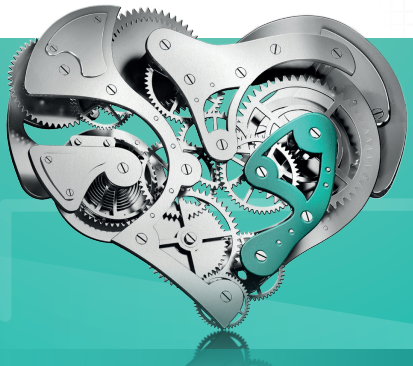
BIXEBRA®
ivabradinum



FREKVENCE SRDCE
OPĚT PEVNĚ V RUCE

Ivabradin prodlužuje život pacientů se SS a snižuje počet hospitalizací [1]

Ivabradin v kombinaci s ß-blokátorem signifikantně zlepšuje morbiditu a mortalitu u pacientů se SS [1]

Snižuje zvýšenou TF - nezávislý **KV rizikový faktor**

18% snížení rizika úmrtí z KV příčin, nebo hospitalizace z důvodu zhoršení SS

26% snížení hospitalizace v důsledku zhoršení SS

Dostupná balení Bixebry: [2]

56 x 5 mg
112 x 5 mg
56 x 7,5 mg
112 x 7,5 mg

KRKA

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

2
2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

DIOZEN®
DIOSMINUM MICRONISATUM

Novinka

Diozen 180 tablet s úhradou

Léčivý přípravek obsahuje účinnou látku mikronizovaný diosmin[1] v lékopisné čistotě[2] a další flavonoidy hesperidin, isorhoifolin, linarin a diosmetin![3]

Chronická žilní insuficience DK. Hemoroidální onemocnění.[1]

ZENTIVA

Aktuální pohled na možnosti diagnostiky a léčby diabetu typu LADA

Glukagon v léčbě hypoglykemie – novinky

KAZUISTIKY

Hemodynamicky významný perikardiální výpotek jako možný vzácný mimostřevní projev Crohnovy choroby

Masivní plicní embolie s rozsáhlým trombem ve foramen ovale patens – hrozící paradoxní embolie

Spojili jsme síly

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Interní medicína pro praxi a **Vnitřní lékařství** pod jednou hlavičkou

Obsahuje i e-verzi

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomněli jste si zajistit předplatné na rok 2021?

+

→

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

≤35 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**

Hlavní téma: gastroenterologie

Možnost představit v časopise Vnitřní lékařství některá novější a nikoliv frekventně prezentovaná gastroenterologická témata mile překvapila. Kromě toho byla dána možnost představit obor gastroenterologie jako obor, který se dynamicky a trvale rozvíjí. Gastroenterologie je především charakterizována svojí multioborovostí, zahrnující obory vysloveně teoretické, jako je oblast molekulární biologie, genetiky, klinická biochemie, histomorfologie, nebo imunologie, až obory „čistě klinické", jako je gastrochirurgie, diagnostická nebo terapeutická endoskopie a podobě. A mezi tyto dva póly gastro oborů je možno zařadit celou řadu oborů, které jsou charakterizovány jako obory klinické, ale vždy s jitým podílem těch oborů, které lze označit jako teoretické. Toto se týká významně diagnostických gastroenterologických procesů, kdy vlastní klinika není úplná např. bez využití biochemických, resp. funkčních testů, nebo histologické, resp. histochemické diagnostiky. Toto konstatování bychom ještě mohli extendovat na podíl např. zobrazovaích metod nebo metod hodnotících funkci orgánu.

Vzhledem ke stanovému rozsahu využitelných časopiseckých stránek neuvádíme tematiku endoskopickou, což vůbec nepopírá tvrzení, že endoskopie je jedním z pilířů digestivní endoskopie. Byla proto zvolena témata dle našeho názoru důležitá, avšak v domácí literatuře ne až tak často publikovaná. Kromě toho jsme ještě vybrali témata, která mohou zajímat nejen gastroenterology, ale i širokou veřejnost internistickou, jako podporu tvrzení o multioborovosti oboru gastroenterologie. Toto tvrzení naplňuje prvá z našich publikací. Poznatky o problematice autoimunitních onemocnění v gastroenterologii před 15 lety a současný stav jsou velmi obtížně srovnatelné. A právě tato problematika se týká jak gastroenterologů, tak internistů nebo imunologů. Navíc je třeba připomenut, že autoimunitní onemocnění v gastroenterologii, především autoimunitní pankreatitida, patří mezi nemoci vedené jako rizikové nemoci z pohledu vzniku karcinomu.

Podobně problematika racionální diagnostiky a terapie exokrinní pankreatické sekrece je aktuální tematikou. Diferenciální diagnostika mezi benigním a nádorovým pankreatickým onemocněním je stále velkou výzvou, a pokud jde o časné fáze nemoci a jejich diagnostiku, až nemožnou. Dle standardů vydaných evropskou gastroenterologickou společností /UEG/a Evropským pankreatologickým klubem je největším léčebným problémem – kdy, jakou dávku a jakou galenickou formu pankreatické suplementace podat. Je skutečností, že jsou nemocní s exokrinní pankreatickou nedostatečností často poddávkováni. V současnosti je tak optimální podávat pankreatické enzymy při každém jídle, dávky k tzv. hlavním pokrmům jsou 50 000–70 000 j. lipázy a poloviční dávka k „menším" jídlům.

Nakonec třetí publikovanou tematikou je problematika idiopatických střevních zánětů. V publikované kazuistice je uvedena zajímavá a výjimečná komplikace idiopatického střevního zánětu průkaz perikardiálního výpotku. Avšak neobyčejně přínosným je článek o mimostřevních komplikacích u osob s IBD. I toto téma je tematikou se širokou medicínským dopadem a je v naší literatuře ojedinělým.

Doufáme, že předložené publikace nejsou jenom zajímavé, ale že pomohou nejen rozšířit spektrum našich znalostí, ale i obecně našich pohledů na obor gastroenterologie.

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

SLEDUJTE NÁS
NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

- **odemykáme články** k aktuálním tématům
- **upozorňujeme na** blížící se vzdělávací **akce**
- **informujeme o** nových on-line **kurzech** s registrací zdarma
- **připravujeme soutěže** o vstupenky na kongresy a předplatné časopisů ...

https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/

Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma: gastroenterologie
Main topic: gastroenterology
Petr Dítě - - -

EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

POLOVIČNÍ OCHRANA NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI

SERVIER

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 obsahují 10 mg atorvastatine (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 iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžné 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 nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem**, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. Použití přípravu Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem**. *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 antivirotiky 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 m^2) (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 znormalizují. 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 (> 5x ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10x 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, letermovir**, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), 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. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL): Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace: Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých), 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 jakékoli 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), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy 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 fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharaso-isomaltasy by přípravek Euvascor neměli užívat. Hladina sodíku: Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku". **Interakce*:** Kontraindikace: Aliskiren, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. Nedoporučované kombinace: Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitorem 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 nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). Kombinace vyžadující určitou opatrnost: Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení*:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita* Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spasmy, 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 šíje, 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 nález leukocytů v moči, pád. Vzácné: Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu, 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 vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. Není známo: Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. Raynaudův fenomén. **Předávkování*. Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier**, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C , Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum poslední revize textu:** 12.1.2021. **Výdej:** Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

***všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku*

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

SERVIER

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Hemodynamicky významný perikardiální výpotek jako možný vzácný mimostřevní projev Crohnovy choroby
Hemodynamic significant pericardial effusion as a possible rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease
Barbora Pipek, Martin Pleva, Petr Fojtík, Přemysl Falt - - -

Imonoglobulin G4 asociované onemocnění v gastroenterologii

Peter Mačinga, Jana Jarošová, Julius Špičák, Tomáš Hucl
Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

IgG4 asociované onemocnění je recentně definovaná klinická jednotka, která se může projevit postižením jakéhokoliv orgánu. Z gastrointestinální manifestace je nejčastější onemocnění pankreatu (autoimunitní pankreatitida typ 1) a žlučového stromu (IgG4 asociovaná cholangitida), méně časté je postižení jaterního parenchymu, onemocnění orgánů trávicí trubice je velmi vzácné. IgG4 asociovaná pankreatitida i cholangitida svým klinickým obrazem často napodobují maligní onemocnění, stanovení diagnózy bývá obtížné, vyžaduje pečlivé zhodnocení kombinace symptomů, sérologie a nálezu zobrazovacích metod, a to v adherenci k zavedeným diagnostickým kritériím. První linií léčby je podávání kortikoidů, remisi dosáhne naprostá většina pacientů. Při kontraindikaci, intoleranci nebo selhání kortikoterapie lze u pacientů podávat depleční léčbu proti B lymfocytům (rituximab). Monoterapie jinými imunosupresivy se na základě dostupných znalostí nejeví být dostatečně účinná. Část pacientů může profitovat z udržovací léčby k prevenci relapsu, který je jinak v případě IgG4 asociované pankreatitidy i cholangitidy častý. Rozpoznané IgG4 asociované onemocnění má dobrou prognózu, u části pacientů ale dochází k přestavbě postiženého orgánu s projevy dysfunkce, možná asociace onemocnění s vyšším rizikem malignity doposud nebyla spolehlivě objasněna.

Klíčová slova: IgG4 asociované onemocnění, IgG4 asociovaná pankreatitida, autoimunitní pankreatitida, IgG4 asociovaná cholangitida.

Immunoglobulin G4-related disease in gastroenterology

IgG4-related disease is a recently defined clinical entity that can manifest itself in any organ. The most common gastrointestinal manifestations are diseases of the pancreas (autoimmune pancreatitis type 1) and biliary tree (IgG4-associated cholangitis); involvement of liver parenchyma is uncommon and the affection of tubular organs is very rare. IgG4-related pancreatitis and cholangitis can mimic malignancies in their clinical presentation. Diagnosis is often difficult and requires careful evaluation of the combination of symptoms, serology and imaging findings, while adhering to the established diagnostic criteria. The first line of treatment is the administration of corticoids and the remission is achieved in the vast majority of patients. In case of contraindication, intolerance or failure of corticotherapy, patients should receive B cell depletion therapy (rituximab). Based on the available knowledge, monotherapy with other immunosuppressants is not considered to be sufficiently effective. Some patients may benefit from maintenance treatment to prevent relapse, which is otherwise common in both IgG4-related pancreatitis and cholangitis. Recognized IgG4-related disease has a good prognosis, but some patients develop irreversible fibrotic changes in the affected organ with consequent dysfunction; the possible association of the disease with a higher risk of malignancy has not yet been reliably elucidated.

Key words: IgG4-related disease, IgG4-related pancreatitis, autoimmune pancreatitis, IgG4-related cholangitis.

Úvod

Imunoglobulin G4 (IgG4) asociované onemocnění (anglicky IgG4-Related Disease; IgG4-RD) je systémový chronický zánětlivý syndrom definovaný multiorgánovým postižením, relabujícím průběhem, typickým histolopatologickým a radiologickým nálezem, elevací sérové hladiny IgG4 a dobrou odpovědí na léčbu kortikoidy a na depleční terapii proti B lymfocytům.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Peter Mačinga, Ph.D., peter.macinga@ikem.cz
Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 9, 140 21 Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 76–83
Článek přijat redakcí: 18. 12. 2020
Článek přijat po recenzích: 14. 1. 2021

Terminologie

IgG4-RD se jako klinická jednotka dostala do povědomí odborné veřejnosti zejména v první dekádě tohoto století, a to pod variabilním pojmenováním. Sjednocující termín IgG4-related disease byl navržen japonskými odborníky v roce 2010 a poté konsenzuálně přijat na mezinárodním sympóziu v roce 2011 (1, 2). Před termínem „IgG4-associated" bylo upřednostněno označení „IgG4-related" disease, pro které ale v českém jazyce není analogický ekvivalent, v české odborné literatuře se tudíž obvykle užívá termín IgG4 asociované onemocnění.

Epidemiologie

IgG4-RD se řadí mezi vzácná onemocnění, přesná prevalence a incidence ale není známa. Dostupné epidemiologické údaje pochází zejména z asijských zemí a pravděpodobně nejsou platné univerzálně v celosvětovém měřítku. V japonské dotazníkové studii z roku 2009 byla stanovena incidence onemocnění na 0,28 až 1,08 na 100 000 obyvatelů, přičemž počet nemocných v celém Japonsku byl odhadnut na 8 000 případů (62 pacientů na milion obyvatel) (3). Tento údaj je již ale s jistotou překonán, v roce 2016 byl v Japonsku počet pacientů pouze s AIP odhadnut na více než 13 000 (4).

Onemocnění bývá častěji diagnostikováno u mužů (v poměru 1 : 0,77 až 4 : 1 k ženám), obvykle v pátém až sedmém decéniu, může se ale manifestovat i v dětském věku (3, 5).

IgG4-RD může postihnout prakticky kterýkoliv orgán, až v 85 % případů se manifestuje postižením některého z těchto sedmi – pankreas, žlučové cesty, slinné žlázy, slzné žlázy, ledviny, retroperitoneum a plíce (6). Recentně byly v mezinárodní studii čítající téměř 800 pacientů metodou analýzy latentních tříd definovány čtyři klinické fenotypy IgG4-RD, každý s charakteristickými klinickými, epidemiologickými a sérologickými rysy (7). Tyto fenotypy jsou (I.) pankreatobiliární postižení (31 %), (II.) retroperitoneální fibróza s/bez aortitidy (24 %), (III.) postižení omezené na oblast hlavy a krku (24 %) a (IV.) klasický Mikuliczův syndrom (IgG4 asociovaná dakryoadenitida a sialoadenitida) se systémovými projevy (22 %). Postižení více orgánů bylo zaznamenáno u více než tří čtvrtin pacientů (75,6 %), onemocnění pankreatu a žlučových cest bylo nejvíce zastoupené v první skupině (87 a 55 %), nebylo ale pro tento fenotyp exkluzivní. V menší míře se pankreatobiliární postižení manifestovalo i u pacientů v II. (12 a 1 %), III. (15 a 1 %) a IV. (46 a 27 %) fenotypu. Využití této klasifikace v klinické praxi bylo následně potvrzeno v italské kohortě pacientů s IgG4-RD (8).

Tab. 1. a. *Mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) pro typ 1 autoimunitní pankreatitidy (IgG4 asociovanou pankreatitidu) – diagnostické parametry*

	Kritérium	Úroveň 1	Úroveň 2
P	nález na parenchymu	typický: difuzní zvětšení pankreatu s opožděným sycením (někdy s okrajovým projasněním)	neurčitý (nebo atypický): segmentární/fokální zvětšení s opožděným sycením
D	nález na vývodu	dlouhé zúžení (> 1/3 délky hlavního vývodu) nebo vícečetné stenózy bez prestenotické dilatace	segmentární/fokální zúžení bez zjevné prestenotické dilatace (< 5 mm)
S	sérologie	sérové IgG4 > 2násobek normy	sérové IgG4 v rozsahu 1–2násobku normy
OOI	postižení jiných orgánů (other organ involvement)	A nebo B A. histologický průkaz – nejméně tři z nasledujících: 1. nápadná lymfoplazmocytární infiltrace a fibróza a absence granulocytární infiltrace 2. storiformní fibróza 3. obliterativní flebitida 4. četné IgG4-pozitivní buňky (>10/HPF) B. typický radiologický nález – nejméně jeden z následujících: 1. segmentární/vícečetné proximální stenózy (hilové/intrahepatické) nebo proximální stenózy se stenózou distálního žlučovodu 2. retroperitoneální fibróza	A nebo B A. histologický průkaz (včetně biopsií ze žlučovodů) – oba nasledující: 1. nápadná lymfoplazmocytární infiltrace a fibróza a absence granulocytární infiltrace 2. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF) B. typický radiologický nález – nejméně jeden z nasledujících: 1. symetrické zvětšení slinných nebo slzných žláz 2. radiologický průkaz IgG4 asociovaného onemocnění ledvin
H	histologický nález	core cut biopsie nebo resekát – přítomny nejméně tři z následujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrát s absencí granulocytární infiltrace 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF)	core cut biopsie – přítomny dvě z nasledujících 1. periduktální lymfoplazmocytární infiltrát s absencí granulocytární infiltrace 2. obliterativní flebitida 3. storiformní fibróza 4. četné IgG4-pozitivní buňky (> 10/HPF)
Rt	odpověď na léčbu (response to therapy)	promptní (≤2 týdny) rezoluce radiologického nálezu nebo významné zlepšení extra/pankreatických příznaků	

Tab. 1. b. *Mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) pro typ 1 autoimunitní pankreatitidy (IgG4 asociovanou pankreatitidu) – stanovení diagnózy*

Diagnóza AIP typ 1	Primární kritérium	Nález na parenchymu	Doplňková kritéria
definitivní	histologie	úroveň 1/2	histologický průkaz – úroveň 1-H
	zobrazovací metody	úroveň 1 úroveň 2	jakýkoliv non-D úroveň 1/2 dva nebo více kritérií na úrovni 1 (+ úroveň 2-D)
	odpověď na kortikoterapii	úroveň 2	úroveň 1-S/OOI + Rt nebo úroveň 1-D + úroveň 2-S/OOI/H + Rt
pravděpodobná		úroveň 2	úroveň 2-S/OOI/H + Rt

Etiologie

IgG4-RD bylo při detekci zvýšeného titru řady autoprotilátek a dobré odpovědi na terapii kortikoidy historicky definováno jako autoimunitní onemocnění. Současné znalosti o onemocnění ale naznačují existenci vícero antigenů (nejenom auto-), které pravděpodobné indukují obdobnou imunitní reakci v různých orgánech u geneticky predisponovaných jedinců; polymorfismy zvyšující susceptibilitu k nemoci byly identifikovány v několika genech včetně HLA (9).

Jako potenciální autoantigeny byly identifikovány galectin-3, annexin-A11 nebo laminin-511, jejich role v patogenezi onemocnění ale prozatím nebyla potvrzena (10–12). Předpokládaným mechanismem indukce onemocnění by byla ztráta imunologické tolerance, příčina tohoto fenoménu ale zůstává neznámá. IgG4-RD pravděpodobně může být vyvoláno i chronickou expozicí „zevním" antigenům, jako jsou mikroorganismy nebo chemická agens (rozpouštědla, kovový prach) (6). U pacientů s IgG4 asociovanou cholangitidou bylo výrazně vyšší zastoupení dělnických profesí, než u pacientů s PSC (88 % vs. 14 %)(13).

Postižení gastrointestinálního traktu v rámci IgG4-RD

Nejčastější gastrointestinální manifestací IgG4-RD je IgG4 asociovaná pankreatitida (AIP) a IgG4 asociovaná cholangitida (IAC) - přítomny u 45 % a 20 % pacientů s IgG4-RD, které budou detailně popsány níže (6). V rámci IgG4-RD bylo referováno i postižení žlučníku, jater a orgánů trávicí trubice (2). IgG4 asociována cholecystitida byla zaznamenána u 25–32 % pacientů s AIP, klinická relevance tohoto pozorování je ale nejasná (14). V kontextu primární IgG4 asociované hepatopatie (IAH) byly popsány IgG4 asociované pseudotumory, tzn. ložiskové léze m.j. napodobující intrahepatální cholangiocelulární karcinom, obvykle spojené s přítomností IAC. Návrh IgG4 asociované autoimunitní hepatitidy jako primární IAH vznikl na základě analýzy tří malých kohort a prozatím nebyl plně přijat (15). V trávicí trubici se může IgG4-RD manifestovat jako ulcerace, polypoidní a submukózní léze anebo ztluštěním stěny. Koncept IgG4 asociované kolitidy, enteritidy, ezofagitidy nebo pouchitidy je postaven na malých sériích případů nebo dokonce jednotlivých kazuistikách, postižení žaludku (IgG4 asociovaná gastritida a gastrické léze) bylo ale v rámci IgG-RD akceptováno (6, 16).

Histopatologie

Typický histopatologický obraz je pro AIP i IAC patognomický a sdílí stejné rysy s ostatními onemocněními v rámci IgG4-RD syndromu (26), tzn. přítomnost (I.) difúzní nebo fokální lymfoplazmocytární infiltrace, (II.) storiformní fibrózy, (III.) obliterativní flebitidy a (IV.) zvýšené množství IgG4+ plazmocytů. U AIP by měl počet těchto elementů dosáhnout 10/HPF (high power field) v případě hodnocení bioptického vzorku nebo 50/HPF při hodnocení resekátu, pro IAC je diagnostický počet 10/HPF. U obou nemocí mělo být zastoupení IgG4+ plazmocytů na celkovém počtu alespoň 40%.

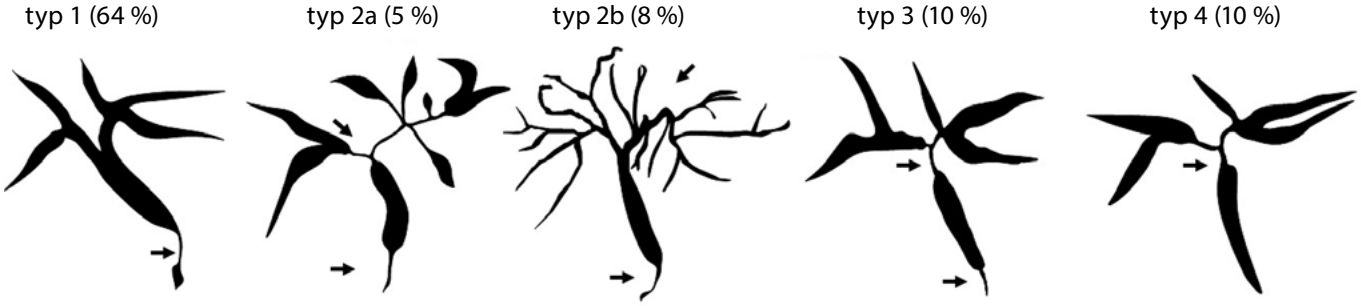
IgG4-asociovaná pankreatitida

Terminologie

V rámci IgG4-RD je pankreatická orgánová manifestace (rovněž označovaná jako autoimunitní pankreatitida 1. typu) prototypem a pravděpodobně je i nejvíce studovaná. Koncept autoimunitní pankreatitidy (AIP) vytvořil v roce 1995 Yoshida, který popsal AIP jako formu chronické pankreatitidy autoimunitní etiologie (17). V roce 2001 pozoroval Hamano souvislost mezi AIP a elevací sérové hladiny IgG4, načež v roce 2003 navrhl Kamisawa koncept AIP jako součásti spektra IgG4-RD (18, 19). Studie z Evropy a USA ale upozornily na dvojí histopatologickou morfologii pankreatitidy referované jako AIP. Jednou byla lymfoplazmocytární sklerozující pankreatitida (LPSP), která se shodovala s popisem AIP japonských autorů (tzn. IgG4 asociována), druhou idiopatická duktocentrická pankreatitida (IDCP) (20, 21). V roce 2009 tudíž byly akceptovány dva podtypy: (I.) AIP typ 1 – LPSP a (II.) AIP typ 2 – IDCP. Společný název byl ponechán z důvodu podobné manifestace obou onemocnění, byť se jedná o rozdílné klinické jednotky s unikátním patologickým nálezem a odlišnou patogenezí i klinickým profilem. Někteří experti z výše uvedených důvodů navrhují používat pojem AIP výhradně pro LPSP a AIP 2. typu označit pouze jako IDCP (22); tento přístup ale nebyl univerzálně přijat. V klinické praxi rozlišujeme ještě AIP-NOS (not otherwise specified), a to u pacientů, které nelze na základě dostupných vyšetření přesně klasifikovat ani do jednoho z podtypů (23).

Za účelem zjednodušení textu bude dále zkratka AIP referovat pouze typ 1 autoimunitní pankreatitidy.

Obr. 1. *Klasifikace IgG4 asociované cholangitidy na základě cholangiogramu (převzato z Nakazawa et al. 2006)(66)*



Typ 1: izolované postižení nižší (intrapankreatické) etáže choledochu; Typ 2: stenóza extrahepatálních žlučovodů i intrahepatálních žlučovodů s prestenotickou dilatací (a) nebo bez prestenotické dilatace s redukcí větvení intrahepatálních žlučovodů (b); Typ 3: postižení distálního choledochu a junkce; Typ 4: hilová stenóza
** frekvence jednotlivých typů platí pro případy IgG4 asociované cholangitidy s koincidencí s autoimunitní pankreatitidou*

Epidemiologie

Recentně byla stanovena prevalence onemocnění v roce 2016 v Japonsku na 10,1 na 100 000 obyvatel a incidence na 3,1 případů na 100 000 obyvatel ročně; průměrný věk v době diagnózy byl 64,8 let a poměr můžu a žen byl 3 : 1 (4). Ve srovnání s předchozí studií z roku 2011 se za pět let počet pacientů více než zdvojnásobil (z 5 745 případů narostl na 13 436) (24). Epidemiologická data z Evropy jsou velice sporá. Roční incidence onemocnění v Rhine-Neckar regiónu v jihozápadním Německu byla odhadnuta na 0,29 na 100 000 obyvatelů (25). V regionu jižní Moravy byla AIP zjištěna u 4,7 % pacientů sledovaných s diagnózou idiopatické chronické pankreatitidy (26).

Klinický obraz

Symptomatologie

Klinická manifestace AIP je dána povahou nemoci a anatomií, z příznaků je nejčastější ikterus (35–70 %), který je podmíněn buď fokálním (v hlavě) nebo difuzním zvětšením pankreatu, popřípadě může být manifestací přidruženého postižení žlučového stromu v rámci IgG4-RD, které je přítomno u 40–80 % pacientů s AIP a je nejčastějším extrapankreatickým postižením u pacientů s AIP (24, 27–29). Mezi další symptomy patří bolest břicha nebo bolesti zad, popřípadě váhový úbytek (přítomný až u 25 % pacientů); manifestace onemocnění obrazem akutní pankreatitidy je považována za vzácnou, v některých kohortách ale dosahuje až 22 % (27, 29). Mezi další projevy patří funkční postižení žlázy (diabetes nebo steatorea), až třetina pacientů ale může být asymptomatických (4).

Sérologie

Zvýšení sérové hladiny IgG4 nad 1,35 g/l je přítomno u přibližně dvou třetin pacientů, až 20 % nemocných s AIP ale může mít hodnoty v mezích normy (30). Z dalších laboratorních nálezů byla u pacientů s AIP zaznamenána pozitivita autoprotilátek proti karbonanhydráze, laktoferinu, mitochondriím (AMA), hladkému svalu (ASMA), tyreoglobulinu nebo proteinu vážícího plasminogen (PBP) (29, 31). U řady z nich ale následující studie nedokázaly replikovat jejích diagnostický potenciál a v klinické praxi se rutinně nevyužívají (32, 33). U pacientů s AIP mohou být rovněž detekovány antinukleární protilátky (ANA) a revmatoidní faktor (RF) (34).

Zobrazovací metody a endoskopie

Pro stanovení diagnózy AIP je stěžejní zhodnocení morfologie parenchymu i pankreatického vývodu. Sonografie je levná a dostupná metoda, kterou lze zaznamenat zvětšený, difuzně hypoechogenní pankreas, většinou ale neumožňuje řádné zobrazení pankreatického vývodu.

Tomografické metody jako CT a MRI umožňují lepší posouzení přítomnosti parenchymatózních změn sugestivních pro AIP, kterými jsou (I.) difuzní nebo (multi)fokální zvětšení pankreatu se ztrátou lobulizace (sausage-like pankreas), (II.) obdelníkový tvar kaudy pankreatu (cut-tail příznak), (III.) přítomnost diskrétního peripankreatického lemu nebo sytícího se pouzdra (capsule sign) a nakonec MR obraz (IV.) difuzně snížené intenzity signálu na T1 vážených obrazech, lehce zvýšené na T2 obrazech a postkontrastní nepravidelné tečkované sycení v pozdní arteriální fázi (15).

Změny na pankreatickém vývodu pozorované při MR nebo endoskopické cholangiografii svědčící pro AIP jsou (I.) zúžení dlouhého segmentu (≥ 1/3 délky) vývodu bez proximální dilatace, (II.) postižení vícero segmentů pankreatického vývodu s interponovaným normálním vývodem (tzv. skip lesions), (III.) viditelné lumen wirsungu nebo choledochu procházejícího fokální expanzí pankreatu (tzv. duct-penetrating sign) a (IV.) hladké pozvolné zvětšení průsvitu pankreatického vývodu postupující proximálně od léze (icicle sign) (15).

Důležitou roli v diagnostice AIP má i endosonografie (EUS), která umožní zhodnocení jak parenchymatózních, tak i duktálních změn a rovněž umožňuje odběr biologického materiálu k histopatologickému vyšetření (35).

Diagnostická kritéria

Výše uvedené typické nálezy na zobrazovacích metodách nejsou přítomny u všech pacientů, stanovení diagnózy AIP je často obtížné a vyžaduje komplexní přístup. Od rozpoznání nemoci byla publikována řada diagnostických kritérií, v západních zemích jsou nejčastěji používaná HISORt kritéria (název je v anglickém jazyku mnemonický pro sledované parametry) a mezinárodní konsenzuální diagnostická kritéria (ICDC) (36, 37). Oba systémy hodnotí histologický nález (H), morfologii pankreatického parenchymu a vývodu na zobrazovacích metodách (I), serologický nález (S), přítomnost postižení jiných orgánů (OOI) a odpověď na kortikoterapii (Rt). V ICDC kritériích existují pro každý sledovaný parametr dvě úrovně průkaznosti, jejichž kombinací je možné určit pravděpodobnou či definitivní diagnózu AIP 1. typu (viz Tab. 1. a–b). Doporučený postup pro diagnostiku AIP v České republice byl vypracován v roce 2015 (38).

Tab. 2. *Odlišnosti v klinickém obrazu autoimunitní pankreatitidy a karcinomu pankreatu*

	Autoimunitní pankreatitida	Karcinom pankreatu
Demografie	**starší pacient (M >> Ž)**	**starší pacient (M > Ž)**
Symptomatologie		
■ bolest břicha	méně častá	častá
■ kachexie	vzácná	častá
■ ikterus	častý, undulující	častý, progredující
Sérologie		
■ sIgG4 ≥ 1,35 g/l	≈ 70 %	≈ 10 %
■ Ca 19–9 ≤ 74 U/ml	≈ 75 %	≈ 25 %
Zobrazovací vyšetření		
■ parenchym	■ difuzní postižení > fokální (70 : 30) ■ capsule sign	■ fokální >>> difuzní ■ hyperdenzní lem na nativním CT s nasycením ve venózní fázi
■ vývod	■ typicky absence proximální dilatace ■ dilatace postranních vývodů ■ penetrating duct sign	■ obvykle proximální dilatace ■ obliterace postranních vývodů tumorem ■ double duct sign
Odpověď na kortikoterapii	≈ 100%	obvykle žádná

M: muž; Ž: žena; sIgG4: sérová koncentrace IgG4

Diferenciální diagnostika

Klinickým obrazem (starší pacient s bezbolestným ikterem a expanzí pankreatu) AIP sugestivně napodobuje karcinom pankreatu (KP), odlišení těchto onemocnění bývá často velmi obtížné (Tab. 2) (39). Zvýšení sérové hladiny IgG4 není exkluzivní pro AIP, hodnota nad 1,4 g/l byla zaznamenána i u 10 % pacientů s KP, u 1 % i nad dvojnásobek normy (40). Zavedeným a levným laboratorním vyšetřením při podezření na KP je stanovení hladiny Ca19-9, která ale může být zvýšená i u (ikterických) pacientů s AIP. Recentně bylo publikováno několik prací s mezní hladinou Ca19-9 od 74 do 306 U/ml, která dokázala odlišit KP od AIP se senzitivitou 73–56 % a specificitou 74–96 % (41, 42), tato zjištění ale nebyla prozatím validována dalšími studiemi.

Důležité je pečlivé zhodnocení nálezů zobrazovacích metod, kde lze pozorovat řadu odlišností, v případě fokální expanze je pravidlem provedení EUS s odběrem biopsie. Nápomocné v odlišení karcinomu a AIP je posouzení odpovědi na kortikoterapii. Pacient, u kterého nelze na základě provedených vyšetření s velkou pravděpodobností vyloučit KP, je indikován k chirurgické léčbě, a to i za cenu „zbytečného výkonu", prokáže-li se v resekátu AIP.

Prognóza a komplikace onemocnění

V průběhu onemocnění může dojít k rozvoji funkčního postižení žlázy, diabetes mellitus byl v průběhu sledování zaznamenán u 39–57 % pacientů, 34–82 % pacientů vyvinulo exokrinní pankreatickou insuficienci (43). U řady pacientů lze pozorovat morfologické změny pankreatu. Atrofie žlázy, pravděpodobně odpovídající „vyhořelé" fázi onemocnění, je přítomna přibližně u 30 % z nich, litiáza byla detekována u 5–40 % nemocných a zobrazovací kritéria diagnózy chronické pankreatitidy splní až 22 % pacientů s AIP (44–46).

Aktuálním tématem je výskyt maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD, řada studií totiž ukázala vyšší incidenci zhoubných nádorů ve srovnání s obecnou populací (15). Pro toto pozorování není jasné vysvětlení, jedna z hypotéz přepokládá IgG4-RD jako paraneoplastický fenomén a je založena na nálezu zvýšeného výskytu nádoru zejména v prvním roce od diagnózy IgG4-RD a absenci relapsu onemocnění po úspěšné léčbě malignity (47). Jiným vysvětlením ale může být pečlivé sledování pacientů s diagnózou IgG4-RD a tudíž časnější a četnější záchyt malignity. Obdobné analýzy v kohortách pacientů s AIP mají rozporuplné výsledky, tři z pěti retrospektivních analýz zvýšené riziko nepotvrdily (15). V kontextu AIP je pak studovaným fenoménem výskyt KP, a to i vzhledem k známému zvýšenému riziku této malignity u pacientů s chronickou pankreatitidou (48). V literatuře byla publikována řada případů koincidence AIP a KP (43, 49). V retrospektivní analýze z našeho pracoviště byla AIP zjištěna u 15 (5,1 %) z 295 pacientů po resekci pankreatu pro podezření nádor, u šesti z nich (40 %) byl v resekátu nalezen synchronní KP (50). V longitudinálních kohortách byla zaznamenána incidence 0–4,8 % (51, 52), zvýšené riziko KP u pacientů s AIP ale prozatím nebylo prokázáno. Zajímavý je nález recentní národní japonské studie, kdy bylo popsáno 18 případů KP v 1370 analyzovaných případech AIP (tzn. 1,3 %) a KP byl příčinou úmrtí u čtvrtiny ze všech zemřelých pacientů (4).

Navzdory výše uvedenému je prognóza onemocnění dobrá a dlouhodobé přežití pacientů s AIP je srovnatelné s obecnou populací (51).

IgG4-asociovaná cholangitida

Terminologie

IgG4-asociovaná cholangitida (IAC) byla rozpoznána jako součást IgG4-RD syndromu teprve v roce 2004 (53, 54). Dle recentních evropských doporučení je vhodné pro onemocnění používat termín „IgG4-related cholangitis", bez adjektiva „sclerosing". Tato změna má odrážet obvykle benigní průběh onemocnění a absenci pokročilých změn u léčených pacientů (15).

Epidemiologie

V současnosti není dostupná žádná epidemiologická studie zabývající se cíleně IAC, nicméně extrapolací dat z kohort pacientů s AIP byla prevalence v Japonsku odhadnuta na 2 případy na 100 000 obyvatel (55). IAC je onemocnění výrazně častěji postihující muže (s poměrem 4 : 1 až 8 : 1 k ženám), diagnostikováno pouze u dospělých, nejčastěji v šesté a sedmé dekádě, a je velmi často (90 %) asociováno s AIP 1. typu (56, 57). Pro případy IAC bez AIP bylo zavedeno označení „izolovaná IAC" (58).

Klinický obraz

Symptomatologie

Onemocnění se nejčastěji manifestuje ikterem, mezi další projevy patří pruritus, bolesti břicha, váhový úbytek nebo bakteriální cholangitida. Frekvence příznaků a symptomů je v publikovaných pracích značně variabilní. V retrospektivní (japonské) kohortě 527 pacientů byl ikterus zaznamenán v 35 % případů, pruritus u 13 % a bolest

Tab. 3. *Japonská diagnostická kritéria IgG4 asociované cholangitidy (upraveno dle Ohara et al., 2012)*

Diagnostické parametry	
1.	difuzní nebo segmentální zúžení intra- a/nebo extrahepatálních žlučovodů s rozšířením stěny žlučovodů
2.	zvýšení koncentrace sérové IgG4 nad 1,35 g/l
3.	koincidence s autoimunitní pankreatitidou, IgG4 asociovanou dakryoadenitidou/sialoadenitidou a IgG4 asociovanou retroperitoneální fibrózou
4.	histopatologický nález:
■ A	fibróza s nápadnou lymfocytární a plazmocytární infiltrací
■ B	přítomnost infiltrace IgG4+ plazmatickými buňkami (> 10/HPF)
■ C	storiformní fibróza
■ D	obliterativní flebitida
Doplňkový parameter:	efektivita kortikoterapie (podmínkou zahájení je vyloučení nádoru pankreatu nebo žlučovodů na expertním pracovišti)
Diagnóza	
definitivní	1 + 3
	1 + 2 + 4 A, B
	4 A, B, C
	4 A, B, D
pravděpodobná	1 + 2 + odpověď na kortikoterapii
možná	1 + 2

HPF: high-power field

břicha u 11 % pacientů. Onemocnění bylo asymptomatické až u čtvrtiny pacientů – 95 % z nich ale mělo postižení jiného orgánu v rámci IgG4-RD (59). Naproti tomu v recentní studii ze Spojených států bylo z 89 pacientů asymptomatických pouze 6 % a ikterus byl přítomen až u 88 % z nich (60).

Sérologie

Zvýšení sérové hladiny IgG4 je přítomno u 90 % pacientů s IAC (61), z dalších laboratorních parametrů může být detekována hypergamaglobulinemie (50 %), zvýšení celkového IgG (6–70 %), pozitivita ANA (40–50%) nebo RF (20 %) a periferní eozinofilie (15–25 %) (62).

Zobrazovací metody a endoskopie

Sonograficky lze u pacientů s IAC pozorovat koncentrické zesílení stěny žlučovodů (intra- a/nebo extrahepatálních), obvykle s průchodným lumen (63). Při časté asociaci onemocnění s AIP je možné touto metodou zaznamenat pankreatopatii, pro zhodnocení nálezu na pankreatu (a k případné detekci jiných intraabdominálních manifestací IgG4-RD) je ale vhodnější počítačová tomografie. Na CT svědčí pro IAC zvýšené sycení v pozdní arteriální fázi, homogenně zvýšené sycení v postkontrastní fázi, multifokální biliární stenózy s nápadným zesílením stěny žlučovodů (s hladkými okraji) a zúženým, ale viditelným lumen, a to současně se zesílením stěny žlučníku a absencí vaskulární invaze (64).

Pro diagnózu IAC je stěžejní cholangiografie, od které se odvíjí i klasifikace IAC do čtyř typů (viz Obr. 1) (65).

Diagnostická kritéria

K stanovení diagnózy IAC jsou v současnosti užívány dvě diagnostická kritéria. HISORt kritéria obsahují podobné parametry, jako je tomu u AIP (67). Japonská kritéria (Tab. 3) jsou v hodnocených parametrech podobná, na rozdíl od HISORt ale umožňují kategorizaci pacientů ve smyslu definitivní, pravděpodobné nebo možné diagnózy (68).

Diferenciální diagnostika

Svou manifestací napodobuje IAC jiné sklerozující cholangitidy, u druhého typu je obtížné zejména odlišení od PSC, u sekundárních cholangitid bývá často příčina sklerozujícího postižení známá (iatrogenní, ischemická, HIV-asociovaná etc.). Klinický obraz u typů 3 a 4 často imponuje jako cholangiogenní karcinom (CCC). Diferenciálně diagnostický proces je obtížný, vyžaduje kombinaci vícero metod a měl by tudíž být proveden na pracovištích se zkušeností s IAC, obvykle terciárních.

Obdobně jako je tomu u AIP, je i pro IAC zvýšení sérové hladiny IgG4 typické, ale ne patognomické; elevace sérové IgG4 je přítomna i u 9–22 % pacientů s PSC, 8–14 % pacientů s CCC a 5 % zdravé populace (55, 69). Senzitivita a specifita toho markeru v diagnostice IAC se tudíž odvíjí od zvolené mezní hodnoty. Při hladině 1,4 g/l byla referována senzitivita 90 % a specificita 85 % (70), jako optimální mezní hodnota k odlišení IAC a PSC byla doporučena hladina 2,5 g/l se senzitivitou 67–89 % a specificitou 95%, k odlišení IAC a CCC pak 2 g/l (61). K odlišení IAC od CCC a jiných cholangiopatií může být nápomocné stanovení poměru IgG4 k celkovému IgG nebo IgG1; pro IAC pak svědčí poměr IgG4/IgG > 0,1 a IgG4/IgG1 > 0,24 (70, 71).

Při diferenciaci IAC (typ 2) od PSC může být užitečné stanovení protilátek proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA), které bývají pozitivní až u 84 % pacientů s PSC, zatímco u IAC zcela výjimečně (72, 73). Z invazivních výkonů je pak v rámci diagnostiky možné provést necílenou jaterní biopsii, onemocnění mají odlišný histopatologický nález, nicméně vzhledem k fokální distribuci změn při IAC bývá ve vzorku zachycen charakteristický nález pouze v 25 % (74, 75). Z dalších metod je možné provést koloskopii k eventuálnímu průkazu IBD, typicky asociovanému s PSC.

Při diagnostickém procesu typů IAC napodobujících karcinom (1, 3 a 4) je vyjma obvyklých vyšetřovacích metod (CT, ERCP s biopsií) často prováděna biopsie z Vaterské papily, endosonografie s FNAB, IDUS nebo cholangioskopie (76, 77).

Stručný přehled diferenciální diagnostiky IAC je shrnut v tabulce 4.

Tab. 4. *Odlišnosti v klinickém obrazu IgG4 asociované cholangitidy, primární sklerozující cholangitidy a (extrahepatálního) cholangiocelulárního karcinomu*

	IgG4 asociovaná cholangitida	Primární sklerozující cholangitida	Cholangiocelulární karcinom
Demografie	**starší pacient (M >> Ž)**	**mladší pacient (M > Ž)**	**starší pacient (M ≈ Ž)**
Symptomatologie			
■ bolest břicha	méně častá	méně častá	méně častá
■ kachexie	vzácná	vzácná	častá
■ ikterus	častý	častý	častý
Komorbidity	AIP (≈ 90 %)	IBD (≈ 75 %)	žádná typická
Sérologie			
■ sIgG4 ≥ 1,35 g/l	≈ 90 %	≈ 15 %	≈ 10 %
■ ANCA pozitivita	výjimečná	≈ 80 %	výjimečná
Zobrazovací vyšetření			
■ stenóza žlučovodů	extrahepatální > intrahepatální dlouhé kontinuální	difuzní vícečetné krátké	hilární > extrahepatální > intrahepatální jedna krátká
■ zesílení stěny žlučovodů	> 2,5 mm, symetrické, ohraničení hladké, ostré	< 2,5 mm, symetrické, ohraničnění hladké, rozmazané	> 5 mm, asymetrické, ohraničení nepravidelné
■ parenchym jater	změny v pozdní fázi onemocnění	změny běžné	změny výjimečné
Odpověd na kortikoterapii	≈ 100%	malá nebo žádná	žádná

M: muž; Ž: žena; AIP: autoimunitní pankreatitida; IBD: idiopatický střevní zánět; ANCA: protilátky proti cytoplazmě neutrofilů; sIgG4: sérová koncentrace IgG4

Prognóza a komplikace onemocnění

Rozpoznaná a léčená IAC má dobrou prognózu, u pacientů s IAC byl v recentní studii z Mayo Clinic ve srovnání s pacienty s PSC prokázán významně nižší výskyt hepatobiliárních komplikací (cirhóza, CCC) a rovněž byla zaznamenána tendence k lepšímu desetiletému přežití (79 vs. 68 %, p = 0,11) (60). V západních zemích byla pozorována progrese onemocnění do cirhózy u 4,4 až 7,5 % pacientů (60, 78), celoživotní riziko rozvoje CCC se u pacientů s IAC pohybovalo na úrovni 3,4 až 10 %, což v jedné ze studií znamenalo až 130násobně vyšší incidenci této malignity ve srovnání s obecnou populací (59, 60). Navzdory těmto číslům ale prozatím není dostatečná evidence k označení IAC jako rizikového faktoru CCC (55).

Terapie gastrointestinální manifestace IgG4-RD

Léčba pacientů s AIP a IAC je totožná a vzhledem k mládí konceptu IgG4-RD v současnosti stojí na expertních doporučeních (15, 79, 80), obvykle založených na nízké úrovni důkazů a čerpající zejména z retrospektivních analýz. Prospektivní studie stran terapie IgG4-RD, potažmo AIP, jsou nečetné, provedené na malém počtu pacientů a většinou nerandomizované.

Při terapii IgG4-RD je nezbytné zohlednit několik důležitých aspektů, a to: (I.) klinický profil pacientů, tzn. starší, často polymorbidní populace (s diabetem, hypertenzí nebo osteoporózou), u které je vhodné minimalizovat expozici kortikoidům, zároveň (II.) je ale nutno předcházet ireverzibilní změně orgánů s alterací jejích funkce (tzn. nezbytnost dosažení remise a pokud možno prevence relapsu u rizikových pacientů), a to vše v kontextu (III.) načasování léčby, tzn. její zahájení v zánětlivé fázi onemocnění, jelikož ve fibrotické („vyhořelé") fázi již léčba může být zbytečná při absenci terapeutické odpovědi.

Při výše uvedených omezeních na straně znalostí o onemocnění a řady proměnných na straně pacientů nejsou obvykle tato doporučení rigidní, ale spíše tvoří obecný rámec, který je pak dále upraven dle zkušeností jednotlivých center. To nevyhnutelně dále vede při stále malém počtu pacientů s IgG4-RD a geografických odlišnostech k významné variaci léčebných přístupů a obtížnému srovnání jejích výstupů. Aktuálně probíhající mezinárodní studie (i za účasti českých center) – PrescrAIP, analyzující prozatím největší počet pacientů v evropských podmínkách a jeden z největších vůbec, si klade za cíl popsat právě léčebné režimy v Evropě a srovnat jejich efektivitu v terapii onemocnění (81).

Při hodnocení efektu léčby je nezbytné definovat stěžejní parametry. Remise je klasifikována do pěti kategorií – (I.) symptomatická, (II.) sérologická, (III.) radiologická, (IV.) histologická a (V.) funkční. Ve většině studií se za kompletní remisi považuje kombinace první, druhé a třetí kategorie, za inkompletní pak remisi alespoň v jedné z prvních tří kategorií při absenci odpovědi v (některé ze) zbylých dvou. Relaps je definován jako rekurence symptomů a sérologických, radiologických nebo histologických abnormalit typických pro IgG4-RD, a to po navození kompletní nebo inkompletní remise. Relaps se pak může projevit v původně postiženém orgánu, nebo v některém z jiných systémů (82).

Farmakoterapie

Indukční léčba

U nezanedbatelné části pacientů s IgG4-RD (10–25 %) může dojít k spontánní remisi onemocnění (79). Zahájení systémové terapie je tudíž indikováno pouze u symptomatických pacientů a lze ji ale zvážit u (I.) asymptomatických pacientů s AIP s perzistující fokální expanzí k vyloučení nádoru a (II.) anikterických pacientů s IAC s přetrvávající elevací jaterních testů. Pro preventivní léčbu asymptomatických pacientů s AIP s cílem předcházet funkčnímu postižení žlázy není relevantní evidence (15).

První linií léčby jsou kortikoidy (Prednison) v dáce 0,6–0,8 mg/kg/den (tzn. obvykle 30–40 mg/den) po dobu jednoho měsíce. V případě oligosymptomatických starších (polymorbidních) pacientů lze zvážit indukční léčbu 20 mg/den, nižší dávky již pravděpodobně snižují frekvenci dosažení remise (79). Odpověď na terapii je vhodné posoudit v odstupu dvou až čtyř týdnů, a to kombinací klinického, laboratorního a morfologického nálezu. Doporučeno je pozvolné snižování dávky rychlostí 5 mg/2 týdny. Adekvátní kortikoterapie vede k dosažení remise v 97–100 % případů (15).

Při kontraindikaci (nebo intoleranci) kortikoidů je lékem druhé volby rituximab, jehož efektivita v navození remise byla prokázána v několika studiích na pacientech s IgG4-RD nebo AIP (83, 84). Klinická odpověď obvykle nastává v odstupu čtyř týdnů od zahájení léčby a remise byla zaznamenána u 67–97 % léčených pacientů (15, 85). V terapii IgG4-RD bylo užito celé spektrum imunosupresiv (azathioprin, 6-merkaptopurin, mykofenolát, tacrolimus, metotrexát), současná evidence ale nesvědčí pro jejich účinnost při navození remise onemocnění v monoterapii. Lze ale zvážit jejich přidání do kombinace v případě suboptimální odpovědi na kortikoterapii, dle recentní metaanalýzy byla míra dosažení remise u kombinované léčby vyšší než při monoterapii kortikoidy (86).

Terapie relapsu a udržovací léčba

Relaps onemocnění po ukončení indukční léčby nastává u 26–70 % pacientů s AIP (87) a 35–71 % nemocných s IAP (67, 88). Racionální léčbou relapsu se jeví být u pacientů tolerujících předchozí kortikoterapii znovuzahájení léčby Prednisonem, ve vyšší než původní dávce a s prodloužením detrakce. Při takovém postupu lze dosáhnout remise až u 95 % pacientů (15).

Udržovací léčba Prednisonem v dávce 5–10 mg/den vede ke významnému snížení rizika relapsu, ale signifikantně zvyšuje kumulativní dávku (a toxicitu) kortikoterapie. Z toho důvodu je arbitrárně doporučena pouze japonskými experty (v dávce 5 mg/den po dobu tří let) (55), mezinárodní a evropský konsenzus doporučuje zvážení zahájení udržovací léčby u pacientů s vyšším rizikem relapsu (tzn. vysokou vstupní nebo postindukční hladinou sérového IgG4, multiorgánovým postižením, periferní eozinofilií nebo proximálním typem IAC) (15, 79, 85). K udržení remise lze pokračovat v terapii rituximabem (83), popřípadě v terapii kortikoidy v kombinaci s imunosupresivy, kde lze očekávat menší riziko relapsu ve srovnání s monoterapií kortikoidy (86). Pro doporučení udržovací léčby v monoterapii imunosupresivy není dostatečná evidence, v případě nutnosti takové léčby se pak jako nejvhodnější jeví azathioprin, v dávce ne nižší než 2–2,5 mg/kg/den (15).

Endoskopická léčba

Zavedení biliární drenáže je v současnosti doporučeno u všech ikterických pacientů s IAC (55). Toto doporučení je ale slabé při nízké úrovni důkazů a zohledňuje zejména nutnost provedení diagnostického ERCP u většiny pacientů s IAC. Ve dvou studiích na malém počtu ikterických pacientů s AIP 15 a IAC 19 byla na kortikoterapii pozorována remise onemocnění i bez nutnosti zavedení biliární drenáže u všech pacientů vyjma jednoho nemocného s IAC, přičemž nebyl zaznamenán ani jeden případ bakteriální cholangitidy navzdory imunosupresivní léčbě (89, 90). Zdá se tudíž, že ERCP (a biliární drenáž) nejsou nezbytné u pacientů s definitivní diagnózou IAC, u kterých není nutný odběr bioptického vzorku (kupříkladu typ 1 s AIP).

Shrnutí

IgG4 asociované onemocnění a jeho nejčastější manifestace v trávicím traktu – autoimunitní pankreatitida 1. typu a IgG4 asociovaná cholangitida jsou dnes již široce rozeznávanou jednotkou v diferenciální diagnostice onemocnění pankreatu a žlučových cest. Nadále se ale jedná o velmi vzácné onemocnění, s incidencí řádově nižší ve srovnání se zhoubnými nádory, které svou manifestací často napodobují. Diagnostický proces je obvykle náročný, a tudíž by měl být prováděn v centrech se zkušeností s IgG4-RD. Nezbytná je adherence k některému z etablovaných diagnostických kritérií, primární je nadále vyloučení malignity, důležité je ale také vyvarovat se falešně pozitivní diagnózy u jiných benigních onemocnění („overdiagnosis"), které pak vede k zbytečné zátěži pacientů imunosupresivní léčbou. V terapii onemocnění jsou lékem první volby kortikoidy s výbornou účinností, optimální indukční dávka, délka kortikoterapie nebo indikace (a trvání) udržovací léčby jsou nadále předmětem studia. Účinnost léčby jinými imunosupresivy (kupříkladu azathioprinu) v monoterapii nebyla spolehlivě potvrzena. Naopak byla v posledních letech prokázána efektivita depleční terapie proti B-lymfocytům, rituximab je dnes akceptovaným lékem druhé volby. Podmínkou dobré prognózy pacientů s gastrointestinální manifestací IgG4-RD je pečlivé sledování, které umožní včas rozpoznat a léčit dlouhodobé komplikace onemocnění ve smyslu insuficience postiženého orgánu při jeho fibrotické přestavbě. Dispenzarizace je nezbytná i v kontextu možného vyššího rizika maligních onemocnění u pacientů s IgG4-RD, byť tato asociace nebyla prozatím jasně prokázána a zůstává předmětem studií.

LITERATURA

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol. 2012; 22(1): 1–14.
2. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum. 2012; 64(10): 3061–3067.
3. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. Int J Rheumatol. 2012; 2012: 358371.
4. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol. 2020; 55(4): 462–470.
5. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. Pediatr Rheumatol Online J. 2016; 14(1): 18.
6. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Chowdhary VR, Roberts LR et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. Gastroenterology. 2018; 155(4): 990–1003 e1.
7. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum, DiS. 2019; 78(3): 406–412.
8. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, Ramirez GA, Capurso G, Falconi M, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. Rheumatology (Oxford). 2020; 59(9): 2435–2442.
9. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. Gastroenterology. 2002; 122(5): 1264–1269.
10. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, Della-Torre E, Mahajan V, Ganesh G et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2019; 143(2): 736–745 e6.
11. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med. 2018; 10(453).
12. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, Erken R, Oude Elferink RP, Burgering B et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. Gut. 2018; 67(4): 728–735.
13. de Buy Wenniger LJ, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. Hepatology. 2014; 60(4): 1453–1454.
14. Detlefsen S, Drewes AM. Autoimmune pancreatitis. Scand J Gastroenterol. 2009; 44(12): 1391–407.
15. Lohr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frokjaer JB, Buttgereit F et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020; 8(6): 637–666.
16. Deshpande V. IgG4-Related Disease of the Gastrointestinal Tract: A 21st Century Chameleon. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139(6): 742–749.
17. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995; 40(7): 1561–1568.
18. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001; 344(10): 732–738.
19. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol. 2003; 38(10): 982–984.
20. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol. 2003; 27(8): 1119–1127.
21. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch. 2004; 445(6): 552–563.
22. Hart PA, Zen Y, Chari ST. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. Gastroenterology. 2015; 149(1): 39–51.
23. de Pretis N, Vieceli F, Brandolese A, Brozzi L, Amodio A, Frulloni L. Autoimmune pancreatitis not otherwise specified (NOS): Clinical features and outcomes of the forgotten type. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2019; 18(6): 576–579.
24. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. Pancreas. 2015; 44(4): 535–539.
25. Schneider A, Michaely H, Weiss C, Hirth M, Ruckert F, Wilhelm TJ et al. Prevalence and Incidence of Autoimmune Pancreatitis in the Population Living in the Southwest of Germany. Digestion. 2017; 96(4): 187–198.
26. Dítě P, Ševčíková A, Novotný I et al. Autoimunní pankreatitida v České republice – region jižní Morava. Čes a Slov Gastroent a Hepatol 2007; 61(2): 82–85.
27. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. Pancreatology. 2018; 18(8): 900–904.
28. Blaho M, Dite P, Kunovsky L, Kianicka B. Autoimmune pancreatitis - An ongoing challenge. Adv Med Sci. 2020; 65(2): 403–408.
29. Nagpal SJS, Sharma A, Chari ST. Autoimmune Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2018; 113(9): 1301.
30. Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23(1): 108–113.
31. Frulloni L, Lunardi C, Simone R, Dolcino M, Scattolini C, Falconi M, et al. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. N Engl J Med. 2009; 361(22): 2135–2142.

Další literatura u autora a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

16. Interní medicína pro praxi

ON-LINE

30. 4. 2021
www.kongresinterna.cz

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

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 klinka – 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

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 obtíženě 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 PARTNEŘI

SERVIER

WÖRWAG PHARMA

Diagnostika a terapie chronické pankreatitidy dle UEG guidelines

Lumír Kunovský[1, 2, 3], Petr Dítě[1, 4, 5], Martina Bojková[4, 5], Jiří Dolina[1, 3], Jitka Vaculová[1, 3], Hana Kolovratníková[1, 3], Magdalena Uvírová[6], Pavel Janeček[2, 3], Zdeněk Kala[2, 3], Petr Jabandžiev[3, 7, 8]

[1]Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno
[2]Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno
[3]Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno
[4]Interní klinika, Fakultní nemocnice Ostrava
[5]Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava
[6]CGB Laboratoř Ostrava
[7]Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno
[8]Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, jejichž incidence mírně, ale dlouhodobě vzrůstá. Zřejmě to souvisí s našimi současnými dietními návyky a obecně se způsobem života v průmyslově vyspělých společnostech.
V posledních letech dochází u chronické pankreatitidy k větší diagnostické přesnosti a spolehlivosti, i když časná stadia nemoci stále diagnostikovat neumíme. V diagnostice tak jsou na prvním místě sofistikované metody zobrazovací a méně časté je využití testů, které hodnotí exokrinní funkce žlázy.
Neinvazivní terapeutické přístupy zahrnují opatření dietetická, včetně absolutního zákazu alkoholu. Medikamentózní terapie spočívá v aplikaci léků s obsahem pankreatických trávicích enzymů a léčby pankreatické bolesti. Efektivní je podání kapslí s obsahem mikročástic, obsahujících pankreatické enzymy a chráněných proti inaktivaci enzymů v kyselém žaludečním prostředí.
V léčbě pankreatické bolesti využíváme škály analgeticky působících léků, ale již samotná abstinence vede k poklesu frekvence pankreatické bolesti. Velmi efektivní je terapie chirurgická. Mezi další léčebné metody patří také léčba endoskopická.
Z pohledu diagnostiky a terapie tak chronická pankreatitida patří ke stavům, vyžadujícím multioborový přístup. V tomto přehledovém článku pojednáváme o možnostech diagnostiky a léčby chronické pankreatitidy dle současných doporučení UEG (United European Gastroenterology).

Klíčová slova: chronická pankreatitida, TIGAR-O klasifikace, slinivka, exokrinní pankreatická nedostatečnost, pankreatická bolest, United European Gastroenterology.

Diagnostics and therapy of chronic pancreatitis according to UEG guidelines

Chronic pancreatitis is one of the diseases whose incidence is slightly increasing long-term. Apparently this is related to our current dietary habits and to the way of life in industrialized societies in general.
In recent years, chronic pancreatitis has experienced greater diagnostic accuracy and reliability, although we are still unable to diagnose the early stages of the disease. In diagnostics, sophisticated imaging methods are in the forefront, and less frequent is the use of tests that assess the exocrine function of the gland.
Non-invasive therapeutic approaches include dietary measures, including an absolute ban on alcohol. Drug therapy consists of the application of drugs containing pancreatic digestive enzymes and the treatment of pancreatic pain. The administration of capsules containing microparticles containing pancreatic enzymes, protected against inactivation of enzymes in an acidic

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D., kunovsky.lumir@fnbrno.cz
Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy university, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 85–91
Článek přijat redakcí: 16. 11. 2020
Článek přijat po recenzích: 25. 1. 2021

gastric environment, is effective.
In the treatment of pancreatic pain, we use a range of analgesic drugs, but abstinence from alcohol itself leads to a decrease in the frequency of pancreatic pain. Surgical therapy is very effective. Among other treatment methods include also endoscopic therapy. From the point of view of diagnosis and therapy, chronic pancreatitis is one of the conditions requiring a multidisciplinary approach. In this review article, we discuss the possibilities of diagnosis and treatment of chronic pancreatitis according to the current recommendations of UEG (United European Gastroenterology).

Key words: chronic pancreatitis, TIGAR-O classification, pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatic pain, United European Gastroenterology.

Úvod a incidence

Chronická pankreatitida patří mezi onemocnění, jejichž incidence mírně, ale trvale vzrůstá. V České republice, dle poslední dostupné publikace (1), je její incidence 7,9/100 000 obyvatel/rok. Tento výsledek nás řadí mezi evropský průměr, který je v rozmezí 7,0–10,0, s výjimkou vyššího výskytu ve Finsku. Celosvětová incidence nemoci je uváděna v rozmezí hodnot 5–14/100 000 obyvatel, s prevalencí 30–50/100 000 obyvatel (2–4). Prevalence chronické pankreatitidy stoupá s věkem, střední věk v době diagnózy je 51–58 let (5). Chronická pankreatitida u dětí a mladistvých je většinou spojena s genetickým rizikem.

Klasifikace a definice chronické pankreatitidy

Dle etiologických faktorů je na základě klasifikace TIGAR-O nemoc dělena do 6 forem (Tab. 1) (6). Klasifikace je obrazem našich znalostí etiologických, resp. rizikových faktorů chronické pankreatitidy, ale nepřináší její definici. Ještě v roce 1995 bylo onemocnění definováno spíše skepticky, jako proces ne zcela jasné patogeneze, a ne zcela předvídatelného průběhu (7). V současné době je onemocnění popisováno jako chronický, progresivní proces, při kterém je parenchym pankreatu nahrazen vazivem, což je provázeno ztrátou jeho exokrinní funkce, terminálně i funkce endokrinní.

V roce 2016 byla uvedena tzv. mechanistická definice chronické pankreatitidy (8). Tato definice je založena na přítomnosti chronického zánětu, vedoucího ke změnám acinózních buněk a buněk pankreatických vývodů, kdy příčinou mohou být alkohol, kouření, hyperkalcemie, faktory genetické, resp. kombinace všech těchto uvedených faktorů. Tím je tato forma, označovaná jako forma klasické chronické pankreatitidy, odlišná od autoimunitní formy chronické pankreatitidy, pankreatitidy obstruktivní i vzácné chronické pankreatitidy infekční etiologie. Klasická forma chronické pankreatitidy je dále rozdělitelná na formu, kde zcela dominuje fibróza žlázy, a na formu atypickou, s dominancí atrofie pankreatického parenchymu. Dle mechanistické teorie a tzv. konsenzuálního modelu chronické pankreatitidy je rozvoj onemocnění rozdělen do celkem 5 fází. První fáze, v trvání několika let, je označena jako fáze asymptomatická, avšak s přítomností faktorů, které mohou vést v dalším průběhu k poškození struktury parenchymu. Následující fáze je charakterizována opakovanými rekurentními atakami akutní pankreatitidy, s aktivací intrapankreatického imunitního systému. Tato fáze trvá několik dnů a následuje ji zřejmě nejvýznamnější fáze, kdy dochází k indukci časných morfologických i funkčních změn, provázejících chronickou pankreatitidu. Tato fáze, trvající až několik měsíců, končí prokazatelnými změnami exokrinní a v poslední fázi i endokrinní pankreatické funkce. Ve žláze jsou markantní fibrotické změny parenchymu, vedoucí ke změnám jeho textury a stav terminálně může končit objevením se pankreatického karcinomu v terénu chronické pankreatitidy, nebo jiných komplikací nemoci.

Chronická pankreatitida je nemocí, kdy přítomné změny nelze zvrátit do histopatologické nebo funkční normy, na rozdíl od pankreatitidy akutní, i když i zde existují práce o vzniku pankreatitidy chronické po atace pankreatitidy akutní (9–11).

Diagnostika chronické pankreatitidy

V 70. letech 20. století převládalo v rámci diagnostiky chronické pankreatitidy hodnocení změn pankreatickýh funkcí, což bylo hlavním diagnostickým kritériem, a to až do období zavedení metod zobrazujících změny pankreatické morfologie. Nyní jsou hlavním diagnostickým přístupem v diagnostice onemocnění zobrazovací metody, event. doplněné o vyšetření změn histomorfologických, kdy hodnocená tkáň je získána pomocí pankreatické biopsie. Přesto do diagnostického armamentária patří i dnes metody posuzující pankreatickou funkci, ve vybraných indikacích i vyšetření faktorů genetických (12, 13).

V klinické praxi jistě nejrozšířenější a široce dostupnou diagnostickou metodou je břišní sonografie, která má velmi dobrou vypovídací schopnost v identifikaci solidních i cystických změn, kalcifikací pankreatického parenchymu a změn šíře pankreatického vývodu, ale

Tab. 1. *Rozdělení chronické pankreatitidy dle etiologie (klasifikace TIGAR-O)*

Toxicko-metabolická	Alkohol Kouření tabáku Hyperkalcemie Hyperlipidemie Léky Toxiny
Idiopatická	Časná forma Pozdní forma Tropická
Genetická	Mutace v genu *PRSS1* Mutace v genu *SPINK1* Mutace v genu *CFTR* Deficit alfa1-antitrypsinu
Autoimunitní	Typ I – IgG4 Typ II – asociovaná s IBD
Rekurentní či těžká akutní pankreatitida	Postnekrotická Rekurentní akutní pankreatitida Postiradiační
Obstrukční	Pankreas divisum Dysfunkce Oddiho svěrače Cysty a divertikly stěny duodena Posttraumatické jizvy pankreatického duktu Nádory duodena a pankreatu

menší spolehlivost je v diagnostice difuzních parenchymových změn, které jsou ovšem změnami časné fáze chronické pankreatitidy (14, 15). Nepochybnou limitací metody je dependence na osobě vyšetřujícího sonografisty. Použití tzv. contrast-enhanced ultrazvukového vyšetření (contrast-enhanced ultrasound – CEUS) může zvýšit diagnostickou přesnost především v diagnostice cystických a solidních změn, u difuzních procesů větší přesnost nepřináší.

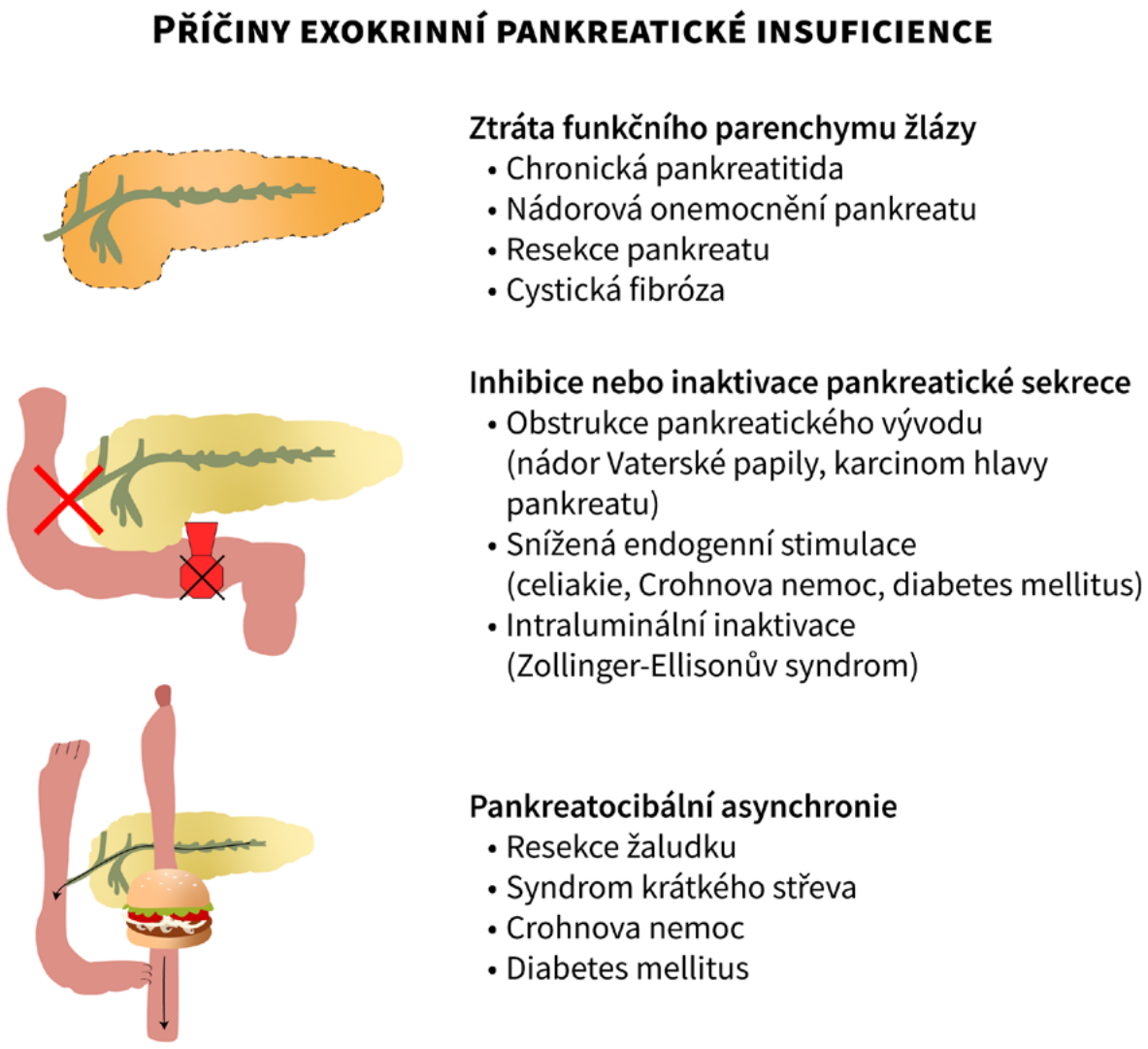
Významnou diagnostickou zobrazovací metodou je počítačová tomografie (computed tomography – CT). Tato neinvazivní metoda, jejíž nevýhodou je radiační zátěž, je velmi cennou v zobrazení šířky pankreatického vývodu, včetně jeho obsahu, zobrazení konkrementů v parenchymu žlázy, posouzení vztahu pankreatu k velkým cévám a okolním orgánům a zobrazení solidních i cystických lézí. Přes tato konstatování platí, že CT vyšetření má menší senzitivitu i specificitu u lehčích i středně těžkých forem chronické pankreatitidy, ale má vyšší senzitivitu v zobrazení pankreatických kaménků oproti magnetické rezonanci (magnetic resonance imaging – MRI) (16, 17).

MRI umožní identifikaci změn v pankreatickém parenchymu, ale i zobrazení pankreatického a biliárního vývodného systému. S podáním intravenózního sekretinu se výtěžnost zobrazení a hodnocení změn pankreatického vývodného systému ještě zvyšuje (18, 19). V současnosti je jako diagnostická metoda preferována oproti klasické endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (endoscopic retrograde cholangiopancreatography – ERCP), jejíž diagnostické využití je omezeno vzhledem k možným komplikacím. Ovšem tam, kde kromě diagnostiky předpokládáme i terapeutický endoskopický výkon, je ERCP stále nenahraditelné.

Endoskopická ultrasonografie (endoscopic ultrasonography – EUS) je velmi citlivá diagnostická metoda, umožňující zobrazení jak změn parenchymu, tak vývodného systému, včetně např. posouzení tloušťky jeho stěny vývodu. Nevýhodou je, že metoda je dependentní na odborné úrovni a zkušenostech endoskopujícího. Velmi cenná je metoda cílené biopsie pankreatu, provedená pod endosonografickou kontrolou, resp. navedením. V diagnostice chronické pankreatitidy jsou využívána endosonografická kritéria, která tak umožňují standardizaci hodnocení.

Nové technologie, jako je MRI elastografie (22), T1-mapping MRI kvantifikačního hodnocení přítomné fibrózy v parenchymu žlázy (23), nebo hodnocení změn tkáně na mikroskopické či molekulární

Obr. 1. *Schéma jednotlivých příčin exokrinní pankreatické insuficience. Upraveno dle Keller et al. (28), vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning, Fakulta informatiky Masarykovy univerzity*



úrovni (24) dále zpřesňují diagnostiku, i když jejich široké uplatnění se stále teprve očekává.

Diagnostická specifika jsou spojena s diagnózou hereditární pankreatitidy. Je zajímavé, že toto nemocnění s prevalencí 0,3/100 000 obyvatel je popisováno jen v tzv. západních zemích a v Japonsku, ale není známo např. v Africe (25). Pro stanovení diagnózy hereditární pankreatitidy je zásadní průkaz mutace *PRSS1*, genu kódujícího trypsin 1, známý jako kationický trypsinogen. Je známo více než 35 mutací, ale významné jsou čtyři: R122H, R122C, N291 a A16V (26). Zatímco mutace *PRSS1* je označitelná jako samostatný etiologický faktor, další geny jsou zařazovány do skupiny genů podílejících se na vzniku chronické pankreatitidy, ale pouze jen jejich pozitivita bez dalších rizikových faktorů nemoc nezpůsobí. Sem patří např. *SPINK 1* (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) nebo gen *CTRC*, gen kódující chymotrypsin C (27). S cystickou fibrózou je spojen gen *CFTR* (Cystic Transmembrane Conductance Regulator). Jeho mutace je příčinou změn funkce buněk pankreatických duktů, v nichž dochází k sekreci bikarbonátů.

Exokrinní pankreatická insuficience

Exokrinní pankreatická insuficience (exocrine pancreatic insufficiency – EPI) je definována jako stav nedostatečné pankreatické sekrece, vedoucí k poruše trávení potravy, k čemuž dochází při následujících situacích:

a) ztráta funkčního parenchymu žlázy (chronická pankreatitida, cystická fibróza, resekce pankreatu, nádorová postižení pankreatu)

b) inhibice nebo inaktivace pankreatické sekrece (obstrukce pankreatického vývodu, snížená endogenní stimulace, např. celiakie nebo Crohnova nemoc tenkého střeva, intraluminální inaktivace, např. Zollinger-Ellisonův syndrom)

c) pankreatocibální asynchronie (např. resekce žaludku)

Schéma jednotlivých příčin EPI je přehledně uvedeno na obrázku 1 – upraveno dle Keller et. al. (28).

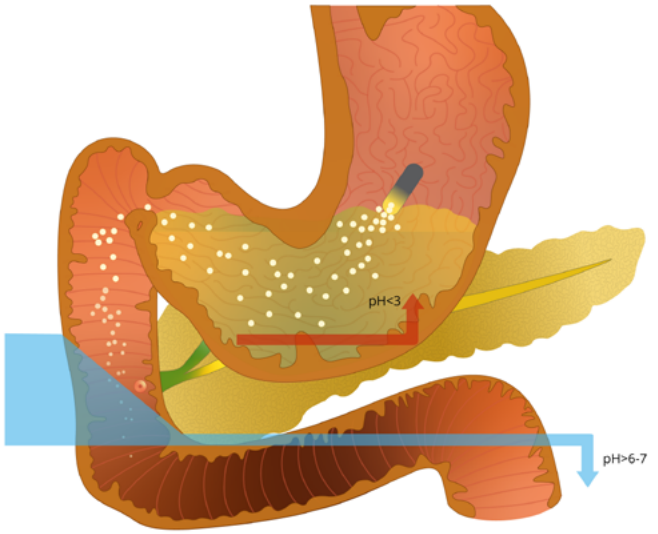
Mezi symptomy pankreatické malabsorpce patří výrazná flatulence, borborygmy, břišní dyskomfort až bolest, průjmovité, často napěněné nebo mastné, objemné, kopiózní stolice, pokles tělesné hmotnosti, sarkopenie, osteoporóza, snížené množství sérových vitaminů, především v tucích rozpustných nebo hypoproteinemie.

V terapii obecně platí absolutní zákaz alkoholu a kouření, redukce přijímaných tuků na 40–60 g/den, což činí asi 30 % z celkového příjmu kalorií, úprava stravy z pohledu její stravitelnosti, s doporučením jíst častěji, v menších objemech. Vysazení alkoholu vede k zásadním změnám, které průběh nemoci příznivě ovlivní (29). Již v roce 1877 uvedl Engesser při testování tablet s pankreatinem, že pankreatin ovlivňuje trávení tuků, aniž by ovlivnil sekreci žaludeční kyseliny chlorovodíkové. O terapii pankreatickými enzymy bude pojednáno podrobně v dalším textu.

Z praktického hlediska rozlišujeme lehkou, středně těžkou a těžkou formu exokrinní nedostatečnosti:

a) lehká forma – snížené je vylučování jednoho nebo dvou pankreatických enzymů (amyláza, lipáza), není změněna sekrece a koncentrace bikarbonátů v pankreatickém sekretu. Normální hodnotu má i množství tuku ve stolici.

Obr. 2. *Uvolňování pankreatických enzymů při podání substituční léčby. Obal léku se rozpouští v kyselém prostředí žaludku, následně k aktivaci enzymů dochází v duodenu při změně na zásadité pH. Vytvořeno ve spolupráci se Servisním střediskem pro e-learning, Fakulta informatiky Masarykovy univerzity*



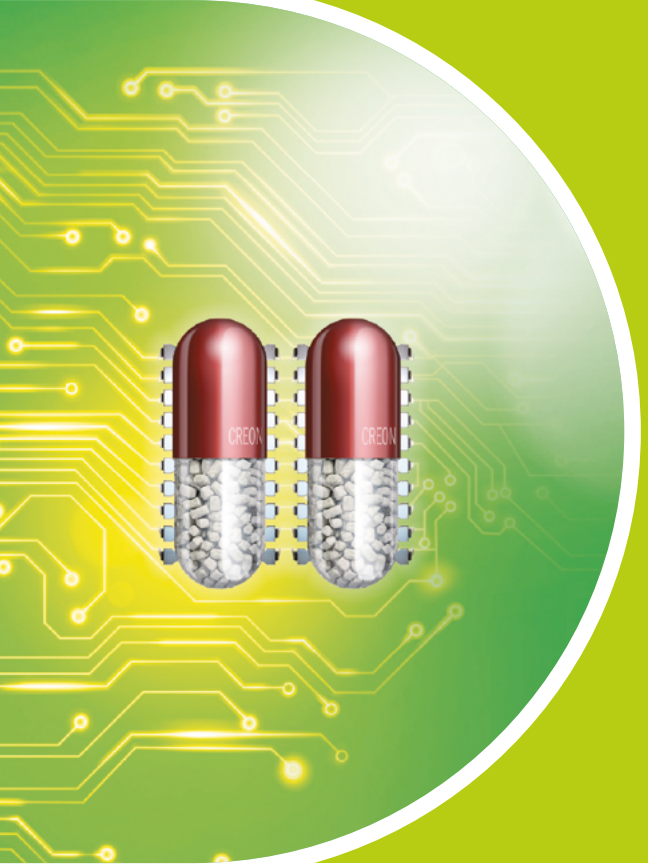
b) středně těžká forma – snížení sekrece pankreatických enzymů i bikarbonátů, množství tuku ve stolici je normální.

c) těžká forma – bývá spojena s nálezem steatorey, tj. nálezu signalizujícího, že je snížená exokrinní pankreatická sekrece pod 10 % normy. V krevním séru nacházíme nízké hladiny solubilních vitaminů v tucích jako A, D, E, ale i např. vitaminu C, jež jsme sami prokázali u pacientů s těžkou formou chronické pankreatitidy (30). Dále jsou přítomny známky změn kalcium-fosfátového metabolismu (31). V praxi je terapie pankreatickou substitucí indikována u osob s chronickou pankreatitidou, nebo se známkami pankreatické malabsorpce, spojené např. s laboratorním průkazem 15 g tuku ve stolici/den, nebo s trvalou progredující ztrátou tělesné hmotnosti či i dříve zmíněné změny charakteru stolice (32). Meta-analýza, publikovaná Iglesiasem a spol. nalezla prevalenci pankreatické endokrinní nedostatečnosti u osob s pokročilým karcinomem pankreatu v 72 %, zvláště u osob s lokalizací karcinomu v hlavě pankreatu. Nemocní s pankreatickou suplementací měli prokazatelně vyšší kvalitu života s prodloužením doby přežití o 4 měsíce (33). Nejen pankreatická substituce u osob s karcinomem pankreatu, ale i suplementace pankreatickými enzymy u osob po gastrointestinálních chirurgických výkonech je efektivní (34).

Efekt terapie pankreatickými enzymy je závislý na:

- lékové formě
- množství podaných pankreatických enzymů, především lipázy
- časové synchronizaci mezi požitím jídla a podáním léku s obsahem pankreatických enzymů

Optimální lékovou formou jsou kapsle s obsahem mikročástic, nejlépe stejně velkých, o průměru menším než 2,0 mm, jako optimální se uvádí 1,5 mm. Mikročástice jsou uzavřeny v kapsli, jejíž povrch je pH dependentní, který přitom mikročástice v kyselém prostředí ochrání proti inaktivaci enzymů. Enzymy jsou z částic uvolňovány až v prostředí alkalickém, které



NOVINKA

Kreon® 35000

420mg pankreatin

Indikace: Substituční terapie pankreatickými enzymy při exokrinní insuficienci pankreatu způsobené cystickou fibrózou nebo jinými příčinami (např. chronickou pankreatitidou, pankreatektomií nebo karcinomem pankreatu).[1]

Kreon 35 000 enterosolventní tvrdé tobolky

Složení: Jedna tobolka obsahuje pancreatis pulvis 420 mg – odpovídá lipasum 35 000 j. Ph.Eur., amylasum 25 200 j. Ph.Eur. a proteasum 1 400 j. Ph.Eur. **Indikace:** Substituční terapie pankreatickými enzymy při exokrinní insuficienci pankreatu způsobené cystickou fibrózou nebo jinými příčinami (např. chronickou pankreatitidou, pankreatektomií nebo karcinomem pankreatu). Přípravek je určen dětem, dospívajícím a dospělým pacientům. **Dávkování a způsob podání:** *Cystická fibróza:* Dávkování je individuální a má být upraveno podle závažnosti onemocnění, výskytu steatorey a udržení dobrého nutričního stavu. Zahajujeme nejnižší doporučenou dávkou, která se postupně zvyšuje za pečlivého sledování pacientovy odpovědi. Dávkování enzymů podle hmotnosti se obvykle zahajuje 500 jednotkami lipázy Ph.Eur. na kilogram tělesné hmotnosti a jídlo. *Ostatní stavy:* Dávkování má být individuální, určené stupněm maldigesce pacienta a obsahem tuku v jídle. Potřebná dávka podávaná s hlavním jídlem se pohybuje přibližně od 25 000 do 80 000 Ph. Eur. jednotek lipázy. Se svačinami se podává polovina individuální dávky. Tobolky užíváme vcelku, nerozdrcené a nerozkousané, během jídla nebo ihned po něm. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jakoukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** S užíváním přípravku ve vyšších dávkách je spojeno riziko striktur v ileocekální oblasti a tlustém střevě (fibrotizující kolonopatie). Vzácně byly zaznamenány anafylaktické reakce. **Interakce:** Studie nebyly provedeny. **Nežádoucí účinky:** Abdominální bolest, nauzea, zvracení, zácpa, abdominální distenze, průjem a jiné. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Po otevření nepoužívejte déle než 6 měsíců. **Balení:** 420 mg x 100 enterosolventních tvrdých tobolek. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. **Registrační číslo:** 49/123/17-C. **Datum poslední revize textu:** 28. 6. 2019. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. ***Dříve, než přípravek předepíšete, seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).***

MYL_1120_156

Reference:
1. SPC Kreon 35 000, datum poslední revize textu: 28. 6. 2019.

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

VIATRIS

svým pH je odpovídající pH v horní části duodena. Obrázek 2 ukazuje schematicky, jak k liberaci pankreatických enzymů dochází s tím, že obal kapsle je dezintegrován v žaludku v kyselém pH, uvolněné mikročástice se promíchají s žaludečním chymem, společně vstoupí mikročástice a chymus do duodena a zde se změnou pH z nich uvolní trávicí enzymy (35). Tento postup v podstatě odpovídá fyziologickým poměrům.

Dle doporučení United European Gastroenterology (UEG) je vhodné podat kapsli s pankreatickými enzymy během jídla nebo těsně po skončení jídla. Tabulka 2a (upraveno dle 13) a tabulka 2b ukazuje doporučené dávkování množství enzymů ve vztahu k jídlu. Při neúspěšné klinické odpovědi mohou být dávky enzymů až zdvojnásobeny.

U osob s vysokou žaludeční sekrecí, když není pozorován efekt enzymatické suplementace, je nutno pomýšlet na fakt, že kyselé pH je i v horní části duodena, a dochází tak k inaktivaci enzymů – především lipázy. V takovém případě je indikováno podání léku, blokujícího kyselou žaludeční sekreci, nejlépe některého z blokátorů protonové pumpy.

Zvláštností enzymatické terapie je odlišný přístup v léčbě osob s žaludeční achlorhydrií a zachovalým žaludkem nebo u osob po resekci žaludku, která vede k nedostatečné sekreci kyseliny chlorovodíkové. V takovém případě je doporučeno podat přímo granulát vysypaný z kapsle.

V současné době je na našem trhu registrován a dostupný lék Kreon® 35 000 s obsahem 35 000 j lipázy, který tak splňuje doporučení UEG stran dávky podané lipázy k hlavnímu jídlu, respektive snižuje počet kapslí v terapii velmi těžké exokrinní pankreatické nedostatečnosti, jak je tomu např. při cystické fibróze, kde je doporučeno až 4000 j lipázy na 1 g tuku v dietě.

Terapie pankreatické bolesti

Chronická pankreatitida je nejčastěji, v 85–90 %, označena jako bolestivá forma nemoci, pouze zbylých 10–15 % se vyznačuje průběhem nebolestivým. Dle American Gastroenterological Association (AGA), je pankreatická bolest dělena do 5 typů (36):

1) epizodická mírná až středně silná bolest
2) konstantní mírná až středně silná bolest
3) bolest s epizodami bez příznaků mezi epizodami intenzivní bolesti
4) trvalá mírná bolest s epizodami bolesti velmi intenzivní
5) trvalá velmi intenzivní bolest

Pankreatická bolest je nejčastěji bolestí stálou, střední intenzity, s epizodami bolesti intenzivní (56 %). Bolest konstantní je bolestí častější než bolest intermitentní (52 % vs. 45 %) a pankreatická bolest s bezbolestnými epizodami bývá u 30 % nemocných (37).

Intenzita a charakter bolesti souvisí s vývojem onemocnění, kdy při časné fázi onemocnění bývá bolest periodická s progresí do typu bolesti konstantní (38, 39). U některých osob, obvykle po době delší než 15 let trvání nemoci, může dojít, díky destrukci žlázy, k tzv. fenoménu vyhasnutí bolesti (burn out fenomén).

Tab. 2a. *Standardní terapie exokrinní pankreatické insuficience dle UEG*

Snídaně	40 000–50 000 IU
1. Svačina	20 000–25 000 IU
Oběd	40 000–50 000 IU
2. Svačina	20 000–25 000 IU
Večeře	40 000–50 000 IU

Tab. 2b. *Nová alternativa terapie exokrinní pankreatické insuficience dle UEG*

Snídaně	70 000 IU
1. Svačina	35 000 IU
Oběd	70 000 IU
2. Svačina	35 000 IU
Večeře	70 000 IU

V terapii bolesti existuje řada léčebných modalit:

- odstranění rizikových faktorů – alkohol, kouření
- nastavení diety, substituce pankreatických enzymů
- ovlivnění intraduktálního pankreatického tlaku (přenáší se i do parenchymu)
- analgetika – jako lék první volby bývá doporučován paracetamol, dále esteroidní antiflogistika v kombinaci s blokátorem protonové pumpy, opioidy a efektivní mohou být tzv. adjuvantní analgetika, např. gabapentin, tricyklická antidepresiva, anxiolytika
- endoskopická terapie
- chirurgická léčba
- neuromodulace – akupunktura, transkutánní elektrická stimulace nervu apod.
- experimentální terapie, např. kanabinoidy, ketamin, inhibitory nervového růstového faktoru apod.

U některých osob byl popisován efekt antioxidantů a aplikace pankreatických enzymů (40, 41). Výsledky jsou však stále nepřesvědčivé, pouze starší studie s tzv. non-enteric coated tabletami přinesly příznivý výsledek (42). Vysvětlení možného efektu podaných pankreatických enzymů spočívá ve zpětné vazbě, podílející se na regulaci pankreatické zevní sekrece ve vztahu k hladině pankreatických enzymů v duodenu. Není však jasné, proč jsou popsány jako účinné kompaktní tablety, oproti lékové formě kapslí s mikročásticemi.

Závěr

Mimo rozsah této práce je uvedení invazivních a velmi efektivních způsobů terapie – terapie endoskopické a terapie chirurgické. Naše práce je tak soustředěna na postupy neinvazivní. Přesto si na základě uvedeného dovolujeme uzavřít, že diagnostika a terapie chronické pankreatitidy je záležitostí multioborovou, a proto i velmi komplikovanou.

LITERATURA

1. Dítě P, Starý K, Novotný I et al. The Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(6): 749–750.
2. Yadav D, Timmons L, Benson JT et al. Incidence, prevalence and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. Am J Gastroenterol 2011; 106: 2192–2199.
3. Lévy P, Domínguez-Muñoz E, Imrie C et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. United European Gastroenterol J 2014; 2(5): 345–354.
4. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013; 144: 1252–1261.
5. Kleeff J, Whitcomb D, Shimosegawa T et al. Chronic pancreatitis. Nature Rev Dis Primers 2017; 3: 17060.
6. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 120: 682–707.

7. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med 1995; 332: 1482-1490.
8. Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P et al. An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. Pancreatology. 2016; 16: 218–224.
9. Bojková M, Dítě P, Kunovský L, et al. The role of metabolic syndrome in the induction of chronic pancreatitis after a first attack of acute pancreatitis -multicenter trial. Vnitř Lék 2020; 66(8): e12–e16.
10. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors that affect disease progression after first attack of acute pancreatitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015; 13: 1662–1669.
11. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(5): 738–746.
12. Hoffmeister A, Mayerle J, Beglinger C et al. Definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis. Z Gastroenterol 2015; 53: 1443–1495.
13. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J et al. United European Gastroenterology evidence – based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol Journal 2017; 5(2): 153–199.
14. Shmulewitz A, Teefey SA, Robinson BS et al. Factor affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients. J Clin Ultrasound 1993; 21: 623–630.
15. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis). Radiol Clin North Am 2012; 50: 447–466.
16. Anderson SW, Sato JA. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT. Abdominal Imaging 2009; 34: 55–64.
17. Dimastromatteo J, Brentnall T, Kelly K. Imaging in pancreatic disease Nature Reviews Gastroenterol Hepatol 2017; 14: 97–109.
18. Sandrasegaran K, Lin C, Akisik FM. et al. State – of-the-art pancreatic MRI. AJR Am J Roentgenol 2010; 195: 42–53.
19. Kim T, Murakami T, Takamura M et al. Pancreatic mass due to chronic pancreatitis: correlation of CT and MR imaging features with pathologic findings. AJR Am J Roentgenol 2001; 177(2): 367–371.
20. Catalano MF, Sahai A, Levy M et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatits. The Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009; 69: 1251–1261.
21. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Lindkvist B et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig 2015; 107(4): 221–228.
22. Shi Y, Glaser KJ, Venkatesh SK et al. Feasibility usinig 3D MR elastography to determine pancreatic stiffness in healthy volunteers. J Magn Reson Imaging. 2015; 41: 369–375.
23. Tirkes T, Lin C, Fogel EL et al. T1 mapping for the diagnosis of mild chronic pancreatitis. J Magn Reson Imaging. 2017; 45: 1171–1176.
24. Akisik MF, Aisen AM, Sandrasegaran K, Jennings SG, Lin C, Sherman S, Lin JA, Rydberg M. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement. Radiology 2009; 250(1): 103–109.
25. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. Gut 2009; 58: 97–103.
26. Németh BC, Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014; 306: 466–473.
27. Masson E, Chen JM, Scotet V et al. Association of rare chymotrypsinogen C(CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. Human Genetics 2008; 123: 83–91.
28. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005; 54Suppl 6: vi1–vi28.
29. Löhr JM. Exocrine pancreatic insufficiency. Uni-Med Verlag AG 2010. ISBN: 978-3895992025.
30. Přecechtělová M, Dítě P, Soška V et al. Změny plazmatických hladin vitaminů C a E a volných kyslíkových radikálů u nemocných s chronickou pankreatitidou. Čes a Slov Gastroent 1994; 48 (2): 47–51.
31. Pezzilli R, Andriulli A, Bassi C et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. World J Gastroenterol 2013; 19(44): 7930–7946.
32. Domínguez-Muñoz JE, Drewes AM, Lindkvist B et al. Recommendations from United European Gastronterology evidence-based guidelines for diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. Pancreatology 2018; 18: 847–854.
33. Iglesia D, Avci B, Kiriukova M et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterol Journal 2020; 8(9): 1115–1125.
34. Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Layer P et al. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. Dig Dis 2020; 38: 53–68.
35. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. Gastroenterology 1983; 84: 476–482.
36. Warshaw AL, Banks PA, Fernández-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. Gastroenterology 1998; 115: 765–776.
37. Hobbs PM, Johnson WG, Graham DY. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. World J Gastrointest Pharmacol and Ther 2016; 7(3): 370–386.
38. Pitchumoni CS. Chronic pancreatitis: pathogenesis and management of pain. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 101–107.
39. Enweluzo C, Tlhabano L. Pain management in chronic pancreatitis: taming the beast. Clin Exp Gastroenterol 2013; 6: 167–171.
40. Talukdar R, Murthy HM, Reddy DN. Role of methionine containing antioxidant combination in the management of pain in chronic pancreatitis: a systematic review. Pancreatology. 2015; 15: 136–144.
41. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review. Pancreatology 2009; 9: 344–350.
42. Isaksson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. Dig Dis Sci 1983; 28: 97–102.

HLEDÁME LÉKAŘE DO ORDINACÍ VPL V TĚCHTO LOKALITÁCH:

HODKOVICE NAD MOHELKOU/TURNOV - MĚLNÍK/ŠTĚTÍ - OSTRAVA/PÍŠŤ
ČESKÉ BUDĚJOVICE - ZRUČ NAD SÁZAVOU - KLADENSKO

VŠEOBECNÝ LÉKAŘ

Nabízíme:
- finanční odměnu 60 000 Kč čistého měsíčně (mzda při plném úvazku 30 hod/týdně pro lékaře L2)
- možnost částečného úvazku, flexibilita ve volbě pracovní doby
- náborový příspěvek ve výši 1 měsíčního platu
- placené vzdělávací akce do výše až 20tis. ročně
- 5 týdnů dovolené, firemní rekreační objekty

Vhodné i pro lékaře s atestací z oboru interna, nebo v předatestační přípravě, v případě zájmu zajistíme kompletní a kvalitní přípravu k atestaci

Kontakt: **Mgr. Kateřina Nevanová, 773 545 225, personalni@vseobecnylekar.cz**

Mimostřevní komplikace idiopatických střevních zánětů

Vít Navrátil[1], Silvia Cveková[1], Peter Slodička[1], Květoslava Aiglová[1], Barbora Pipek[1, 2, 3], Přemysl Falt[1]
[1]II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc
[2]Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, a. s.
[3]Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jedná se o chronická zánětlivá onemocnění trávicího traktu ne zcela známé etiologie. Vzhledem k jejich imunitně mediovanému mechanismu a komplexnímu působení na celý organismus mohou být různým způsobem postiženy i jiné orgány než jen gastrointestinální trakt. Tyto extraintestinální manifestace (EIM) a komplikace mohou závažným způsobem ovlivňovat prognózu pacienta, působit jeho morbiditu a snižovat kvalitu života. Zatímco klasické extraintestinální manifestace, jako jsou enteropatické artropatie, kožní či oční postižení nebo primární sklerozující cholangitida, sdílejí s IBD společný imunopatologický mechanismus, celá řada dalších chorobných stavů může vznikat na podkladě různých anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD či vlivem jejich léčby. Tato přehledová práce se zaměřuje na nejčastější mimostřevní komplikace, jako jsou anémie, metabolická kostní nemoc či biliární a nefrolitiáza, se kterými se setkáváme v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: anémie, idiopatické střevní záněty, litiáza, metabolická kostní nemoc, mimostřevní komplikace.

Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Those are chronic gastrointestinal disorders of inflammatory nature and not fully known etiology. As a result of their immune-mediated mechanism and complex impact on the whole organism other organs than gastrointestinal system may be affected in many ways. These extraintestinal manifestations (EIM) and complications may severely deteriorate prognosis of the patient, cause his morbidity and worsen the quality of life. While classical extraintestinal manifestations, such as enteropathic arthropathy, skin or eye involvement or primary sclerosing cholangitis, share common immunopathological mechanism with IBD, whole range of other disorders may result from various anatomical or metabolic abnormalities caused by IBD or its treatment. This review focus on the most common extraintestinal complications, such as anaemia, metabolic bone disease, biliary and urolithiasis, which we meet in our daily clinical practice.

Key words: anemia, inflammatory bowel disease, lithiasis, metabolic bone disease, extraintestinal complications.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease, IBD) jsou chronická zánětlivá onemocnění neznámé etiologie, jejichž hlavními zástupci jsou Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC). Vzhledem k jejich k imunitně mediovanému mechanismu mohou být zánětlivým procesem postiženy i jiné orgány než jen zažívací trakt. Tyto projevy, označované jako extraintestinální manifestace (EIM), sdílejí se základním onemocněním některé společné patofyziologické mechanismy (1). Projevy, které vznikají jiným mechanismem, označujeme jako mimostřevní komplikace. Ty se rozvíjí jako důsledek metabolických, anatomických či jiných změn v rámci IBD, popř. jako nežádoucí projev jejich léčby. Nicméně hranice mezi těmito pojmy je mnohdy tenká a je obtížné ji jednoznačně určit.

Výskyt EIM a mimostřevních komplikací bývá udáván v širokém procentuálním rozmezí 6–47 % ze všech IBD pacientů. Přibližně čtvrtina těchto nemocných pak trpí více než jednou EIM. Více než čtvrtina EIM se manifestuje ještě před stanovením diagnózy IBD. Riziko rozvoje EIM zvyšuje perianální forma CD, postižení tračníku a kouření (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@fnol.cz
II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 92–96
Článek přijat redakcí: 6. 12. 2020
Článek přijat po recenzích: 7. 3. 2021

Patofyziologie extraintestinálních komplikací IBD

Patofyziologie extraintestinálních projevů u IBD není zcela známa. Pravděpodobně se na ní podílí zánětlivá povaha základního onemocnění, zejména mohou mít vliv cirkulující komplexy antigen-protilátka a produkce autoprotilátek (1), dále pak mikrobiální patogeny a faktory životního stylu, v neposlední řadě i faktory genetické. Mezi extraintestinální projevy IBD patří zejména postižení kloubů ve formě axiální a periferní spondylartropatie I. a II. typu, kožní projevy s typickými zástupci pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, vzácněji pak Sweetův syndrom. Při očním postižení se nejčastěji setkáváme s episklerititou, konjunktivitidou a uveitidou. Nejznámějším zástupcem postižení jater je primární sklerozující cholangitida (3).

Mimostřevní komplikace mohou být samotným imunopatologickým procesem ovlivněny, jsou však na rozdíl od extraintestinálních projevů primárně vyvolány jinými mechanismy. Vznikají na podkladě anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD, popřípadě jako nežádoucí účinek jejich terapie (2). Anatomickými změnami jsou myšleny například stavy po resekcích, při kterých může docházet k malabsorpci důležitých látek, či vzniku píštělí, které vedou ke ztrátám iontů a podobně. Metabolickými abnormalitami rozumíme různé změny ve vnitřním prostředí, hladinách makro- i mikronutrientů, hormonů a dalších faktorů, které mohu vést k rozvoji chorobných změn a komplikací. Nejčastěji se setkáváme s anémií, metabolickou kostní nemocí, urolitiázou, tromboembolickou nemocí, cholecystolitiázou a nealkoholickou jaterní steatózou, vzácně s amyloidózou (Tab. 1).

Četné jsou i nežádoucí účinky léčby a infekční komplikace, které jsou zde zmíněny jen okrajově a jsou již nad rámec našeho sdělení.

Tab. 1. *Mimostřevní projevy a komplikace IBD dle četnosti výskytu*

Projev	Prevalence v %
Anémie	19–32
Metabolická kostní choroba	15–42
Biliární litiáza	14–30
Enteropatické artropatie	8–30
Kožní projevy	9–23
NAFLD	9,4–19,3
Nefrolitiáza	5–15
Tromboembolická nemoc	2–4× vyšší riziko
Primární sklerozující cholangitida	1,4–7,5
Oční projevy	2–6
Amyloidóza	pod 1

Upraveno dle Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10: 585–595.

Anémie

Prevalence anémie u IBD se v literatuře pohybuje mezi 6 a 74 % a jedná se o poměrně častou příčinu nespecifických a vleklých obtíží sužujících nemocné (4). Jejími primárními projevy jsou únava, nevýkonnost, slabost, dušnost či pocit palpitace. Intenzita klinické manifestace však dominantně závisí na rychlosti poklesu hemoglobinu a vzhledem k tomu, že u Crohnovy choroby či ulcerózní kolitidy je pokles pozvolný, je řada pacientů na tento stav postupně adaptována a typické klinické vyjádření u nich postrádáme.

Základními typy anémie jsou anémie sideropenická, chronických chorob či jejich kombinace. Ostatní typy anémií se vyskytují vzácněji. Jedná se o makrocytární anémii z nedostatku vitaminu B_{12} a kyseliny listové, kterou typicky nacházíme u nemocných po ileokolické resekci nebo při syndromu bakteriálního přerůstání. S polékovou anémií se setkáváme nejčastěji při terapii thiopuriny či methotrexátem.

Základním patofyziologickým rysem u sideropenické anémie je porucha resorpce železa při chronickém zánětlivém procesu (nebo při deficitu resorpční plochy po resekcích), při které dochází zvýšením hladiny hepcidinu k poruše transportu železa z enterocytů a z makrofágů. Železo tudíž není k dispozici pro krvetvorbu, je snížená hladina erytropoetinu a je zkrácená doba přežívání erytrocytů. Na vzniku sideropenie se mohou podílet i chronické ztráty do GIT, např. krvácením při aktivní kolitidě. Prevalence samotné sideropenie je udávána mezi 36 a 90 % (4). U anémie chronických chorob sehrává svou roli samotný zánět a jeho mediátory, které spolu vedou k poruše metabolismu železa a indukují poruchu erytropoézy.

Terapie spočívá v úpravě vyvolávající příčiny, tedy v léčbě IBD, úpravě sideropenie preparáty železa (Tab. 2) či substituci vitaminu B12 či foláty, ev. změně léčby při polékové anémii. Při výrazné anémii s vyjádřeným anemickým syndromem je možná i terapie krevními převody (4).

Metabolická kostní nemoc

Sekundární osteoporóza je spojena s vysokou mírou morbidity a je rizikovým faktorem pro vznik zlomenin. U pacientů s IBD je pozorován zvýšený výskyt osteopenie a osteoporózy s prevalencí 18–42 % (5). Její etiologie je multifaktoriální a zahrnuje především terapii kortikosteroidy, malabsorpci po chirurgických výkonech nebo při rozsáhlém postižení střevní sliznice, méně často se uplatňuje hypogonadismus, genetické faktory a nesprávná životospráva. Negativní vliv na kostní tkáň má i samotná zánětlivá složka onemocnění vedoucí k cytokinové dysbalanci, která negativně ovlivňuje osteogenezi a osteoblastickou aktivitu (5). Na rozvoj metabolických kostních nemocí má vliv i karence vitaminů a stopových prvků. Vitamin K je důležitý kofaktor karboxylace kostních sialoproteinů. U pacientů s IBD léčených širokospektrálními antibiotiky, jako je metronidazol a ciprofloxacin, dochází k redukci přirozené střevní mikroflóry, která produkuje 60 % vitaminu K, co vede k jeho deficitu (7). Další faktor vzniku osteoporózy je deficit vápníku a vitaminu D. Resekční výkony na tenkém střevě mohou vést k steatorei. Již odstranění 6 cm terminálního ilea má vliv na vstřebávání žlučových solí a trávení tuků (8). Malabsorpce vápníku, fosforu a hořčíku se také rozvíjí při současném postižení ledvin, která souvisí s poruchou sekundární hydroxylace vitaminu D. U 15 % pacientů je popisována asociace s laktózovou intolerancí, kdy pro následné vyloučení mléčných výrobků dochází k významnému snížení přísunu vápníku (8).

Hustota kostního minerálu se hodnotí denzitometrií (DXA) a její provedení je indikováno, pokud u pacienta zaznamenáme víc než 2 rizikové faktory z následujících: věk nad 70 let, BMI pod 20, léčba steroidy a/nebo přetrvávající aktivita onemocnění (5). Samotné glukokortikoidy zvyšují dvojnásobně riziko fraktur krčku stehenní kosti a 4,5násobně riziko vertebrálních fraktur. Riziko osteoporózy narůstá s velikostí dávky a délkou terapie. Po půl roce medikace dosahuje riziko osteoporózy až na 50 %. Proto se doporučuje provedení DXA na počátku a po půl roce léčby (5).

Terapie zahrnuje kombinaci základních preventivních opatření: přestat kouřit, nepít alkoholické nebo slazené nápoje, adekvátní po-

hybová aktivita (6). Dále se doporučuje minimalizovat terapii steroidy a při jejich nasazení substituce vitaminem D 400–800 IU/d) a kalciem (1000 mg/den). Je vhodné suplementovat mikronutrienty selen a zinek. V recentních studiích se uvádí příznivý efekt vitaminu K_2 na aktivaci proteinů a pro jeho antioxidační účinky (6).

Onemocnění ledvin a močových cest

Choroby ledvin a močových cest se jako projev či komplikace základního onemocnění vyskytují u 4–23 % pacientů s IBD (9). Na jejich vzniku se podílí celá řada mechanismů, zejména aktivita střevního zánětu cestou společného imunopatologického mechanismu, vliv genetických faktorů a systémové dysregulace imunitního systému, která může vést k rozvoji dalších, na IBD nezávislých, autoimunitních onemocnění, dále ukládání cirkulujících imunokomplexů s rizikem rozvoje glomerulonefritid či tubulointersticiálních nefritid (TIN) a v neposlední řadě též chorobné procesy na podkladě metabolických či anatomických změn vzniklých v důsledku choroby samotné či její léčby. Močový systém může být postižen v kterékoli etáži, nejčastěji však v oblasti ledvin. Zde se vyskytuje onemocnění kalichopánvičkového systému (nejčastěji při litiáze) a parenchymu (změny tubulointerstiální i glomerulů) (10). Riziko morbidity a ev. i mortality při renálních chorobách u IBD pacientů není zanedbatelné, je tedy vhodné pravidelné sledování renálních funkcí, popřípadě provedení sonografického vyšetření ledvin. V případě přetrvávající renální insuficience, proteinurie či hematurie, a to i po vysazení nefrotoxické léčby, by měla být zvážena biopsie ledvin (9).

Urolitiáza, zejména nefrolitiáza, je nejčastější komplikací IBD v močovém systému. Prevalence litiázy u IBD pacientů je 12–28 %, vyšší je zejména u pacientů po rozsáhlejších střevních resekcích a u pacientů s Crohnovou chorobou (11). Recidivy litiázy jsou velmi časté, za 10 let se vyskytují u 50–80 % případů (10) a mohou vést k rozvoji chronické renální insuficience. Tvorba litiázy je podmíněna kombinací několika faktorů. Jedná se o zvýšenou koncentraci lithogenních substancí v moči, vhodné fyzikální a chemické podmínky, např. pH moči a přítomnost urátových krystalů jako krystalizačních jader a snížení účinnosti antilithogenních mechanismů, např. snížená hladina magnezia či citrátů v moči (12). Ledvinové kameny u IBD pacientů se nejčastěji skládají z oxalátu vápenatého, běžná je i litiáza urátová, jiné složení, jako např. u dětských pacientů obvyklejší kalcium-fosfátová litiáza či příměs buněčného detritu, je méně časté. Oxalátová litiáza je typická pro pacienty s CD s ileokolickým postižením a po ileokolické resekci, u kterých dochází k malabsorpci žlučových a mastných kyselin. Změny střevního mikrobiomu jsou provázeny zvýšením střevní permeability a snížením počtu oxaláty metabolizujících bakterií, jako např. *Oxalobacter formingens*. Tento stav vede ke zvýšené resorpci oxalátů ze střeva s následnou hyperoxalurií. V kombinaci s nižším obsahem moči při ztrátách tekutin a při ztrátách magnezia při průjmech je dosaženo vhodných podmínek pro tvorbu litiázy (9).

Prevence urolitiázy se odvíjí od typu konkrementů a vyvolávajících vlivů. Oxalátová litiáza vyžaduje adekvátní léčbu IBD, úpravu dietních návyků s redukcí přijmu oxalátů a tuku a ev. zvýšení příjmu vápníku a citrátů. U pacientů s postižením ilea je možné i použití cholestyraminu. U kalciových kamenů je třeba pátrat po případné hyperparathyreóze, vzácnější příčinou může být sarkoidóza, kostní metastázy atd. Při urátových kamenech je třeba korigovat hyperurikosurii, a to dietou, ev. v kombinaci s alopurinolem. Zvýšenou hladinu kyseliny močové v moči je třeba vyloučit i u jiných typů litiázy, neboť její krystalky mohou sloužit jako krystalizační jádra usnadňující lithogenezi (10). Kameny struvitové vznikají při infekcích močových cest, základem prevence je tedy důsledná prevence těchto infekcí a urologická dispenzarizace.

Tromboembolická nemoc

IBD jsou chronická zánětlivá onemocnění s potenciálním hyperkoagulačním stavem a vyšším výskytem systémových tromboembolických příhod než v běžné populaci. Příčiny jsou rozmanité. Patří mezi ně získané protrombotické faktory, jako je zánět, imobilizace, rozsah onemocnění tlustého střeva, chirurgický zákrok, centrální venózní katétry, kortikosteroidy a kouření (13). Na druhé straně mohou být tromboembolické komplikace u IBD spojeny s koagulačními abnormalitami, zejména zvýšeným počtem krevních destiček a hladiny faktorů V a VIII

Tab. 2. *Terapie sideropenické anémie*

Forma podání	Účinná látka	Indikace a výhody	Nevýhody a rizika	Podávání
Perorální	Ferosulfát	Vhodné pro lehčí sideropenickou anémii	Častá GIT intolerance – zácpa, průjem	100–200mg železa denně v 1–2 denních dávkách, nalačno
	Polymaltosum ferricum	Levnější varianta	Černé zabarvení stolice, nutnost vysadit před endoskopií	Zapíjet vodou, minerálkou či pomerančovým džusem
	Ferofumarát	Bezpečnost		Nezapíjet kávou, čajem, mlékem – zhoršené vstřebávání
	Hemové železo			
Parenterální	Železitá karboxymaltóza	Rezistence na perorální železo	Lokální reakce – iritace žíly	150–200mg Fe*** zvýší Hb o 10g/l, dále vhodné přidat 500 mg jako zásobní železo
	Glukonát sodnoželezitý	Sideropenie u aktivního IBD	Hypotenze, slabost, cefalea, nauzea, urtikaria, anafylaktoidní reakce	Maximální denní dávka je 100mg Fe*** pro glukonát či sacharózu
	Železitá sacharóza	Hlubší anémie (Hb < 100g/l)	Vyšší cena	U karboxymaltózy možno podat až 1 000 mg 1× týdně v infuzi nebo 500 mg v bolusu
		Stavy po resekci žaludku a tenkého střeva		

Upraveno dle Čermák J. Léčba anémie a nedostatku železa z pohledu hematologa. Kardiol Rev Int Med 2014, 16(5): 359–363.
Hrdlička L, Kohout P, Liberda M, et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. Gastroent Hepatol 2012; 66(4): 280–285.

a hladiny fibrinogenu a se sníženou hladinou antitrombinu III, což může zvýšit riziko trombózy (14).

Venózní tromboembolismus je častější než arteriální a u většiny pacientů s IBD nebyl jednoznačně prokázán predisponující faktor vzniku trombózy jiný než samotné IBD (15). Riziková je léčba systémovými kortikosteroidy a je doporučeno všem hospitalizovaným pacientům s IBD podávat preventivní dávku nízkomolekulárního heparinu pro tromboprofylaxi (15).

Cholecystolitiáza

Také cholecystolitiáza se častěji vyskytuje u pacientů s IBD (asi 10 %) než v běžné populaci (7 %). Převážně jsou postiženi pacienti s CD (při postižení střeva v ileokolické lokalizaci). Rizikovými faktory jsou ženské pohlaví, vyšší věk a předchozí operační výkony (hlavně ileocékální resekce). Mezi hlavní patofyziologické pochody vzniku litiázy patří malabsorpce a deplece žlučových kyselin v ileu, kdy dochází k poruše enterohepatální cirkulace žluči způsobené zánětem nebo ileostomií, což může jedince předurčovat k rozvoji cholesterolových litů (16). Dále neabsorbované žlučové kyseliny solubilizují bilirubin v tlustém střevě, což zvyšuje riziko tvorby pigmentových kamenů, dysmikrobióza a dysmotilita žlučníku pacientů s IBD může vést k dysmetabolismu žlučových kyselin, a tím zvýšit riziko vzniku cholelitiázy (17). Cholecystolitiáza u pacientů s IBD je ve většině případů asymptomatická, nicméně je zde vyšší riziko jejího komplikovaného průběhu (18). Primární prevencí je minimalizace počtu relapsů a hospitalizací, redukce parenterální výživy, která se může podílet na vzniku sludge žlučníku (19). V případě asymptomatického nálezu kamenů žlučníku není terapie potřebná. Při vzniku cholecystitidy nebo jiných komplikací je indikovaná cholecystektomie.

Nealkoholická jaterní steatóza

Mezi nejčastější jaterní komplikace patří nealkoholická steatóza jater (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Vyskytuje se u pacientů s IBD s prevalencí do 50 % (20). Je charakterizována steatotickým postižením jaterního parenchymu. Konečné potvrzení diagnózy je na základě zobrazovací metody (ultrasonografie břicha, fibroscan) nebo biopsie. Důležité je vyloučení sekundárního postižení např. alkoholem a léky. Rizikové faktory pro její vznik jsou obezita, inzulinová rezistence, diabetes a hypertriglyceridemie. Její etiologie u IBD není zcela objasněna. Kromě metabolického syndromu přispívají k patogenezi onemocněni, specifické rizikové faktory IBD, jako chronická a dlouhotrvající malnutrice, aktivita střevního zánětu, změny střevní mikrobioty, expozice steroidům a hepatotoxickým lékům (18). Pacienti s pozdní manifestací a dlouhým trváním IBD měli vyšší riziko vzniku NAFLD. Steatóza jater může časem progredovat do fibrózy, a nakonec do cirhózy. Základem terapie je adekvátní léčba IBD s navozením remise, režimová opatření. Při steatohepatitidě je možno použít vitamin E, kyselinu ursodeoxycholovou nebo obeticholovou při rezistenci na léčbu.

Amyloidóza (AA sekundární amyloidóza)

Amyloidóza je patologickým stavem, při kterém dochází ke změně struktury proteinů, které se následně hromadí zejména v extracelulárních prostorech orgánů.

Tradiční klasifikace rozlišuje primární amyloidózou, která probíhá v kontextu monoklonální gamapatie, produkující lehké řetězce imunoglobulinu a sekundární amyloidózu AA, která vzniká jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění. Dochází k depozici amyloidových fibril odvozených od sérového amyloidového proteinu A (SAA) (21). Daný reaktivní protein vzniká v důsledku chronického zánětlivého nebo infekčního onemocnění. Crohnova choroba je čtvrtou nejčastější příčinou sekundární amyloidózy po revmatoidní artritidě, juvenilní revmatoidní artritidě a ankylozující spondylitidě. Její výskyt je méně než 1 % pacientů, častější při CD jako u UC (0,9–3 % proti 0,07 %) (22). Výskyt amyloidózy je 4,4× častější při postižení tlustého střeva. Dle recentních studií se zdá, že není korelace mezi extraintestinálními projevy a vznikem amyloidózy. Nejčastějším místem ukládání fibril SAA jsou ledviny a srdce.

Jaterní amyloidóza je vzácné onemocnění, které se může projevovat asymptomatickou hepatomegalií s negativním laboratorním nálezem. Vyskytuje se u pacientů s CD v 0,9 procentech. K diagnóze je nutná biopsie jater a její léčba je kontrola základního onemocnění. Tím se snižuje uvolňování sérového amyloidu A v reaktivní fázi. Dále k terapie možno použít kolchicin, budesonid a infliximab. Domníváme, že tím dochází nejen k snížení syntézy prekurzorů, ale i depozit amyloidu (18).

Amyloidóza ledvin způsobuje renální insuficienci s proteinurií, mnohdy až s nefrotickým syndromem. Terapie spočívá v kontrole základního zánětlivého procesu, používají se i imunosupresiva a biologika, nicméně jejich účinnost není zatím spolehlivě prokázána. V případě progrese do terminálního renálního selhání, ke kterému dochází až v 68 % případů, je nutná náhrada funkce ledvin, ideálně transplantace. Riziko rekurence amyloidózy ve štěpu pravděpodobně není vysoké (23).

Závěr

Idiopatické střevní záněty jsou chronická zánětlivá onemocnění postihující primárně gastrointestinální trakt, mají ale dopad na celý organismus a mimostřevní manifestace a komplikace jsou toho důkazem. Mnoho z nich sdílí společné patofyziologické mechanismy s IBD a souvisí s jejich aktivitou, nicméně další jsou na aktivitě nezávislé, vznikají následkem anatomických či metabolických změn chorobou způsobených, popř. se jedná o komplikace léčby. Základem léčby je nejen dostatečná terapie IBD, u mimostřevních komplikací je často nutný multioborový přístup. Vzhledem k tomu, že mnohdy mohou mít mimostřevní projevy zásadnější vliv na morbiditu pacienta než samotné IBD, je nutné na ně pomýšlet, včas je rozpoznat a adekvátně léčit.

LITERATURA

1. Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsoletto AM et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. J Gastroenterol Dig Dis 2018; 3(1): 4–11.
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(8): 1982–1992.
3. Zbořil V a kol. Idiopatické střevní záněty. Praha: Mladá fronta, 2018.
4. Hrdlička L, Kohout P, Liberda M et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. Gastroent Hepatol 2012; 66(4): 280–285.
5. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol. 2004 Mar; 38(3): 218–224.
6. Fojtík P, Urban O, Falt P, Novosad P. Výživa a sekundární osteoporóza, Interní Med. 2009; 11(12): 561–568.
7. Conly JM, Stein K, Worobetz L et al. The contribution of vitamin K2 (menaquinones), produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. Am J Gastroenterol 1994; 89: 915–923.

8. Buchman, A. Metabolic Bone Disease and Inflammatory Bowel Disease, American Journal of Gastroenterology: June 2007 – Volume 102 - Issue - p 49-55.
9. Ambruzs JM, Larsen CP. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. Rheum Dis Clin North Am 2018; 44(4): 699–714.
10. Teplan V, Honsová E, Lukáš M Renální onemocnění pacientů s idiopatickými střevními záněty. Gastroent Hepatol 2020; 74(3): 256–266.
11. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. J Crohns Colitis 2016; 10(2): 226–235.
12. Katsanos K, Tsianos EV. The kidneys in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol 2002; 15(1): 41–52.
13. Maconi G, Bolzacchini E, Dell'Era A et al. Portal vein thrombosis in inflammatory bowel diseases: A single-center case series, Journal of Crohn's and Colitis, 2012; 6(3): 362–367.
14. Sinagra E, Aragona E, Romano C et. al. The Role of Portal Vein Thrombosis in the Clinical Course of Inflammatory Bowel Diseases: Report on Three Cases and Review of the Literature, Gastroenterology Research and Practice, 2012, 7 pages.
15. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2006; 12(30): 4819–4831.
16. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2018 Mar 14; 15(3): 513.
17. Duboc H, Rajca S, Rainteau D et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. Gut. 2013; 62: 531–539.
18. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. Gastroenterology Res. 2018; 11(2): 83–94.
19. Sturdik I, Krajcovicova A, Jalali Y et al. Pathophysiology and Risk Factors for Cholelithiasis in Patients with Crohn's Disease, Physiol. 68 (2): S173–S1821.
20. Bessissow T, Le NH, Rollet K, et al. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel, DiS. 2016; 22 (8): 1937–1944.
21. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. Autoimmun Rev., 2012; 12(1): 14–17.
22. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA et al. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. Ann Gastroenterol. 2017; 30(5): 504–511.
23. Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. Dig Dis Sci 2013; 58(6): 1689–1697.

Víte, že v našich odborných časopisech už vyšla spousta recenzovaných článků o covidu-19?

Akutní infekce horních cest dýchacích a jejich management / Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých / Mohou sérologické metody pomoci při diagnostice COVID-19 v případě opakované falešné negativity výsledku PCR testu? / Nejčastější chyby při používání osobních ochranných pomůcek / Koagulopatie asociovaná s onemocněním COVID-19 / Etické konotace léčby onemocnění covid-19 / Molekula erdostein společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s COVID-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteinu / Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia COVID-19: aké máme dôkazy? / Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená tromboprofylaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? …

www.solen.cz →

Jde o zásadní téma přesahující jednotlivé lékařské specializace, a proto jsme články shromáždili pěkně pohromadě na jednom místě, abyste o žádný důležitý text nepřišli.

Aktuální pohled na možnosti diagnostiky a léčby diabetu typu LADA

Jana Urbanová[1], Ludmila Brunerová[1], Jana Malinovská[2], Barbora Pelechová[2], Ludmila Koberová[2], Jan Brož[2]

[1]Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha
[2]Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK, Praha

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) je typ autoimunitního diabetu vznikající v dospělém věku. V porovnání s diabetes mellitus 1. typu je LADA charakterizován nižší intenzitou autoimunitního procesu, pozvolnějším rozvojem a progresí a spíše mírnou hyperglykemií v době manifestace. Objevuje se v dospělém věku (> 30 let), pacienti jsou obvykle bez výrazněji vyjádřených známek metabolického syndromu, inzulinové rezistence či obezity. Přesto, zejména je-li diagnostikován ve vyšším věku, může být mylně klasifikován jako diabetes mellitus 2. typu, a to i proto, že ho lze většinou úspěšně léčit neinzulinovými antidiabetiky po dobu nejméně 6 měsíců od diagnostiky. V léčbě LADA je doporučena časná iniciace inzulinoterapie, u pacientů s výraznější inzulinovou rezistencí v kombinaci s metforminem. Klinické studie naznačují také efektivitu preparátů umožňujících prodloužení životnosti reziduálních β-buněk, např. inkretinů.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diagnostika, GADA, LADA, léčba.

Current view of diagnosis and treatment of latent autoimmune diabetes in adults

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) is an autoimmune disease arising at adulthood. LADA is characterized by a less intensive autoimmune process, slower progression and a mild metabolic decompensation at onset compared with young-onset type 1 diabetes mellitus. The onset of LADA is usually in non-obese patients over 30, without prominent features of metabolic syndrome and insulin resistance. Nevertheless it may be falsely classified as type 2 diabetes, especially, when diagnosed in older age and for the possibility of non-insulin treatment for at least 6 months after diagnosis. LADA is treated early with insulin and combined with metformin in patients with a higher level of insulin resistance. Clinical studies suggested also effectivity of other oral antidiabetics enabling preservation of residual β-cell function, such as particularly incretines.

Key words: diabetes mellitus, diagnosis, GADA, LADA, therapy.

Úvod

LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) představuje klinicky heterogenní onemocnění s variabilní úrovní autoimunitní destrukce β-buněk, různorodou přítomností specifických ostrůvkových autoprotilátek a různým stupněm inzulinové rezistence (1). Sdílí tak řadu klinických a metabolických znaků jak s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), tak s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) (1). Odlišení LADA od těchto dvou základních typů diabetes mellitus, včetně specifického typu diabetu vznikajícího v časné dospělosti – MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) (2, 3), je v klinické praxi podstatné zejména pro možnost lepší predikce průběhu a prognózy choroby a přesnější individualizace léčby. LADA však bývá mylně zaměněn nejčastěji za DM2T, zejména manifestuje-li se v pozdějším věku a následně je pak i léčen perorálními antidiabetiky, přestože za optimálnější léčbu je obecně považováno časné nasazení inzulinu, jež zároveň prodlužuje životnost reziduálních β-buněk (4).

V tomto článku shrnujeme současné diagnostické postupy a terapeutické možnosti spojené s diabetem typu LADA.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jana Urbanová, Ph.D., urbja@seznam.cz
Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha
Ruská 87, 100 00 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 97–102
Článek přijat redakcí: 3. 9. 2020
Článek přijat po recenzích: 12. 1. 2021

LADA

Definice

Jednotná definice LADA dosud neexistuje a její přesné znění zůstává předmětem diskuzí. Diagnóza se však nejčastěji opírá o splnění následujících tří kritérií: a) věk v době vzniku diabetu nad 30 (až 35) let, b) přítomnost alespoň jedné ze specifických ostrůvkových autoprotilátek (např. proti dekarboxyláze kyseliny glutamové – GADA, proti tyrozinové fosfatáze 2 – IA2A, proti zinkovému transportéru typu 8 – ZnT8A), a c) možnost úspěšné neinzulinové léčby alespoň šest (až dvanáct) měsíců od diagnostiky (1, 4).

Epidemiologie

Aktuálně se odhaduje, že LADA může být příčinou diabetu u 2–12 % dospělých diabetiků (5). Výsledky epidemiologických studií sledujících frekvenci výskytu LADA mezi pacienty s ostatními typy diabetu se liší mezi jednotlivými zeměmi a populacemi, pravděpodobně i vlivem odlišného studijního designu a vstupních kritérií (1, 6). V multicentrických studiích provedených v Evropě, Asii a Severní Americe bylo zjištěno, že 4 % až 14 % pacientů s diagnózou DM2T má přítomné ostrůvkové autoprotilátky asociované s DM1T (1). Výskyt LADA se zdá být častější v Evropě než v jiných oblastech světa, včetně Asie (4). Evropská multicentrická studie hodnotící 6 000 pacientů se vznikem diabetu v dospělém věku nalezla celkovou frekvenci ostrůvkových autoprotilátek u 9,7 % jedinců s DM2T, s rozdíly mezi pacienty žijícími v severní a jižní Evropě pohybujícími se mezi 4 a 10 % (1, 7), kdy prevalence LADA mezi pacienty s DM2T je nejvyšší v severských zemích, zatímco v Itálii nejnižší (7). Data z ČR dosud k dispozici nejsou. Multicentrická studie provedená v Číně prokázala přítomnost ostrůvkových autoprotilátek u 5,9 % dospělých diabetiků 2. typu (8).

Mezi etniky byla prokázána vyšší prevalence u kavkazského etnika než u Afroameričanů, Hispánců či Arabů (1, 2).

Etiopatogeneze

Doposud provedené studie jasně prokazují podobnost genetického pozadí mezi LADA a DM1T v rámci vysoce rizikových variant v HLA oblasti. Zároveň studie sledující vliv faktorů životního prostředí poukazují na to, že LADA a DM2T mají společných několik (environmentálních) rizikových faktorů ovlivňujících inzulinovou senzitivitu, jako je nadváha, fyzická inaktivita, kouření a protektivní vliv umírněné konzumace alkoholu. Z tohoto lze vyvodit, že klíčovou roli v patogenezi LADA mohou hrát jak inzulinová rezistence, tak i inzulinová deficience (způsobená autoimunitní destrukcí β-buněk). Na základě současných znalostí je možné usuzovat, že v prvním kroku dochází k rozvoji (geneticky spuštěné) autoimunity, která pomalu (během několika let) ničí β-buňky a omezuje produkci inzulinu; ve druhém kroku expozice nezdravých faktorů životního stylu vede k inzulinové rezistenci a zvýšeným nárokům na inzulinovou sekreci. Jakmile β-buňky nejsou schopny vyhovět zvýšeným nárokům na sekreci inzulinu, dochází k vzestupu glykemie a manifestaci diabetu – LADA (4).

Klinické charakteristiky

LADA je charakteristický velkou fenotypovou heterogenitou, spojenou s různými stupni přítomné β-buněčné dysfunkce a inzulinové rezistence. V závislosti na závažnosti imunitní a metabolické dysfunkce tak LADA sdílí v různé míře některé klinické a metabolické znaky jak s DM1T, tak i s DM2T (1). LADA má podobně jako DM2T pozvolný nástup, manifestuje se obvykle mírnou hyperglykemií (bez ketoacidózy) u dospělých pacientů (typicky starších 30 let), kteří mají podobně jako diabetici 1. typu normální (ale

Tab. 1. *Základní charakteristiky LADA, DM1T a DM2T*

	Diabetes mellitus 1. typu	LADA	Diabetes mellitus 2. typu
Věk v době diagnózy	Dětství, dospívání, nepříliš často v dospělosti	> 30 let	Dospělost, zřídka v dětství či dospívání
Body mass index	V normě (< 25 kg/m^2) či pod normou (< 18 kg/m^2)	V normě či nadváha (> 25 kg/m^2), vzácně obezita	Nadváha (> 25 kg/m^2) či obezita (> 30 kg/m^2)
Rodinná anamnéza	Negativní/pozitivní	Negativní/pozitivní	Často pozitivní
Riziko metabolického syndromu	Minimální	Zvýšené	Výrazně vysoké
Nástup onemocnění	Akutní	Subklinický, zřídka akutní	Pomalý, subklinický/tichý (asymptomatický)
Riziko akutních komplikací v době diagnostiky	Nízké	Nízké	Mírně zvýšené
Ketóza	Častá	Vzácná	Vzácná
Autoimunita (autoprotilátky)	Přítomna, významně zvýšena	Přítomna, významně/lehce zvýšena	Chybí
Inzulinová rezistence	Nepřítomna (vzácně zvýšena)	Normální či mírně zvýšena	Výrazně zvýšena
Produkce inzulinu, hladina C-peptidu v době diagnózy	Výrazně snížena, až nedetekovatelná hladina C-peptidu	Snížena, ale stále měřitelná	Normální nebo zýšená
Funkce β-buněk	Ztráta funkce	Snížená	Zvýšená či normální
Riziko chronických komplikací v době diagnózy	Prakticky nulové	Nízké	Vysoké
Závislost na léčbě inzulinem	Od počátku onemocnění	Po více než 6 měsících od diagnózy (i několika letech)	Bez závislosti nebo až řadu let po diagnóze
Kardiovaskulární riziko	Zvýšené	Zvýšené	Zvýšené
Lipidogram	Normální	Normální až hypertriglyceridemie	Často hypertriglyceridemie, nízký HDL, malé denzní LDL částice
Anamnéza autoimunitních chorob	Často pozitivní	Často pozitivní	Negativní (bez korelace)

Upraveno podle (1,6): Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinol Metab (Seoul). 2018; 33(2): 147–159. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(11): 674–686.

Stadamet

metformin

GLYKÉMIE POD KONTROLOU

- Biguanid, který zvyšuje senzitivitu tkání na inzulín[1]
- Nezvyšuje sekreci inzulínu, nezpůsobuje hypoglykémii
- Má neutrální vliv na hmotnost – je vhodný pro pacienty s nadváhou
- Metformin je prověřený základ léčby diabetes mellitus II. typu v monoterapii nebo v kombinaci
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Stadamet 500, Stadamet 850, Stadamet 1000, potahované tablety

Indikační skupina: antidiabetika, biguanidy. Složení/ účinná látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg, 850 mg nebo 1000 mg. **Indikace:** Diabetes mellitus 2.typu dospělých a dětí od 10 let, který nemůže být dostatečně kontrolován dietními opatřeními a cvičením, a to zvláště u obézních pacientů. Lze užívat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2.typu, léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se obvykle zahajuje postupným zvyšováním dávky při použití počáteční dávky 500 mg až 850 mg metformin-hydrochloridu 2× až 3× denně. Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie.Maximální doporučená dávka jsou 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách. Tablety se polykají celé, během jídla či po jídle. Stadamet 1000 potahované tablety lze půlit. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, jakýkoli typ akutní metabolické acidózy, diabetické prekoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok, onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Interakce:** Hladina glykemie může být zvýšena při současném použití těchto přípravků: inzulín, antidiabetické přípravky (sulfonylmočovina, akarbóza), nesteroidní protizánětlivé látky (salicyláty nebo pyrazolonové deriváty), inhibitory MAO, oxytetracyklin, ACE inhibitory, fibráty, cyklofosfamid a látky typu cyklofosfamidu tak, že může dojít k hypoglykemickým epizodám. Chronické použití betablokátorů nebo sympatolytických přípravků jako klonidin, reserpin a guanethidin může snížit glykémii, ale větší klinický význam má snížení hormonální a nervové kontraregulace při hypoglykemii spolu s poruchou vnímání známek hypoglykémie. Léky, které prodlužují vylučování metforminu, např. cimetidin, zvyšují riziko laktátové acidózy. Hladinu glykémie snižující účinek metforminu může být snížen při současném použití těchto přípravků: glukokortikoidy, adrenalin a jiná sympatomimetika, kombinované přípravky obsahující estrogeny a progesteron, perorální antikoncepce, glukagon, thyreoidální hormony, thiazidová a kličková diuretika, diazoxid, fenothiazinové deriváty, nikotináty. V případě počátku nebo ukončení léčby u pacientů, kteří užívají kumarinová antikoagulancia, musí být srážení krve pečlivě monitorováno. Akutní nebo chronické užívání alkoholu může zvýšit hypoglykemický nebo laktacidemický účinek metforminu. **Nežádoucí účinky:** nejčastější je nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti, nežádoucí účinky spontánně většinou vymizí. **Zvláštní upozornění:** Laktacidemická acidóza je vzácná, ale závažná metabolická komplikace, vyvolaná kumulací užívaného metforminu. Převážně byl hlášen její výskyt u diabetických pacientů se závažným poškozením ledvin. Podání jodových kontrastních látek i.v. v radiologii může vést k renální insuficienci. Metformin by měl být vysazen před nebo během podání jodových kontrastních látek a následně podán až za 48 hodin a po kontrole a normalizaci stavu ledvinných funkcí. Užívání metforminu je třeba přerušit 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Léčba metforminem nesmí pokračovat dříve než po 48 hodinách po výkonu nebo zahájení perorálního příjmu potravy a pouze tehdy, pokud byla zjištěna normální funkce ledvin. **Těhotenství a kojení:** Pokud žena plánuje otěhotnět nebo pokud již těhotná je, je doporučeno diabetes neléčit metforminem, ale inzulínem. Kojení není doporučeno během léčby metforminem. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. Velikost balení na trhu: 60, 120 potahovaných tablet. **Registrační čísla:** Stadamet 500 potahované tablety: 18/145/03-C, Stadamet 850 potahované tablety: 18/146/03-C, Stadamet 1000 potahované tablety: 18/246/05-C. **Datum revize textu SPC:** Stadamet 500,850 potahované tablety: 24. 3. 2017, Stadamet 1000 potahované tablety: 10. 10. 2018.

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

Literatura: 1. MUDr. Pavlína Piťhová. Interní Medicína.2008;10(11):494–497.

01/21

STADA

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5 – Stodůlky, Tel.: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

i do pásma nadváhy zvýšený) BMI, obvykle bez markantněji vyjádřených známek metabolického syndromu (6). Metabolický syndrom a jeho komponenty (arteriální hypertenze, dyslipidemie, zvýšený poměr pas-boky) je u pacientů s LADA méně častý než u diabetiků 2. typu (jak kavkazského, tak nekavkazského původu), nicméně častější než u klasických pacientů s DM1T (1). Inzulinová rezistence nebývá u LADA tak vyjádřená jako u DM2T, zřejmě v souvislosti s rozdílným BMI (4), resp. mírou abdominální obezity.

Přítomnost autoprotilátek proti ostrůvkovým antigenům

Stejně jako u DM1T mohou být i u LADA pozitivní všechny ostrůvkové autoprotilátky. Zdaleka nejčastěji (90 % případů) jsou však přítomny GADA, typické pro autoimunitní diabetes vznikající v dospělosti, zbývající (10 %), tedy IA2A a ZnT8A, bývají pozitivní jen u malého procenta pacientů (4, 9), jelikož jejich výskyt je častější mezi dětskou populací (4). V jedné ze studií mělo z testovaných pacientů s LADA 68,6 % pozitivní pouze GADA, 5 % pouze IA2A a 2,3 % pozitivní jen ZnT8A, alespoň 2 protilátky byly přítomny u 24,1 % pacientů (7). Studie provedená v České republice (n = 59) zjistila, že u většiny vyšetřených pacientů s LADA nejsou ZnT8A přítomny (10).

Z klinického pohledu je důležité, že titr ostrůvkových autoprotilátek (zejména GADA) koreluje s klinickým obrazem LADA (1). Pacienti s vysokou hladinou GADA mají v porovnání s jedinci s nízkým titrem těchto autoprotilátek v době diagnózy nižší věk a podobné charakteristiky jako pacienti s DM1T, tj. výraznější znaky inzulinové deficience a těžší autoimunity (nižší hladinu C-peptidu, náchylnost ke ketóze, vyšší riziko progrese do inzulindependence a prevalenci IA2A a autoprotilátek proti tyroidální peroxidáze/anti-TPO, rizikovější HLA profil), a tudíž vyšší glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}), nižší BMI a méně často přítomný metabolický syndrom a jeho komponenty (nižší hladina triglyceridemie) či nižší celkový cholesterol (1, 11). Naopak jedinci s nízkým titrem GADA jsou v porovnání s pacienty z předchozí skupiny méně náchylní ke ketóze, ale bývá u nich častější obezita (vyšší BMI), hypercholesterolemie a metabolický syndrom (včetně arteriální hypertenze, hypertriglyceridémie a kardiovaskulárních chorob), který se u nich vyskytuje stejně často jako u pacientů s DM2T (1, 4, 11).

Klinické charakteristiky LADA mohou také korelovat s konkrétním typem přítomné autoprotilátky. Přítomnost pouze IA2A byla u LADA asociovaná s vyšším BMI a fenotypem podobnějším DM2T (1), zatímco přítomnost IA2A spolu s GADA podobnějším DM1T (12).

Bylo též zjištěno, že i počet přítomných typů ostrůvkových autoprotilátek odpovídá tíži autoimunitního procesu, tedy více autoprotilátek predikuje rychlejší inzulinovou insuficienci (1).

Produkce inzulinu

Hladina C-peptidu bývá v době diagnózy v normálních (nebo nižších, ale stále měřitelných) hodnotách a vykazuje podstatně lepší odpověď na sacharidovou zátěž než u pacientů s DM1T (7). Hodnoty stimulovaného C-peptidu během tolerančního testu se smíšeným jídlem (mixed-meal tolerance test) jsou většinou ve všech časových bodech vyšší u LADA než u klasického DM1T (1). Zachovalá produkce inzulinu v době diagnózy většinou umožňuje alespoň na nějakou dobu diabetes úspěšně léčit perorálními antidiabetiky.

Progrese inzulinové deficience je v porovnání s diabetiky 2. typu podstatně rychlejší (4). Nutnost podávání inzulinu se objevuje většinou později než za šest měsíců od diagnózy (13). Podle studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) je u většiny pacientů na počátku diagnostikovaných s DM2T, kteří zároveň mají GADA autoprotilátky, nutné zahájení inzulinoterapie do šesti let (4).

Přítomnost diabetických komplikací

Studií zabývajících se přítomností chronických diabetických komplikací u pacientů s LADA není mnoho a data se navíc liší od typu a struktury studie, jejich výsledky byly recentně shrnuty (1). U pacientů s krátkým trváním LADA (do 5 let) se zdá být přítomnost mikrovaskulárních komplikací (nefropatie a retinopatie) v porovnání s diabetiky 2. typu se stejnou dobou trvání nemoci méně častá, což lze vysvětlit delší expozicí hyperglykemie u DM2T vlivem opožděnější diagnózy, než tomu bývá u LADA. Prevalence nefropatie a retinopatie se u LADA a DM2T trvajících déle než 5 let nelišila. Nicméně neuropatie se zdá být častější u LADA než u DM2T. Kardiovaskulární riziko (riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a celkové mortality) se navzdory štíhlejšímu habitu, „zdravějšímu" lipidogramu a hodnotám krevního tlaku (6) zdá být u LADA podle posledních studií stejné jako u DM2T.

Diagnostika

Optimálně by měl být každý pacient se vznikem diabetu v dospělosti testován na přítomnost specifických ostrůvkových autoprotilátek. V praxi toto bohužel z nejrůznějších důvodů (zejména finančních nákladů) není možné. V současné době se vyšetření autoprotilátek obvykle provádí pouze u dospělých pacientů s normálním nebo nižším BMI, tedy u těch, kde existuje vysoké podezření na LADA. Tím se ale opomíjí řada pacientů s LADA, kteří mají nadváhu nebo jsou obézní (1). V retrospektivní studii porovnávající pacienty s LADA a DM2T byly identifikovány klinické znaky, které jsou v době diagnostiky diabetu signifikantně častěji prokazatelné u pacientů s LADA v porovnání s diabetiky 2. typu: věk v době vzniku diabetu < 50 let, akutní symptomy (polydipsie/polyurie/neúmyslný úbytek na váze), BMI < 25 kg/m^2, osobní a rodinná anamnéza autoimunitní choroby (14). Při prospektivním šetření bylo následně zjištěno, že přítomnost alespoň dvou těchto znaků (tzv. klinické rizikové skóre LADA ≥ 2) při identifikaci pacientů s LADA poskytuje 90% senzitivitu, 71% specificitu a 99% negativní prediktivní hodnotu (14). Na základě výsledků této studie byl navržen diagnostický algoritmus (1), jenž zahrnuje prvně šetření klinických rizikových znaků (klinické rizikové skóre LADA), následně vyšetření C-peptidu a konečně (u pacientů s nezvýšeným C-peptidem) ostrůvkových autoprotilátek (Obr. 1).

Léčba diabetu typu LADA

Specifická doporučení pro léčbu LADA dosud publikována nebyla. Fenotypová heterogenita LADA komplikuje ustanovení jednotného léčebného algoritmu. Pacienti jsou obvykle léčeni podobně jako pacienti s DM2T (zejména jsou-li tak klasifikováni), optimální je však v případě LADA léčbu více individualizovat s ohledem na stupeň inzulinové rezistence a úroveň zbytkové inzulinové sekrece. Cílem léčby LADA je nejen metabolická kontrola onemocnění, ale také snaha o co nejdelší zachování reziduální sekrece β-buněk, jež dále napomáhá kompenzaci

onemocnění a oddálení vzniku chronických diabetických komplikací. Na základě současných poznatků je v léčbě LADA stran medikamentózní léčby doporučena spíše kombinovaná antihyperglykemická léčba, především brzké zahájení léčby inzulinem, které vedle metabolické kontroly přispěje i k prodloužení životnosti β-buněk (6). Největší pozitivní dopad bude mít zřejmě u mladších pacientů s vyššími titry GADA. Léčbu inzulinem by měla doplnit intervence životního stylu (diety a pohybové aktivity), zejména tam, kde má z klinického pohledu jasný význam (přítomnost nadváhy, obezity, inzulinové rezistence), popř. další preparáty ovlivňující míru inzulinové rezistence (metformin) a prezervaci β-buněk (viz dále).

Inzulin

Na základě jednotných dat z randomizovaných kontrolovaných studií je časná iniciace léčby inzulinem (i navzdory částečně zachovalé endogenní sekreci inzulinu) považována za optimální léčbu, s níž je možné snadněji dosáhnout cílové glykemické kompenzace a zároveň dlouhodoběji zachovat vlastní sekreci inzulinu (1).

Bylo prokázáno, že pacienti s vyšším titrem GADA dojdou dříve k inzulinové dependenci (15), naopak pacienti s LADA manifestovaným ve vyšším věku mají nižší riziko inzulinové dependence (12). Obě tyto studie tak nastolily otázku, zda je s ohledem na riziko hypoglykemií nutná časná inzulinizace starších pacientů s nízkými hladinami GADA (6).

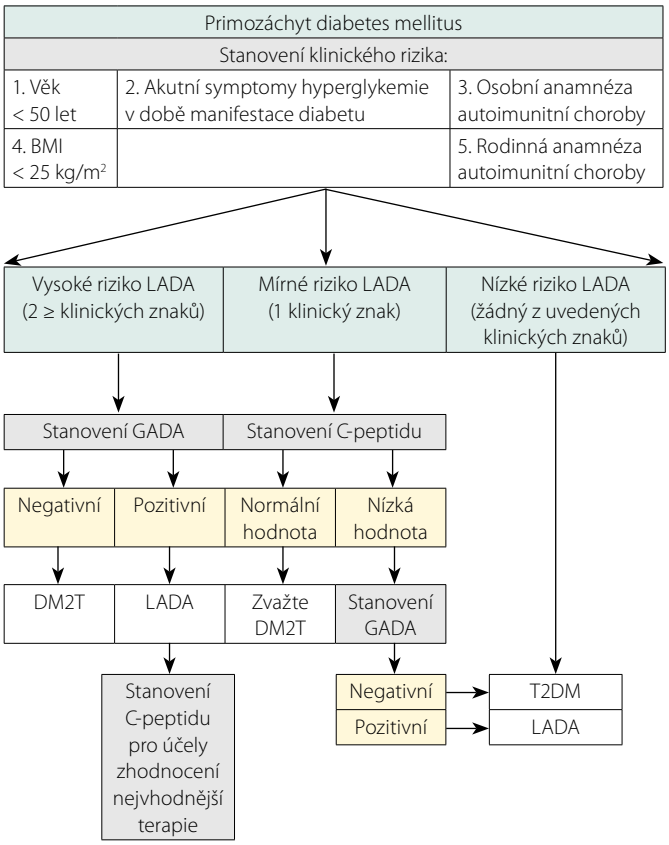
Inzulinové senzitizéry

U pacientů s obezitou a inzulinovou resistencí může být výhodná kombinace inzulinu s metforminem (6). Kontrolované randomizované studie hodnotící účinek samotného metforminu u LADA však k dispozici nejsou (1). Z dalších inzulinových senzitizérů byl u pacientů s LADA zkoumán pouze vliv rosiglitazonu, prokazující potenciální výhody jeho použití pro zachování funkce β-buněk (16). Od jeho užití v léčbě diabetu obecně se však již upustilo pro možné zvýšení kardiovaskulárního rizika (17). Výsledek studie nicméně naznačuje možný pozitivní efekt glitazonů obecně, potencionálně tedy i pioglitazonu.

Deriváty sulfonylurey

Při léčbě deriváty sulfonylurey (SUR) studie prokázaly progresivní úbytek reziduální produkce inzulinu a zhoršování glykemické kompenzace v porovnání s léčbou inzulinem (18, 19). SUR proto v léčbě LADA nejsou doporučovány.

Obr. 1. *Navrhovaný algoritmus diagnostiky LADA*



Upraveno podle (1): Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinol Metab (Seoul). 2018; 33(2): 147–159.

Inkretiny

Větší variabilitu v léčbě LADA by mohly zprostředkovat inkretiny, které v několika málo studiích prokázaly dobrou efektivitu a schopnost uchování β-buněčné funkce, včetně zmírnění inzulitidy (na myších modelech s autoimunitním diabetem) (1). Malá randomizovaná kontrolovaná studie s 30 účastníky prokázala lepší schopnost zachovat funkci β-buněk (měřeno koncentrací C-peptidu) po 12 měsících léčby kombinací sitagliptinu a inzulinu než u kontrolní skupiny léčené pouze inzulinem (20). Také linagliptin dokázal v porovnání s glimepiridem zpomalit pokles C-peptidu u pacientů s LADA během dvouletého sledovacího období (21). Post hoc analýzy pěti randomizovaných placebem kontrolovaných studií prokázaly také u saxagliptinu schopnost zlepšit glykemickou kontrolu a sekreci C-peptidu po 24 týdnech (22).

HLEDÁME LÉKAŘE DO DOMOVŮ SENIORŮ V TĚCHTO LOKALITÁCH:
DS TRUTNOVSKO - 5 H TÝDNĚ
DS PELHŘIMOV - 7 H TÝDNĚ
DS BECHYNĚ (TÁBORSKO) - 8 H TÝDNĚ

VŠEOBECNÝ LÉKAŘ

Nabízíme:
Mzdu 950 Kč čistého/h. Pozice je vhodná pro lékaře/lékařky z oboru interna (a dalších: ARO, VPL apod.).
V případě zájmu Vám pomůžeme s rekvalifikací na atestaci VPL.
Více informací na **www.vseobecnylekar.cz.**

Kontakt: **Mgr. Kateřina Nevanová, 773 545 225, personalni@vseobecnylekar.cz**

Longitudinální observační studie s 610 pacienty s DM2T hodnotící glykemickou odpověď na přidání GLP-1 receptorových agonistů (exenatidu nebo liraglutidu) k běžné léčbě (38 % pacientů bylo léčeno i inzulinem) zjistila, že u podskupiny těchto pacientů s prokázanou přítomností GADA a/nebo IA2A a nízkou hodnotou C-peptidu nalačno (≤ 250 pmol/l) došlo v porovnání se skupinou pacientů bez těchto autoprotilátek a vyšším C-peptidem k nižšímu poklesu HbA_{1c} (23). Zároveň ale tato léčba umožnila redukovat celkovou denní dávku inzulinu v průměru o 17 % (23). Autoři studie proto usoudili, že stran glykemické kompenzace budou pacienti s LADA profitovat z léčby GLP-1 receptorovými agonisty méně než pacienti s DM2T, nicméně mohou těžit z podpory sekrece inzulinu β-buňkami. Efektivita GLP-1 agonistů se ale může lišit mezi jednotlivými preparáty. Post hoc analýzy tří studií léčby GLP-1 receptorovým agonistou dulaglutidem (v porovnání se sitagliptinem, inzulinem glargine a placebem v jednotlivých studiích) u pacientů s DM2T a pozitivitou GADA prokázaly naopak během jednoletého sledovacího období srovnatelnou redukci HbA_{1c} jako u pacientů bez GADA, a také zlepšení β-celulární funkce, bez ovlivnění rizika hypoglykemií (24).

Na základě nejnovějších důkazů tedy mohou být inkretiny (DPP4 inhibitory a někteří GLP-1 receptoroví agonisté) u LADA efektivní jako přídatná léčba k inzulinoterapii, pro udržení reziduální sekreční funkce β-buněk (1).

Závěr

LADA představuje klinicky heterogenní typ diabetes mellitus, zahrnující u jednotlivých pacientů jak různý stupeň inzulinové deficience, odpovídající různé závažnosti autoimunitního procesu, tak i různou míru inzulinové rezistence. S ohledem na dospělý věk, zachovalou endogenní inzulinovou sekreci, možnou přítomnost metabolického syndromu či iniciální úspěšnost léčby perorálními antidiabetiky může být klinická diferenciální diagnostika zejména mezi LADA a DM2T značně komplikovaná. Přitom správná klasifikace typu diabetu umožňuje vedle nasazení optimální léčby také možnost přesnější predikce průběhu onemocnění a rizika vzniku diabetických komplikací nebo cíleného genetického poradenství a gestační péče. Stanovení ostrůvkových autoprotilátek (alespoň GADA, jelikož tyto bývají pozitivní v 90 % případů LADA) u pacientů s diabetem vznikajícím v dospělosti představuje snadný přístup, jak odlišit pacienty s LADA od DM2T. S ohledem na možnou nedostupnost tohoto vyšetření může lékaře na LADA v době diagnostiky upozornit především nižší věk pacientů, nezvýšená (nižší) hladina C-peptidu, popř. absence znaků metabolického syndromu. U již léčených pacientů zařazených mezi DM2T může na LADA upozornit rychlejší progrese onemocnění směrem k inzulinové dependenci, než je u DM2T obvyklé. Odlišení LADA od ostatních typů diabetu je důležité především pro možnost lepší individualizace léčby – především výhody časné iniciace inzulinoterapie (z níž markantně profitují zejména mladší pacienti s vysokými titry GADA) v kombinaci s farmaky umožňujícími prodloužení sekreční funkce β-buněk (tj. protektivním vlivem na β-buňky). Dostupné studie naznačují potenciálně pozitivní účinek gliptinů a některých GLP-1 receptorových agonistů u pacientů s LADA, nicméně jej bude nutné prokázat u širší kohorty pacientů a v delším časovém horizontu. S ohledem na obdobné kardiovaskulární riziko jako u DM2T by měl být přístup k prevenci a léčbě srdečně-cévních chorob u pacientů s LADA stejný jako v případě diabetiků 2. typu.

LITERATURA

1. Pozzilli P, Pieralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. Endocrinol Metab (Seoul). 2018; 33(2): 147–159.
2. Šumník Z, Průhová Š. LADA and MODY: How do we know them? Med. Praxi 2016, 13(1): 26-29.
3. Mojto V. Monogénne formy diabetu mellitu a latentný autoimunitný diabetes u dospelých: Monogenic forms of diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults. Lekársky obzor: HERBA, 2013, 62(9), 346–349.
4. Carlsson S. Etiology and Pathogenesis of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) Compared to Type 2 Diabetes Front. Physiol., 26 March 2019 | https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00320
5. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(12): 4635–4444.
6. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(11): 674–686.
7. Hawa MI, Kolb H, Schloot N et al., Action LADA consortium.Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. Diabetes Care 2013; 36(4): 908–913.
8. Yang Z et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. Diabetes Care 1998; 21: 525–529.
9. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Diabetes Care. 2010; 33: 104–108.
10. Heneberg P, Šimčíková D, Čecháková M et al. Autoantibodies against ZnT8 are rare in Central-European LADA patients and absent in MODY patients, including those positive for other autoantibodies. Journal of Diabetes and its Complications. 2019 Jan; 33(1): 46–52. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018. 10. 004.
11. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 932–938.
12. Maddaloni E, Lessan N, Al Tikriti A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults in the United Arab Emirates: clinical features and factors related to insulin-requirement. PLoS One. 2015; 10: e0131837.
13. Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification. Med Clin North Am. 2015 Jan; 99(1): 1–16
14. Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care. 2006; 29: 970–975.
15. Zampetti S et al. High GADA titer increases the risk of insulin requirement in LADA patients: a 7-year follow-up (NIRAD study 7). Eur J Endocrinol 2014; 171, 697–704.
16. Zhou Z et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). Diabetes Metab Res Rev 2005; 21, 203–208.
17. Scheen AJ. Suspension of the commercialization of sibutramine and rosiglitazone in Europe. Rev Med Liege 2010; 65 (10): 574–579.
18. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T et al. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. Diabetes 1996; 45: 622–626.
19. Maruyama, T. et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2115–2121.
20. Zhao, Y. et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β-cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: E876–E880.
21. Johansen OE, Boehm B, Grill V et al. Beta-cell function in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin vs glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind randomized controlled study. Endocr Rev. 2012; 33(4 Suppl): SUN–LB1.
22. Buzzetti R, Pozzilli P, Frederich R et al. Saxagliptin improves glycaemic control and C-peptide secretion in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 289–296.
23. Jones AG, McDonald TJ, Shields BM et al. for the PRIBA Study Group. Markers of β-Cell Failure Predict Poor Glycemic Response to GLP-1 Receptor Agonist Therapy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2016 Feb; 39(2): 250–257.
24. Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 trials. Diabetes Obes Metab 2018; 20: 1490–1498.

Glukagon v léčbě hypoglykemie – novinky

Jan Brož[1], Jana Malinovská[1], Ludmila Brunerová[2], Jana Urbanová[2]
[1]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2]Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Glukagon je v diabetologii užíván především v léčbě těžké hypoglykemie. Vzhledem k dosavadním technologickým obtížím se zajištěním stability glukagonu v roztoku byla účinná látka obsažená v aktuálně dostupných preparátech ve formě prášku, který se před aplikací nejprve rozpouštěl ve vodném roztoku. S tímto způsobem podání glukagonu byla spojena určitá časová latence a také řada chyb, které často snižovaly skutečné do těla dodané množství glukagonu. Aktuálně se na trhu objevily dvě nové formule glukagonu – jedna v již továrně připraveném stabilním roztoku a druhá určená k nazálnímu podání. Článek shrnuje aktuálně dostupné informace o uvedených preparátech.

Klíčová slova: glukagon, hypoglykemie, terapie, diabetes.

Glucagon in treatment of hypoglycemia – novelties

Glucagon is actually used in the treatment of severe hypoglycemia. Due to technological difficulties with stability in solution, glucagon in currently available preparations was contained in a form of powder, which needs to be first dissolved in the water before application. This particular administration of glucagon was associated with a certain delay and several mistakes that decreased real amount of glucagon injected in the body. Currently two new formulas of glucagon appeared on the market – first as a stable liquid solution, second as a powder for nasal administration. This article summarizes currently available information about these preparations.

Key words: glucagon, hypoglycemia, therapy, diabetes.

Úvod

Tématu hypoglykemie bylo v časopise Vnitřní lékařství v posledních třech letech věnováno několik článků (1–6), proto úvodem jen krátké shrnutí: Hypoglykemie je u diabetes mellitus definována jako koncentrace glukózy v krvi ≤ 3,9 mmol/l. Je spojena především s léčbou inzulinem. U pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je její frekvence přibližně třetinová v porovnání s pacienty s diabetes mellitus 1. typu (DM1T). Dochází k ní však i u pacientů s DM2T léčenými některými typy perorálních antidiabetik, ovšem s podstatně nižší frekvencí než u inzulinové léčby. Hypoglykemie je provázena typickými příznaky (adrenergními a neuroglykopenickými), podle kterých ji pacient rozpozná a následně zaléčí sacharidy. Přibližně u 10–15 % pacientů s DM1T a také u menšího počtu pacientů s DM2T léčených inzulinem je však přítomen syndrom zhoršeného rozpoznávání hypoglykemie, kdy jsou příznaky hypoglykemie vyjádřeny omezeně nebo zcela chybí. Z klinického hlediska rozlišujeme především: a) hypoglykemii klinicky významnou (glykemie < 3 mmol/l), která již bývá spojena s neuroglykopenickými příznaky; b) hypoglykemii mírnou, kterou pacient dobře rozpozná a sám zaléčí perorálním podáním sacharidů; c) hypoglykemii těžkou, spojenou s významným postižením kognitivních funkcí (různým stupněm poruchy vědomí) a nutností pomoci druhou osobou (7, 8). Těžká hypoglykemie je v případě profesionálního zdravotnického zásahu většinou léčena intravenózním podáním koncentrovaného roztoku glukózy, v rámci laické pomoci injekčním podáním glukagonu (3).

Glukagon – rámcový pohled na historii a fyziologii

Glukagon byl objeven jako součást pankreatického extraktu v roce 1922 J. R. Murlinem a C. P. Kimballem, kteří popsali jeho hyperglykemizující efekt. Od nich dostal i své současné jméno (glucagon – glucose agonist) (9), avšak až do 50. let byl častěji nazýván „hyperglykemickým pankreatickým faktorem". Ve 40. letech byla jeho produkce v těle spojena s Langerhansovými ostrůvky a posléze přisouzena konkrétně jejich

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jan Brož, zorb@seznam.cz
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 103–108
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2020
Článek přijat po recenzích: 28. 1. 2021

α-buňkám. V 50. letech byl glukagon poprvé izolován a bylo popsáno jeho chemické složení (10).

Glukagon je peptidový hormon, který má jako hormon mobilizující glukózu ze zásob jednu z klíčových rolí v udržení glukózové homeostázy. V době omezeného energetického příjmu však stimulací lipidového a proteinového katabolismu, snížením chuti k jídlu (i příjmu potravy) a zvýšením energetického výdeje ovlivňuje také celkovou energetickou homeostázu. (11) Metabolismus ovlivňuje prostřednictvím: a) stimulace produkce glukózy v játrech – navozuje glykogenolýzu a glukoneogenezi z glukoplastických aminokyselin, inhibuje syntézu glykogenu a triacylglycerolů a zvyšuje tvorbu ketolátek; b) snížení vychytávání glukózy ve svalech a v tukové tkáni zvýšením aktivity hormon-senzitivní lipázy, čímž zvyšuje hladinu volných mastných kyselin; c) snížením produkce inzulinu z pankreatických β-buněk. Podnětem pro sekreci a tvorbu glukagonu je především hypoglykemie, delší hladovění, cvičení a zvýšená přítomnost glukoplastických aminokyselin (alanin a arginin), např. po jídlech bohatých na bílkoviny. Zvýšení tvorby a sekrece glukagonu též navozuje stres (adrenalin) či sympatikus prostřednictvím β-adrenergních receptorů (12). Stimulační účinek na uvolnění glukagonu má také glukózo-dependentní insulinotropní polypeptid (GIP) (13). Naopak hyperglykemie, GLP-1 (glucagon-like peptide-1), inzulin a somatostatin jej tlumí (12).

Léčebné využití glukagonu

Glukagon je využíván především v léčbě hypoglykemických stavů spojených s nadměrnou hladinou cirkulujícího inzulinu. Jedná se především o léčbu těžké inzulinem-indukované hypoglykemie spojené se ztrátou vědomí u pacientů s diabetes mellitus, kdy je parenterální podání glukagonu v současné době jedinou schválenou metodou laické léčby těžké hypoglykemie (14). Dále je užíván v léčbě perzistentní hypoglykemie při kongenitálním hyperinzulinismu (15) a testuje se jeho kontinuální podání v tzv. uzavřeném okruhu u pacientů s postbariatrickými alimentárními hypoglykemiemi (16). V současnosti je glukagon v terapii diabetu též používán společně s inzulinem v tzv. duálních inzulinových pumpách (systémech automaticky dávkujících spolu s inzulinem mikrobolusy glukagonu v reakci na data ze senzoru ukazující bezprostřední hypoglykemii) v rámci tzv. uzavřeného okruhu (17).

Pro své účinky na snížení sekrece pankreatických šťáv, bikarbonátu a pankreatických enzymů byl v 70. letech testován také v léčbě akutní pankreatitidy. Provedené studie však efekt v této léčbě neprokázaly (18). V gastroenterologii je využíván při vyšetřeních i terapeutických zákrocích jako relaxans motility trávicího traktu (19).

Glukagon v léčbě hypoglykemie

První publikovaná studie týkající se využití glukagonu v léčbě hypoglykemie uveřejněná v roce 1957, se překvapivě netýkala inzulinem-podmíněných hypoglykemií u diabetiků, ale vyvedení pacientů se schizofrenií z hypoglykemického kómatu při léčbě inzulinovými šoky (20). Studie poskytuje i zajímavý pohled do historie medicínského využití inzulinu: pacientům byl intramuskulárně aplikován inzulin v průměrné dávce 593 j. (min 60 j., max 2000 j.) v cca 7.00 ráno, hypoglykemické kóma se pak dostavilo obvykle kolem 9.00 a bylo ukončeno kolem 10.30. Krátce na to byl publikován článek o použití glukagonu v léčbě hypoglykemie u diabetických dětí (21) a vzápětí vyšla první práce týkající se téhož u dospělých diabetiků léčených inzulinem (22).

Glukagon je, vzhledem k omezené stabilitě v roztoku, od počátku svého farmakologického využívání používán ve stále stejné práškové (lyofilizované) formě, určené k injekční subkutánní (s.c.) či intramuskulární (i.m.) a intravenózní (i.v.) aplikaci. Dávka 1 mg glukagonu podaná s.c. nebo i.m. zvyšuje glykemii v průměru o 8,5 mmol/l během 60 min (23). Metaanalýza studií srovnávajících úspěšnost podání glukagonu s.c./i.m a glukózy i.v. v léčbě hypoglykemie (publikovaných do května 2014) neprokázala rozdíl ve vzestupu koncentrace glukózy mezi oběma přístupy (24). Po jeho podání by měl pacient reagovat do 10 minut. V opačném případě je nutné podat intravenózně glukózu (25). Glukagon může mít omezenou účinnost v případě současné deplece jaterního glykogenu – např. v souvislosti s extrémním sportovním výkonem či dlouhodobě sníženým příjmem sacharidů, jaterní insuficiencí či selháním a také u pacientů, u kterých hypoglykemie vznikla v souvislosti s intoxikací alkoholem (26–28).

Glukagon je možné využít v léčbě těžké hypoglykemie i u těhotných diabetiček, jelikož neprostupuje placentární bariérou a při jeho užívání u gravidních pacientek nebyly popsány škodlivé účinky na průběh těhotenství a zdraví plodu či novorozence. Stejně tak i u kojících matek s diabetem. Množství glukagonu přestupujícího do mateřského mléka je velmi malé, navíc se štěpí v trávicím ústrojí a nemůže tak mít u dítěte žádný metabolický účinek (25).

Mezi nejtypičtější nežádoucí účinky, plynoucí z ovlivnění motility gastrointestinálního traktu, patří nauzea, event. zvracení, jejich výskyt ale není příliš častý (25).

Mnoho let byl jedinou komerčně dostupnou lékovou formou glukagonu v České republice přípravek GlucaGen 1 mg HypoKit (Novo Nordisk), mimo ČR (v USA) bylo možné využít též „The Glucagon Emergency Kit" 1 mg (Eli Lilly and Co). V obou těchto současně dostupných přípravcích je lyofilizovaný glukagon obsažen ve formě bílého prášku, který je před použitím nejprve nutno rozpustit ve sterilní vodě, předplněné v injekci, jež je součástí kitu (25, 29). Studie věnovaná řešení těžkých hypoglykemií ukázala, že někteří laici, kteří v takové situaci většinou pacientovi injekci podávají, mohou mít z tohoto způsobu administrace obavy, a proto raději injekci nepodají (30). Obdobně další starší studie věnovaná použití GlucaGen 1 mg HypoKitu ukázala, že 67 % pacientů (102 účastníků studie) by dalo přednost jiné formě glukagonu než injekční a podobné výsledky (82 %) ukázal průzkum mezi lidmi, kteří by takový zásah potenciálně prováděli (příbuzní, učitelé, kolegové) (31). Způsob podání sestávající z několika přípravných kroků trvá delší dobu a ve stresové situaci může být zatížen chybami. Provedená simulační studie doložila, že glukagon takto nedokázalo správně injikovat 80 % laiků, a dokonce též 50 % účastníků zkušených v péči o pacienty s DM1T (dále: poskytovatelé péče). Plnou dávku glukagonu dokázalo podat pouze 13 % zdravotníků, avšak nikdo z laiků. Ani jeden z kroků, potřebných ke správné aplikaci, nebyl zdravotníky ani laiky správně dokončen (32). Je však vhodné uvést, že tato studie, jež je ještě jednou zmíněna v dalším textu, byla vedena pouze s 31 účastníky a většina jejích autorů deklarovala potenciální konflikt zájmů s ohledem na to, že byli nebo jsou zaměstnanci či spolupracovníci firem, jež vyvíjeli konkurenční nazální formu glukagonu. Z výše uvedených důvodů jsou hledány další možnosti, jak podání glukagonu usnadnit.

baqsimi™
(glucagon) nasal powder 3mg

JE SNADNÉ POMOCI... S BAQSIMI

PRVNÍ A JEDINÝ GLUKAGON K NOSNÍ APLIKACI[1]

K léčbě závažné hypoglykemie u dospělých a dětí od 4 let věku s DM.[2]

Zkrácený souhrn údajů o přípravku:
Baqsimi 3 mg nosní zásyp v jednodávkovém obalu. Jeden jednodávkový obal podá nosní zásyp s glucagonum 3 mg. Indikace: Léčba závažné hypoglykémie u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let s onemocněním diabetes mellitus. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka pro dospělé, dospívající a dětské pacienty s diabetem ve věku od 4 let. jsou 3 mg glukagonu podané do jedné nosní dírky. U starší populace (≥ 65 let) není nutná žádná úprava dávky. Data o účinnosti a bezpečnosti jsou u pacientů ve věku 65 let velmi omezená a chybí u pacientů ve věku 75 let a více. Při poruše funkce ledvin a jater není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Baqsimi u kojenců a dětí ve věku od 0 do <4 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Baqsimi nosní zásyp se podává do jedné nosní dírky. Glukagon je pasivně absorbován nosní sliznicí. Po podání dávky není třeba se zhluboka nadechnout nebo zhluboka dýchat. **Pokyny k podávání přípravku Baqsimi** 1. Zatáhnutím za červený proužek odstraňte ochrannou plastovou fólii. 2. Jednodávkový obal vyjměte z tuby. Nestlačujte píst, dokud nebudete připraven(a) podat dávku. 3. Jednodávkový obal držte mezi prsty a palcem. Před použitím nezkoušejte, neboť obal obsahuje jen jednu dávku glukagonu a není možné jej použít znovu. 4. Úzký konec jednodávkového obalu opatrně zaveďte do jedné z nosních dírek tak, aby se prst(y) zvenčí dotkly nosu. 5. Píst stlačte až na doraz. Podání dávky je dokončeno v okamžiku, kdy již není vidět zelená čára. 6. Je-li osoba v bezvědomí, otočte ji na bok, abyste předešli dušení. 7. Po podání dávky má ošetřující ihned přivolat lékařkou pomoc. 8. Když pacient zareaguje na léčbu, podejte mu ústy sacharidy. Tím se obnoví tvorba jaterního glykogenu a předejde relapsu hypoglykémie. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na pomocné látky uvedené v plném textu SmPC; feochromocytom. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** V přítomnosti feochromocytomu může glukagon stimulovat uvolnění katecholaminů z nádoru, použití neselektivních α-adrenergních blokátorů účinně snižuje navozené dramatické zvýšení krevního tlaku. Podání glukagonu může přímo či nepřímo (z důvodů počátečního vzestupu glykémie) stimulovat nadměrné uvolňování inzulinu z inzulinomu a způsobit tak hypoglykémii i přes počáteční zvýšení glykémie. Pacientům, u kterých se po dávce glukagonu objeví příznaky hypoglykémie, má být perorálně nebo intravenózně podána glukóza. Mohou se objevit alergické reakce, které byly hlášeny u injekčně podávaného glukagonu. Pokud má pacient potíže s dýcháním, zavolejte okamžitě lékařskou pomoc. Glukagon je v léčbě hypoglykémie účinný pouze v přítomnosti dostatečného množství jaterního glykogenu. V případech vyhladovění, nedostatečnosti nadledvin, chronického nadužívání alkoholu nebo chronické hypoglykémie glukagon nepomáhá nebo pomáhá jen málo a tyto stavy mají být léčeny glukózou. Aby se zabránilo relapsu hypoglykémie, mají být pacientům, kteří zareagovali na léčbu, podány perorálně sacharidy, aby došlo k obnově jaterního glykogenu. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí. Inzulin reaguje na glukagon antagonisticky; po indometacinu může glukagon ztratit svou schopnost zvyšovat glykémii, nebo dokonce způsobit hypoglykémii. Léčba glukagonem má za následek uvolnění katecholaminů z nadledvin. Při současném užívání betablokátorů může dojít k nebráněné alfa-adrenergní stimulaci a k následnému vyššímu nárůstu krevního tlaku. Vyšší nárůst pulzu i krevního tlaku po betablokátorech je vzhledem ke krátkému poločasu rozkladu glukagonu přechodný. Glukagon může zvyšovat antikoagulační účinek warfarinu. **Gravidita a laktace:** Přípravek Baqsimi může být používán v těhotenství; glukagon neprochází bariérou lidské placenty. Může být používán v průběhu kojení. Glukagon se z krevního řečiště odbourává velmi rychle a předpokládá se tedy, že jeho množství vylučované do mléka kojících matek po léčbě závažných hypoglykemických reakcí je extrémně malé. Protože je glukagon odbouráván v trávicím traktu a ve své intaktní formě nemůže být absorbován, u dítěte se neprojeví žádný metabolický účinek. **Řízení motorových vozidel:** Přípravek Baqsimi má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientova schopnost soustředit se a reagovat může být ovlivněna v důsledku hypoglykémie, která může přetrvávat krátce po obdržení léčby. **Nežádoucí účinky:** slzení, podráždění horních cest dýchacích, nauzea, bolest hlavy a zvracení, oční hyperémie, svědění očí, pruritus, zvýšený systolický nebo diastolický krevní tlak, zvýšená srdeční frekvence. Očekává se, že frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků, budou u dětí stejně jako u dospělých. Podezření na nežádoucí účinky nahlaste prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Balení:** Balení obsahuje 1 jednodávkový obal. **Výdej a uchovávání:** Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Jednodávkový obal má být uchováván v tubě zatavené ve fólii až do použití, aby byl chráněn před vlhkostí. Jedná se o léčivý přípravek připravený k použití a pro jednorázové použití. Jednodávkový obal obsahuje pouze jednu dávku, a proto se před použitím nesmí prostříkávat ani zkoušet. Je nutné pečlivě dodržovat návod k použití léčivého přípravku uvedený v příbalové informaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. **Registrační číslo:** EU/1/19/1406/001 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko. **Datum poslední revize textu: 16.12.2019.**

Výdej přípravků je vázán na lékařský předpis. Lék je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.
Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku obdržíte na adrese: ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel.: 234 664 111.

Reference:
1. Databáze léků, www.sukl.cz, ATC skupina H04AA01, ke dni 1. 12. 2020
2. SPC Baqsimi 12/2019

ELI LILLY ČR, s. r. o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, tel. 234 664 111

PP-DB-CZ-0046

Novinky v léčbě hypoglykemie glukagonem

Překážku v hledání nových (jednodušších) způsobů podání glukagonu představuje tendence nativního glukagonu fibrilovat a tvořit gel ve vodném roztoku. Existují dvě možnosti, jak vytvořit stabilní roztok glukagonu – připravit nativní glukagon se speciálním nosným roztokem nebo analoga glukagonu stabilní v roztoku. Několik nových glukagonových formulí je již testováno v klinických studiích (Tab. 1). FDA (U.S. Food & Drug Administration) jsou pro léčbu hypoglykemie schváleny intranazální (práškový) glukagon a stabilní kapalný glukagon (tzv. Non-aqueous Soluble Glucagon), ve fázi klinických studií jsou biochaperon glukagon a dasiglukagon. Všechny tyto nové formule prokázaly při podání během hypoglykemie v porovnání se standardní formou glukagonu (GlucaGen 1 mg HypoKit) podobnou glykemickou odpověď (14).

Syntetický práškový glukagon pro nosní aplikaci v léčbě těžké hypoglykemie

Jedná se o nový typ glukagonového preparátu, určeného k léčbě těžké hypoglykemie u všech pacientů s diabetem od 4 let věku – Baqsimi 3mg nosní zásyp. Jde o prášek, který je jednoduše (během jediného kroku) s pomocí specifického dávkovače rozprášen do nosní dírky v množství 3 mg na 1 aplikaci. Zde je pasivně absorbován do krve přes nazální sliznici bez nutnosti aktivní inhalace (tzn., dojde k jeho absorpci i u pacienta v bezvědomí). Ukázalo se, že nosní kongesce („ucpaný nos"), nachlazení ani současné podání nosních dekongestiv účinnost nazálního podání glukagonu nesnižují, jeho farmakokinetika ani farmakodynamika jimi nebyla signifikantně ovlivněna (33). Incidence nežádoucích účinků byla vyšší u pacientů s běžnou rýmou a nebyla ovlivněna podáním dekongescent (34).

Ve výše již zmíněné srovnávací simulační studii dokázalo podat plnou dávku nazálního glukagonu více než 90 % netrénovaných účastníků, zatímco plnou dávku původního injekčního práškového produktu nedokázal i.m. podat žádný z nich. Podání nazálního glukagonu (v plné dávce) trvalo v průměru méně než 30 s (0,27–0,44 min), injekční podání glukagonu (v plné dávce pouze v 13 % případů) naopak déle než 1 min (1,89–2,40 min). V podání nazálního glukagonu byli stejně úspěšní netrénovaní účastníci jako zkušení poskytovatelé péče. Mezi pacienty s diabetem by dalo přednost nazální formě glukagonu 69 % z nich, 19 % preferovalo injekční podání, 13 % preferenci neudalo. Mezi zdravotníky by 81 % preferovalo podání nazální (32).

Dvě studie testující efektivitu a bezpečnost používání nazální formy prokázaly jeho non-inferioritu oproti i.m. podání 1 mg glukagonu u pacientů s DM1T. Úspěšnost podání byla definována jako vzestup glykemie ≥ 3,9 mmol/l nebo vzestup glykemie o 1,1 mmol/l, kterých bylo dosaženo průměrně za 16 min a 11,4 min u nazální formy a 13 min a 9,8 min u i.m. podání. Mezi nejčastější nežádoucí účinky u nazální formy patřily nauzea, zvracení a bolest hlavy (≥ 10 %). Iritace horních cest dýchacích (nazální kongesce, rhinorhea, nazální dyskomfort) byly též častými nežádoucími účinky (35, 36).

V real-world studii u dospělých pacientů s DM1T nazální glukagon úspěšně vyřešil 96 % všech hypoglykemií během 30 min, těžké hypoglykemie (12 ze 157 případů) byly vyřešeny do 15 min. U 70 % případů proběhla aplikace do 30 s. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nazální iritace (u 59 % aplikací), bolest hlavy (u 32 % aplikací), nauzea (13 %) a zvracení (7 %) (37).

Stabilní kapalný glukagon pro přímé subkutánní podání k léčbě těžké hypoglykemie

Další novou lékovou formu představuje humánní glukagon rozpuštěný v aprotickém rozpouštědle dimethylsulfoxidu (DMSO), vytvářející nevodný roztok, ve kterém nedochází k jeho fibrilaci (XeriSol glukagon) (12). Vznik stabilního kapalného glukagonu umožnilo snadnější injekční aplikaci glukagonu bez mezikroků spojených s rozpouštěním prášku. U pacientů s DM1T prokázal stabilní kapalný glukagon podobnou glykemickou odpověď jako lyofilizovaný glukagon (GlukaGen), ale byl častěji spojen s lokálním erytémem, otokem a dyskomfortem, související zřejmě s DMSO (38).

Stabilní kapalný glukagon k léčbě těžké hypoglykemie lze podat jednorázovým dvoustupňovým autoinjektorem (Gvoke HypoPenTM) (14, 39). Toto pero je vyráběno ve dvou dávkováních – 0,5 mg (G-Pen Jr.) pro použití u dětí vážících méně než 45 kg (preparát lze použít u dětí ve věku 2 let a starších) a 1,0 mg pro dospělé (G-Pen) (39). Další studie prokázala, že tento způsob podání kapalného glukagonu je jednodušší v porovnání s předchozí verzí lyofilizovaného glukagonu. 88 % účastníků studie (celkem 16 testovaných osob v této části studie) podalo úspěšně glukagon pomocí autoinjektoru v porovnání s 31 % podávající standardní formu glukagonu z pohotovostního kitu. Průměrný čas, za který uživatelé tento glukagon podali, byl 48 sekund oproti 109 sekundám potřebným k podání glukagonu v prášku. Ve va-

Tab. 1. *Nové formy glukagonu (upraveno podle (39))*

Forma glukagonu	Společnost	Indikace	Dávka	Způsob podání	Vedlejší účinky	Fáze klinických studií
Nazální glukagon Baqsimi	Eli Lilly	Těžká hypoglykemie	3 mg	Nazálně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, dyskomfort v dutině nosní	III
Xerisol glukagon	Xeris Pharmaceutical	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
Dasiglukagon	Zeelenad Pharma	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,1–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, reakce v místě vpichu	III
BioChaperon glukagon	Adocia	Mírná až středně těžká hypoglykemie Těžká hypoglykemie	0,5–1 mg	Subkutánně	Nauzea, zvracení, bolesti hlavy, možné lokální reakce	I

lidační studii (75 testovaných osob) glukagon autoinjektorem správně podalo 98,7 % účastníků. (40). Opět je vhodné zmínit omezený počet subjektů ve studii, většina autorů jsou zaměstnanci či spolupracovníci firmy vyrábějící nový preparát a studie byla touto firmou sponzorována. Uživatelé v této studii podali nový glukagon v průměru za 27,3 vteřin oproti 97,2 vteřinám u práškové verze (41). Srovnání obou typů glukagonu podaných subkutánně v kontrolované cross-over studii s inzulinem indukovaou těžkou hypoglykemií ukázalo, že průměrný čas odeznění symptomů po podání preparátů (tekutý vs. práškový) se mezi oběma typy významně nelišil (autonomní symptomy odezněly v průměru za 9,9 ± 6,45 min a 9,8 ± 6,86 min, neuroglykopenické za 10,3 ± 8,92 a 9,9 ± 7,22 min), průměrný čas odeznění pocitu hypoglykemie byl 11,6 ± 6,51 min a 13,1 ± 7,93 min). Frekvence nežádoucích účinků (nejčastější byly nauzea a zvracení) byla u obou preparátů srovnatelná (42).

Preparát byl schválen pro klinické použití a je v některých zemích zatím mimo Českou republiku využíván.

Stabilní kapalný glukagon pro přímé subkutánní podání k léčbě mírné (až středně těžké) hypoglykemie

Vznik stabilního kapalného glukagonu umožnil také vytvoření nové strategie léčby mírných hypoglykemií, jako alternativu k perorálnímu podání sacharidů. Ta může mít svůj význam pro (v řadě případů se vyskytující) „zbytečný" příjem energie s každou zaléčenou epizodou hypoglykemie, znamenající riziko nežádoucího přírůstku na váze, stejně tak jako časté přejídání při korekci hypoglykemie s následnou reaktivní hyperglykemii (43). Podání malých dávek glukagonu s.c. (tzv. mini-dose glucagon) bylo již v minulých letech využíváno ke kontrole glykemií u dětí s DM1T při zvládání nemocí provázené nauzeou, zvracením a nechutenstvím (např. při gastroenteritidách) (44).

Stabilní kapalný glukagon je v minidávkách (určených pro léčbu mírné hypoglykemie) možné podat jednak automatickým předplněným perem (G-PenTM) anebo pumpou (G-PumpTM – infuze glukagonu přes OmniPod®) (14, 39). Podání malých dávek glukagonu s.c. (100, 200, 300 µg) při mírné inzulinem indukované hypoglykemii (3,4 mmol/l) prokázalo u dospělých diabetiků 1. typu léčených inzulinovou pumpou účinný vzestup glykemie (průměrně o 2,3, 4,2 a 5,0 mmol/l na 6,1, 7,9 a 8,7 mmol/l) (45). Aplikace stabilního kapalného glukagonu v dávce 150 µg pomocí pera G-pen Mini (Xeris) prokázalo u 20 dospělých pacientů s DM1T léčených inzulinovou pumpou dobrou efektivitu v prevenci či léčbě nejen mírných, ale i středně těžkých hypoglykemií (46) a při zvládání hypoglykemií souvisejících s fyzickou aktivitou se jevila účinnější než redukce dávek inzulinu a také snižovala riziko hyperglykemie po cvičení v porovnání s p.o. příjmem sacharidů (47). Strategie minidávek glukagonu v léčbě a prevenci hypoglykemií zatím není v klinické praxi běžně využívána, k jejímu zavedení bude třeba ověření v dalších klinických studiích.

Glukagonové preparáty v testovací fázi

Dasiglukagon

Dasiglukagon je analog humánního glukagonu, který se vyznačuje lepší stabilitou a nižší tendencí vytvářet fibrily ve vodném roztoku. U pacientů s DM1T s plazmatickou glykemií ~ 3 mmol/l se vzestup glykemie po jeho podání odvíjel od výše podané dávky a dosahoval maxima za 35 minut (s poločasem dasiglukagonu přibližně 30 minut), v porovnání s lyofilizovaným glukagonem, který dosahuje maximální koncentraci glukózy za 20 minut (a kratším poločasem). Po podání 0,3 mg a 0,6 mg dasiglukagonu došlo ke zvýšení koncentrace glukózy v krvi ≥ 3,9 mmol/l za 6–10 minut, což je srovnatelné s použitím lyofilizovaného glukagonu v GlukaGenu v dávce 0,5 mg a 1 mg (48).

Ve 3. fázi klinických studií došlo (u 168 pacientů s DM1T po indukované hypoglykemii) k úpravě glykemie do 10 minut po podání 0,6 mg dasiglukaginu u 65 % z nich (v porovnání s 49 % po podání GlukaGenu) a do 15 minut u 99 % (vs. 95 %). Incidence nežádoucích účinků (nauzea, zvracení) byla srovnatelná (49).

V randomizované dvojitě zaslepené studii u 17 dospělých pacientů s diabetem vedlo s.c. podání dasiglukagonu v minidávkách od 0,03 mg do plné 0,6 mg dávky k rychlému vzestupu glykemie v závislosti na dávce jak při hypoglykemii, tak v době euglykemie. K obnově glykemie (≥ 3,9 mmol/l) došlo po podání 0,03 a 0,08 mg dasiglukagonu za 14 a 10 minut. S ohledem na lepší farmakodynamický profil (dřívější a větší glykemická odpověď i v nízkých dávkách) a možnost titrace jej bude možné využít i v duálních hormonálních pumpách (50).

Biochaperone Glucagon

Biochaperony jsou polymery, oligomery a organické sloučeniny, které mohou s glukagonem tvořit komplexy, které jej chrání před degradací a tvorbou fibril, a zlepšují tak jeho stabilitu ve vodném roztoku. Mohou však také měnit jeho farmakokinetické vlastnosti a ovlivnit farmakodynamiku (14).

První studie s těmito formulemi se stabilním kapalným glukagonem prokázaly u pacientů s DM1T a inzulinem indukovanou hypoglykemií dobrou efektivitu, i když s o něco pomalejším účinkem při porovnání s lyofilizovaným glukagonem (GlucaGen). K vzestupu koncentrace glukózy v krvi ≥ 3,9 mmol/l došlo při použití biochaperonů glukagonu za 11,5 ± 5 min a 10 ± 3,5 min vs. 7,3 ± 1,8 min při použití GlukaGenu ($p < 0,001$) (51, 52).

Závěr

Na světovém trhu se aktuálně objevují dva nové glukagonové preparáty. Jeden v injekční podobě (Gvoke HypoPen) ve formě již továrně připraveného stabilního roztoku, u kterého odpadají kroky spojené s rozpouštěním prášku a jehož farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti jsou obdobné, jako u nám známého Glucagen Hypo Kitu. Druhý preparát (Baqsimi) je určen pro nazální aplikaci a jeho podání je jednoduché a rychlejší než obě injekční formule, tento preparát je již dostupný i v ČR. Ve studiích byla prokázána jeho farmakodynamická a farmakokinetická noninferiorita vůči injekční formě. K obvyklým nežádoucím účinkům podání glukagonu (nauzea a zvracení) u inhalační formy přibyla bolest hlavy a lokální dráždění nosní sliznice, u stabilního kapalného glukagonu lokální kožní projevy. Aktuálně se testují další dvě nové formule glukagonu v kapalné podobě, u kterých se lokální iritační příznaky neobjevují. Stabilní kapalný glukagon v malých dávkách je testován i v léčbě mírné hypoglykemie, event. jejich prevenci a dále pro nižší riziko ucpání katétru v duálních hormonálních pumpách.

LITERATURA

1. Schovánek J, Cibíčková L, Čtvrtlík F et al. Diferenciální diagnostika hypoglykemie. Vnitr Lek 2020; 66(2): 129–133.
2. Brož J, Urbanová J.Rámcový pohled na epidemiologii hypoglykemie u diabetes mellitus 1. a 2. typu. Vnitr Lek 2019; 65(4): 55–60.
3. Brož J, Urbanová J, Nunes MA. Současný pohled na léčbu hypoglykemie. Vnitr Lek 2019; 65(4): 61–65.
4. Brož J, Halciaková K, Janíčková Žďárská D et al. Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel a diabetes mellitus – legislativní změny v r. 2018 a souhrn zdravotních aspektů, Vnitr Lek 2019; 65(4): 82–86.
5. Brunerová L, Urbanová J, Brož J, Hypoglykemie jako symptom adrenální dysfunkce u pacientů s diabetes mellitus – vzácná, ale reálná situace. Vnitr Lek 2019; 65(4): 69–71.
6. Tuháčková M, Urbanová J, Brunerová J et al. Alkohol a riziko hypoglykemie. Vnitr Lek 2019; 65(4): 72–75.
7. [International Hypoglycaemia Study Group]. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(1): 155–157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16–2215>.
8. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36(5): 1384–1395.
9. Ahrén B. Glucagon-Early breakthroughs and recent discoveries. Peptides. 2015;67:74-81. doi:10.1016/j.peptides.2015. 03. 011
10. Scott RV, Bloom SR. Problem or solution: The strange story of glucagon. Peptides. 2018;100:36-41. doi:10.1016/j.peptides.2017. 11. 013
11. Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, et al. Glucagon Physiology. [Updated 2019 Jul 16]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/
12. Langerhansovy ostrůvky 526-530 in Kittnar O a kol. Lékařská fyziologie Praha, Grada Publishing, a. s. 2020, ISBN 978-80-247-9528-7.
13. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsboll T, Knop FK. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: a bifunctional glucose-dependent regulator of glucagon and insulin secretion in humans. Diabetes 2011; 60: 3103–3109.
14. Hawkes CP, De Leon DD, Rickels MR. Novel Preparations of Glucagon for the Prevention and Treatment of Hypoglycemia. Curr Diab Rep. 2019;19(10):97. Published 2019 Sep 6. doi:10.1007/s11892-019-1216-4
15. Demirbilek H, Hussain K. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2017; 9(Suppl 2): 69–87. doi:10.4274/jcrpe.2017.S007.
16. Mulla CM, Zavitsanou S, Laguna Sanz AJ, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Trial of a Closed-Loop Glucagon System for Postbariatric Hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(4): e1260–e1271. doi:10.1210/clinem/dgz197.
17. Peters TM, Haidar A. Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems. Diabet Med. 2018; 35(4): 450–459. doi:10.1111/dme.13581.
18. Bi, Y., Atwal, T. & Vege, S.S. Drug Therapy for Acute Pancreatitis. Curr Treat Options Gastro 13, 354–368 (2015). https://doi-org.ezproxy.is.cuni.cz/10.1007/s11938-015-0058-7.
19. Vindal A, Chander J, Lal P, Mahendra B. Comparison between intraoperative cholangiography and choledochoscopy for ductal clearance in laparoscopic CBD exploration: a prospective randomized study. Surg Endosc. 2015; 29(5): 1030–1038. doi:10.1007/s00464-014-3766-5.
20. Greben SE, Schulman JL. The effect of glucagon on the blood glucose level and the clinical state in the presence of marked insulin hypoglycemia. J Clin Invest. 1957; 36(1 Part 1): 74–80. doi:10.1172/JCI103412.
21. Ebers DW, Meckel BR. Use of glucagon to terminate insulin reactions in diabetic children. Nebr State Med J. 1958; 43(2): 56–57.
22. Elrick H, Witten TA, Arai Y. (1958). Glucagon Treatment of Insulin Reactions. New England Journal of Medicine, 258(10), 476–480. doi:10.1056/nejm195803062581005.
23. Wiethop BV, Cryer PE. Alanine and Terbutaline in Treatment of Hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1993; 16(8): 1131–1136.
24. Boido A, Ceriani V, Pontiroli AE. (2014). Glucagon for hypoglycemic episodes in insulin-treated diabetic patients: a systematic review and meta-analysis with a comparison of glucagon with dextrose and of different glucagon formulations. Acta Diabetologica, 52(2), 405–412. doi:10.1007/s00592-014-0665-0
25. http://cmp-manual.wbs.cz/-_leky_-/glucagen-1-mg-hypokit-spc.pdf.
26. Hall-Boyer K, Zaloga GP, Chernow B. Glucagon: hormone or therapeutic agent? Crit Care Med 1974; 12(7): 584–589.
27. 23. Lee H, Hosein EA. Chronic alcohol feeding and its withdrawal on the structure and function of the rat liver plasma membrane: a study with 125I-labelled glucagon binding as a metabolic probe. Can J Physiol Pharmacol 1982; 60(9): 1171–1176.
28. American Medical Association. Division of Drugs and Toxicology. Drug evaluations annual 1994. American Medical Association: Chicago 1993. ISBN 0899706029 9780899706023.
29. Eli Lilly and Company. http://cmp-manual.wbs.cz/-_leky_-/glucagen-1-mg-hypokit-spc.pdfGlucagon Emergency Kit. http://www.lillyglucagon.com. Accessed October 29, 2018.
30. Yanai O, Phillip M, Harman I et al. IDDM patients' opinions on the use of glucagon emergency kit in severe episodes of hypoglycaemia. Pract Diab Int 1997; 14: 40–42. doi:10.1002/pdi.1960140204.
31. Mühlhauser I, Berger M, Sonnenberg G, Koch J, Jörgens V, Schernthaner G, Scholz V, Pädagogin D. Incidence and management of severe hypoglycemia in 434 adults with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 1985; 8(3): 268–273. doi: 10.2337/diacare.8. 3. 268.
32. Yale JF, Dulude H, Egeth M et al. Faster use and fewer failures with needle-free nasal gucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. Diabetes Technol Ther 2017; 19(7): 423–432. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0460.
33. Guzman CB, Dulude H, Piché C, Rufiange M, Sadoune AA, Rampakakis E, Carballo D, Triest M, Zhang MX, Zhang S, Tafreshi M, Sicard E. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab. 2018; 20(3): 646–653.
34. Guzman CB, Dulude H, Piche C et al. Effects of common cold and concomitant administration of nasal decongestant on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasal glucagon in otherwise healthy participants: A randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab.2018; 20: 646–653.
35. Rickels MR, Ruedy KJ, Foster NC et al. Intranasal glucagon for treatment of insulin-induced hypoglycemia in adults with type 1 diabetes:a randomized crossover noninferiority study. Diabetes Care. 2016; 39: 264–270.
36. Suico J, Hövelmann U, Zhang S et al. Nasal glucagon: a viable alternative to treat insulin-induced hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. Diabetologia. 2018; 61(Suppl 1): 77–78.
37. Seaquist ER, Dulude H, Zhang XM et al. Prospective study evaluating the use of nasal glucagon for the treatment of moderate to severe hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes in a real-world setting. Diabetes Obes Metab. 2018; 20: 1316–1320.
38. Castle JR, Youssef JE, Branigan D, Newswanger B, Strange P, Cummins M, Shi L, Prestrelski S. Comparative Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of Liquid Stable Glucagon Versus Lyophilized Glucagon in Type 1 Diabetes Subjects.J Diabetes Sci Technol. 2016 Sep; 10(5): 1101–1107.
39. Xeris Pharmaceuticals. GVOKE US Prescribing Information. 2019. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/ 212097s000lbl.pdf.
40. Valentine V, Newswanger B, Prestrelski S, Andre AD, Garibaldi M. Human factors usability and validation studies of a glucagon autoinjector in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(9): 522–530.
41. Cummins M, Andre A, Christiansen MP, Newswanger B, Prestrelski S, Junaidi MK. An assessment of usability and drug preparation time for a ready-to-use liquid glucagon pen. J Diabetes Sci Technol. 2019; 13: 293–409.
42. Christiansen MP, Cummins M, Prestrelski S, Junaidi MK. A phase 3 comparison of a ready-to-use liquid glucagon rescue pen to glucagon emergency kit for the symptomatic relief of severe hypoglycemia. J Diabetes Sci Technol. 2019; 13: 293–409.
43. Beato-Víbora PI, Arroyo-Díez FJ. New uses and formulations of glucagon for hypoglycaemia. Drugs Context. 2019; 8: 212599. Published 2019 Jul 30. doi:10.7573/dic.212599.
44. Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018; 19 Suppl 27(): 193–204.
45. Ranjan A, Schmidt S, Madsbad S, Holst JJ, Nørgaard K. Effects of subcutaneous, low-dose glucagon on insulin-induced mild hypoglycaemia in patients with insulin pump treated type 1 diabetes. Diabetes, Obes Metab. 2016; 18(4): 410–418. doi: 10.1111/dom.12627.
46. Haymond MW, Redondo MJ, McKay S et al. Nonaqueous, Mini-Dose Glucagon for Treatment of Mild Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Dose-Seeking Study. Diabetes Care. 2016; 39(3): 465–468. doi:10.2337/dc15-2124.
47. Rickels MR, DuBose SN, Toschi E, Beck RW, Verdejo AS, Wolpert H, Cummins MJ, Newswanger B, Riddell MC, T1D Exchange Mini-Dose Glucagon Exercise Study Group. Mini-Dose Glucagon as a Novel Approach to Prevent Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes.Diabetes Care. 2018; 41(9): 1909–1916.
48. Hövelmann U, Bysted BV, Mouritzen U, Macchi F, Lamers D, Kronshage B, Møller DV, Heise T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Dasiglucagon, a Novel Soluble and Stable Glucagon Analog.Diabetes Care. 2018; 41(3): 531–537.
49. Pieber TR, Hoevelmann U, Willard J et al. Phase 3 results for dasiglucagon as a fast and effective treatment for severe hypoglycemia. Presented at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June 7–11, 2019; San Francisco, CA. Oral Presentation 286-OR.
50. Hövelmann U, Olsen MB, Mouritzen U, Lamers D, Kronshage B, Heise T. Low doses of dasiglucagon consistently increase plasma glucose levels from hypoglycaemia and euglycaemia in people with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2019; 21(3): 601–610. doi:10.1111/dom.13562.
51. Ranson A, Hövelmann U, Seroussi C, Lamers D, Correia J, Zijlstra E et al. Biochaperone glucagon, a stable ready-to-use liquid glucagon formulation enabled by biochaperone technology, is well tolerated and quickly restores euglycemia after insulin-induced hypoglycemia Advanced Technologies & Treatment for Diabetes; 20–23bruary 2019; Berlin, Germany: 2019.
52. Glezer S, Hovelmann U, Teng S, Lamers D, Odoul M, Correia J et al. BioChaperone glucagon (BCG), a stable ready-to-use liquid glucagon formulation, is well tolerated and quickly restores euglycemia after insulin-induced hypoglycemia. Diabetes. 2018; 67(Supplement 1): 305–OR. 10.2337/db18-305-OR.

Hemodynamicky významný perikardiální výpotek jako možný vzácný mimostřevní projev Crohnovy choroby

Barbora Pipek[1–3], Martin Pleva[3–5], Petr Fojtík[1, 3], Přemysl Falt[2]
[1]Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, a. s.
[2]II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc
[3]Ostravská univerzita – Lékařská fakulta, Ostrava
[4]Interní oddělení – vaskulární centrum, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, a. s.
[5]Kardiologické oddělení, Nemocnice AGEL Třinec Podlesí, a. s.

Crohnova choroba (CN) a ulcerózní kolitida (UC) patří do skupiny onemocnění s názvem idiopatické střevní záněty (IB – inflammatory bowel disease). IBD mají dosud ne zcela jasnou etiologii, bývají diagnostikovány převážně v mladším věku a v průměru u více než třetiny těchto pacientů se v průběhu let vyvinou mimostřevní projevy nemoci. K těm nejčastějším patří artropatie, oční a kožní manifestace zánětu, metabolická kostní choroba a hepatobiliární či urologické postižení. Terapie je obdobná jako léčba základního onemocnění a spočívá převážně v systémové imunosupresi.
Perikardiální výpotek a perikarditida je raritním extraintestinálním projevem Crohnovy choroby či ulcerózní kolitidy. V diferenciální diagnostice nejasného perikardiálního postižení musíme taktéž zvažovat infekční etiologii, nežádoucí účinky podávané léčby či systémové onemocnění.

Klíčová slova: Crohnova choroba, mimostřevní projevy IBD, perikardiální výpotek, biologická léčba, adalimumab, hepatitida C.

Hemodynamic significant pericardial effusion as a possible rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease

Crohn's disease (CN) and ulcerative colitis (UC) belong to a group of diseases called inflammatory bowel diseases (IBD). The etiology of these illnesses is still not known, however, they are diagnosed mainly at a young age and 1/3 of these patients develop extraintestinal manifestation of the disease. These include arthropathy, ocular and cutaneous manifestations of this inflammation, metabolic bone disease, and hepatobiliary or urological disease. The treatment of extraintestinal manifestations is similar to the treatment for the main disease and frequently consists of immunosuppression. Pericardial effusion or pericarditis is a rare extraintestinal manifestation of Crohn's disease or ulcerative colitis. In the differential diagnosis of unclear pericardial involvement, we have to consider the microbial etiology, side effects of administered treatment or systemic diseases.

Key words: Crohn's disease, extraintestinal manifestations of IBD, pericardial effusion, biologic therapy, adalimumab, hepatitis C.

Úvod

Crohnova choroba je autoimunitní onemocnění postihující především mladé dospělé v produktivním věku a je asociována s širokým spektrem obtíží včetně mimostřevních projevů, které se objevují u více než třetiny pacientů a značně zhoršují kvalitu života nemocných. Asociace s aktivitou zánětu nemusí být mnohdy zřejmá. Dominuje postižení kloubů ve formě axiální a periferní spondylartropatie I. a II. typu, kožní projevy s typickými zástupci pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, vzácněji pak Sweetův syndrom. Při očním postižení se nejčastěji setkáváme s episkleritidou, konjunktivitidou a uveitidou. Zástupcem postižení jater je primární

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@seznam.cz
Centrum peče o zaživaci trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vitkovice, a. s.
Zálužanského 1 192/15, 70 300 Ostrava-Vítkovice

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 110–114
Článek přijat redakcí: 15. 12. 2020
Článek přijat po recenzích: 7. 3. 2021

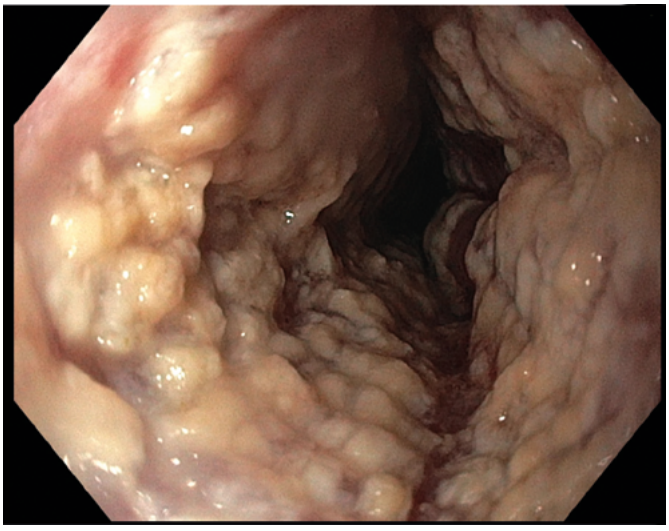
sklerotizující cholangitida (1). Onemocnění perikardu charakterizované perikarditidou či perikardiálním výpotkem je velmi vzácným až raritním extraintestinálním projevem IBD. Fyziologicky se v perikardu vyskytuje do 50 ml tekutiny a případné zmnožení perikaridálního výpotku může mít hemodynamický dopad v závislosti na jeho množství a rychlosti nárůstu. Výpotek může být způsoben řadou příčin, kdy nejčastěji dominují virové infekce (enteroviry, echoviry, parvoviry, HIV), méně často pak bakteriální (*Mycobakterium tuberculosis*) či mykotické (*Candida albicans*), dále pak nežádoucí účinky léků, systémové onemocnění pojiva, metabolické příčiny, nádorové stavy nebo traumata (2). V našem sdělení uvádíme kazuistiku mladé ženy s náhodně zjištěným hemodynamicky významným výpotkem jako mimostřevním projevem IBD.

Kazuistika

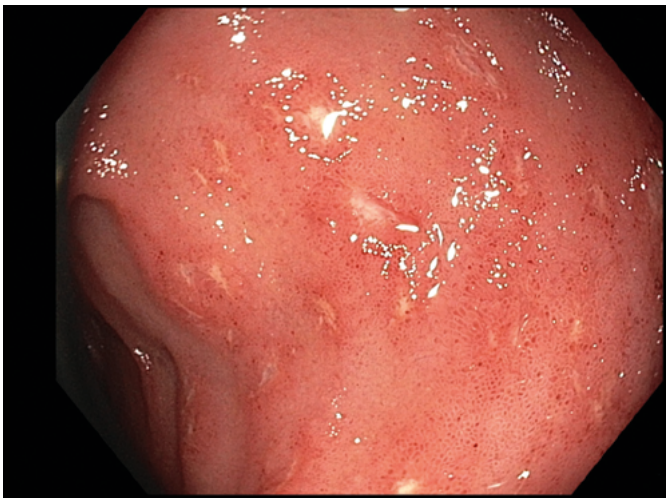
Prezentujeme kazuistiku aktuálně 26leté pacientky léčené pro Crohnovou chorobu s postižením tračníku a terminálního ilea od dětského věku, která byla převzata do dispenzarizace gastroenterologické ambulance pro dospělé v říjnu roku 2012. V době první návštěvy byla pacientka 3 měsíce po předčasném porodu prvního dítěte bez klinických potíží i při svévolném neužívání azathioprinu a aminosalicylátů indikovaných pediatrem. Následující roky pacientka na kontroly nedocházela.

V roce 2019 přichází k akutnímu ošetření do spádového nemocničního zařízení pro zhoršení stavu, průjmy a teploty. Vstupně bylo provedeno sonografické vyšetření břicha a střevní stěny, které prokázalo známky levostranné kolitidy a terminální ileitidy, laboratorně CRP 106 g/l, celkové leukocyty 11,8 × 10^9/l, hemoglobin 126 g/l a trombocyty 706 × 10^9/l. Kultivace stolice byla negativní včetně vyšetření na clostridiový toxin a antigen. Při koloskopickém vyšetření byla popisována pankolitida s vředy od rekta do sigmatu a postižení terminálního ilea délky minimálně 15 cm taktéž se známkami zánětu vysoké aktivity s vředovými lézemi a erozemi. Pacientka byla indikována k léčbě systémovými kortikosteroidy v dávce 1 mg/kg s velmi dobrou klinickou odezvou a zlepšením celkového stavu. Velmi negativně však vnímala četné nežádoucí účinky léčby, jako přírůstek na váze, kožní strie a nespavost, které se ale s detrahující dávkou kortikoidů mírnily. Vzhledem k intoleranci výše uvedené léčby byla zvažována imunosupresivní terapie azathioprinem, se kterou již pacientka souhlasila. Od počátku užívání byl však azathioprin velmi špatně snášen, nemocná udávala trvalé bolesti v horní polovině břicha, nauzeu a v kontrolních odběrech zachycena leukopenie vedla k definitivnímu vysazení výše uvedené medikace. Pacientka poté pravidelně docházela na kontroly, plně spolupracovala a s odstupem 3 měsíců opět přichází s klin. obrazem relabujícího zánětu a progredující dysfagie. Bylo provedeno gastroskopické vyšetření s nálezem výrazné mykotické ezofagitidy, která byla zaléčena perorálním antimykotikem s dobrým efektem (Obr. 1). Koloskopicky jsme viděli známky těžké aktivity Crohnovy choroby v tračníku a terminálním ileu (Obr. 2, 3) a vzhledem k předchozím nežádoucím účinkům kortikoterapie a intoleranci azathioprinu jsme pacientku indikovali k biologické léčbě. V rámci standardního vyšetření před podáním biologické léčby byla neočekávaně diagnostikována chronická virová hepatitida typu C (genotyp 3a s pozitivní viremií) s nutností přeléčení přímo působícími antivirotiky (13. 11. 2019–7. 1. 2020). Od února 2020 nám bylo následně umožněno podat biologickou léčbu. Vzhledem k chabému periferního

Obr. 1. *Endoskopický obraz těžké mykotické infekce. Fotografie z proximálního jícnu*



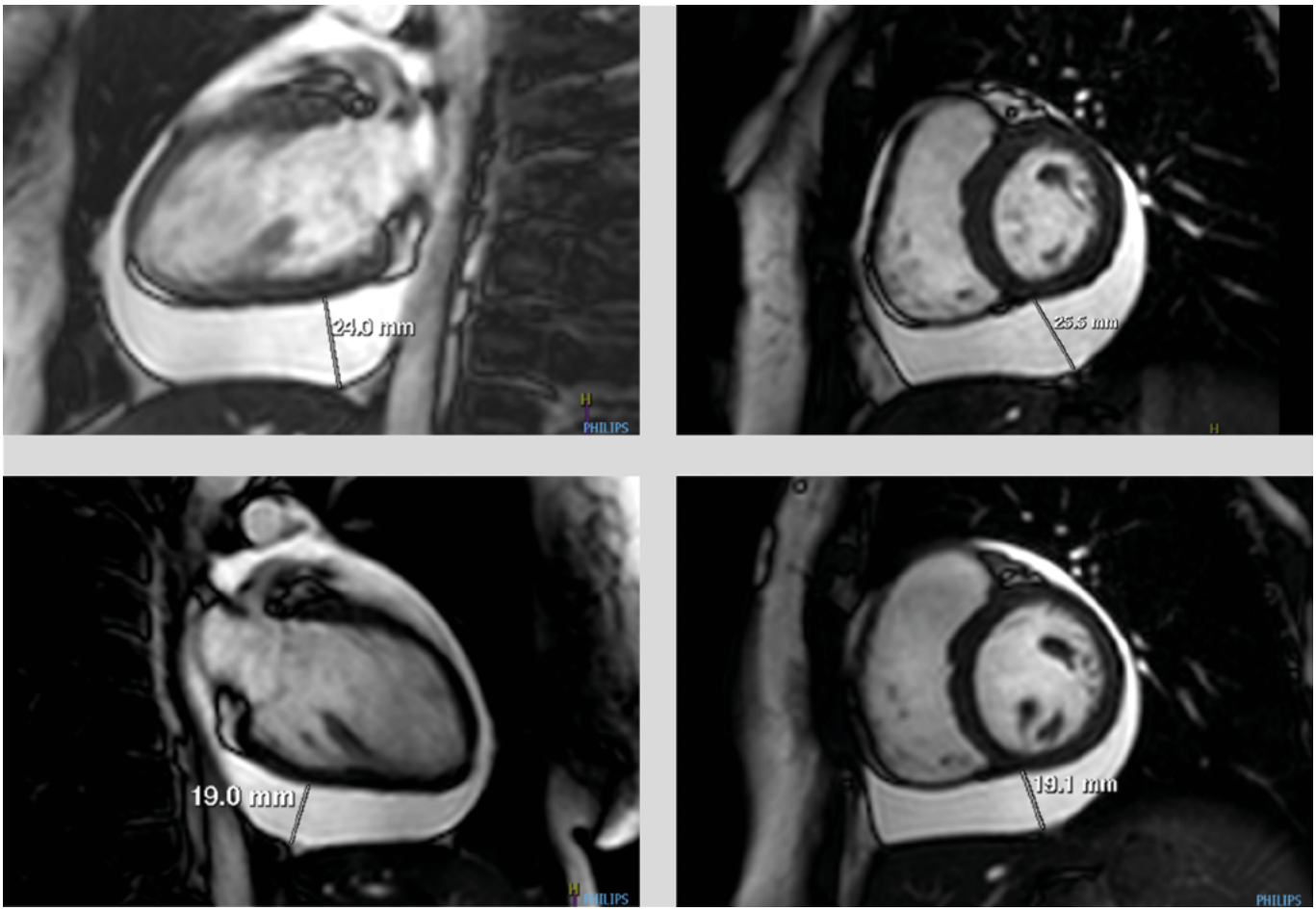
Obr. 2. *Endoskopický obraz zánětlivých změn v terminálním ileu (četné drobné bělavé vřídky v zánětlivě změněné sliznici)*



Obr. 3. *Endoskopický obraz těžkého postižení tračníku s vředy. Fotografie z oblasti sigmatu*

cévnímu přístupu a preferencím nemocné jsme zvolili biologikum adalimumab s možností subkutánního podání ve standardním indukčním režimu (160-80-40 mg s.c. ve 14denním intervalu) a následnou udržovací léčbu v dávce 40 mg s.c. každé 2 týdny. Medikaci pacientka tolerovala

Obr. 4. (a, b, c, d) *MRI srdce. Dynamické zobrazování ve vertikální dlouhé ose (dvoudutinová projekce) a krátké ose. Patrný perikadiální výpotek s maximem pod spodní stěnou levé komory při vstupním vyšetření (a, b) a jeho jednoznačná regrese po 2 dnech kortikoterapie (c, d)*

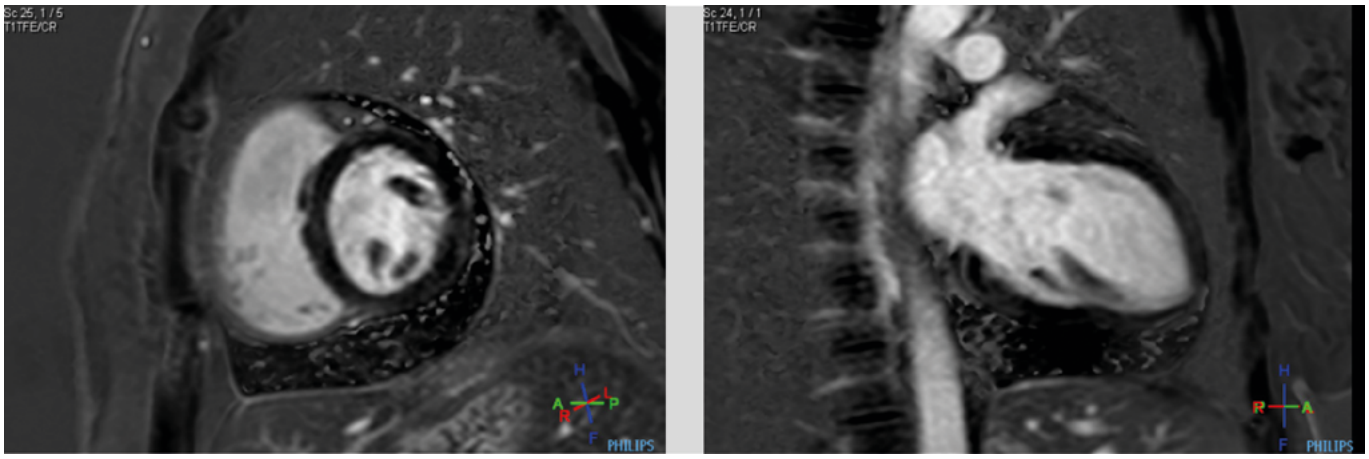


velmi dobře a došlo k rozvoji klinické, laboratorní a sonografické remise onemocnění.

Od července 2020 pacientka udávala zhoršení průjmů a teploty. Vyšetřením stolice prokazujeme clostridiovou kolitidu (pozitivní antigen i toxin stanovený metodou enzymové membránové imunoanalýzy, výsledek byl následně potvrzen i kultivací). Podávání biologické léčby jsme přerušili a nastolili léčbu perorálním vankomycinem (125 mg co 6 hodin na 10 dní). I přes zaléčení střevního infektu nadále přetrvávaly subfebrilie a systémové známky zánětu. Fyzikálním vyšetřením nebyla nalezena patologie. USG břicha a střeva bylo s přiměřeným nálezem, pro definitivní vyloučení mezikličkového abscesu bylo provedeno i CT břicha. RTG plic i vyšetření moči chemicky, sedimentem i kultivací taktéž neukazovalo závažnou atypii. Sérologické vyšetření na infekční hepatitidy (včetně HCV s přetrvávající negativní viremií), HIV, EBV, cytomegalovirus, adenoviry, viry chřipky, parvoviry, chlamydie, viry *Varicella zoster* a herpetické viry, Borelie, Mycoplazma, *Candida albicans* bylo negativní a opakované odběry hemokultur při febriliích nevykazovaly systémovou mikrobiální infekci. STD (sexual transfer disease) včetně stěrů z urogenitální oblasti byly negativní. Pro bolesti zad indikována magnetická rezonance bederní oblasti bez nálezu spondylodiscitidy či jiné patologie. V širší diferenciální diagnostice s cílem vyloučit infekční endokarditidu bylo provedeno transthorakální echo vyšetření srdce, kde nebyly nalezeny vegetace na chlopních či endokardu, ale překvapivě zde byl diagnostikován velký perikardiální výpotek. Pacientka neměla klinické příznaky, které by svědčily pro akutní perikarditidu – byla bez bolestí na hrudi a EKG křivka byla bez typických změn. Prostý snímek srdce a plic neprokazoval rozšíření srdečního stínu. Při pátrání po etiologii perikardiální tekutiny byl vyjma infekční příčiny zvažován i eventuální raritní projev serozitidy při možném adalimumabem indukovaném lupus syndromu (tzv. ATIL, anti-TNF induced lupus) nebo jiný nežádoucí účinek adalimumabu. Ten byl naposledy podán před deseti týdny, jeho biologický poločas je 10–14 dní a nejevilo se tedy pravděpodobné, že by s takovým odstupem od vysazení mohl způsobit nežádoucí účinky (3). Antinukleární (ANA) i protilátky pro extrahovaným nukleárním antigenem (anti-ENA) byly negativní a nejednalo se o postižení kůže, ledvin či CNS, které je pro manifestaci ATIL typičtější.

K vyloučení akutní perikarditidy byla indikována magnetická rezonance srdce (MRI srdce), která potvrdila cirkulární perikardiální výpotek s maximem pod spodní stěnou levé komory, kde dosahovala separace perikardiálních listů 26 mm (Obr. 4 a, b). V důsledku počínající oběhové nestability s projevy hypotenze a tachykardie bylo vyšetření provedeno vstupně bez podání kontrastní látky ve zkráceném režimu. Poté došlo k oběhové kompenzaci pacientky na podkladě intenzivní rehydratace a započaté terapii kortikoidy. Punkce perikardiálního výpotku byla vstupně zvažována hlavně s cílem přiblížit se etiologii výpotku. Vzhledem k promtní reakci na kortikosteroidní léčbu a časné redukci objemu perikardiální tekutiny jsme od evakuační punkce upustili.

Obr. 5. (a, b). *MRI srdce. Pozdní postkontrastní sekvence ve vertikální dlouhé ose (dvoudutinová projekce) a krátké ose: perikardiální listy bez průkazu pozdního sycení gadoliniovou kontrastní látkou*



K systémové terapii kortikosteroidy jsme se přiklonili s ohledem na anamnézu Crohnovy choroby a možnost mimostřevního projevu tohoto onemocnění. Časné zlepšení klinického stavu pacientky umožnilo dokončit MRI srdce již do 48 hodin od prvovyšetření. I během takto krátké doby byl patrný jednoznačný efekt kortikoterapie s regresí perikardiálního výpotku (Obr. 4 c, d). Nález ale neprokázal edematózní ztluštění perikardiálních listů ani jejich pozdní sycení gadoliniovou kontrastní látkou, které by svědčilo pro akutní perikarditidu (Obr. 5 a, b). I přesto jsme s ohledem na jednoznačný a rychlý efekt léčby v kortikoterapii pokračovali. Následné echokardiografické kontroly pak dokazovaly další vymizení výpotku při postupné detrakci kortikoidů a došlo rovněž k normalizaci laboratorního nálezu (CRP 0.9 mg/l, WBC 8.1 g/l). Pacientka neudávala nové obtíže, cítila se dobře a byla indikována k časné kontrole v gastroenterologické ambulanci s laboratorními odběry, koloskopickému vyšetření a následně k rozhodnutí o typu udržovací léčby.

Diskuze

V naší kazuistice se věnujeme netypickému případu hemodynamicky významného perikardiálního výpotku jako možného extraintestinálního projevu idiopatického střevního zánětu.

Kardiální manifestace IBD je v literatuře popisována velmi zřídka, a to převážně ve formě kazuistických sdělení. Prevalence akutní perikarditidy jako mimostřevního projevu u IBD v dospělém věku je udávána 0,23 % a nebyla prokázána jasná asociace s aktivitou střevního zánětu (4, 5). Tíže obtíží mnohdy osciluje od sotva patrného výpotku až k těžkým život ohrožujícím srdečním tamponádám. Patofyziologicky se pravděpodobně jedná o serozitidu vyplývající ze systémové zánětlivé odpovědi, a jak již bylo uvedeno výše, mnohdy je diagnóza stanovena per exclusionem. Quazi prezentuje 2 kazuistiky periakardiálního postižení u pacientů s ulcerozní kolitidou, obě s velmi dobrou odpovědí na léčbu systémovými kortikosteroidy. Gils pak popisuje rekurentní výskyt perikarditidy po vysazení kortikoidní léčby u mladé dívky léčené s IBD (6, 7). Ve výše uvedených kazuistických sdělení ale došlo k diagnostice perikarditidy na podkladě klinické manifestace onemocnění – bolesti na hrudi doprovázené EKG změnami. V našem případě byl perikadiální výpotek náhodným nálezem při echokardiografickém vyšetření a dominantními příznaky onemocnění byly febrilie spojené s elevací zánětlivých markerů (při absenci jiné etiologie tohoto laboratorního nálezu). S ohledem na jednoznačný efekt kortikoterapie předpokládáme zánětlivou etiologii perikardiálního výpotku v rámci tohoto autoinflamatorního onemocnění i přes chybějící MR známky probíhající akutní perikarditidy.

V diferenciální diagnostice perikardiálního výpotku a perikarditidy musíme primárně odlišovat infekční etiologii zánětu a nežádoucí účinky podávaných léků. Další příčiny, jako systémové onemocnění, traumata či idiopatické postižení, jsou poměrně vzácné (5). Nejvíce dat máme k dispozici pro perikarditidy asociované s léčbou mesalazinem, méně pak s azathioprinem či biologickou léčbou infliximabem či adalimumabem. Všechna výše uvedená léčiva však musíme akceptovat jako medikaci, která potenciálně evokuje rozvoj tohoto postižení. Park a Waite ve svých sděleních popisují mesalazinem indukované postižení s dobrým efektem vysazení vyvolávající medikace a následné kortikoidní léčby (4, 8).

Naše pacientka neužívala aminosaliciláty od roku 2012, azathioprin jen krátkodobě v první polovině roku 2020 a biologická léčba adalimumabem byla nemocné vysazena z důvodů střevní clostridiové infekce více než 2 měsíce přes stanovením diagnózy. V diferenciální diagnostice etiologie výpotku jsme však zvažovali i tento faktor. Vzhledem ke krátkému biologickému poločasu adalimumabu (10–14 dní) je tato verze nepravděpodobná. V literatuře je taktéž popisován časný nález perikardiálního postižení nedlouho po infuzi či s.c. podání biologika či přímo v asociaci s aplikací (3, 9). Mirza ve své kazuistice zmiňuje asociaci perikardiálního postižení s anti-TNF léčbou vyvolaným lupusem (10).

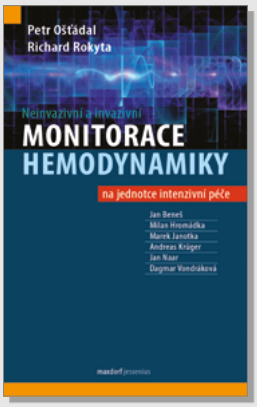
Závěr

Prezentovaná kazuistika nás seznámila s hemodynamicky významným perikardiálním výpotkem jako možným netypickým mimostřevním projevem Crohnovy choroby u mladé ženy. Dominantním klinickým projevem nebyly bolest na hrudi, dušnost či EKG změny, ale recidivující febrilie a elevace zánětlivých markerů. Systémová léčba kortikosteroidy vedla velmi časně k vymizení výpotku, k normalizaci laboratorních nálezu a zlepšení klinického stavu pacientky.

LITERATURA

1. Zbořil V a kol. Idiopatické střevní záněty. Praha: Mladá fronta, 2018.
2. Zemánek D. Perikarditidy. Kardiol Rev Int Med 2015; 17(4): 300–306.
3. Mayer O et al. Adalimumab. Remedia 2005;15 (1): 3–9.
4. Park EH, Kim BJ, Huh JK et al. Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. J. Cardiovasc. Ultrasound 2012; 20: 154–156.
5. Fardman A, Charron P, Imazio M et al. European guidelines on pericardial diseases: A focused review of novel aspects. Curr. Cardiol. Rep. 2016; 18–46.
6. Qazi T, Christian KE, Farraye MD et al. Pericardial manifestations in inflammmatory bowel disease: A report of two cases. Crohn's & Colitis 2019; 3(1): 28.
7. Van Gils AJM. Recurrent pericarditis as an extra-intestinal manifestation of ulcerative colitis in a 14-year-old girl. Clin Case Rep. 2018 Aug; 6(8): 1538–1542.
8. Waite RA, Malinovski JM. Possible mesalamin-induced pericarditis: case report and literature review. Pharmacotherapy 2002; 22: 391–394
9. Devasahayam J, Pillai U, Lacasse A. A rare case of pericarditis, complication of infliximab treatment for Crohn's disease. Journal of Crohn's and Colitis 2012; 6 (6): 730–731.
10. Mirza M et al. Pericardial Effusion due to Infliximab Therapy for Ulcerative Colitis. Case Reports in Gastrointestinal Medicine 2018. 1–3.

KNIŽNÍ NOVINKY



Neinvazivní a invazivní monitorace hemodynamiky na jednotce intenzivní péče

Petr Ošťádal, Richard Rokyta a kolektiv

Sledování hemodynamických parametrů je jednou z klíčových podmínek pro časnou diagnostiku a volbu optimální léčebné strategie u podstatné části nemocných, hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče. Unikátní kniha kolektivu špičkových českých kardiologů a intenzivistů pod vedením prof. MUDr. Petra Ošťádala, Ph.D., (Nemocnice Na Homolce) dává lékařům do ruky přehled současných možností hemodynamické monitorace a praktické návody pro každodenní intenzivistickou praxi.

Maxdorf 2020, 320 str., barevné ilustrace, edice Jessenius
ISBN: 978-80-7345-629-0, Cena: 895 Kč, Formát: 132 × 210 mm, vazba pevná (V8)

Intenzivní medicína v praxi

Jan Maláska, Jan Stašek, Milan Kratochvíl, Václav Zvoníček a kolektiv

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 spletitých 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

Masivní plicní embolie s rozsáhlým trombem ve foramen ovale patens – hrozící paradoxní embolie

Josef Hornof, Ondřej Čermák
Interní oddělení, Nemocnice Slaný, Slaný

Foramen ovale patens je přetrvávající komunikace mezi levou a pravou síní, většinou asymptomatická, nacházející se zhruba u 25 % populace. Za normálních okolností je kanál neprůchodný nebo s hemodynamicky nevýznamným levopravým zkratem. Avšak v případě vzestupu tlaku v pravé síni, jako tomu je například při akutní plicní embolii, může dojít k pravolevému zkratu s rizikem paradoxní embolie do systémového řečiště včetně ischemické cévní mozkové příhody. V kazuistice je prezentována pacientka s tromboembolickou nemocí vyvolanou recentním polytraumatem, u které došlo k zaklínění objemného trombu ve foramen ovale patens – tedy k hrozící paradoxní embolii. Vzhledem ke kontraindikaci kardiochirurgického řešení i systémové trombolýzy byla pacientka léčena konzervativně, a to antikoagulační terapií nefrakcionovaným heparinem a warfarinem. Echokadiograficky jsme zdokumentovali postupné kompletní rozpuštění trombu, které nastalo 6 měsíců od stanovení diagnózy, a to bez známek systémové embolie.

Klíčová slova: antikoagulace, foramen ovale patens, hrozící paradoxní embolie, plicní embolie.

Massive pulmonary embolism with a large thrombus stuck in patent foramen ovale – an impending paradoxical embolism

Patent foramen ovale is a persisting communication between the left and right atrium, present in approximately 25% of population, usually asymptomatic. Under normal conditions there is either no blood flow or a hemodynamically nonsignificant left-to-right shunt between the atria. However, increased right atrium pressure, as it is in pulmonary embolism, can make PFO a right-to-left shunt and poses a risk of paradoxical systemic embolism, including the risk of ischemic stroke. Here we report a case of a patient presenting with venous thromboembolism provoked by a recent polytrauma. We identified a large thrombus stuck in patent foramen ovale – an impending paradoxical embolism. Both surgical intervention and systemic thrombolysis were contraindicated so the patient was administered an anticoagulation treatment with unfractionated heparin and warfarin. By frequent echocardiography we were able to monitor complete resolution of the thrombus by 6 months from the diagnosis, with no systemic embolism.

Key words: anticoagulation, impending paradoxical embolism, patent foramen ovale, pulmonary embolism.

Úvod

Plicní embolie je třetí nejčastější příčinou kardiovaskulární mortality s roční incidencí 39–115 případů na 100 000 obyvatel, přičemž incidence narůstá s věkem (1). Mezi rizikové faktory patří vyšší věk, obezita, tromboembolická nemoc v anamnéze, aktivní nádorové onemocnění, imobilizace, trauma, chirurgický zákrok, srdeční selhání, recentní cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu a další (2).

Foramen ovale patens (patent foramen ovale, PFO) je charakterizováno přetrvávající komunikací v mezisíňovém septu mezi laminami septum primum a septum secundum (3). Za normálních okolností, kdy je tlak v levé síni vyšší než v pravé síni, je tento kanál neprůchodný nebo představuje hemodynamicky nevýznamný levopravý zkrat a je většinou asymptomatický. V případě vzestupu tlaku v pravé síni, např. z důvodu akutní plicní embolie, může dojít k otevření kanálu a vzniku pravolevého

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Josef Hornof, hornofj@gmail.com
Nemocnice Slaný, Interní oddělení, Politických vězňů 576, 274 01 Slaný

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 114–118
Článek přijat redakcí: 18. 7. 2020
Článek přijat po recenzích: 14. 2. 2021

zkratu, kterým může žilní trombus proniknout do systémového řečiště s následkem systémové embolizace včetně ischemické cévní mozkové příhody (CMP) (4).

V této kazuistice je prezentována pacientka s masivní plicní embolií provokovanou polytraumatem a s hrozící paradoxní embolizací – objemným trombem zaklíněným v PFO, vlajícím v obou síních a prolabujícím až do pravé komory.

Popis případu

82letá pacientka s anamnézou diabetu mellitu 2. typu a arteriální hypertenze byla přivezena na naše oddělení záchrannou službou pro týden progredující dušnost a celkovou nevolnost, bez bolestí na hrudi, bez kolapsu, bez febrilií. Při vstupním vyšetření dominovala dehydratace, klidová dyspnoe, TK 110/70, poslechově byly přítomny inspirační chrůpky vpravo bazálně, dolní končetiny byly nebolestivé, bez otoku. EKG ukázalo sinusovou tachykardii 116/min s negativní vlnou T ve svodu III a V1 a bifázickou vlnou T ve svodech V2–V4.

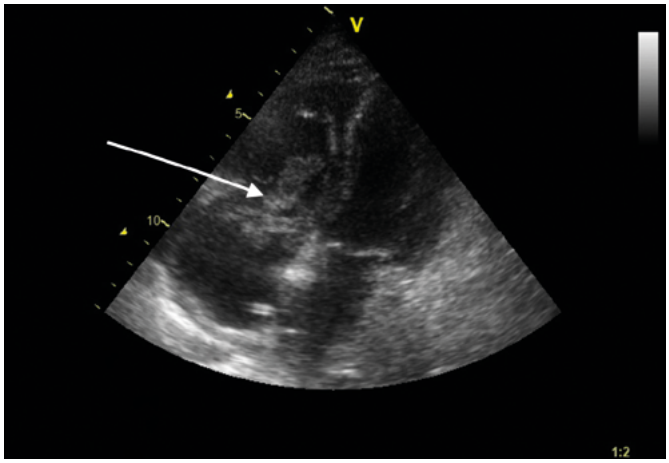
Zásadním údajem pro další diagnostický postup byl fakt, že pacientka byla 2 měsíce předtím hospitalizována na chirurgickém oddělení naší nemocnice z důvodu polytraumatu po napadení, kdy utrpěla mnohočetné zlomeniny žeber vpravo, pneumothorax vpravo s nutností drenáže a trauma mozku – na nativním CT mozku bylo prokázáno drobné kontuzní ložisko frontoparietálně vlevo a malé subarachnoidální krvácení vlevo. Na kontrolním CT došlo k vymizení kontuzního ložiska i subarachnoidálního krvácení, stacionárním nálezem pak byly dvě pseudocysty vlevo frontoparietálně. Klinicky byla přítomna frustní paréza PDK nejasného data. Z chirurgického oddělení byla propuštěna ve stabilizovaném stavu do domácí péče.

Vzhledem k výše uvedené anamnéze byla vstupně provedena CT angiografie plicních tepen s nálezem masivní bilaterální plicní embolizace, fluidothoraxu vpravo s dystelektázou pravého plicního křídla nad výpotkem. Iniciální riziková stratifikace zařadila pacientku do kategorie vyššího středního rizika, samotný index sPESI (simplified pulmonary embolism severity index, zjednodušený index závažnosti plicní embolie) byl 2 body, index PESI (pulmonary embolism severity index, index závažnosti plicní embolie) řadil pacientku do třídy V, tedy do třídy velmi vysokého rizika úmrtí. Pacientka byla přijata na lůžko intenzivní péče a zahájena terapie nefrakcionovaným heparinem kontinuálně i.v., pro vysoké parametry zánětu a suspektní plicní infarkt byla nasazena ATB (cefotaxim i.v.).

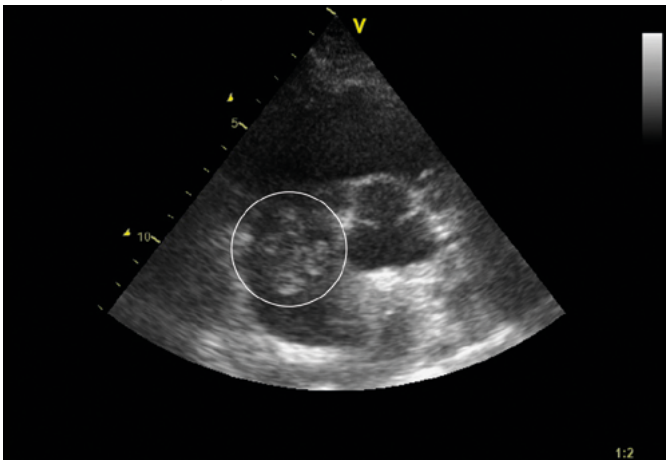
Transthorakální echokardiografie ukázala vedle akutního cor pulmonale s významnou (4+) trikuspidální regurgitací a plicní hypertenzí (odhadovaný systolický tlak v plicnici 71 mmHg) také mobilní laločnatý hyperechogenní útvar velikosti 4 × 4 cm v pravé síni, který vycházel ze síňového septa a prolaboval přes trikuspidální chlopeň do pravé komory, menší obdobný útvar velikosti 1 cm se pak nacházel v levé síni (Obr. 1, 2).

K objasnění nálezu jsme doplnili jícnovou echokardiografii, která již útvar identifikovala jako trombus zachycený ve foramen ovale patens stopkou širokou 8 mm, přičemž trombus vyplňoval téměř celou pravou síň a v diastole se propagoval až do hrotu pravé komory. V levé síni pak byl trombus velikosti 24 × 6 mm, taktéž fixovaný ve foramen ovale patens. Na síňovém septu bylo patrno aneurysma, vlivem plicní hypertenze vyklenuté do levé síně (Obr. 3, 4, 5).

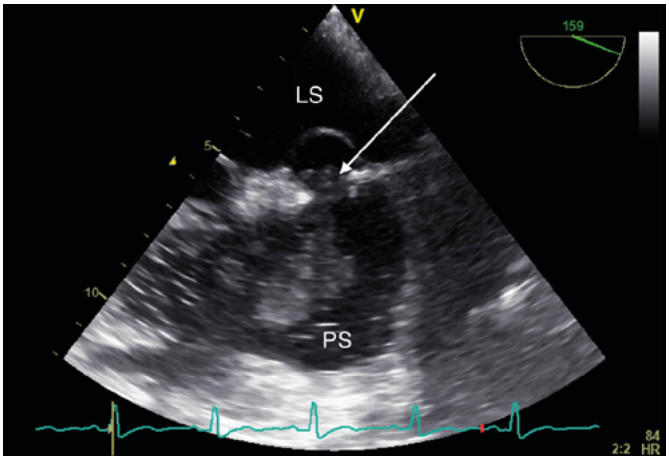
Obr. 1. *Vstupní transthorakální echokardiografie, apikální 4dutinová projekce (A4C): hyperechogenní útvar v pravé síni prolabující do pravé komory (šipka)*



Obr. 2. *Vstupní transthorakální echokardiografie, parasternální projekce na krátkou osu (PSAX): hyperechogenní útvar v pravé síni (v kruhu)*



Obr. 3. *Transezofageální echokardiografie. Šipka ukazuje ukotvení trombu do PFO, trombus vyplňuje velkou část pravé síně. Nad ním patrné aneurysma síňového septa. LS – levá síň, PS – pravá síň*



Intrakardiální trombus hrozil velkou, potenciálně fatální, systémovou embolizací. Pacientku jsme konzultovali se dvěma kardiochirurgickými pracovišti, ale pro vysoké operační riziko nebyl chirurgický výkon indikován. Systémová trombolýza byla kontraindikována vzhledem k recentnímu mozkovému traumatu. Přistoupili jsme tedy ke konzervativní

terapii – pokračovali jsme v parenterálním podávání nefrakcionovaného heparinu s cílovým aPTT při horní hranici terapeutického okna.

Na zavedené léčbě byla pacientka dále hemodynamicky stabilní, bez nutnosti vazopresorické nebo inotropní podpory, došlo k poklesu zánětlivých parametrů. Duplexní ultrasonografie dolních končetin prokázala trombózu vena femoralis superficialis vpravo. V rámci onkologického screeningu byly vyšetřeny nádorové markery a USG břicha s negativním výsledkem. Vzhledem ke stabilnímu stavu pacientky a výhledu dlouhodobé antikoagulační terapie jsme započali s převáděním pacientky na perorální terapii warfarinem s cílovým INR (international normalized ratio, mezinárodní normalizovaný poměr) při horní hranici terapeutického rozmezí.

Kontrolní echokardiografie provedená 7. den hospitalizace ukázala trombus stále zaklíněný v PFO, neměnné velikosti (Obr. 6). Pacientka byla hemodynamicky stabilní. Další echokardiografická kontrola 12. den hospitalizace ukázala identický nález. Pro progresi pleurálního výpotku vpravo se zhoršením dušnosti byla provedena pleurální punkce s evakuací 700 ml výpotku.

S ohledem na přání nemocné jsme pacientku 19. den hospitalizace propustili do domácího léčení, nastavenou na léčbu warfarinem, hemodynamicky stabilní, plně poučenou o rizicích spojených s potenciálním uvolněním trombu z PFO.

První ambulantní echokardiografická kontrola proběhla za 3 týdny od propuštění z nemocnice. Došlo k výrazné regresi trombu, především v oblasti pravé síně, dále došlo k regresi cor pulmonale – zmenšení pravé komory, poklesu plicní hypertenze a zmírnění stupně trikuspidální regurgitace (Obr. 7).

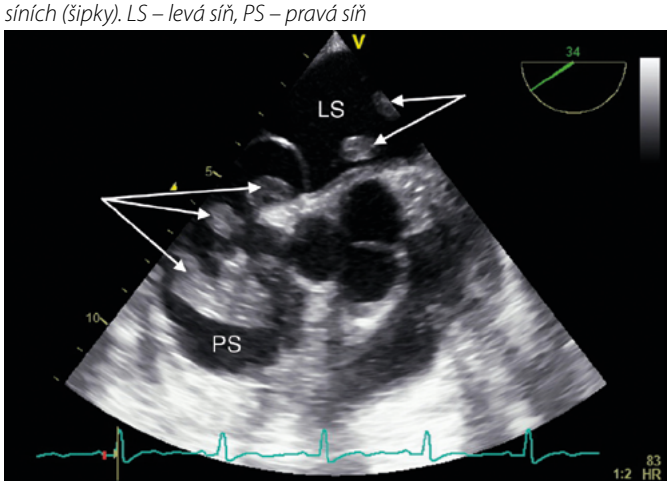
Další transthorakální echokardiografie, provedená 2 měsíce od dimise, ukázala téměř úplné rozpuštění trombu, přetrvávala pouze nevýrazná rezidua po obou stranách síňového septa, došlo k dalšímu snížení systolického tlaku v plicnici (Obr. 8). Pacientka byla subjektivně bez obtíží, oběhově kompenzovaná, bez krvácivých projevů.

Při kontrole za 6 měsíců od dimise byla pacientka subjektivně bez obtíží, antikoagulační terapii tolerovala dobře, nedošlo ke krvácivým projevům ani k cévní mozkové příhodě nebo jiným projevům systémové embolizace. Echokardiograficky jsme dokumentovali kompletní rozpuštění intrakardiálního trombu, trikuspidální regurgitace byla max. středně významná (2+), přetrvávala plicní hypertenze s odhadovaným systolickým tlakem v plicnici 50 mmHg (Obr. 9)

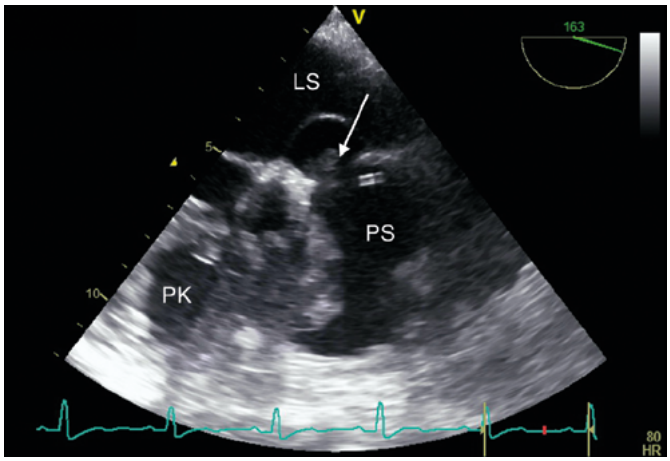
Diskuze

Paradoxní embolie představuje vycestování trombu vzniklého v žilním systémovém řečišti do systémového arteriálního řečiště cestou intrakardiálního zkratu nebo plicní arteriovenózní malformace. Nejčastějším intrakardiálním zkratem je právě PFO, tedy intrakardiální komunikace mezi levou a pravou síní podmíněná přetrvávajícím kanálem mezi septum primum a septum secundum, který se běžně po porodu zavírá (3). PFO je většinou asymptomatické, jeho prevalence v obecné populaci je zhruba 25 %, avšak v populaci pacientů po prodělané kryptogenní CMP je výskyt PFO vyšší (5). S PFO i jeho kauzální rolí u kryptogenní CMP je asociován výskyt dalších anatomických abnormalit jako je Eustachova chlopeň, Chiariho síťka nebo aneurysma síňového septa (3). V diagnostice je za zlatý standard považována

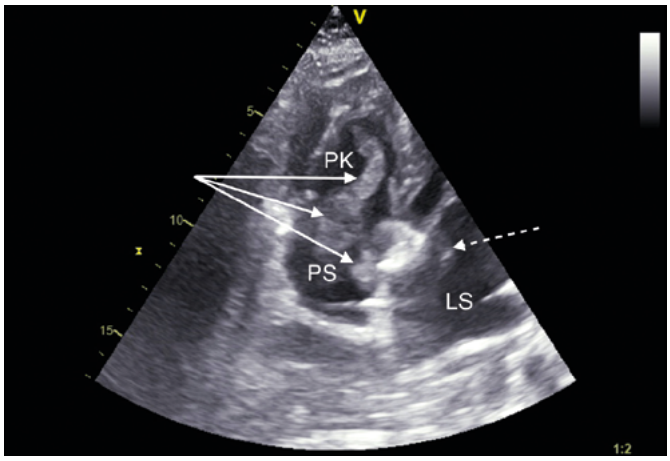
Obr. 4. *Transezofageální echokardiografie: laločnatý trombus v obou síních (šipky). LS – levá síň, PS – pravá síň*



Obr. 5. *Transezofageální echokardiografie. Šipka ukazuje PFO s ukotvením trombu, který zasahuje do pravé síně i pravé komory. LS – levá síň, PS – pravá síň, PK – pravá komora*

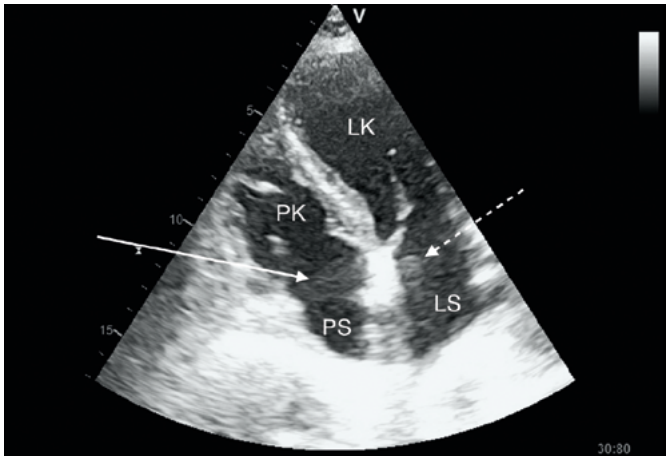


Obr. 6. *Modifikovaná apikální čtyřdutinová projekce. Plné šipky ukazují trombus v pravé síni propagující se do pravé komory. Přerušovaná šipka ukazuje trombus v levé síni. LS – levá síň, PS – pravá síň, PK – pravá komora*

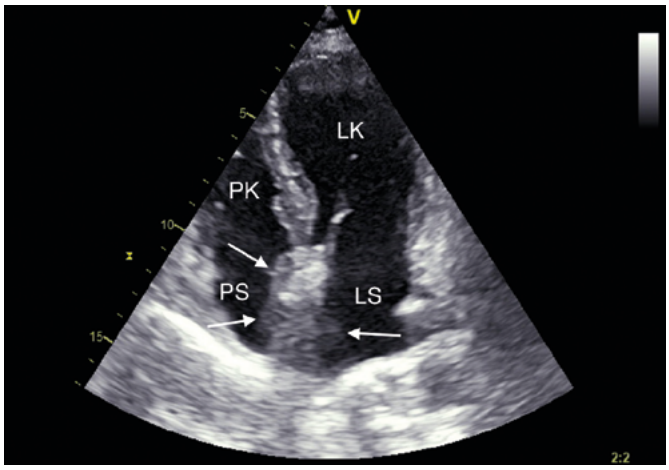


transesofageální echokardiografie (4). Za normálních okolností, kdy je tlak v levé síni vyšší než v pravé, nedochází k žádnému toku skrz PFO nebo jen k hemodynamicky nevýznamnému levopravému zkratu, avšak případě změny tlakových poměrů může PFO představovat pravolevý zkrat. K vzestupu tlaku v pravé síni může dojít i fyziologicky, při Valsavově

Obr. 7. *Kontrola 3 týdny od dimise. Výrazná regrese trombu. Plná šipka ukazuje trombus v pravé síni, přerušovaná šipka ukazuje trombus v levé síni. LS – levá síň, LK – levá komora, PS – pravá síň, PK – pravá komora*



Obr. 8. *Kontrola 2 měsíce od dimise: Přetrvává nástěnný trombus po obou stranách mezisíňového septa (šipky). LS – levá síň, LK – levá komora, PS – pravá síň, PK – pravá komora*



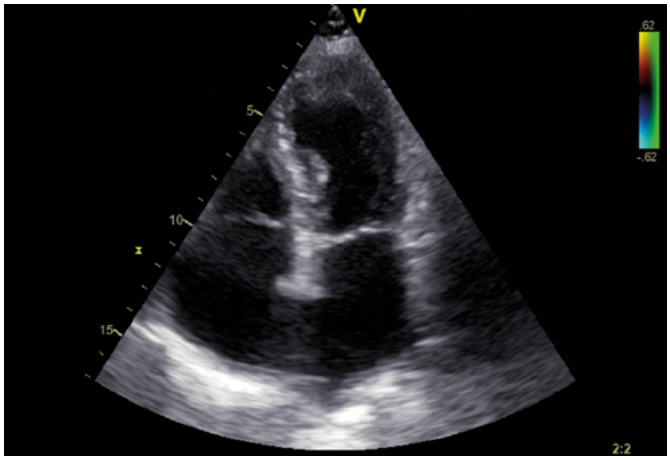
manévru, z patologických stavů například při plicní embolii. PFO se tak může projevit cévní mozkovou příhodou, embolizací do periferních tepen, infarktem myokardu, infarktem ledviny nebo gastrointestinální ischemií (4). Pozorována je i souvislost PFO s migrénou (6).

Trombus zachycený v PFO, případně v jiném defektu septa síní, představuje tzv. hrozící paradoxní embolizaci (impending paradoxical embolism, IPDE) (7). Jedná se o relativně vzácný stav spojený s vysokou mortalitou až 33 % (8). Přesná incidence není známa, ale v literatuře najdeme řadu kazuistik. První případy byly popsány post mortem, v klinické praxi pak diagnostiku umožnil nástup echokardiografie – první případ takto diagnostikované IPDE byl publikován v roce 1985 (9).

Optimální léčebná strategie zůstává nejasná, neboť randomizované prospektivní studie srovnávající různé terapeutické možnosti nejsou k dispozici. Každý pacient by měl být posouzen individuálně, měly by být zohledněny jeho komorbidity, jeho celkový stav včetně chirurgického rizika, dostupnost jednotlivých terapeutických metod a zkušenost pracoviště (7, 8). U pacientů s nízkým chirurgickým rizikem je favorizována chirurgická embolektomie, neboť umožňuje rychlé a úplné odstranění trombu a zároveň uzávěr PFO (8, 10, 11). Ne všichni pacienti jsou ale náročného kardiochirurgického výkonu schopni. Alternativou pak může být podání systémové trombolýzy, zde ovšem panují obavy z krvácivých komplikací a z fragmentace trombu s následnou masivní plicní i systémovou embolií (7). V případě vysokého chirurgického rizika, zejména u starších pacientů, a kontraindikace systémové trombolýzy, může být léčba volby antikoagulace s echokardiografickými kontrolami (10) – tuto léčbu jsme zvolili i pro naši pacientku.

Myers et al. publikovali v roce 2010 review srovnávající chirurgickou embolektomii, systémovou trombolýzu a antikoagulační terapii u celkem 174 pacientů s IPDE. Celková 30denní mortalita dosahovala 18,4 %, dvě třetiny úmrtí nastaly do 24 hodin od diagnózy. Chirurgická léčba byla spojena s nesignifikantním poklesem 30denní mortality (OR 0,65; p = 0,65) a signifikantním snížením systémové embolizace (OR 0,13; p = 0,02) oproti antikoagulační terapii. Systémová trombolýza byla spojena se statisticky nevýznamným vyšším výskytem systémové

Obr. 9. *Kontrola 6 měsíců od dimise. Došlo k úplnému rozpuštění trombu*



embolizace (OR 2,0; p = 0,34) a nevýznamným nárůstem 30denní mortality (OR 1,62; p = 0,47) (12).

V literatuře najdeme i kazuistiky pacientů s IPDE léčených endovaskulárně. Park et al. popsali použití katetrové farmakomechanické rekanalizace u pacienta s i IPDE a masivní plicní embolií – zde byl ovšem ošetřen pouze embolus v arteria pulmonalis, intrakardiální trombus nebyl ošetřen z důvodu obav z fragmentace a následné embolizace (13). V jiném případě byla endovaskulární léčba využita u pacienta s plicní embolií, paradoxní embolizací do arteria carotis interna a trombem zachyceným v PFO. Metodou katetrizační mechanické embolektomie byla rekanalizována karotická tepna, samotný intrakardiální trombus byl odstraněn chirurgicky (14).

U pacientů s paradoxní embolizací a přítomností PFO má být zvážen jeho uzávěr. Této problematice se věnuje Odborné stanovisko pro uzávěr PFO České asociace intervenční kardiologie (15), které se zaměřuje především na pacienty po prodělané kryptogenní CMP, což je v současnosti nejčastější indikací uzávěru PFO. Při úvaze o uzávěru PFO je klíčové určení souvislosti klinického stavu s PFO, pravděpodobnosti recidivy a posouzení technické proveditelnosti. Izolovaný uzávěr PFO je dnes prováděn výhradně katetrizačně, chirurgický uzávěr se provádí pouze jako součást jiného kardiochirurgického výkonu (3, 15).

Závěr

Trombus zachycený v PFO představuje hrozící paradoxní embolizaci, jedná se o relativně vzácný stav spojený s vysokou mortalitou. Přestože se jedná o emergentní stav vyžadující okamžitou léčbu, není optimální léčebná strategie zcela jasná, dostupná observační data však favorizují chirurgickou embolektomii, zejména u pacientů s nízkým operačním rizikem. V této kazuistice jsme prezentovali úspěšné úplné odléčení tohoto stavu antikoagulační terapií nefrakcionovaným heparinem a warfarinem u pacientky s vysokým chirurgickým rizikem a s kontraindikací k systémové trombolýze.

LITERATURA

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res 2016; 118(9): 1340–1347. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306841>.
2. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1): 19–116. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>.
3. 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. Eur Heart J 2019; 40(38): 3182–3195. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>.
4. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical Embolism. J Am Coll Cardiol 2014; 64(4): 403–415. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014. 04. 063>.
5. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. Circulation 2002; 105(22): 2625–2631. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000017498.88393.44>.
6. Takagi H, Umemoto T. et al. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale. J Cardiol 2016; 67(6): 493–503. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015. 09. 016>.
7. Bonvini RF, Robert-Ebadi H, Fontana P et al. Impending paradoxical embolism: When and how to treat. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie 2008; 57(4): 234–237. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2008. 05. 002>.
8. Meacham RR, Headley AS, Bronze MS et al. Impending Paradoxical Embolism. Arch Intern Med 1998; 158(5): 438–448. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.158. 5. 438>.
9. Nellessen U, Daniel WG, Matheis G et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. J Am Coll Cardiol 1985; 5(4): 1002–1004. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80449-6>.
10. Erkut B, Kocak H, Becit N et al. Massive Pulmonary Embolism Complicated by a Patent Foramen Ovale with Straddling Thrombus: Report of a Case. Surg Today 2006;36(6):528-33. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1007/s00595-006-3195-8>.
11. Mirijello A et al. Paradoxical embolism with thrombus stuck in a patent foramen ovale: a review of treatment strategies. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22(24):8885-8890. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16657>.
12. Myers PO, Bounameaux H, Panos A et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. Chest 2010;137(1):164–170. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.09-0961>.
13. Park CI, Noble S, Parsai C et al. High-risk pulmonary embolism with impending paradoxical embolism successfully treated with percutaneous catheter-based thrombectomy. Cardiovasc Med 2011;14:127-30. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.4414/cvm.2011.01580>
14. Ishida T et al. A Successful Treatment Strategy for Paradoxical Cerebral Embolism Accompanied by Entrapped Thrombus in Patent Foramen Ovale. Intern Med 2020;59(2):211-214. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.3642-19>.
15. Varvařovský I, Mates M, Horák D et al. Odborné stanovisko pro uzávěr otevřeného foramen ovale (PFO) Společný dokument České asociace intervenční kardiologie České kardiologické společnosti, České neurologické společnosti a České asociace kardiovaskulárních zobrazovacích metod České kardiologické společnosti. Interv Akut Kardiol 2020; 19(1): 18–23. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.36290/ kar.2020.014>.

ON-LINE KURZ

FYTONEERING

přesně víme, co naše babičky jenom tušily

Léčba fytofarmaky podle EBM

POČET KREDITŮ 3

Registrace ZDARMA

TERMÍN
únor 2021 až leden 2022
dostupný na online.solen.cz

PARTNER: SCHWABE

Perindopril – dlouholetá jistota v léčbě hypertenze

Miroslav Souček
II. interní klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

Blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) je v současné době považována za standard antihyperetenzní léčby. Klinicky nejdůležitější zástupci farmak blokujících RAAS jsou inhibitory ACE (ACEI) a AT_1-blokátory. I když obě lékové skupiny blokují angiotenzin II, charakteristickou vlastností ACEI je snížení degradace bradykininu vedoucí k uvolňování oxidu dusnatého a prostagladinů s následnou vazodilatací. Tyto odlišnosti v mechanismu účinku mohou mít pro hypertoniky klinický význam. Uvedeny jsou morbidně-mortalitní studie s blokátory RAAS, kde ACEI, především perindopril, zlepšily celkové přežití hypertoniků. Ve studii ONTARGET přímé srovnání obou skupin vyšlo srovnatelně. Perindopril, který je v klinické praxi využíván déle než 25 let, je dlouhodobě působící lipofilní inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu s jednodenním dávkováním a vysokou afinitou ke tkáňovému konvertujícímu enzymu. Jeho bezpečnost, účinnost a velmi dobrá tolerance je ověřena v mnoha studiích. Je součástí řady fixních kombinací, které zlepšují compliance nemocného k léčbě a zvyšují účinky léčby kardiovaskulárních (KV) chorob.

Klíčová slova: hypertenze, systém RAAS, inhibitory ACE, AT_1-blokátory, fixní kombinace.

Perindopril: a long-term certainty in treating hypertension

Blockade of the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) is currently considered to be the gold standard of antihypertensive therapy. ACE inhibitors and AT1-blockers are clinically the most relevant groups of RAAS blockers. Even though both drug groups block angiotensin II, ACE inhibitors typically reduce the degradation of bradykinin, which leads to the release of nitric oxide and prostaglandins with subsequent vasodilation. These differences in the mechanism of action can be of clinical relevance for hypertensive patients. Morbidity mortality studies of RAAS blockers have been reported in which ACE inhibitors, particularly perindopril, improved the overall survival in hypertensive patients. In the ONTARGET trial, a direct comparison of both drug groups yielded comparable results. Perindopril, which has been used in the clinical practice for more than 25 years, is a long-acting lipophilic angiotensin-converting enzyme inhibitor with a once-daily dosage schedule and a high affinity to tissue-converting enzyme. Its safety, efficacy, and very good tolerance have been shown in a number of studies. It is part of many fixed combinations which improve patient compliance and increase the effect of treatment of cardiovascular diseases.

Key words: hypertension, RAAS system, ACE inhibitors, AT1-blockers, fixed combination.

Úvod

I přes významné pokroky v léčbě zůstávají KV choroby v moderním světě hlavní příčinou mortality a pracovní neschopnosti. Kvalitnější léčba hypertenze jako významného KV rizikového faktoru zajišťuje prevenci KV chorob nebo zpomaluje rozvoj stávajícího KV onemocnění u široké škály pacientů. Cílem léčby hypertenze je prevence cévních mozkových příhod, ochrana před infarktem myokardu a především snížení mortality. Proto musíme hledat léky, které nejen snižují krevní tlak (TK), ale zmírňují i KV riziko, a to z hlediska morbidity a mortality (1). I když jsou dnes po celém světě široce využívány k léčbě hypertenze inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptoru AT_1 pro angiotenzin II (AT_1-blokátory, sartany), je důležité nepovažovat tyto dvě třídy léků za zaměnitelné, protože jen u několika málo přípravků byla prokázána účinnost při snižování mortality pacientů s hypertenzí.

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron

V současných doporučeních pro diagnostiku a léčbu hypertenze je blokáda RAAS považována za základ antihypertenzní léčby, první

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc., miroslav.soucek@fnusa.cz
II. interní klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 664/53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 119–124
Článek přijat redakcí: 18. 11. 2020
Článek přijat po recenzích: 10. 3. 2021

volbu v léčbě hypertenze a v léčbě specifických závažných indikací (infarkt myokardu, srdeční selhání, proteinurie), při poškození konkrétních cílových orgánů (hypertrofie levé komory, mikroalbuminurie) nebo v případě přidružených rizikových faktorů (diabetes mellitus) (2). Nadměrná aktivita RAAS vede k excesivní vazokonstrikci, která je spojena s hypertenzí, poškozením ledvin, aterosklerózou a dysfunkcí levé komory. Tyto choroby jsou spojeny s vysokou hladinou tkáňového ACE. Klinicky nejdůležitějšími zástupci farmakologických látek blokujících RAAS jsou v současné době ACEI a AT_1-blokátory.

Inhibitory ACE jsou důležitými léky využívanými v léčbě arteriální hypertenze, v terapii a profylaxi dysfunkce levé komory srdeční a v prevenci progrese nefropatie (především diabetické). Inhibují konverzi angiotenzinu I na angiotenzin II (jenž má vazokonstrikční a mitogenní účinky, stimuluje uvolnění aldosteronu a vede též k uvolnění noradrenalinu) a zpomalují odbourávání bradykininu (s vlastní vazodilatační aktivitou, danou stimulací NO syntázy). Výsledkem je pokles periferní cévní rezistence, mírný venodilatační, natriuretický a diuretický účinek a zlepšení endoteliální dysfunkce (Tab. 1).

AT_1-blokátory jsou pak indikovány k léčbě arteriální hypertenze, kardiální insuficience a ke zpomalení progrese dysfunkce levé komory srdeční. Mechanismus jejich působení spočívá v kompetitivním antagonismu angiotenzinu II na AT_1-receptorech – jejich účinek se tak projevuje i v případech, kdy dochází ke konverzi angiotenzinu II jinými cestami než prostřednictvím ACE. Nezpomalují tedy degradaci bradykininu (ani dalších vazoaktivních peptidů), což jednak souvisí s jejich lepší snášenlivostí (nižší výskyt kašle a angioedému), zároveň je však tímto oslaben přídatný antihypertenzní (vazodilatační) účinek bradykininu. Je proto velmi pravděpodobné, že AT_1-blokátory nejsou plně rovnocenné ACEI.

Důležitá role ACEI byla prokázána celou řadou klinických studií u širokého spektra pacientů.

Inhibitory RAAS a celková mortalita

Je zřejmé, že antihypertenzní léčba vede k poklesu jak KV, tak cerebrovaskulární mortality a že blokáda RAAS (ACEI a AT_1-blokátory) hraje v tomto ohledu významnou roli. Otázkou zůstává, jaký vliv mají antihypertenziva na snížení celkové mortality u pacientů s hypertenzí, jako nejtvrdšího parametru léčby hypertenze, a zda ve vlivu na celkovou mortalitu existují rozdíly mezi jednotlivými antihypertenzivy. Odpověď na tuto důležitou otázku přinesla alespoň z části metaanalýza prof. Bertranda a kolektivu holandských autorů (3). Jednalo se o největší metaanalýzu na poli hypertenze, do které bylo zařazeno 20 morbiditně-mortalitních studií s inhibitory RAAS s 158 998 pacienty (7 studií s ACEI a 13 studií s AT_1-blokátory). Průměrná doba sledování byla 4,3 roky. Zavzaty byly všechny studie s inhibitory RAAS provedené v letech 2000–2011, kde alespoň u 2/3 pacientů byla stanovena diagnóza hypertenze a celková mortalita musela být předem definovaným sledovaným parametrem. Vyřazeny byly studie se srdečním selháním, akutními koronárními syndromy, hemodialýzou, fibrilací síní a studie, v nichž byly inhibitory RAAS podávány současně v obou větvích (důvod vyřazení studií INVEST, ACCOMPLISH a ONTARGET). Cílem metaanalýzy bylo zhodnotit vliv inhibitorů RAAS na další snížení celkové mortality v jejich hlavní indikaci hypertenze. Studie byly vybrány tak, aby zařazení pacienti s hypertenzí byli léčeni moderní terapií včetně statinů a protidestičkových preparátů, a tvořili tak reprezentativní vzorek pacientů, s kterými se setkáváme v běžné praxi.

Tab. 1. *Účinky ACE inhibitorů zprostředkované bradykininem*

Zvýšení hladin bradykardinu (brání rozvoji aterosklerózy)
■ Oponuje negativním účinkem angiotenzinu II.
■ Vede k vazodilataci uvolňováním oxidu dusnatého, což vede k vzestupu cyklického GMP.
■ Zachovává funkci endotelu.
■ Má specifické kardiovaskulární remodelační účinky.
■ Má nepřímý antioxidační účinek.
■ Zvyšuje hladinu tkáňového aktivátoru plasminogenu a fibrinolýzu.
■ Vede k antiadhezi monocytů.
■ Zvyšuje expresi endoteliální NO syntázy.

Základní otázkou studie bylo, zda je snížení celkové mortality závislé na typu léčby a která antihypertenziva blokující RAAS se jeví z tohoto pohledu jako nejvýhodnější. V souhrnné analýze všech 20 studií byla inhibice RAAS spojena s 5% snížením celkové mortality a se 7% snížením KV mortality. I když obě lékové skupiny blokují angiotenzin II, charakteristickou vlastností ACEI je snížení degradace bradykininu vedoucí k uvolňování oxidu dusnatého a prostaglandinů s následnou další vazodilatací. Tyto odlišnosti v mechanismu účinku mohou mít pro hypertoniky klinický význam. Proto byly také ACEI a AT_1-blokátory hodnoceny odděleně (Obr. 1, 2).

V následné analýze 7 studií z tohoto souboru, ve kterých byl v aktivním ramenu použit inhibitor ACE, ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC-B, ASCOT-BPLA, ADVACE a HYVET (v pěti ze sedmi z nich tvořili hypertonici 100 % souboru), byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACEI na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující ACEI perindopril byla spojena se statisticky významných poklesem celkové mortality (RRR: 13 %; $p < 0{,}001$). Inhibitory ACE souhrnně snížily celkovou mortalitu o 10 %, z čehož je patrné, že benefit celé skupiny ACEI byl dán výsledky studií s perindoprilem. AT_1-blokátory snížení celkové mortality neprokázaly. Rozdíl mezi ACEI a AT_1-blokátory byl statisticky významný.

Signifikantní rozdíl mezi léčebnými rameny byl zaznamenán pouze ve třech studiích, a sice ASCOT-BPLA, HYVET a ADVANCE, v nichž došlo ke snížení celkové mortality o 11–21 % (v průměru o 13 %).

První studie představuje významný mezník v hodnocení různých typů léčby. Zahrnuje více než 19 000 starších pacientů se třemi a více rizikovými faktory. Porovnávala v randomizované studii léčbu, opírající se o dihydropyridinový blokátor kalciových kanálů (BKK) amlodipin, kombinovaný podle potřeby s ACEI perindoprilem, s léčbou opírající se o atenolol, kombinovaný podle potřeby s diuretikem bendroflumethiazidem. Studie byla předčasně ukončena pro významný rozdíl v celkové mortalitě (11 %) ve prospěch novějších léků (amlodipin s perindoprilem) oproti starším lékům atenolol s bendroflumethiazidem. Většina nemocných byla léčena kombinační léčbou. Kombinační léčba amlodipinem s perindoprilem významně snížila rovněž KV mortalitu o 24 %, fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 23 %, výskyt nestabilní anginy pectoris o 32 % a onemocnění periferních tepen o 35 %. Kombinace amlodipin s perindoprilem se ukázala vhodnější než kombinace s betablokátorem a diuretikem i v ovlivnění nově vzniklého diabetes mellitus

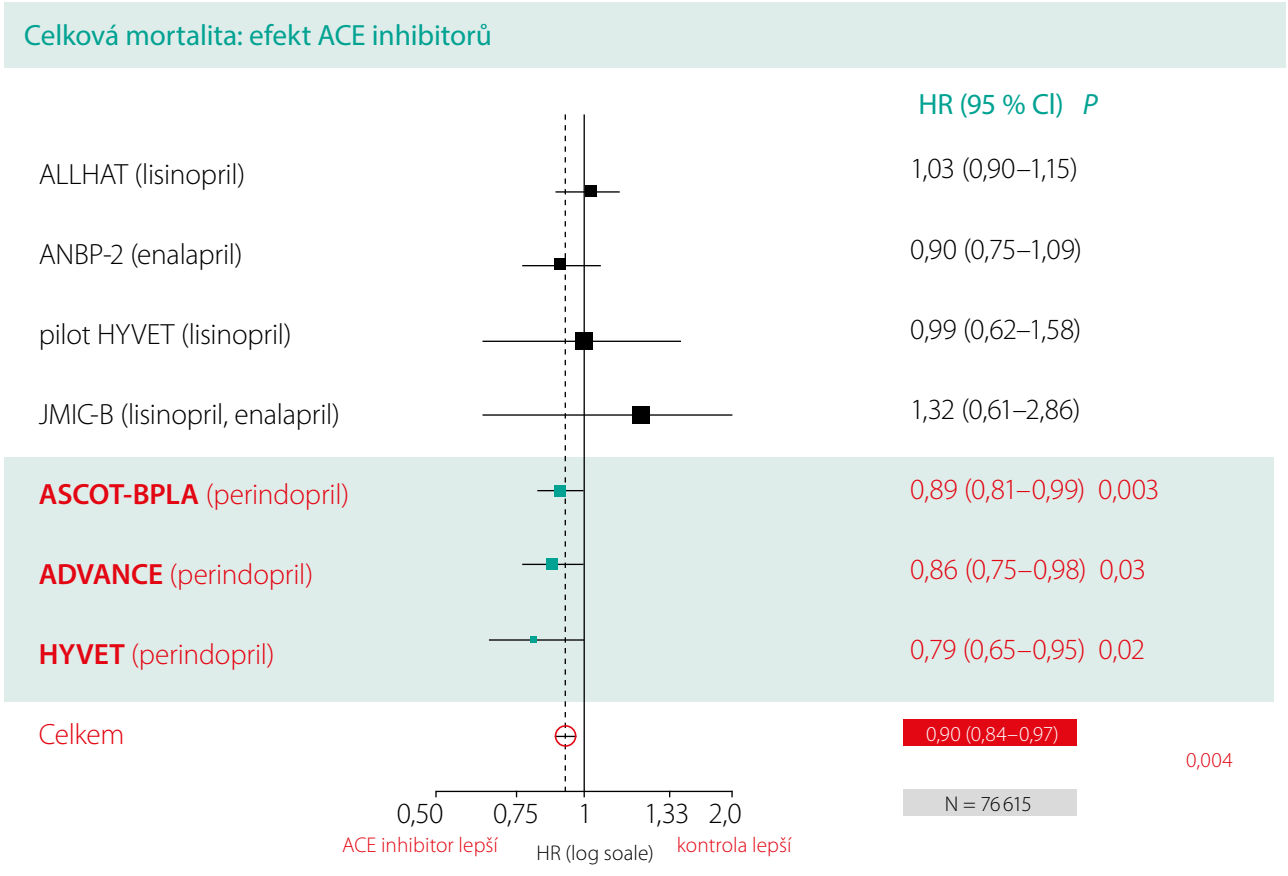
(DM) (4). Studie HYVET představuje první prospektivní, dvojitě zaslepenou studii hodnotící účinnost antihypertenzní léčby ve věkové skupině 80 let a více. Bylo randomizováno 3 845 pacientů v průměrném věku 83,6 let na aktivně léčenou skupinu a na placebovou skupinu. Aktivní léčbu tvořil retardovaný indapamid v dávce 1,5 mg. K aktivní léčbě mohl být přidán perindopril v dávce 2 mg nebo 4 mg, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot TK pod 150/80 mm Hg. Po dvou letech trvání studie byl průměrný TK vsedě v aktivně léčené skupině o 15,0/6,1 mm Hg nižší oproti placebové skupině. Cílových hodnot TK bylo dosaženo téměř u 50 % pacientů. Studie byla předčasně ukončena pro významný rozdíl v celkové mortalitě a ve výskytu fatálních cévních mozkových příhod ve prospěch aktivně léčené skupiny. Celková mortalita byla snížena o 21 % (p = 0,02), výskyt fatálních cévních mozkových příhod o 39 % (p = 0,045) a incidence srdečního selhání o 64 % (p < 0,001). Studie HYVET přináší velmi důležité důkazy o tom, že léčba hypertenze u velmi starých osob, která je založena na indapamidu, ke kterému byl u více než 70 % pacientů přidán perindopril, přináší výrazně příznivý účinek těmto nemocným a vede ke snížení rizika úmrtí ze všech příčin, snížení fatálních cévních mozkových příhod a snížení incidence srdečního selhání (5). Studie ADVANCE byla koncipována jako randomizovaná, prospektivní, multicentrická a placebem kontrolovaná. Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu starší 55 let. Pro zařazení museli mít nejméně jeden rizikový faktor pro rozvoj KV komplikací, nebo u nich musela být přítomna nejméně jedna mikrovaskulární či makrovaskulární komplikace DM. Kombinace indapamidu s perindoprilem snížila KV mortalitu o 18 %, celkovou mortalitu o 14 %, snížila relativní riziko koronárních příhod o 14 % (6). Ve všech těchto studiích, které prokázaly snížení celkové mortality, byl použit perindopril.

Samozřejmě jako všechny klinické práce také tato metaanalýza má své limitace. Především jsou to rozdíly mezi jednotlivými studiemi zařazenými do metaanalýzy – rozdíly v definici hypertenze, dávkování léků, cílových hodnotách TK, době sledování a doprovodné léčbě. Tato analýza byla založena spíše na studijních datech než na údajích o pacientech. Informace o základní terapii a dalších onemocněních nebyly v některých případech dostupné. Na počátku metaanalýza předpokládala „class effect" mezi ACEI a sartany, ale k tomu, aby se prokázala rozdílnost léků v dané skupině, chybí statistická síla.

Přesto na základě výsledků této metaanalýzy lze konstatovat, že pouze ACEI prokázaly signifikantní snížení o 10 % celkové mortality u pacientů s hypertenzí, zatímco sartany ovlivnění celkové mortality neprokázaly. Z výsledků metaanalýzy lze také vyvodit, že terapie ACEI může zachránit 12 životů na 1 000 pacientů léčených po dobu 4 let, a je potřeba si uvědomit, že i toto relativně mírné ovlivnění celkové mortality má ve skutečnosti dopad na širokou populaci hypertoniků. Z tohoto pohledu se dá říci, že v léčbě hypertoniků je významný nejen samotný pokles TK, ale také skutečnost, jakou látkou jej dosáhneme.

Na základě výsledků této metaanalýzy vznikla otázka, zda tento rozdíl může být i v léčbě hypertenze u pacientů s DM. Pacienti s DM mají 2–4× vyšší výskyt KV onemocnění ve srovnání s pacienty bez DM. Vzhledem k tomu, že nemáme dostatek dat pro přímé srovnání obou skupin, bylo v metaanalýze Chenga a spol. využito srovnání

Obr. 1. *Vliv ACEI na celkovou mortalitu hypertoniků*



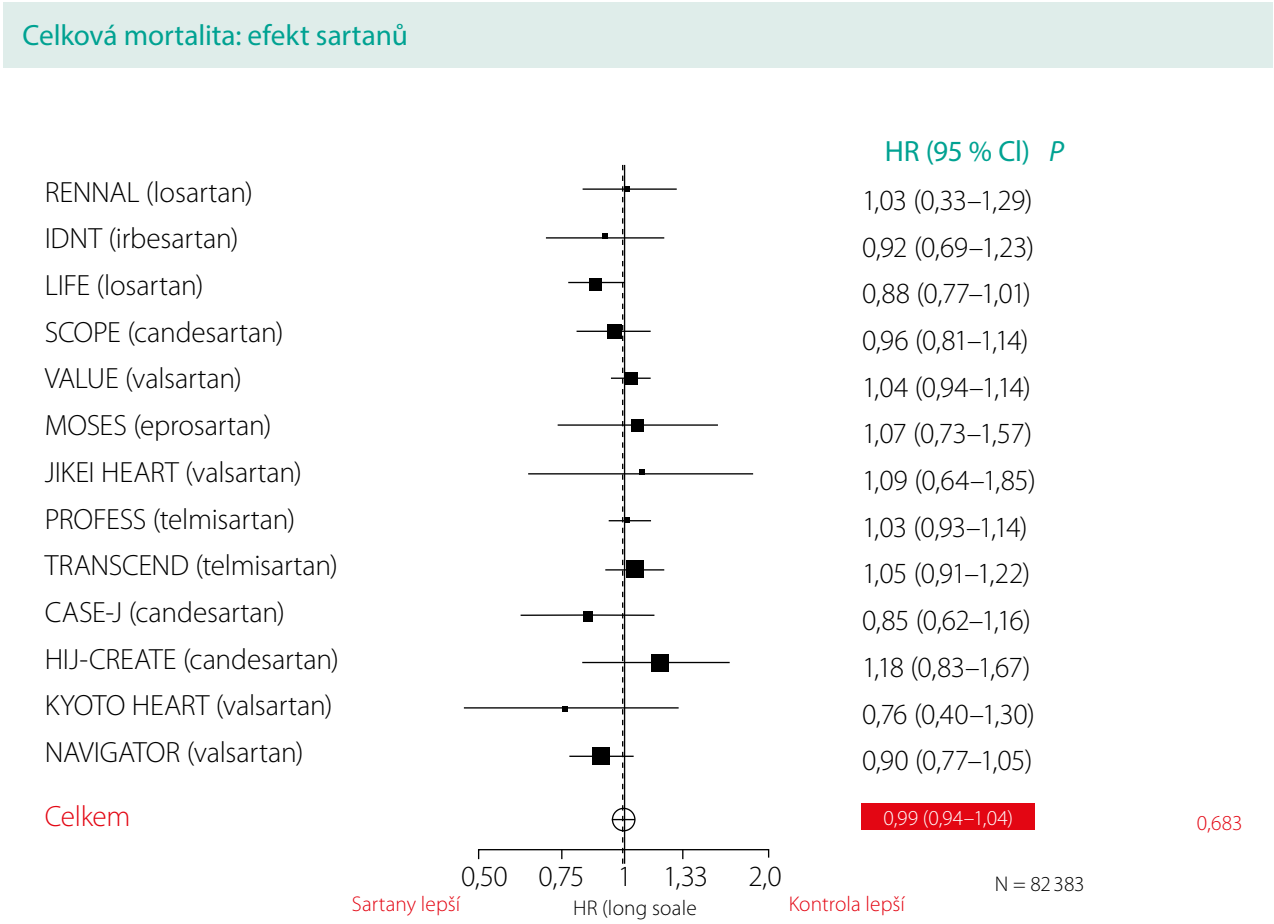
Van Vark LC, Bertrand M, Fox K, Mourad JJ, Boasma E, etl al. Eur Heart J. 2012; published online April 17.

ACEI a AT_1-blokátorů s placebem nebo jinou terapií v ovlivnění celkové mortality, KV mortality a výskytu KV příhod u pacientů s DM (7). Inhibitory ACE vedly ke statisticky významnému poklesu celkové mortality o 13 %. Výsledky byly podobné, jestliže se ACEI srovnávaly s placebem nebo jinou aktivní léčbou. Dále bylo zaznamenáno 17% snížení počtu KV úmrtí ve srovnání s kontrolami. Při léčbě AT_1-blokátory nedošlo k signifikantnímu poklesu celkové mortality ani ve srovnání s placebem, ani ve srovnání s aktivní léčbou. Taktéž v sekundárních ukazatelích vedla léčba inhibitory ke snížení rizika infarktu myokardu o 21 % a srdečního selhání o 19 %. Výskyt cévních mozkových příhod nebyl ovlivněn. Léčba AT_1-blokátory neměla vliv ani na sekundární ukazatele – tj. na výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod. Co vyšlo pozitivně, byl výskyt srdečního selhání, kde bylo pozorováno příznivé ovlivnění AT_1-blokátory o 30 %. Lze tedy konstatovat, že ACEI příznivě ovlivňují celkovou mortalitu, KV mortalitu i výskyt KV příhod ve srovnání s AT_1-blokátory i u pacientů s DM.

Rozdíly v ovlivnění celkové mortality při použití různých antihypertenziv, a především jednotlivých inhibitorů RAAS, mohou být dány odlišnostmi v jejich farmakodynamice a farmakokinetice: ACEI mají různý stupeň afinity ke tkáňovému ACE (stupeň vazby ke tkáňovému ACE zřejmě souvisí s organoprotektivním působením ACEI) (8) a k angiotenzinu I, resp. bradykininu (bradykinin je zodpovědný za značnou část kardioprotektivního účinku ACEI (9). V obou těchto případech je afinita perindoprilu oproti dalším srovnávacím ACEI nejvyšší. A právě maximální hladiny cirkulujícího bradykininu při léčbě perindoprilem mohou vést ke snížení celkové mortality hypertoniků, v porovnání se sartany, které hladinu bradykininu neovlivňují a jejich efekt na celkovou mortalitu tak prokázán nebyl. Další rozdíly můžeme hledat v lipofilních vlastnostech sledovaných antihypertenziv. Dále se perindopril vyznačuje velmi dobrou 24hodinovou antihypertenzní účinností s vysokým poměrem trough-to-peak.

Další jedinečnou vlastností ACEI je, že na rozdíl od ARB zvyšují množství bradykininu. Bradykinin snižuje jak agregaci trombocytů, tak hladinu cirkulujícího inhibitoru aktivátoru plazminogenu 1 (PAI-1), což je významný inhibitor fibrinolýzy. Bradykinin je také jedním z nejsilnějších stimulátorů aktivátoru tkáňového plazminogenu. Bradykinin má vazodilatační účinky zprostředkované vyplavením prostacyklinu, NO a hyperpolarizačního faktoru odvozeného od endotelinu (EDHF). Bradykinin má i silný antiapoptotický účinek na endotel, což přispívá k zachování jeho celistvosti a funkce (9, 10). Sérum odebrané pacientům s ischemickou chorobou srdeční, jimž byly v sekundární prevenci podávány ACEI, vykazuje snížené koncentrace von Willebrandova faktoru, který je měřítkem dysfunkce endotelu a má bradykininem zprostředkovaný antiapoptotický účinek na izolované lidské endotelové buňky (8). Další důkazy o naprosto zásadním podílu bradykininu na kardioprotekci zajišťované ACEI pocházejí z experimentálních prací, které prokázaly, že kombinace ACEI s antagonisty pro bradykinin B2 vede k vymizení

Obr. 2. *AT_1-blokátory snížení celkové mortality neprokázaly*



Van Vark LC, Bartrand M, Fox K, Mourad JJ, Boasma E, et al. Eur Heart J 2012; published online April 17.

všech kardioprotektivních účinků (11). Přirozený účinek na bradykinin (zesilovaný ACEI, ne však AT_1-blokátory) není jediným důvodem pro rozdíly zjištěné v metaanalýzách. Selektivní působení AT_1-blokátorů na AT_1-receptory ponechává ostatní receptory pro angiotenzin volné pro obsazení angiotenzinu II, jehož tvorba není AT_1-blokátory ovlivněna. Výsledkem je „receptorový posun" se sníženou aktivitou AT_1 receptorů a zvýšenou aktivitou AT_2 receptorů, které vykazují proapoptotické a protirůstové účinky na endotel (12). Zdá se, že toto ovlivňování apoptózy endotelových buněk, které je potlačováno bradykininem a zvyšováno AT_2-receptory, je jedním z hlavních rozdílů mezi ACEI a AT_1-blokátory (13).

Inhibitory ACE i AT_1-blokátory tlumí účinky angiotenzinu II, každý svým jedinečným mechanismem. Inhibitory ACE snižují syntézu angiotenzinu II, zatímco ARB se kompetitivně a selektivně vážou na AT_1-receptory, čímž brání jejich aktivaci prostřednictvím angiotenzinu II. V důsledku blokády AT_1 zvyšují sartany hladinu angiotenzinu II na několikanásobek původní hodnoty. Zvýšená hladina cirkulujícího angiotenzinu II vede k nekontrolované stimulaci receptorů AT_2. Předpokládalo se, že AT_2-receptory zprostředkovávají vazodilataci a vyplavení oxidu dusnatého.

Bohužel poslední údaje naznačují, že stimulace AT_2-receptorů může být méně výhodná, než jsme se původně domnívali, a může být dokonce za určitých okolností nežádoucí. Mezi nepříznivé mechanismy patří podpora růstu, fibrotizace a hypertrofie a proaterogenní a prozánětlivé účinky. Podle posledních výsledků by mohl angiotenzin II přispívat k rupturám plátů zvýšením množství MMP-1 (na leukocytech závislá matrixová metaloproteináza 1) cestou AT_2-receptorů, které se nacházejí také v leukocytech. MMP-1 způsobuje snížení zásob kolagenu a další apoptózu buněk v ateromových plátech pokročilejších stadií tím, že brání růstu hladkých svalových buněk cév (14).

Zatím jediná studie, která srovnávala napřímo ACEI a sartan, byla studie ONTARGET, která srovnávala ramipril vs. telmisartan. Cílem bylo zhodnotit, zda je telmisartan podobně účinný jako ramipril v prevenci vaskulárních příhod u pacientů s prokázaným vaskulárním onemocněním či diabetem. Ve studii bylo celkem 25 620 pacientů. Telmisartan zde vyšel srovnatelně s ramiprilem v porovnání celkového cíle studie, což bylo snížení úmrtí z KV příčin, snížení počtu příhod infarktů myokardu, cévních mozkových příhod nebo hospitalizace. Telmisartan byl ve studii účinnější ve snížení TK, ale nebyl zároveň účinnější i ve snížení KV příhod, kde vyšel srovnatelně s ramiprilem (15).

Perindopril, který byl spojen se statisticky významných poklesem celkové mortality, je již více než 25 let účinným a úspěšným lékem řady KV onemocnění. Několik preklinických studií ukázalo, že ACEI mají i antiaterosklerotický efekt (16). Studie PERSPECTIVE (The PERindoril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by IntraVascular ultrasound Evaluation), jako podstudie EUROPY, prokázal příznivý účinek dlouhodobého podávání perindoprilu na velikost koronární plátů, hodnoceno intrakoronárním ultrazvukem (IVUS) (17). Perindopril je tedy využíván nejen v léčbě hypertenze, ale i srdečního selhání, ischemické choroby srdeční, u léčby cerebrovaskulárních příhod a léčby DM.

Jaké jsou jeho výhody ve srovnání s ostatními ACEI, uvádí tabulka 2.

Perindopril je ale v klinické praxi využíván především v léčbě hypertenze. Kde jsou jeho hlavní výhody? (18)

Hlavní výhoda perindoprilu v léčbě hypertenze je tam, kde je žádoucí remodelace srdeční a cévní:

- při hypertrofii levé komory,
- při srdečním selhání a dysfunkci levé komory srdeční,
- u stavů po infarktu myokardu (IM),
- u stavů po cévní mozkové příhodě (CMP),
- při ischemické chorobě dolních končetin,
- při diabetické a nediabetické nefropatii,
- při proteinurii.

Tam, kde je žádoucí nezhoršit metabolické poměry:

- při diabetes mellitus – především 1. typu,
- při hyperlipoproteinemii.

S vydáním nových doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze se klade důraz především na kombinační terapii, a to zvláště fixní, kde má perindopril dominantní postavení.

Kombinovaná léčba antihypertenzivy s odlišným (a vzájemně se doplňujícím) mechanismem působení je považována za nejvýhodnější strategii při nedostatečné kontrole hypertenze.

Nejvíce preferovanou kombinací je současné podávání ACEI s blokátory kalciových kanálů (BKK) nebo diuretiky. Díky aditivnímu antihypertenznímu efektu, který je provázen menším množstvím nežádoucích účinků, tuto strategii upřednostňujeme před podáváním jednoho léčiva ve vysoké dávce. V důkladné metaanalýze 42 studií bylo dokonce prokázáno, že léčba dvojkombinací antihypertenziv základních skupin je přibližně 5× účinnější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva (19). Metaanalýza Bangaloreho et al pak prokázala, že podávání léků ve fixní kombinaci je asi 1,5× účinnější než podávání stejných léků v jednotlivých tabletách (20). Perindopril s řadou dalších přípravků snižujících TK, ochraňujících selhávající myokard či s hypolipidemickým účinkem tak výrazně zlepšuje nejen přístup nemocných k léčbě (compliance), ale také zlepšuje léčebné výsledky KV onemocnění.

Závěr

Ovlivnění systému renin-angiotenzin je považováno za jeden z nejkomplexnějších způsobů léčby pacientů nejen u pacientů s hypertenzí, ale i dalších KV onemocnění. V porovnání s jinými ACEI je za nejdůležitější výhodu léčby perindoprilem pokládán jeho pomalý nástup a dlouhá

Tab. 2. *Výhody perindoprilu ve srovnání s ostatními inhibitory ACE*

vyšší plazmatická a tkáňová inhibice ACE
delší doba působení, perindopril poskytuje komplexní 24hod. kontrolu TK
není třeba titrace k dosažení maximální efektivní dávky
navzdory větší selektivitě pro bradykininový receptor výskyt kašle je poměrně nízký, ve studiích EUROPA a PROGRESS nutnost přerušení pro kašel pod 2 %
nízký výskyt hypotenze po první dávce u srdečního selhání
zlepšení koronárního průtoku u ICHS
vyšší inhibice endoteliální buněčné apoptózy ve srovnání s jinými inhibitory ACE
nižší mortalita u infarktu myokardu ve srovnání s jinými ACE inhibitory
výraznější snížení hladiny rezistinu u stabilní ICHS
účinnější ACE inhibice v mozku ve srovnání s quinaprilem

ACE – angiotenzin konvertující enzym; TK – krevní tlak; ICHS – ischemická choroba srdeční

doba účinku. Ve srovnání s dalšími představiteli ACEI druhé generace je předností výrazný antihypertenzní potenciál, kterého je dosaženo již dávkou 5 mg. Dosud nashromážděné údaje porovnávají jednotlivě přínos ACEI a AT_1-blokátorů z hlediska účinného snižování TK, snížení KV a celkové mortality, snížení výskytu cévních mozkových příhod a infarktu myokardu, inhibice diabetického postižení ledvin, zmírnění příznaků městnavého srdečního selhání a prevence nově vzniklého diabetu a fibrilace síní.

Metaanalýzy, které porovnávaly účinky ACEI a AT_1-blokátorů, téměř všechny dospěly k závěru, že zatímco ACEI zabraňují vzniku koronárních příhod se současným snížením sledovaných parametrů KV morbidity a mortality, AT_1-blokátory jsou, v nejlepším případě, účinné v prevenci cévních mozkových příhod. Největší význam perindoprilu v současné době tkví ve fixních kombinacích s indapamidem, amlodipinem, bisoprololem a/nebo atorvastatinem. Fixní kombinace je výhodná v podstatě u všech pacientů s KV postižením. Tyto fixní kombinace mají dokumentovaný 24hodinový účinek všech složek a mají teoretické předpoklady i jasné důkazy pro to, že jsou účinné nejen v léčbě hypertenze, ale i dalších KV onemocnění.

LITERATURA

1. Widimský J jr, Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2018; 7 (Suppl): 1– 22.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–1357.
3. Van Vark L, Bertrand M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of RAAS inhibitors involving 158 998 patients.Eur Heart J, 2012; 33: 2088–2097.
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NE et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet. 2005; 366: 895–906.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898.
6. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with Type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial.Lancet 370,829-840(2007).
7. Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. JAMA Intern Med 2014; 174: 773–785.
8. Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. Expert rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 15–29.
9. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT. Cardiovasc Res 2007; 73: 237–246.
10. Ferrari R, Fox K. Insight into the mode of action of ACE inhibition in coronary artery disease: the ultimate „EUROPA" story. Drugs 2009; 69: 265–277.
11. Cargnoni A, Comini L, Bernocchi P et al. Role of bradykinin and eNOS in the anti-ischaemic effect of trandolapril. Br J Pharmacol 2001; 133: 145–153.
12. Unger T. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining all the therapeutic implications. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2001; 2(Suppl.2): S4–7.
13. Ferrari R, Rosano GM. Nejen čísla, ale roky vědecké práce: meta-analýzy porovnání ACE inhibitorů a AT1-blokátorů v kontextu. Int J Cardiology 2013; 166(2): 286–288.
14. Souček M. Účinek inhibitorů ACE a AT1-blokátorů na pokles celkové mortality u pacientů s hypertenzí, diabetes mellitus a bez srdečního selhání. Diabetologie, metabolismus, endokrinologie, výživa 2017 (20) 1: 7–14.
15. Mann JF, Anderson C, Gao P et al. Dual inhibition of the renin-angiotensin systém in high-risk diabetes and risk for stroke and other outcomes: results of the ONTARGET trial. J Hypertens 2013; 31: 141–421.
16. Hayek T, Hamoud S, Keidar S et al. Omapatrilat decreased macrophage oxidative status and atherosclerosis progression in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. J Cardiovasc Pharmacol 2004; 43: 140–147.
17. Rodriguez -Granillo GA, Vos J, Bruining N et al. Long term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE Study). Am J Cardiol 2007; 100: 159–163.
18. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Perindopril a léčba kardiovaskulárních onemocnění aneb 25 let úspěšného působení perindoprilu v kardiologii. Kardiol Rev Int Med 2018; 20(3): 218–222.
19. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Medicine 2009; 122(3): 290– 300. doi: 10.1016/ j.amjmed.2008. 09. 038.
20. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120(8): 713– 719. doi: 10.1016/ j.amjmed.2006. 08. 033.

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

19
on-line kurzů a kongresů

140
přednášek

850
vydaných certifikátů

4800
účastníků

Získejte také nové aktuální informace a kredity v rámci celoživotního vzdělávání → https://online.solen.cz

Jak prodloužit životy našich pacientů ve zdraví? A lze to?

Aleš Linhart
II. interní klinika kardiologie a angiologie, Komplexní kardiovaskulární centrum VFN a 1. LF UK Praha

Zdá se, že zatím dokážeme kardiovaskulární (KV) onemocnění spíše zaléčit než vyléčit. Prodlužujeme tak pacientům život, nikoliv ale život ve zdraví. Jak ukázala analýza dat z britské BioBank, dlouhodobá expozice geneticky determinované nízké hladině LDL cholesterolu a nízkému tlaku krve je spojena s nižším KV rizikem. To je velmi příznivá zpráva v situaci, kdy má medicína prostředky pro časný záchyt a intervenci těchto KV rizikových faktorů. Dokážeme tak předcházet časnému stárnutí cév. Stačí tyto prostředky uplatňovat v praxi a u osob s včas zachycenou hypertenzí a dyslipidemií vést léčbu rychle k doporučeným cílovým hodnotám při využití násobícího se přínosu současné kompenzace více rizikových faktorů. To vše u informovaného pacienta.

Klíčová slova: časné stárnutí cév, arteriální hypertenze, hypercholesterolemie.

How to prolong the lives of our patients in health? And is it possible?

Recent data suggest that cardiovascular diseases are treatable but not curable. We are prolonging our patients lives, unfortunately not their life years spent in health. As shown by the British BioBank trial a longstandingexposition to genetically determined low LDL substantially lower cardiovascular risk. This is particularly relevant considering that modern medicinemakes possible to detect and safely intervene these risk factors in a timely fashion. This approach should be able to prevent early vascular aging. These methods should be applies in patients early after detection of high blood pressure and hypercholesterolemia and treat them to target levels. This approach my be particularlyrewarding in a well informed patient considering the mutual potentiation of multiple risk factors.

Key words: early vascular aging, arterial hypertension, hypercholesterolemia.

Cílem je prodloužit délku života ve zdraví

Kardiovaskulární revoluce, které jsme byli svědky na přelomu tisíciletí, nám přinesla pokles KV mortality a prodloužení délky života. Přinesla nám ale také prodloužení života v nemoci. Z evropských zemí patří České republice smutná druhá příčka v délce života strávené v nemoci z důvodu KV onemocnění u žen. Českým mužům patří v této disciplíně ne o moc povzbudivější 6. místo v Evropě. Znamená to tedy, že KV onemocnění umíme zaléčit, nikoliv vyléčit. Naším cílem by přitom mělo být prodloužit délku života ve zdraví se zachovanou produktivitou a dobrou kvalitou života. Navíc, zatímco jsme dosáhli poklesu počtu pacientů s akutními koronárními syndromy, přibývají nemocní se srdečním selháním a stoupá i mortalita na srdeční selhání.

Význam dlouhodobé expozice KV rizikovým faktorům

Nedávno byly publikovány výsledky analýzy údajů z britské BioBank, která porovnávala KV morbiditu u jedinců s geneticky podmíněnou vysokou nebo naopak nízkou hodnotou krevního tlaku (TK) a hladinou LDL cholesterolu (1). Jinými slovy, hodnotila vliv dlouhodobé expozice nízkému TK a nízké hladině LDL cholesterolu na riziko rozvoje KV onemocnění. Zahrnuto bylo 438 952 účastníků zařazených do uvedené databáze v letech 2006–2010. Účastníci byli sledováni do roku 2018. Jejich průměrný věk byl 65,2 roku (40,4–80,0 let) a 54 % tvořily ženy. Hlavním sledovaným parametrem byly významné koronární příhody: úmrtí z koronárních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo koronární revaskularizace. Výskyt těchto příhod byl během sledování zaznamenán u 24 980 účastníků. V porovnání s referenční skupinou měli účastníci s příznivým genetickým skóre pro

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., ales.linhart@lf1.cuni.cz
II. interní klinika kardiologie a angiologie, Komplexní kardiovaskulární centrum VFN a 1. LF UK Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 125–129
Článek přijat redakcí: 2. 2. 2021
Článek přijat po recenzích: 10. 2. 2021

LDL cholesterol i pro TK (skóre > medián) hladinu LDL cholesterolu nižší průměrně o 0,4 mmol/l a systolický tlak krve (STK) nižší průměrně o 3 mm Hg. Šance na výskyt koronární příhody byla u těchto jedinců o 39 % nižší než u osob s geneticky daným vysokým LDL cholesterolem a vysokým TK ($p < 0,001$). Jak ukázala tato analýza, současná expozice hladině LDL cholesterolu nižší o 1 mmol/l a TK nižšímu o 10 mm Hg znamená snížení rizika výskytu koronární příhody o 78 % a snížení rizika úmrtí z KV příčin o 68 % (obě $p < 0,001$) (Obr. 1) (1).

Koncept časného stárnutí cév

Výsledky této práce dokládají správnost konceptu časného stárnutí cév, tzv. konceptu EVA (Early Vascular Aging). Koncept cévního věku vychází z faktu, že dva jedinci stejného stáří a pohlaví mohou mít různé vaskulární postižení. Stav tepen ovlivněný genetickými predispozicemi a faktory životního stylu tedy nemusí odpovídat kalendářnímu věku člověka. Na Obr. 2 je ultrasonografické zobrazení karotických tepen dvou 50letých mužů. První z nich je sportovec, nekuřák s tlakem krve (TK) 114/78 mm Hg a hladinou LDL cholesterolu 1,9 mmol/l. Druhý muž je obézní diabetik 2. typu, kuřák (30krabičko-roků) s TK 178/96 mm Hg a hladinou LDL cholesterolu 3,6 mmol/l.

K časnému stárnutí cév dochází při dlouhodobé expozici KV rizikovým faktorům. Cílem KV prevence by podle tohoto konceptu mělo být zpomalovat a oddalovat časné stárnutí cév prostřednictvím dlouhodobé kontroly KV rizikových faktorů. Přitom platí, že čím je intervence rizika časnější, a tedy absence rizikového faktoru dlouhodobější, tím více se stárnutí cév oddálí (Obr. 3) (2).

Screening a léčba hypertenze

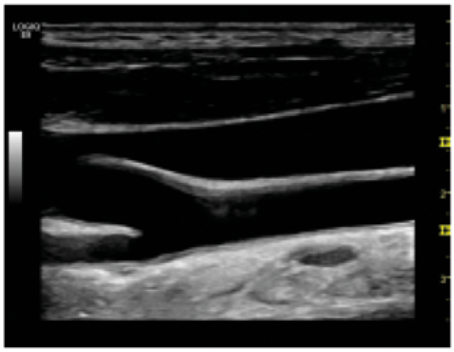
Příznivým faktem je, že současná medicína má prostředky, kterými dokáže napodobit dlouhodobou expozici nízkému tlaku krve a nízké

Obr. 1. *Kombinovaný účinek nižšího LDL cholesterolu a STK na různé KV parametry (1)*

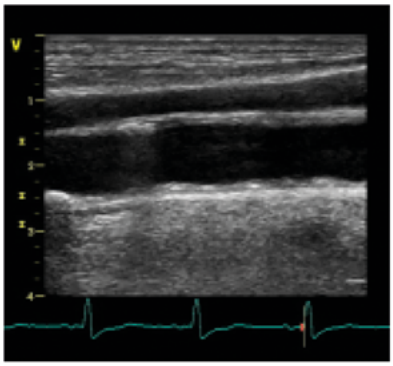
Typ sledovaného parametru	Sledovaný parametr	Počet příhod	Poměr šancí	Poměr šancí (95% CI)	Poměr šancí na pokles LDLch o 1 mmol/l a STK o 10 mm Hg	Poměr šancí (95% CI)
Primární	Velké koronární příhody	24,980		0,61 (0,59–0,64)		0,22 (0,21–0,24)
Hlavní sekundární	Velké kardiovaskulární příhody	26,799		0,65 (0,63–0,68)		0,27 (0,25–0,29)
Sekundární	Úmrtí z koronárních příčin nebo nefatální IM	19,243		0,65 (0,62–0,68)		0,26 (0,24–0,29)
	Úmrtí z koronárních příčin nebo nefatální IM či nefatální CMP	23,796		0,68 (0,66–0,71)		0,31 (0,28–0,33)
	Nefatální IM	18,093		0,64 (0,61–0,67)		0,25 (0,23–0,28)
	Koronární revaskularizace	8,388		0,53 (0,50–0,56)		0,14 (0,13–0,15)
	Ischemická CMP	5,565		0,80 (0,74–0,87)		0,51 (0,42–0,61)
	Úmrtí z koronárních příčin	2,907		0,69 (0,62–0,77)		0,32 (0,25–0,40)

Obr. 2. *Demonstrace cévního věku: Porovnání stavu arteria carotis u dvou 50letých mužů s různými KV rizikovými faktory*

- Muž 50 let
- Sportovec, nekuřák
- TK 114/78 mmHg
- LDL 1,9 mmol/l



- Muž 50 let
- Obézní, DM 2. typu, kuřák 30 p/y
- TK 178/96 mmHg
- LDL 3,6 mmol/l



p/y = pack/years

Zdroj: Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

hladině LDL cholesterolu i u jedinců, kteří nemají štěstí na příznivou genetickou variantu kódující tyto parametry. Díky screeningu a časné kompenzaci KV rizikových faktorů můžeme časné stárnutí cév zpomalit.

Prvním zásadním nástrojem je screening a monitorování hypertenze. Screening by měl probíhat nejméně každé 3 roky. Podle doporučení z roku 2018 se diagnóza hypertenze opírá o opakované měření TK v ordinaci, přičemž u osob s TK 130–139/85–89 mm Hg je vhodné ověřit přítomnost maskované hypertenze pomocí domácího měření TK (HBMP) nebo 24hodinového ambulantního monitorování TK (ABMP) (3, 4). V případě hypertenze (≥ 140/90 mm Hg) jsou na místě opakované kontroly TK v ordinaci nebo ABMP, HBMP a příslušná terapie. Pokud je nemocný v pásmu hypertenze i přes úpravu životního stylu, má být zahájena farmakoterapie, a to i u osob s nízkým a středním KV rizikem a bez prokázaného poškození cílových orgánů. O zahájení farmakoterapie hypertenze uvažujeme u osob s TK ≥ 140/90 mm Hg ve věku 18–80 let, u jedinců starších 80 let pak při TK ≥ 160/90 mm Hg. Ihned zahajujeme terapii v případě vysokého KV rizika, při poškození cílových orgánů a u hypertenze II. (≥ 160/100 mm Hg) a III. stupně (≥ 180/110 mm Hg).

Cílem je úprava TK do 3 měsíců. Cílovou hodnotou je TK < 140/90 mm Hg. U všech pacientů je přitom třeba zvážit cílovou hodnotu diastolického tlaku krve (DTK) < 80 mm Hg, případně, TK < 130/80 mm Hg, pokud jej tolerují. U osob do 65 let věku může být cílová hodnota STK i 120–129 mm Hg (3, 4).

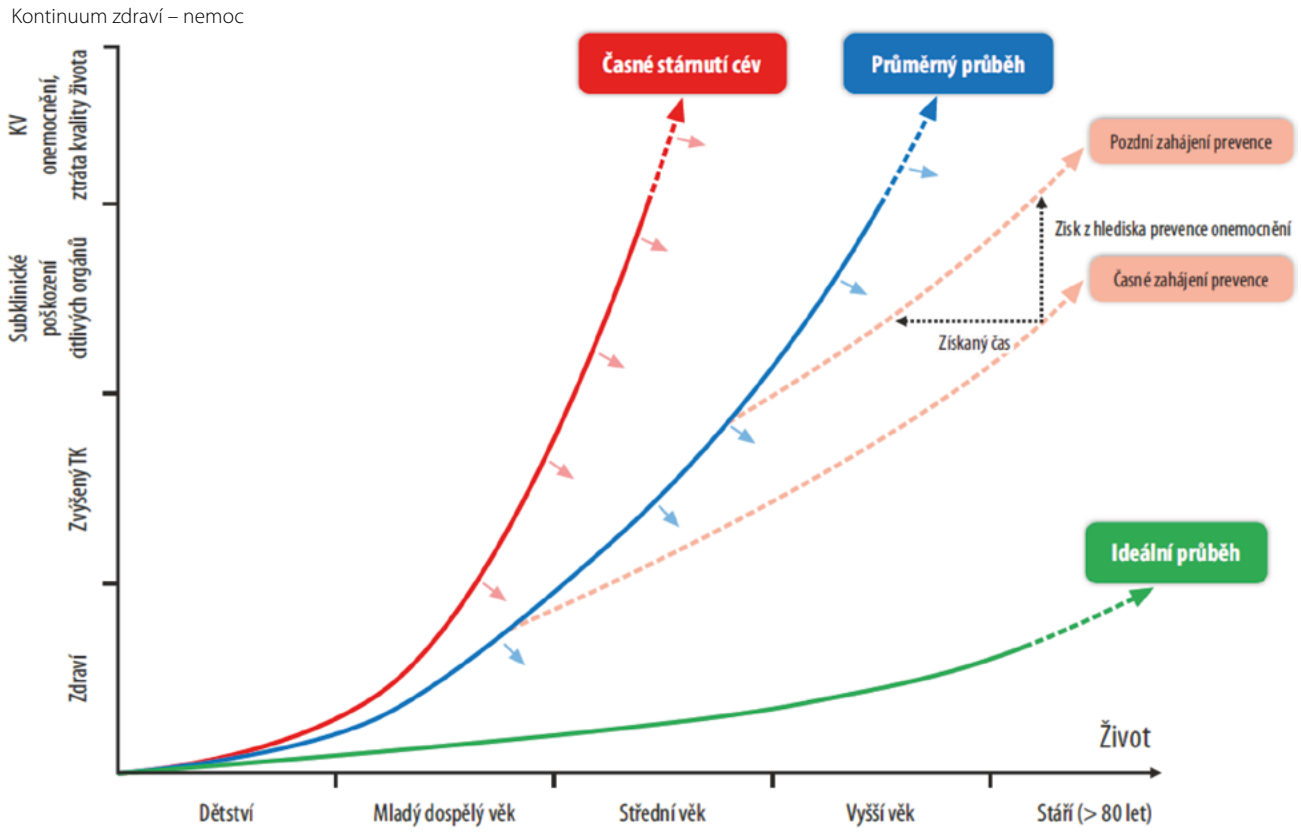
Pozor na současný výskyt více KV rizikových faktorů

U pacientů s hypertenzí je třeba myslet na to, že tento KV rizikový faktor se často nevyskytuje izolovaně. Vzhledem k tomu, že se při současném výskytu více rizikových faktorů KV riziko nesčítá, ale násobí (5), je třeba pátrat po přítomnosti dalších rizikových faktorů, jako je kouření, obezita, fyzická inaktivita, dyslipidemie, diabetes mellitus, autoimunitní onemocnění, spánková obstrukční nemoc, psychosociální stres a vyčerpání, závažné psychiatrická onemocnění nebo sociální deprivace. Samozřejmě je nutné znát přítomnost případného již diagnostikovaného KV onemocnění (cerebrovaskuární příhody, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, těžké renální selhání, ateroskleróza prokázaná zobrazovací metodou nebo ischemická choroba dolních končetin dle kotníko-brachiálního indexu).

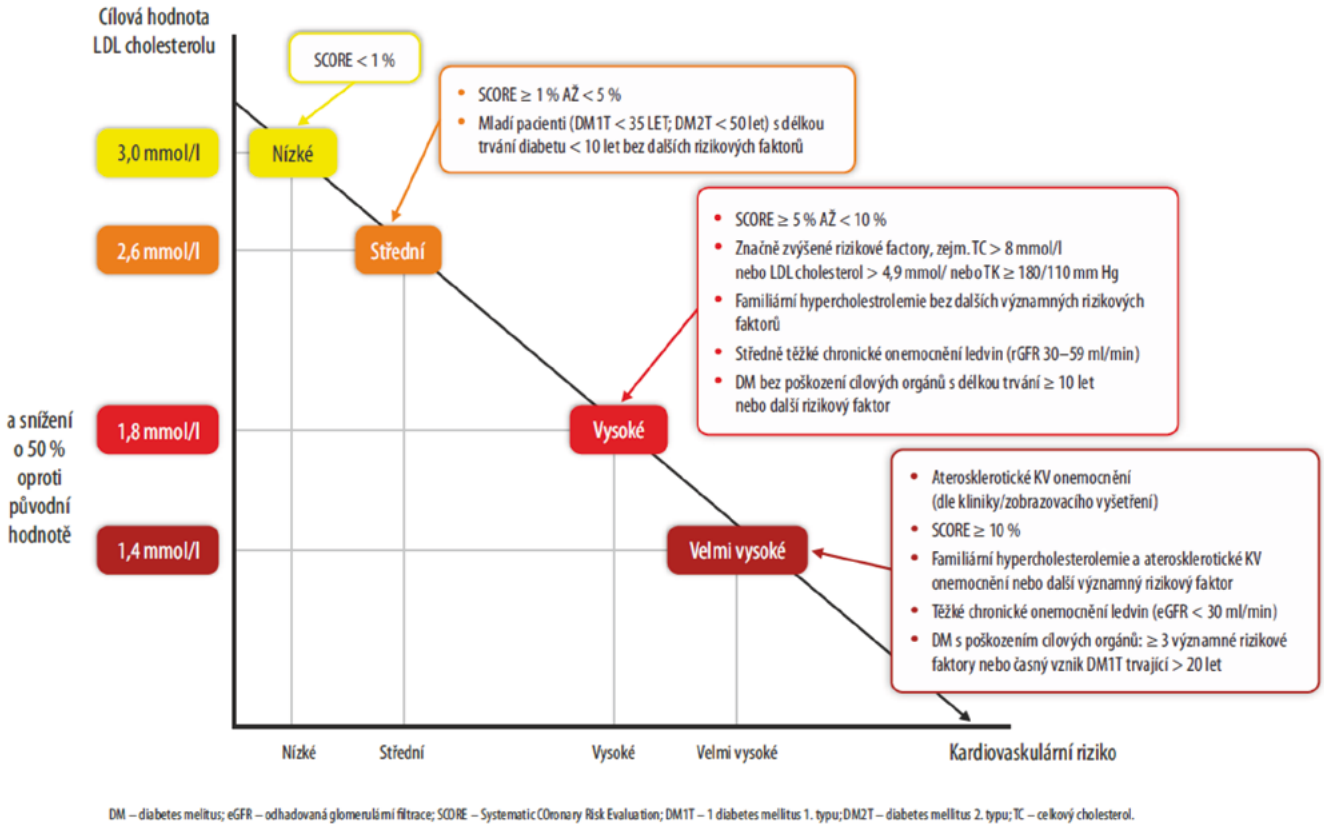
Kompenzace dyslipidemie

Často se u pacientů s hypertenzí vyskytuje také dyslipidemie. Nová doporučení ESC/EAS z roku 20196 uvádějí nové nižší cílové hladiny LDL cholesterolu (Obr. 4). Cílová hodnota < 3 mmol/l zůstává u osob s nízkým KV rizikem. U středního KV rizika se snižuje na < 2,6 mmol/l, u vysokého rizika na < 1,8 mmol/l (+ je doporučeno snížit iniciální hladinu o > 50 %) a u velmi vysokého rizika na < 1,4 mmol/l (+ snížení iniciální hladiny o > 50 %). Pro pacienty s aterosklerotickým KV onemocněním, kteří v průběhu 2 let prodělali již druhou KV příhodu při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu, je doporučena dokonce cílová hladina LDL cholesterolu < 1,0 mmol/l.

Obr. 3. *Koncept časného stárnutí cév (EVA – Early Vascular Aging) (2)*

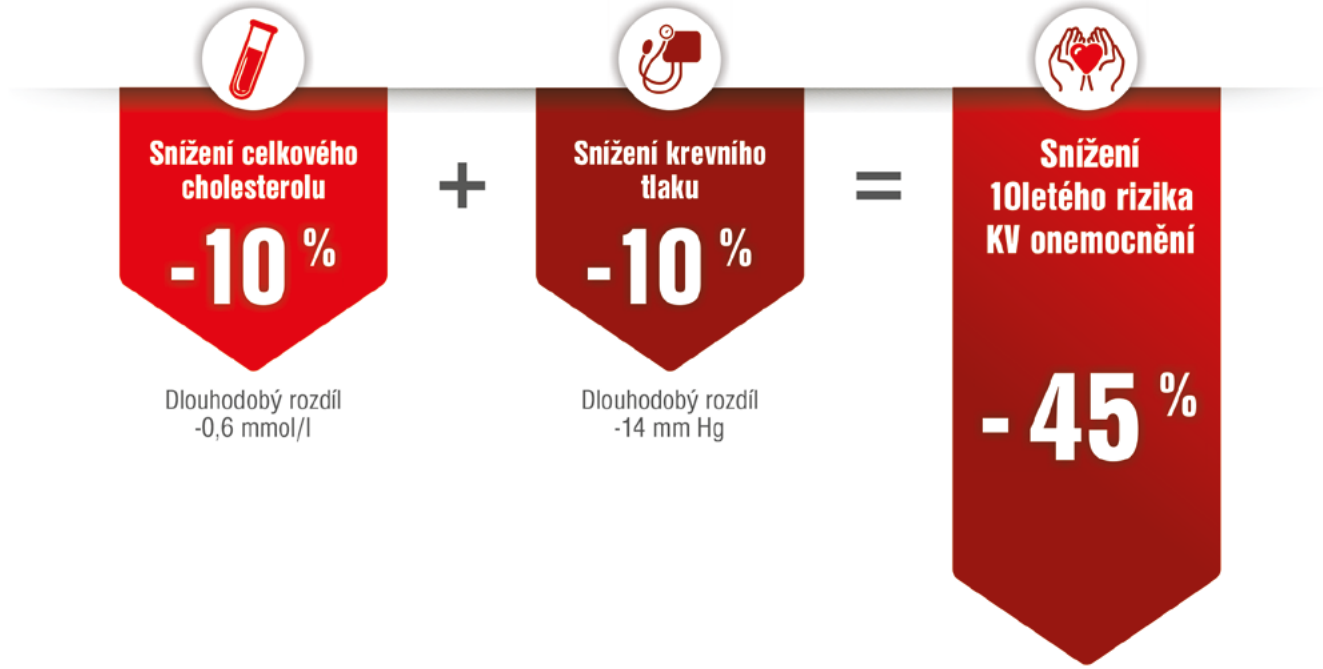


Obr. 4. *Doporučení ESC/EAS z roku 2019: Intenzivnější redukce LDL cholesterolu podle KV rizika (6)*



DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation; DM1T – 1 diabetes mellitus 1. typu; DM2T – diabetes mellitus 2. typu; TC – celkový cholesterol.

Obr. 5. *Dopad kombinované intervence rizikových faktorů v primární prevenci na osud nemocných (8)*



KV riziko stanovujeme podle tabulek SCORE. Podle těchto tabulek mají mladší pacienti nízké KV riziko i při zvýšeném LDL cholesterolu. Je ale třeba myslet na to, že takového pacienta čeká ještě mnoholetá expozice tomuto KV rizikovému faktoru. Mladší věk pacienta a nízké KV riziko by proto neměly být argumentem proti farmakologickému snižování LDL cholesterolu.

Včasná, rychlá a kombinovaná intervence rizik vyžaduje spolupráci pacienta

Cílem kompenzace KV rizikových faktorů je zpomalit až zastavit progresi aterosklerózy. Ovšem pro regresi aterosklerotických plátů jsou potřebné opravdu nízké hladiny TK a LDL cholesterolu (7). Intervence by měla být časná, vedená rychle k cílovým hodnotám

a v případě vícečetných rizik kombinovaná. Je prokázáno, že snížení hladiny celkového cholesterolu o 10 % spolu se snížením krevního tlaku o 10 % vede k poklesu 10letého rizika KV onemocnění o 45 % (Obr. 5) (8). Smutnou skutečností je, že ani v sekundární prevenci nedosahuje většina pacientů cílových hodnot TK a LDL cholesterolu. V registru nemocných ve velmi vysokém riziku EUROASPIRE V z období 2016–2017 nedosáhlo cílové hladiny LDL cholesterolu (< 1,8 mmol/l) 71 % nemocných a cílové hodnoty TK (< 130/80 mm Hg) rovněž 71 %. Jedním z důvodů této neuspokojivé kompenzace může být fakt, že pacient po prodělané příhodě nebyl dostatečně poučen, neví, jaký má krevní tlak, neví, proč by měl snižovat svůj LDL cholesterol. To zdůrazňuje potřebu správné komunikace s pacientem, protože compliance s léčbou zásadním způsobem ovlivňuje výsledek terapie.

Závěr

Polypragmazie je dnes v KV prevenci skutečným problémem. K dispozici máme řadu léků s robustními doklady o morbi-mortalitním přínosu. Musíme si vždy ale uvědomit, že neléčíme laboratorní hodnoty, ale pacienta. Tomu musíme vysvětlit, že cílem léčby je snížit u něj riziko KV příhod a prodloužit délku života ve zdraví. Současná situace kolem onemocnění covid-19 vedla k omezení prevence ostatních onemocnění. Proto teď u indikovaných pacientů léčbu KV rizikových faktorů nezanedbávejme, neodkládejme, vysvětlujme a usnadňujme.

LITERATURA

1. 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(14): 1381–1391.
2. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. Hypertension. August 2019. 17; 2: 218–228.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in J Hypertens. 2019 Jan;37(1):226]. J Hypertens. 2018; 36(10): 1953–2041.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. European Heart Journal. 2018. 39: 3021–3104.
5. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. Lancet. 2005; 365(9457): 434–441.
6. 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(1): 111–188.
7. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2009; 53(13): 1110–1115.
8. Emberson J, Whincup P, Morris R, Walker M, Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2004; 25(6): 484–491.
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019; 26(8): 824–835.

Připravujeme do Vnitřního lékařství 2021 3

- Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020?
- Nezapomínáme na možnost biologické terapie hypercholesterolemie
- Konsenzus České pneumologické společnosti k diagnostice a léčbě CHOPN
- Možnosti léčby myelodysplastického syndromu v roce 2021
- Podkožní krvácení při hypotyreóze indukované pembrolizumabem – kazuistika

VYJDE V KVĚTNU

Vnitřní lékařství Ročník 67, 2021, číslo 2

Předseda redakční rady:
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Užší redakční rada:
doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana 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 Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Vydavatel:
Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

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

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

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Kristýna Javůrková

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

Vydavatel 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 Pressegrosso, 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 Čechoslovaca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex

TRIPLIXAM®

perindopril arginin / indapamid / amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM® • SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. INDIKACE*: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ*: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčba. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. *Pediatrická populace:* přípravek by se neměl podávat. KONTRAINDIKACE*: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Clcr 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Kojení (viz bod Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem (viz. body Upozornění a Interakce). Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz. Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz. Upozornění). UPOZORNĚNÍ*: Zvláštní upozornění: *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):* zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:* postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. *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. *Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém:* přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacienti užívající současně mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko výskytu angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Před zahájením léčby inhibitory NEP (např. racekadotrilu) u pacientů užívajících perindopril je proto nutné pečlivé zhodnocení přínosu a rizika. *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:* postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blanokřídlých. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Anafylaktoidní reakce během LDL-aferézy:* před každou aferézou dočasně vysaďte inhibitor ACE. *Hemodialyzovaní pacienti:* zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. *Primární hyperaldosteronismus:* Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. *Těhotenství:* nezahajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavit léčbu a zahájit vhodnou alternativní léčbu. *Hepatální encefalopatie:* ukončit léčbu. *Fotosenzitivita:* ukončit léčbu. Opatření pro použití: *Renální funkce:* U některých hypertoniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. *Hypotenze a deplece vody a sodíku:* riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížené dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. *Hladina sodíku:* kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý. *Hladina draslíku:* hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellius, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru. Hypokalemie: vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. *Hladina vápníku:* hyperkalcemie: před vyšetřením funkce příštitných tělísek ukončete léčbu. *Renovaskulární hypertenze:* v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. *Suchý kašel. Ateroskleróza:* u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. *Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience:* v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. *Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:* v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. *Diabetici:* V případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. *Černoši:* vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jiným rasami. *Operace/anestezie:* přerušte léčbu jeden den před operací. *Porucha funkce jater:* mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. *Kyselina močová:* hyperurikemie: zvýšená tendence k záchvatům dny. *Starší pacienti:* před zahájením léčby vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. *Hladina sodíku:* Triplixam obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku". INTERAKCE*: *Kontraindikován:* Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimotělní léčba. Sakubitril/valsartan. *Nedoporučuje se:* lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid,...), solí draslíku, kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. *Vyžadující zvláštní opatrnost:* baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika), kalium-nešetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), racekadotril inhibitory mTor (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) léky vyvolávající „Torsades de pointes", amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4 klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). *Vyžadující určitou opatrnost:* antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, působení inhibitorů rapamycinu (mTOR), cyklosporin, simvastatin. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství a při kojení. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství. FERTILITA*: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*: *Velmi časté:* otoky. *Časté:* závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dysgeusie, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nausea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava. *Méně časté:* rinitida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypoestezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospazmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. *Vzácné:* stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy. *Velmi vzácné:* agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalcemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání, snížení hemoglobinu a hematokritu. *Není známo:* Deplece draslíku s hypokalemií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), myopie, rozmazané vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, možnost zhoršení stávajícího systémový lupus erythematodes, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén**. 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. PŘEDÁVKOVÁNÍ*. VLASTNOSTI*: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. BALENÍ*: 30 a 90 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 21. 7. 2019. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz **pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam*

Reference: 1. Lancet. 2016 Mar 5;387(10022):957-967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8. Epub 2015 Dec 24.

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

SERVIER

NEČEKEJTE, AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ

I mírně zvýšený krevní tlak výrazně zhoršuje kardiovaskulární prognózu pacienta.[1]

TRIPLIXAM®

perindopril arginin / indapamid / amlodipin

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

E-2

2021

ROČNÍK 67

E-VERZE DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Pomer butyrylcholínesteráza/HDL-cholesterol a aterogénny index plazmy u pacientov so steatózou pečene

Stanovenie LDL-cholesterolu novými rovnicami Martin a Sampson, porovnanie so starým Friedewaldom na reálnych dátach a na umelom súbore

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Reumatoidná artritída a poruchy metabolizmu

Nefarmakologická liečba dny

KAZUISTIKY / CASE REPORT

Použitie chirurgického rúška spolu s vysoko-prietokovou nazálnou kanylou (HFNC) vedie k zlepšeniu oxygenácie u pacientov s covidom 19: súbor kazuistík

Primárna pneumokoková peritonitída s fulminantným priebehom

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

SIS SLOVENSKÁ INTERNISTICKÁ SPOLOČNOSŤ

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Pomer butyrylcholínesteráza/HDL-cholesterol a aterogénny index plazmy u pacientov so steatózou pečene
Serum butyrylcholinesterase/HDL-cholesterol ratio and atherogenic index of plasma in patients with fatty liver disease
Ladislav Turecký, Viera Kupčová, Monika Ďurfinová, Marcel Repiský, Eva Uhlíková - - -

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021

Pomer butyrylcholínesteráza/HDL-cholesterol a aterogénny index plazmy u pacientov so steatózou pečene

Ladislav Turecký[1], Viera Kupčová[2], Monika Ďurfinová[1], Marcel Repiský[1], Eva Uhlíková[1]
[1]Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a
[2]III. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave

Kardiovaskulárne choroby na aterosklerotickom podklade predstavujú závažný zdravotnícky problém. Medzi dobre známe, závažné rizikové faktory pri vzniku kardiovaskulárnych ochorení patrí zmena v spektre lipoproteínov. Ako ukazujú práce viacerých autorov, môže vyšetrenie pomeru niektorých lipoproteínov poskytnúť presnejšiu informáciu o kardiovaskulárnom riziku u daného jedinca ako samotné jednotlivé lipidové parametre. Nealkoholová tuková choroba pečene (NAFLD) predstavuje v súčasnosti najčastejšiu formu chronickej hepatopatie.
Cieľom našej práce bolo vyšetriť lipoproteínové indexy – aterogénny index plazmy (AIP) a pomer butyrylcholínesteráza/HDL-cholesterol – u pacientov s NAFLD a zhodnotiť aj ich zmeny vo vzťahu ku závažnosti steatózy pečene.
Vyšetrovaný súbor tvorilo 64 pacientov so steatózou pečene, 32 mužov a 32 žien. Z biochemických parametrov sme u pacientov vyšetrovali sérové koncentrácie celkového cholesterolu, HDL- a LDL-cholesterolu, triacylglycerolov a aktivitu butyrylcholínesterázy.
Ako ukázali výsledky našej štúdie, oba základné lipidové parametre – celkový cholesterol a triacylglyceroly boli u pacientov so steatózou pečene zvýšené v porovnaní s hodnotami v kontrolnom súbore (Chol: 3,59 ± 0,16 vs. 5,14 ± 0,14 mmol/l; TAG: 0,85 ± 0,06 vs. 1,86 ± 0,14 mmol/l). Oba vyšetrované lipoproteínové indexy – AIP aj pomer BChE/HDL-cholesterol boli u pacientov so steatózou pečene taktiež signifikantne zvýšené (AIP: -0,191 ± 0,04 vs. 0,157 ± 0,04; BChE/HDL-C: 3171 ± 123 vs. 4602 ± 291). Hodnota pomeru BChE/HDL-cholesterol dobre korelovala s indexom celkový cholesterol/HDL cholesterol (korel.koef. 0,802) aj s aterogénnym indexom plazmy (korel.koef. 0,702). Nálezy zvýšených hodnôt AIP a pomeru BChE/HDL-C potvrdili predpoklady o zvýšenom riziku vzniku kardiovaskulárnych ochorení u pacientov postihnutých stukovatením pečene. Nález signifikantnej pozitívnej korelácie medzi hodnotami AIP a BChE/HDL-C na jednej strane a fatty liver index (FLI) na druhej strane svedčí o tom, že toto riziko sa zvyšuje so závažnosťou steatotického poškodenia pečene.

Kľúčové slová: steatóza pečene, kardiovaskulárne riziko, butyrylcholínesteráza, aterogénny index plazmy, pomer BChE/HDL-cholesterol, pomer celkový cholesterol/HDL-cholesterol.

Serum butyrylcholinesterase/HDL-cholesterol ratio and atherogenic index of plasma in patients with fatty liver disease

Cardiovascular diseases on an atherosclerotic basis are a serious health problem. Atherosclerosis is a multifactorial pathological process with complex pathogenesis. Its origin and development is conditioned by a set of several risk factors. Changes in the spectrum of lipoproteins are one of the well-known, serious risk factors for cardiovascular disease. The results of several authors showed, that the examination of the ratio of some lipoproteins can provide more accurate information about the cardiovascular risk in a given individual than the individual lipid parameters alone. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common form of chronic hepatopathy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc., ladislav.turecky@fmed.uniba.sk
Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK,
Sasinkova 2, 811 08 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e4–e8
Článek přijat redakcí: 6. 9. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 24. 2. 2021

The aim of our study was to examine lipoprotein ratios – atherogenic index of plasma (AIP) and butyrylcholinesterase/HDL-cholesterol ratio – in patients with NAFLD and to evaluate their changes in relation to the severity of hepatic steatosis.
The study group consisted of 64 patients with hepatic steatosis, 32 men and 32 women. Patients were examined for fatty liver index (FLI), with FLI values above 60.0 signaling the presence of steatosis. From the biochemical parameters, we examined the serum concentrations of total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol, triacylglycerols and butyrylcholinesterase activity in patients with fatty liver disease.
As the results of our study showed, both basic lipid parameters – total cholesterol and triacylglycerols – were increased in patients with hepatic steatosis compared to the values in the control group (Chol: 3,59 ± 0,16 vs. 5,14 ± 0,14 mmol/l; TAG: 0,85 ± 0,06 vs. 1,86 ± 0,14 mmol/l). Both investigated lipoprotein ratios – AIP and the BChE / HDL-cholesterol ratio were also significantly increased in patients with liver steatosis (AIP: -0,191 ± 0,04 vs. 0,157 ± 0,04; BChE/HDL-C: 3171 ± 123 vs. 4602 ± 291). The value of the BChE/HDL-cholesterol ratio correlated well with the total cholesterol/HDL cholesterol ratio (correl.coeff. 0,802) as well as with the atherogenic index of plasma (correl.coeff. 0,702). The findings of elevated AIP and BChE/HDL-C ratios confirmed the hypothesis of an increased risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease. The finding of a significant positive correlation between AIP and BChE/HDL-C on the one hand and fatty liver index (FLI) on the other hand suggests that cardiovascular risk increases with the severity of steatotic liver injury.

Key words: fatty liver, cardiovascular risk, butyrylcholinesterase, atherogenic index of plasma, ratio BChE/HDL-cholesterol, ratio total cholesterol/HDL-cholesterol.

Úvod

Kardiovaskulárne choroby (KVCH), z ktorých hlavná časť pripadá na aterosklerotické kardiovaskulárne choroby, sú zodpovedné v Európe každoročne za viac ako 4 milióny úmrtí, a preto je dôležitá prevencia ich vzniku (1). Dôležitou súčasťou prevencie je zmena životného štýlu a zníženie hodnôt rizikových faktorov (napr. LDL-cholesterolu, hodnôt tlaku krvi) podieľajúcich sa na vzniku týchto chorobných zmien.

Ateroskleróza je multifaktoriálna patologická zmena s komplexnou patogenézou. Jej vznik a rozvoj je podmienený súborom viacerých rizikových faktorov. Rizikový faktor môžeme charakterizovať ako klinický, laboratórny alebo psychologický znak, ktorého prítomnosť je spojená so štatisticky signifikantne vyššou pravdepodobnosťou, že k ochoreniu v budúcnosti dôjde (2). Medzi dobre známe laboratórne rizikové faktory vzniku KVCH patrí zvýšená koncentrácia LDL-cholesterolu a na cholesterol bohatých apoB-obsahujúcich lipoproteínov, pokles HDL-cholesterolu a zvýšenie koncentrácie triacylglycerolov. Niektorí autori poukazujú na skutočnosť, že používanie lipoproteínových pomerov (tzv. „aterogénne ukazovatele") môže poskytnúť presnejšiu informáciu o kardiovaskulárnom riziku u daného jedinca ako samotné jednotlivé lipidové parametre (3). Pomer medzi koncentráciou celkového cholesterolu a HDL-cholesterolu (T-Chol/HDL-C), nazývaný aj ako Castelliho index a pomer LDL-cholesterol/HDL-cholesterol sú dva dobre známe dôležité indikátory kardiovaskulárneho rizika, ktorých prediktívna hodnota je vyššia ako hodnota jednotlivých samostatných lipidových parametrov (3).

V našej práci sme venovali pozornosť dvom novším lipoproteínovým indexom – aterogénnemu indexu plazmy (AIP) a pomeru butyrylcholínesteráza/HDL-C (BChE/HDL-C) u pacientov s nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD). AIP je logaritmicky transformovaný pomer TAG/HDL-C, ktorý koreluje s veľkosťou HDL a LDL častíc (4, 5). Index BChE/HDL-C uvádzajú Kutty a spol. (6) ako doplnkový rizikový faktor (complementary risk factor) ku indexu T-Chol/HDL-C (established risk factor).

NAFLD je charakteristické hromadením triacylglycerolov (TAG) v pečeni. Závažnosť tejto poruchy spočíva v tom, že 10–20 % jedincov s NAFLD progreduje do nealkoholovej steatohepatitídy (NASH) až cirhózy pečene, prípadne hepatocelulárneho karcinómu. Zatiaľ čo jednoduchá steatóza pečene má relatívne benignú prognózu, NASH sa vyznačuje vysokým rizikom progresie do cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu (7, 8). V súčasnosti je NAFLD najčastejšou príčinou chronických hepatopatií. Epidemiologické štúdie ukázali, že v poslednom období došlo ku výraznému nárastu prevalencie NAFLD v mnohých krajinách (9, 10). Viaceré epidemiologické štúdie u pacientov s tukovým ochorením pečene ukázali, že kardiovaskulárne ochorenia predstavovali najčastejšiu príčinu smrti u týchto pacientov (11, 12, 13). Dá sa predpokladať, že významným prvkom v patogenéze KVCH u tejto skupiny pacientov je dyslipidémia.

Cieľom našej práce bolo vyšetriť lipoproteínové indexy – AIP a BChE/HDL-C – u pacientov s NAFLD a zhodnotiť aj ich zmeny vo vzťahu ku závažnosti steatózy pečene.

Súbor pacientov a použité metódy

Vyšetrovaný súbor tvorilo 64 pacientov so steatózou pečene, 32 mužov a 32 žien. Vek pacientov sa pohyboval u mužov medzi 23 a 66 rokov, u žien medzi 29 a 76 rokov, priemerný vek v súbore bol 55,2 rokov, u žien 58,3 rokov a u mužov 52,3 rokov. Pacienti zaradení do súboru spĺňali sonografické kritériá pre steatózu pečene a mali pozitívne hodnoty steatotického indexu pečene (fatty liver index, FLI). FLI sme vyšetrovali podľa originálnej metódy Bedogniho a kol. (14), pričom výsledný algoritmus bol modifikovaný na základe prác Fedchuka a kol.(15) a Motameda a kol. (16), a zohľadňuje BMI, obvod pásu, sérovú hladinu TAG a sérovú aktivitu GGT. Hodnoty FLI nad 60,0 signalizujú prítomnosť steatózy pričom pozitívna prediktívna hodnota tohto indexu pri hodnotách nad 60 je 99 % a negatívna prediktívna hodnota 15 %. Hodnota FLI pod 30,0 vylučuje steatózu pečene (14). Ani jeden pacient z nášho súboru nemal hodnotu FLI menej ako 30. 89 % členov súboru malo hodnoty FLI viac ako 60.

Čo sa týka etiológie, vo väčšine prípadov išlo o nealkoholovú steatózu pečene, pričom u niekoľkých pacientov nie je možné vylúčiť v minulosti konzumáciu alkoholu a podiel alkoholu v patogenéze steatotického

Tab. 1. *Vyšetrované lipidové parametre v sére pacientov so steatózou pečene a kontrol*

	T-Chol mmol/l	HDL-C mmol/l	TAG mmol/l	AIP	BChE/HDL-C
Kontroly	3,59 ± 0,16	1,28 ± 0,05	0,85 ± 0,06	-0,191 ± 0,04	3171 ± 123
Steatóza pečene	5,14 ± 0,14	1,19 ± 0,06	1,86 ± 0,14	0,157 ± 0,04	4602 ± 291
Štat. významnosť	P < 0,03	NS	P < 0,001	P < 0,001	P < 0,005

Výsledky udávame ako aritmetický priemer ± SEM, štatistická významnosť je oproti kontrolám

Tab. 2. *Hodnoty pomeru BChE/HDL-C u pacientov so steatózou pečene rozdelených podľa hodnoty aterogénneho indexu plazmy (AIP)*

	kontroly	AIP menej ako 0,11	AIP 0,11 – 0,24	AIP viac ako 0,24
BChE/HDL-C	3171 ± 123	3542 ± 246	4168 ± 457	6073 ± 522
Štat.významnosť		NS	P < 0,005	P < 0,001

Výsledky udávame ako aritmetický priemer ± SEM, štatistická významnosť je oproti kontrolám

Tab. 3. *Hodnoty pomeru BChE/HDL-C u pacientov so steatózou pečene rozdelených podľa hodnoty pomeru T-Chol/HDL-C*

	kontroly	T-Chol/HDL-C menej ako 4,0	T-Chol/HDL-C 4,0–5,0	T-Chol/HDL-C viac ako 5,0
BChE/HDL-C	3171 ± 123	2938 ± 264	3890 ± 179	6905 ± 494
Štat. významnosť		NS	P < 0,001	P < 0,001

Výsledky udávame ako aritmetický priemer ± SEM, štatistická významnosť je oproti kontrolám

poškodenia pečene. Vo väčšine prípadov zohrávala v mechanizme vzniku steatózy pečene úlohu obezita, hyperlipoproteinémia, metabolický syndróm a diabetes mellitus.

U pacientov bol vyšetrený BMI, pričom hodnota BMI v norme (hodnota 18,5–25) bola len u 10 % pacientov, 38 % pacientov podľa BMI trpelo nadváhou (hodnota BMI 25 až 30), 47 % malo hodnoty BMI zodpovedajúce obezite (hodnoty 30–40) a 5 % pacientov dokonca extrémnej obezite (hodnota BMI viac ako 40). U 58 % pacientov bol prítomný diabetes mellitus.

Kontrolný súbor tvorilo 26 jedincov (15 žien, 11 mužov) bez klinických známok ochorenia. Išlo o študentov medicíny, pracovníkov zdravotníckeho zariadenia a ich rodinných príslušníkov. Priemerný vek bol 35,6 rokov (od 22 do70 rokov). Ani jeden člen kontrolného súboru netrpel diabetom ani nemal zvýšené sérové aktivity hepatálnych enzýmov (ALT, AST a GGT).

Krv sme odoberali ráno, nalačno za štandardných podmienok (po 12 hodinovom lačnení). Odoberali sme krv bez pridania protizrážlivého činidla a jednotlivé biochemické parametre sme vyšetrovali v sére.

Na stanovenie sérovej koncentrácie cholesterolu, HDL-cholesterolu a TAG sme použili komerčné diagnostické súpravy. Aktivitu butyrylcholínesterázy sme vyšetrovali kineticky pri 25 °C s použitím butyrylthiocholín jodidu ako substrátu.

Pri štatistickom vyhodnotení výsledkov sme na základe skutočnosti, že sme si nie istý tvarom distribučnej funkcie meranej veličiny (či ide o normálne rozdelenie alebo nie), použili neparametrické testy (17). Pri porovnaní výsledkov medzi dvoma súbormi sme použili Wilcoxonov test. Ako limit významnosti používame hodnotu P < 0,05. Údaje v jednotlivých skupinách udávame ako aritmetické priemery x ± stredná chyba priemeru (SEM). Pri sledovaní vzájomnej závislosti dvoch parametrov sme používali Spearmanov koeficient korelácie a lineárnu regresiu (17). Výpočty sme robili pomocou štatistického programu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verzia 19 pre Microsoft Windows.

Výsledky

V tabuľke 1 sú uvedené výsledky oboch vyšetrovaných lipoproteínových indexov – CHE/HDL-C a aterogénny index plazmy (AIP) – ako aj hodnoty základných lipidových parametrov potrebných na ich výpočet. Ako sa ukázalo, oba základné lipidové parametre – celkový cholesterol a TAG boli u pacientov so steatózou pečene zvýšené v porovnaní s hodnotami v kontrolnom súbore. Hladina celkového cholesterolu sa zvyšovala o niečo viac ako o 40 % a triacylglyceroly o 118 % v porovnaní s kontrolným súborom.

Zvýšenie sérovej koncentrácie celkového cholesterolu aj TAG bolo štatisticky významné. Obe hodnoty, ako celkový cholesterol tak aj TAG boli v priemere vyššie ako doporučované hodnoty (cholesterol viac ako 5,0 mmol/l, triacylglyceroly viac ako 1,7 mmol/l) (18). Sérová koncentrácia HDL-cholesterolu bola u pacientov so steatózou pečene mierne znížená (zhruba o 10%) avšak táto zmena nebola štatisticky významná.

Hodnota aterogénneho indexu plazmy (AIP) bola u pacientov so steatózou pečene signifikantne vyššia ako u kontrol (0,157 ± 0,04 vs. -0,191 ± 0,04, P < 0,001). Rovnako aj pomer BChE/HDL-C bol u pacientov so steatózou pečene signifikantne zvýšený (4602 ± 291 vs. 3171 ± 123, P < 0,005).

Zaujímalo nás, do akej miery súvisí hodnota indexu BChE/HDL-C považovaného za doplnkový rizikový faktor so závažnosťou kardiovaskulárneho rizika vyjadreného pomerom T-Chol/HDL-C a aterogénnym indexom plazmy. Po rozdelení pacientov so steatózou pečene podľa hodnoty AIP na skupinu s nízkym rizikom KVCH (hodnota AIP menej ako 0,11), stredným rizikom KVCH (hodnota AIP 0,11–0,24) a vysokým rizikom KVCH (hodnota AIP viac ako 0,24) sa ukázalo, že hodnota indexu BChE/HDL-C sa s rastúcim rizikom KVCH signifikantne zvyšovala (Tab. 2).

Pacienti s nízkym rizikom vzniku KVCH mali hodnotu pomeru BChE/HDL-C o niečo vyššiu ako v kontrolnom súbore (zhruba o 10 %), avšak tento rozdiel nebol štatisticky významný. Pacienti s hodnotami AIP, signalizujúcimi stredný stupeň rizika KVCH, mali hodnotu pomeru BChE/HDL-C signifikantne vyššiu v porovnaní s kontrolným súborom (zhruba o jednu tretinu). Pacienti s vysokým rizikom vzniku KVCH mali index BChE/HDL-C v porovnaní s kontrolami vyšší skoro o 100 % a táto hodnota bola štatisticky významne vyššia v porovnaní so skupinami s nízkym rizikom a stredným rizikom vzniku KVCH (P < 0,005). Regresná analýza závislosti hodnoty BChE/HDL-C na hodnote AIP ukázala šta-

tisticky významnú lineárnu závislosť týchto dvoch veličín (korelačný koeficient = 0,702, P < 0,001) (Obr. 1).

Podobné zmeny v hodnotách pomeru BChE/HDL-cholesterol sme zaznamenali aj po rozdelení pacientov so steatózou pečene do troch rizikových skupín na základe pomeru T-Chol/HDL-C (nízke riziko KVCH – hodnoty pomeru T-Chol/HDL-C menej ako 4,0, priemerné riziko KVCH – hodnoty pomeru 4,0–5,0 a zýšené riziko KVCH – hodnoty pomeru nad 5,0) (Tab. 3). Pacienti v nízko rizikovej skupine mali hodnoty indexu BChE/HDL-C v porovnaní s kontrolami prakticky nezmenené (zmena o 7 %). Pacienti v skupine s priemerným rizikom KVCH mali hodnoty v porovnaní s kontrolami o 23 % vyššie, pričom toto zvýšenie bolo štatisticky významné (P < 0,001). V skupine so zvýšeným rizikom KVCH boli hodnoty pomeru BChE/HDL-C vyššie o 117 %.

Podobne ako v prípade porovnania AIP a BChE/HDL-C ukázala regresná analýza veľmi dobrú štatisticky významnú pozitívnu koreláciu medzi T-Chol/HDL-C a BChE/HDL-C (korelačný koeficient = 0,802, P < 0,001) (Obr. 2).

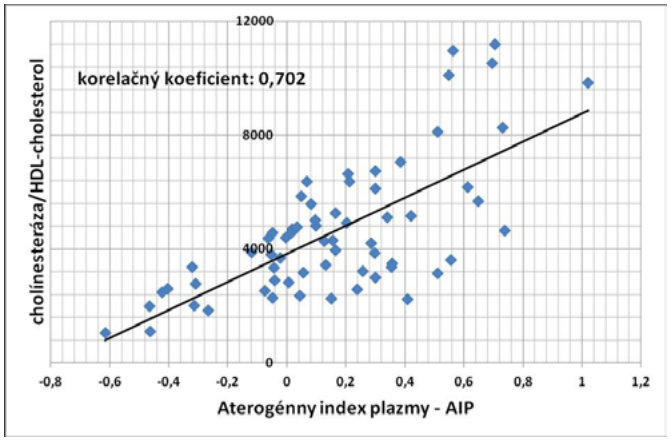
Zaujímal nás aj vzťah hodnôt vyšetrovaných indexov ku závažnosti steatózy pečene vyjadrenej pomocou FLI (fatty liver index). V prípade vzťahu indexu BChE/HDL-C ku závažnosti steatózy pečene sa ukázala štatisticky významná pozitívna korelácia (korelačný koeficient = 0,572, P < 0,01) (Obr. 3). Dobrú koreláciu ukázala regresná analýza aj medzi hodnotami aterogénneho indexu plazmy a závažnosťou steatózy pečene (korelačný koeficient = 0,634, P < 0,005) (Obr. 4).

Diskusia

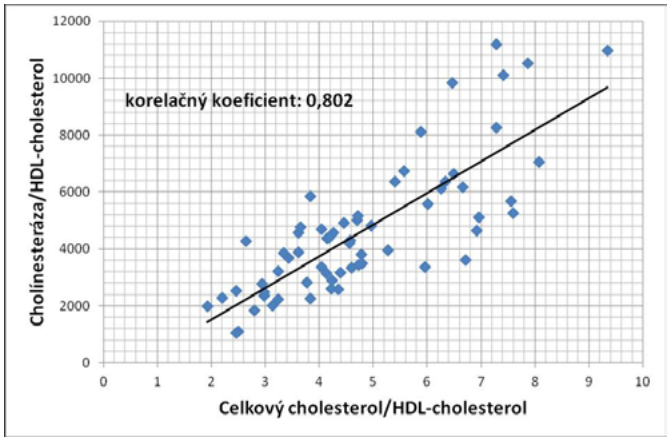
Ako ukázali výsledky našej štúdie, oba sledované lipoproteínové indexy, ktoré sa akceptujú ako rizikové faktory pri vzniku KVCH, boli v súbore pacientov so steatózou pečene signifikantne zvýšené.

Index AIP je logaritmicky transformovaný pomer sérových koncentrácií triacylglycerolov a HDL-cholesterolu a koreluje s veľkosťou HDL, LDL a VLDL častíc (5). Veľkosť lipoproteínových častíc predstavuje významný prvok pri hodnotení aterogénneho rizika a markery zohľadňujúce túto skutočnosť hodnotia aterogénny fenotyp plazmy presnejšie ako klasické biochemické parametre ako napr. celkový cholesterol, LDL-C, HDL-C a TAG. Z hľadiska rizikovosti sú dôležité veľkosti jednotlivých lipoproteínových častíc. Prevalencia veľkých HDL častíc má protektívny účinok, zatiaľ čo malé HDL častice zvyšujú aterogénne riziko. Podobne aj veľké LDL častice s menšou hustotou sú menej aterogénne ako malé denzné LDL častice. V prípade VLDL lipoproteínov je situácia opačná, rizikovejšie sú veľké, na TAG bohaté VLDL častice ako malé VLDL častice. Zvýšenie koncentrácie TAG a pokles koncentrácie HDL-cholesterolu majú za následok zvýšenie podielu rizikovejších malých HDL a LDL a veľkých VLDL častíc. Na základe týchto faktov vytvorili Dobiášová a spol. (4, 5, 19) index AIP, ktorý dobre koreluje s veľkosťou lipoproteínových častíc v sére pacientov a predstavuje tak dobrý ukazovateľ aterogénneho rizika. O tom, že pacienti so steatózou pečene sú vo zvýšenej miere ohrození vznikom KVCH svedčí nielen skutočnosť, že v súbore týchto

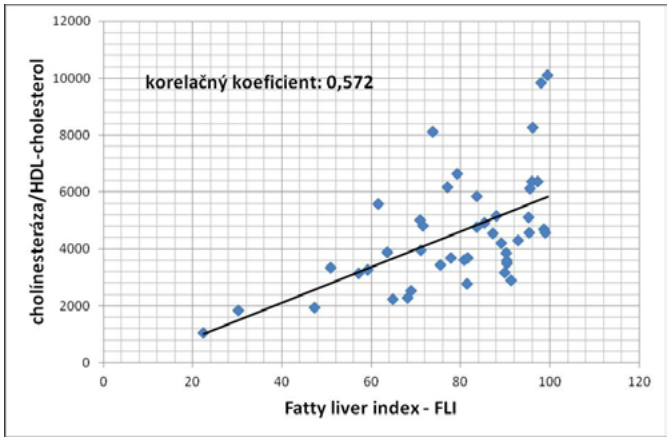
Obr. 1. *Korelácia medzi pomerom BChE/HDL-cholesterol a aterogénnym indexom plazmy u pacientov so steatózou pečene (P < 0,001)*



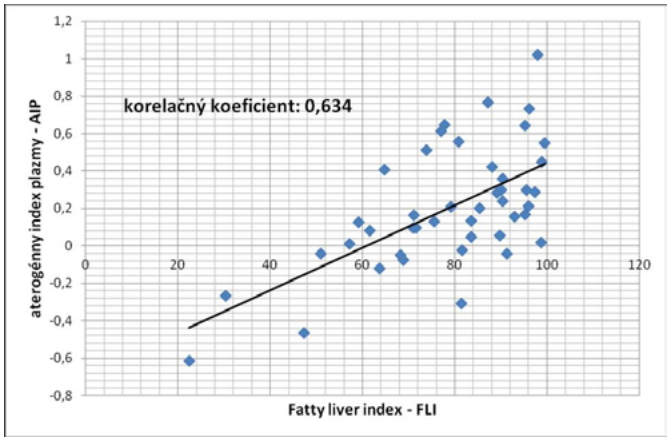
Obr. 2. *Korelácia medzi pomerom BChE/HDL-cholesterol a pomerom T-Chol/HDL-cholesterol u pacientov so steatózou pečene (P < 0,001)*



Obr. 3. *Korelácia medzi pomerom BChE/HDL-cholesterol a tukovým indexom pečene (FLI) u pacientov so steatózou pečene (P < 0,01)*



Obr. 4. *Korelácia medzi aterogénnym indexom plazmy (AIP) a tukovým indexom pečene (FLI) u pacientov so steatózou pečene (P < 0,005)*



pacientov bola hodnota AIP signifikantne vyššia ako u zdravých kontrol, ale aj skutočnosť, že až 44 % zo všetkých vyšetrovaných pacientov so steatózou pečene bolo vo vysoko rizikovej skupine s hodnotou AIP vyššou ako 0,24.

U pacientov so steatózou pečene sme zistili zvýšené hodnoty aj druhého sledovaného rizikového faktora – pomeru BChE/HDL-C. Enzým butyrylcholínesteráza (EC3.1.1.8., BChE), označovaný aj ako pseudocholínesteráza, je hydroláza syntetizovaná v hepatocytoch pečene a secernovaná do krvnej plazmy. BChE kóduje gén na chromozóme č.3 v polohe 3q26.1-26.2, ktorý má 4 exóny. Presná fyziologická funkcia BChE nie je dodnes jasná. BChE je schopná hydrolyticky štiepiť rôzne hydrofilné aj hydrofóbne estery cholínu a je známe, že sa podieľa aj na odbúravaní viacerých xenobiotík, ako sú napr. sukcinylcholín, mivacurium, lidokaín, prokaín, tetrakaín, niektoré analgetiká vrátane kyseliny acetylsalicylovej, kokaín a heroín (20). Ako ukazujú práce viacerých autorov, BChE je spojená aj s metabolizmom lipoproteínov (21, 22, 23). Sérová aktivita BChE korelovala so vzostupom sérovej koncentrácie TAG, LDL-C a poklesom koncentrácie HDL-C. Podávanie iso-OMPA, netoxického inhibítora sérovej BChE, vyvolávalo u experimentálnych zvierat zníženie koncentrácie TAG a VLDL v sére, čo naznačuje úlohu BChE v metabolizme VLDL. Koncentrácia HDL-cholesterolu má negatívny vzťah k riziku vzniku KVCH, čo súvisí s funkciou HDL v reverznom transporte cholesterolu z periférie do pečene. Dobrá korelácia pomeru BChE/HDL-C s aterogénnym indexom plazmy (AIP) a pomerom T-Chol/HDL-C potvrdzujú vhodnosť použitia tohto indexu ako dobrého indikátora pri posudzovaní rizika vzniku kardiovaskulárnych chorôb.

Zvýšené hodnoty AIP a BChE/HDL-C potvrdzujú výsledky epidemiologických štúdií hovoriace o zvýšenom riziku vzniku KVCH u pacientov so steatózou pečene (12, 13, 24). Podstatnú úlohu pri zvýšení tohto rizika pravdepodobne zohrávajú poruchy metabolizmu lipoproteínov, charakterizované zvýšením aterogénneho charakteru profilu lipoproteínov plazmy u týchto pacientov.

Nález signifikantnej pozitívnej korelácie medzi hodnotami AIP a BChE/HDL-C na jednej strane a fatty liver index (FLI) na druhej strane svedčí o tom, že toto riziko sa zvyšuje so závažnosťou steatotického poškodenia pečene.

Závery

Nálezy zvýšených hodnôt AIP a pomeru BChE/HDL-C potvrdili predpoklady o zvýšenom riziku vzniku kardiovaskulárnych ochorení u pacientov postihnutých stukovatením pečene. Toto riziko sa zvyšovalo so závažnosťou steatotického poškodenia pečene. Z toho vyplýva, že v starostlivosti o týchto pacientov je potrebné venovať pozornosť nielen liečbe zabraňujúcej prechodu NAFLD do nealkoholovej steatohepatitídy resp. cirhózy pečene, ale aj prevencii vzniku kardiovaskulárnych chorôb, ktorými sú títo pacienti vo zvýšenej miere ohrození.

Poďakovanie. *Štúdia bola finančne podporená grantom VEGA 1/0826/18*

LITERATÚRA

1. 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(1): 111–188.
2. Žák A. Poruchy metabolismu lipidu a lipoproteinu. In: Zima T (ed): Laboratorní diagnostika. 3. vydanie. Galén: Praha 2013: 169–207. ISBN 978-80-7492-062-2.
3. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. Vascular Health and Risk Management 2009; 5: 757–765.
4. Dobiášová M, Frohlich J. Nový aterogenní index plazmy (AIP) odpovídá poměru triglyceridů a HDL-cholesterolu, velikosti částic lipoproteinů a esterifikační rychlosti cholesterolu: změny po léčbě lipanorem. Vnitř Lék 2000; 46(3): 152–156.
5. Dobiášová M. AIP – Aterogenní index plazmy jako významný prediktor kardiovaskulárního rizika: od výskumu do praxe. Vnitř lék 2006; 52(1): 64–71.
6. Kutty KM, Jain R, Huang S, et al. Serum pseudocholinesterase: high density lipoprotein cholesterol ratio as an index of risk for cardiovascular disease. Clin Chim Acta 1981; 115(1): 55–61.
7. Wierzbicki AS, Oben J. Nonalcoholic fatty liver and lipids. Curr Opinion Lipidol 2012; 23(4): 345–352.
8. Maratos-Flier E. Fatty liver and FGF21 physiology. Experimental Cell Res 2017; 360(1): 2–5.
9. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposal guidelines. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(6): 778–787.
10. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. J Hepatol 2009; 50(1): 204–210.
11. Söderberg C, Stal P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. Hepatology 2010; 51(2): 595–602.
12. Brea A, Pintó X, Ascaso JF, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, association with cardiovascular disease and treatment. (I) Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. Clin Investig Arterioscler 2017; 29(3): 141–148.
13. Bedogni G, Gastaldelli A, Foschi FG. Fatty liver, cardiometabolic disease and mortality. Curr Opinion Lipidol 2020; 31(1): 27–31.
14. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol 2014; 6: doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
15. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcokolic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Therap 2014; 40(10): 1209–1222.
16. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh M, et al. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016; 22(10): 3023–3030.
17. Havránek T. Statistika pro biologické a lékařské vědy. Academia Praha 1993, 478 s. ISBN 80-200-0080-1
18. von Eckardstein A, Thomas L. Lipoprotein-stoffwechsel. In: L.Thomas (ed): Labor und Diagnose, Vol.1, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH Frankfurt/Main 2012; 8: 254–281. ISBN 978-3-9805215-8-1
19. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications. Clin Chem 2004; 50(7): 1113–1115.
20. Pohanka M. Diagnoses of pathological states based on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. Curr Med Chem 2020; 27(18): 2994–3011.
21. Rustemeijer C, Schouten JA, Voerman HJ, et al. Is pseudocholinesterase activity related to markers of triacylglycerol synthesis in type II diabetes mellitus? Clin Sci (Lond) 2001; 101(1): 29–35.
22. Iwasaki T, Yoneda M, Nakajima A, et al. Serum butyrylcholinesterase is strongly associated with adiposity, the serum lipid profile and insulin resistance. Internal Med 2007; 46(19): 1633–1639.
23. Oda E. Associations between serum cholinesterase and incident hyper-LDL cholesterolemia, hypertriglyceridemia and hypo-HDL cholesterolemia as well as changes in lipid levels in a health screening population. Atherosclerosis 2015; 241(1): 1–5.
24. Mathews SE, Kumar RB, Shukla AP. Nonalcoholic steatohepatitis, obesity and cardiac dysfunction. Curr Opinion Endocrinol Diabetes Obesity 2018; 25(5): 315–320.

Stanovenie LDL-cholesterolu novými rovnicami Martin a Sampson, porovnanie so starým Friedewaldom na reálnych dátach a na umelom súbore

Rudolf Gaško[1, 2]
[1]Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Michalovce
[2]Klinická epidemiológia a bioštatistika, Košice

Cieľ: LDL-cholesterol (LDL-C) je stanovovaný metódami, ktorých presnosť je významne ovplyvnená v rôznych klinických alebo analytických situáciách. Novo boli popísané dve výpočtové metódy stanovenia LDL-C, rovnica Martin a rovnica Sampson, ktorých vlastnosti porovnávame s Friedewaldovou rovnicou.
Súbor a metódy: Vzájomné porovnávania LDL-C stanovené uvedenými 3 rovnicami boli vykonané na 4 reálnych súboroch lipidových dát, vytvorených pri rôznych predošlých štúdiách, o rozsahu od n = 140 po n = 7 393 a na nami novo navrhnutom umelom súbore dát.
Výsledky: Rozdiel medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi rovnicami sa postupne zväčšuje so znižovaním hladín LDL-C, a to rovnako v podskupine nízkych hodnôt TG aj podskupinách stredných a vyšších hodnôt TG. Platí to pre všetky 4 reálne súbory aj pre umelý súbor. Tieto rozdiely sú tým viditeľnejšie, čím väčší je rozsah súboru. Pre umelý súbor bola celková zhoda medzi kategóriami LDL-C najnižšia pri porovnaní Friedewaldovej a Martinovej rovnice (83,1 %), vyššia medzi rovnicami Sampson a Martin (88,9 %) a najvyššia pri porovnaní rovníc Friedewald a Sampson (90,9 %). Vo všetkých 4 reálnych súboroch boli trendy nadhodnotenia a podhodnotenia medzi rovnicami úplne rovnaké ako v umelom súbore.
Záver: Výsledky klinických aj epidemiologických štúdií sú výrazne ovplyvnené použitou metódou stanovenia LDL-C. Pri porovnávaní výpočtových metód stanovenia LDL-C je možné s výhodou použiť popísaný umelý súbor.

Kľúčové slová: LDL cholesterol, Friedewaldova rovnica, rovnica Martin/Hopkins, rovnica Sampson, porovnanie metód.

Comparison of LDL-C calculation by Martin, Sampson and old Friedewald methods in real data and synthetic data set

Objective: LDL-cholesterol (LDL-C) is determined by methods whose accuracy is significantly affected in various clinical or analytical situations. Two computational methods have recently been described, the Martin equation and the Sampson equation, validity of which we compare with the Friedewald equation.
Methods: LDL-C comparisons determined by the 3 equations were performed on 4 real sets of lipid data, generated in various previous studies, ranging from n = 140 to n = 7 393. We have created an artificial set of data on the extent of 900 members with equally distributed values of TC, HDL-C and TG troughout the commonly found range. Such a data set is independent of the phrase "we performed the calculations on our file". Comparisons were also made on this artificial file.
Results: The difference between the LDL-C values determined by the different equations gradually increases with decreasing LDL-C levels, both in the subgroup of low TG values and in the subgroups of medium and higher TG values. This applies to all 4 real files as well as to the artificial file. These differences are more visible the larger the file size. For the artificial set, the overall agreement between the LDL-C categories was lowest when comparing the Friedewald and Martin equations (83.1%),

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Rudolf Gaško
Oddelenie klinickej biochémie a hematológie, Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Michalovce
Psychiatrická nemocnica Michalovce, n. o., Andreja Hrehovčíka 185/1, 071 01 Michalovce, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e9–e17
Článek přijat redakcí: 7. 9. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 21. 1. 2021

higher between the Sampson and Martin equations (88.9%) and highest when comparing the Friedewald and Sampson equations (90.9%). In all 4 real sets, the trends of overestimation and underestimation between the equations were exactly the same as in the artificial set.

Conclusion: The results of clinical and epidemiological studies are significantly influenced by the method used to determine LDL-C. When comparing the calculation methods for determining LDL-C, it is possible to preferably use the described artificial set.

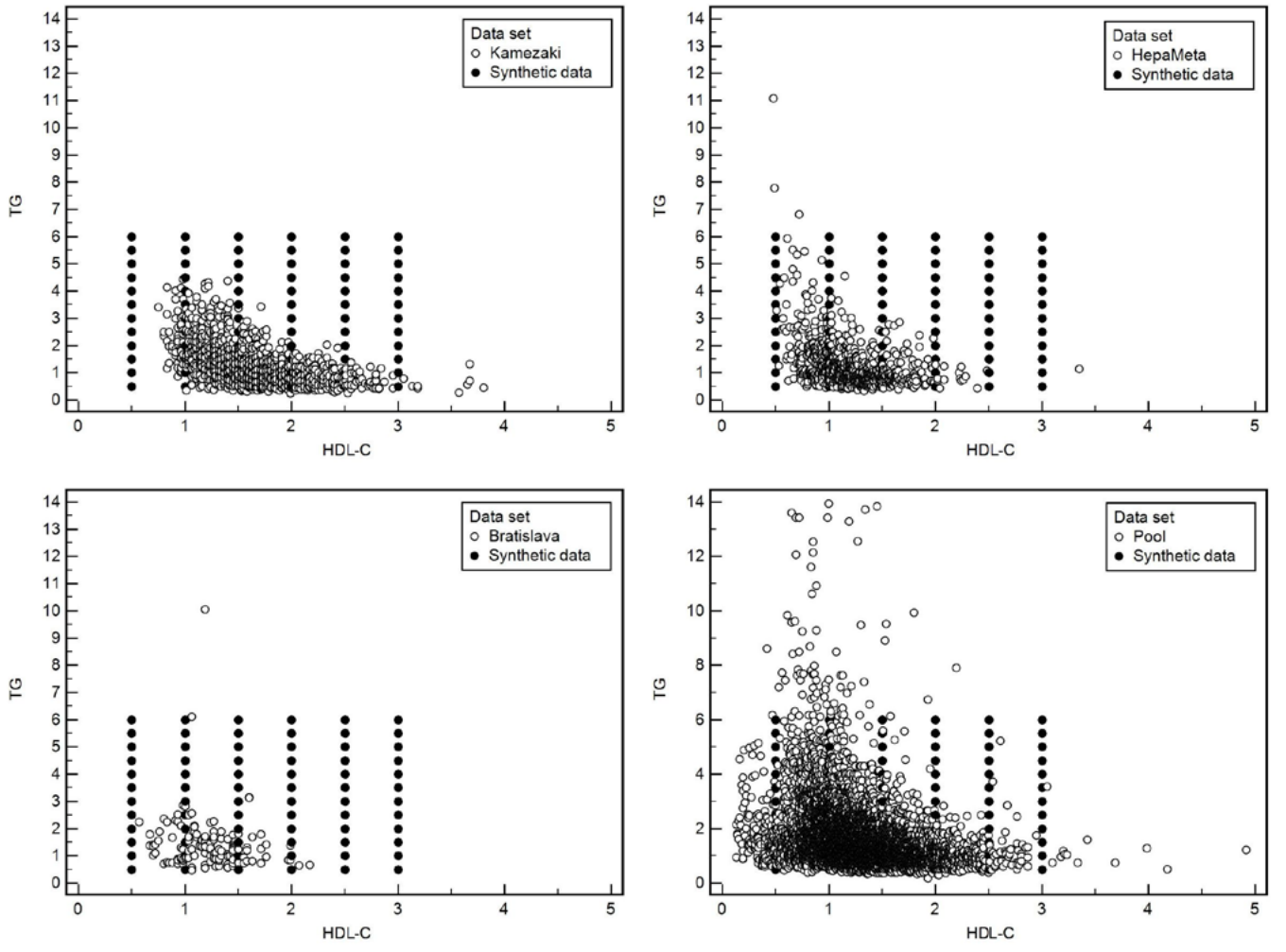
Key words: LDL cholesterol, Friedewald equation, Martin/Hopkins equation, Sampson equation, method comparison.

Úvod

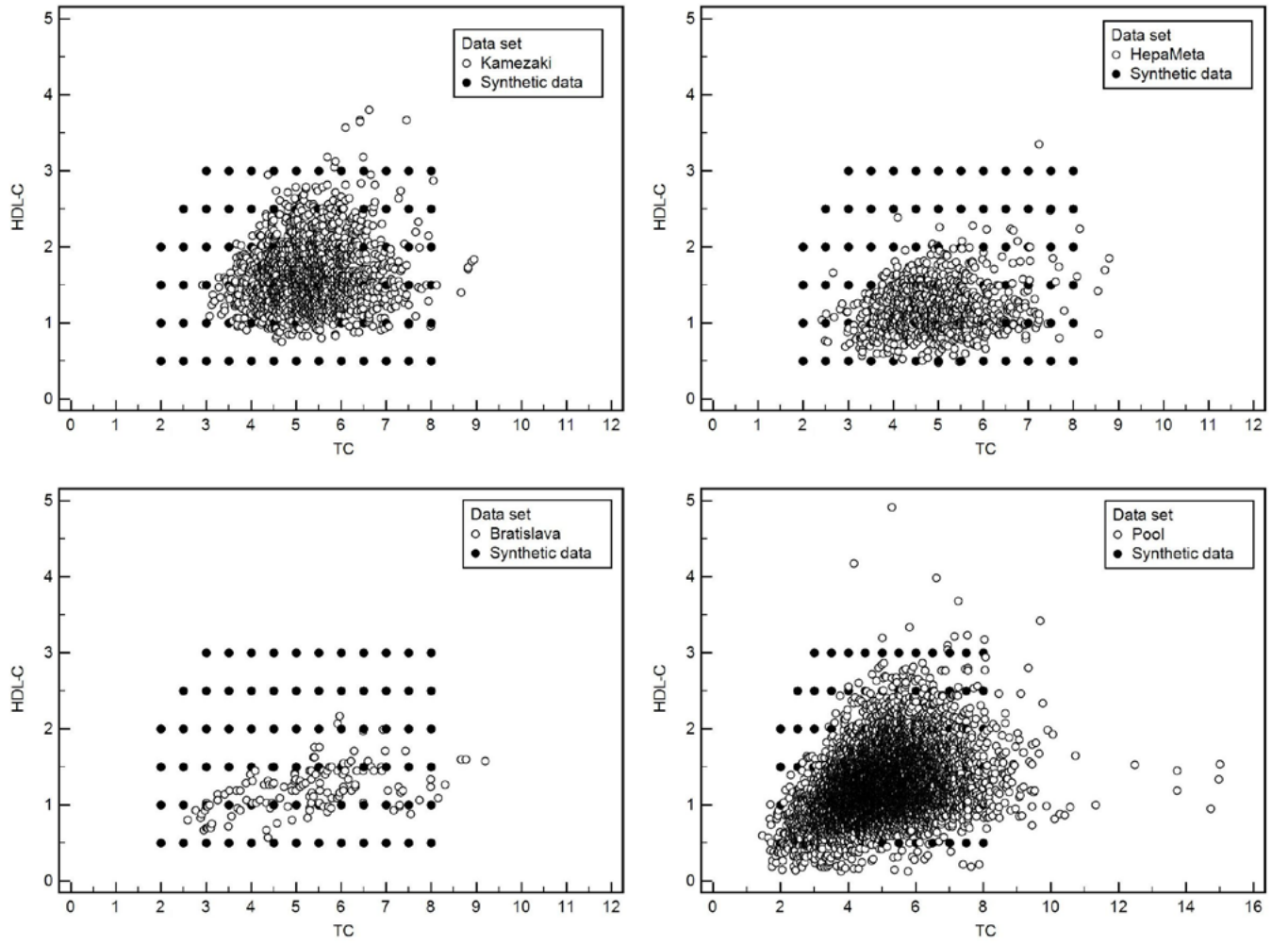
Impulzom pre túto prácu sa stala veta „Hlavním požadavkem pro klinickou prax nyní bude implementace guidelines do praxe." (1), ktorá sa vzťahuje ku novým doporučeniam európskych spoločností pre manažment dyslipidémií (2). Cholesterol v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL-cholesterol, LDL-C) v krvnom sére zostáva aj v týchto guidelinoch primárnym terapeutickým cieľom pre prevenciu aterosklerotických kardiovaskulárnych onemocnení. Je v nich krátka stať o metódach stanovenia LDL-C, so zhrnutím „Aby sa vyhlo niektorým problémom s Friedewaldovým vzorcom, bolo navrhnutých niekoľko modifikácií výpočtu LDL-C, ale je potrebné dokázať, či tieto zmeny sú lepšie ako Friedewaldov vzorec pre odhad kardiovaskulárneho rizika". V rovnakom čase vydané ďalšie doporučenia európskych spoločností (3) majú už iné znenie „Modifikovaná rovnica Martin-Hopkins môže byť výhodnejšia pre výpočet LDL-C", čo je potrebné čítať ako Modifikovaná Friedewaldova rovnica Martin-Hopkins. Nakoniec, Martin-Hopkins rovnica je menovite doporučovaná už aj v niektorých národných klinických guidelinoch, postupne odvodzovaných od uvedených dvoch európskych guidelinov, napr. v poľskom (4), a podporu jej vyslovujú aj maďarskí autori (5).

Metodiky stanovenia LDL-C majú od publikovania Friedewaldovej rovnice (6) už takmer 50-ročnú históriu vývoja. Vývoj ide dvoma smermi. Jeden – meranie – sa snaží vyvinúť a vyrobiť primerane, resp. dostatočne harmonizované a štandardizované diagnostiká na priame meranie LDL-C, čo sa zatiaľ nie celkom darí (7). Druhý – stanovenie výpočtom – je postavený na predpoklade, formulovanom už vo Friedewaldovej práci, že LDL-C je možné s dostatočnou presnosťou vypočítať z iných, v sére

Obr. 1. *Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt HDL-cholesterol a triglyceridy namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemet do hodnôt umelého súboru*



Obr. 2. *Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt celkový cholesterol a HDL-cholesterol namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemet do hodnôt umelého súboru*



nameraných lipidových parametrov, najčastejšie z celkového cholesterolu (TC), HDL-cholesterolu (HDL-C) a triacylglycerolov (triglyceridov, TG).

Friedewaldova rovnica sa stala najbežnejšie používanou metódou stanovenia LDL-C v klinických laboratóriách na celom svete, stále ňou zostáva (a môže byť bed side dopočítaná klinikom). Európskou federáciou laboratórnej medicíny bol v roku 2019 vykonávaný dotazníkový prieskum, zameraný na manažment dyslipidémií, ktorého sa zúčastnilo 452 laboratórií z 28 štátov Európy (z nich 2 laboratóriá z ČR a 0 zo SR). Zo zverejnených anonymizovaných výsledkov (8) okrem iného vyplýva: 44 % laboratórií používa Friedewaldov výpočet, 0 % výpočet inou rovnicou, 34 % rutinne u všetkých pacientskych vzoriek meranie niektorou priamou metódou, 22 % aj výpočet aj meranie, podľa rôznych kritérií. Paralelne bol vykonaný v auguste 2019 obdobne koncipovaný dotazníkový prieskum ktorého sa zúčastnilo 215 českých a slovenských laboratórií (9). Podľa jeho výsledkov 24 % laboratórií používa iba Friedewaldov výpočet, 59 % iba priame meranie, 11 % výpočet aj meranie.

Obmedzenia Friedewaldovej rovnice sú dobre popísané. V snahe zlepšiť validitu bolo postupne odvodených niekoľko desiatok iných matematických rovníc na výpočet LDL-C. Ich úplný výpočet do roku

Tab. 1. *Matrica hodnôt cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridov v umelom súbore. Prvé 3 stĺpce – hodnoty v mmol/l, následné 3 stĺpce – prepočítané hodnoty v mg/dL, teda mg %*

TC (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	TC (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	TG (mg/dL)
2,0	0,5	0,5	77,3	19,3	44,2
2,5	1,0	1,0	96,7	38,7	88,5
3,0	1,5	1,5	116,0	58,0	132,7
3,5	2,0	2,0	135,3	77,3	177,0
4,0	2,5	2,5	154,7	96,7	221,2
4,5	3,0	3,0	174,0	116,0	265,5
5,0		3,5	193,3		309,7
5,5		4,0	212,7		354,0
6,0		4,5	232,0		398,2
6,5		5,0	251,4		442,5
7,0		5,5	270,7		486,7
7,5		6,0	290,0		531,0
8,0			309,4		
Rozpätie hodnôt			Rozpätie hodnôt		
2,0–8,0	0,5–3,0	0,5–6,0	77,3–309,4	19,3–116,0	44,2–531,0

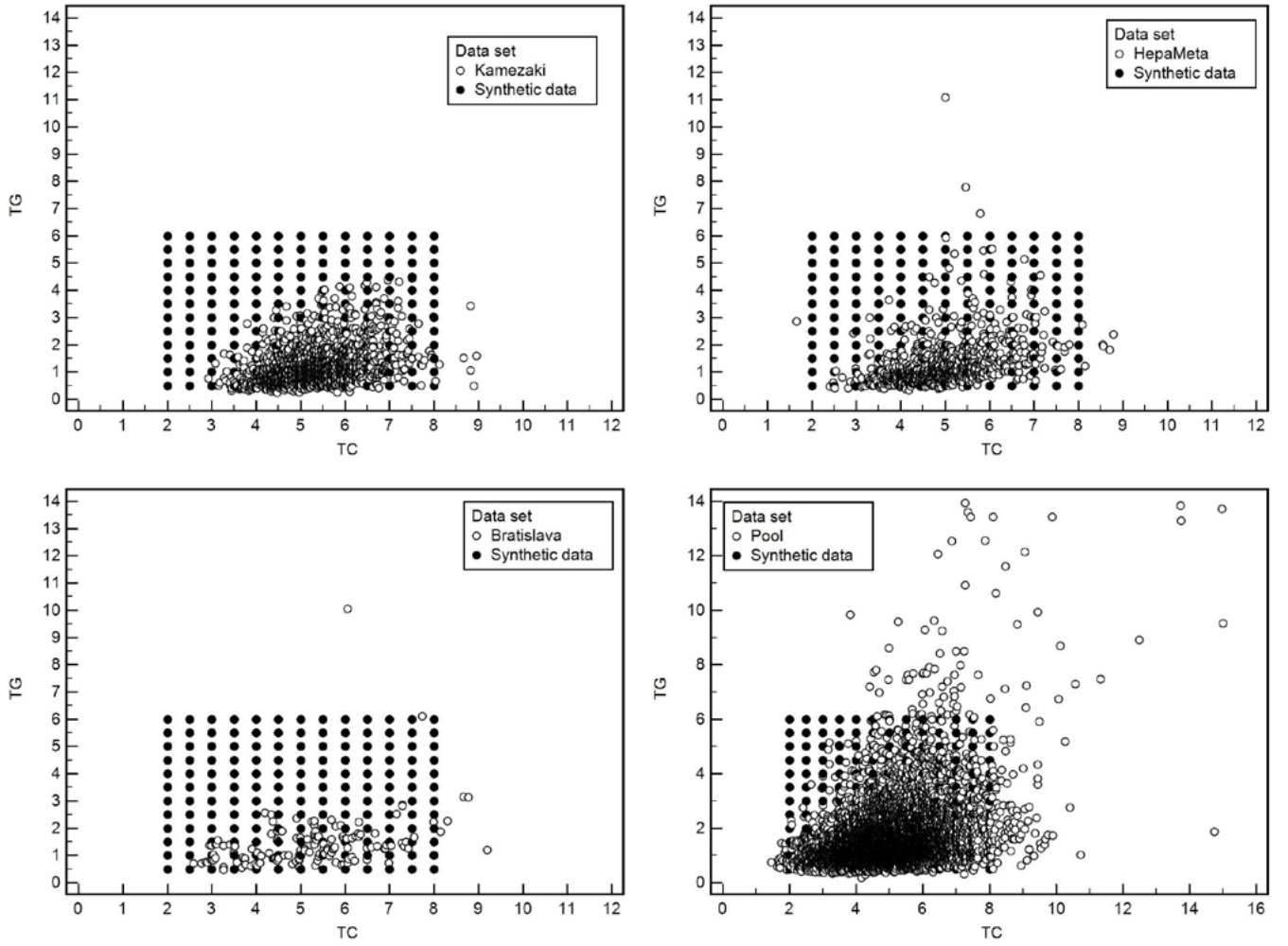
2010 bol publikovaný v systematickom prehľade (10) a pribúdajú ďalšie.

Od roku 2013 bola publikovaná séria prác s veľmi dobre doloženým výpočtom novej rovnice, ktorej názov sa ustálil, po prvotnom označení Novel method, na Martin/Hopkins, alebo Martin formula (11). V USA je na niektorých pracoviskách už rutinne používaná (12).

V tomto roku bola publikovaná ďalšia, sofistikovaná rovnica prvej autorky Maureen Sampson, Sampsonovej rovnica (13), ktorá okamžite vzbudila veľké očakávania a publikačné odozvy.

Z metodologického hľadiska možno všeobecne identifikovať dve slabé stránky porovnávania dvoch metód na stanovenie toho istého laboratórneho parametra, ktorými aplikovane na stanovenie LDL-C sú: 1. Každá publikácia má uvedenú vetu „merania boli vykonané na našom súbore pacientov". Výsledky porovnania závisia od štruktúry súboru, na ktorom sa merania robia (inkluzívne a exkluzívne kritériá pre pacientov, veľkosť súboru, najnižšia a najvyššia hodnota lipidu v súbore, medián hodnôt, atď.) Preto porovnanie tých istých dvoch metód, z ktorých aspoň jedna je meraná (nie vypočítavaná) môže

Obr. 3. *Bodové grafy ukazujúce v dvojrozmernom priestore dvojice hodnôt celkový cholesterol a triglyceridy namerané na 4 rôznych súboroch a zároveň priemet do hodnôt umelého súboru*

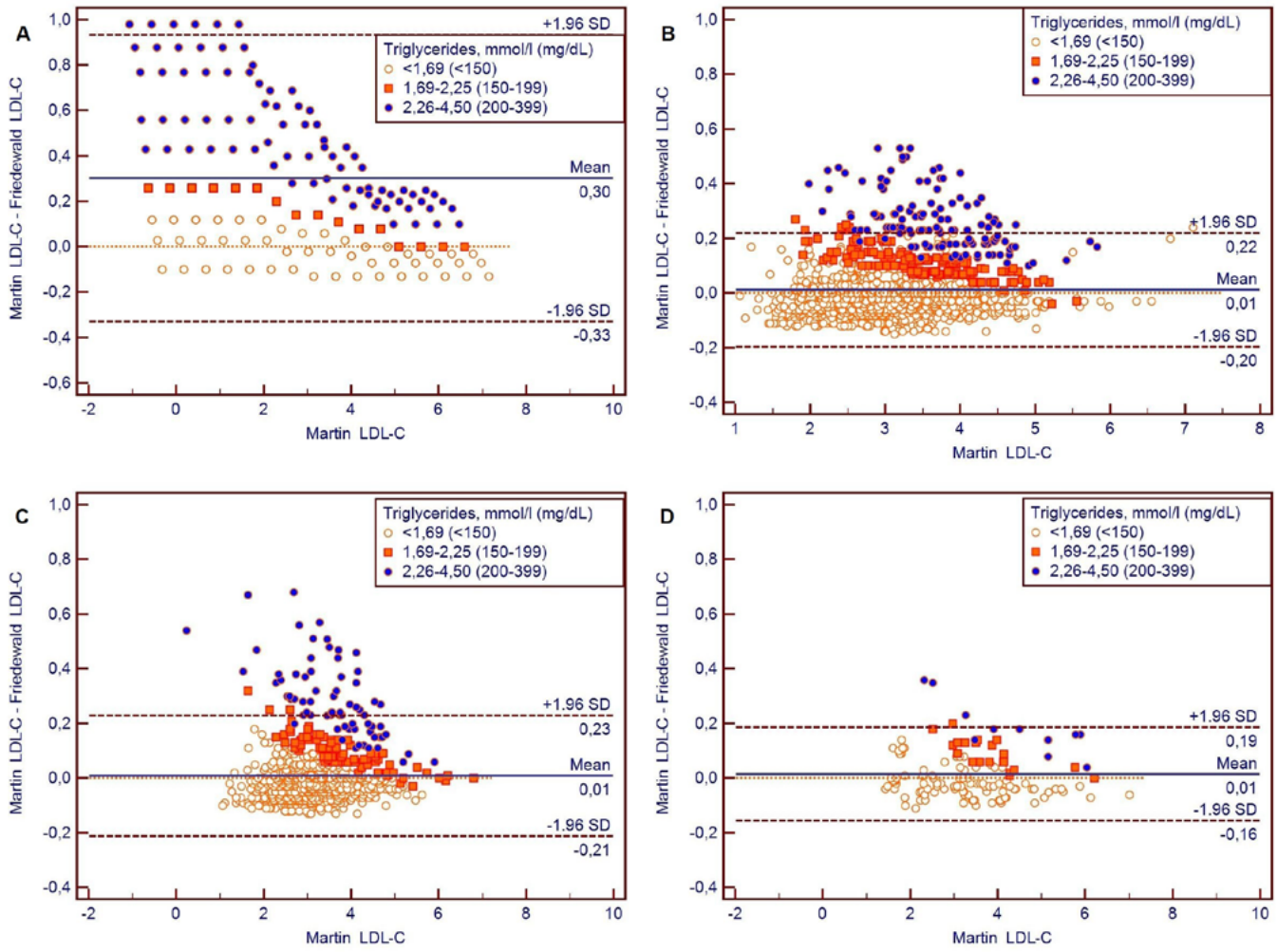


Tab. 2. *Základné demografické, antropometrické a biochemické charakteristiky všetkých 5 súborov*

Súbor	Bratislava	HepaMeta	Kamezaki	Pool	Umelý súbor
n	140*	847	1655	7393	900
(n pre TG < 4,50 mmol/l)	138	836	1655	7199	675
Pomer pohlaví M/Ž	9/61	342/504	1451/204		
Vek (roky)	54,1 ± 14	34,1 ± 8,3	42,9 ± 10,3		
TC (mmol/l)	5,27 ± 1,45	4,94 ± 0,99	5,32 ± 0,87	5,05 ± 1,29	5,11 ± 1,82
Dir LDL-C (mmol/l)	3,21 ± 1,11	2,57 ± 0,68	3,28 ± 0,79	3,29 ± 0,69	
HDL-C (mmol/l)	1,22 ± 0,30	1,91 ± 0,33	1,64 ± 0,42	1,27 ± 0,42	1,71 ± 0,84
TG (mmol/l)	1,43 ± 1,01	1,29 ± 0,90	1,22 ± 0,68	1,71 ± 1,35	3,25 ± 1,73
BMI (kg/m2)	26,1 ± 3,9	25,8 ± 5,3	23,8 ± 3,3		

Dir LDL-C – nízkodenzitný lipoproteín priamo meraný, HDL-C – vysokodenzitný lipoproteín, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, BMI – body mass index
**70 pacientov, každý mal merané dve vzorky, pred liečbou a počas liečby, analyzovaných bolo 140 vzoriek*

Obr. 4. *Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Martin oproti rovnici Friedewald pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava*



na dvoch rôzne zostavených a definovaných súboroch priniesť veľmi rozdielne výsledky. 2. Nová metóda sa neporovnáva s metódou zlatého štandardu, ktorou je preparatívna ultracentrifugácia s beta kvantifikáciou, ale vo veľkej časti prác buď s niektorou z priamych metód merania alebo s niektorou inou výpočtovou metódou. Do roku 2010 bolo identifikovaných spolu 63 porovnávacích štúdií, z nich 27 % porovnávalo beta kvantifikáciu s rôznymi rovnicami, 48 % niektorú z priamych metód s rôznymi rovnicami a 25 % rôzne rovnice medzi sebou (10). Tým samozrejme dochádza ku porovnávaniu novej metódy s metódami zaťaženými oproti zlatému štandardu rôzne veľkými systematickými chybami.

V tejto práci porovnávame hodnoty LDL-C získané Friedewaldovou rovnicou s hodnotami získanými rovnicami Martin a Sampson, na niekoľkých reálnych súboroch. Zároveň prezentujeme porovnanie uvedených rovníc na umelom súbore dát, vytvorenie a význam ktorého sme teoreticky popísali (14) a teraz konfrontujeme s reálnymi dátami.

Materiál a metódy

- Umelý súbor. Navrhli sme vytvorenie umelého súboru (synthetic data set), v ktorom sú zastúpení „probandi" s rovnomerne rozloženými hodnotami cholesterolu, HDL-cholesterolu a triglyceridov, v odstupe 0,5 mmol/l, v rozpätí, ktoré zahŕňa hraničnú oblasť medzi fyziologickými a patologickými hodnotami. Po rozbore 7 veľkých reálnych súborov pacientov, ktoré boli použité v dobre dokumentovaných lipidologických štúdiách (podrobnosti viď 14) bolo rozpätie hodnôt zvolené tak, aby zahŕňalo 95 až 99% hodnôt týchto súborov. Výsledná matrica hodnôt je uvedená v tabuľke 1.

  Matrica 13 × 6 × 12 poskytuje 936 možných kombinácií. Z nich 36 kombinácií znamená negatívnu hodnotu non-HDL-cholesterolu, preto boli ako nereálne vynechané. Zostávajúcich 900 kombinácií predstavuje 900 členov umelého súboru.
- Súbor Bratislava. Súbor popísaný v práci (15). V pôvodnej práci sa vyhodnocoval vzťah medzi aterogénnou dyslipidémiou, hypotyreózou a hypertyreózou a účinok liečby na lipoproteínové spektrum u pacientov s hypotyreózou a hypertyreózou pred liečbou a počas liečby.
- Súbor HepaMeta. Súbor popísaný v práci (16). Dáta z prierezovej štúdie HepaMeta. Údaje boli získané od pacientov rómskej a nerómskej (kaukazskej) populácie. Cieľom tohto projektu bolo zmapovať

výskyt vírusovej hepatitídy B a metabolického syndrómu v populácii žijúcej na východnom Slovensku.

- Súbor Kamezaki. Súbor popísaný v práci (17). Charakteristika súboru: Zamestnanci Nuclear Science Research Institute, Tokai-mura, Japonské cisárstvo, preventívne vyšetrení v júni 2009.
- Súbor Pool ČR + SR. Pool všetkých vzoriek od 7 laboratórií zo Slovenska a 5 laboratórií z Česka, poskytnutých pri riešení výskumného grantu Slovenskej kardiologickej spoločnosti 2009–2011. Podrobnosti sú uvedené v práci (18). Charakteristika súboru: Konsekutívne súbory vzoriek krvi doručené do príslušných laboratórií od januára do marca 2010, bez popisu dôvodu indikácie vyšetrenia.

Výber súborov bol robený s úmyslom overiť, ako sa rozsah súboru prejavuje na rozložení a tvare grafov.

Základné demografické údaje a hodnoty antropometrických a biochemických vyšetrení všetkých 5 súborov sú uvedené v tabuľke 2. Tabuľka vznikla kompiláciou údajov uvedených v pôvodných prácach, časť údajov bola dopočítaná.

Rozloženie hodnôt TC, HDL-C a TG v súboroch bolo vykreslené dvojrozmernými bodovými grafmi. Na posúdenie kompatibility medzi

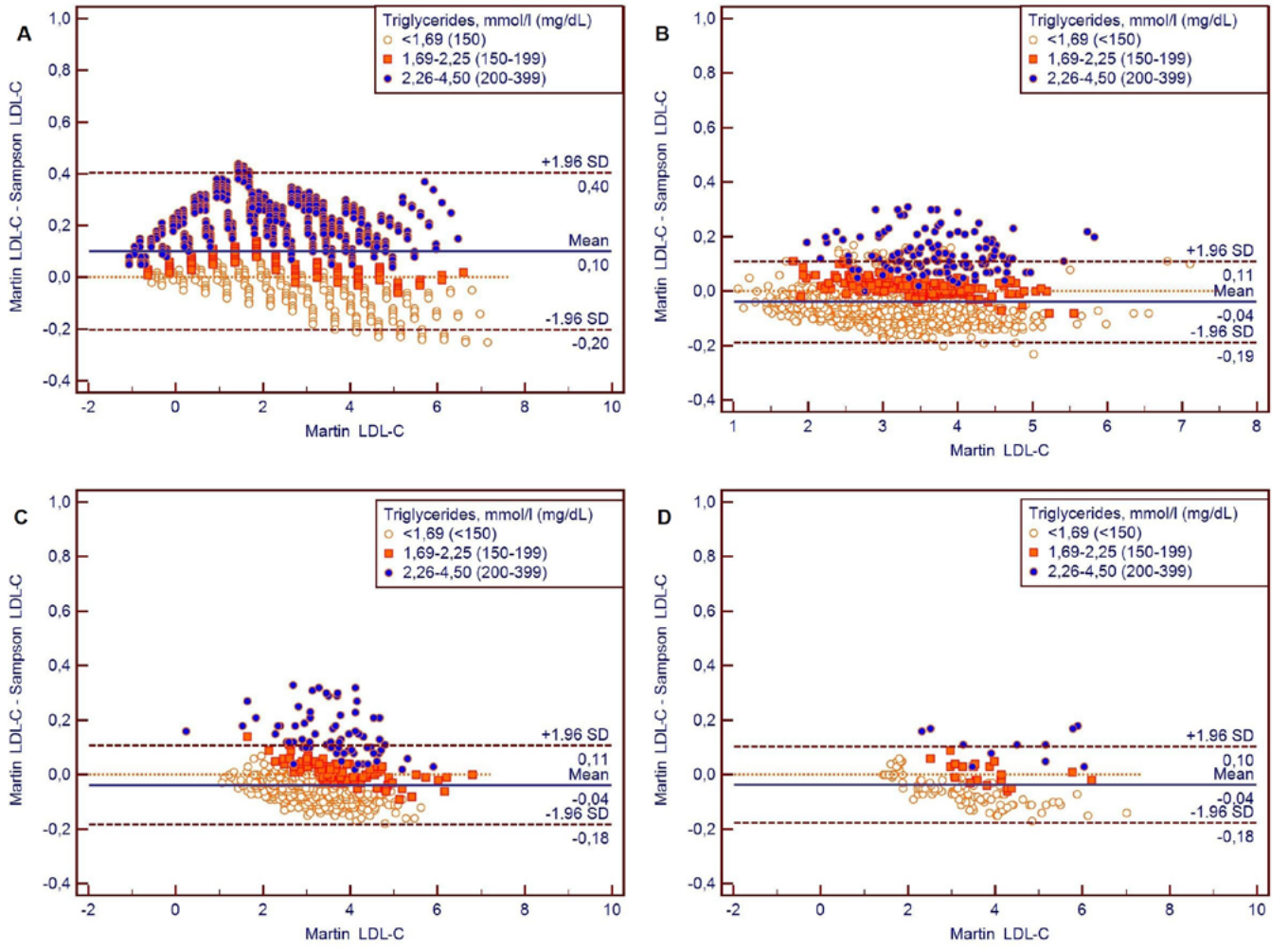
Tab. 3. *Zhoda medzi kategóriami LDL-C podľa rôznych rovníc. Výpočty z umelého súboru*

A. Sampson LDL-C vs Friedewald LDL-C						
		Sampson LDL-C (mmol/l)				
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Friedewald LDL-C (mmol/l)	< 1,81	396	42	0	0	438 (48,7 %)
	1,81–2,56	0	74	34	0	108 (12,0 %)
	2,57–4,90	0	0	277	4	281 (31,2 %)
	> 4,90	0	0	2	71	73 (8,1 %)
	Spolu	396 (44,0 %)	116 (12,9 %)	313 (34,8 %)	75 (8,3 %)	900
Sampson v porovnaní s Friedewald LDL-C: celková zhoda 818/900 = 90,9 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 80/900 = 8,9 %, podhodnotenie 2/900 = 0,2 %						
B. Martin LDL-C vs Friedewald LDL-C						
		Martin LDL-C (mmol/l)				
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Friedewald LDL-C (mmol/l)	< 1,81	354	66	18	0	438 (48,7 %)
	1,81–2,56	0	54	54	0	108 (12,0 %)
	2,57–4,90	0	0	267	14	281 (31,2 %)
	> 4,90	0	0	0	73	73 (8,1 %)
	Spolu	354 (39,3 %)	120 (13,3 %)	339 (37,7 %)	87 (9,7 %)	900
Martin v porovnaní s Friedewald LDL-C: celková zhoda 784/900 = 83,1 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 152/900 = 16,9 %, podhodnotenie 0/900 = 0,0 %						
C. Martin LDL-C vs Sampson LDL-C						
		Martin LDL-C (mmol/l)				
		< 1,81	1,81–2,56	2,57–4,90	> 4,90	Spolu
Sampson LDL-C (mmol/l)	< 1,81	354	42	0	0	396 (44,0 %)
	1,81–2,56	0	74	42	0	116 (12,9 %)
	2,57–4,90	0	4	297	12	313 (34,8 %)
	> 4,90	0	0	0	75	75 (8,3 %)
	Spolu	354 (39,3 %)	120 (13,3 %)	339 (37,7 %)	87 (9,7 %)	900
Martin v porovnaní so Sampson LDL-C: celková zhoda 800/900 = 88,9 %;						
Nezhoda: nadhodnotenie 96/900 = 10,7 %, podhodnotenie 4/900 = 0,4 %						

Tab. 4. *Súčasné problémy pri kvantifikácii LDL-C. Prevzaté z (19), čiastočne upravené*

Príčina	Problém
Analytická	
Nové terapie: veľmi nízka koncentrácia LDL-C	Zväčšenie chyby merania a výpočtu (napr. Friedewald)
Testovanie lipidov bez 12 hodín nalačno	Postprandiálna variácia TG pri výpočte LDL-C
Zvyšujúca sa prevalencia obezity, diabetu a mierne alebo veľmi zvýšených TG	Nešpecifické systematické skreslenie (bias) pri hypertriglyceridémii (> 175 mg/dl; > 2 mmol/l) a dyslipidemických vzorkách
Vysoký lipoproteín (a)	nadhodnotenie LDL-C stanoveného výpočtom aj meraním
Klinická	
Zvyšujúca sa prevalencia obezity a diabetu	LDL-C je menej prediktívny marker
Zvyškové kardiovaskulárne riziko (pri liečbe)	Zvyškové riziko nevysvetlené LDL-C
Personalizovaná medicína	LDL-C má u niektorých pacientov nízku alebo žiadnu diagnostickú a prediktívnu hodnotu

Obr. 5. *Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Martin oproti rovnici Sampson pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava*



výpočtami LDL-C rovnicami podľa Friedewalda, Martina a Sampsona sa použilo niekoľko prístupov. Boli urobené výpočty zhody a nezhody medzi kategóriami LDL-C vytvorenými klinicky relevantnými hranicami: < 1,81 mmol/l; 1,81–2,56 mmol/l; 2,57–4,90 mmol/l; > 4,90 mmol/l, čo zodpovedá < 70 mg/dL, 70–99 mg/dL; 100–189 mg/dL; > 189 mg/dl. Nezhoda medzi výpočtami LDL-C, v stratifikovaných kategóriách podľa výšky TG, bola vizuálne hodnotená s použitím Bland-Altmanových grafov s výpočtom absolútnych rozdielov na zvislej ose grafov. Kategórie TG boli zvolené nasledovne: < 1,69 mmol/l; 1,69–2,25 mmol/l; 2,26–4,50 mmol/l, čo zodpovedá < 150 mg/dL; 150–199 mg/dL; 200–399 mg/dL. Hodnoty v mg/dL pre LDL-C aj TG uvádzame preto, lebo tieto jednotky sú používané v minimálne 7 štátoch Európy (8) a vo veľkej časti ostatných kontinentov a vo veľkej časti literatúry.

Na všetky výpočty a vykreslenia všetkých grafov bol použitý MedCalc Statistical Software verzia 19.4.0 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2020).

Výsledky

Obrázky 1, 2 a 3 ilustrujú rozloženie dvojíc hodnôt TC, HDL-C a TG v reálnych súboroch v porovnaní s rozložením v umelom súbore. Umelý súbor zahŕňa 99,8 % hodnôt súboru Kamezaki, 99,3 % súboru HepaMeta, 98,3 % súboru Bratislava a 97,4 % súboru Pool. Rozloženie hodnôt je v rôznych súboroch rôzne.

Pre výpočty a grafy prezentované ďalej boli z reálnych súborov vylúčené všetky hodnoty TG nad 4,50 mmol/l. V umelom súbore boli ponechané z didaktických dôvodov aj vyššie hodnoty TG.

Pre umelý súbor bola celková zhoda medzi kategóriami LDL-C najnižšia pri porovnaní Friedewaldovej a Martinovej rovnice (83,1 %), vyššia medzi rovnicami Sampson a Martin (88,9 %) a najvyššia pri porovnaní rovníc Friedewald a Sampson (90,9 %). V porovnaní s Friedewaldom obe rovnice Martin a Sampson vykazovali vysoký podiel reklasifikácie smerom nahor (16,9 % a 8,9 %) a nízky podiel reklasifikácie smerom dole (0,0 % a 0,2 %). V porovnaní so Sampsonovou metódou Martinova rovnica preklasifikovala 10,7 % pacientov do vyššej kategórie a 0,4 % do nižšej kategórie.

Vo všetkých 4 reálnych súboroch boli trendy nadhodnotenia a podhodnotenia medzi rovnicami úplne rovnaké ako v umelom súbore. Relatívne počty nadhodnotených aj podhodnotených pacientov silne kolísali, v závislosti na rozložení hodnôt TC, HDL-C a TG v jednotlivých súboroch. Najvyšší počet celkovej zhody bol v súbore Bratislava, porovnanie Friedewald a Sampson (98,6 %), najnižší počet celkovej zhody bol v súbore Pool, porovnanie Friedewald a Martin (82,9 %).

Na obrázkoch 4, 5 a 6 Bland-Altmanove grafy ukazujú, že rozdiel medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi rovnicami sa postupne zväčšuje so znižovaním hladín LDL-C, a to rovnako v podskupine nízkych hodnôt TG aj podskupinách stredných a vyšších hodnôt TG. Platí to pre všetky reálne súbory a rovnako aj pre umelý súbor. Tieto rozdiely sú tým viditeľnejšie, čím väčší je rozsah súboru.

Diskusia

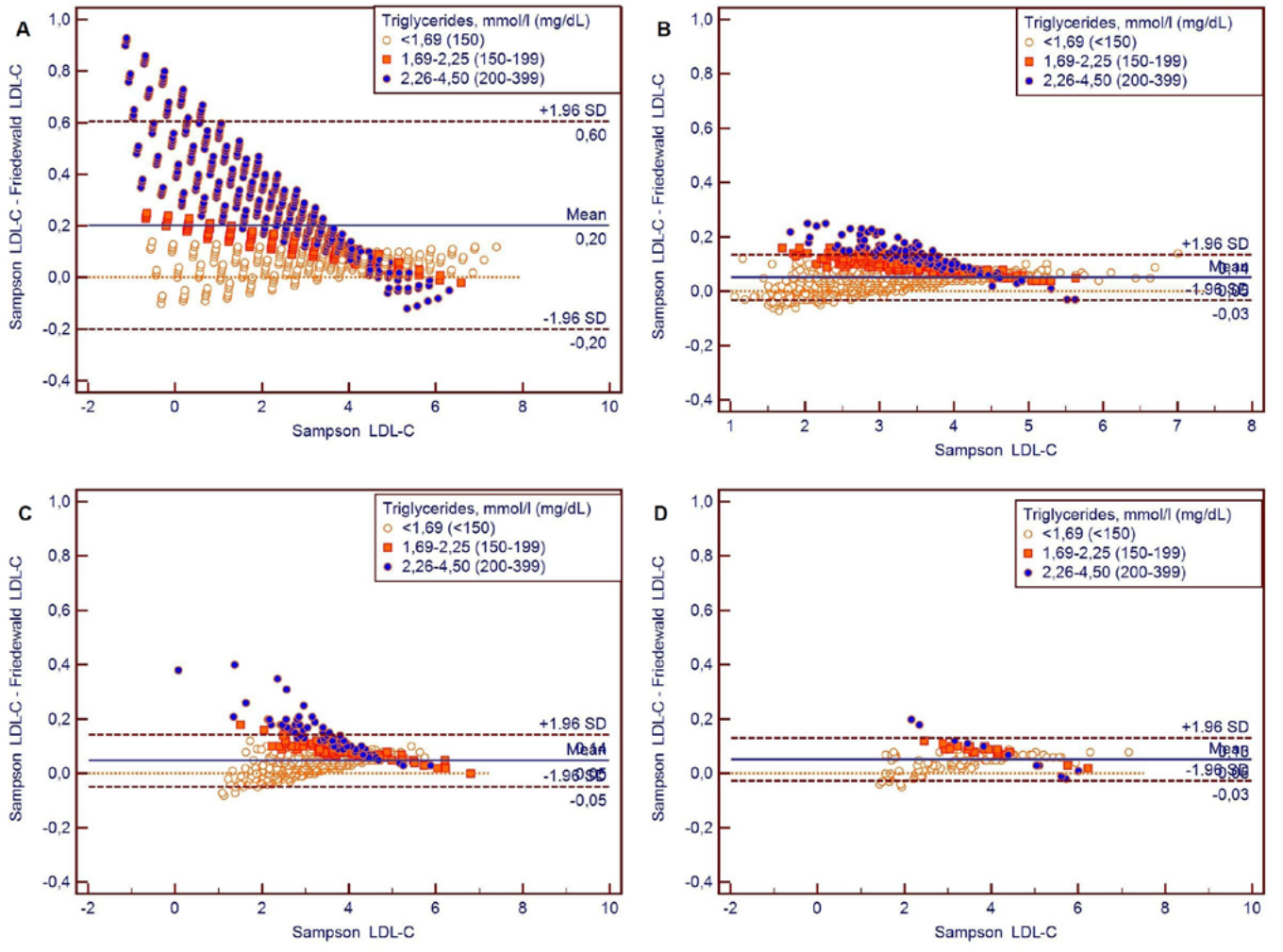
LDL-cholesterol je zásadný laboratórny parameter, primárny terapeutický cieľ dyslipoproteinémií, metabolických ochorení hromadného výskytu. Je stanovovaný metódami – či priamymi alebo nepriamymi – u ktorých je známe, že presnosť nimi získaných výsledkov je významne ovplyvnená v rôznych klinických alebo analytických situáciách. Prehľad uvádza tabuľka 4.

Pokým nebude vytvorená a daná na trh dostatočne presná metóda, a to vo všetkých uvedených situáciách, budú pokračovať pokusy s nepriamymi metódami stanovenia LDL-C. Inou možnosťou do budúcna by bolo nahradenie LDL-C ako primárneho terapeutického cieľa, niektorým iným laboratórnym parametrom (20). Zároveň ale pripomeňme, že v nedávnej minulosti sa do tejto pozície intenzívne presadzoval HDL-cholesterol, čo sa však ukázalo ako slepá cesta, korelácia bez kauzality, ako precízne popisujú Davey Smith a Phillips (21).

Prezentované výpočty a grafy dokladujú, že medzi hodnotami LDL-C stanovenými rôznymi troma rovnicami sú rozdiely, ktoré sa zväčšujú s nízkymi aj vyššími hodnotami TG, a nezávisle od hodnôt TG aj s nízkymi hodnotami LDL-C. Ku rovnakým záverom došla aj štúdia Zafrir a spol (22) a pri porovnaní 12 rovníc aj štúdia Piani a spol (23).

V úvode sme popísali dve metodologicky slabé stránky porovnávania metód stanovenia LDL-C. Použitie umelého súboru je spôsob, ktorým možno prvú z nich eliminovať. Ak sa budú výpočtové metódy stanovenia LDL-C, popísané v minulosti či novo navrhované, porovnávať na štandardnom umelom súbore, odpadne veľký prvok neistoty merania vyplývajúci zo zloženia výskumného súboru pacientov, na ktorom je porovnávanie vykonávané. Porovnanie bude kedykoľvek a kdekoľvek reprodukovateľné. Presnejšie povedané, raz vykonané výpočty budú nemenné a všeobecne platné. Prezentované grafy dokladujú, že porovnávania na umelom súbore poskytujú rovnaké výsledky ako porovnávania na reálnych súboroch. Čím je reálny súbor početnejší, tým viac sa tvar príslušných grafov približuje tvaru grafov z umelého súboru. Druhú slabú stránku tento postup úplne eliminovať nedokáže. Z jasných dôvodov nemôžeme vykonať meranie LDL-C na umelom súbore metódou preparatívnej ultracentrifugácie. Bola preto navrhnutá ako „kvázi gold standard" (reference measurement procedure) pre porovnávacie štúdie metóda, ktorá je, podľa dnešného stavu pozna-

Obr. 6. *Bland-Altmanove grafy pre porovnanie LDL-cholesterolov vypočítaných rovnicou Sampson oproti rovnici Friedewald pre súbory A: umelý súbor, B: Kamezaki, C: HepaMeta, D: Bratislava*



nia, najspoľahlivejšou výpočtovou metódou stanovenia LDL-C, rovnica Martin. Eliminuje sa tým aspoň prvok neistoty spočívajúci v tom, že sa ako „náhradný gold standard" v rôznych výskumoch a rôznych publikáciách používa buď široká škála priamych metód merania LDL-C – nedostatočne vzájomne harmonizovaných a zaťažených rôzne veľkými chybami; alebo – zo zotrvačnosti či zo zvyku - Friedewaldova rovnica, ktorej podstatne vyššia miera nepresnosti oproti Martinovej rovnici je overená.

Záver: Spektrum metód na stanovenie – opatrnejší termín je odhad – LDL-C sa rozšírilo o ďalší výpočet, metódu Sampson. Vzhľadom na možnú nepresnosť merania LDL-C je v klinickej praxi u osôb so zvýšenými TG, s dyslipoproteínémiou, diabetes mellitus, obezitou a veľmi nízkym LDL-C doporučené rutinne merať apoB a vypočítať non HDL-C (2). Laboratóriá by mali vo výsledkovej listine uvádzať metódu použitú pri stanovení LDL-C. Pri porovnávaní výpočtových metód stanovenia LDL-C je možné s výhodou použiť popísaný umelý súbor. Tento príspevok priniesol upozornenie na výrazné ovplyvnenie akýchkoľvek retrospektívnych aj prospektívnych klinických štúdií aj epidemiologických štúdií použitou metódou stanovenia LDL-C.

Poďakovanie

Za poskytnutie údajov spracovávaných v tejto práci ďakujeme: MUDr. Mgr. Zuzana Mináriková, PhD, IV. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Slovenská republika; prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD a MUDr. Martin Janičko, PhD, obaja I. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice, Slovenská republika; Fumihiko Kamezaki, M.D., PhD, 2nd Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan.

LITERATÚRA

1. Vrablík M. Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019. Vnitř Lék 2020; 66(1): 52–59.
2. 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. Dostupné z DOI: doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. Clin Chem Lab Med 2020; 58: 496–517. Dostupné z DOI: doi.org/10.1515/cclm-2019-1253.
4. Solnica B, Sygitowicz G, Sitkiewicz D, et al. Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders. Arch Med Sci 2020; 16(2): 237–252. Dostupné z DOI: doi.org/10.5114/aoms.2020.93253.
5. Reiber I, Mark L, Paragh G, Toth PP. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol level calculated using the modified Martin/Hopkins estimation or the Friedewald formula with direct homogeneous assay measured low-density lipoprotein cholesterol. Arch Med Sci 2020; 16: 237–252. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.5114/aoms.2020.97847.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972 ; 18(6): 499–502. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499
7. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. Atherosclerosis 2014; 233: 83–90. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.016.
8. De Wolf, HA, Langlois MR, Suvisaari J, et al. How well do laboratories adhere to recommended guidelines for dyslipidaemia management in Europe? The CArdiac MARker Guideline Uptake in Europe (CAMARGUE) Study. Clin Chim Acta 2020; 508: 267–272. Dostupné z DOI: doi:10.1016/j.cca.2020.05.038
9. Friedecký B, Vecka M, Kratochvíla J, Štěpánková M. Stanovení lipidů. Dotazník dle kontrolního programu RFA SEKK 2019", FONS bulletin 2019; 29: 14–20.
10. Gaško R. Systematický prehľad: Porovnanie priamych a nepriamych metód stanovenia LDL-cholesterolu. Lab Diagnostika 2011; 16: 37–65.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA 2013; 310: 2061–2068. Dostupné z DOI: doi:10.1001/jama.2013.280532.
12. El Khoury JM, Remaley AT, Nordestgaard BG, et al. Perspectives on the Changing Landscape of Measuring Cardiovascular Risk Related to LDL. Clin Chem 2019; 65(12): 1487–1492. Dostupné z DOI: doi: 10.1373/clinchem.2019.307306.
13. Sampson M, Ling C, Sun Q, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. JAMA Cardiology 2020; E1–E9. Dostupné z DOI: doi:10.1001/jamacardio.2020.0013
14. Gaško R, Hefler M. Štandardizované porovnávanie rovníc na stanovenie LDL cholesterolu – Metodická štúdia. Lab Diagnostika 2020; 25: 25–34.
15. Minarikova Z, Gaspar L, Kruzliak P, et al. The effects of treatment on lipoprotein subfractions evaluated by polyacrylamide gel electrophoresis in patients with autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism. Lipids Health Dis 2014; 13(1): 158. Dostupné z DOI: 10.1186/1476-511x-13-158.
16. Jarčuška P, Janičko M, Kružliak P, et al. Hepatitis B virus infection in patients with metabolic syndrome: A complicated relationship. Results of a population based study. Eur J Intern Med 2014; 25(3): 286–290.
17. Kamezaki F, Sonoda S, Nakata S, Otsuji Y. A direct measurement for LDL-Cholesterol increases hypercholesterolemia prevalence: Comparison with Friedewald calculation. J UOEH 2010; 32(3): 2011–220.
18. Gaško R, Rácz O, Jedličková B, et al. V akej zhode sú výsledky priameho a počítaného stanovenia LDL-cholesterolu v hraničných hodnotách podľa Európskych odporúčaní (2007)? Multicentrická štúdia. Cardiol Letters 2011; 20(6): 468–475.
19. Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. Clin Chem 2018; 64(7): 1006–1033. Dostupné z DOI: 10.1373/clinchem.2018.287037.
20. DuBroff R, Malhotra A, de Lorgeril M. Hit or miss: the new cholesterol targets. BMJ Evidence-Based Medicine Epub ahead of print: [01.09.2020]. Dostupné z DOI: doi:10.1136/bmjebm-2020-111413.
21. Davey Smith G, Phillips AN. Correlation without a cause: an epidemiological odyssey. Int J Epidemiol 2020; 49(1): 4–14. Dostupné z DOI: doi: 10.1093/ije/dyaa016.
22. Zafrir B, Saliba W, Flugelman MY. Comparison of Novel Equations for Estimating Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Undergoing Coronary Angiography. J Atheroscler Thromb 2020; 27: 1-15. Dostupné z DOI: doi.org/10.5551/jat.57133.
23. Piani F, Cicero AFG, Ventura F, et al. Evaluation of twelve formulas for LDL-C estimation in a large, blinded, random Italian population. Int J Cardiol, in press, available online 11.02.2021. Dostupné z DOI: doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.02.009.

Reumatoidná artritída a poruchy metabolizmu

Stela Kašperová[1], Lenka Tarabčáková[2], Barbora Kašperová[3], Emőke Šteňová[1]
[1]I. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave a Univerzitnej nemocnice v Bratislave
[2]Reumatologická ambulancia, Nemocnica Sv. Michala, Bratislava
[3]Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

Reumatoidná artritída je chronické autoimunitné zápalové ochorenie asociované s viacerými metabolickými poruchami a zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Predpokladá sa, že viscerálna obezita je tzv. spojkou medzi reumatoidnou artritídou a kardiovaskulárnymi ochoreniami. Obezita je v tejto skupine pacientov asociovaná nielen so zvýšenou aktivitou choroby a zhoršenou kvalitou života, ale ovplyvňuje aj účinnosť terapie. Biologická liečba súčasne interferuje s metabolickými zmenami. Z týchto dôvodov prevláda snaha o voľbu správneho anticytokínového preparátu v prvej línii liečby s cieľom znížiť nielen aktivitu ochorenia, ale ovplyvniť aj aspekty metabolického syndrómu a komorbidity, a tým znížiť kardiovaskulárne riziko a mortalitu pacientov. Táto práca ponúka prehľad o súvislostiach medzi reumatoidnou artritídou a poruchami metabolizmu, popisuje vplyv biologickej liečby na jednotlivé komponenty metabolického syndrómu.

Kľúčové slová: anticytokínová liečba, kardiovaskulárne riziko, metabolický syndróm, reumatoidná artritída.

Rheumatoid arthritis and metabolic disorders

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease associated with multiple metabolic alterations and increased cardiovascular risk. It is supposed that visceral obesity seems to be a connection between rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases. Obesity is not only associated with increased disease activity and worsened quality of life in this group of patients, but also determines the effectiveness of treatment. Biological therapy interferes with metabolic changes, too. Therefore, there is a tendency to select the right anticytokine preparation in the first line of treatment to reduce not only disease activity but also affect aspects of metabolic syndrome and comorbidites, thereby reducing cardiovascular risk and patient's mortality. This work offers a basic overview of the associations between rheumatoid arthritis and metabolic disorders, describes the impact of biological therapy on individual components of the metabolic syndrome.

Key words: anticytokine treatment, cardiovascular risk, metabolic syndrome, rheumatoid arthritis.

Úvod

Reumatoidná artritída (RA) je autoimunitné ochorenie postihujúce primárne synoviálne kĺby, súčasne však predstavuje systémovú chorobu s postihnutím viacerých orgánov. Je asociovaná o. i. s komorbiditami a metabolickými alteráciami prejavujúcimi sa zmenami v telesnej kompozícii, lipidovom profile, inzulínovej senzitivite. Niektoré tieto parametre zahŕňa koncepcia metabolického syndrómu ako proinflamatórneho a proaterogénneho stavu. Pacienti s reumatoidnou artritídou majú zvýšené kardiovaskulárne (KV) riziko, ktoré je podobné ako u pacientov s diagnózou diabetes mellitus. Riziko vzniku infarktu myokardu je približne o 70 % vyššie ako v bežnej populácii a korešponduje s vekovou skupinou pacientov staršou o 10 rokov (1). KV ochorenia predstavujú tretiu najčastejšiu komorbiditu pacientov s RA po depresii a astme (2), a sú najčastejšou príčinou mortality ako prejav akcelerovanej aterosklerózy (3).

Patogenéza RA je nejasná. Predpokladá sa, že obezita hrá kľúčovú úlohu v patogenéze viacerých autoimunitných a zápalových ochorení. V prípade reumatoidnej artritídy je pravdepodobne viscerálna obezita tzv. spojkou medzi RA a KV ochoreniami. Viscerálne tukové tkanivo je najväčší endokrinný orgán tela a je zdrojom množstva metabolicky aktívnych látok. Produkuje hormóny, cytokíny, adipokíny, ktoré majú pleiotropné účinky, proinflamačné vlastnosti. Zatiaľ čo jednotlivé pro-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Emőke Šteňová, PhD., e.stenova@hotmail.com
I. interná klinika LFUK a UN, Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e18–e24
Článek přijat redakcí: 13. 5. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 26. 1. 2021

cesy a mechanizmy nie sú úplne objasnené, je preukázaná rozdielna účinnosť liečebných preparátov v jednotlivých skupinách pacientov.

Typickými prejavmi porúch metabolizmu u pacientov s RA sú obezita, reumatoidná kachexia, inzulínová rezistencia, lipidový paradox, prítomnosť metabolického syndrómu.

Obezita a reumatoidná kachexia

Obezita je v súčasnosti závažným epidemiologickým problémom. Nie je len kumuláciou tukového tkaniva, ale je považovaná za chronické zápalové ochorenie s nízkou aktivitou. Má negatívny vplyv nielen na rozvoj autoimunitného ochorenia, jeho aktivitu, kvalitu života, ale ovplyvňuje aj odpoveď na liečbu. Tento efekt je výrazný práve u RA a psoriatickej artritídy (1). Problematika obezity je u týchto pacientov zložitá a je potrebné ju správne interpretovať.

U pacientov s malignitami, chronickými ochoreniami, či už autoimunitnými alebo inými chronickými zápalovými procesmi (napr. osteomyelitída, tuberkulóza), sú produkované mediátory zápalu, najmä tumor nekrotizujúci faktor-α (TNF-α) nazývaný aj kachektín a dochádza ku kachexii. Pod pojmom „klasická kachexia" rozumieme redukciu svalovej aj tukovej hmoty súčasne. U pacientov s RA dochádza k tzv. „reumatoidnej kachexii", čiže k redukcii svalovej hmoty na vrub tukovej hmoty. Často majú títo pacienti normálny alebo ľahko zvýšený index telesnej hmotnosti (BMI – body mass index) a telesnú hmotnosť, ale zmenenú distribúciu tukovej hmoty. Hodnota BMI teda nedostatočne koreluje s viscerálnou obezitou a musí byť odlišne interpretovaná ako v bežnej populácii. Na presnejšie stanovenie jednotlivých zložiek telesnej hmoty a distribúcie tuku by bolo vhodnejšie využiť iné metódy, ako napr. celotelovú denzitometriu so softvérom „whole body composition", ktorá sa však v bežnej klinickej praxi nevyužíva. Predpokladá sa, že viscerálna obezita je tzv. spojkou medzi RA, inzulínovou rezistenciou a KV ochoreniami.

Paradoxne u obéznych pacientov s RA bola preukázaná nižšia KV mortalita, čo sa označuje ako „obesity paradox" (4). RA v tejto skupine pacientov je tiež charakterizovaná pomalšou rádiologickou progresiou, menším počtom erózií, akoby vyššie BMI malo protektívny efekt na poškodenie kĺbov, hlavne u séropozitívnych pacientov (5). Možným vysvetlením sú adipokíny, aj keď molekulárne mechanizmy zatiaľ nie sú úplne objasnené. Kachexia je naopak spájaná s vyššou aktivitou choroby a zvýšenou KV mortalitou.

Úloha adipokínov

V roku 1994 bola s objavom prvého adipokínu leptínu formulovaná nová funkcia tukového tkaniva, a to produkcia molekúl s pleiotropným účinkom. Tukové tkanivo produkuje množstvo mediátorov, akými sú proinflamačné cytokíny, hormóny, adipokíny, adhezívne molekuly, molekuly imunitného systému. Adipokíny sú látky produkované iba tukovým tkanivom, adipocytokíny sa tvoria aj v iných tkanivách. Modulujú zápal viacerými cestami – autokrinnou, parakrinnou, endokrinnou. V patogenéze RA ovplyvňujú cieľové orgány a bunky chrupavky, synovie, kosti a ďalšie bunky imunitného systému. Súbor adipokínov ľudského proteómu sa nazýva adipokinóm (6). V súčasnosti poznáme asi 600 rôznych molekúl. Najviac prebádané adipokíny sú adiponektín, leptín, rezistín a visfatín. V tabuľke 1 je uvedený prehľad vplyvu adipokínov na cytokíny, hlavne interleukín 6 (IL-6) a interleukín 1β (IL-1β) a ich pôsobenie na bunky prostredníctvom receptorov a signálnych dráh.

Tab. 1. *Adipokíny v patogenéze reumatoidnej artritídy a osteoartrózy. Upravené podľa (6)*

Adipokín	Cieľový faktor	Pôsobenie v tkanive	Choroba	Receptor	Signálne cesty
Adiponektín	IL-6	FLSs	RA a OA	AdipoR1	AMPK/p38/IKKαβ a NF-κB
	IL-6, RANTES MMP-3	FLSs lymfocyt endotelové bunky chon-drocyty	RA	neznáme	PKA/NF-κB/p38MAPK/PKC
Leptín	IL-1β MMP-9 MMP-13	chondrocyty	OA	OBRb	
	IL-6	FLSs	RA	OBRb	JAK2/STAT3
Rezistín	CXCL8 CCL2 IL-6	FLSs	RA	neznáme	CAP1
Visfatín	IL-6, IL-8 CCL2 MMP-3	FLSs	RA	neznáme	p38
Ostatné adipokíny	MMP-1,-3,-9 ADAMTS-4,5 IL-1β	chondrocyty	OA	neznáme	JNK, ERK a MAPK

IL-6 – interleukín 6, FLSs – fibroblasty podobné synoviocytom (fibroblast like synoviocytes), RA – reumatoidná artritída, OA – osteoartróza, AdipoR1 – adiponektín receptor 1, AMPK – aktivovaná proteínkináza (activated protein kinase), IKKαβ – IκB – kináza alpha/beta (kinase alhpa/beta), NF-κB – nukleárny faktor-kappa B (nuclear factor-kappa B), RANTES (regulated upon activation, normal T cells expressed and secreted), MMP – matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase), PKA/C- proteínkináza A/C (protein kinase A/C), p38MAPK – proteínkináza aktivovaná mitogénom p38 (p38 mitogen-activated protein kinase), IL-1β – interleukín 1 beta, OBRb – dlhá izoforma receptora pre leptín (long isofom of leptin receptor), JAK2 – Janusova kináza 2 (Janus kinase 2), STAT3 – prevod signálu a aktivátor transkripcie 3 (signal transducer and activator of transcription 3), CXCL8 – chemokín ligand 8 skupiny CXC (C-X-C motif chemokine ligand 8), CCL2 – C-C chemokín ligand 2 (chemokine (C-C motif) ligand 2), CAP1 – adenylátcykláza asociovaná s proteínom 1 (adenylate cyclase-associated protein 1), ADAMTS-4,5 – metalopeptidáza ADAM s motívom trombospondínu 1 4,5 (ADAM metalopeptidase with trombospondin type 1 motif 4,5), JNK – c-Jun N-terminálna kináza (c-Jun N-terminal kinase), ERK – extracelulárnym signálom regulovaná proteínkináza (extracellular signal- regulated protein kinase)

Adiponektín

V súčasnej literatúre pribúdajú dôkazy o jeho významnej úlohe v procesoch vrodenej a získanej imunity a následne v rozvoji chronických zápalových ochorení, hlavne ochorení KV systému, diabetes mellitus 2. typu, metabolického syndrómu, osteoartrózy, reumatoidnej artritídy. Adiponektín (ADP) má rôzne funkcie v rámci metabolizmu, pôsobí napr. na glukózový a lipidový metabolizmus, inzulínovú senzitivitu, zápal, proces angiogenézy (6). Jeho funkcia závisí od jeho izoformy s nízkou alebo vysokou molekulovou hmotnosťou, môže mať proinflamatórne a antiinflamatórne vlastnosti v závislosti od podmienok. Pôsobí prostredníctvom receptorov AdipoR1 (adiponectin receptor 1) hlavne v kostrovom svalstve a AdipoR2 (adiponectin receptor 2) predovšetkým v pečeni. Nízka hodnota je asociovaná s hyperglykémiou, aterogénnou dyslipidémiou, metabolickým syndrómom a pravdepodobne zohráva úlohu v procese aterogenézy.

U pacientov s RA boli zistené zvýšené hodnoty ADP v sére a v synoviálnej tekutine. Na jednej strane dokáže tento adipokín suprimovať aktivitu prozápalových cytokínov TNF-α a IL-6 a stimulovať produkciu protizápalových cytokínov, napr. IL-10. Na druhej strane u pacientov s RA zvýšené hodnoty ADP stimulujú synoviálne fibroblasty k produkcii IL-6, zvyšujú produkciu vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF – vascular endothelial growth factor) a matrixovej metaloproteinázy (MMP – matrix metalloproteinase) fibroblastami podobnými synoviocytom (FLS – fibroblast like synoviocytes) (6).

Zvýšená koncentrácia ADP u pacientov s RA koreluje s aktivitou ochorenia, rádiologickou progresiou a je prítomná u pacientov s nižším objemom viscerálneho tuku (4). Zvýšené hodnoty ADP boli tiež asociované s priaznivejším lipidovým profilom u pacientov s RA, ale nie u pacientov bez tohto ochorenia (priaznivejší pomer celkový cholesterol/HDL-cholesterol a triacylglyceroly/HDL-cholesterol) (7). Sekrécia ADP je inhibovaná prozápalovými cytokínmi napr. TNF-α, IL-6 (8), čo predstavuje možnú asociáciu medzi prebiehajúcim zápalom a prítomnosťou inzulínovej rezistencie a obezity. Hypotéza, či zvýšená koncentrácia ADP pôsobí protektívne na vznik ochorení KV systému a obezity, ako aj celkovo jeho úloha zostáva kontroverzná a jej objasnenie vyžaduje ďalší vedecký výskum (6).

Leptín

Leptín, produkovaný hlavne bunkami bieleho tukového tkaniva, reguluje chuť do jedla a obezitu indukciou anorexigénnych faktorov a supresiou orexigénnych neuropeptidov (9). Všeobecne je považovaný za proinflamatórny adipokín. Z imunologického aspektu stimuluje aktiváciu T-buniek, produkciu cytokínov fibroblastmi, endotelovú dysfunkciu, zhoršuje inzulínovú rezistenciu. Okrem iného stimuluje produkciu IL-8, prostredníctvom ktorého aktivuje JAK2 (Janusova kináza 2) a signálnu cestu JAK2/STAT3, a tým aktivuje substrát inzulínového receptora. Tiež stimuluje produkciu IL-6, zvyšuje expresiu adhezívnych molekúl v chondrocytoch. Stimulujú ho proinflamatórne cytokíny (4).

Výsledky vedeckého výskumu zameraného na vzťah medzi leptínom a RA sú kontroverzné. Podľa niektorých prác zvýšená koncentrácia leptínu v sére a v synoviálnej tekutine koreluje s trvaním ochorenia, aktivitou choroby a rádiologickou progresiou (10). Iní autori však potvrdzujú vysoké hodnoty leptínu pri miernej štrukturálnej progresii vplyvom anabolického účinku leptínu na chrupavku a proteoglykány (4).

Vyššie hladiny leptínu súvisia so zvýšeným rizikom KV komplikácií a obezity u pacientov s RA. Avšak hladiny môžu byť u pacientov v norme, zvýšené alebo znížené, závisí od podávanej liečby, ktorá interferuje s produkciou adipokínov. Tabuľka 2 uvádza prehľad hlavných účinkov týchto adipokínov na jednotlivé orgány. Presné objasnenie funkcie adipokínov a mechanizmov pôsobenia môže predstavovať v budúcnosti cieľ liečby pacientov s RA.

Metabolický syndróm

S obezitou a najmä s viscerálnou obezitou úzko súvisí metabolický syndróm. Podľa IDF (International Diabetes Federation) je definovaný ako prítomnosť centrálnej obezity a ďalších aspoň dvoch kritérií

Tab. 2. *Vplyv adiponektínu a leptínu na niektoré orgány a systémy. Upravené podľa (9)*

	Leptín	Adiponektín
Pečeň	+ korelácia medzi IR a TAG - korelácia s HDL	- korelácia medzi IR a TAG + korelácia s HDL
Bunky vaskulárneho systému	↓ apoptózu myokardu prostredníctvom JAK/STAT3 a AMPK aktivácie	- korelácia s endotelovou dysfunkciou, hypertenziou, markermi cievneho zápalu
Bunky imunitného systému	↑ cytotoxicitu NK buniek aktivuje granulocyty, makrofágy a DCs polarizácia Th v porovnaní s Th1 (proinflamatórny fenotyp) ↓ Treg, ↑ Th17	modulácie buniek vrodenej imunity ↑ aktivácia B-buniek ↓ proliferácia T-buniek a produkcia cytokínov ↑ diferenciácia Th1
Kĺby	↑ proinflamatórne faktory (NOS2, COX-2, PGE2, IL-6, IL-8) v chondrocytoch ↑MMPs (MMP-1,-2,-3,-9,-13, ADAMTS4, ADAMTS5)	↑NO, IL-6, IL-8, VCAM-1, MMP-1, -3,-13 v chondrocytoch ↑ proliferácia a mineralizácia osteoblastov ↑ IL-6, IL-8, PGE2 synoviálnymi fibroblastami ↑ MMP-1, MMP-13, VEGF synoviálnymi bunkami a podpora zápalu kĺbov

IR – inzulínová rezistencia, TAG – triacylglyceroly, JAK2/STAT3 – Janusova kináza 2 (Janus kinase 2)/prevod signálu a aktivátor transkripcie 3 (signal transducer and activator of transcription 3), AMPK – aktivovaná proteínkináza (activated protein kinase), NK bunky – prirodzené zabíjačské bunky (natural killer cells), DCs – dendritické bunky (dendritic cells), Th – pomocné T-lymfocyty (T- helper), Treg – regulačné T-lymfocyty (T-regulatory), NOS2 – syntáza oxidu dusnatého 2 (nitric oxide synthase 2), COX-2 – cyklooxygenáza 2, PGE2 – prostaglandín E2, IL-6 – interleukín 6, IL-8 – interleukín 8, MMP – matrixová metaloproteináza (matrix metalloproteinase), ADAMTS-4,5 – metalopeptidáza ADAM s motívom trombospondínu 1 4,5 (ADAM metalopeptidase with trombospondin type 1 motif 4,5), NO – oxid dusnatý, VCAM-1 – cievna bunková adhezívna molekula 1 (vascular cell adhesion molecule 1), VEGF – vaskulárny endotelový rastový faktor (vascular endothelial growth factor)

(hypertriacylglycerolémia, nízke hodnoty HDL-cholesterolu, zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo liečená hypertenzia, hyperglykémia alebo diagnostikovaný diabetes mellitus 2. typu). Vyskytuje sa asi u štvrtiny dospelej populácie, v závislosti od definície, počas života sa vyvinie u väčšiny populácie. Výskyt u pacientov s RA je približne o 40 % vyšší v porovnaní s bežnou populáciou. Metabolický syndróm predstavuje proinflamatórny a protrombotický stav vedúci k ateroskleróze a vaskulopatii. Každá komponenta metabolického syndrómu je nezávislým rizikovým faktorom KV ochorení. Či ho predstavuje aj samotný metabolický syndróm nie je úplne jasné (4). Podstatou je pravdepodobne inzulínová rezistencia a viscerálna obezita.

Inzulínová rezistencia

Inzulínová rezistencia je stav s relatívnym nedostatkom inzulínu. Môže vzniknúť na predreceptorovej, receptorovej alebo postreceptorovej úrovni (11). Pretrvávaním hyperglykémie dochádza k hyperinzulinémii, postupnému opotrebovaniu β-buniek pankreasu a následne k vzniku diabetes mellitus 2. typu. RA je asociovaná so zvýšenou inzulínovou rezistenciou, redukovaná aktivita β-buniek je popisovaná pri zvýšenej aktivite choroby. Tiež boli zaznamenané korelácie medzi inzulínovou rezistenciou a formáciou karotických plakov u pacientov s RA (4). Pravdepodobne IL-1β, IL-6 a TNF-α, ktoré hrajú dôležitú úlohu v patogenéze RA, sú kľúčové aj v rozvoji inzulínovej rezistencie.

Lipidový profil

Prebiehajúci zápal, zvýšené hodnoty C- reaktívneho proteínu (CRP) a proinflamačných cytokínov ovplyvňujú hladiny lipidov, čo vedie k dezinterpretáciám a zmätočným informáciám pri hodnotení KV rizika pacientov s RA. Rozdelenie jednotlivých frakcií podľa aterogenity uvádza tabuľka 3. Pri reumatoidnej artritíde dochádza ku kvantitatívnym aj kvalitatívnym zmenám lipidov.

Kvalitatívne zmeny

Proaterogénna dyslipidémia bola identifikovaná vo všetkých štádiách RA (4). Malé denzné LDL častice ľahšie penetrujú do subintimálneho priestoru ciev, podliehajú oxidácii, čo vedie k zvýšenej väzbe na alternatívne LDL receptory. Lipoproteín „a", teda LDL častica, ktorá sa viaže na apolipoproteín A je nezávislý rizikový faktor KV ochorení. HDL-cholesterol je súčasťou vrodenej imunity, hrá dôležitú úlohu v obrane voči hostiteľovi. Pri prebiehajúcom zápale sa mení jeho funkcia, čo následne zlepšuje obranu hostiteľa. V štádiách chronického zápalu, akým je aj metabolický syndróm, sú HDL molekuly vysoko dysfunkčné naviazaním napr. amyloidu A a ďalších proteínov, ktoré znižujú jeho antioxidačnú a antiinflamatórnu aktivitu (13). Komplexný účinok zvýšenej oxidácie LDL a zníženej protektívnej úlohy HDL a zápalom indukované zhoršenie profilu lipidových častíc prispievajú k proaterogénnemu procesu v rámci metabolického syndrómu a RA.

Kvantitatívne zmeny

Pacienti v predklinickej fáze a v skorých štádiách RA vykazujú lipidový profil podobný profilu pacientov s klasickým metabolickým syndrómom, tzn. hladiny celkového cholesterolu, LDL častíc sú v norme alebo ľahko elevované, triacylglyceroly a hodnota HDL sú znížené. V ďalšom priebehu RA sa hromadí viscerálny tuk na úkor svalovej hmoty a subkutánnej vrstvy tukového tkaniva, prebieha chronický zápal, ktorý je spojený so zníženými hodnotami celkového cholesterolu a LDL. Tento fenomén sa nazýva „lipidový paradox", pretože pacienti aj napriek nízkym hodnotám lipidov majú zvýšené KV riziko. Na výpočet aterogénneho indexu sa používa pomer celkový cholesterol/HDL alebo LDL/HDL (4), čo však nemusí korelovať so skutočným KV rizikom u pacientov s RA.

Tab. 3. *Rozdelenie lipidových frakcií podľa aterogenity. Upravené podľa (12)*

Chylomikróny	neaterogénne
VLDL, VLDL 1	fakultatívne aterogénne
IDL 1, IDL 2	**aterogénne**
IDL 3	fakultatívne aterogénne
LDL 1, LDL 2	**aterogénne**
LDL 3–7	**silne aterogénne = malé denzné LDL**
Lipoproteín a	**aterogénne**
HDL 1	**aterogénne**
HDL 2	neaterogénne
HDL 3	fakultatívne aterogénne

VLDL – lipoproteíny veľmi nízkej hustoty (very low density lipoproteins), IDL – lipoproteíny intermediárnej hustoty (intermediate density lipoproteins), LDL – lipoproteíny nízkej hustoty (low density lipoproteins), HDL – lipoproteíny vysokej hustoty (high density lipoproteins)

Liečba reumatoidnej artritídy a jej vplyv na kardiovaskulárne riziko

Cieľom liečby RA je potlačenie zápalovej aktivity a zabránenie progresie štrukturálnych zmien kĺbov. V liečbe sa využívajú rôzne konvenčné syntetické, biologické a cielené chorobu modifikujúce antireumatiká (csDMARDs – conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs – biological DMARDs, tsDMARDs – targeted synthetic DMARDs), ktoré sú efektívne aj v redukcii KV rizika. Prehľad znázorňuje tabuľka 4.

Vplyv biologickej liečby RA na inzulínovú rezistenciu a diabetes mellitus

TNF-inhibítory (TNFi) zatiaľ nepreukázali dostatočný efekt na inzulínovú senzitivitu. Existujúce klinické štúdie však majú svoje limitácie, sú krátkodobé, zahrňajú malý počet pacientov, chýbajú dobre dizajnované štúdie a silnejšie dôkazy.

Inhibícia IL-1 receptoru (IL-1Ri) je ďalšou možnosťou ovplyvnenia aktivity RA. Preparát anakinra v porovnávacej klinickej štúdii s TNFi u pacientov s reumatoidnou artritídou s komorbiditou diabetes mellitus viedol k zníženiu hodnoty glykovaného hemoglobínu ako aj hladiny glukózy nalačno. Tento efekt pretrvával aj po ukončení biologickej liečby, čo môžeme interpretovať ako zlepšenie sekrečnej funkcie β-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu IL-1Ri. TNFi nepreukázali signifikantný efekt na metabolizmus glukózy. Vplyv na základné reumatické ochorenie bol podobný pri oboch liečebných modalitách (14). Prekvapivý bol výsledok štúdie s ďalším preparátom z tejto skupiny liekov, canakinumabom, ktorý sa aplikoval pacientom s vysokým KV rizikom po prekonaní infarktu myokardu. Počas liečby došlo k signifi-

Tab. 4. *Prehľad liekov používaných v terapii reumatoidnej artritídy*

Syntetické DMARD	**Konvenčné (csDMARD)**		metotrexát, leflunomid, sulfasalazín, hydroxychlorochín
	Cielené (tsDMARD)		tofacitinib, baricitinib, upadacitinib
Biologické lieky	**Originálne (boDMARD)**	inhibítory TNF-α	infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
		inhibítroy IL-6	sarilumab, tocilizumab
		Inhibítory IL-1β/IL-1	canakinumab/anakinra
		anti-CD20	rituximab
		anti-CTLA4	abatacept
	Biosimilárne (bsDMARD)	inhibítory TNF-α	infliximab, etanercept, adalimumab
		anti-CD20	rituximab

TNF-α – tumor nekrotizujúci faktor a, IL-6 – interleukín 6, IL-1/1β – interleukín 1/1 beta, CD 20 – B-lymfocytový antigén CD 20, CTLA-4 – antigén 4 cytotoxických T-lymfocytov (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)

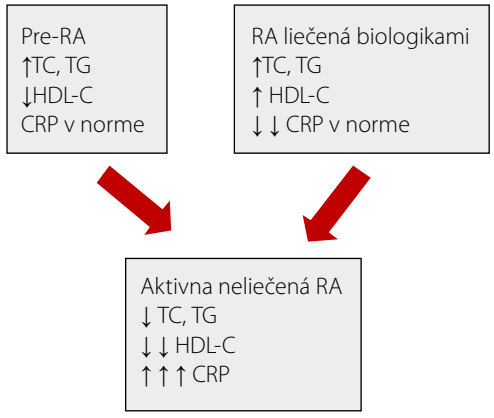
kantnej redukcii KV rizika v závislosti od dávky (účinok sa preukázal len pri vyššom dávkovaní 300 mg subkutánne každé tri mesiace), avšak bez efektu na hladiny lipidov. Canakinumab síce redukoval hodnoty glykovaného hemoglobínu do 9 mesiacov u pacientov s prediabetom, ale bez efektu na redukciu vzniku diabetes mellitus po 48 mesiacoch (15). Z uvedeného vyplýva, že na vzniku diabetu sa pravdepodobne podieľajú aj iné signálne dráhy sprostredkované nielen IL-1β.

Blokátory IL-6 receptoru taktiež disponujú silným protizápalovým efektom pri liečbe RA. Účinok na zníženie glykovaného hemoglobínu bol preukázaný u sarilumabu v kombinácii s csDMARDs (u pacientov s RA alebo bez diagnózy diabetes mellitus). Taktiež tento preparát znižoval hodnotu glykémie nalačno u pacientov s RA a diabetes mellitus 2. typu (16). Pravdepodobne zvýšené hodnoty IL-6 úzko súvisia s rozvojom inzulínovej rezistencie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Podobné výsledky boli preukázané s tocilizumabom, ktorý zlepšuje inzulínovú senzitivitu inhibíciou IL-6.

Vplyv biologickej liečby RA na lipidový profil

V predklinickom štádiu je lipidový profil u pacientov s RA normálny alebo sú mierne elevované hladiny celkového cholesterolu, LDL a triacylglycerolov, s nižšou koncentráciou HDL. Progresia ochorenia do klinicky manifestného stavu vedie k strate svalovej hmoty a podkožného tuku s nárastom objemu viscerálneho tuku. Pravdepodobne táto katabolická viscerálna obezita so zachovaným BMI vedie k poklesu týchto jednotlivých zložiek lipidov (obr. č. 1). Liečba RA a potlačenie zápalovej aktivity síce vedie k ich opätovnému nárastu, avšak bez zvýšenia KV rizika.

Obr. 1. *Zmena lipidového profilu zmenou aktivity reumatoidnej artritídy. Upravené podľa (17)*



Liečba *TNF inhibítormi* je asociovaná so vzostupom hladín celkového cholesterolu, triacylglycerolov a HDL-cholesterolu, neovplyvňuje hodnoty LDL-cholesterolu a aterogénny index. V niektorých prácach bolo preukázané zníženie pomeru apolipoproteín B/A (18). Ďalšie štúdie popisujú pri liečbe TNF inhibítormi a csDMARDs (hlavne metotrexátom) zvýšenie jednotlivých lipidových komponentov, aj HDL-cholesterolu a zlepšenie pomeru celkový cholesterol/HDL-cholesterol (1).

Po zahájení liečby *blokátormi IL-6 receptoru (IL-6Ri)* dochádza k poklesu CRP, ale aj k výraznému vzostupu lipidov (celkový cholesterol, HDL, LDL, triacylglyceroly), ktoré dobre reagujú na hypolipidemickú terapiu. Počas sledovania pacientov pomery LDL/HDL a celkový cholesterol/HDL boli stabilné, podobne aj pomer apolipoproteín B/A, ktorý je silným prediktorom KV rizika. Dlhodobé štúdie nepreukázali vyššie KV riziko u pacientov liečených tocilizumabom napriek vyšším hodnotám lipidov. Zatiaľ nie je úplne objasnené, akým mechanizmom blokáda IL-6 zasahuje do lipidového metabolizmu. McInnes a kol. tiež skúmali kvantitatívnu zmenu HDL častice, ktorá spočíva v jej priaznivej, antiinflamatórnej modifikácii pri tejto terapii. Signifikantné zníženie lipoproteínu „a" ako nezávislého rizikového faktora KV ochorení však bolo preukázané aj po mesačnom trvaní liečby a toto zníženie pretrvávalo počas ďalšieho trvania terapie (19). Úloha týchto zmien v dopade na celkové KV riziko zostáva nejasná. Jednotlivé komponentny lipidového profilu by mali byť hodnotené podľa odporúčaní EULAR (European League Against Rheumatism), ak je choroba stabilná alebo v remisii (1).

Liečba reumatoidnej artritídy u obéznych pacientov

Obezita má priamy efekt na prebiehajúci zápal prostredníctvom produkcie adipokínov a proinflamatórnych cytokínov tukovým tkanivom, vplýva aj na efekt liečby ovplyvňovaním farmakokinetiky biologík. Keďže csDMARDs ako aj bDMARDs signifikantne redukujú KV riziko, je v súčasnosti snaha o voľbu správneho preparátu v prvej línii liečby a určenie tzv. prediktívnych faktorov účinnosti terapie. Podľa dostupných dát je nižšia pravdepodobnosť dosiahnutia remisie u obéznych pacientov pri terapii preparátmi csDMARD a TNFi, kým pri liečbe abataceptom, rituximabom a IL-6Ri sa nepozoroval rozdiel efektu liečby u pacientov podľa BMI. Tento efekt sa vysvetľuje tým, že vyššia telesná hmotnosť je asociovaná so zvýšeným klírens anti-TNF preparátov, čím dosahujú nižšie sérové koncentrácie a kratší polčas lieku. Tento fenomén sa označuje ako „antigenic sink".

Tab. 5. *Účinok vybraných liekov na kardiovaskulárny systém (KVS). Upravené podľa (20)*

Liek	Patomechanizmus účinku na KVS	Klinický efekt
NSA	Vplyv na COX-1,2 Oslabenie kardioprotektívneho účinku statínov	↑ KVR, ↑ hypertenzia, ↑ srdcové zlyhanie ↓ renálne funkcie
Kortikosteroidy	↓ CRP	↑ KVR, ↑ hypertenzia ↑ srdcové zlyhanie ↑ hyperglykémia, diabetes
Antimalariká	↓ LDL, ↓ trombogenéza	↓ KVR
Sulfasalazín	Inhibuje funkciu trombocytov	↓ KVR
Metotrexát	↓ ateroskleróza u potkanov ↓ CRP, ↑ adenozín	↓ KVR
Leflunomid	?	↑ hypertenzia, ↓ KVR
Cyklosporín A	↑ LDL	↑ hypertenzia, ↓ renálne funkcie
TNFi	↓ ateroskleróza u myší ↓ CRP, ↓ aktivácia trombocytov ↑ lipidy	↓ KVR, ↓ inzulínová rezistencia ↑ hypertenzia, ↑ dyslipidémia ↑ zlyhanie srdca (NYHA III–IV)
Rituximab	↓ ateroskleróza u myší, ↑ lipidy	Nie sú prospektívne dáta
Tocilizumab	↑ lipidy, ↓ CRP	↑ dyslipidémia Nie sú prospektívne dáta na KVR
Abatacept	↓ ateroskleróza u myší ↓ tlaku krvi u myší	↑ hypertenzia
Canakinumab	↓ ateroskleróza u myší, ↓ CRP	Nie sú prospektívne dáta

Vplyv biologickej liečby na kardiovaskulárne riziko

Reumatoidná artritída je ochorenie charakterizované vysokým systémovým zápalovým potenciálom, čo vo významnej miere prispieva ku KV riziku. Skríning KV rizika u pacientov s RA je súčasťou manažmentu ochorenia. Môžeme využiť rôzne nástroje (napr. SCORE – systemic coronary risk evaluation, Framingham Risk Score, Reynolds Risk Score, QRISK2 – cardiovascular disease risk score 2), ktoré použitím zadefinovaných rizikových faktorov (napr. vek, pohlavie, fajčenie, krvný tlak, lipidy) hodnotia u daného pacienta 10-ročné riziko KV príhody. Vzhľadom na prídatné riziko u pacientov s RA vyplývajúce hlavne zo systémového zápalu, EULAR odporúča znásobiť tento výsledok (okrem QRISK2) 1,5 krát v prípade prítomnosti dvoch z nasledujúcich rizikových faktorov: trvanie choroby viac ako 10 rokov, pozitivita reumatoidného faktora alebo anticitrulínových protilátok, extraartikulárna manifestácia RA. Odporúča sa v prvom rade používať skórovací systém mSCORE (modified SCORE). Kým mSCORE podhodnocuje, QRISK2 nadhodnocuje KV riziko.

Vzhľadom na vysoké KV riziko pri RA podobné riziku pacientov s diabetom, sa kladie dôraz na jeho agresívny a cielený manažment. Prvoradou úlohou je však dosiahnuť remisiu alebo aspoň nízku aktivitu základného ochorenia. Máme k dispozícii široké portfólio liekov, avšak niektoré z nich sa vyznačujú negatívnym vplyvom na KV aparát. Efekt vybraných liekov a predpokladaný mechanizmus ich účinku na KV systém sa nachádza v tabuľke 5 (20).

Záver

Kardiovaskulárne ochorenia patria medzi najčastejšie komorbidity reumatoidnej artritídy. Závažnosť KV rizika je podobná riziku pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Okrem tradičných rizikových faktorov zohráva pri vzniku akcelerovanej aterosklerózy dôležitú úlohu aj systémový zápal. Prozápalové zmeny sú hlavnou príčinou aj inzulínovej rezistencie a dyslipidémie. Paradoxná obezita (reumatoidná kachexia) a lipidový paradox sú špecifiká RA, ktoré sťažujú odhadnutie KV rizika. Dôsledný skríning, identifikácia rizikových faktorov, dosiahnutie remisie či nízkej aktivity základného ochorenia a správny multidisciplinárny manažment môže prispieť k zníženiu morbidity a mortality na KV komplikácie u pacientov s reumatoidnou artritídou.

LITERATÚRA

1. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases 2017; 76(1): 17–28. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209775.

2. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Annals of the Rheumatic Diseases 2014;73(1): 62-68. Dostupné z DOI: https:// 10.1136/annrheumdis-2013-204223.

3. Houge, Ingrid Sæther, et al. Mortality is increased in patients with rheumatoid arthritis or diabetes compared to the general population–the Nord-Trøndelag Health Study. Scientific reports, 2020; 10(1): 1–10. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-020-60621-2.

4. Kerekes, György, et al. Rheumatoid arthritis and metabolic syndrome. Nature Reviews Rheumatology, 2014; 10(11): 691. Dostupné z DOI: https://doi:10.1038/nrrheum.2014.121.

5. Van Der Helm-Van Mil, A H M, et al. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases, 2008; 67(6): 769–774. Dostupné z DOI: https://doi:10.1136/ard.2007.078832.

6. M[ac]Donald, Iona J, et al. Associations between adipokines in arthritic disease and implications for obesity. International journal of molecular sciences, 2019; 20(6): 1505. Dostupné z DOI: https://doi:10.3390/ijms20061505.

7. Dessein, Patrick H, et al. Rheumatoid arthritis impacts on the independent relationships between circulating adiponectin concentrations and cardiovascular metabolic risk. Mediators of inflammation, 2013, 2013. Dostupné z DOI: https://doi:10.1155/2013/461849.

8. Lago, Francisca, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine & growth factor reviews, 2007; 18(3–4): 313–325. Dostupné z DOI: https://doi:10.1016/j.cytogfr.2007.04.007.

9. Francisco Vera, et al. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. Biochemical pharmacology, 2019. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.030.

10. Olama, Shereen M; Senna, Mohammed K; Elarman Mohammed. Synovial/serum leptin ratio in rheumatoid arthritis: the association with activity and erosion. Rheumatology International, 2012; 32(3): 683–690. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1007/s00296-010-1698-5.
11. Tanti, Jean-François, et al. Implication of inflammatory signaling pathways in obesity-induced insulin resistance. Frontiers in endocrinology, 2013; 3: 181. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00181.
12. Oravec S. Hyperlipoproteinémie, úvod do problematiky porúch metabolizmu lipoproteínov. Univerzita Komenského v Bratislave: 2012: 47–50. ISBN 978-80-223-3290-3.
13. Charles-Schoeman, Christina, et al. Abnormal function of high – density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2009; 60(10): 2870–2879. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1002/art.24802.
14. Ruscitti, Piero, et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. PLoS medicine, 2019, 16(9). Dostupné z DOI: https://doi:10.1371/journal.pmed.1002901.
15. Everett, Brendan M, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. Journal of the American College of Cardiology, 2018; 71(21): 2392–2401. CANTOS. Dostupné z DOI: https://doi:10.1016/j.jacc.2018.03.002.
16. Genovese, Mark C, et al. Sarilumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: results of a phase III study. Arthritis & Rheumatology, 2015; 67(6): 1424–1437. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1002/art.39093.
17. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. Annals of the rheumatic diseases, 2009; 68(4): 460–469. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.101964.
18. Daïen, Claire Immediato, et al. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. Annals of the rheumatic diseases, 2012; 71(6): 862–868. Dostupné z DOI: http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201148.
19. Schultz O, et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. PloS one, 2010; 5(12). Dostupné z DOI: https://doi:10.1371/journal.pone.0014328.
20. Szekanecz Z, et al. Autoimmune atherosclerosis in 3D: how it develops, how to diagnose and what to do. Autoimmunity reviews, 2016; 15(7): 756–769. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.014.

EDUKAČNÍ VIDEO PŘEDNÁŠKA

Jak efektivně zvládat stres a přetížení v „době covidové“

Pokud si na nás uděláte třicet minut času, představíme vám několik základních principů, které používají psychoonkologové ve své praxi pro posílení psychické odolnosti a zvládání stresu. Na straně jedné musí lékař zůstat naslouchající a empatický, i když má ve své praxi velké množství klientů s náročným průběhem nemoci. Na straně druhé musí chránit svoje psychické i fyzické zdraví před působením dlouhodobého stresu. Některé z těchto principů se dají snadno osvojit a budou vám představeny v následující prezentaci.

PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.

ZDARMA na
online.solen.cz

Zlatí partneři přednášky

MERCK

Roche

Nefarmakologická liečba dny

Dávid Líška
Univerzita Mateja Bela, Filozofická fakulta, Katedra telesnej výchovy a športu, Bánská Bystrica

Dna je metabolicky podmienená kĺbová choroba charakterizovaná recidivujúcimi epizodickými artritídami. Celková incidencia a prevalencia ochorenia stúpa. Posledné epidemiologické prieskumy naznačujú, že výskyt hyperurikémie a dny v mnohých krajinách vzrástol najmä v posledných desaťročiach. Možné vysvetlenie predstavuje zníženie pohybovej aktivity a zmena stravovacích návykov. Životný štýl pacientov predstavuje jeden z kľúčových faktorov prispievajúcich k rozvoju hyperurikémie. Pre pacientov predstavuje dôležitú časť terapie nefarmakologická liečba prostredníctvom zmien faktorov životného štýlu, ako sú diétne opatrenia, kontrola hmotnosti a primeraná hydratácia a dostatok pohybu. Zmeny životného štýlu môžu u pacientov priniesť priaznivé zmeny zdravotného stavu. Vzťahy medzi hladinou kyseliny močovej v sére, hyperurikémiou, obezitou a metabolickým syndrómom sú dobre preskúmané. Vyššia koncentrácia kyseliny močovej v sére pozitívne koreluje s indexom telesnej hmotnosti (BMI) a metabolickým syndrómom. Optimalizácia BMI môže viesť k zlepšeniu hyperurikémie pacientov. Ďalšie dôležité zmeny zahŕňajú zastavenie konzumácie alkoholu, obmedzenie príjmu sladených nápojov, zvýšenie príjmu mliečnych výrobkov, nekonzumáciu vnútorností, morských rýb, údenín. Dôležitú časť liečby predstavuje aj správna hydratácia.

Kľúčové slová: dna, nefarmakologické postupy, výživa, cvičenie.

Non-pharmacological treatment of gout

Gout is a metabolically-related joint disease, characterized by recurrent episodic arthritis. The recent epidemiological study suggests that the incidence of hyperuricemia and gout in many countries has risen especially in recent decades. A possible explanation may be a decreased physical activity level and changes in eating habits. The patient's lifestyle is one of the key factors contributing to the development of hyperuricemia. For patients, an important part of therapy is non-pharmacological treatment through changes in lifestyle factors such as dietary measures, weight control, and adequate hydration and exercise. Lifestyle changes can lead to beneficial health changes in patients. The relationships between serum uric acid levels, hyperuricemia, obesity, and metabolic syndrome are well established. Higher serum uric acid concentration positively correlates with body mass index (BMI) and metabolic syndrome. The reduction of BMI may lead to improved hyperuricemia in patients. Other important changes include stopping alcohol consumption, reducing the intake of sweetened beverages, increasing the intake of dairy products, no eating organ meats, sea fish, sausages. Proper hydration is also an important part of the treatment.

Key words: gout, non-pharmacological treatment, nutrition, exercise.

Kľúčové body

- Zvýšiť pohybovú aktivitu u pacientov
- Prestať konzumovať alkohol
- Znížiť príjem fruktózy
- Obmedziť príjem sladených nápojov
- Zvýšiť príjem mliečnych výrobkov
- Nekonzumovať vnútornosti
- Nekonzumovať morské ryby
- Nekonzumovať údeniny
- Striedma konzumácia mäsa
- Dostatočná hydratácia

Dna je metabolicky podmienená kĺbová choroba charakterizovaná recidivujúcimi epizodickými artritídami. Dna sa vyznačuje kryštalizáciou kyseliny močovej v kĺboch alebo okolí kĺbov (1). Je to prevládajúci dôsledok zápalovej artritídy, ktorá zvyčajne spôsobuje dyskomfort s intenzív-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: Mgr. Dávid Líška, david.liska@umb.sk
Univerzita Mateja Bela, Filozofická fakulta, Katedra telesnej výchovy a športu
Tajovského 40, 974 01 Bánská Bystrica, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e25–e28
Článek přijat redakcí: 10. 9. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 21. 2. 2021

nou bolesťou. Najčastejším symptómom dny je spontánne ustupujúca akútna monoartritída (2), ktorá v 60–80 % prípadoch postihuje prvý metatarzofalangálny kĺb. Dna postihuje aj ďalšie kĺby ako členky, kolená, zápästia, lakte a prsty rúk (3). U starších pacientov sa dna môže prejaviť chronickými bolesťami na kĺboch, ktoré sa omylom môžu považovať za príznak reumatoidnej artritídy alebo osteoartrózy (4). Zlatým štandardom v diagnostike je kryštalografická analýza a dôkaz nátrium urátu pod polarizačným mikroskopom (5). Ďalším dôležitým diagnostickým markerom je výskyt najmenej jedného akútneho dnavého ataku na periférnych kĺboch (6). Nápomocné v diagnostike môžu byť aj zobrazovacie metódy ako ultrazvuk a CT (7). Okrem charakteristických prejavov akútnej artritídy je pri dne dôležitým stavom hyperurikémia. Príčinou hyperurikémie môže byť buď nadprodukcia kyseliny močovej alebo jej znížené vylučovanie. U pacientov s akútnym záchvatom je však možné zaznamenať aj normálne hladiny kyseliny močovej. Hyperurikémia je stále najuznávanejšou príčinou a najdôležitejším rizikom faktorom rozvoja dny, aj keď iba a v skutočnosti malý podiel ľudí s hyperurikémiou si vyvinie dnu. Dna je jednou z najčastejších zápalových artritíd u mužov. Celková incidencia a prevalencia ochorenia stúpa. Posledné epidemiologické prieskumy naznačujú, že výskyt hyperurikémie a dny mnohých krajinách vzrástol najmä v posledných desaťročiach. Celková prevalencia sa pohybuje na úrovni < 1 % do 6,8 % a incidencia 0,58–2,89 na 1,000 osôb ročne (8). Možné vysvetlenie predstavuje zníženie pohybovej aktivity a zmena stravovacích návykov. Hyperurikémia je spojená s rôznymi patologickými stavmi ako hypertenzia, inzulínová rezistencia, kardiovaskulárne ochorenia (9) a obličkové choroby. Životný štýl pacientov predstavuje jeden z kľúčových faktorov prispievajúcich k rozvoju hyperurikémie. Pre pacientov predstavuje dôležitú časť terapie nefarmakologická liečba prostredníctvom zmien faktorov životného štýlu, ako sú diétne opatrenia, kontrola hmotnosti a primeraná hydratácia a dostatok pohybu. Zmeny životného štýlu môžu u pacientov priniesť priaznivé zmeny zdravotného stavu.

Cvičenie a dna

V bežnej populácií je cvičenie spojené s pozitívnymi vplyvmi na fyzické, mentálne, sociálne a kognitívne zdravie. Pravidelne cvičenie je asociované so znížením úmrtnosti spôsobenými viacerými faktormi. Cvičenie má významný vplyv na index telesnej hmotnosti (BMI). Pravidelné cvičenie je spojené so znížením kardiovaskulárnych ochorení a zlepšením respiračnej funkcie (10, 11). Pozitívne vplýva na metabolické parametre . Cvičenie preukázalo priaznivé účinky na kostnú minerálnu denzitu (BMD), svalovú hmotu a tiež funkčnú kapacitu kardiovaskulárneho systému (12).

Vzťahy medzi hladinou kyseliny močovej v sére, hyperurikémiou, obezitou a metabolickým syndrómom sú dobre preskúmané. Vyššia koncentrácia kyseliny močovej v sére pozitívne koreluje s indexom telesnej hmotnosti (BMI) a metabolickým syndrómom. Zníženie hmotnosti u pacientov môže viesť k zníženiu hyperurikémie pacientov. Ako postup na zníženie hmotnosti pacientov je možné využiť diétne úpravy a cvičenie. Pri redukcii hmotnosti pacientov je možné predpokladať, že zníženie hodnôt kyseliny močovej je spôsobené zlepšením metabolického syndrómu. Redukcia hmotnosti spôsobená denným cvičením a primeraným kalorickým príjmom môže pomôcť znížiť riziko dny, inzulínovej rezistencie a asociovaných komorbidít, ako aj hladiny kyseliny močovej v sére. Inzulínová rezistencia a hyperinzulinémia spôsobená viscerálnou obezitou vedie k zvýšenej reabsorpcii sodnej monokarboxylovej kyseliny pomocou výmeny sodíka a monokarboxylovej kyseliny (SMCT) s kyselinou močovou cez URAT1, čo vedie k zvýšenej kyseline močovej v sére.

Cvičenie, s intenzitou na úrovni 70 % VO2 max zvyšuje degradáciu nukleotidov adenínu a produkciu kyseliny mliečnej a tiež indukuje uvoľňovanie noradrenalínu, čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie a vylučovaniu oxypurínov močom.

Yamashita et al. (13) testovali 27 pacientov s nadváhou, ktorí podstúpili redukčné programy v znižovaní celkového príjmu kalórií (1 500 až 800 kcal/deň) a cvičenie (chôdza, jazda na bicykli, stacionárny bicykel) a zistili, že pomer clearence kyseliny močovej/clearence kreatinínu sa postupne zvyšoval takmer na normálnu úroveň, zatiaľ čo hladina kyseliny močovej v sére sa počas redukcie telesnej hmotnosti znížila. Scott a Sturge (14) zistili, že 24-hodinové vylučovanie kyseliny močovej bolo významne znížené redukciou hmotnosti bez zmeny clearence kyseliny močovej.

Dessein et al. (15) zaznamenali priaznivé účinky zníženia hmotnosti pri znížení dnavých záchvatoch ako aj hladiny kyseliny močovej v sére a lipidového profilu. U 16 pacientov s diétou 1600 kcal /deň prišlo k strate hmotnosti o 7,7. ± 5,4 kg (P = 0,002) a znížila sa frekvencia mesačných záchvatov dny z 2,1 ± 0,8 na 0,6 ± 0,7 (P = 0,002), hladina kyseliny močovej v sére sa znížila z 0,57 ± 0,10 na 0,47 ± 0,09 mmol/l (P = 0,001).

Tsunoda et al. (16) liečili pacientov s nadváhou s hypertenziou nízkoenergetickou diétou (3 360 kJ/deň počas 3 týždňov) a zistili, že kyselina močová v sére sa znížila (0,4 ± 0,2 mg/dl, P < 0,05) spolu so zlepšením inzulínovej rezistencie.

Fruktóza a dna

Nedávno uskutočnené prospektívne epidemiologické, nutričné štúdie poskytli nový pohľad na úlohu stravovacích faktorov. Zmena diétnych návykov môže predstavovať potencionálny benefit pri liečbe dny. Pacienti s dnou majú tendenciu často ku zlým diétnym návykom.

Identifikácia rizikových faktorov, ktoré sú modifikovateľné dostupnými opatreniami, je dôležitým prvým krokom pri prevencii a zvládaní tohto bolestivého stavu. Riziko vzniku dny môže byť asociované s vyššou spotrebou sladených nápojov s vyšším obsahom fruktózy. Zvýšenú prevalenciu dny je možné pravdepodobne vysvetliť aj zvýšeným nárastom konzumácie fruktózy, ako aj k zvýšenú prevalenciu a incidenciu obezity a metabolického syndrómu

Fruktóza je jednoduchý cukor. V poslednom desaťročí nastalo zvýšenie konzumácie stolového cukru a kukuričného sirupu s vysokým obsahom fruktózy, čo úzko koreluje so zvýšeným výskytom obezity, metabolického syndrómu, diabetu mellitus, hyperurikémie a dny. Fruktóza sa metabolizuje v pečení pomocou frutokinázy na fruktózu-1-fosfát. Spotrebuje sa pri tom ATP. Spotreba fosfátov vedie k zníženej recyklácii ATP a aktivuje adenozínmonofosfát (AMP) deaminázu, ktorá je potlačená fosfátom, potom následne zvyšuje degradáciu AMP na inozínmonofosfát (IMP), inozín, hypoxantín, xantín a nakoniec kyselinu močovú.

Zvýšené hladiny kyseliny močovej vyvolané vysokou spotrebou fruktózy sú pravdepodobne spojené s depléciou ATP v pečeni. Experimentálna strava s vysokým obsahom fruktózy vedie k zníženiu clearence kyseliny močovej a vylučovanej frakčnej kyseliny močovej v porovnaní s diétou s nízkym obsahom fruktózy, čo naznačuje, že znížené vylučovanie kyseliny močovej v moči môže prispieť k hyperurikémii vyvolanej fruktózou. Nadmerná konzumácia stravy s vysokým obsahom fruktózy je spojená so vznikom inzulínovej rezistencie, ktorá sama môže spôsobiť zníženú exkréciu kyseliny močovej alebo zvýšenú tvorbu kyseliny močovej. Účinok konzumovanej fruktózy na kyselinu močovú je však ešte potrebné objasniť, jednoznačný mechanizmus nie je istý.

Vysoký obsah fruktózy sa nájde aj v ovocí. Striedma konzumácia ovocia s vyšším obsahom fruktózy však nemusí vieš ku zvýšenému riziku dnavého ataku. Vysvetlenie je možné z niekoľkých dôvodov, vrátane relatívne malého množstva fruktózy v jednom ovocí a tiež, v prítomnosti ďalších látok v ovocí, ktoré pôsobia na metabolizmus kyseliny močovej.

Choi et al. (17) testovali riziko konzumácie sladených nápojov a vzniku dny. Zahrnuli celkovo 46 393 mužov bez dny. Muži, ktorí denne konzumovali viac ako 2 sladené nápoje denne, mali o 85 % väčšie riziko vzniku dny v porovnaní s zriedkavými konzumentami (RR = 1,85; 95% CI: 1,08–3,16; P < 0,001) Konzumácia sladených nápojov bola signifikatne asociovaná so vznikom dny. Podobnú meta-analýzu testovali aj Ebrahimpour-Koujan (18). Do analýzy bolo zahnutých 10 štúdii. Konzumácia sladených nápojov a fruktózy bola spojená so zvýšením rizikom dny (ES 1,35; 95% CI: 1,1–1,55). Konzumácia sladených nápojov predstavovala o 35% vyššie riziko vzniku dny (ES. 1,35; 95% CI: 1,19–1,52).

Alkohol

Ďalší dôležitý faktor predstavuje zníženie až úplne zastavenie konzumácie alkoholických nápojov. Konzumácia alkoholu predstavuje zvýšené riziko hyperurikémie. Asociácia medzi zvýšeným príjmom alkoholu a hyperurikémiou a rizikom dny sa ukázala v mnohých štúdiách. V roku 2013 v metaanalýze so 42 924 účastníkmi (19) hodnotil relatívne riziko (RR) a riziko vzniku dny pri konzumácii alkoholu. Konzumácia alkoholu predstavovala významné riziko pre vznik dny 1,98 (95% CI, 1,52–2,58).

Ďalším častým alkoholickým nápojom je pivo. Pivo obsahuje okrem purínov aj veľa aminokyselín. Každá aminokyselina má dva izoméry (l- a d-aminokyseliny) (20). V pive bol pozorovaný pomerne vysoký obsah d-aminokyselín (DAA). DAA v pive tak môžu byť jedným z faktorov, ktoré spôsobujú zvýšenie kyseliny močovej. Nadmerný príjem piva môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, čo vedie k vysokému riziku dny.

Príjem purínov

Kyselina močová je u ľudí konečným produktom metabolizmu purínov. Existuje predpoklad, že nadmerný príjem purínov v strave bude viesť k zvýšeniu kyseliny močovej v sére. Nie všetky potraviny obsahujúce puríny však majú rovnaký účinok na hladinu kyseliny močovej v sére a vedú k zvýšenému riziku dny.

Súvislosť medzi stravou bohatou na puríny a zvýšenou koncentráciou kyseliny močovej v sére a rizikom dny je už dlho známa. Kyselina močová je konečný produkt odbúravania purínov, takže sa u pacientov s dnou sa obyčajne odporúča vyhnúť sa potravinám bohatým na puríny. Niekoľko aspektov vzťahu medzi stravou bohatou na puríny a hyperurikémiou a dnou je neistých, a preto dôsledky pre výživové odporúčania pre nich nie sú v súčasnosti jednoznačne definované. Rozsiahla prospektívna štúdia dny, ktorá zahŕňala 47 150 mužov, nepreukázala súvislosť medzi spotrebou zeleniny bohatej na puríny a rizikom dny. Predpokladá sa však, že zvýšený obsah vlákniny vedie k inhibícii absorpcie v tráviacom trakte. Toto zistenie napadlo súčasné odporúčanie obmedziť príjem zeleniny bohatej na puríny u pacientov s dnou. Potraviny s vyšším obsahom purínov ako vnútornosti alebo morské ryby však stále predstavujú rizikový faktor pre vzplanutie symptómov dny.

Mliečne produkty

Mliečne výrobky sa považujú za dôležitý diétny faktor na zníženie kyseliny močovej v sére a riziko rozvoja dny. Ako potencionálny mechanizmus je možné predpokladať urikozurické účinky kazeínu a lakto-albumínu a eventuálne nízky obsah purínov. Ďalší potenciálny mechanizmus predstavuje kyselina orotová, ktorá je prítomná v mlieku. Jej ďalší potencionálny mechanizmus predstavuje zníženie reabsorpcie kyseliny močovej a podporuje jej vylučovanie obličkami (21).

Zgaga et al. (22) testovali vplyv jednotlivých zložiek výživy na hladinu kyseliny močovej. Priemerná hodnota kyseliny močovej bola 283,8 ± 72,1 mmol/dL (ženy: 260,1 ± 68,9 mmol/dL a muži: 302,3 ± 69,2 mmol/dL). Príjem mliečnych výrobkov, vápnika, laktózy bol asociovaný so znížením kyseliny močovej (p = 0,008, p = 0,003, p = 0,0007). Zvýšená konzumácia sladených nápojov bola spojená s vyššími hodnotami kyseliny močovej (p=0,008). Zelenina so zvýšeným obsahov purínov nebola asociovaná so zvýšenými hladinami kyseliny močovej (p = 0,38).

Mäso a morské plody

Keďže potraviny s vysokým obsahom bielkovín majú tendenciu obsahovať veľké množstvo purínov, pacientom s dnou alebo hyperurikémiou sa vo všeobecnosti odporúča vyhnúť sa zdrojom potravy s vysokým obsahom bielkovín vrátane mäsa, morských plodov, sóje a nelúpaných strukovín. Údaje týkajúce sa vzťahu medzi potravinovými zdrojmi bielkovín a dnou však zostávajú nejasné.

Bohatý zdroj purínov predstavuje mäso a morské plody (23). Teň et al. (24) testovali vzťah medzi spotrebou potravinových bielkovín z jej hlavných zdrojov a rizikom dny v čínskej populácii. Zaradených bolo 63,257 čínskych obyvateľov. Riziko vzniku dny bolo asociované s vyššou konzumáciou bielkovín (1,27 (1,12–1,44; *P* < 0,001) pre celkové množstvo proteínov, 1,27 (1,11–1,45; *P* < 0,001) hydinu, 1.16 (1,02–1,32; *P* = 0.006) ryby a morské plody, 0,86 (0,75–0,98; *P* =0,018) pre sóju 0,83 (0,73–0,95; *P* = 0.012) pre strukoviny. Nezistili sa žiadne štatisticky významné súvislosti s príjmom bielkovín z iných zdrojov (červené mäso, vajcia, mliečne výrobky, obilia alebo orechy a semená).

Čerešne

Čerešne predstavujú nutričné bohaté ovocie, ktoré obsahuje rôzne chemické zlúčeniny, ktoré sa osvedčili pre pacientov s dnou. Rôzne druhy ovocia, sa považujú za prospešné pri znižovaní hladín kyseliny močovej. Niekoľko štúdií uvádza, že extrakt z čerešní sa môže užívať

ako doplnok na zníženie hladín kyseliny močovej u pacientov trpiacich dnou. Čerešne sa ako alternatívny doplnok využívajú pri liečbe dny už dlhšiu dobu. Potencionálny účinok môže byť vysvetlený vysokým obsahom antioxidantov v čerešniach a višňach. Štúdia so 633 pacientmi s potvrdenou dnou, po dobu 1 roka zistila, že tí, ktorí konzumovali čerešne (10 až 12 čerešní denne) alebo extrakt z čerešní po dobu 2 dní, mali riziko znížené o 35 % (25). Chen et al. (26) testovali efektivitu konzumácie čerešní a zníženého rizika vzniku dnavého ataku. Zahrnutých bolo šesť štúdii, ktoré potvrdili benefit konzumácie čerešní z pohľadu rizika dnavého ataku.

Káva

Káva je jedným z najpopulárnejších nápojov na svete. Existujú dôkazy, že konzumácia kávy je nie je spojená so zvýšenými dlhodobými zdravotnými rizikami u zdravých jedincov.

Zistilo sa, že spotreba kávy je spojená so zníženou hladinou kyseliny močovej v sére a frekvenciou hyperurikémie. Kiyohara et al. (27) testovali vzťah konzumácie kávy a koncentráciou kyseliny močovej v sére u 2 240 mužov v Japonsko. U týchto mužov bol potvrdený inverzný vzťah medzi konzumáciou kávy a hladinou kyselina močovej.

Park et al. (28) testovali vzťah medzi konzumáciou kávy a hladiny kyseliny močovej. Zahrnutých bolo celkovo 9 štúdii s 175,310 probandami. Meta-analýza zaznamenala zníženie kyseliny močovej u ľudí po pravidelnej konzumácii kávy. U žien bol tento efekt zaznamenaný pri 4–6 šálkach denne a u mužov pri 1–3 šálkach denne.

Limitácie

Väčšina štúdií vykonaných v tomto ohľade je založená na epidemiológii, pričom údaje sa zbierajú prostredníctvom dotazníkov. Kauzálny vzťah je vyhodnocovaný na základe observácie a na potvrdenie kauzálneho vzťahu je potrebných viac intervenčných štúdii. Dôležitú úlohu zohráva tiež individualita každého človeka. Benefit konzumácia mliečnych výrobkov nemôže byť dosiahnutý u pacientov s intoleranciou laktózy prípadne s alergiou na kazeín a pod. Do určitej miery sú rizikové faktory vzájomne poprepájané a nie je možné ich posudzovať individuálne. Benefit z optimálnej výživy a dostatočného pohybu môže mať preiotropný účinok pri liečbe dny a asociovaných komorbidít.

Záver

Optimalizácia životného štýlu u pacientov môže viesť k zlepšeniu zdravotného stavu pacientov s dnou. Medzi základne zmeny patrí dostatočná pohybová aktivita. Ďalšie dôležité zmeny zahŕňajú zastavenie konzumácie alkoholu, obmedzenie príjmu sladených nápojov, zvýšenie príjmu mliečnych výrobkov, nekonzumáciu vnútornosti, morských rýb, údenín. Dôležitú časť liečby predstavuje aj správna hydratácia.

LITERATÚRA

1. Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu dny Čes. Revmatol. Čes Revmatol. 27(4): 166–176.
2. Zegzulkova K, Forejtova S. Differential diagnosis of monoarthritis. Casopis Lekaru Ceskych. 2016; 155(6): 299–304.
3. Alušík T, Alušík Š. Traditional medicine and the present: The therapy of gout. Casopis Lekaru Ceskych. 2017; 156(8): 454–457.
4. Senolt L. Hand osteoarthritis. Casopis Lekaru Ceskych. 2016; 155(6): 305–309.
5. Pavelka K. Treat to target in gouty arthritis. Vnitrni Lekarstvi. 2018; 64(2): 185–190.
6. Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. október 2015; 74(10): 1789–1798.
7. Norkuviene E, Petraitis M, Apanaviciene I, Virviciute D, Baranauskaite A. An optimal ultrasonographic diagnostic test for early gout: A prospective controlled study. J Int Med Res. august 2017; 45(4): 1417–1429.
8. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. Nat Rev Rheumatol. júl 2020; 16(7): 380–390.
9. Oreska S, Tomcfk M. Cardiovascular risk in rheumatic diseases. Casopis Lekaru Ceskych. 2016; 155(6): 324–332.
10. Havlova M, Neumannova K, Švestkova O, Votruba J, Šimovič J, Haluzíkova D. Pulmonary rehabilitation as a part of complex therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease - Emphysema phenotype - After bronchoscopic volme reduction. Rehabilitacia. 2018; 55(4): 260–269.
11. Beňuš P, Gurín D, Líška D. Efficiency of the Wim Hof method to the response of autonomous system after the load and the impact of enviroment to the performance of sportsmen. Zdravotnicke Listy. 2020; 8(2): 6–15.
12. Vařeková J, Vrátná E, Daďová K, Fejfarová V, Vařeka T. Movement rehabilitation and its education in patients with diabetes mellitus 2. type. Rehabilitacia. 2019; 56(1): 48–60.
13. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Fujioka S, Tarui S. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. Int J Obes. 1986; 10(4): 255–264.
14. Scott JT, Sturge RA. The effect of weight loss on plasma and urinary uric acid and lipid levels. Adv Exp Med Biol. 1977; 76B: 274–277.
15. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis. júl 2000; 59(7): 539–543.
16. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. Am J Hypertens. august 2002; 15(8): 697–701.
17. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. 09. február 2008; 336(7639): 309–312.
18. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmaillzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020; 60(1): 1–10.
19. Wang M, Jiang X, Wu W, Zhang D. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of gout. Clin Rheumatol. november 2013; 32(11): 1641–1648.
20. Kan Y, Zhang Z, Yang K, Ti M, Ke Y, Wu L, et al. Influence of d-Amino Acids in Beer on Formation of Uric Acid. Food Technol Biotechnol. september 2019; 57(3): 418–425.
21. Kakutani-Hatayama M, Kadoya M, Okazaki H, Kurajoh M, Shoji T, Koyama H, et al. Nonpharmacological Management of Gout and Hyperuricemia: Hints for Better Lifestyle. Am J Lifestyle Med. 02. september 2015; 11(4): 321–329.
22. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. PLoS One. 2012; 7(6): e38123.
23. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. Int J Rheum Dis. december 2012; 15(6): 499–506.
24. Teng GG, Pan A, Yuan J-M, Koh W-P. Food Sources of Protein and Risk of Incident Gout in the Singapore Chinese Health Study. Arthritis Rheumatol. júl 2015; 67(7): 1933–1942.
25. Zhang Y, Neogi T, Chen C, Chaisson C, Hunter DJ, Choi HK. Cherry consumption and decreased risk of recurrent gout attacks. Arthritis Rheum. december 2012; 64(12): 4004–4011.
26. Chen P-E, Liu C-Y, Chien W-H, Chien C-W, Tung T-H. Effectiveness of Cherries in Reducing Uric Acid and Gout: A Systematic Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2019; 2019: 9896757.
27. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishiwaki M, et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. Br J Nutr. august 1999; 82(2): 125–130.
28. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim S-Y, et al. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. apríl 2016; 45(5): 580–586.

Použitie chirurgického rúška spolu s vysoko-prietokovou nazálnou kanylou (HFNC) vedie k zlepšeniu oxygenácie u pacientov s COVID-19: súbor kazuistík

Juraj Smaha, Martin Kužma, Kristína Brázdilová, Peter Jackuliak, Juraj Payer
V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Nový koronavírus SARS-CoV-2 je zodpovedný za rozvoj akútneho infekčného ochorenia COVID-19. Zatiaľ čo u väčšiny ľudí má toto ochorenie mierny priebeh, u signifikantnej menšiny sa rozvinie určitá miera respiračnej insuficiencie, vyžadujúca hospitalizáciu. V prípade zlyhania konvenčnej oxygenoterapie je metódou voľby u pacientov s respiračnou insuficienciou ventilácia s vysoko-prietokovou nazálnou kanylou (HFNC). V snahe o zmiernenie disperzie infekčného aerosolu pri liečbe s HFNC, sa na mnohých pracoviskách nazálna kanyla u ventilovaného pacienta prekrýva chirurgickým rúškom. Podľa recentných pozorovaní by aplikácia chirurgického rúška u týchto pacientov mohla mať aj pozitívny efekt na parametre oxygenácie bez klinicky relevantných nežiaducich účinkov. Na predkladanom súbore kazuistík demonštrujeme tento efektívny, jednoduchý a dostupný spôsob ako zlepšiť oxygenáciu u pacientov s ochorením COVID-19 a hypoxemickým respiračným zlyhaním liečených s HFNC.

Kľúčové slová: COVID-19, hypoxemická respiračná insuficiencia, vysoko-prietoková nazálna kanyla.

Application of surgical mask with high-flow nasal cannula (HFNC) leads to improved oxygenation in patients with COVID-19: a set of case reports

The new coronavirus SARS-CoV-2 is responsible for the development of acute infectious illness named COVID-19. While most people have a mild course of the disease, a significant minority of patients will develop some degree of respiratory insufficiency requiring hospitalization. In case of failure of conventional oxygen therapy, the method of choice in patients with respiratory insufficiency is ventilation with high-flow nasal cannula (HFNC). In order to reduce the dispersion of infectious aerosol during HFNC treatment, nasal cannula is often covered with a surgical mask in many hospitals. According to recent observations, the application of a surgical mask in these patients could also have a positive effect on oxygenation parameters without clinically relevant side effects. In the present set of case reports, we demonstrate this effective, simple and affordable way how to improve oxygenation in patients with COVID-19 and hypoxemic respiratory failure treated with HFNC.

Key words: COVID-19, hypoxemic respiratory failure, high-flow nasal cannula.

Úvod

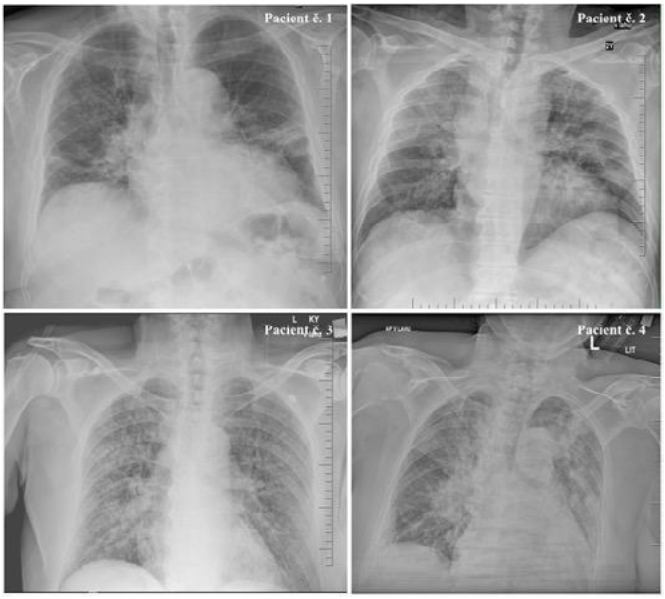
Ochorenie COVID-19 spôsobené vírusom SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2), môže viesť k akútnemu a rýchlo sa zhoršujúcemu stavu v dôsledku hypoxemickej respiračnej insuficiencie, ktorá je spôsobená typicky obojstranným vírusovým zápalom pľúc, často postihujúcim až 20 % objemu pľúc (1). Výsledkom je globálna hypoxia, ktorá môže viesť k multiorgánovému poškodeniu a následne smrti. Štandardná liečba ťažkej formy ochorenia COVID-19 zahŕňa oxygenoterapiu, špecifickú antivírusovú liečbu, imunomodulačnú terapiu a podpornú liečbu. Na základe posledných štúdií sa u 14 % pacientov

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Juraj Smaha, jurajsmaha@gmail.com
V. interná klinika LF UK a UNB
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava, Slovenská republika

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e29–e33
Článek přijat redakcí: 9. 2. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 15. 3. 2021

rozvinie respiračné zlyhanie s nutnosťou hospitalizácie a oxygenoterapie, ťažká respiračná insuficiencia sa rozvinie približne u 5 % pacientov (2). Adekvátna oxygenácia sa dá dosiahnuť viacerými spôsobmi: konvenčnou oxygenoterapiou (nazálnymi okuliarmi, tvárovou kyslíkovou maskou, **kyslíkovou maskou s rezervoárom**) alebo vysoko-prietokovou oxygenáciou (High-Flow Oxygen – HFO) typicky prostredníctvom vysoko-prietokovej nazálnej kanyly (High-Flow Nasal Cannula – HFNC). V najťažších prípadoch, spravidla po zlyhaní predchádzajúcich postupov sa pristupuje k neinvazívnej alebo invazívnej mechanickej ventilácii. Cieľová hodnota saturácie krvi kyslíkom (SpO2) pre dospelých bola stanovená na ≥ 92% (3). V uvedenom článku sa venujeme opisu prípadov 4 pacientov, ktorí boli prijatí na naše oddelenie pre bilaterálnu pneumóniu spôsobenú COVID-19 s akútnou hypoxemickou respiračnou insuficienciou a nutnosťou HFNC.

Obr. 1. *RTG vyšetrenie pľúc pacientov zaradených do súboru*



Opis prípadov

Pacienti zaradení do súboru boli prijatí na V. internú kliniku LF UK a UNB v rozmedzí 17. 1.–26. 1. 2021. Ide o troch mužov (72–77 rokov) a jednu ženu (76 rokov), ktorých základná diagnóza pri prijatí bola bilaterálna pneumónia spôsobená SARS-CoV-2. Infekcia SARS-CoV-2 bola diagnostikovaná na základe vyšetrenia RT-PCR v komerčnom laboratóriu. Diagnóza bilaterálnej pneumónie bola stanovená na základe RTG snímky pľúc (obrázok č. 1), klinického stavu a laboratórnych vyšetrení. U každého pacienta sa počas hospitalizácie rozvinula ťažká

Tab. 1. *Charakteristika klinických prejavov u pacientov v súbore pri prijatí*

		Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4
Antropometria a pridružené ochorenia	**Vek (roky)**	77	72	72	76
	Hmotnosť (kg)	85	93	85	80
	Výška (cm)	176	180	178	160
	BMI (kg/m2)	27,4	28,7	26,8	31,3
	Artériová hypertenzia	Áno	Áno	Áno	Áno
	Koronárna choroba srdca	Áno	Nie	Áno	Nie
	Diabetes mellitus	Nie	Áno	Nie	Nie
	Chronické ochorenie obličiek	Nie	Áno	Áno	Nie
	Iné	M.Alzheimer	Astma bronchiale	-	Fibrilácia predsiení
Klinické prejavy	**Trvanie príznakov (dní)**	4	5	4	3
	Dlžka hospitalizáce v čase testu (dni)	1	1	0	0
	RTG nález	Bilat. infiltráty	Bilat. infiltráty	Bilat. infiltráty	Bilat. infiltráty
	Dyspnoe	Áno	Áno	Áno	Áno
	GIT príznaky	Nie	Nie	Nie	Nie
	Kašeľ	Áno	Áno	Áno	Áno
	Febrility	Áno	Áno	Áno	Nie
	Iné:	Celková slabosť	-	-	Strata čuchu, slabosť
Vitálne funkcie	**SpO2(%) bez oxygenoth.**	80	86	84	89
	TK (mmHg)	120/60	180/100	103/63	117/74
	SF(min)	70	93	68	125

Tab. 3. *Hodnoty vitálnych funkcií a vybraných parametrov oxygenácie počas realizácie testu*

	Pacient č. 1			Pacient č. 2			Pacient č. 3			Pacient č. 4		
	HFNV 0. minúta	HFNV+ rúško 30. minúta	HFNV bez rúška 60. minúta	HFNV 0. minúta	HFNV+ rúško 30. minúta	HFNV bez rúška 60. minúta	HFNV 0. minúta	HFNV+ rúško 30. minúta	HFNV bez rúška 60. minúta	HFNV 0. minúta	HFNV+ rúško 30. minúta	HFNV bez rúška 60. minúta
TK (mmHg)	115/60	120/65	120/60	160/70	165/75	158/80	120/80	115/75	134/80	118/90	115/85	125/85
pulz (/min)	78	75	73	90	90	93	100	98	118	105	110	100
dychová frekvencia (/min	18	14	14	25	14	21	16	16	33	14	14	18
pCO_2 (kPa	4,21	4,47	4,41	4,27	4,58	4,56	3,42	3,55	3,41	4,85	5,03	5,00
pO_2 (kPa)	6,89	14,93	8,86	5,44	9,73	6,13	6,62	8,12	5,02	7,21	8,11	7,79
SpO_2 (%)	88,5	98,6	93,9	81,30	95,6	84,9	86,0	91,5	74,1	89	91,6	90,2

Tab. 2. *Charakteristika pacientov – vstupný laboratórny nález*

		Pacient 1	Pacient 2	Pacient 3	Pacient 4
Krvný obraz	**Leukocyty (× 10⁹/l)**	5,8	**11,8↑**	**16,4↑**	8,3
	Erytrocyty (× 10¹²/l)	4,1	4,3	4,94	4,5
	Hemoglobín (g/l)	**121↓**	135	161	140
	Hematokrit	**0,37↓**	0,4	0,48	0,43
	Trombocyty (× 10⁹/l)	210	335	348	160
Biochémia sérum	**Glykémia (mmol/l)**	**6,1↑**	**10,29↑**	**8,07↑**	7,49↑
	Urea (mmol/l	7,2	**13,6↑**	**23,4 ↑**	12,4 ↑
	Kreatinín (umol/l)	75,2	**125↑**	**201,1 ↑**	201,1↑
	Glomerulárna filtrácia CKD-EPI (ml/s)	1,39	**0,81↓**	**0,46↓**	0,71↓
	Kys. močová (umol/l)	306	131	435	459
	Celkové bielkoviny (g/l)	58,6	58	67	64,6
	Albumín (g/l)	35,1	31,5	35,1	33,7
	Bilirubín celkový (umol/l)	8,5	9,7	8,3	9,6
	Bilirubín konjugovaný (umol/l)	**6,12↑**	7,6	-	**6,37↑**
	AST ukat/l	0,93	**1,19↑**	**2,8↑**	0,88
	ALT ukat/l	0,35	0,45	**1,05↑**	0,46
	GMT ukat/l	0,53	0,47	-	0,24
	ALP ukat/l	0,76	0,97	-	1,05
	Hs-cTnT (ug/l)	-	20,5	**268↑**	39,1
	Laktátdehydrogenáza (ukat/l)	**7,96↑**	**10,5↑**	**19,8↑**	-
	Sodík (mmol/l)	141	143	135,2	135
	Draslík (mmol/l)	3,5	4,3	5,1	4,23
	Vápnik (mmol/l)	1,94	1,98	2,1	-
	Fosfor (mmol/l)	0,78	-	1,34	-
	Osmolalita (mmol/kg)	286	302	**323↑**	**302↑**
	CRP (mg/l)	**197,6↑**	**227↑**	**169↑**	**137,5↑**
	PCT (ug/l)	0,075	**19,3↑**	**1,27↑**	**0,412↑**
	TSH (mIU/l)	1,5	-	0,95	0,63
	Vitamín D (ug/l)	**5,7↓**	30,4	45,8	**12,5↓**
Koagulácia	**Fibrinogén (g/l)**	**5,98↑**	**6,2↑**	**6,2↑**	4,89
	D-Dimer (mg/l)	**0,96↑**	**0,78↑**	**3,1↑**	**4,82 ↑**
	Quick-INR	**1,26↑**	1,14	1,07	1,1
	APTT-ratio	**1,3↑**	**1,21↑**	1,04	0,9

↑↓ označuje hodnoty nad (↑) resp. pod (↓) referenčným rozmedzím pre daný parameter

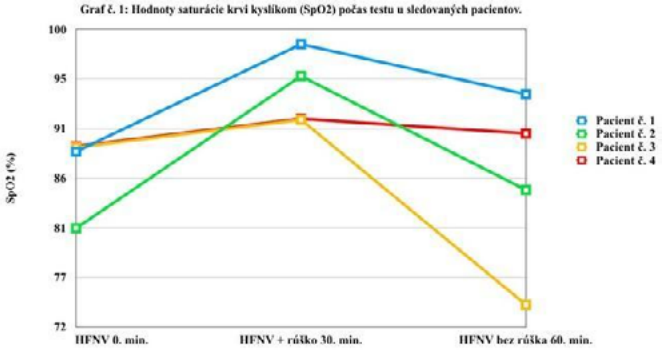
hypoxemická respiračná insuficiencia s nutnosťou HFNC. Charakteristika klinického stavu, pridružených ochorení a laboratórnych parametrov pacientov pri prijatí je zhrnutá v tabuľke 1 a 2.

Priebeh testu

Test bol vykonaný u každého pacienta v čase medzi 8,00–12,00 hod do 24 hodín od prijatia. Každý pacient súhlasil s testom a podpísal informovaný súhlas. Každý pacient bol napojený na vysoko-prietokovú oxygenoterapiu nazálnou kanylou (Fisher And Paykel Airvo 2 HFNV High Flow Oxygen Therapy, Nový Zéland). Prietok vzduchu na zariadení bol nastavený na maximálnu hodnotu 60 l/min. **Prietok kyslíka na prietokomeri zo zdroja kyslíka bol nastavený na 50 litrov.** Teplota vzduchu sa pohybovala v rozmedzí 32–37 °C. **Nastavené parametre sa počas celého testu nemenili.** Všetci pacient ležali počas testu na lôžku v Semi-Fowlerovej polohe. Počas celého testu bola kontinuálne monitorovaná saturácia krvi kyslíkom prostredníctvom štandardného pulzného oxymetra napojeného na externý monitor. Prvý odber artériovej krvi bol realizovaný najmenej 30 minút po napojení pacienta na HFNC. Následne bolo vyšetrujúcim lekárom pacientovi nasadené chirurgické rúško tak, aby prekrývalo nos, ústa a bradu. **Pacient s HFNC a nasadeným chirurgickým rúškom je na obrázku č. 2.** Druhý odber artériovej krvi bol realizovaný minimálne 30 minút po aplikácii chirurgického rúška. Po druhom odbere artériovej krvi bolo chirurgické rúško opätovne zložené. Tretí odber artériovej krvi bol realizovaný minimálne 30 minút po zložení chirurgického rúška. Odbery artériovej krvi boli realizované štandardným odberovým setom (Roche MICROSAMPLER PROTECT) z a. radialis. Vzorky krvi boli analyzované v komerčnom laboratóriu. Počas celého testu bol v miestnosti prítomný vyšetrujúci lekár, ktorý kontroloval stav pacienta a správnu aplikáciu a polohu chirurgického rúška. Počas každej fázy vyšetrenia bol pacientovi meraný krvný tlak, srdcová frekvencia a počet dychov za minútu (tabuľka 3) Ani jeden z pacientov pri úvodnom vyšetrení krvných plynov nedosahoval hodnotu SpO2 90% (tabuľka 3). Po 30 minútach oxygenoterapie s prekrytím nosa a úst chirurgickým rúškom došlo u každého sledovaného pacienta k vzostupu SpO2 nad 90%, u dvoch pacientov k vzostupu nad 94 % (graf 1). Rovnako sme pozorovali aj vzostup pO2 (graf 2). 30 minút po zložení chirurgického rúška sme u všetkých pacientov pozorovali pokles SpO2 aj pO2 (graf 1, resp 2). U všetkých pacientov sme počas testu po aplikácii chirurgického rúška pozorovali iba minimálny vzostup hodnôt pCO2 (graf 3). Každý pacient HFNC s nasadeným chirurgickým rúškom

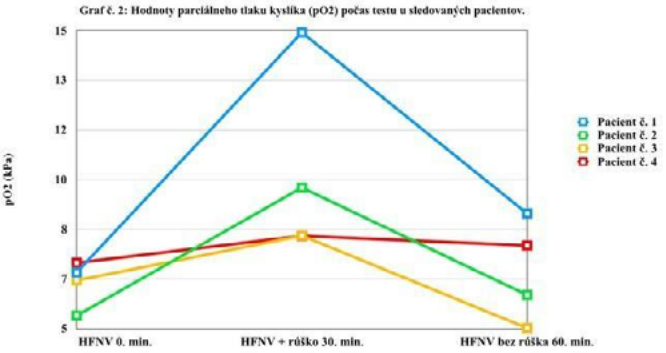
Obr. 1. *Pacient s HFNC a nasadeným chirurgickým rúškom počas testu. Chirurgické rúško prekrýva nos, ústa a bradu. Pacient leží v semi-Fowlerovej polohe – hlavová časť postele je elevovaná 30° až 45°*

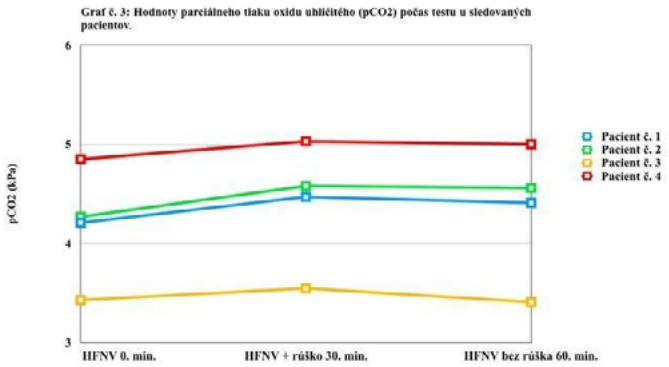
dobre toleroval. Hodnoty tlaku krvi a pulzu sa u pacientov výraznejšie nemenili. Pacient č. 2 bol pred aplikáciou aj po zložení chirurgického rúška tachypnoický. Pri aplikovanom chirurgickom rúšku bola dychová frekvencia v medziach normy. Pacient č. 3 začal byť krátko po zložení chirurgického rúška výrazne tachypnoický a hypoxemický, po opätovnom nasadení chirurgického rúška došlo prakticky okamžite k zníženiu dychovej frekvencie, zníženiu dychovej práce a k zlepšeniu oxygenácie krvi kyslíkom. 4. odber artériovej krvi bol u pacienta č. 3 realizovaný cca o 5–10 minút po opätovnom nasadení chirurgického rúška. Vo výsledkoch vidieť opätovný vzostup SpO2 ako aj vzostup pO2 (graf 4).

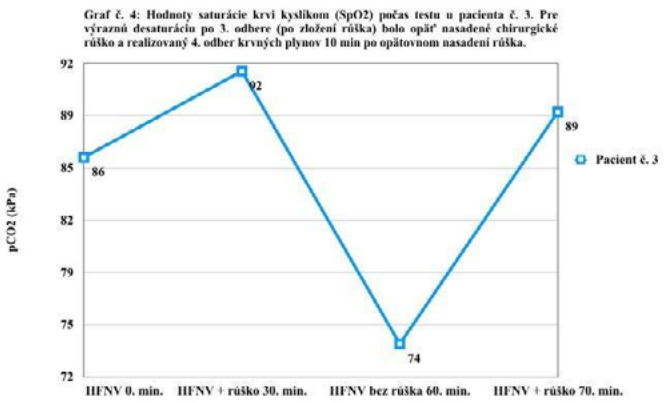


Diskusia

Tradičná nazálna kanyla umožňuje oxygenoterapiu s nízkym prietokom kyslíka do 6 l/min a s frakciou vdychovaného kyslíka (Fraction of Inspired Oxygen – FiO2) 0,4 u pacientov s normálnou minútovou ventiláciou (4). U tachypnoických pacientov však hodnota FiO2 pri oxygenoterapii nízkoprietokovou nazálnou kanylou rýchlo klesá. Pokiaľ nie je možné zabezpečiť cieľovú hodnotu saturácie krvi kyslíkom pomocou konvenčnej oxygenoterapie, metódou prvej voľby je u pacientov s ochorením COVID-19 oxygenoterapia pomocou HFNC (3). HFNC zlepšuje oxygenáciu u pacientov s akútnym hypoxemickým respiračným zlyhaním a dokáže udržať stabilnú hodnotu FiO2 aj pri vyššom inspiračnom úsilí tachypnoických pacientov. Dodáva zvlhčený, ohriaty vzduch podstatne vyšším prietokom než konvenčná oxygenoterapia, čím znižuje anatomický mŕtvy priestor a zvyšuje tlak v horných dýchacích







cestách (5). Medzi potenciálne benefity HFNC patrí udržiavanie konštantnej hodnoty FiO2, zlepšenie mukociliárneho transportu, zníženie dychovej práce, či možné udržiavanie pozitívneho end-expiračného tlaku (Positive End-Expiratory Pressure – PEEP) (6). Zdá sa, že využitie HFNC u pacientov s ochorením COVID-19 a hypoxemickým respiračným zlyhaním znižuje potrebu eskalácie liečby, intubácie a invazívnej pľúcnej ventilácie (7). V úvode pandémie ochorenia COVID-19 sa využitie HFNC spájalo so zvýšeným rizikom generovania infekčného aerosolu. Recentné práce poukázali na fakt, že vysokoprietoková oxygenoterapia cez nosovú kanylu nepredstavuje zvýšené riziko tvorby infekčného aerosolu v porovnaní s konvenčnou oxygenoterapiou kyslíkovou maskou (8). Mnohé pracoviská z epidemiologických dôvodov štandardne nasadzujú pacientom s HFNC chirurgické rúško v snahe minimalizovať riziko tvorby infekčného aerosolu. Aplikácia obyčajného chirurgického rúška však môže mať u pacientov aj významný vplyv na samotnú oxygenáciu krvi kyslíkom. Montiel et al. pozorovali, že aplikácia chirurgického rúška (prekrytie nosa, úst a brady) u hypoxemických pacientov s ochorením COVID-19 napojených na HFNC vedie k zlepšeniu oxygenácie (9). Na súbore 21 pacientov preukázali, že aplikácia chirurgického rúška u hypoxemického pacienta na maximálnych prietokoch HFNC vedie k signifkantnému vzostupu SpO2 aj pO2, pričom hodnota pCO2 zostáva nezmenená. Všetci pacienti v súbore aplikáciu chirurgického rúška dobre tolerovali a po jeho odstránení došlo k opätovnému poklesu v hodnotách SpO2 aj pO2, čo svedčí skôr pre pozitívny efekt chirurgického rúška, než spontánne zlepšenie stavu pacienta v čase. Tento efekt sme replikovali aj v súbore našich kazuistík. V porovnaní s prácou Montiela a kol. boli naši pacienti vstupne výraznejšie hypoxemickí a následný vzostup v SpO2 aj pO2 bol ešte výraznejší. Možný mechanizmus účinku tohto postupu sa vysvetľuje tým, že pacient s akútnou hypoxemickou respiračnou insuficienciou relatívne často najmä v úvode výrazne hyperventiluje a dýcha ústami. Takýmto spôsobom si "zrieďuje" hodnotu FiO2 a napriek HFNC desaturuje. Po prekrytí nosa, úst a brady chirurgickým rúškom možno predpokladať zvýšenie koncentrácie kyslíka v okolí chirurgického rúška a zníženie prívodu atmosférického vzduchu cez ústa pacienta (10).

Záver

Prolongovaná hypoxémia vedie u pacientov s akútnym respiračným zlyhaním k horšej prognóze (11). Pandémia ochorenia COVID-19 predstavuje obrovskú záťaž na personál aj materiálno-technologické zabezpečenie zdravotníckych systémov prakticky po celom svete. Preto sa hľadajú efektívne postupy, ktoré možno aplikovať aj v stave núdze a nedostatku zdrojov. Jedným z lacných, bezpečných a jednoduchých postupov by mohla byť aplikácia chirurgického rúška u pacientov s ťažkou hypoxemickou respiračnou insuficienciou napojených na maximálne prietoky cez HFNC. Tento postup nielen že znižuje šírenie infekčného aerosolu v priestore, ale zdá sa, že môže mať aj signifikantný vplyv na zlepšenie oxygenácie u pacientov s ochorením COVID-19, ktorí majú hypoxemickú respiračnú insuficienciu napriek liečbe HFNC s maximálnymi prietokmi kyslíka. Do budúcna sú žiaduce štúdie skúmajúce vzťah medzi aplikovaním tohto postupu a zlyhaním neinvazívnej oxygenoterapie, potrebou intubácie, či dĺžkou hospitalizácie a najmä mortalitou. Zaujímavým a potrebným zistením by určite bolo aj identifikovanie „fenotypu" respondera na vyššie uvedený postup.

LITERATÚRA

1. Choi H, Qi X, Yoon SH, et al. Extension of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Chest CT and Implications for Chest Radiograph Interpretation. Radiol Cardiothorac Imaging 2020; 2(2): e200107.
2. 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; 323(13): 1239–1242.
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020; 48(6): e440–e469.
4. Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. Respir Care 2013; 58(1): 98–122.
5. Sotello D, Rivas M, Mulkey Z, et al. High-flow nasal cannula oxygen in adult patients: a narrative review. Am J Med Sci 2015; 349(2): 179–185.
6. Helviz Y, Einav S. A Systematic Review of the High-flow Nasal Cannula for Adult Patients. Crit Care 2018; 22(1): 71.
7. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. Can J Anaesth 2020; 67(9): 1217–1248.
8. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. Eur Respir J 2020; 55(5): 2000892.
9. Montiel V, Robert A, Robert A, et al. Surgical mask on top of high-flow nasal cannula improves oxygenation in critically ill COVID-19 patients with hypoxemic respiratory failure. Ann Intensive Care 2020; 10(1): 125.
10. Lee CC, Mankodi D, Shaharyar S, et al. High flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review. Respir Med 2016; 121: 100–108.
11. Martin LD, Mhyre JM, Shanks AM, et al. 3,423 emergency tracheal intubations at a university hospital: airway outcomes and complications. Anesthesiology 2011; 114(1): 42–48.

Primárna pneumokoková peritonitída s fulminantným priebehom

Benjamín Tolmáči, Jiří Klein, Peter Žuffa, Alona Řehulková
Chirurgické oddělení Krajské nemocnice T. Bati, Zlín

Úvod: Primárna peritonitída predstavuje zápal peritoneálnej dutiny bez jasného intraabdominálneho zdroja infekcie. Je súčasťou diferenciálnej diagnostiky náhlych príhod brušných a môže byť potencionálne život ohrozujúca. Pneumokoky boli častým patogénom spôsobujúcim primárnu peritonitídu hlavne v preantibiotickej ére, v súčasnosti sú vyvolávajúcim agens skôr zriedka. U dospelých sa pneumokoková peritonitída vyskytuje hlavne u pacientov s predisponujúcimi faktormi, akým je napríklad cirhóza pečene s ascitom. V zdravej populácii je táto diagnóza vzácna a diagnostika je preto náročná, nevyhnutné je v prvom rade vylúčiť sekundárnu peritonitídu.
Kazuistika: V našom článku prezentujeme prípad 36-ročnej ženy, osem týždňov po pôrode per vias naturales, ktorá bola prijatá na naše oddelenie pre náhle vzniknuté difúzne bolesti brucha s obrazom septického stavu. Kontrastná počítačová tomografia (CT) abdomenu nenašla patológiu vysvetľujúcu stav pacientky. Zaviedla sa širokospektrálna antibiotická liečba a indikovaná bola laparotómia, pri ktorej sa takisto nenašiel zdroj infekcie, intraabdominálne bol prítomný hnisavý nezapáchajúci výpotok, peroperačne bola vykonaná toaleta dutiny brušnej s lavážou antiseptikom. Kultivácia priniesla monobakteriálny nález *Streptococcus pneumoniae*. Pri pokračujúcej antibiotickej liečbe a laváži sa stav pacientky po chirurgickej revízii postupne znormalizoval.
Záver: Primárna pneumokoková peritonitída je v zdravej dospelej populácii ťažko diagnostikovateľná, imituje sekundárnu peritonitídu, od ktorej musí byť odlíšená. Vo väčšine prípadov je klinické odlíšenie bez operačnej intervencie nemožné. Chirurgická liečba má v diagnostickom i terapeutickom procese primárnej pneumokokovej peritonitídy dôležitú úlohu, rovnako ako správna antibiotická terapia. V rámci diferenciálnej diagnostiky by sa na diagnózu primárnej peritonitídy nemalo zabúdať.

Kľúčové slová: náhla príhoda brušná, primárna peritonitída, *Streptococcus pneumoniae*, invazívne pneumokokové ochorenie, chirurgická liečba.

Primary pneumococcal peritonitis with a fulminant course

Introduction: Primary peritonitis is an inflammation of the peritoneal cavity in the absence of a localized intra-abdominal source. It is included in the differential diagnosis of acute abdomen and can be potentially life-threatening. Pneumococci were a frequent pathogen causing primary peritonitis especially in the preantibiotic era. Nowadays, they act as an uncommon primary pathogen. Pneumococcal peritonitis in adults is more frequently seen in cases of liver cirrhosis with ascites and other pre-existing conditions. Primary pneumococcal peritonitis is uncommon in healthy individuals and therefore its diagnosis is difficult. Secondary peritonitis has to be excluded.
Case report: A 36-year-old woman was admitted to our surgery department with symptoms of severe sepsis. She reported a sudden onset of diffuse abdominal pain and was eight weeks after delivery per vias naturales. A computed tomography scan of the abdomen with intravenous contrast has not demonstrated any pathology explaining the condition of our patient. Empiric anti-microbial therapy with broad-spectrum antibiotics was commenced and a laparotomy was performed, which also did not reveal any source of infection. Purulent odorless fluid was found in the peritoneal cavity. Peritoneal lavage with an antiseptic was performed. Cultures from peritoneal fluid demonstrated a monobacterial growth of *Streptococcus pneumoniae*.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Benjamín Tolmáči
Chirurgické oddělení Krajské nemocnice T. Bati, Zlín
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e34–e37
Článek přijat redakcí: 23. 10. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 18. 1. 2021

The condition of our patient improved after continued adequate antibiotic therapy and lavage.
Conclusion: Primary pneumococcal peritonitis is difficult to diagnose in healthy individuals, since it is mimicking secondary peritonitis that has to be excluded. A clinical diagnose without surgical intervention is impossible in most cases. Surgical treatment has an important role in both the diagnosis and management of primary pneumococcal peritonitis, same as adequate antibiotic therapy. Primary peritonitis should be a part of the differential diagnosis of patients presenting with acute abdominal pain.

Key words: acute abdomen, primary peritonitis, *Streptococcus pneumoniae*, invasive pneumococcal disease, surgical treatment.

Úvod

Primárna peritonitída je difúzny zápal peritoneálnej dutiny pri primárne nepostihnutých intra- a retroperitoneálnych orgánoch (1). Postihuje hlavne pacientov s predisponujúcimi faktormi, akými sú cirhóza pečene s ascitom, autoimunitné ochorenia, imunosupresívne stavy, hyposplenizmus/asplenizmus alebo nefrotický syndróm, v zdravej populácii sa vyskytuje vzácne (2). Bakteriálna infekcia ascitickej tekutiny bez zistiteľného chirurgicky liečiteľného zdroja infekcie sa nazýva spontánna bakteriálna peritonitída (SBP) a je častou a závažnou komplikáciou u pacientov s cirhózou pečene (3).

Najčastejším etiologickým agens primárnych peritonitíd sú gramnegatívne baktérie, asociácia s grampozitívnymi baktériami, okrem enterokokov, je zriedkavejšia (4). Pneumokoky sú však známym agens vyvolávajúcim primárnu peritonitídu, u detí je táto diagnóza známa viac než sto rokov (2).

Kazuistika

36-ročná pacientka bez interných komorbidít, v minulosti po apendektómii, pred ôsmimi týždňami po spontánnom pôrode per vias naturales, puerperium bez komplikácií, bola prijatá na gynekologické oddelenie pre náhle vzniknuté, tri hodiny trvajúce bolesti v epigastriu s iradiáciou do oboch lumbálnych krajín. Pri prijatí C-reaktívny proteín (CRP) 3 mg/l, leukocyty 11,2 × 10^9, inak laboratórne bez pozoruhodností, gynekologický nález bol v norme. Po troch hodinách hospitalizácie podpisuje negatívny reverz pre osobné dôvody.

Na druhý deň bola pacientka privezená posádkou rýchlej záchrannej služby na internú ambulanciu pre zhoršujúce sa bolesti brucha, febrílie okolo 38 °C, opakované zvracanie a hnačkovitú stolicu. Na internej ambulancii afebrilná, tlak 110/80 mmHg, pravidelná srdečná frekvencia 128/min, udržiava antalgickú polohu v ľahu, udáva výrazné zhoršenie bolesti pri pohybe, klinicky brucho so známkami peritoneálneho dráždenia – výrazne palpačne i poklepovo bolestivé s napínaním.

Laboratórne elevácia CRP na 528 mg/l, prokalcitonín 28,95 µg/l, laktát 3,6 mmol/l, leukocyty 4,3 × 10^9, takisto predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas (aPTT) 37s, aPTT pomer (aPTT-R) 1,41, znížený protrombínový čas (PT) 44,3% a PT pomer (PT-R) 1,55.

Röntgenové (RTG) vyšetrenie hrudníku nezobrazilo patológiu, na RTG brucha nález niekoľkých tenkých kľučiek mierne nadhraničnej šírky zakončené stagnačnými hladinami.

S vyššie popísaným nálezom bola pacientka prijatá cez chirurgickú ambulanciu na chirurgické oddelenie, empiricky sa nasadila antibiotická terapia meropenem + gentamicin + metronidazol. Indikovalo sa akútne CT vyšetrenie brucha s podaním intravenóznej kontrastnej látky, ktoré však príčinu sepsy a akútneho brucha neodhalilo, popísaný bol nález dilatácie tenkého čreva bez príčiny dilatácie, bez známok pneumoperitonea, v malej panve malé množstvo voľnej tekutiny.

Pre výrazný klinický a laboratórny nález z diagnostických rozpakov bola pacientka indikovaná k chirurgickej revízii dutiny brušnej z laparotómie, zvažovaná bola aj možnosť laparoskopického prístupu, avšak septický stav pacientky nás donútil k urgentnej laparotómii. Pred operáciou bola pre prehlbujúce sa známky septického šoku s hypotenziou 90/60 mmHg a tachykardiou 130/min preložená na jednotku intenzívnej starostlivosti. Pacientka dobre reagovala na bolus tekutín, koagulačné parametre boli korigované podaním protrombínového komplexu a čerstvej mrazenej plazmy.

Pri operácii bol v dutine brušnej nález nezapáchajúceho hnisavého výpotku s maximom v malej panve, celkovo okolo 300 ml, inak všetky orgány vrátane gynekologických boli bez známok patológie, vykonala sa laváž dutiny brušnej so zavedením drenáže.

Sekundárna peritonitída bola diagnostickou laparotómiou vylúčená, pre suspektnú primárnu peritonitídu sa odobrali hemokultúry, ktoré však ostali sterilné, sérologické vyšetrenie moči odhalilo pozitívny antigén *Streptococcus pneumoniae*. Aeróbna kultivácia hnisu odoslaného z operačného sálu potvrdila monobakteriálnu infekciu komunitného kmeňa mukózneho *Streptococcus pneumoniae* citlivého na penicilín. S výsledkom citlivosti bola po konzultácii s antibiotickým centrom zmenená antibiotická terapia cielene na cefalosporín V. generácie ceftarolín + metronidazol.

Pacientka dobre reagovala na antibiotickú a podpornú terapiu, laboratórne postupne regredovali hodnoty CRP a prokalcitonínu, celkový stav pacientky sa zlepšoval. Priebeh hospitalizácie po chirurgickej revízii bol bez pozoruhodností. Pacientka bola v dobrom stave prepustená do ambulantnej starostlivosti 8. pooperačný deň.

Diskusia

Streptococcus pneumoniae je bežný grampozitívny patogén spojený s vysokou celosvetovou morbiditou a mortalitou, vo svete je najčastejšou príčinou komunitnej pneumónie a druhou najčastejšou príčinou purulentnej meningitídy (5). Primárna pneumokoková peritonitída nie je bežným prejavom pneumokokovej infekcie, ale je potencionálne život ohrozujúca (6). V preantibiotickej ére bola táto diagnóza omnoho častejšia, u detí predstavovala 8–10 % náhlych príhod brušných, čo takisto súvisí s 10–100× vyššou incidenciou pneumokokovej pneumónie v porovnaní so súčasnosťou (2, 7). Zníženie incidencie primárnej pneumokokovej peritonitídy u detí po nástupe antibiotickej terapie referuje Fowler (8) vo svojom článku, kde popisuje 50 prípadov pri-

márnej pneumokokovej peritonitídy od 1925 do 1955 a iba 6 prípadov od 1956 do roku 1970. Na nižšej incidencii pneumokokových infekcií sa takisto spolupodieľa plošné zavedenie očkovania konjugovanou polysacharidovou vakcínou u detí, spočiatku 7-valentnou vakcínou a napokon v roku 2010 vakcínou proti trinástim sérotypom *Streptococcus pneumoniae*. Imunizácia detí má nepriamy efekt aj na dospelú populáciu v rámci komunitnej imunity (9). Plošné očkovanie totiž vedie k nižšiemu výskytu asymptomatickej kolonizácie sliznice nazofaryngu (tzv. nosičstvo) a okrem toho pozorujeme výrazný pokles rezistencie pneumokokov k antibiotikám vrátane penicilínu (10, 11). Sérotypov je známych 97, väčšinu infekcií u ľudí vyvoláva približne 20 až 30 sérotypov, ktoré vykazujú významnú invazivitu. Dostupnými vakcínami môžeme pokryť maximálne 23 sérotypov pneumokokov a to ideálne kombináciou 13-valentnej konjugovanej vakcíny, ktorá zanecháva dlhodobú imunitu a má výborné dáta o bezpečnosti aj účinnosti, a 23-valentnou polysacharidovou vakcínou. To však znamená, že aj očkovaný jedinec môže ochorieť invazívnym pneumokokovým ochorením (IPO) (12).

Primárna pneumokoková peritonitída patrí medzi IPO, ktoré najčastejšie postihuje malé deti do 5 rokov veku a seniorov starších ako 65 rokov. IPO definujeme ako závažné ochorenie s laboratórnym dôkazom pneumokoka z klinického materiálu, ktorý je za normálnych podmienok sterilný. V roku 2019 bolo v Českej republike evidovaných 483 prípadov IPO, celková chorobnosť bola 4,5/100 000 obyvateľov, vekovo špecifická chorobnosť u detí pod jeden rok sa oproti roku 2018 zvýšila z 8,8/100 000 obyvateľov na hodnotu 9,7/100 000 obyvateľov, vo vekovej skupine 1–4 roky mala v roku 2019 hodnotu 4,4/100 000 obyvateľov (v roku 2018 3,4/100 000 obyvateľov). Celková chorobnosť vo vekovej skupine nad 65 rokov dosiahla 12,8/100 000 obyvateľov. Celková smrtnosť mala v roku 2019 hodnotu 18 %, čo je takisto ako v roku 2018 (13).

Dugi et al. (7) rozdelil primárnu pneumokokovú peritonitídu na dve skupiny, prvá ako komplikácia preexistujúcej peritoneálnej abnormality, akou je ascites, a druhá ako vznikajúca de novo u zdravých pacientov. V prvom prípade teda môžeme hovoriť o spontánnej bakteriálnej peritonitíde. V 75 % je spontánna bakteriálna peritonitída spôsobená fakultatívne anaeróbnymi mikroorganizmami črevnej mikroflóry (najmä *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, pomenej *Enterobacter*), v 25 % *Streptococcus sp.* a enterokokmi, čiže grampozitívnymi kokmi (3).

Patofyziológia týchto dvoch skupín primárnej pneumokokovej peritonitídy nie je stále úplne objasnená. Pneumokoky primárne kolonizujú horné dýchacie cesty vrátane paranazálnych dutín a stredoušnej dutiny, takisto boli popísané prípady kolonizácie vaginálnej sliznice a aj intrauterinného telieska. Predpokladá sa teda, že pneumokoky spôsobujú infekciu peritoneálnej dutiny hematogénnym presunom, ascendentnou cestou cez pohlavnú sústavu u žien alebo prestupom pri infekcii intraabdominálneho orgánu (2, 6, 7, 14).

Primárna pneumokoková peritonitída bez predisponujúcich faktorov je u zdravých dospelých ľudí vzácna diagnóza. Vyskytuje sa takmer výhradne u žien a preto je predpokladanou cestou vstupu infekcie práve ženská pohlavná sústava (2, 4, 7). Ako už bolo uvedené, *Streptococcus pneumoniae* môže byť komenzálom vaginálnej flóry, vzniku ascendentnej infekcie napomáha intrauterinné teliesko či vaginálny pôrod (7, 15), ako ukazuje aj naša kazuistika. Hematogénny presun zo vzdialeného ložiska, akým je zápal pľúc, môže byť takisto príčinou, tieto prípady sú však referované zriedka (2). Našu pacientku mohol k tak ťažkému priebehu infekcie disponovať aj fyziologický imunodeficit, týkajúci sa predovšetkým bunečnej imunity, v gravidite a v skorom postpartálnom období.

Z hľadiska diagnostiky primárnej pneumokokovej peritonitídy neexistujú jednoznačné príznaky alebo ich súbor, ktoré môžu napomôcť v stanovení správnej diagnózy. Diagnostika u zdravých ľudí je preto náročná. Klinický obraz je nešpecifický, prejavmi sú bolesti brucha v hypogastriu, febrílie a palpačná bolestivosť brucha pri vyšetrení, priebeh môže byť až s obrazom septického stavu. Diferenciálna diagnostika zahrňuje akútnu apendicitídu, zápalové ochorenie panvy či divertikulitídu (4). Klinické stanovenie diagnózy primárnej pneumokokovej peritonitídy je väčšinou bez laparotómie nemožné (16). Kultivácia a sérotypizácia *Streptococcus pneumoniae* môže byť pri prebiehajúcej antibiotickej terapii náročná, v súčasnosti však môžeme využiť aj možnosť diagnostiky pneumokoka v peritoneálnej tekutine prostredníctvom polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (14, 17). Vzhľadom k početnosti sa myslí častejšie na sekundárnu peritonitídu, ak by sa zaviedlo plošné vyšetrovanie antigénu pneumokokov v moči u peritoneálnych pacientov, mohlo by to výrazne diagnostiku urýchliť, spresniť a viesť k cielenejšej antibiotickej liečbe.

Z hľadiska terapeutického postupu je v prvom rade potrebné vylúčiť sekundárnu peritonitídu, čomu v súčasnosti napomáha negatívny nález na CT vyšetrení. Základom manažmentu primárnej pneumokokovej peritonitídy je kombinácia antibiotickej terapie a správne načasovanej chirurgickej revízie. Pri vylúčení sekundárnej peritonitídy a miernom priebehu je doporučená antibiotická terapia. U pacientov nereagujúcich na antibiotickú terapiu alebo pri septickom stave či fulminantnom priebehu so septickým šokom je chirurgická revízia správnym prístupom (2, 4). Alternatívnou možnosťou k otvorenému prístupu je laparoskopický prístup s peritoneálnou lavážou a drenážou (16).

Empirická antibiotická terapia do získania výsledkov kultivácie a citlivosti sa odráža od lokálnej situácie s ohľadom na surveillance antibiotickej rezistencie pneumokokov. Vo svete už boli identifikované multirezistentné kmene *Streptococcus pneumoniae* s rôznou prevalenciou výskytu (2, 4). V Českej republike pozorujeme klesajúci trend výskytu rezistencie k penicilínu a naopak narastajúcu rezistenciu k makrolidom, v roku 2017 bola rezistencia k penicilínu u pneumokokov zaznamenaná v 1,2% prípadov (18). V krajinách s nízkym výskytom penicilínovej rezistencie, akou je aj Česká republika, predstavujú penicilíny antibiotikum voľby. V krajinách kde je prevalencia rezistentných pneumokokov vysoká, sú antibiotikami voľby cefalosporíny tretej generácie (2). V prípade našej pacientky sa vykultivoval pneumokok citlivý na penicilín, ale antibiotická liečba nebola deeskalovaná kvôli rozhodnutiu konzultovaného antibiotického centra, ktoré odporučilo liečbu cefalosporínmi V. generácie.

Samotná manifestácia pneumokokovej infekcie v podobe IPO (pneumónia s bakteriémiou, meningitída, primárna pneumokoková sepsa či primárna bakteriálna peritonitída so septickým stavom) by mala automaticky znamenať nutnosť očkovania daného pacienta po stabilizácii stavu, aby sa predišlo ďalšej atake IPO spôsobenej iným sérotypom (19).

Odporúčania pre prax:

- Plošné zavedenie screeningového testu na prítomnosť antigénu *Streptococcus pneumoniae* v moči u pacientov s peritonitídou by mohlo urýchliť stanovenie tejto vzácnej diagnózy a viesť k rýchlejšiemu začatiu cielenej terapie
- Jedinec, ktorý prekonal IPO, musí byť považovaný za vysoko rizikového ohľadom recidívy, a preto by mal byť automaticky očkovaný dostupnými vakcínami proti pneumokokom
- Dostupnou kombináciou konjugovanej a polysacharidovej vakcíny proti pneumokokom môžeme riziko rozvoja IPO výrazne znížiť, nie však úplne eliminovať
- Očkovanie proti pneumokokom preukázateľne znižuje výskyt asymptomatickej kolonizácie slizníc horných ciest dýchacích v populácii a aj výskyt rezistencie pneumokokov k antibiotikám

Záver

Primárna pneumokoková peritonitída je u pacientov bez ascitu či imunodeficiencie vzácnou diagnózou. V zdravej populácii sa vyskytuje hlavne u žien, vzniká najčastejšie ascendentnou cestou z pohlavnej sústavy. Pre svoje nešpecifické známky je náročne diagnostikovateľná, imituje iné klinické jednotky. Základom manažmentu primárnej pneumokokovej peritonitídy je správne načasovaná chirurgická intervencia spojená s adekvátnou antibiotickou terapiou, vďaka ktorým je prognóza tejto diagnózy dobrá.

LITERATÚRA

1. Gürlich R, Adámková V, Ulrych J, et al. Základní principy diagnostiky a léčby sekundární peritonitidy – doporučení odborníků s podporou SIS. Rozhl. Chir., 2014; 93(6): 334–352.
2. Hemsley C, Eykyn SJ. Pneumococcal peritonitis in previously healthy adults: case report nad review. Clin Infect Dis. 1998; 27(2): 376–379. doi: 10.1086/514670.
3. Šenkeříková R, Fraňková S, Šperl J, et al. Spontánní bakteriální peritonitida. Vnitř Lék 2015; 61(2): 134–140.
4. Cortese F, Fransvea P, Saputelli A, et al. Streptococcus pneumoniae primary peritonitis mimicking acute appendicitis in an immunocompetent patient: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2019; 13(1): 126. doi: 10.1186/s13256-019-2038-3.
5. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. Semin Respir Crit Care Med. 2005; 26(6): 563–574. DOI: 10.1055/s-2005-925523.
6. Capdevilla O, Pallares R, Grau I et al. Pneumococcal peritonitis in adult patients: report of 64 cases with special reference to emergence of antibiotic resistance. Arch Intern Med. 2001; 161(14): 1742–1748. DOI: 10.1001/archinte.161.14.1742.
7. Dugi DD 3rd, Musher DM, Clarridge JE 3rd et al. Intraabdominal infection due to Streptococcus pneumoniae. Medicine (Baltimore). 2001; 80(4): 236–244. doi: 10.1097/00005792-200107000-00002.
8. Fowler R. – Primary peritonitis: changing aspects 1956-1970. Aust Paediatr J. 1971; 7(2): 73–83.
9. Ricketson LJ, Conradi NG, Vanderkooi OG et al. Changes in the nature and severity of invasive pneumococcal disease in children before and after the seven-valent and thirteen-valent pneumococcal conjugate vaccine programs in Calgary, Canada. Pediatr Infect Dis J. 2018; 37(1): 22–27. doi: 10.1097/INF.0000000000001709.
10. Klugman KP, Black S. Impact of existing vaccines in reducing antibiotic resistance: Primary and secondary effects. Proc Natl Acad Sci USA. 2018; 115(51): 12896–12901. doi: 10.1073/pnas.1721095115.
11. Løvlie A, Vestrheim DF, Aaberge IS, Steens A. Changes in pneumococcal carriage prevalence and factors associated with carriage in Norwegian children, four years after introduction of PCV 13. BMC Infect Dis. 2020; 20(1): 29. doi: 10.1186/s12879-019-4754-0.
12. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, et al. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. Clin Microbiol Rev. 2015; 28(3): 871–899. doi: 10.1128/CMR.00024-15.
13. Kozáková J, Okonji Z, Klímová M, Křížová P. Invazivní pneumokokové onemocnění v České republice v roce 2019. Zprávy CEM (SZU, Praha) 2019; 28(7): 277–282.
14. Sendi P, Moser Schaub EM, Nirgianakis K, et al. An uncommon site of Streptococcus pneumoniae colonization leading to recurrent pneumococcal disease. Open Forum Infect Dis. 2016; 4(1): ofw257. doi: 10.1093/ofid/ofw257 eCollection Winter 2017.
15. Westh H, Skibsted L, Korner B. Streptococcus pneumoniae infections of the female genital tract and in the newborn child. Rev Infect Dis. 1990; 12(3): 416–422. doi: 10.1093/clinids/12.3.416.
16. Farooq A, Ammori BJ. Laparoscopic diagnosis and management of primary bacterial peritonitis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2005; 15(1): 36–37. doi: 10.1097/01.sle.000148464.31652.5d.
17. Jarovsky D, Grodzicki Ambrus T, Galvão Gurgel M, Jenné Mimica M, Volpe Arnoni M, Almeida FJ, Palazzi Sáfadi MA, Naaman Berezin E. Jarovsky D, et al. Spontaneous pneumococcal peritonitis diagnosed by qPCR IDCases. 2019; 15: e00489. doi: 10.1016/j.idcr.2019.e00489.
18. Mališová L, Urbášková P, Jakubů V, et al. Surveillance antibiotické rezistence u Streptococcus pneumoniae v České republice, výsledky respirační studie za roky 2010–2017. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2019; 68(2): 75–81.
19. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(Suppl 3): S37–62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

- **odemykáme články** k aktuálním tématům
- **upozorňujeme na** blížící se vzdělávací **akce**
- **informujeme o** nových on-line **kurzech** s registrací zdarma
- **připravujeme soutěže** o vstupenky na kongresy a předplatné časopisů …

https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/

Screening rizikového užívání alkoholu v ordinaci lékaře

Jana Malinovská[1, 2], Lucie Kršková[3], Barbora Švarcová[4], Veronika Vejtasová[5], Jana Urbanová[6], Jan Brož[1]
[1]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
[2]Adiktologická poradna, specializované pracoviště Area fausta, Praha
[3]Národní linka pro odvykání
[4]Psychiatrické oddělení, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha
[5]Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha
[6]Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, II. interní klinika 3. LF UK a FNKV Praha

Alkohol je významným rizikovým faktorem pro rozvoj mnoha chronických onemocnění a každý rok je příčinou 3 milionů úmrtí po celém světě. Česká republika patří k zemím s nejvyšší spotřebou alkoholu na osobu ve světě. Mezi možnosti časné diagnostiky ohrožených pacientů patří na čas a provedení nenáročné screeningové dotazníky, jako jsou např. AUDIT a CAGE, s jejichž pomocí je možné odhadnout míru rizika plynoucího z užívání alkoholu u daného pacienta. Dle ní je screening následován jednoduchou radou u rizikového pití nebo krátkou intervencí u škodlivého pití. Tento postup je snadným a efektivním zásahem u rizikového a škodlivého pití alkoholu a prevencí další progrese. Rutinní zavedení těchto postupů do praxe lékaře tak může mít zásadní význam ve snižování míry užívání alkoholu v české populaci.

Klíčová slova: alkohol, časná diagnostika, krátká intervence, rizikové pití, screening, škodlivé pití.

Screening for risk alcohol use in clinical settings

Alcohol is an important risk factor for development of numerous chronic diseases and it is a cause of 3 million deaths worldwide every year. The Czech Republic is one of the countries with highest alcohol consumption per capita in the world. AUDIT and CAGE are examples of fast and easy screening tools for early diagnostics of patients at risk that help in estimating a level of risk related to patient's drinking. The screening is followed by simple advice for risk drinking and brief intervention for harmful drinking, based on the estimated level of risk. This approach is an easy and effective prevention measure to reduce risk and harmful alcohol drinking and prevent further progression of drinking. Implementation of this approach into routine clinical practice can be a significant step in reducing alcohol consumption in the Czech population.

Key words: alcohol, brief intervention, early diagnostics, harmful drinking, risk drinking, screening.

Úvod

Užívání alkoholu je v České republice rozšířené již u dospívajících dětí a vysoká míra užívání alkoholu je patrná i v dospělosti. Mezi dospělými je významný podíl osob, které užívají alkohol v nadměrné míře, nad doporučené maximální denní dávky alkoholu, a které jsou ohroženy zdravotními, společenskými a dalšími negativními důsledky nadměrné konzumace alkoholu, nebo se tyto již u nich projevily. Prevence rizikového a škodlivého pití alkoholu má zásadní význam pro snižování individuálních i celospolečenských dopadů z nadměrného užívání alkoholu. Článek předkládá možnosti prevence rizikového a škodlivého pití alkoholu u pacientů v ordinaci lékaře.

Míra užívání alkoholu v ČR – statistiky

Česká republika se řadí mezi země s nejvyšší mírou spotřeby alkoholu na osobu. V Evropě se dle údajů WHO řadí na 3. místo hned za

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Bc. Jana Malinovská, jana.malinovska@seznam.cz
Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e2): e38–e43
Článek přijat redakcí: 5. 5. 2020
Článek přijat po recenzích k publikaci: 9. 1. 2021

Estonsko a Litvu se spotřebou 12,99 litrů čistého alkoholu na osobu za rok 2016 (přepočteno na osoby ve věku 15 let a výše). Více než polovinu spotřebovaného alkoholu tvoří pivo (1).

Denně nebo téměř denně konzumuje alkoholické nápoje 7,8 % populace (z toho 11,3 % mužů a 4,4 % žen) dle Výzkumu občanů 2018 od SZÚ, což odpovídá odhadem 690 tisícům osob v ČR, které alkohol konzumují denně nebo téměř denně. Tento počet je dlouhodobě stabilní (2). Dle informací o frekvenci pití a obvykle zkonzumovaném objemu alkoholu udaných respondenty (tj. za použití jiné metodiky než v případě dat WHO výše) byla odhadnuta celková roční spotřeba čistého alkoholu na 7,4 l na osobu s průměrnou denní spotřebou 17,1 g čistého alkoholu (19,8 g při vynechání abstinentů z výpočtu). Nejvyšší průměrná denní spotřeba alkoholu byla ve věkové skupině 45–64 let, a to 21,8 g čistého alkoholu na den (při zahrnutí pouze konzumentů alkoholu). Ve věkové skupině 25–44 let byla nejvyšší míra častého pití nadměrných dávek (60 a více gramů čistého alkoholu při jedné příležitosti alespoň jednou týdně), tento ukazatel se týkal 16,2 % osob v této věkové kategorii v porovnání s 13,7 % souboru bez ohledu na věk (3).

Z hlediska rozdělení rizikovosti pití alkoholu se v současné době již upouští od dříve užívaného pojmu bezpečné užívání alkoholu nebo bezpečná dávka alkoholu, jelikož požívání alkoholu v jakémkoli množství může představovat zdravotní riziko (4). Rizikovost pití alkoholu se dělí do čtyř kategorií – a) **úplná abstinence**, b) **nízkorizikové pití** (< 20 g čistého alkoholu denně u žen a < 40 g čistého alkoholu u mužů), c) **rizikové pití**, tj. užívání alkoholu s vysokým rizikem škodlivých důsledků v oblasti zdravotní, duševní, sociální, společenské atd. (≥ 20–40 g čistého alkoholu pro ženy a ≥ 40–60 g pro muže) a d) **škodlivé pití** (či užívání), tj. konzumace alkoholu, která již způsobuje poškození fyzického i duševního zdraví (≥ 40 g čistého alkoholu žen a ≥ 60 g u mužů) (2). Tento stav obvykle předchází závislosti, přičemž přechod od škodlivého pití **k syndromu závislosti** může být poměrně nenápadný. Diagnóza syndromu závislosti na alkoholu je pak definována jako přítomnost 3 a více z následujících projevů v posledních 12 měsících: silná touha či nutkání pít alkohol; ztráta kontroly nad pitím alkoholu (vypití více, než

Tab. 1. *CAGE dotazník*

	ANO (1 bod)	NE (0 bodů)
C (cut down): Cítil jste někdy potřebu své pití snížit?		
A (angry): Jsou lidé ve vašem okolí podrážděni a kritizují vaše pití?		
G (guilty): Měl jste někdy kvůli pití špatné pocity nebo pocity viny?		
E (eye-opener): Pil jste někdy alkohol ihned po ránu, abyste se uklidnil nebo se zbavil kocoviny? (tzv. ranní doušky)		

©Dr. John Ewing (Bowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina at Chapel Hill), český překlad https://www.adiktologie.cz/screeningovy-dotaznik-cage
Dle původních doporučení je skóre v dotazníku 2 a více klinicky signifikantní; pro zachycení všech potenciálně rizikových pacientů se doporučuje screening považovat za pozitivní již při skóre 1 a více. Orientačně skóre 1 ukazuje možné ohrožení, skóre 2 podezření na závislost a skóre 3 a více vysokou míru pravděpodobnosti závislosti na alkoholu

Tab. 2. *AUDIT dotazník*

Otázka	0 bodů	1 bod	2 body	3 body	4 body
Jak často se napijete nějakého alkoholického nápoje?	Nikdy	Jednou měsíčně nebo méně často	2–4× měsíčně	2–3× týdně	4× nebo vícekrát týdně
Kolik sklenic alkoholického nápoje si dáte v typický den, kdy něco pijete? (označte počet sklenic alkoholického nápoje)	1 nebo 2	3 nebo 4	5 nebo 6	7 nebo 8	10 nebo více
Jak často vypijete šest nebo více sklenic alkoholického nápoje při jedné příležitosti?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Jak často během posledního roku jste zjistil/a, že nejste schopen/schopna přestat pít, jakmile začnete?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Jak často během posledního roku jste nebyl/a kvůli pití schopen/schopna udělat to, co se od vás normálně očekávalo?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Jak často během posledního roku jste se potřeboval/a napít hned ráno, abyste se dostal do formy po nadměrném pití předešlý den?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Jak často během posledního roku jste měl/a pocit viny nebo výčitek svědomí po pití?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Jak často se během posledního roku stalo, že jste si nebyl/a schopen/schopna vzpomenout, co se stalo předešlý den večer, protože jste pil/a?	Nikdy	Méně než jednou měsíčně	Každý měsíc	Každý týden	Denně nebo téměř denně
Utrpěl/a jste vy nebo někdo jiný úraz v důsledku vašeho pití?	Ne		Ano, ale ne v posledním roce		Ano, během posledního roku
Měl někdo z vašich příbuzných nebo přátel nebo lékař výhrady kvůli vašemu pití nebo vám doporučoval s pitím přestat?	Ne		Ano, ale ne v posledním roce		Ano, během posledního roku

©Thomas F. Babor (Alcohol Research Center, University of Connecticut). Dotazník je volně ke stažení na https://auditscreen.org/cmsb/uploads/audit-czech.pdf
V dotazníku je možné získat 0-40 bodů (čím více bodů, tím větší míra rizika). Před vyplněním dotazníku je třeba pacienta upozornit, že jedním alkoholickým nápojem je v dotazníku myšleno přibližně 330 ml 10° piva, 100 ml 12,5% vína nebo 30 ml 40% destilátu (toto množství odpovídá 10 g čistého alkoholu)

jedinec chtěl, nebo pití i v situacích, kdy to nebylo vhodné); tělesné projevy po vysazení alkoholu (např. třes končetin); zvyšování dávky alkoholu pro dosažení účinku původně vyvolaného nižší dávkou; zanedbávání zálib nebo jiných činností kvůli alkoholu; a pokračování v pití alkoholu navzdory škodlivým následkům (5).

Rizikové pití alkoholu se týká dle průzkumů 6,9–8,7 % populace, škodlivé pití 6,0–9,3 % populace. Celkem tedy do kategorie rizikového a škodlivého pití spadá 14,0–18,1 % populace, extrapolací na dospělou populaci ČR se odhadem jedná o téměř 1,5 milionů osob. Rizikové i škodlivé pití alkoholu je dlouhodobě 2–3× vyšší u mužů než u žen (2). Nejvyšší míra rizikového pití je dle výzkumu SZÚ ve věkové kategorii 25–44 let (9,7 %), škodlivé pití se vyskytuje nejvíce ve věkových kategoriích 25–44 let (9,3 %) a 45–64 let (9,0 %) (3).

Zdravotní a další konsekvence užívání alkoholu

V ČR patří nadměrná konzumace alkoholu spolu s kouřením tabákových výrobků a obezitou mezi nejvýznamnější zdravotní rizika (4). Celosvětově je alkohol významným rizikovým faktorem předčasné mortality a invalidity ve skupině osob ve věku 15–49 let a každý rok je celosvětově příčinou 3 milionů úmrtí (6). V ČR se, co se týče přímých úmrtí v důsledku alkoholu, jednalo dle obecného registru mortality „Zemřelí" v roce 2017 o 1 949 úmrtí, z toho 370 z předávkování alkoholem a 1 495 úmrtí na alkoholické onemocnění jater. V posledních letech roste počet případů úmrtí, jejichž příčina souvisí s užíváním alkoholu, zejména vlivem nárůstu počtu případů alkoholického onemocnění jater (2). Pro srovnání mezi lety 2008 a 2017 došlo k procentuálnímu nárůstu úmrtí na alkoholické onemocnění jater o 18 % (v roce 2008 bylo zaznamenáno 368 úmrtí na předávkování alkoholem a 1262 úmrtí na alkoholické onemocnění jater) (7).

V ČR bylo v roce 2018 evidováno 6 568 případů úrazů pod vlivem alkoholu (3,1 % z celkového počtu 209 894 všech úrazů). Policie ČR v tom samém roce evidovala 4 626 dopravních nehod zaviněných pod vlivem alkoholu (4,4 % z celkového počtu), při nichž bylo usmrceno 62 osob (11,0 % všech usmrcených). Pod vlivem alkoholu bylo spácháno 11,5 tisíc objasněných trestných činů (82 % trestných činů spáchaných pod vlivem návykové látky). V polovině případů se jednalo o ohrožení pod vlivem návykové látky nebo opilství (5 754 trestných činů) (2).

Užívání alkoholu má celosvětově za následek 5,1 % všech onemocnění a alkohol přispívá k rozvoji či vzniku více než 60 různých onemocnění a úrazů (6). Největší podíl škodlivého vlivu alkoholu na zdravotní stav obyvatel je patrný zejména ve střední a východní Evropě, Střední a Jižní Americe a zemích bývalého Sovětského svazu (8). Mezi poruchy přímo vyvolané užíváním alkoholu dle Mezinárodní klasifikace nemocí MKN-10 patří například alkoholická polyneuropatie, skupina alkoholických onemocnění jater, alkoholická gastritida, alkoholická kardiomyopatie, fetální alkoholový syndrom, alkoholická psychóza, syndrom závislosti a další.

Alkohol a jeho průměrná spotřeba jsou rizikovým faktorem mnoha chronických onemocnění, jako jsou malignity dutiny ústní, orofaryngu, jícnu, jater a prsu, dále epilepsie, hypertenzní nemoci, hemoragické cévní mozkové příhody, jaterní cirhózy, onemocnění věnčitých tepen a dalších. Nejen průměrná spotřeba, ale i vzorce užívání alkoholu mohou hrát významnou roli v rozvoji některých onemocnění, tato souvislost byla nalezena v případě úrazů (ať již úmyslných, tak neúmyslných) a ischemické choroby srdeční (např. epizody nárazového pití jsou spojeny se zvýšenou srážlivostí krve a sníženým prahem pro fibrilaci komor, které tak zvyšují riziko náhlé srdeční smrti) (9).

Tab. 3. *Vyhodnocení míry rizika dle AUDIT skóre*

Odhadovaná míra rizika	Počet bodů	Doporučený postup
Nízké riziko	0–7	Povzbuzení, edukace
Rizikové pití	8–15	Jednoduchá rada, edukace
Škodlivé pití	16–19	Krátká intervence a další sledování
Závislost	20–40	Doporučení odborné péče

upraveno dle (16)

Užívání alkoholu je zároveň úzce provázáno i s psychickým zdravím. U pacientů trpících afektivními, úzkostnými nebo psychotickými poruchami je vyšší prevalence škodlivého pití alkoholu a syndromu závislosti na alkoholu než mezi psychicky zdravými jedinci. Zároveň u jedinců v kategorii škodlivého pití alkoholu nebo se závislostí na alkoholu se častěji vyskytují i další psychické poruchy (zejm. poruchy nálady, depresivní poruchy a úzkostné poruchy). Nadměrné pití alkoholu negativně ovlivňuje průběh psychických onemocnění a odpověď na léčbu. U pacientů, kteří pijí alkohol ve škodlivé míře nebo jsou závislí na alkoholu, je také vyšší výskyt sebevražedných myšlenek, pokusů o sebevraždu a dokonaných sebevražd (10).

Užívání alkoholu ve zvýšené míře (na úrovni škodlivého pití a závislosti) je možné detekovat laboratorně při vyšetření krve včetně přímého stanovení hladiny etanolu. Nejčastěji užívanými a v praxi běžně dostupnými (nespecifickými) markery jsou jaterní enzymy alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST) a γ-glutamyltransferáza (GGT), jejichž plazmatické hladiny jsou při jaterním poškození v důsledku pití alkoholu zvýšeny (poměr AST/ALT vyšší než 2 signalizuje možné významnější jaterní změny). U dlouhodobého užívání alkoholu je také možné pozorovat nárůst středního objemu erytrocytů (MCV). Dalším markerem je karbohydrát-deficientní transferin (CDT), jehož plazmatické koncentrace narůstají během užívání alkoholu. Zvýšení těchto markerů ovšem může být způsobeno řadou dalších faktorů a je tedy nutné je hodnotit v kontextu anamnézy, případně doplnit dalšími vyšetřeními. K ověření krátkodobé abstinence se v praxi využívá stanovení etylglukuronidu (EtG) v moči, který je možné detekovat v řádech dní po požití alkoholu (10).

Význam screeningu a krátké intervence

Užívání alkoholu je jedním z hlavních zdravotních rizik současnosti, které je však zároveň rizikem preventabilním. Screening za pomocí ověřených screeningových nástrojů následovaný radou či krátkou intervencí (často označovanými anglickou zkratkou SBI – screening and brief intervention) spadá do evidence-based postupů prevence rizikového a škodlivého pití alkoholu. SBI je ze své podstaty nenáročný na provedení (časově i technicky), aby jej bylo možné aplikovat rutinně v širší populaci v prostředí primární péče, za účelem identifikace

pacientů v počínajícím riziku užívání alkoholu (tj. těch, kteří mají své pití ještě dostatečně pod kontrolou a na základě krátké intervence jej mohou omezit). Pro závažnou míru potíží plynoucí z užívání alkoholu SBI nebyl vytvořen. Tyto pacienty je vhodné doporučit do adiktologického zařízení, kde jim bude poskytnuta systematická odborná pomoc (11).

Dotázání se pacienta na běžnou konzumaci alkoholu v rámci odběru anamnézy u lékaře má svůj význam nejen z hlediska získání informace o alkoholu jako rizikovém faktoru rozvoje některých onemocnění, ale i z důvodu včasného odhalení rizikového a škodlivého pití u pacientů a poskytnutí krátké intervence. Účinnost krátké intervence u rizikového a škodlivého pití alkoholu byla prokázána řadou studií. Systematické review a metaanalýza studií prokázaly na celkovém vzorku 4 332 dospělých pacientů snížení míry pití alkoholu po krátké intervenci o 3,6 nápojů týdně (95% CI o 2,4–4,8 nápojů týdně). V porovnání s kontrolní skupinou se ve skupině, u které byla provedena krátká intervence, snížil výskyt epizod rizikového pití o 12 % a o 11 % více dospělých udávalo, že pijí méně, než jsou doporučené limity, při sledování po dobu 12 měsíců. Ke snížení množství vypitého alkoholu a množství epizod nadměrného pití došlo i u mladých dospělých a studentů vysokých škol (12).

Dle zákona č. 65/2017 Sb., o ochraně zdraví před škodlivými účinky návykových látek, jsou zdravotničtí pracovníci povinni, je-li to důvodné, provádět orientační vyšetření rizikového a škodlivého užívání návykové látky a krátkou intervenci, případně doporučit návaznou odbornou péči. Dle každoročních průzkumů SZÚ však vyplývá, že míra provádění screeningu a krátké intervence je v ČR relativně nízká. Z průzkumu v r. 2018 vyplynulo, že pouze 45,8 % osob je při návštěvě lékaře dotázáno na konzumaci alkoholu a následně pouze 7,9 % osob dostane doporučení s pitím přestat nebo jej omezit. Ve srovnání s šetřením mezi lékaři, polovina dotázaných lékařů v průzkumu uvedla, že krátké intervence provádí pouze u rizikových či intenzivních uživatelů alkoholu. Přibližně čtvrtina lékařů krátké intervence neprovádí vůbec či výjimečně a 28,3 % lékařů naopak uvedlo, že krátké intervence provádí u všech pacientů (2).

Na možné důvody nízké míry provádění screeningu a krátké intervence poukázala kvalitativní studie mezi praktickými lékaři v Dánsku. Námitky lékařů vůči screeningu a krátké intervenci se týkaly pochybností o pravdomluvnosti nejohroženějších pacientů, u nichž lékař měl podezření, že zlehčují míru svého pití. Dále lékaři vnímali, že se někteří pacienti při otázkách cítili trapně, a lékaři sami měli pocit, že pacientovi otázkami zasahují do jeho osobního života. Z tohoto důvodu se následně i s pacientem při další návštěvě k tomuto tématu nevraceli. Lékaři také měli pochybnosti o svých komunikačních schopnostech, aby téma mohli vhodně otevřít, cítili, že pro podobnou intervenci nemají dostatek zkušeností, a také byli skeptičtí vůči efektu intervencí. Lékaři také měli dojem, že screening a krátká intervence v daném rozsahu 10–15 minut na pacienta není dostačující vzhledem k tomu, že pacientovo pití je součástí komplexnějšího problému, který není možné za tento čas pojmout (13). Pochybnosti z hlediska účinnosti provádění krátkých intervencí však vyvrací studie z jiných zemí, které potvrzují pozitivní efekt krátké intervence na snížení průměrné spotřeby alkoholu pacienty, jak jsme uvedli výše (12).

Screening na užívání alkoholu v rámci odběru anamnézy

Otázka pití alkoholu a problémů s tím souvisejících zůstává v naší společnosti stále stigmatem, může být proto i pro lékaře těžké toto téma s pacientem otevřít. Důležité však je, aby lékař udělal první krok a povzbudil pacienta k hovoru na toto téma. Před započetím dotazníku je vhodné se pacienta zeptat, zda je ochoten odpovědět na pár otázek týkajících se pití alkoholu, protože pití alkoholu je úzce spojené se zdravotním stavem, a ujistit jej, že se jedná o běžnou součást vyšetření, na kterou se ptá všech pacientů, a že tento rozhovor zůstane důvěrným. Pro rozhovor je vhodné zajistit maximální možnou míru soukromí. Otázky z dotazníku je nejvhodnější pokládat přirozeně v průběhu rozhovoru tak, že pacient nemá pocit, že je „testován", a odpovídá tak na otázky upřímněji.

V současné době je v praxi užíváno několik screeningových dotazníků na odhalení míry problémů souvisejících s užíváním alkoholu. Mezi kratší dotazníky patří dotazník CAGE o 4 otázkách a jednoduchém bodování (viz Tab. 1). Délka trvání administrace dotazníku je odhadována na cca 1 minutu. Dotazník CAGE je administrován pacientům v průběhu odebírání anamnézy, a to ještě před položením dotazů na frekvenci pití alkoholu a množství alkoholu vypité v typický den. Dotazník je díky své jednoduchosti a stručnosti vhodný zejména do klinického prostředí primární péče (14). Až po administraci dotazníku se doplňují otázky na typickou denní spotřebu alkoholu, spotřebu alkoholu za týden (např. k odhalení nárazového víkendového pití), frekvenci pití alkoholu a zvyklosti/charakter pití alkoholu (například nárazové pití, tj. 4 a více skleniček při jedné příležitosti, tzv. binge drinking, kdy jednou skleničkou se rozumí 0,5 l piva, 2 dl vína nebo 40 ml tvrdého alkoholu) (15).

Tab. 4. *Pět kroků krátké intervence – 5 "A"*

5 „A"	Náplň kroku
1. ASK (zeptat se)	doptání se pacienta na užívání alkoholu, frekvenci pití, typické množství vypitého alkoholu denně a týdně, charakter pití – tento bod je proveden již v rámci screeningu
2. ADVICE (poradit)	edukace o zdravotních a dalších rizicích spojených s pitím alkoholu, jak o těch vyplývajících z dlouhodobého pití, tak o akutních následcích (úrazy, nehody) a o potenciálu vzniku závislosti, doporučení pacientovi pití omezit či přestat
3. ASSESS (posoudit)	zhodnocení pacientova postoje ke změně, pacientova náhledu na situaci a ochotu pití alkoholu omezit
4. ASSIST (pomoct)	je-li pacient připraven ke změně, je vhodné s ním prodiskutovat možnosti, jak změny dosáhnout (např. pacientovy představy, plány, časový horizont, podpora v rodině a v sociální síti, změna životního stylu) a poskytnout dle možností a konkrétní situace svépomocné materiály, kontakty na adiktologické služby, doporučit sebemonitoring (zaznamenávání bažení, spouštěčů, relapsů)
5. ARRANGE (naplánovat)	je vhodné stanovit s pacientem cíle a naplánovat kontrolu pro zhodnocení naplnění cílů; do doby další kontroly by měl být pacient vybaven kontakty na adiktologické a psychiatrické služby a edukačními a svépomocnými materiály

upraveno dle (19)

Tab. 5. *Užitečné odkazy*

Název	Odkaz	Shrnutí
Alkohol škodí	https://www.alkohol-skodi.cz/	Národní stránky pro podporu omezení konzumace alkoholu, edukační materiály, příběhy, rady
Alkohol pod kontrolou	https://www.alkoholpodkontrolou.cz/	Informační texty o alkoholu a další užitečné informace, web pod záštitou Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN
Národní linka pro odvykání	https://chciodvykat.cz/ linka 800 350 000 (pondělí až pátek 10–18hod)	Bezplatná služba pro pomoc s odvykáním, poskytované služby: úvodní konzultace včetně screeningu, pravidelné konzultace, krizová intervence, motivační rozhovory, odkázání na jiné služby dle potřeb klienta
Anonymní alkoholici	https://www.anonymnialkoholici.cz/	Svépomocná skupina pro pomoc s problémy s alkoholem, setkání probíhají v mnoha městech ČR (seznam míst na webu)
Dr. Nešpor	http://www.drnespor.eu/Pomoc.html	Svépomocné manuály a informační texty při překonávání návykových problémů (alkohol, drogy, hazard, videohry a další)
Mapa pomoci	https://www.drogy-info.cz/mapa-pomoci/	Seznam zařízení poskytujících léčbu, poradenství a prevenci v oblasti závislostí v ČR dle krajů a typu zařízení

V ČR je také hojně využívaným screeningovým dotazníkem AUDIT o 10 otázkách (viz Tab. 2). Dotazník je volně ke stažení na https://auditscreen.org/cmsb/uploads/audit-czech.pdf. Vzhledem k délce dotazníku je možné dát dotazník pacientům k vyplnění již v čekárně a následně jej v ordinaci s pacientem vyhodnotit, nebo je možné otázky z dotazníku pokládat formou rozhovoru v průběhu odběru anamnézy. Ze zkušenosti bývá pokládání otázek formou rozhovoru během odběru anamnézy pro pacienty přirozenější a odpovídají upřímněji. V tabulce 3 je sepsána odhadovaná míra rizika z pití alkoholu dle získaného počtu bodů v dotazníku AUDIT (16).

V případě nedostatku času či nemožnosti administrovat celý dotazník AUDIT byla zjišťována úspěšnost záchytu rizikových pacientů pouze za využití prvních 3 otázek dotazníku, tj. otázek na frekvenci pití, množství alkoholických nápojů vypitých v typický den, kdy pacient alkohol pije, a frekvenci příležitostí, kdy pacient vypije 6 a více sklenic alkoholických nápojů (jedna sklenice je přibližně 330 ml 10° piva, 100 ml 12,5 % vína nebo 30 ml 40 % destilátu). Tato zkrácená verze dotazníku (AUDIT-C) měla srovnatelné výsledky z hlediska míry záchytu pacientů, kteří pijí alkohol rizikově (≥ 4 body u mužů a ≥ 3 body u žen pro dosažení maximální senzitivity a specificity). Zároveň u dlouhé i zkrácené verze dotazníku byl významně vyšší záchyt těchto pacientů v porovnání s tím, kdy měl pacient sám zhodnotit, zda pije rizikově (17).

Pro úplnost uvádíme i další stručné screeningové dotazníky na zhodnocení míry problémů z užívání alkoholu: FAST (4 otázky vycházející z dotazníku AUDIT), ASSIST (orientační test o 8 otázkách na užívání alkoholu, tabáku a jiných návykových látek), CRAFFT (dotazník pro dospívající ve věku 14–18 let), S-MAST (stručný michiganský test alkoholismu), T-ACE (dotazník určený pro těhotné ženy) a další (18). Všechny tyto screeningové dotazníky si nedávají za cíl stanovit diagnózu abúzu či syndromu závislosti, ale slouží k orientačnímu vyšetření a vytipování osob, u nichž hrozí riziko výskytu problémů v souvislosti s pitím alkoholu nebo u nichž už se nějaký takový problém vyskytuje (11).

Doporučený postup dle zjištěné míry rizika

Po administraci screeningového nástroje se následný postup liší dle odhadnuté míry rizika u daného pacienta. Lékař pak dle svých zkušeností, znalostí a konkrétního pacienta a jeho zdravotního stavu volí nejvhodnější techniky, aby zvýšil pravděpodobnost účinnosti intervence (např. volí techniky, v nichž se cítí jistý, dává do souvislosti pacientův zdravotní stav nebo aktuální laboratorní výsledky a pití alkoholu, využívá při intervenci znalostí o pacientovi).

Negativní screening

V případě, že nebyla odhalena žádná nebo pouze nízká míra rizika z užívání alkoholu, je vhodné pacienta pochválit za jeho přístup k alkoholu, vybídnout k pokračování. Je zároveň užitečné krátce shrnout rizika plynoucí z nadměrného užívání alkoholu, a to z důvodu podpoření pacienta v pokračování nízkorizikové konzumace alkoholu či abstinenci, ale také pro případ, že pacient podhodnotil svou míru užívání alkoholu v dotazníku. V rámci stručné edukace je vhodné pacientovi připomenout, do kdy se jedná o nízkorizikové pití alkoholu, a že i tak neexistuje bezpečná dávka alkoholu, jelikož užívání alkoholu i v malém množství může představovat riziko. Nejčastější doporučení pro českou populaci udávají v jakýkoli den maximálně 1 standardní nápoj denně pro ženy a maximálně 2 pro muže a alespoň 2 dny v týdnu alkohol nepít vůbec, pokud se nejedná o pacienty, u nichž je alkohol přímo kontraindikovaný, například u těhotných žen. Standardním nápojem se přitom rozumí 0,5 l piva, 200 ml vína nebo 50 ml destilátu (přibližně odpovídající 20 g čistého alkoholu v nápoji) (16).

Rizikové pití alkoholu dle screeningu

Rizikové pití zatím nepřináší zdravotní poškození, ale pokračování konzumace alkoholu v současné míře již představuje riziko do budoucna jak v oblasti duševního a fyzického zdraví, tak v oblasti společenské, pracovní a trestně-právní. Do kategorie rizikového pití patří i pacienti, kteří nárazově při jedné příležitosti vypijí 4 a více standardních nápojů. V tomto případě je na místě jednoduchá rada ohledně pití a jasné doporučení pro pacienta, aby pití alkoholu omezil nebo úplně přestal. Současně je namístě pacienta edukovat o akutních a chronických následcích takové konzumace alkoholu, např. pomocí edukačních letáků a svépomocných materiálů, či internetových stránek (viz Tab. 5). Následně je vhodné se pacienta zeptat, zda by byl ochoten pití alkoholu omezit. Pokud ano, povzbudíme pacienta ve stanovení osobního dosažitelného cíle spolu a naplánujeme kontrolu, kde jeho naplnění společně zhodnotíme. Stanoveným cílem by ideálně mělo být pití alkoholu maximálně v úrovni nízkého rizika, tj. v jakýkoli den maximálně

1 standardní nápoj denně pro ženy a maximálně 2 pro muže a alespoň 2 dny v týdnu alkohol nepít vůbec (16).

Škodlivé pití alkoholu dle screeningu

V případě škodlivého pití alkoholu, kdy alkohol způsobuje zdravotní poškození, je základem dalšího postupu krátká intervence (16), která zahrnuje 5 návazných kroků (zeptat se, poradit, zhodnotit, pomoct a naplánovat), shrnutých v Tabulce 4 (19). Součástí krátké intervence jsou předání relevantních informací a edukace (i formou předání edukačních materiálů), motivační rozhovor, práce s kontrakty (písemné potvrzení pacientem o stanoveném cíli a odhodlání ke změně), psaní deníku (zapisování bažení, relapsů, monitorování stavů, vývoje v čase a podpora motivace) a zadávání úkolů domů (může se jednat i o čtení či zamyšlení). Motivační rozhovory jsou samostatnou disciplínou, jejich princip lze však shrnout jako podporování motivace ke změně skrze práci s ambivalencí (rozporem mezi vnímáním pacienta a okolím nebo dotazováním se na klady a zápory pití pro pacienta – co mu pití přináší a co ho na jeho pití naopak trápí), poskytování podpůrného prostředí a součástí jsou i další metody. V závěru intervence je vhodné povzbudit pacienta v stanovení si cíle, jehož naplnění lékař zhodnotí při další kontrole (14). Cíl vychází z individuálních možností a dohody s pacientem, může se týkat například snižování dávek (u těchto pacientů je vhodné, aby s pitím přestali úplně), vyhledání svépomocné skupiny nebo psaní deníku (sebemonitoring) (16).

Závislost na alkoholu

Při podezření na závislost na alkoholu je již třeba doporučení odborné péče. Krátká intervence v tomto případě může sloužit jako motivace k vyhledání odborné péče. Součástí intervence je edukace o rizicích spojených s užíváním alkoholu, riziku závislosti, poskytnutí náhledu na pacientovo pití (např. v souvislosti s pacientovým zdravotním stavem, úrazy vlivem alkoholu nebo poukázání na rozpor mezi bagatelizací problému pacientem a výhradám okolí vůči pacientovu pití) a jasné doporučení pacientovi vyhledat specializovanou léčbu. Lékař by měl pro tyto případy mít připravený seznam adiktologických zařízení a specialistů, na něž může pacienta odkázat, případně přímo pacienta doporučit/předat do péče odborníka. Stejně tak by měl mít k dispozici materiály, které si pacient může odnést s sebou (užitečné odkazy v Tab. 5) (16).

Jedním z důvodů potřeby doporučení odborné péče u těchto pacientů je odvykací stav, jako projev fyzické závislosti na alkoholu, který patří k nejnebezpečnějším ze všech návykových látek. Klinicky se projevuje tremorem, pocením, nauseou a zvracením, cefaleou, tachykardií a hypertenzí, citlivostí vůči světlu a zvukům a halucinacemi, ale mohou jej provázet i potenciálně fatální komplikace, jako jsou epileptické paroxysmy a delirium tremens. Odvykací stav nemusí nastat u každého, kdo užívá alkohol dlouhodobě ve vysokých dávkách, ale vzhledem k potenciálnímu ohrožení života je vhodné, aby pacient s podezřením na závislost vysazoval alkohol pod odborným dohledem (ambulantně či během hospitalizace dle zvážení specialisty) (20).

Je možné, že pacient zatím nebude připraven na změnu svého pití a odmítne vyhledat odborníka. V tom případě je vhodné mu zopakovat rizika spojená s pitím alkoholu, vyjádřit ochotu mu pomoci, až bude připraven na změnu, a znovu zhodnotit připravenost ke změně při dalších návštěvách (16).

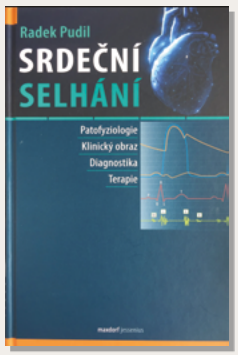
Závěr

Pacienti, kteří pijí alkohol v nadměrné míře, mohou být v ordinaci lékaře zachyceni jednoduchým screeningovým nástrojem (v podobě dotazníkového šetření) a následně u nich může být pomocí ověřených postupů krátké intervence či jednoduché rady účinně docíleno snížení běžné denní spotřeby alkoholu. Screening tíže problémů spojených s užíváním alkoholu a následná krátká intervence či poskytnutí jednoduché rady jsou snadnou, efektivní a časově a finančně nenáročnou prevencí rizikového a škodlivého pití alkoholu. Rutinní zavedení těchto postupů do praxe lékaře má tak zásadní význam v snižování míry užívání alkoholu v české populaci.

LITERATURA

1. Recorded alcohol per capita consumption, from 2010. Global Health Observatory Data Repository (European Region), Global Information System on Alcohol and Health, updated May 2018. [cit. 2020–05–01]. Dostupné z WWW: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.A1039?lang=en>.
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K et al. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018. Mravčík V. (Ed.). Úřad vlády České republiky: Praha 2019.
3. Csémy L, Fialová A, Kodl M, Skývová M. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2018. Státní zdravotní ústav: Praha 2019.
4. Hnilicová H, Dobiášová K. Alkohol z pohledu veřejného zdraví v ČR: fakta a souvislosti. Čas. Lék. čes. 2018; 157: 248–253.
5. Nešpor K. Návykové chování a závislost. Portál: Praha 2011. ISBN 978-80-7367-908-8.
6. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization: Geneva 2018. ISBN 978-92-4-156563-9.
7. Zemřelí podle seznamu příčin smrti, pohlaví a věku v ČR, krajích a okresech – 2008 až 2017. Český statistický úřad. [cit. 2020–05–01]. Dostupné z WWW: <https://www.czso.cz/csu/czso/ceska-republika-podle-pohlavi-a-veku-2007-2016-770xpsf8rn>.
8. Rehm J, Room R, Monteiro M et al. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. Eur Addict Res 2003; 9: 157–164.
9. Rehm J, Room R, Graham K, Monteiro et al. The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. Addiction 2003; 98: 1209–1228.
10. Racková S, Kitzlerová E., Anders M, Raboch J. Screeningové hodnocení míry závažnosti zneužívání alkoholu. Čes a slov Psychiatr 2018; 114(1): 24–28.
11. Glass JE, Andréasson S, Bradley KA et al. Rethinking alcohol interventions in health care: a thematic meeting of the International Network on Brief Interventions for Alcohol & Other Drugs (INEBRIA). Addict Sci Clin Pract. 2017; 12(1): 14.
12. Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR et al. Behavioral Counseling After Screening for Alcohol Misuse in Primary Care: A Systematic Review and Meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2012; 157: 645–654.
13. Beich A, Gannik D, Malterud K. Screening and brief intervention for excessive alcohol use: qualitative interview study of the experiences of general practitioners. BMJ. 2002; 325(7369): 870.
14. Pilowsky DJ, Wu LT. Screening for alcohol and drug use disorders among adults in primary care: a review. Subst Abuse Rehabil 2012; 3(1): 25–34.
15. Erwing JA. Detecting alcoholism: The CAGE questionnaire. JAMA: Journal of the American Medical Association 1984; 252: 1905–1907.
16. Babor T, Higgins-Biddle JC, Sovinová H. Krátké intervence u rizikového a škodlivého pití: manuál pro použití v primární péči. 2., upr. vyd. Státní zdravotní ústav: Praha 2010. ISBN 978-80-7071-316-7.
17. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, et al. AUDIT-C as a Brief Screen for Alcohol Misuse in Primary Care. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2007; 31: 1208–1217.
18. Screeningové vyšetření na problémové užívání alkoholu a navazující krátká intervence: metodika SBI: příručka pro pracovníky v oblasti veřejného zdraví. Albert: Boskovice 2013. ISBN 978-80-7326-230-3.
19. Aristeiguieta CA. Screening patients for alcohol, tobacco, and other drug misuse: the role of brief interventions. West J Med 2000; 172(1): 53–57.
20. Kašpárek T, Dreisig M, Barteček R. Alkoholový odvykací stav a delirium – od patofyziologie k léčbě. Cesk Slov Neurol N 2014; 77/110(2): 153–157.

RECENZE MONOGRAFIE SRDEČNÍ SELHÁNÍ



Monografie Srdeční selhání představuje významný počin nakladatelství Maxdorf Jessenius. Jejím autorem je prof. MUDR. Radek Pudil, Ph.D. z 1. interní kardioangiologické kliniky LF UK a FN v Hradci Králové. V monografii zúročil nejenom své zkušenosti s diagnostikou a péčí o pacienty se všemi formami srdečního selhání, ale také zkušenosti mnohaletého vysokoškolského pedagoga. Výsledkem je monografie, která čtenáři podává komplexní a didaktickou formou prezentovaný obsah. Jako jedna z mála monografií na toto téma zahrnuje kapitolu o fyziologii kontrakce a relaxaci myokardu, ve které současný přehled základních fyziologických dějů, které probíhají v myokardu. V další části se věnuje problematice chronického srdečního selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí (jejich definici, patofyziologii, diagnostice a různým formám terapie). Podobně je koncipována kapitola věnovaná akutnímu srdečnímu selhání. Velmi kladně lze hodnotit oddíl věnovaný pravostrannému selhání, který přináší jeho definici, epidemiologická data, patofyziologické poznatky, klinický obraz diagnostiku a léčbu. V další části se autor věnuje nejčastějším a klinicky nejvýznamnějším komorbiditám, které provázejí pacienty se srdečním selháním (např. ischemické chorobě srdeční, srdečním vadám a arytmiím, arteriální hypertenzi, diabetu, nejčastějším plicním onemocněním, onemocněním ledvin, kachexii, poruchám spánku a dalším). Monografii uzavírají dvě koncepčně nové kapitoly (kapitola věnovaná komplexitě péče o nemocné se srdečním selháním a kapitola zaměřená na pacienta s pokročilým srdečním selháním).

Monografie byla připravena s cílem přenést současné poznatky o diagnostice a terapii srdečním selháním do běžné klinické praxe nejenom kardiology, ale také lékaři ostatních specializací (internisty, praktickými lékaři a dalšími). Je potřeba zdůraznit, že předkládaná monografie tento cíl plně splňuje a lze ji jen doporučit.

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

E-SHOP SOLEN MEDICAL EDUCATION 20 let s vámi

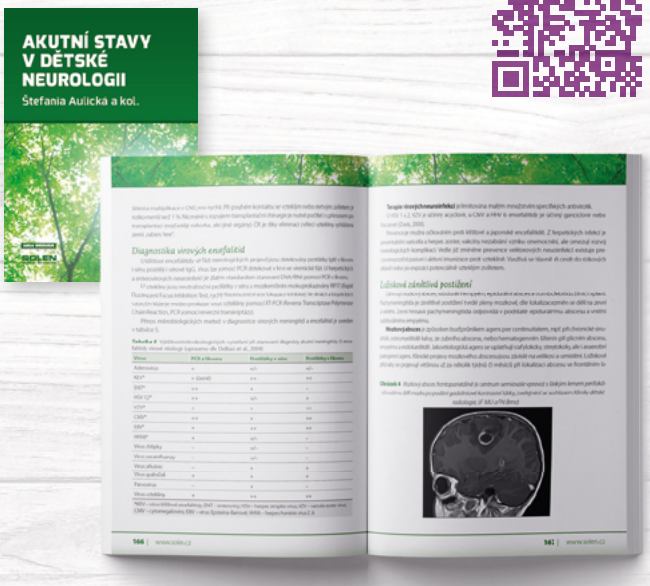
Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

Prohlédněte si **ukázky publikací** dostupných v našem e-shopu na **www.solen.cz**

Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.

Cena 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".

Aktuální NOVINKA:



16. Interní medicína pro praxi ON-LINE

30. 4. 2021
www.kongresinterna.cz

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

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 klinka – 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

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 obtíženě 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 PARTNEŘI

SERVIER

WÖRWAG PHARMA

16.

Interní medicína pro praxi

ON-LINE

30. 4. 2021
www.kongresinterna.cz

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

GENERÁLNÍ PARTNEŘI

SERVIER

WÖRWAG PHARMA

AKTUÁLNÍ PROGRAM SLEDUJTE NA
www.kongresinterna.cz

ODBORNÝ PROGRAM

8.30 Zahájení konference

Revmatologie

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

- **Myopatie – diferenciální diagnostika zvýšených hladin svalových enzymů** – Mann H.
- **Stillova choroba dospělých** – Horák P.
- **Potenciál JAK inhibitorů v terapii revmatických chorob** – Němec P.

- **Bolest zad u mladých dospělých z pohledu revmatologa** – MUDr. Jiří Novosad
  Přednáška je sponzorována společností Novartis, s. r. o.

Únava od hlavy až k patě

MUDr. Tomáš Hauer

- **Unavené nohy** – Hauer T.
- **Unavená duše** – Anders M.
- **Unavené srdce a cévy** – Plíva M.

- **Antikoagulujeme správně komplikované pacienty s FS?** – MUDr. Kateřina Oulehle
  Přednáška je sponzorována společností Pfizer, spol. s r. o.

Covid-19 aktuálně

Mgr. Taťána Štosová, Ph.D.

- **Sars-CoV-2 pohledem mikrobiologa** – Štosová T.
- **Infekce covid-19 pohledem infekcionisty** – Prokeš M.
- **Organizace a koordinace péče o pacienta** – Klementová O.
- **Očkování** – Běhal R.

Kardiologie

MUDr. Eva Kociánová

- **Jak můžeme snížit riziko rekurentního infarktu myokardu?** – Kociánová E.
- **Jsou cílové hodnoty kontroly TK nastavené správně?** – Vysočanová P.

Aktuality do vaší ordinace

- **Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie – existuje reálný důvod ke změnám?** – Rutar P.
- **Recidivující infekce močových cest (RIMC) – stará diagnóza a nová fakta** – Emmer J.
- **Aktuální laboratorní analýza léčivého přípravku Diozen SÚKLem akreditované laboratoře** – *prezentace společnosti Zentiva*

Co internista může udělat pro svého pacienta po CMP

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

- **Internista a pacient po CMP – úvodní přednáška** – Monhart Z.
- **Jak léčit a jak došetřovat pacienty po CMP – pohled neurologa** – Škorňa M.
- **Využití dlouhodobé EKG monitorace** – Bulková V.
- **Patentní foramen ovale z pohledu intervenční kardiologie** – Poloczek M.

Blok Sdružení ambulantních internistů

MUDr. Miroslava Aszalayová

- **Program kvality Q-OSTEOPORÓZA** – Duba J.
- **Bonifikační programy zdravotních pojišťoven** – Duba J.
- **Aktuální informace z průběhu Dohodovacího řízení pro rok 2022** – Duba J.

20.00 Závěr konference

Vnitřní lékařství Ročník 67, 2021, číslo E-2

Předseda redakční rady:
prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

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

Užší redakční rada:
doc. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana 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 Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

Vydavatel:
Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o. s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:
SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

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

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN

Obchodní oddělení:
Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz
tel.: +420 734 567 855

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:
Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 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 Pressegrosso, 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 Čechoslovaca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz