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

JUDr. Adam Doležal, Ph.D., LL.M., adam.dolezal@ilaw.cas.cz

Kabinet zdravotnického práva a bioetiky, Ústav státu a práva AV ČR, v.v.i.

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(1): e49–e55

Článek přijat redakcí: 19. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 11. 1. 2021

Za pacienta musí v takovém případě rozhodovat jiná osoba, která má povinnost jednat v nejlepším zájmu pacienta. Tak je chráněno dobro pacienta, jeho blahobyt (welfare). Z teoretického hlediska tak správné rozhodnutí o kompetenci přispívá k ochraně zásadních etických hodnot – autonomie a welfare (3), naopak nesprávné rozhodnutí je může zásadním způsobem poškodit. Posouzení kompetence má také nepochybně zásadní právní význam s možnými odpovědnostními následky, ať už se jedná o možný zásah do osobnostních práv pacienta (pokud není respektována vůle kompetentního pacienta), či dokonce možný trestněprávní postih v případě, kdy je např. respektováno odmítnutí pacienta podstoupit léčbu, která může zachránit jeho život, ačkoliv pacient v dané situaci není kompetentní.

Literární rešerše

V zahraničí existuje velké množství literatury, zabývající se jednak teoretickým konceptem kompetence v bioetice, a dále i jeho aplikací na konkrétní situace, spočívající v různých typech empirických testů. V českém prostředí existuje odborná literatura týkající se způsobilosti pacienta k právnímu jednání, případně psychologická a psychiatrická literatura věnující se sníženým mentálním schopnostem osob, nicméně až na některé výjimky (4, 5) chybí literatura zabývající se kompetencí v bioetice. Je zřejmé, že právní otázka omezení svéprávnosti člověka, resp. způsobilosti k danému právnímu jednání, je oblasti kompetence velice blízká, ale jak bude poukázáno níže, není s ní totožná. Podobně existuje blízká souvislost mezi duševní nemocí, jinou duševní poruchou, či mentálními poruchami v důsledku poškození mozku a nekompetencí, nicméně opět nelze mezi oběma kategoriemi udělat rovnítko (1).

Terminologie, právní nazírání, generální a specifická kompetence

Samotný termín kompetence je termínem odvozeným z latinského výrazu *competens*, jehož význam značí býti *mocen, schopen něčeho, hoditi se, stačiti k něčemu* (6). V anglické terminologii se užívá termín *competence*, někdy však i termín *capacity*. Tradičně bývají vnímány jako synonyma, někteří anglicky mluvící autoři však vidí rozdíl v jejich použití v právním a v etickém kontextu (7, 8). Takové rozlišení však není časté a ani přesné. V tomto textu budeme používat termín kompetence, který je zavedený, byť v českém jazyce může mít i zavádějící konotace spojené s rozhodovací pravomocí (5). Tento termín je vhodný i proto, že se odlišuje od právního termínu způsobilosti k právnímu jednání. Lze říci, že kompetence je vždy kompetencí ke splnění určitého úkolu (9) – v případě informovaného souhlasu se pak kompetence vztahuje k rozhodování o medicínském výkonu, který bude činěn pacientovi, tj. buď k jeho dobrovolnému odsouhlasení, nebo k jeho odmítnutí.

Tato definice, ačkoliv se zdá být vcelku jednoduchá a akceptovatelná, vede k závěru, který už se může jevit jako ne zcela intuitivní. Jestliže je totiž kompetence vždy v relaci s prováděným úkolem, znamená to, že osoba může být kompetentní k učinění informovaného souhlasu k relativně jednoduchému rozhodnutí, např. o léčbě zlomeného prstu, nemusí být např. už kompetentní k souhlasu k složitějším medicínským rozhodnutím (např. k rozhodování o léčbě při onkologickém onemocnění). Konečně to vede k dalšímu závěru, který je již problematictější –

může zde totiž existovat rozdíl mezi právním pojetím způsobilosti osoby k právnímu jednání (tj. způsobilosti k rozhodnutí o poskytované péči *de iure*) a kompetencí k rozhodování z hlediska faktického (*de facto*).

Tento problém vyplývá zejména z toho, že právní posuzování způsobilosti alespoň zpočátku inklinovalo k tomu, aby osoba byla chápána buďto jako způsobilá ke všem rozhodnutím, nebo naopak chápána jako k takovému rozhodování jako zcela nezpůsobilá. Občanský zákoník č. 40/1964 Sb., který byl účinný až do konce roku 2013, používal termín *způsobilost k právním úkonům*, které mohla být osoba na základě rozhodnutí soudu zcela zbavena.

Nový občanský zákoník (zákon č. 89/2012 Sb.) používá již modernější koncept *omezení svéprávnosti*, tj. osoba nemůže být zbavena způsobilosti k rozhodování zcela, ale pouze v míře, v níž k rozhodování není způsobilá (10). Současně je občanský zákoník postaven na zásadě, že by omezení svéprávnosti mělo být až tou nejzazší možností a nabízí člověku řadu podpůrných opatření (různé formy nápomoci při rozhodování). V oblasti rozhodování o omezení svéprávnosti je pak na soudech, aby rozhodly, v jaké míře a rozsahu bude svéprávnost u konkrétního člověka omezena. Bohužel je stále pravidlem, že v oblasti způsobilosti k rozhodování o péči o vlastní zdraví (poskytování zdravotních služeb) soudy často paušálně rozhodují tak, že osoba má být omezena v rozhodování i udělení souhlasu k jakémukoliv medicínskému výkonu, což může vést k eticky nepřijatelnému omezení autonomie pacienta. Vezměme si pro názornost následující případ:

Pacient J. trpí schizofrenií. Na návrh jeho matky soud rozhoduje o omezení jeho svéprávnosti, a to zejména s ohledem na jeho probíhající psychiatrickou léčbu. Soud na základě předložených důkazů rozhodne tak, že pan J. není nadále schopen rozhodovat o medicínských výkonech a omezí jej v jeho svéprávnosti tak, že „nadále nemůže činit rozhodnutí o poskytování zdravotních služeb o jeho osobě, včetně možnosti podání informovaného souhlasu nebo odmítnutí provedení zdravotnických výkonů.“ Po několika týdnech nucené hospitalizace je pan J. svěřen do ambulantní péče. Nadšen si jde zahrát fotbal a při něm dojde k úrazu kotníku, který je možné řešit operativně nebo konzervativně. Ačkoliv pan J. plně rozumí své situaci, chápe ji, i případné důsledky pro svou osobu, přesto za něj v důsledku soudního rozhodnutí musí rozhodovat jeho opatrovník.

Taková situace samozřejmě nabádá k jisté pochybnosti o učiněném právním závěru. Z etického hlediska totiž zcela popírá možnost autonomní volby osoby, která je k takovému jednání kompetentní. Původní právní hledisko vyplývá z tzv. generální (obecné) teorie kompetence. Tento přístup vychází z předpokladu, že ten, kdo je kompetentní k činění rozhodnutí v běžném každodenním životě, je kompetentní k činění rozhodnutí i v medicínské oblasti. Tato strategie vychází z toho, že základní schopnosti užívané v rozhodnutích činěných v běžném životě, jako jsou například obchodní transakce, rozhodování o bydlení apod., vyžadují obdobné schopnosti jako schopnosti ty, které jsou uplatňované při informovaném souhlasu. Lidé jsou podle této teorie buď obecně schopní činit většinu rozhodnutí, nebo naopak nikoliv. Implicitně se tedy předpokládá, že základní schopností je schopnost rozhodnout se na základě zvážení relevantních informací. Za nekompetentní by měla být považována pouze osoba, která trpí určitou disfunkcí, tj. má specificky oslabené některé schopnosti. Podle této teorie je osoba P

kompetentní pro jakýkoliv úkon, pokud je naplněn určitý obecný standard (míra) schopnosti. Taková osoba je schopna činit většinu úkolů, kterým je vystavena v běžném životě.

Protikladem k této teorii pak je specifická teorie kompetence, která pro každé rozhodnutí vyžaduje odlišné schopnosti i odlišnou míru těchto schopností. Podstatný je tedy kontext dané situace, časový rámec rozhodování, složitost rozhodnutí, i jeho následky. Schematicky lze specifickou teorii kompetence znázornit následovně: Osoba P je kompetentní pro dané rozhodnutí, pokud má v konkrétním okamžiku v dané situaci schopnosti $S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$ vyžadované pro specifické konkrétní rozhodnutí (11).

Teorie specifické kompetence více odpovídá skutečnosti a potřebám člověka. Z etického hlediska je přijatelnější, protože více respektuje autonomii osoby, když je tato autonomie zohledňována kontextuálně v každém okamžiku, v každé situaci, v každém rozhodnutí a s ohledem na konkrétní osobu. Na druhou stranu je zřejmé, proč je pro právní účely pragmaticky vhodnější obecná teorie kompetence – podle ní lze totiž jednodušeji hodnotit kompetenci osoby. Tato teorie je ovšem neudržitelná, neboť koncept respektu k autonomnímu rozhodování nabourává zcela zásadním způsobem a moderní právní řády ji již opouštějí. K ilustraci uveďme následující příklad:

Pan A, 72letý muž, trpí příznaky Alzheimerovy choroby. V minulosti již několikrát obdaroval svým majetkem neznámé lidi, proto se jeho rodina rozhodla a navrhla, aby byla omezena jeho svéprávnost pro oblast civilního závazkového práva. Soud tak i rozhodl a ustanovil mu opatrovníka. Nyní je muž v nemocnici a lékař mu vysvětluje, že při jeho nemoci je vhodné brát určitý typ léčiv, ačkoliv mají jen nízký prospěch. Zároveň vysvětluje některá možná rizika. Pacient v daném momentě je zcela lucidní, komunikativní, léčbě plně rozumí a po komunikaci s lékařem souhlasí.

Podle obecné teorie kompetence by ovšem pan A. neměl být schopen činit žádná zavazující rozhodnutí, protože je nekompetentní. Podle specifické teorie však pan může pan A. být nekompetentní pro uzavírání smluv, nicméně zároveň může být zcela kompetentní pro rozhodnutí ve věci jeho léčby (tj. braní daných léčiv). Specifická teorie kompetence navíc odpovídá již nastavené teorii kompetence jako kompetence směřující ke splnění konkrétního úkolu (*task oriented competence*).

Standards, resp. schopnosti nutné pro hodnocení kompetence

Pokud akceptujeme teorii specifické kompetence, pak je pro oblast rozhodování v medicínských věcech nutné nastavit jistá kritéria, podle nichž má být v dané situaci kompetence posuzována. V teorii se mluví o standardech kompetence (12), které musí být naplněny, aby osoba mohla být považována za kompetentní. Jinými slovy, pro praktické hodnocení kompetence konkrétního pacienta nás zajímá, jaké musí mít schopnosti (abilities), aby byl považován za osobu schopnou samostatného rozhodování o vlastní léčbě. Nejedná se přitom o schopnosti, které lze odvodit pouze z klinického stavu osoby (duševní nemoci, duševní poruchy, poruchy funkčnosti centrální nervové soustavy apod.), ale spíše o specifické funkční schopnosti osoby relevantní pro konkrétní rozhodování. I když mentální poruchy mají přímý vliv na tyto schopnosti, nelze

jen na základě psychologické nebo psychiatrické diagnózy rozhodnout, zda je schopna učinit samostatně volbu z nabízených alternativ (1).

Ačkoliv v odborné literatuře existuje jistý rozptyl (1, 2, 11, 12) ohledně schopností, které jsou určující pro hodnocení toho, zda je osoba kompetentní či nikoliv, lze dojít k závěru, že podstatné jsou zejména následující kategorie schopností:

- **schopnost pracovat s informacemi**, zejména schopnost relevantní informace přijímat, rozumět jim, chápat jejich důležitost pro vlastní situaci, ve které se pacient nalézá, vnímat důsledky možných medicínských procesů, a konečně i schopnost udržet informace po relevantní dobu v paměti;
- **kognitivní schopnosti rozvažování**, zejména rozvažování o důvodech léčby, kognitivní analýza alternativ medicínských postupů, schopnost tyto medicínské postupy zvažovat a řadit je podle důležitosti a koherenci s hodnotami, které osoba zastává, schopnost vztahovat důsledky k vlastní osobě, a konečně sem spadá i emocionální vybavenost, jeho schopnost přijmout a pracovat s alternativami;
- **rozhodovací schopnosti**, tj. schopnost se v konkrétní situaci rozhodnout (např. jsou osoby s patologickou neschopností provést rozhodnutí a nést za něj důsledky), schopnost i přes pochybnosti se zavázat k takovému rozhodnutí a konečně i schopnost takové rozhodnutí vyjádřit navenek.

V rámci snahy o definování standardů bylo často prováděno empirické testování jednotlivých osob, u nichž bylo podezření na sníženou míru kompetence (zejména s ohledem na jejich medicínskou diagnózu). Mezi nejznámější metody testování patří zejména MacCat-T (1), HCat (13), Aid to Capacity Evaluation (ACE) (14) a test podle anglického zákona na Mental Capacity Act (15) pro zkoumání kompetence v klinických situacích, kdy se nejedná o neodkladnou nebo akutní péči, případně systém CURVES (8), který byl vyvinut pro použití v situacích neodkladné a akutní péče.

Ačkoliv mají tyto empirické nástroje relativně slušné výsledky, nelze je použít na každou situaci a vykazují určitou míru chybovosti (11). Navíc vyžadují také čas pro jejich provedení a spolupráci v rámci ošetřujícího týmu (8). Z tohoto důvodu může být pro praxi daleko důležitější nastavit si jistá obecná pravidla pro hodnocení kompetence, která je důležité respektovat.

Praktické principy

Pro praxi je základní pravidlo, podle něž se předpokládá, že osoba je kompetentní, dokud se neprokáže opak. Mluví se o tzv. *presumpci kompetence*. Nekompetentnost osoby musí být prokázána. Důvodem existence tohoto pravidla je etická hodnota autonomie, a zejména skutečnost, že takové rozhodnutí bude odrážet hodnoty, preference a přání pacienta. Jako důkaz nekompetence však nemůže sloužit pouhá duševní nemoc nebo jiná duševní porucha, či poškození centrální nervové soustavy. Tyto příznaky zvyšují pravděpodobnost toho, že osoba bude nekompetentní, nejsou však samy o sobě postačující – musí ještě dojít i k funkčním deficitům u schopností uvedených v předchozím oddíle. I soudy v USA, jejichž rozhodnutí mají precedenční význam, učinily řadu rozhodnutí, že diagnóza mentální retardace, demence nebo duševní nemoci neznamená bez dalšího nekompetentnost

k rozhodování (1). Vždy totiž rozhoduje aktuální stav osoby a aktuální účinky nemoci na tuto osobu.

Pokud existují určité pochybnosti o některé ze shora uvedených schopností člověka, je vhodné posuzované osobě pomoci, aby zvládla učinit vlastní smysluplné rozhodnutí. Taková pomoc nebude poskytována, když osoba postrádá pro dané rozhodnutí zcela schopnosti porozumět informacím, či s nimi pracovat. Pokud je však možné, že s pomocí jiných bude schopna učinit rozhodnutí, pak je vhodné takovou pomoc zabezpečit. Opět je zde totiž ve hře hodnota autonomního rozhodnutí – kompetentní osoba, byť s nápomocí, je o sobě samé většinou schopna činit nejlepší rozhodnutí. Lékaři ani jiní zdravotničtí pracovníci by proto osobu neměli pokládat za nekompetentní, dokud nebyly učiněny veškeré pomocné kroky a ty se ukázaly jako neúspěšné. Za pomocné kroky lze pokládat např. různé druhy komunikace (např. nonverbální komunikace), používání znázorňovacích pomůcek (fotografie, obrázky, zvukové nahrávky apod.) nebo zaměření na vylepšování komunikačních schopností a jiných schopností souvisejících se schopností učinit rozhodnutí, případně medicínská podpora (např. použití podpůrných léčiv nebo naopak vysazení těch léčiv, které pacienta mohou utlumovat apod.) (15). Ve složitějších případech je vhodné a v řadě případů, pokud je to fakticky možné, nezbytné získat názor od psychologa, psychiatra nebo jiného obdobného odborníka (15). Taková odborná pomoc může být podpůrná z důvodů etických i z důvodu právních, zejména s ohledem na právní jistotu posuzujícího lékaře. Konečně se nabízí i možnost pomoci osoby blízké, při jejíž přítomnosti osoba lépe komunikuje a je schopna se lépe rozhodovat. Důležitým faktorem může být i prostředí a náležitá doba k rozhodování (1). Teprve pokud ani tyto podpůrné kroky nevedou k výsledku, je možné osobu považovat za nekompetentní k danému rozhodnutí, nikoliv však k rozhodování jako takovému. Platí totiž, že kompetence se může měnit v průběhu času, stejně tak se změnou situace.

Důležité pravidlo je také, že člověk má právo na iracionální rozhodnutí. Jen z toho důvodu, že činí nemoudré rozhodnutí, nelze dovozovat, že je nekompetentní. Typickým případem jsou situace, kdy osoba podle názoru lékaře iracionálně odmítá medicínský výkon, který by jí mohl výrazně pomoci. Taková situace je zřejmě jedna z nejobtížnějších pro posouzení – na jednu stranu i relativně zdravý pacient může jednat v určité situaci nekompetentně, protože např. z důvodu stresu po úrazu nedokáže správně vnímat a zpracovat podávané informace nebo správně zhodnotit situaci, ve které se nachází. Případně se u pacienta může objevit např. psychická obrana popření či vytěsnění informací. Na druhou stranu naopak lékař nesmí paternalisticky zasahovat v takové situaci, kdy se pouze odlišuje jeho hodnotový systém od pacientova. Pokud je pacientova projevovaná vůle konzistentní s jeho dlouhodobě projevovanými preferencemi, pak lze očekávat, že takové rozhodnutí je koherentní s jeho vlastním hodnotovým systémem a nelze jej považovat za neautonomní. Ačkoliv existují i teorie, které za autonomní považují pouze rozumné rozhodnutí (16), většina odborníků uznává, že autonomii je nutné respektovat i v případě rozhodnutí, které může samotného pacienta poškodit. Typickým příkladem jsou odmítnutí na základě víry nebo kulturních souvislostí (17). Ačkoliv někteří autoři odmítají, že by lékaři měli iracionální rozhodnutí pacienta respektovat (18), tvoří v bioetice pouze minoritní názorovou skupinu. Z právního

hlediska je náboženské nebo morální přesvědčení pacienta, které lékař (nebo většinová společnost) považuje za iracionální, nutné respektovat jako projev jeho autonomie.

Pokud je pacient u lékaře, resp. jiného zdravotnického pracovníka v dlouhodobější péči, poslouží jako kritérium pro uvažování o nekompetentnosti zejména, pokud osoba opakovaně činí nerozumná rozhodnutí, která ho vystavují signifikantnímu riziku způsobení újmy, nebo v případě, pokud je jeho rozhodnutí v rozporu s jeho charakterem či je očividně nesmyslné (1). Právě v takové dlouhodobější péči může být vhodné oslovit odborníka s psychologickým nebo psychiatrickým vzděláním. Poněkud odlišná je situace v případě neodkladné péče, což bude rozebráno níže v tomto textu.

Časový faktor

Konečně je vhodné si vždy uvědomit, že kompetence je proměnlivá v souvislosti s časem. Pacient, který je jeden den dostatečně kompetentní k rozhodování, může být druhý den již nekompetentní a obráceně. Dokonce tu může být rozdíl mezi pacientem a jeho schopnostmi ráno a jeho schopnostmi ve večerních hodinách (19). I proto generální teorie kompetence, tj. omezení pro všechna rozhodnutí při poskytování zdravotních služeb, nemůže být správná. V tomto smyslu je důležité upozorňovat i lékaře, aby pacienta, který je omezen právně ve svéprávnosti, nepovažovali automaticky za nekompetentního a neschopného k rozhodování v dané situaci (20).

Z toho důvodu je také nezbytné, aby v rámci dlouhodobější péče byla neustále prováděna revize rozhodnutí o kompetenci. Tomu odpovídá i etické pojetí informovaného souhlasu, které nemá být pouhé jednostranné odsouhlasení navrhovaného medicínského postupu, ale poučená dohoda, ke které pacient a lékař dospívají na základě dlouhodobého probíhajícího dialogu (tzv. *shared-decision making*) (21). Tedy i kompetence musí být neustále přezkoumávána, protože pacient může být v některých situacích lucidní a byl by poškozen, pokud by jeho rozhodování nebylo respektováno. S větší mírou podávání informací totiž může narůstat orientace osoby, její náhled na situaci a bude tak schopna spíše učinit adekvátní rozhodnutí, které odpovídá jejímu skutečnému přání.

Poněkud odlišná situace je při neodkladné péči. Neodkladná péče je v zákoně č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování (zákon o zdravotních službách), definována v ustanovení § 5 odst. 1 písm. a) jako péče, „jejímž účelem je zamezit nebo omezit vznik náhlých stavů, které bezprostředně ohrožují život nebo by mohly vést k náhlé smrti nebo vážnému ohrožení zdraví, nebo způsobují náhlou nebo intenzivní bolest nebo náhlé změny chování pacienta, který ohrožuje sebe nebo své okolí“. Úsudek o neodkladnosti péče je vhodné zaznamenat do zdravotnické dokumentace. Pro tuto péči platí, že jí pacientovi lze bez souhlasu poskytnout, pokud zdravotní stav neumožňuje pacientovi tento souhlas vyslovit (§ 38 odst. 3 zákona o zdravotních službách). To nepochybně neznamená pouze to, že není schopen artikulovat souhlas, ale že je skutečně k takovému udělení informovaného souhlasu nekompetentní, tj. nemá k jeho udělení náležité schopnosti. I tady je nejvíce problematická situace, kdy pacient odmítá léčbu a lékař

pochybuje o jeho kompetenci. Pokud totiž pacient není kompetentní, pak je možné provést medicínský výkon při neodkladné péči i proti jeho vůli.

Příklad

25letý pacient s diagnózou mírné mentální retardace (development delay), který byl při soudním řízení shledán jako svéprávný, byl hospitalizován s vážnou komunitní pneumonií. Pacient žil sám. Nacházel se v kritickém stavu, rozvíjelo se u něj akutní respirační selhání, přesto odmítal intubaci a mechanickou ventilaci. Zároveň byl informován, že bez poskytnutí lékařské pomoci s vysokou pravděpodobností zemře. Pacient sděluje lékařům, že rozumí, nicméně i nadále navrhovanou léčbu odmítá. Zdravotnický tým se pokouší neúspěšně sehnat rodiče pacienta. Důvodem pro odmítání je pacientův strach z neinvazivní ventilace a ze zavedení endotracheální trubice. Ze strany lékaře je mu nabídnuta sedace pro uklidnění, pacient však i nadále provedení výkonu odmítá.

Pro podobné situace je dlouhodobé vyhodnocování pacientovy kompetence na základě jejího přezkoumávání nemožné a je nutné učinit rozhodnutí. Podobný případ může nastat v situaci, kdy pacient ve stavu silné opilosti s tržnou ránou na hlavě odmítá jakékoli ošetření a hospitalizaci z důvodu zjištění, zda nehrozí otřes mozku a vnitřní krvácení. Jedním z nástrojů, který se v medicínské praxi využívá, je navržený systém CURVES, který ovšem respektuje výše zmiňované teorie o kompetenci a standardech schopností, které musí být naplněny. CURVES je mnemotechnický nástroj sestavený kolektivem okolo Granta Chowa, skládající se z následujících položek:

- C – Choose and Communicate, tj. pacient musí být schopen rozhodnout se mezi více možnostmi a musí být schopen vyjádřit své preference, přání a názory, ať už verbálně, písemně nebo pomocí znakové řeči či jiných komunikačních nástrojů;
- U – Understand; tj. pacient musí rozumět průběhu léčby, chápat a uvědomovat si rizika a následky a možné alternativní postupy;
- R – Reason; tj. pacient musí být schopen uvažovat a prokazovat adekvátní vysvětlení toho, proč souhlasí nebo nesouhlasí s navrhovanou léčbou;
- V – Values; tj. pacientovo rozhodnutí musí být konzistentní s jeho hodnotovým systémem, při neodkladné péči bude někdy u pacienta obtížně zjistitelné,
- E – Emergency; musí existovat skutečné nebezpečí pro zdraví nebo život pacienta, pro nějž lze vyhodnotit péči jako neodkladnou, pokud tomu tak není, je nutné získat souhlas pacienta nebo zástupný souhlas;
- S – Surrogate; tj. ošetřovatelský tým se má pokud možno snažit u pacienta, u něž jsou pochyby o kompetenci, snažit kontaktovat možného zástupce, případně zajistit dokumenty, které vyjadřují pacientovy předběžné pokyny, přání, či jeho hodnotové názory (typicky např. dříve vyslovené přání, ale také jiné možné přání ohledně budoucí léčby) (8).

Kdy v praxi uvažovat o hodnocení kompetence pacienta v dlouhodobé péči?

V situaci, kdy má ošetřující lékař dlouhodoběji pacienta ve své péči, lze zkoumat podezření na nedostatečnou kompetenci podrobněji. Vždy se lze navíc opřít o názor dalších osob, jako je např. rodina pacienta, jeho

blízcí nebo zdravotnický personál, který se o pacienta staral, případně nemocniční psycholog či psychiatr.

Kdy existují důvody pro hodnocení kompetence pacienta? Jedním z důležitých důvodů mohou být náhlé změny v pacientově chování, např. pokud se proměňují jeho povahové rysy. Obzvláště citlivá taková situace může být u starších pacientů. Podobně mohou jako alarmující příznaky sloužit změny mentálního stavu, např. když osoba vykazuje náhlou špatnou orientaci a neschopnost adekvátně reagovat v nastalých situacích apod. (1)

Významnou roli hrají samozřejmě některé typy medicínských diagnóz – např. delirium, demence, encefalopatie, syndromy organického narušení mozku nebo případně psychiatrické onemocnění (schizofrenie, deprese, bipolární porucha apod.) (22). Opět je třeba zdůraznit, že přítomnost jedné z těchto diagnóz automaticky neznamená nekompetenci, ale je důvodem k tomu, aby byla při rozhodovacím procesu důkladněji zkoumána. Důležité mohou být i jiné klinické faktory, např. výsledky MMSE (orientační diagnostický test) poukazující na sníženou orientaci. Kompetenci mohou snižovat i některá léčiva či souhrn medikace a vzájemné působení léčiv. Více riziková taková situace může být u osob, u kterých je již podezření na snížení některé z relevantních schopností. Konečně jistým faktorem může být i věk, když problematické se mohou jevit zejména osoby velmi mladé (posuzování jejich kompetence však není předmětem tohoto článku) a naopak osoby v pokročilém věku, kdy je riziko duševní poruchy vyšší (23).

Důvodem pro zahájení přehodnocování pacientovy kompetence může být již rozebírané iracionální odmítání navrhované léčby, což bylo rozebráno výše. Podobným signálem ale může být i situace, kdy pacient zcela bez rozmyslu souhlasí s léčbou, která je extrémně invazivní nebo riskantní. I na tuto situaci je třeba dávat pozor, zejména v případě, kdy se jedná o rychlý, zřejmě nepromyšlený souhlas. Důvodem tu také může být pacientova neschopnost odmítat návrhy lékaře, protože je v podřízené roli a nedokáže se vzepřít názoru autority. To nemusí být vždy důvodem nekompetence, naopak pacienti často ponechávají rozhodnutí na lékaři, nicméně takové podřízení nesmí být patologické (např. pokud se jedná o vysoce úzkostného pacienta či pacienta s poruchou osobnosti) (24).

Někteří autoři doporučují, aby byly při hodnocení kompetence zohledněny také následky rozhodnutí, a to zejména při odmítnutí zároku, které může mít fatální nebo velice vážné zdravotní následky (25). Mluví se o tzv. modelu pohyblivé kompetence (*the sliding scale model*). Závažnost následků hraje podle nich roli z toho důvodu, že 1. stupeň očekávané újmy způsobené rozhodnutím na určitém stupni schopností se může pohybovat od minimální až po smrt, 2. hodnota pacientova sebe-určení může být velmi závislá na rozhodnutí, které činí; tj. v určitém okamžiku může zájem o pacientovo blaho překonat i zájem na jeho autonomní volbě (12). Tato teorie zahrnuje do kompetence i kontext situace medicínského rozhodování. Ve stručnosti tvrdí, že čím je riziko negativních následků větší (resp. čím je následek závažnější), tím musí mít jednáající více schopností. Mezi jeho schopnostmi a stupněm rizika musí být tedy přímá úměrnost, vyšší míra rizika značí vyšší míru schopností. Ačkoliv tato teorie bývá spíše odmítána, přesto lze ji brát jako

opodstatněnou pro své praktické dopady – v závažnější, více rizikové situaci, je vhodné věnovat větší pozornost pacientově kompetenci (7).

Důsledky nekompetence

Po zhodnocení kompetence mohou nastat tři situace – ošetřující lékař dospěje k názoru, že pacient je kompetentní nebo nekompetentní, případně není zcela rozhodnut a chce podstoupit další doporučené kroky. Kromě neodkladných situací, u nichž je postup nastíněn výše v tomto článku, lze vždy doporučit, aby rozhodnutí o jednoznačné nekompetentnosti bylo činěno s velkou mírou opatrnosti. Veškeré postupy včetně úvah o kompetenci, na základě nichž došlo ke konečnému rozhodnutí, je samozřejmě vhodné zapsat do zdravotnické dokumentace.

Pakliže je pacient kompetentní, je třeba jeho rozhodnutí respektovat, i když se jeví jako iracionální. Možné dilema nastává v již zmiňované situaci, kdy je pacient kompetentní, nicméně na základě soudního rozhodnutí je omezen ve svéprávnosti pro udělení informovaného souhlasu. V takovém případě ustanovení § 35 odst. 1 v kombinaci s ustanovením § 35 odst. 4 zákona č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách vyžaduje, aby byl názor pacienta zjištěn, nicméně s ohledem na ustanovení občanského zákoníku je nutné vyžadovat v takovém případě zástupný souhlas opatrovníka. Opatrovník však musí jednat v nejlepším zájmu pacienta, tj. musí v případě kompetentního pacienta, který je omezen ve svéprávnosti, respektovat jeho rozhodnutí. Pokud tomu tak není, pak z hlediska etického by měla být dána možnost obrátit se na soud pro přezkoumání opatrovníkova rozhodnutí.

Jestliže lékař ani po konzultacích s ošetřovatelským týmem není zcela přesvědčen o tom, zda je pacient kompetentní, je vhodné činit veškeré možné kroky, aby se pacient mohl rozhodnout sám. Možná je samozřejmě i konzultace s odborným specialistou. Vždy je však nutné přihlížet k presumpci kompetence pacienta v případě pochybností. Každopádně i tady platí, že pacient musí být informován, jako kdyby kompetentní byl, se snahou podávat mu informace pro něj nejpříjemnější možnou formou.

V případě, kdy ošetřující lékař, případně ošetřovatelský tým, dospějí k jednoznačnému závěru, že pacient je nekompetentní, pak je nutné, aby jeho zájmy zastupovaly jiné osoby, případně instituce. V takovém případě vždy platí, že rozhodnutí činěná za osobu, u níž je sledována nekompetence, musí být činěna v souladu s jejími nejlepšími zájmy. Nejlepší zájmy osoby přitom nejsou objektivním konceptem vztahovaným k některé obecné osobě, ale vždy musí odrážet hypotetické subjektivní přání, zájmy a hodnoty osoby, pokud někdy v minulosti byla schopná je vyjádřit. Tedy, není-li souhlasu, mělo by zástupné rozhodování odrážet hypotetickou vůli zastupované osoby (15, 20).

Dříve kompetentní osoba může pro takové situace navíc svou vůli dát najevo již dopředu, a to několika možnými způsoby. Tradičním, právně akceptovaným způsobem, jsou tzv. dříve vyslovená přání (*advance directives*). Dříve kompetentní pacient v nich může vyslovit své pokyny ohledně situace, kdy již nebude ve stavu vyjádřit svou aktuální vůli. Takové dříve vyslovené přání musí být vyspecifikované ke konkrétní medicínské situaci, navíc jsou na něj kladeny ze zákona specifické formální požadavky. Dříve vyslovená přání musí být respektována, pokud zde nejsou přímo uvedené zákonné výjimky (§ 36

zákona o zdravotních službách). Protože požadavky na dříve vyslovená přání jsou z hlediska formálních náležitostí stanovených zákonem velmi přísné (a to nejen v ČR, ale i v zahraničí), umožňuje legislativa v řadě právně vyspělých zemí respektovat také tzv. hodnotová vyjádření (*values history*), na která není kladen požadavek formálnosti, ale z jejich obsahu se dovozují hypotetická přání dříve kompetentního pacienta pro situace, které přesně nemohl specifikovat a které nastaly (26). Ačkoliv jsou z etického hlediska taková hodnotová vyjádření velmi vhodnou pomůckou pro určení hypotetických přání pacienta a tedy i jeho nejlepších zájmů v situaci, kdy už není kompetentní, v České republice nemají právní závaznost a o jejich právním ukotvení se ani neuvažuje. Přesto je nutno je i v ČR považovat za podstatný zdroj informací o názorech a přáních zastupované osoby a klást na ně zřetel při určení jejího nejlepšího zájmu.

Konečně takový pacient nemusí projevovat dopředu svá obsahová přání ani hodnoty, ale může se rozhodnout o osobě, která ho bude zastupovat v případě, že již on sám toho nebude schopen, mluví se o zástupném rozhodování. V tomto případě půjde o osobu, kterou si dopředu zvolí sám pacient (volený zástupce). Takový zástupce musí jednat v intencích zástupčího oprávnění a v souladu s nejlepšími zájmy pacienta, přičemž nejlepší zájem pacienta není vymezen pouze objektivně (medicínská prospěšnost), ale důležitou roli hraje i subjektivní stránka (preferenze a hodnoty určitého člověka) (15, 20). Pokud osoba takto zvolena není, musí rozhodovat jiná osoba, se kterou počítá zákon. V českém právním řádu se bude typicky jednat o opatrovníka nebo o osobu podle ustanovení § 34 odst. 7 zákona o zdravotních službách. Taková osoba má vždy hájit nejlepší zájmy pacienta a snažit se respektovat jeho hypotetická přání.

Vzhledem již k výše uvedenému lze jen znovu zopakovat, že kompetenci pacienta je vždy znovu a znovu nutné přezkoumávat a, kdykoliv je to možné, se snažit zjistit její přání a názory, i pokud bude osoba posouzena jako nekompetentní.

Závěr

V tomto článku bylo poukázáno na problematiku zjišťování kompetence pacienta. Bylo poukázáno na to, že kompetence se může v průběhu času neustále měnit. Z etického i právního hlediska je proto nezbytné kompetenci pacienta sledovat a opakovaně ji přezkoumávat. V článku bylo načrtnuto několik teoretických k této otázce. Dále pak byla zdůrazněna hodnota správného úsudku o kompetenci v rovině morální i právní nabídnuta byla také řada praktických rad a postupů, které by měly být zohledněny při posuzování kompetence. Základní premisa veškerého hodnocení spočívá v tom, že kompetentní osoba má právo na autonomní volbu, i kdyby se lékaři jevila jako iracionální. Z toho důvodu je zdůrazňována presumpce kompetentní osoby. Je zjevné, že existuje řada možných nabídek pomoci, které mohou osobě, jevící se na první pohled jako nekompetentní, pomoci k adekvátnímu vyslovení informovaného souhlasu. Specifická situace je pak v případě řešení neodkladných situací, u nichž je nutné rozhodovat bez možného dlouhodobého hodnocení kompetence pacienta.

Tento článek byl vypracován s podporou GAČR v rámci grantového projektu 18-23804S.

LITERATURA

1. Grisso T, Appelbaum, PS. Assessing competence to consent to treatment: A guide for physicians and other health professionals. Oxford University Press: New York 1998. ISBN -13 978-0-19-510372-4.
2. Faden RR, Beauchamp TL. A history and theory of informed consent. Oxford University Press: New York 1986. ISBN 01-950-3686-7.
3. President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. Making Health Care Decisions: A Report on the Ethical and Legal Implications of Informed Consent in the Patient- Practitioner Relationship, Volume One: Report. 1982. [cit. 2020-09-17] Dostupné z WWW:<https://repository.library.georgetown.edu/bitstream/handle/10822/559354/making_health_care_decisions.pdf>.
4. Payne J. Lze určit kompetenci nemocného? Čas. Lék. čes. 2004; 6: 405–407.
5. Šimek J. Lékařská etika. Praha: Grada Publishing 2015. ISBN 978-80-247-5306-5.
6. Pražák J, Novotný F, Sedláček J. Latinsko-český slovník. A-K. Praha: Státní pedagogické nakladatelství 1955.
7. Beauchamp TL, Childress JF Principles of biomedical ethics. Oxford University Press: New York 2009. ISBN 978-0-19-533570-5
8. Chow GV et al. CURVES: A Mnemonic for Determining Medical Decision-Making Capacity and Providing Emergency Treatment in the Acute Setting. CHEST 2010; 137(2): 421–427.
9. Culver C, Gert B. Philosophy in Medicine. Oxford University Press: New York 1982. ISBN 978-0195029796.
10. Lavický, P. et al. Občanský zákoník: komentář. C.H. Beck: Praha 2015. ISBN 978-80-7400-529-9.
11. White, BC. Competence to consent. Georgetown University Press: Washington, D.C. 1994. ISBN 978-087-8405-596.
12. Buchanan AE, Brock DW. Deciding for others: the ethics of surrogate decisionmaking. Cambridge University Press: New York 1989. ISBN 05-213-1196-9.
13. Janofsky JS, McCarthy RJ, Folstein MF. The Hopkins Competency Assessment Test: A Brief Method for Evaluating Patients' Capacity to Give Informed Consent. Hosp Community Psychiatry 1992; 43(2): 132–136.
14. Etchells EE, et al. Assessment of Patient Capacity to Consent to Treatment. J Gen Intern Med. 1999; 14(1): 27–34.
15. Office of the Public Guardian. Mental Capacity Act Code of Practice. Code of practice giving guidance for decisions made under the Mental Capacity Act 2005. 2013. [cit. 2020-09-17] Dostupné z WWW: <<https://www.gov.uk/government/publications/mental-capacity-act-code-of-practice>>.
16. Ekström LW. Alienation, Autonomy and the Self. Midwest Studies in Philosophy 2005; 29 (1): 45–67.
17. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Klinická etika: praktický přístup k etickým rozhodnutím v klinické medicíně. Stanislav Juhaňák – Triton: Praha 2019. ISBN 978-80-7553-653-2.
18. Savulescu J, Momeyer RW. Should informed consent be based on rational beliefs? J Med Ethics 1997; 23(5): 282–288.
19. Cutter MAG, Shelp EE. Competency. A Study of Informal Competency Determinations in Primary Care. Springer: Dordrecht 1991. ISBN 978-0792313045.
20. Kennedy I et al. Principles of medical law. Oxford University Press: Oxford (UK) 1998. ISBN 978-0198258087.
21. Katz J. The silent world of doctor and patient. Johns Hopkins University Press: Baltimore 2002. ISBN 08-018-5780-5.
22. Berg JW, Appelbaum PS. Informed consent: legal theory and clinical practice. Oxford University Press: New York 2001. ISBN 978-0195126778.
23. Weithorn LA, Campbell SB. The Competency of Children and Adolescents to Make Informed Treatment Decisions. Child Dev. 1982; 53(6): 1589–1598.
24. Lidz CW et al. Barriers to Informed Consent. Annals of Internal Medicine 1983; 99(4): 539–543.
25. Drane JF. The Many Faces of Competency. Hastings Cent Rep 1985; 15(2): 17–21.
26. Doležal A. Dříve vyslovená přání (Advance Directives). Právní a etické úvahy. Časopis zdravotnického práva a bioetiky 2017; 7(2): 1–15.

KNIŽNÍ NOVINKY



JÁ JSEM OK, TY JSI OK ÚVOD DO TRANSAKČNÍ ANALÝZY

Překlad Burianová, Dana

Kniha Já jsem OK, ty jsi OK představuje slavný úvod do transakční analýzy – s výkladem jednotlivých ego stavů, životních postojů, transakcí i kontextu manželství, výchovy dětí či morálních hodnot.

Řada lidí vyrůstá, jako by „nebyli OK“ – s pocitu bezbranného Dítěte, zcela závislého na OK ostatních lidí, od nichž přichází pohlázení i trest. Tento negativní životní postoj, který ovládá úspěšné i neúspěšné jedince, kontaminuje jejich racionální potenciál Dospělého. Lidé s postojem „nejsem OK“ se ve vzájemných vztazích uchylují ke škodlivým formám ústupků, rituálů, činností, zábav a her, aby získali potřebné pohlázení, a vyhýbají se bolestné důvěrnosti s lidmi, kteří se zdají OK.

Knihy se dosud prodalo přes 15 milionů výtisků a byla přeložena do více než deseti jazyků. brož., 296 str., 369 Kč.



Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, má jubileum

Profesor MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, slaví letos 70 let. Zdá se to skoro nemožné, že člověk s takovým elánem a takovou vitalitou má již sedmdesát, ale ukazuje to taky, že sedmdesátníci jsou dnes muži s velkými ambicemi a plány, muži na vrcholu a kteří toho mají ještě mnoho před sebou. Prof. Vítovec je ukázkou, že dnešní sedmdesátník je stále aktivní lékař a pořád má plno nápadů (Obr. 1).

Jirku jsem poznal na začátku 80. let minulého století, kdy jsem jako medik přišel na II. interní kliniku u sv. Anny na oddělení 65, kde Jirka byl samostatně pracující lékař čerstvě po 2. atestaci z vnitřního lékařství a oddělení vedl doc. MUDr. Miloš Štejf, CSc. Postupně se mezi námi vyvinulo nerozlučné přátelství. Toto přátelství překračuje hranice zaměstnání a prožili jsme spolu nespočítatelné množství krásných okamžiků. Spolu jsme přednášeli na stovkách seminářů či kongresů, ale i strávili chvíle odpočinku při společných dovolených.

Společně jsme toho zažili hodně jak v práci, tak v soukromí. Jeden z nezapomenutelných zážitků je z počátku 90. let, kdy Jirka dělal Mikuláše pro mou dceru Moniku. Mikuláš četl z velké knihy (Braunwaldova kardiologie), že Monika nebyla hodná, a čert (Lenka Vítovcová) hrozivě brblal. Monika tehdy klečela s rukama sepjatýma, jako by se modlila, a slibovala: „Svatý Mikuláši, já už budu hodná, slibuji, jen ať mne čert nesebere.“ Jirka jí slíbil, že čerta zažene, a pak se přiznal, že pohled na vyděšenou Moniku byl jedním z jeho nejhorších zážitků. Dodnes má s Monikou krásný vztah a ona se mu svěřuje, jako by byl pořád svatým Mikulášem. V roce 2020 dělal Mikuláše mojí vnučce a byl po těch 30 letech mnohem hodnější.

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, se narodil 25. 2. 1951 v Brně. Jeho otec byl inženýr stavař a stavěl přehradu, a tak mladý Jirka ve svém mládí cestoval po stavbách českých přehrad. Jirka nemá vlastní sourozence. Matka zemřela tragicky v jeho 16 letech (1967), jeho výchovu převzali prarodiče a po úmrtí babičky (1969) jeho děda – profesor RNDr. Jiří Klapka, DrSc. (na výchově se významně podílel již od roku 1960), který byl profesor matematiky na VUT a měl velký vliv na Jirku a především na jeho děti. S dědou žil až do roku jeho smrti v roce 1976 a díky jemu vystudoval medicínu a dostal do vínku základy vědeckého myšlení. Gymnázium absolvoval v Brně, lékařskou fakultu taktéž v Brně, kde promoval v roce 1975. Vliv dědečka prof. Jiřího Klapky pro další práci Jiřího Vítovce je zcela zásadní.

Prof. Vítovec je ženatý, jeho manželka Lenka byla staniční sestra na dialýze na II. interní klinice. Má 2 děti, Leničku (1981) a Jirku (1978), z prvního manželství (manželka Eva zemřela tragicky v roce 1986), a 3 vnoučata Vojtíka, Klárku a Františka. V roce 1989 se oženil se svou současnou manželkou Lenkou, která mu pomáhala s výchovou dětí již od roku 1986, po tragické smrti první ženy.

V letech 1981–1989 byl členem Československé strany socialistické, jak sám již tehdy říkal, jen proto, aby mu komunisti dali pokoj. V této straně působil i jeho další vzor, jeho strýc prof. MUDr. Milan Adam, DrSc., jeden z prvních porevolučních ministrů.

Obr. 1. Prof. Vítovec



Ještě za studií jej k interní medicíně přivedl tehdy asistent, později profesor Semrád, který mu dal základy klinického myšlení. Po promoci nastoupil na I. interní kliniku FN u sv. Anny, kterou tehdy vedl doc. Jan Žák, CSc. Jiří byl na jednotce intenzivní péče zaškolován bývalým prezidentem ČKS doc. MUDr. Václavem Chaloupkou, CSc. V roce 1981 dostal nabídku od profesora Klabusaye dělat klinickou farmakologií, a tak přešel na II. interní kliniku, kde se seznámil se svým učitelem, vzorem a přítelem prof. MUDr. Milošem Štejfou, DrSc. (zemřel 2015) (Obr. 2). Kandidátskou práci obhájil v roce 1988. Docentem vnitřního lékařství se stal v roce 1995 a profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 2001. Má tři druhé atestace – z vnitřního lékařství (1982), z klinické farmakologie (1991) a kardiologie (1997). V letech 1997–2003, kdy v čele Lékařské fakulty – Masarykovy univerzity v Brně stál jeho další přítel a vzor prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., vykonával funkci proděkana. S profesorem Vorlíčkem byl Jiří v letech 1981–1989 na inspekčním pokoji na II. interní klinice. Na II. interní klinice pracoval na jednotce intenzivní péče na oddělení 65 a zde dal základy interní medicíny a kardiologie i mně – prof. MUDr. Jindřichu Špinarovi, CSc., FESC.

Prof. Vítovec byl školitelem 12 studentů v doktorském studiu (Ph.D.). Z úspěšných obhajob jmenujme alespoň 3 primáře – MUDr. Ladislava Grocha, Ph.D., MUDr. Ludka Pluháčka, Ph.D., a MUDr. Ladislava Kabelku, Ph.D., a nelze nezpomenout, že byl i školitelem mé manželky a jeho budoucí zástupkyně a nyní přednostky prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D.

Prof. Vítovec je od roku 2011 čestný člen České kardiologické společnosti, v roce 2016 získal cenu Jihomoravského kraje, v roce 2017 cenu města Brna v oblasti lékařské vědy a farmacie, v roce 2018 zlatou medaili Veterinární a farmaceutické univerzity a v roce 2019 pamětní medaili LF MU.

Obr. 3. Prof. Vítovec, prof. Špinar a jejich Lenky



Byl členem výboru České kardiologické společnosti v letech 1999–2002 a 2002–2005, předseda organizačního výboru sjezdů ČKS 2006–2008. V letech 2008–2011 byl člen výboru Lékové komise, 2011–2015 pokladník Lékové komise, 2015–2019 předseda organizačního výboru sjezdů ČKS a člen Lékové komise a od roku 2019 je předseda Lékové komise ČKS.

V roce 2002 se stal přednostou Interní kardiologické kliniky FN u sv. Anny v Brně. Tuto kliniku vedl až do roku 2012, kdy se rozhodl ukončit své působení jako přednost a stal se zástupcem pro školství a funkci přednosty po něm převzala moje manželka a v této sestavě vedou kliniku doposud.

Procestovali jsme spolu snad celý svět a mnohé dovolené jsme trávili společně i s našimi Lenkami (Obr. 3). Na domácí – odpočinkovou dovolenou jezdí na chalupu na Bredůvku. Má ale rád i dlouhé exotické cestování, takže spolu jsme byli v Hong Kongu, Pekingu, Tokiu i Soulu, slezli jsme horu Uluru v Austrálii, byli na Bali, Srí Lance či v New Yorku, s Jiřím Vorlíčkem byl pod Mount Everestem. Jiří umí být galantní a ne-jedné dámě při přivítání políbí ruku. Nezapomenutelný je i jeho slogan: „Úspěch léku na trhu závisí od krásy reprezentantky, která jej propaguje.“

Jirka je aktivní sportovec, v mládí dělal judo (byl 2x akademickým mistrem Moravy a 2x bronzový na celostátní Univerziádě v polotežké

Obr. 2. Prof. Vítovec s profesorem Štejfou



váze). Dobře lyžuje a každoročně se účastní kardioběhu Jiřího Tomana na kardiologickém sjezdu.

Milý Jirko, přeji Ti hodně zdraví a štěstí, to štěstí proto, že sám říkáš, že lidé na Titaniku byli zdraví, ale neměli štěstí. Přeji Ti jen příjemné okamžiky a trvalý optimismus v životě. Jsí člověk, který je pro mne vzorem v životě odborném i osobním, a jsem rád, že nás osud dal dohromady. Přeji Ti taky ještě mnoho úspěchů, které nepřicházejí samy a které si plně zasloužíš.

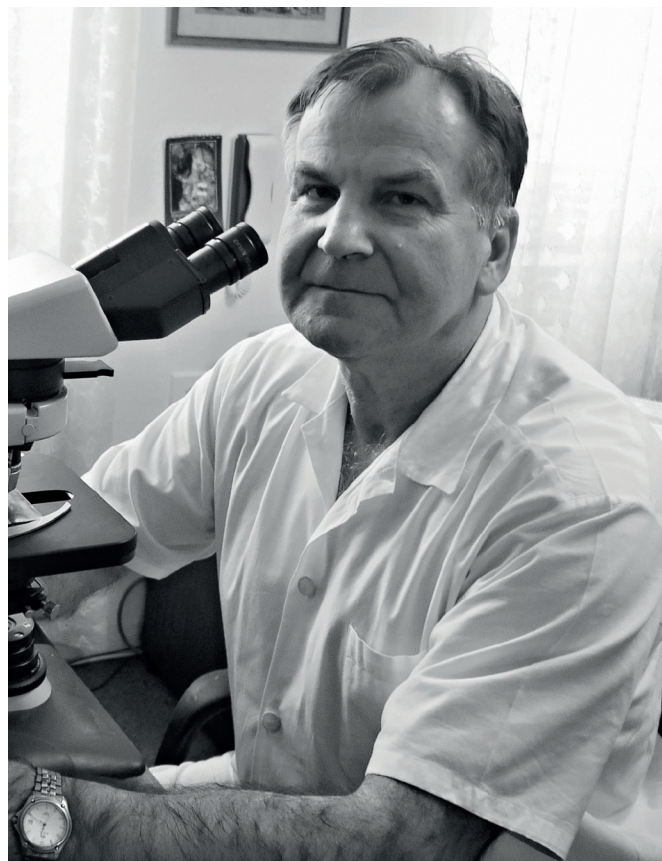
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
 1. interní kardiologická klinika, LF MU Brno

Jubileum prof. MUDr. Vlastimila Ščudly, CSc.

V únoru 2021 oslaví 75. narozeniny prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc. Chtěli bychom jako dlouholetí spolupracovníci a především přátelé připomenout jeho významný přínos pro naše kliniky, fakultní nemocnici a lékařskou fakultu, vnitřní lékařství a českou i světovou hematologii.

Vlastík se narodil 13. 2. 1946 ve Šternberku. Je absolventem Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a své alma mater zůstal věrný po celý profesní život. V roce 1969 nastoupil jako sekundární lékař na I. interní kliniku LF UP Olomouc vedenou tehdy prof. Boleslavem Wiedermannem, který ovlivnil jeho odborné směřování k hematologii. Současně se však intenzivně vzdělával v širokém spektru oborů vnitřního lékařství, což vycházelo ze všeobecného zaměření tehdejších interních klinik. Složil atestace z vnitřního lékařství 1. a 2. stupně a atestaci z hematologie a transfuzního lékařství. Záhy se začal věnovat také výchově studentů medicíny. Během krátké doby se stal vynikajícím diagnostikem s širokým internistickým rozhledem a oblíbených pedagogem. Obhájil disertační práci a následně i habilitační práci a pracoval jako zástupce přednosty pro léčebně preventivní činnost. Profesorem vnitřního lékařství byl jmenován v roce 1995. V roce 1988 se stal na celých 23 let přednostou III. interní kliniky FN a LF UP Olomouc. V následujícím období probíhala významná profilace a specializace vnitřního lékařství. Navázal na zaměření III. interní kliniky, která se věnovala nefrologii, revmatologii, poruchám lipidů a preventivní kardiologii a významně tyto obory a jejich protagonisty podporoval. Rozšířil portfolio kliniky o endokrinologii a problematiku monoklonálních gamapatií. Vznikla specializovaná lůžková oddělení a ambulance věnované těmto oborům. Stál rovněž u založení osteocentra a denzitometrického pracoviště, rozšíření kapacity dialyzačního střediska a podporoval rozvoj transplantačního programu ledvin. Významně podpořil rozvoj revmatologie na klinice včetně vlastního autorství grantů věnovaných výzkumu systémových chorob pojiva. Nebyla to léta jednoduchá, za jeho vedení kliniky procházelo české zdravotnictví i vysoké školství řadou významných změn, do popředí se dostávala ekonomická stránka zdravotní péče a její výkaznictví, došlo k systémové změně vzdělávacího systému lékařů, byla reformována výuka na lékařské fakultě a změněn systém postgraduálního doktorského studia. Profesor Ščudla byl v centru tohoto dění a dokázal v nové situaci připravit své pracoviště a své spolupracovníky na měnící se dobu a její požadavky. Snažil se vytvořit optimální podmínky pro výuku interny studentů medicíny v českém i anglickém jazyce. Velkou energii věnoval také výchově nové lékařské generace, podporoval jejich odborný růst, grantovou, publikační a přednáškovou činnost a byl školitelem řady úspěšných disertačních prací. Řadu kolegů nebylým a nezištným způsobem podpořil v akademické kariéře, mnozí z nich během jeho přednostování habilitovali či dosáhli profesury, což svědčí pro to, že profesní růst kolegů nebral jako konkurenci, ale považoval jeho podporu za nedílnou součást svých povinností.

Jeho nasazení pro pracoviště bylo vždy obdivuhodné a stoprocentní. Byl velmi náročný na sebe i na své okolí, někdy se mohlo zdát,



že až příliš. Před velkými vizitami pociťovali před jeho otázkami a temperamentem značnou trému i zkušení a starší kolegové. Publikace a přednášky, předložené k jeho korektuře, se často červenaly spoustou doporučených změn. Na druhou stranu Vlastík vždy dobře pocítil, že jsme si někdy kritické připomínky vzali osobně nebo je považovali za nespravedlivé. Pak si dokázal v klidu osobně promluvit a přijmout jiný názor či stanovisko. Víme, že to dělal s nejlepším svědomím k prospěchu pacientů i pracoviště a jeho personálu.

Je třeba připomenout jeho odbornou a vědeckou činnost, jejichž hlavním bodem zájmu byly a jsou hematologie a zejména studium monoklonálních gamapatií. Mezi významné počiny patří například jeho příspěvek k diagnostice a patogenezi nekrózy kostní dřeně, prioritní průkaz prognostického významu stupně jádro-plazmové maturační asynchronie myelomových buněk, klinické využití apoptotických a proliferčních charakteristik myelomových buněk a dalších prognostických ukazatelů, hodnocení významu magnetické rezonance, denzitometrie či metod nukleární medicíny pro diagnostiku či monitoraci vývoje mnohočetného myelomu. Věnoval se rovněž problematice stážovacích systémů, navrhl a validizoval vlastní olomoucký stážovací systém založený na hodnocení sérových hladin beta2 mikroglobulinu a thimidinkinázy. Stál také u zavádění nových způsobů léčby mnohočetného myelomu, v mnoha případech jako hlavní zkoušející klinických hodnocení. Během

jeho odborného života došlo k zásadní změně prognózy této závažné nemoci. Vzpomínáme si, s jakým zápalem a hrdostí prezentoval stále se zlepšující Kaplan Meierovy křivky přežití nemocných s mnohočetným myelomem, pro což sesbíral obrovské množství dat za 50 let své činnosti. Svůj odborný a vědecký zájem o oblast hematologické onkologie prohluboval i na mezinárodní úrovni, například během stáže v univerzitní nemocnici Rigshospitalet v Kodani či na pobytu na Mayo Clinic v Rochesteru v Minnesotě, kam ho přivedlo jeho dlouholeté osobní přátelství s legendou oboru monoklonálních gamapatií, profesorem Robertem Kylem.

Výsledky své vědecké práce zveřejnil ve více než 250 publikacích, počet jejich citací přesahuje 1000. Je spoluautorem monografií, skript a v současnosti pracuje na monumentální monografii věnované diferenciální diagnostice ve vnitřním lékařství. Přednášky prezentované na domácím či mezinárodním fóru pravděpodobně nespočítá ani sám.

Byl aktivním členem řady českých i zahraničních odborných společností, za všechny jmenujme alespoň dlouholetou práci ve výboru České internistické společnosti, jeho zakladatelskou roli při vzniku České myelomové skupiny či členství v redakční radě Vnitřního lékařství. Pro Vnitřní lékařství byl autorem řady originálních publikací a byl vždy vstřícným a pečlivým recenzentem. Ujal se spolu s profesorem Mokáněm pořadatelské práce Dnů mladých internistů, založil tradici pracovních konferencí III. interní kliniky.

Jeho vědecká a pedagogická práce byly opakovaně oceněny cenami děkana LF UP, České hematologické společnosti, medailí České lékařské společnosti JEP či České společnosti pro hematologii a krevní transfuzi. Jeho celoživotní přínos klinické hematologii ocenila čestným členstvím Slovenská hematologická a transfuziologická společnost a jeho mezinárodní přesah a podporu revmatologie rovněž Česká revmatologická společnost. Je nositelem zlaté medaile Univerzity Palackého v Olomouci.

Profesor Ščudla předal vedení III. interní kliniky svému nástupci počátkem roku 2012. Nadále však zůstal aktivním lékařem a pedagogem. Pokračoval v ambulantní hematologické práci i po přechodu problematiky monoklonálních gamapatií na Hematoonkologickou kliniku. Až do letošního roku byl garantem výuky interní propedeutiky na LF UP

a předsedou oborové rady Vnitřní nemoci, nadále pak pokračuje ve výuce vnitřního lékařství na III. interní klinice.

Rovnováha mezi profesním a osobním životem je zejména v případě náročných povolání alfa a omega šťastné existence. Osobnost profesora Ščudly a jeho úspěchy jsou utvářeny jeho rodinným zázemím, vztahy a zájmy. Vlastíkovi stojí po boku manželka Marie, lékařka, a jejich dvě děti Eva a Miroslav a dnes také milovaní vnuci. Profesor Ščudla měl vždy nesmírně vřelý vztah ke svým rodičům, kteří mu poskytli pevné zázemí v rodném Šternberku. Jubilant miluje přírodu, lesy, turistiku a hudbu, zejména houslové koncerty, a nepohrdne skleničkou dobrého vína.

Vážený pane profesore, milý Vlastíku, přijmi od nás gratulaci k Tvému nadcházejícímu jubileu, velké díky za veškerou Tvoji odbornou, pedagogickou, vědeckou a organizační práci a zejména za velkou inspiraci Tvým širokým rozhledem, nasazením, elánem a smyslem pro detail. Přejeme Ti do dalších let pevné zdraví, hodně radosti, přízný osudu a vše nejlepší jménem našim, Tvých kolegů a žáků, lékařů a personálu III. interní kliniky, Hematoonkologické kliniky, Fakultní nemocnice a LF UP v Olomouci.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
přednosta

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

prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc. – děkan LF UP Olomouc
emeritní přednosta

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

prof. MUDr. Edgar Faber, CSc.
zástupce přednosta pro výuku
Hematoonkologická klinika
FN a LF UP Olomouc

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo E-1

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 Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,

MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špínar, CSc.,

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.

Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc

tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz

tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz

tel.: +420 734 567 855

Vydavatel nenes 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 Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,

Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz