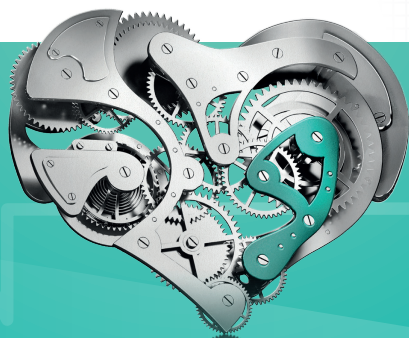


BIXEBRA[®]
ivabradinum



**FREKVENCE SRDCE
OPĚT PEVNĚ V RUCE**

Terapeutické indikace: ¹

Symptomatická léčba chronické stabilní anginy pectoris

Ivabradin je indikován k symptomatické léčbě chronické stabilní anginy pectoris u dospělých s ischemickou chorobou srdeční s normálním sinusovým rytmem a srdeční frekvencí ≥ 70 tepů/min. Ivabradin je indikován:

- u dospělých, u kterých nejsou tolerovány nebo jsou kontraindikovány betablokátory
- nebo v kombinaci s betablokátory u pacientů, kteří jsou nedostatečně kontrolováni optimální dávkou betablokátoru.

Léčba chronického srdečního selhání

Ivabradin je indikován u chronického srdečního selhání třídy NYHA II až IV se systolickou dysfunkcí, u pacientů se sinusovým rytmem, jejichž srdeční frekvence je ≥ 75 tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována.

Dostupná balení Bixebry: ²

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



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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

4

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: BIOLOGICKÁ LÉČBA V INTERNÍ MEDICÍNĚ

Cílené a biologické léky v léčbě zánětlivých, revmatických onemocnění

Léčba střevních zánětů ve 21. století – individualizovaná terapie a telemedicína

Biologická léčba dyslipidemií

PŮVODNÍ PRÁCE

Sledování dynamiky klinických a laboratorních markerů chronického srdečního selhání při 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Význam a úspěšnost léčby hypertenze nejen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Obrovskobuněčná arteriitida: kontroverzní otázky

Chronická obstrukční plicní nemoc – diagnóza a léčba stabilní fáze onemocnění; personalizovaný přístup k léčbě s využitím fenotypických rysů nemoci

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi



CARAMLO®

candesartan cilexetil - amlodipini besilas

SÍLY:

8 mg/5 mg

16 mg/5 mg

16 mg/10 mg



OPRAVDOVÝ BONBÓNEK PRO VAŠE PACIENTY

FIXNÍ KOMBINACE PRO LÉČBU HYPERTENZE¹

CARAMLO obsahuje candesartan, nejužívanější santon v Evropě²

ZENTIVA

CARAMLO 8 mg/5 mg tablety, CARAMLO 16 mg/10 mg tablety, CARAMLO 16 mg/5 mg tablety. Léčivá látka: candesartanum cilexetilum 8 mg nebo 16 mg a amlodipinum (ve formě amlodipini besilas) 5 mg nebo 10 mg v jedné tabletě. **Indikace:** Substituční léčba dospělých s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak je dostatečně kontrolován amlodipinem a candesartanem podávaným současně ve stejné dávce. **Dávkování:** Pacienti mají užívat sílu odpovídající jejich předchozí léčbě. Max. denní dávka candesartan-cilexetilu je 32 mg a max. denní dávka amlodipinu je 10 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje sledovat hladiny draslíku a kreatininu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, dihydropyridinové deriváty nebo na kteroukoli pomocnou látku. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory srdce. Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním IM. 2. a 3. trimestr těhotenství. Závažná porucha funkce jater a/nebo cholestáza. Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskirenu u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Zvláštní upozornění:** Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností, od 75 let a pacienti s poruchou funkce ledvin mají být pod dohledem: kontrola funkce ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba zvýšené opatrnosti, jak při zahájení léčby, tak při zvyšování dávky. U starších pacientů by se má dávkování zvyšovat s opatrností. Amlodipin není dialyzovatelný. Pokud je candesartan podáván hypertenzním pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelný monitoring hladin draslíku a kreatininu v séru. Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, sartanů nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a sartany nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Během anestezie a chirurgického výkonu se u pacientů užívajících AIRA může kvůli bloádě systému RAAS objevit hypotenze. Je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů trpících hemodynamicky závažnou stenózou aortální či dvojitě chlopně nebo obstrukční hypertrofií kardiomyopatií. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem nebudou obecně reagovat na antihypertenzní léčivé přípravky působící inhibicí RAAS. Monitorování hladin draslíku má být prováděno podle potřeby. U pacientů se srdeční nedostatečností léčených candesartanem se může vyskytnout hyperkalemie. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** Amlodipin: Souběžné užívání se silnými či středně silnými inhibitory CYP3A4 může vést k významnému nárůstu expozice amlodipinem. Během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4, a po ní, monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky. Nedoporučuje se podávání amlodipinu s grapefruítem a grapefrúitovou šťávou. U pacientů náchylných k maligní hypertermii nebo léčených pro maligní hypertermii se doporučuje vyhnout se současnému užívání blokátorů kalciového kanálu. Antihypertenzní účinek amlodipinu je aditivní k účinku ostatních léčivých přípravků s antihypertenzními účinky. Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. U pacientů užívajících amlodipin je limitní dávka simvastatinu 20 mg denně. **Kandesartan:** Duální blokáda systému RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, sartanů nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků. Nedoporučuje se současně užívat candesartan a lithium. Při podávání s NSAID je nutno opatrnosti, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni. Je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní. Souběžné podávání diuretik setřících draslík, draslíku, solných náhražek obsahujících draslík anebo jiných léčivých přípravků, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru, může vést k vzestupu sérového draslíku. **Těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat v průběhu 1. trimestru těhotenství. Kontraindikováno během 2. a 3. trimestru těhotenství. Užívání se během kojení nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Mírný vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Pokud pacient užívající Caramlo trpí závratí, bolestí hlavy, pociťuje únavu nebo nevolnost, může mít narušenou schopnost reakce. Zvýšená opatrnost se doporučuje zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** Amlodipin: Nespavost, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, ospalost, závratě, bolesti hlavy (především na začátku léčby), třes, porucha chuti, synkopa, hypoestezie, parestzie, porucha zraku (včetně diplopie), tinitus, bušení srdce, arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a síňové fibrilace), zrudnutí, hypotenze, dušnost, kašel, rhinitida, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna pravidelnosti vyměšování (včetně průjimu a zácpy), zvracení, sucho v ústech, alopecie, purpura, změna barvy kůže, zvýšené pocení, svědění, vyrážka, exantém, kopřivka, otoky kotníků, bolesti kloubů, svalů, svalové křeče, bolesti zad, poruchy močení, nykturie, zvýšená frekvence močení, impotence, gynekomastie, otoky, únava, bolesti na hrudi, astenie, bolest, malátnost, nárůst nebo pokles tělesné hmotnosti. **Kandesartan:** infekce dýchacích cest, závrat/motání hlavy, bolesti hlavy. **Velikost balení:** 28 nebo 98 tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávat při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Registrační číslo:** 58/246/14-C, 58/247/14-C, 58/283/18-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** Caramlo 8 mg/5 mg a 16 mg/10 mg: 17.1.2019; Caramlo 16 mg/5 mg: 25.9.2019. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Reference: 1. SPC přípravku Caramlo, datum revize textu 25. 9. 2019. 2. Zentiva data on file based on IMS MAT 2019.

Určeno pro odbornou veřejnost.

Zentiva, k. s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha – Česká republika, tel.: +420 267 241 111, www.zentiva.com, e-mail: zentiva@zentiva.com

Použití léků vyvinutých pro jiné indikace v léčbě infekce covid-19

Na konci roku 2019 byly v Číně popsány první případy těžkého průběhu infekce novým typem koronaviru, který byl označen jako SARS-CoV-2 (běžněji covid-19). Na rozdíl od předchozích infekcí podobnými typy koronaviru SARS a MERS se bohužel nepodařilo šíření této infekce lokalizovat a od začátku roku 2020 se tento virus začal zpočátku nekontrolovaně šířit dalšími zeměmi Asie, Evropy a Severní i Jižní Ameriky. Během velmi krátké doby byla již na začátku roku 2020 popsána struktura viru SARS-CoV-2 a vyvinuta přesná diagnostika infekce pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR). Byly popsány různé závažné formy průběhu onemocnění s postižením řady orgánů (dominantně respiračního traktu) a tromboembolickými komplikacemi a byly usilovně hledány možné léčebné postupy, které by zabránily vzniku infekce, event. zmírnily její průběh.

Vývoj terapeutických postupů proti covidu-19 se zaměřil (kromě hygienických intervencí zaměřených na snížení šíření viru) na několik hlavních oblastí: omezení replikace viru, tlumení těžké imunitní reakce časté u covidu-19 (cytokinové bouře), pasivní imunizaci (původně rekonvalescentní plazmou a později spíše monoklonálními protilátkami proti hrotovému proteinu viru covidu-19, např. kombinací bamlanivimabu s etesevimabem nebo kombinací casirivimabu s imdevimabem) a vývoj vakcíny proti covidu-19. Nedílnou součástí léčby je i preventivní antikoagulace vzhledem k vysokému riziku trombotických komplikací při infekci virem SARS-CoV-2.

V rámci intenzivního hledání účinných terapeutických intervencí byly vkládány velké naděje do různých známých molekul, používaných v jiných indikacích. Příkladem léků vyvolávajících velká očekávání, u kterých ale nebyl prokázán žádný terapeutický benefit, nebo se dokonce ukázaly pro pacienty jako potenciálně škodlivé, byl hydroxychlorochin. Jasně se ukázalo, že i v takovéto kritické situaci je nutné se řídit postupy medicíny založené na důkazech.

Vakcíny proti covidu-19 se podařilo vyvinout v rekordně krátké době méně než jednoho roku, ovlivnění průběhu onemocnění ale stále zůstává velmi důležitou součástí boje proti této nebezpečné infekci. Vzhledem k podobnostem replikace viru SARS-CoV-2 s jinými viry a vzhledem k podobné reakci imunitního systému na infekci virem covidu-19 a infekci způsobenou jinými viry se pochopitelně nabízel především zkusit u pacientů s infekcí virem SARS-CoV-2 léky původně vyvinuté pro jiné virové infekce nebo pro jiné stavy spojené s nepřiměřenou aktivací imunity.

Ve snaze omezit replikaci viru SARS-CoV-2 byla zkoušena řada antivirotik, vyvinutých původně proti viru eboly (remdesivir), chřipky (favipiravir) nebo HIV (lopinavir, ritonavir) a také interferon- α . Nejslibnější, i když nijak oslnivé výsledky byly získány s inhibitorem RNA-dependentní RNA polymerázy remdesivirem. Antivirová léčba může být pochopitelně

efektivní jen v časně fázi infekce a aktivní replikace viru před nástupem cytokinové bouře. V současné době se objevují velice povzbudivé zprávy o efektivitě molnupiraviru, který byl původně vyvíjen jako lék pro terapii chřipky a prokázal rovněž vysokou efektivitu v blokadě RNA-dependentní RNA polymerázy viru SARS-CoV-2. Toto perorální virostatikum ale zatím není pro běžnou praxi k dispozici.

Velké úsilí bylo také vyvinuto ve snaze vyzkoušet u rozvinuté infekce virem covidu-19, kde k orgánovému poškození přispívá nepřiměřená aktivace imunitního systému, dostupné imunomodulační léky. V prvních měsících byly velké naděje vkládány (jak již zmíněno výše) do hydroxychlorochinu (event. v kombinaci s azitromycinem), následné studie ale příznivý efekt hydroxychlorochinu neprokázaly, naopak byla akcentována potenciální rizika léčby hydroxychlorochinem, zejména arytmie spojené s prodloužením intervalu QT. Z léků ovlivňujících „cytokinovou bouři“ byly získány největší, ale také poměrně kontroverzní zkušenosti s monoklonální protilátkou proti IL-6 tocilizumabem. Převážně pozitivní výsledky byly také získány s léčbou kortikosteroidy, zejména dexamethasonem. Nejpřesvědčivěji dopadly randomizované kontrolované studie s inhibitorem JAK/Stat baricitinibem (a to i v kombinaci s kortikosteroidy). Ukázalo se, že i u léků potlačujících nepřiměřenou imunitní reakci velice záleží na fázi onemocnění, kdy je tato léčba podávána. Omezený efekt má příliš časná, ale i příliš pozdní léčba. Např. ve studii s baricitinibem se ukázalo, že největší efekt byl zaznamenán u ještě neventilovaných pacientů závislých na kyslíkové terapii (HFNO).

I když někteří pacienti, ale i lékaři, možná očekávali rychlejší vývoj specifické účinné léčby infekce covid-19, je třeba si uvědomit, že byl v této oblasti dosažen během velmi krátké doby velký pokrok a na rozdíl od převážně symptomatické léčby, která musela být v důsledku absence účinných léčebných prostředků aplikována před rokem, máme dnes k dispozici široké spektrum možných intervencí pro různé fáze onemocnění a často jde spíše o to, aby např. i z důvodu pozdního příchodu pacienta do zdravotnického zařízení nebyla některá z dostupných možností (např. podání terapeutického „koktejlu“ monoklonálních protilátek) promeškána.

V současné době je infekce covid-19 v České republice na výrazném ústupu, zřejmě vedle zavedených preventivních opatření zejména v důsledku postupující vakcinace, ale i (v některých případech) subklinického průběhu onemocnění covid-19 u relativně významné části naší populace. Pokud tedy nedojde k šíření některé z variant rezistentních na vakcíny a podávané monoklonální protilátky, mohli bychom se další vlně infekce covid-19 úspěšně vyhnout. Ale i v případě nové vlny infekce novými variantami budeme jistě vzhledem k získaným zkušenostem a rozšiřujícím se terapeutickým možnostem lépe připraveni, než tomu bylo např. na podzim loňského roku.

LITERATURA

1. Andrade BS, de Souza Rangel F, Oliveira Santos NO et al. Repurposing Approved Drugs for Guiding COVID-19 Prophylaxis: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2020; 11: 590598.
2. Atzeni F, Masala IF, Rodríguez-Carrio J et al. The Rheumatology Drugs for COVID-19 Management: Which and When? *J Clin Med* 2021; 10: 783.
3. Borbone N, Piccialli G, Roviello GN et al. Nucleoside Analogs and Nucleoside Precursors as Drugs in the Fight against SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses. *Molecules* 2021; 26: 986.
4. Santos J, Brierley S, Gandhi MJ et al. Repurposing Therapeutics for Potential Treatment of SARS-CoV-2: A Review. *Viruses* 2020; 12: 705.

prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.,

editor hlavního tématu

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

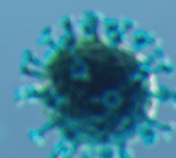
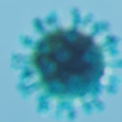
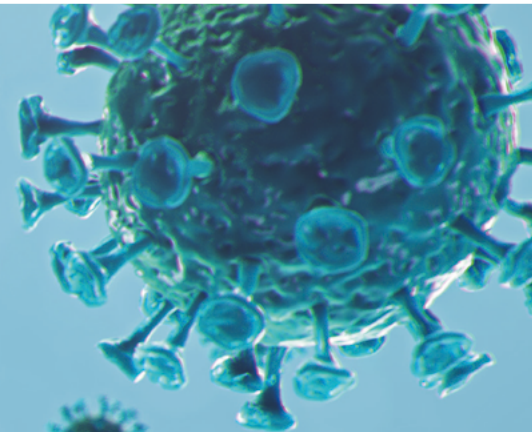
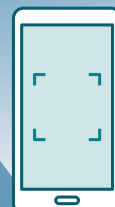
PharmDr. Jan Hartinger, Ph.D.,

Oddělení klinické farmakologie a farmacie VFN, Praha

Recenzované články na téma **covid-19**,

→ které vycházejí v našich odborných časopisech,
najdete v plném znění na
www.solen-covid.cz

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 erdosteín společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s covid-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteínu / Suplementácia vitamínu D ako dôležitý faktor v prevencii a liečbe ochorenia covid-19: aké máme dôkazy? / Akutní infekce, žilní trombóza a doporučená trombo profylaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ



Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Použití léků vyvinutých pro jiné indikace v léčbě infekce covid-19

Use of drugs developed for other indications in treating Covid-19 infection

Vladimír Tesař - - - - - 191

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Cílené a biologické léky v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

Targeted and biological drugs in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

Karel Pavelka - - - - - 195

Léčba střevních zánětů ve 21. století – individualizovaná terapie a telemedicína

Treating inflammatory bowel diseases in the 21st century: individualized therapy and telemedicine

Milan Lukáš - - - - - 201

Biologická léčba dyslipidemií

Biologic therapy for dyslipidemia

David Karásek - - - - - 206

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Sledování dynamiky klinických a laboratorních markerů chronického srdečního selhání při 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem

Monitoring the dynamics of clinical and laboratory markers of chronic heart failure during 12 months of sacubitril/valsartan treatment

Jana Čepelová, Marek Malý, Josef Daněk, Martin Malý - - - - - 212



Hodnocení validity metody palcového tlaku u diabetiků – průběžné výsledky

Assessment of toe brachial index validity in diabetic patients – interim results

Ondřej Machaczka, Miroslav Homza, Petra Macounová, Martina Kovalová, Jana Janoutová, Vladimír Janout

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Význam a úspěšnost léčby hypertenze nejen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Importance and efficiency of blood pressure control not only in type 2 diabetes patients

Veronika Vejtasová, Jana Urbanová, Ludmila Brunerová, Michala Lustigová, Michael Jenšovský,

Barbora Prýmková, Sabina Pálová, Jan Brož - - - - - 218

Obrovskobuněčná arteriitida: kontroverzní otázky

Giant cell arteritis: controversial issues

Štefan Alušik - - - - - 224



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



Chronická obstrukční plicní nemoc – diagnóza a léčba stabilní fáze onemocnění; personalizovaný přístup k léčbě s využitím fenotypických rysů nemoci**Souhrn pozičního dokumentu České pneumologické a ftizeologické společnosti 2020–2021**

Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment of stable phase of disease; personalized treatment approach using phenotype features of the disease

Summary of the 2020–2021 Czech Pneumological and Phthiseological Society position paper

Kristián Brat, Jaromír Zatloukal, Kateřina Neumannová, Eva Voláková, Ondřej Kudela, Michal Kopecký, Marek Plutinský, Vladimír Koblížek - - - - - 230

Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatického systému

Lymphangiomas - a rare generalized disease of the lymphatic system

Zdeněk Král, Marta Krejčí, Ivana Červinková, Luděk Pour, Martin Štork, Martin Krejčí, Viera Sandecká, Zdeněk Adam

Aortální stenóza a dysfunkce pravej komory

Aortic stenosis and right ventricular dysfunction

Pavol Fülöp, Marianna Dvorožňáková, Gabriel Valočik

Perkutánní intervence chronického uzávěru koronární tepny – komu, kdy a proč

Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion – to whom, when and why

Roman Štípal, Martin Poloczek, Marek Sůva, Petr Kala

KAZUISTIKY / CASE REPORTS**Thymom – onemocnění mnoha tváří**

Thymoma – disease of many faces

Kateřina Pokorná, Vladimír Kojecský - - - - - 240

Pancytopenie jako hlavní projev nákazy lidským virem imunodeficiency ve stadiu AIDS

Pancytopenia as the main manifestation of human immunodeficiency virus infection in the AIDS stage

Pavel Polák, Leoš Křen, Jana Lindušková, Andrea Pavlíková, Michal Doubek, Markéta Šejnohová, Miroslav Penka

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE**Efektivní komunikace lékař – pacient při časně intervenci hypertenze a dyslipidemie**

An effective communication between the physician and the patient in an early intervention of hypertension and dyslipidemia

Barbora Nussbaumerová - - - - - 244

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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

Cílené a biologické léky v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění

Karel Pavelka

Revmatologický ústav, Praha

Cílem přehledové práce je poskytnout přehled o současně v Česku registrovaných biologických a cílených lécích pro léčbu zánětlivých revmatických onemocnění. Konkrétně je podán přehled o léčbě revmatoidní artritidy (RA), ankylozující spondylitidy (AS) a psoriatické artritidy (PsA).

V indikaci RA je v současné době registrováno 5 anti TNF léků a dále 4 biologické léky s jiným mechanismem účinku (abatacept, rituximab, 2 IL-6 inhibitory). V posledních 2 letech pak vstoupily do klinické praxe léčby RA inhibitory januskináz (JAK), konkrétně tofacitinib, baricitinib, upadacitinib a filgotinib. Jde o malé molekuly nebiologického původu, které vstupují do buňky a blokuji signální transdukcii. Indikací k biologické či cílené léčbě RA je selhání konvenční léčby a minimálně střední či vysoká aktivita RA. Pro léčbu spondyloartritidy je indikováno 5 anti TNF preparátů. Mají prokazatelně stejnou účinnost s výjimkou etanerceptu, který není účinný na současně přítomný idiopatický střevní zánět. Nově byly zavedeny do léčby axiální spondyloartritidy inhibitory IL-17 secukinumab a ixekizumab. Jejich účinnost na pohybový systém je podobná jako anti TNF, jsou účinnější v léčbě psoriázy. Pro léčbu psoriatické artritidy byly zavedeny inhibitory TNF, dále pak léky modulující osu 12/23 (IL-12/23) a inhibitory interleukinu 17. Dále se při léčbě PsA používají cílené syntetické léky, a to inhibitor fosfodiesterázy 4 – apremilast, který má ale slabší účinnost, a nově se zavádí inhibitor JAK1-3 tofacitinib.

Jednotlivé kapitoly jsou doplněny o základní bezpečnostní rizika těchto léků a principy monitorování bezpečnosti léčby.

Klíčová slova: cílená a biologická léčba, ankylozující spondylitida, revmatoidní artritida, psoriatická artritida, inhibitory JAK.

Targeted and biological drugs in the treatment of inflammatory rheumatic diseases

The aim of the review article is to provide an overview of biological and targeted drugs currently registered in the Czech Republic for the treatment of inflammatory rheumatic diseases. Specifically, the review deals with the treatment of rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS), and psoriatic arthritis (PsA).

Five anti-TNF drugs as well as four biological drugs with a different mechanism of action (abatacept, rituximab, and two IL-6 inhibitors) are currently registered for the treatment of RA. In the past two years, Janus kinase (JAK) inhibitors have been introduced in the clinical management of RA, namely tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib. They are small molecules of non-biological origin which enter the cell and inhibit signal transduction. Biological or targeted therapy of RA is indicated in the case of failure of conventional treatment and when there is at least moderate or high RA activity.

Five anti-TNF drugs are indicated in the treatment of spondyloarthritides. They have been shown to be equally effective except for etanercept which is not effective for a coexisting inflammatory bowel disease. Recently, the IL-17 inhibitors secukinumab and ixekizumab have been introduced in the treatment of axial spondyloarthritis. Their efficacy on the locomotor system is similar to that of anti-TNF, but they are more effective in treating psoriasis.

In the treatment of psoriatic arthritis, TNF inhibitors as well as IL-12/23 axis modulators and interleukin-17 inhibitors have been introduced. Furthermore, targeted synthetic drugs are used in the treatment of PsA, namely the phosphodiesterase-4 inhibitor apremilast, whose efficacy is lower, and the newly introduced JAK1/3 inhibitor tofacitinib.

The individual chapters are complemented by basic safety risks of these drugs and principles of treatment safety monitoring.

Key words: targeted and biological therapy, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, JAK inhibitors.

Obr. 1. Rozdělení registrovaných chorobu-modifikujících léků (DMARD) pro revmatoidní artritidu

Syntetická DMARD		Biologické léky	
Konvenční csDMARD	Cílená tsDMARD	Originální boDMARD	Biosimilární bsDMARD
např. methotrexát, leflunomid, sulfasalazin, hydroxychlorochin	tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib	Inhibitory TNFα: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab S jiným mechanismem účinku: rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra, sarilumab	etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab

TNFα: tumor nekrotizující faktor alfa

Vysvětlení zkratk vycházejících z anglické nomenklatury: DMARD – disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARD – conventional synthetic DMARD, tsDMARD – targeted synthetic DMARD, boDMARD – biological original DMARD, bsDMARD – biosimilar DMARD.

Upraveno podle: Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 3–5.

Úvod

Základním pilířem léčby zánětlivých revmatických onemocnění se staly tzv. chorobu modifikující léky, které jsou českým překladem anglického disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). České zkratky se příliš neujaly, a proto se rozšířila zkratka DMARDs. Podle původu se DMARDs dělí na biologická (bDMARDs) a na syntetická DMARDs. Aby se rozlišily starší necílené preparáty, jako je např. methotrexát (MTX), od nových cílených, jako jsou např. inhibitory Janusových kináz, vytvořily se kategorie konvenčních (conventional) DMARDs pod zkratkou csDMARDs a cílených/targeted DMARDs pod zkratkou tsDMARDs (Obr. 1). Tento úvod jsem zařadil také proto, protože v nomenklatuře vidíme někdy rozdíly v literatuře onkologické a revmatologické. V onkologii se totiž často používá výraz cílená biologická léčba, protože každá biologická léčba cílí na určitý cíl (buňku, receptor, cytokin). Stejně platí i pro některé malé molekuly používané v revmatologii, které však nejsou biologického původu, ale vznikly chemickou syntézou.

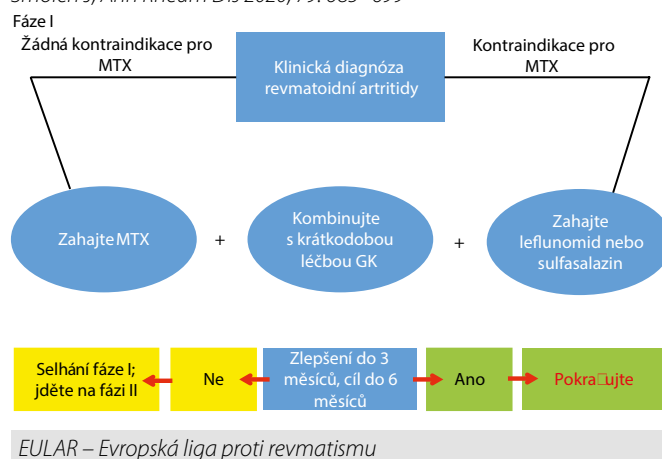
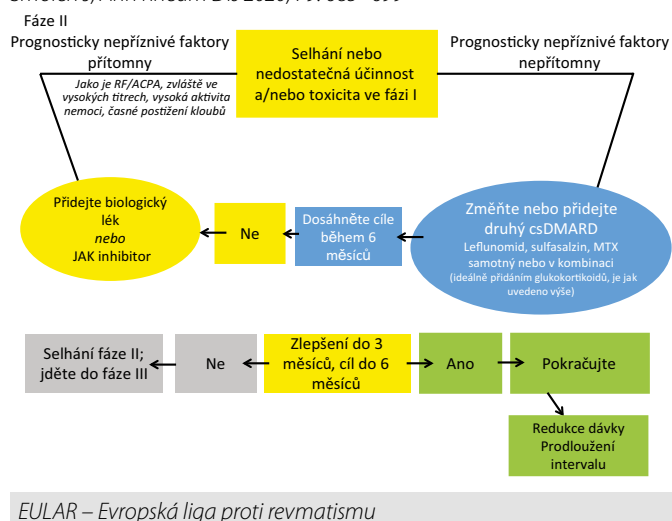
V další části textu by bylo možné pokračovat podle jednotlivých preparátů nebo podle jednotlivých diagnóz. Zvolil jsem nakonec druhou variantu, která je pro tento typ publikace a předpokládanou čtenářskou obec asi vhodnější.

Revmatoidní artritida

Účinnost biologických léků

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastějším zánětlivým revmatickým onemocněním, které postihuje asi 1 % populace a je zatížena vysokou morbiditou, disabilitou, zhoršením kvality života, ale i zkrácením střední délky života (1). Většinou má progresivní charakter a pacienti jsou léčeni kombinací léků, kam řadíme glukokortikoidy, csDMARDs, bDMARDs nebo tsDMARDs, nesteroidními antirevmatiky a dalšími pomocnými léky, jako jsou analgetika, antidepressiva, antiporotika a inhibitory protonové pumpy. Základním pilířem léčby jsou však DMARDs. Tato by se měla podávat u všech aktivních forem RA, časně, dlouhodobě a v kombinacích. Lékem první volby je stále MTX (2). Pokud není v prvním kroku léčby vhodný, je možné použít jiná csDMARDs (sulfasalazin, leflunomid, antimalarika).

Podle Doporučení EULAR (3) i České revmatologické společnosti (ČRS) (4) se doporučuje v prvním kroku kombinovat metotrexát s glukokortikoidy (obrázek 2a, b, c). Strategie léčby by se měla řídit konceptem Léčba k cíli (5), tzn. dosáhnout určitého cíle léčby nejpozději po 6

Obr. 2a. EULAR doporučený algoritmus léčby revmatoidní artritidy 2016 Smolen J, *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–699**Obr. 2b.** EULAR doporučený algoritmus léčby revmatoidní artritidy 2016 Smolen J, *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 685–699

měsících, přičemž patrné zlepšení by mělo být již po 3 měsících léčby. Pokud není cíle dosaženo a jsou přítomny rizikové faktory ve smyslu rychlejší progresse onemocnění, měla by být aplikována biologická nebo cílená léčba. V dnes již historických doporučeních byla uváděna jako prahová hodnota pro biologickou léčbu hodnota DAS 28 > 5,1, později se ukázalo, že je nutné léčit již pacienty se střední aktivitou, tzn. s hodnotou DAS 28 v rozmezí 3,2–5,1. Důvodů je více. Bylo totiž prokázáno, že pacienti s dlouhodobou střední aktivitou onemocnění nadále progredují a zhoršují se i funkčně. Druhým argumentem je

i fakt, že u pacientů se střední aktivitou se častěji dosáhne cíle léčby, tzn. stavu nízké aktivity nebo remise, jak potvrzují i naše poslední výsledky z národního registru biologické léčby ATTRA (6). Anti TNF léky působí rychle, robustně a dlouhodobě. Kromě symptomatického účinku, tzn. potlačení bolesti a ztuhlosti, zlepšují i funkci, kvalitu života a zpomalují rentgenovou progresi onemocnění (7). Lékem první volby zatím v oblasti biologických DMARDs zůstávají anti TNF preparáty a preparáty s jiným mechanismem účinku (rituximab, IL-6 inhibitory, abatacept) zůstávají léky druhé volby po selhání anti TNF. Výjimkou jsou situace, kdy je anti TNF nevhodný a kdy je možné použít lék druhé linie již v linii první (příkladem je situace, kdy má pacient lymfom v anamnéze a je vhodnější aplikovat rituximab). Dlouhodobého dobrého efektu je dosaženo asi u 70 % pacientů, ale u 30 % není dosaženo cíle léčby a mluvíme o tzv. „selhání“. Toto selhání je buď primární, tzn. že není vůbec dosaženo cíle léčby, anebo je sekundární, kdy je sice cíle léčby dosaženo, ale tento efekt je pak ztracen. Důvodů může být více, ale jedním z nich je i tvorba protilátek proti léku, jinými slovy imunogenicita preparátu. Při selhání léčby je vhodné změnit biologický lék a pro tuto změnu se používá v anglické literatuře a stále častěji i v české výraz switch. Zatím nebylo jednoznačně prokázáno, jestli je účinnější switchovat na bDMARDs se stejným mechanismem účinku, nebo s jiným mechanismem účinku (například po selhání anti TNF použít IL-6 inhibitor). Jinou otázkou strategie biologické léčby je otázka, jak postupovat u pacientů, u kterých je dosaženo trvalé remise či stavu nízké aktivity. Výrazem trvalé se myslí nejméně 6 měsíců léčby a nízká aktivita nejméně při dvou vyšetřeních v intervalu 3 měsíců. Při vysazení biologické léčby dochází velmi často ke vzplanutí aktivity, a proto se příliš nedoporučuje. Výhodnější strategií je asi detrakce dávek, čímž myslíme snížení dávky či prodloužení intervalu biologické léčby. Nejméně u poloviny pacientů je možné v této strategii dlouhodobě pokračovat a vede to ke značnému ušetření nákladů, jak například prokázal J. Závada ve své studii z národního registru ATTRA (8). Biologická léčba by měla být vždy, pokud je to možné, podávána v kombinaci s MTX, a u některých preparátů je to dokonce povinnost (infliximab, rituximab, abatacept). Nicméně zkušenosti z evropských registrů ukazují, že asi 1/3 pacientů je na vynucené monoterapii. Určitá data ze studií signalizují, že v případě monoterapie je výhodnější používat inhibitory IL-6 než anti TNF preparáty (9).

Bezpečnost biologických léků

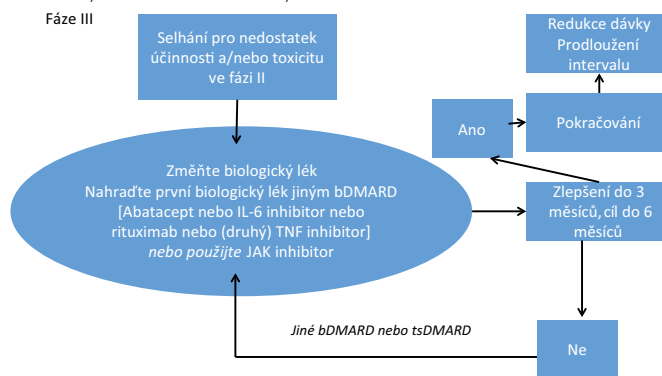
Dvacetiletá zkušenost s biologickými léky již přinesla dostatek bezpečnostních dat. Zatímco zlatým standardem pro průkaz účinnosti biologických léků zůstávají randomizované, placebem kontrolované studie, v oblasti bezpečnosti jsou to pak navíc data z dlouhodobých extenzí těchto studií a především data z registrů, která odrážejí zkušenosti z běžné klinické praxe i neselektované populace.

Biosimilární léky prokázaly v přímých srovnávacích studiích s originálními preparáty stejnou účinnost i stejné bezpečnostní ukazatele.

Bezpečnost anti TNF preparátů

Globálně lze říci, že anti TNF preparáty jsou relativně bezpečné a poměr účinnost/riziko je vysoce kladný. Nicméně se mohou zřídka

Obr. 2c. EULAR doporučený algoritmus léčby revmatoidní artritidy 2016
Smolen J, Ann Rheum Dis 2020; 79: 685–699



EULAR – Evropská liga proti revmatismu

vyskytnout i závažné nežádoucí účinky. Nejdůležitější potenciální rizika při anti-TNF léčbě zahrnují infekce, malignity, infuzní reakce nebo reakce v místě vpichu, neurologické projevy, indukovaná autoimunitní onemocnění, kardiovaskulární nežádoucí účinky, hematologické projevy a kožní reakce, plicní, případně další komplikace.

Nejčastější je výskyt nezávažných infekcí. Závažné infekce se vyskytují ve 2–4 % a jsou jen mírně častější než u pacientů s RA neléčených anti TNF preparáty. Častější závažné infekce jsou na kůži, měkkých tkáních a kloubech. Obecně je zvýšená tendence ke granulomatózním infekcím, jako je tuberkulóza, listerióza a nokardióza. Anti TNF léčba je spojena s vyšším výskytem tuberkulózy, který se ale velmi liší podle epidemiologické situace v jednotlivých státech. Riziko tuberkulózy je vyšší po monoklonálních protilátkách proti anti TNF než po etanerceptu (10). Riziko vzniku tuberkulózy (ať již reaktivace starého procesu, nebo vznik nové) se podstatně snížilo skrínováním na latentní tuberkulózu. Mírně může být také zvýšena frekvence infekce herpes zoster a pravděpodobná je zvýšená frekvence chronické infekce hepatitidou B. Proto se doporučuje před zahájením léčby vyšetření k vyloučení virové hepatitidy. Nejúčinnější prevencí infekce je očkování a pacientům se doporučuje před zahájením biologické léčby očkování proti pneumokoku, chřipce a u rizikových pacientů proti hepatitidě.

Infuzní a injekční reakce jsou asociovány s imunogenicitou preparátu. Lokální reakce jsou vzácné a většinou nevedou k nutnosti přerušit léčbu. Závažnější infuzní reakce při aplikaci infliximabu se vyskytují v méně než 1 % případů, ale je nutné být na ně připraveni.

Ani dlouhodobá zkušenost z registrů nepotvrdila vyšší výskyt lymfomů ani vyšší výskyt solidních nádorů. Mírně zvýšený je pouze výskyt melanomových a nemelanomových kožních nádorů (11).

Při léčbě anti TNF preparáty mohou vznikat i autoimunitní komplikace a někdy i onemocnění, z nichž nejčastější je léky indukovaný lupus, ale jde o velmi vzácný výskyt, většinou bez závažnější orgánové manifestace (12). Vyskytovat se může i psoriáza.

Výskyt demyelinizačních onemocnění je velmi vzácný, ale existující demyelinizační onemocnění je kontraindikací k zahájení léčby. Diskutována je i kardiovaskulární bezpečnost anti TNF preparátů.

Anti TNF léky mohou zhoršovat kardiální selhávání, a proto jsou kontraindikovány u pacientů s NYHA 3 a 4. Na druhé straně při úspěšné

léčbě anti TNF preparáty a snížení aktivity nemoci pravděpodobně dochází ke snížení kardiovaskulárního rizika (infarktu a ischemické choroby srdeční) (13).

Bezpečnost léčby rituximabem

Bezpečnostní profil rituximabu je podobný jako u anti TNF s některými odlišnostmi. Relativně častější jsou infuzní reakce, které se mohou vyskytnout až u 30 % pacientů při prvním podání, jsou však většinou nezávažné, i když zřídka se vyskytují i těžší reakce. Výskyt závažných infekcí po rituximabu je stejný nebo mírně vyšší jako po anti TNF preparátech. Stále je diskutován výskyt infekcí v kontextu dlouho trvající deplece B buněk a imunoglobulinu IgM a IgG. Monitorování hladin imunoglobulinů je stále doporučováno. Není žádná evidence o tom, že by rituximab zvyšoval riziko malignit, a proto se často používá u pacientů s malignitami v anamnéze, kde je anti TNF léčba nevhodná. Byly také popsány případy progresivní multifokální leukoencefalopatie, ale vzácně u pacientů s revmatoidní artritidou, častěji u pacientů onkologické indikace nebo SLE. Rituximab také snižuje účinnost očkování.

Bezpečnost tocilizumabu

Tocilizumab se zpočátku podával převážně v infuzích, vyskytovaly se infuzní reakce. V současné době má většina pacientů subkutánní podávání, kde se mohou občas vyskytnout lokální bolestivé reakce. Tocilizumab může vyvolávat hepatopatie. Byly také popsány perforace střeva při divertikulitidě a divertikulóza je kontraindikací léčby tocilizumabem. Při aplikaci tocilizumabu také dochází ke změnám lipidového spektra a zvýšení celkového cholesterolu, HDL cholesterolu, LDL cholesterolu a triacylglycerolu, přičemž výskyt ve studiích byl 15–24 %. Část pacientů musí být léčena statiny. Prospektivní studie ENTRACTE však zvýšený výskyt kardiovaskulárních komplikací léčby oproti anti TNF léčbě neprokázala (14).

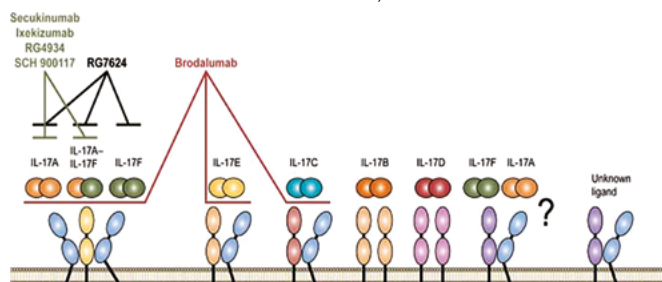
Bezpečnost abataceptu

Abatacept byl rovněž zpočátku aplikován intravenózně a v pozdější době subkutánně, takže lokální reakce jsou možné. Nebyl zaznamenán vyšší výskyt malignit. Některé studie z registrů ukazují mírně snížené riziko závažných infekcí, a proto je abatacept doporučován u pacientů, kteří prodělali závažnou infekci v první linii biologické léčby.

JAK inhibitory

JAK inhibitory vstupují do cytoplazmy buněk a inhibují signální transdukcii (Obr. 3). Různé cytokiny se váží na receptory na povrchu buněk a aktivují různé signální dráhy. V patofyziologii RA se uplatňuje celá řada prozánětlivých cytokinů včetně TNF alfa IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, IL-32, IL-33 a GM-CSF, které fungují tak, že po vazbě na receptor buňky aktivují jeden enzym z rodiny tyrozinkináz JAK 1, JAK 2, JAK 3 a TYK 2. Tyto pak aktivují molekuly STAT, které pak stimulují sekreci genové exprese v jádře. V současné době jsou již v klinické praxi uvedeny 4 inhibitory januskináz nazývané také JAK inhibitory. Někdy se člení na JAK inhibitory první generace, mezi které patří inhibitory JAK 1–3 tofacitinib (15), inhibitor JAK1, JAK 2 baricitinib

Obr. 3. Biologie a mechanismus účinku IL-17 inhibitorů
Podle Patel DD et al. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: iii116–123



- 6 cytokinů IL-17 rodiny: IL-17 A-F
- klinicky významné: IL-17 A a IL-17F
- IL-17F má menší prozánětlivou a destruktivní aktivitu, oba mají ekvivalentní roli v obranyschopnosti proti extracelulárním infekcím
- IL-17 A a IL-17F: homodimery
- IL-17A/F heterodimer

(16), a dále inhibitory druhé generace, které selektivně inhibují JAK 1, tzn. upadacitinib (17) a filgotinib (18). JAK inhibitory prokázaly velmi dobrou účinnost u celého spektra pacientů s revmatoidní artritidou, tzn. MTX naivních, MTX selhávajících i TNF selhávajících. V komparativních studiích byl tofacitinib (19) a filgotinib (20) nejméně tak účinný jako adalimumab, baricitinib (21) a upadacitinib (22) pak účinnější. Kromě symptomatického účinku také výrazně zpomalují strukturální progresi revmatoidní artritidy.

Postavení JAK inhibitorů v algoritmu léčby RA

Z výše uvedených srovnávacích studií vyplývá, že JAK inhibitory jsou nejméně tak účinné nebo dokonce účinnější než anti TNF léky. V nových Doporučeních EULAR (3) jsou proto kladeny na úroveň biologických léků v první linii biologické či cílené léčby. Zvláště jsou vhodné pro pacienty s vynucenou monoterapií (většinou nesnášenlivostí MTX). Výhodou může být i perorální aplikace, což je důležité zvláště v době covid krize, protože JAK inhibitory lze, na rozdíl od biologických léků, poslat e-receptem. Nevýhody JAK inhibitorů mohou spočívat ve faktu, že je zatím méně dlouhodobých bezpečnostních dat. Problémem může být i vyšší cena.

Bezpečnost JAK inhibitorů

Dosavadní výsledky ukazují, že bezpečnost JAK inhibitorů je srovnatelná s biologickými DMARDs. Frekvence infekcí a závažných infekcí je obdobná. Výjimku představují častější infekce herpes zoster (23). Toto nebezpečí je především u starších pacientů a u pacientů s asijským původem. Některé studie prokázaly zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicního embolismu a tyto preparáty mají upozornění na riziko u starších pacientů (24). Z laboratorních rizik je nutné upozornit na možné zvýšení lipidů v séru. Určitá opatrnost je doporučena u i pacientů s divertikulózou (25). Nebyl zjištěn zvýšený výskyt nádorů.

Axiální spondyloartritidy

Anti TNF preparáty

Podle nových Doporučení pro klasifikaci spondyloartritid dělíme tato onemocnění na formu axiální, kam řadíme formu ankylozující

spondylitidy (AS) a tzv. non-radiografické axiální spondyloartritidy, a na formu převážně periferní, kam patří reaktivní artritida (ReA) a psoriatická artritida (PsA) (26). Na rozdíl od RA je většina tzv. csDMARDs u ax SpA neúčinných, a to včetně metotrexátu (MTX). Určitá evidence je pouze u efektu sulfasalazinu u forem axiálních, které mají částečně i periferní artritidu (27). Neúčinné jsou rovněž systémově podávané glukokortikoidy, které se uplatňují pouze v léčbě lokální.

Proto zavedení anti TNF preparátů do léčby AS v roce 2003 znamenalo revoluci v léčbě tohoto onemocnění (28). Efekt anti TNF léčby u AS je rychlý, robustní a pokrývá celé široké spektrum manifestace AS, tzn. jak symptomy axiální (bolesti v zádech), tak periferní (artritida, enteazitida, daktilitida) i extraartikulární manifestace (idiopatické střevní záněty, psoriáza a uveitida). Účinnost anti TNF preparátů u AS je obdobná, s výjimkou etanerceptu, který není účinný u pacientů s AS a idiopatickým střevním zánětem. Novější studie prokázaly stejně dobrou účinnost anti TNF preparátů u forem radiografických (AS) a tzv. non-radiografických (29). Při léčbě anti TNF preparáty však vznikají i určité problémy. Část pacientů (kolem 30%) selhává na léčbě a není dosaženo cíle, proto se hledaly i biologické léky s jiným mechanismem účinku a šlo vesměs o preparáty, které byly primárně zkoušeny u revmatoidní artritidy. Všechny studie však byly negativní a žádný z nich se u spondyloartritid neuplatnil (IL-1, IL-6 inhibitory, rituximab, abatacept).

Inhibitory IL-17

Prvními biologickými léky s jiným mechanismem účinku, které prokázaly účinnost u spondyloartritid, byly až inhibitory IL-17 (30) (Obr. 3).

Naše znalosti o důležitosti osy IL-17 / IL-23 se zvýšily po získání experimentálních dat o tom, že hraje klíčovou roli u SpA. Secukinumab je plně humánní, monoklonální protilátka, která blokuje membránově vázaný i volný cytokin IL-17A. Secukinumab je k dispozici ve formě intravenózní nebo subkutánní. Postupem času převládla jednoznačně forma subkutánní. Podává se v týdenních intervalech subkutánně v dávce 150 mg první měsíc v tzv. indukční fázi a v udržovací fázi potom 1x měsíčně. Prokázal výbornou klinickou účinnost na axiální i periferní projevy ax SpA (31). Kromě klinické účinnosti bylo zjištěno i zpomalení strukturální progresu AS (32). Zatím nebyl prokázán příznivý vliv na ovlivnění idiopatických střevních zánětů a dokonce někdy může docházet k jejich zhoršení. Naopak je velmi účinný na psoriázu, a proto je s výhodou podáván u pacientů se spondyloartritidou a psoriázou. Kromě ankylozující spondylitidy byl secukinumab úspěšně aplikován ve dvojslepé studii v léčbě tzv. non-radiografické axiální SpA.

Ixekizumab je monoklonální, humánní protilátka IgG4, která blokuje IL-17A s vysokou vazebnou kapacitou. Inhibice IL-17 ixekizumabem účinně blokuje artritidu, enteazitidu, inhibuje degradaci kloubní chrupavky a subchondrální kosti a potenciálně inhibuje i ektopickou kostní formaci. Ixekizumab byl zkoušen ve třech randomizovaných, kontrolovaných studiích, a to u pacientů s ankylozující spondylitidou naivních na biologickou léčbu (33), pacientů se selháním anti TNF (34) a pacientů s non-radiografickou SpA (35).

Bezpečnost léčby IL-17 inhibitory

Bezpečnost léčby je obdobná jiným biologickým lékům. Některé studie zjistily vyšší výskyt kandidové infekce. Většina z nich byla mírné nebo středně závažných. Byly také zaznamenány exacerbace idiopatických střevních zánětů. Může se také vyskytnout neutropenie.

Strategie léčby biologickými preparáty u axiálních spondyloartritid

K biologické léčbě jsou indikováni pacienti, u kterých dochází k selhání konvenční léčby a kteří mají aktivní onemocnění (Obr. 4). Při volbě prvního biologického léku je možné zvolit buď anti TNF, nebo IL-17 inhibitor. Jelikož nebyly provedeny srovnávací studie, je nutné považovat oba preparáty za rovnocenné. U pacientů s idiopatickými střevními záněty jsou IL-17 inhibitory nevhodné, naopak u pacientů s psoriázou jsou výhodnější IL-17 inhibitory. Po selhání první biologické léčby je vhodné podat v druhé linii druhý biologický lék, přičemž zatím není prokázáno, zdali to má být biologický lék se stejným či jiným mechanismem účinku. I když v teoretické rovině by bylo možné předpokládat výhodnější změnu biologického léku s jiným mechanismem účinku.

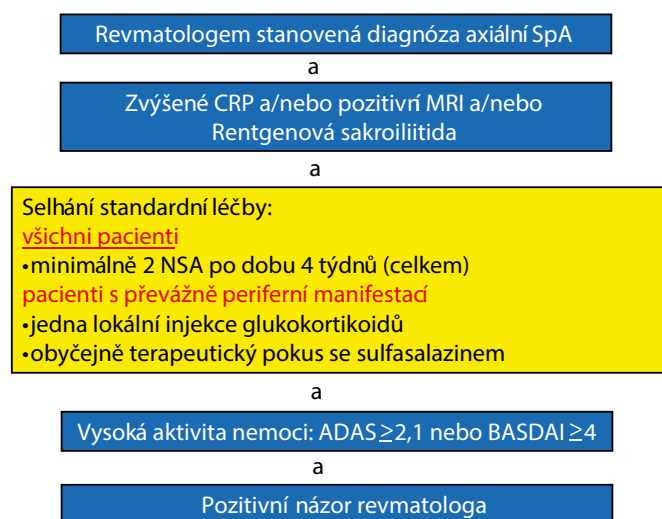
Psoriatická artritida

Psoriatická artritida (PsA) je chronické, zánětlivé, muskuloskeletální onemocnění asociované s kožní psoriázou. Zahrnuje různé formy od mírných, nedestruktivních, oligoartriálních až po závažné mutující artritidy vedoucí k invaliditě. Výskyt artritidy u pacientů s psoriázou kolísá od 10 % od 42 %, nejčastěji kolem 30 %. Ke klasifikaci a diagnostice PsA se nejčastěji používají kritéria CASPAR (36). Podobně jako další spondyloartritidy má i PsA přítomné časté komorbidity, jako je akutní přední uveitida, idiopatický střevní zánět a častější kardiovaskulární komplikace.

Terapie psoriatické artritidy konvenčními léky

K léčbě psoriatické artritidy se používají nesteroidní antirevmatika, glukokortikoidy, csDMARDs, bDMARDs a tsDMARDs. Mezi konvenční,

Obr. 4. ASAS/EULAR Doporučení pro bDMARD u ax SpA
Van der Heijde D et al. Ann Rheum Dis 2017; 0: 1–14



syntetické, chorobu modifikující léky csDMARDs, které se používají k léčbě PsA, řadíme sulfasalazin, metotrexát a leflunomid. U žádného z uvedených farmak, ale nebyla prokázána možnost zpomalit nebo dokonce zastavit rentgenovou progresi. Podobně u nich nebyla prokázána schopnost ovlivnit entezitidy a axiální syndrom, daktylitidy jen částečně. U všech je třeba zohlednit jejich toxicitu.

Terapie psoriatické artritidy biologickými léky

Biologická léčba psoriatické artritidy bDMARDs zahrnuje především inhibitory TNF, modulaci interleukinu 12/23 (IL-12/23) a inhibitory interleukinu 17 (IL-17i) (Obr. 5).

Anti TNF léčba je indikována v případě selhání léčby nižších úrovní, tedy z pravidla konvenčními syntetickými DMARDs v průběhu 3–6 měsíců. Selháním léčby se rozumí nedosažení léčebného cíle, tzn. remise nebo stavu minimální aktivity. Anti TNF jsou účinné i u entezitid a daktylitid (37). Vzhledem k tomu, že chybí doklady o účinnosti csDMARDs u pacientů s tímto typem postižení, může být léčba anti TNF indikována i bez předchozího léčebného pokusu csDMARDs. Na rozdíl od situace u revmatoidní artritidy nejsou žádné doklady o vyšší účinnosti TNF inhibitorů v kombinaci s csDMARDs ve srovnání s TNF v monoterapii. Je tedy otázkou, jak postupovat u pacientů se selháním metotrexátu, zda biologický lék přidat nebo léčbu metotrexátem ukončit a dále postupovat v monoterapii. Přesto, že není doklad o vyšší účinnosti kombinace než monoterapie anti TNF, některé studie ukazují lepší retenci na léku v kombinaci (38).

Modulace interleukinu 12/23

Nadměrná produkce IL-23 je jedním z důležitých patogenetických mechanismů v celé skupině SpA a současně je známa vyšší senzitivita na jeho působení u psoriázy, ale také u AS i u idiopatických střežních zánětů. Dosud jediným preparátem v této skupině je ustekinumab (39).

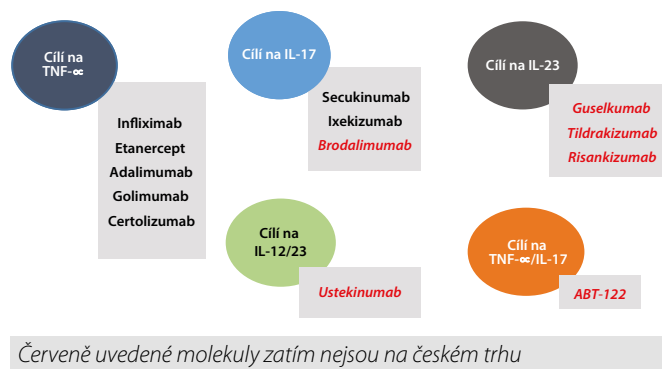
Ustekinumab

Ustekinumab je plně humánní monoklonální protilátka IgG1k se specifickou afinitou k podjednotce p40 cytokinů IL-12 a IL-23, kterým tak brání navázat se na receptory exprimované na povrchu imunitních buněk. Podává se v subkutánních injekcích v dávce 45 mg v týdnu 0 a 4 a následně 45 mg po 12 týdnech (40). Ustekinumab byl zkoušen ve dvou randomizovaných klinických studiích u PsA v PSUMMIT I a PSUMMIT II. Jeho účinnost na PsA se zdá slabší než u anti TNF a v České republice je zatím hrazen pouze v indikaci psoriázy, nikoliv psoriatické artritidy.

IL-17 inhibitory

Interleukin 17 je prozánětlivý cytokin, který hraje významnou roli v patogenezi psoriázy a psoriatické artritidy. Zvýšená exprese IL-17 byla nalezena jak v synovialis kloubu u pacientů s PsA, tak v synoviálních lézích. Secukinumab byl zkoušen ve studiích FUTURE I a FUTURE II a zlepšil všechny domény „psoriatické nemoci“ včetně kožních, kloubních a extraartikulárních manifestací (41, 42). U více než 80 % pacientů nebyla pozorována žádná rentgenová progresse.

Obr. 5. Biologická DMARDs v léčbě psoriatické artritidy
Podle: EMA website. European Public Assessment Reports



Secukinumab byl účinný bez ohledu na současnou léčbu MTX či předchozí léčbu inhibitory TNF. Podává se v dávce 150 mg subkutánně s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2 a 3, následovaná měsíční udržovací dávkou od týdne 4. U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou nebo u pacientů nedostatečně odpovídajících na anti TNF (IR) je doporučená dávka 300 mg se stejným schématem. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg.

Druhým IL-17 inhibitorem registrovaným v indikaci PsA je ixekizumab, což je humanizovaná monoklonální protilátka IL-17. Je vysoce účinný u psoriázy, kde 30–50 % pacientů dosáhne úplného vymizení psoriázy (PASI 100). Výsledky ukazují na dobrou účinnost i u psoriatické artritidy, entezitid a daktylitid (43). Ve srovnání s placebem signifikantně zpomaluje rentgenovou progresi. Podává se v iniciální dávce 160 mg s.c. a dále 80 mg po 4 týdnech. V přímé srovnávací studii proti adalimumabu byl při hodnocení komplexního ukazatele ACR 50 a PASI 100 účinnější než adalimumab (44).

Cílené syntetické chorobu modifikující léky

Apremilast je specifický inhibitor fosfodiesterázy 4, který modeluje expresi prozánětlivých cytokinů prostřednictvím zvýšené hladiny intracelulárního cAMP s následným snížením hladiny TNF, IL-12 a IL-23. V rámci výzkumného projektu PALACE byl zkoušen celkem ve 4 randomizovaných, kontrolovaných studiích v dávce 2×30 mg denně. Dobrá odpověď byla na kožní postižení a entezitidy, nebyla ale dobrá pro daktylitidy (45). V současné době je považován za lék méně účinný a jen pro středně těžké formy PsA. Nově byl schválen pro léčbu aktivní PsA tofacitinib (aktuálně zatím bez úhrady) v dávce 2×5 mg denně tam, kde nebylo dosaženo dostatečného cíle konvenčními DMARDs nebo kde nebyly tolerovány. Při změně byly prokázány periferní artritidy, entezitidy a daktylitidy. Zároveň došlo k výraznému zlepšení psoriázy. Účinnost byla prokázána až do 30 měsíců podávání (46). Docházelo i ke zpomalení rentgenové progresse. Bezpečnostní profil tofacitinibu u PsA je podobný jako u revmatoidní artritidy (viz výše).

*Práce byla podpořena projektem
Ministerstva zdravotnictví ČR koncepčního rozvoje
výzkumné organizace 00023728 Revmatologický ústav.*

Literatura u autora a na www.casopisvniitnilekarstvi.cz

Léčba střevních zánětů ve 21. století – individualizovaná terapie a telemedicína

Milan Lukáš

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty, Klinické centrum ISCARE, a. s., a 1. LF UK v Praze

Monitorování a léčba pacientů s idiopatickými střevními záněty prodělává od počátku nového století dramatické změny, a to s ohledem na způsob sledování, na určení léčebných cílů a sledování terapeutické odpovědi. Nepochybně větší dostupnost moderní a inovativní konzervativní léčby vyžaduje pečlivou rozvahu při volbě nevhodnějšího preparátu na počátku terapie. Prevalence nemocných s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou postupně narůstá, takže během následujících deseti let se zvětší minimálně o 20–30%. To bude vyžadovat větší nároky na sledování nemocných a také na nový způsob monitorování efektu zavedené léčby. V tomto kontextu se telemedicína jeví jako jeden z nejvýznamnějších a nejperspektivnějších projektů u pacientů s chronickými a zatím nevléčitelnými nemocemi.

Klíčová slova: Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, telemedicína.

Treating inflammatory bowel diseases in the 21st century: individualized therapy and telemedicine

Monitoring and therapy in patients with inflammatory bowel disease have been completely changed with regards of monitoring tools, therapeutic aims and pursuance of therapeutic responses since of beginning this century. Uncomparable higher access to the modern and innovative conservative treatment requires precise consideration how to choose optimal drug at the therapy beginning. Crohn's disease and ulcerative colitis prevalence is stable increasing and within next ten years has been expanded more than 20–30%. Higher IBD prevalence will dictate implementation of new tools for long-term follow up. Telemedicine seems to be the most important project implemented in those patients with chronic and incurable disorders.

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, telemedicine.

V průběhu posledních dvaceti let došlo k významným změnám ve sledování i v léčbě nemocných s idiopatickými střevními záněty (IBD-inflammatory bowel disease), ulcerózní kolitidou a Crohnovou chorobou. Nejeefektivnější terapií je léčba, která není šablonovitě nastavená, ale která je přizpůsobená nejen aktivitě a rozsahu nemoci, ale také jejím vedoucím – fenotypickým projevům. Určující pro výběr terapie je věk pacienta a dosavadní průběh nemoci, odpověď na předcházející léčbu a přítomnost koincidujících chorob. Díky dostupnosti inovativní terapie v běžné klinické praxi se individuální přístup v léčbě stává klinickou naléhavostí. Individuální terapie sice musí rámcově dodržovat standardní schémata, avšak plně zohledňuje klinický stav pacienta. Léčebnou strategií rozumíme celkový přístup k léčbě s ohledem na cíle, které chceme dosáhnout. Léčebnou taktikou chápeme konkrétní léčebný postup v konvenční nebo biologické léčbě. Nejedná se pouze o léčbu medikamentózní,

ale často se také ve stanovené léčebné taktice uplatňuje plánovaná chirurgická intervence.

Prognostická kritéria

Idiopatické střevní záněty jsou značně heterogenní klinické jednotky co do klinických projevů a léčebné odpovědi. Obvykle se zahajuje medikamentózní terapie postupným navyšováním dávek léčiv a také rozšiřováním počtu protizánětlivých léků. Není-li dosažen klinický efekt, pak je zpravidla zahájena biologická terapie. Taková léčebná strategie je tradičně označována jako „step-up“. Diskutuje se o tom, zda zavedení nejeefektivnější léčby hned od stanovení diagnózy IBD změní celý průběh choroby a bude minimalizovat vznik komplikací. Takový přístup je označován jako „top-down“ strategie. Hlavním omezením pro „top-down“ postup je, jak selektovat nevhodnější pacienty, a to hned od stanovení diagnózy, a naopak vyloučit takové nemocné, kteří

ji potřebovat nebudou. Lokalizace Crohnovy nemoci na trávicí trubici se od stanovení diagnózy většinou nemění, kdežto chování choroby se u mnohých pacientů v průběhu doby mění. V době stanovení diagnózy převládá zánětlivá forma nemoci, kdežto po několika letech dominuje forma stenozující nebo perforující. Klinické zkušenosti ukázaly, že začátek choroby v dětském nebo adolescentním věku, extenzivní postižení tenkého střeva, přítomnost peri-análních projevů nemoci a pozitivita protilátek proti některým mikrobiálním antigenům v době diagnózy jsou spojeny s vyšší frekvencí opakovaných hospitalizací a chirurgických intervencí v porovnání s pacienty, kteří tyto fenotypické projevy nevykazují (1, 2).

Pro nemocné s ulcerózní kolitidou se potvrdilo, že lokalizace nemoci se od doby diagnózy mění nejméně u 1/3 nemocných. Více než 30 % nemocných s proktitidou v době diagnózy přejde v dalším průběhu v extenzivní kolitidu. Nepříznivými prognostickými parametry pro ulcerózní kolitidu jsou extenzivní rozsah nemoci, potřeba podávat kortikosteroidy pro vysokou aktivitu zánětu a mladý věk v době diagnózy. Tito nemocní mají horší dlouhodobou prognózu s vyšším rizikem vleklého průběhu nebo nutnosti provedení kolektomie.

Po stanovení diagnózy IBD je vhodné zvážit pravděpodobný další vývoj nemoci a v případě několika negativních klinických prediktorů zvolit neefektivnější terapii. V klinické praxi je v současné době nejvíce preferována tzv. „akcelerovaná step-up“ strategie, která je založena na stratifikaci rizika každého pacienta a následným intenzivním monitorováním léčebné odpovědi. Není-li dostatečná odpověď během 3–4 měsíců od zahájení konvenční léčby, pak by měl být pacient převeden na neúčinnější biologickou terapii (1).

Léčebné cíle

Program STRIDE (Selecting Therapeutic Targets in IBD Patients) se pokusil stanovit nové léčebné cíle léčby u nemocných s IBD. Hlavní cíl léčby je komplexní povahy a zahrnuje nejen klinická hlediska, ale také parametry určené endoskopickým vyšetřením nebo zobrazovacími metodami a případně také laboratorní ukazatele (4).

Hlavním cílem u pacientů s Crohnovou nemocí je normalizace klinických ukazatelů aktivity zánětu, které jsou zpravidla určeny hodnotou symptomového indexu CDAI (< 150) nebo snížením aktivity nejméně o 100 bodů; případně normalizací hodnoty Harvey–Bradshaw indexu (H-B ≤ 4) nebo alespoň snížením celkového skóre o 3 body. Z hlediska pacientových obtíží (PRO-patients reported outcome) se jedná o úpravu bolesti břicha a snížení (normalizaci) počtu stolic. Dalším cílem léčby je považována úprava endoskopického nálezu – slizničního zhojení, za které je považováno zhojení všech vředovitých defektů (6, 7).

U ulcerózní kolitidy je hlavním léčebným cílem normalizace hodnoty tzv. Mayo indexu, který hodnotí frekvenci stolic, krvácení do stolice, bolesti břicha a celkový stav pacienta. Dalším cílem léčby je dosažení úplného endoskopického zhojení sliznice. Z hlediska pacientových obtíží je to úprava hodnoty PRO (patients reported outcome) – které v případě UC znamenají normalizaci počtu stolic a nepřítomnost krve ve stolici. Normalizace histologických změn je novým a relevantním cílem, protože je spojena s dlouhotrvající remisí onemocnění (6, 7).

Léčba k cíli („Treat to target concept; T² – strategie“)

Nejvýznamnější důkaz potvrzující správnost T² strategie přinesl projekt CALM. Cílem studie bylo posoudit podíl nemocných dosahujících slizničního zhojení v týdnu 48 od zahájení terapie adalimumabem. Jednoznačně lepší výsledky byly zjištěny ve skupině nemocných, kteří byli monitorováni komplexně, tj. podle klinických a laboratorních kritérií v porovnání se sledováním pouze klinickým. Celkem 30,3 % nemocných, kteří byli monitorováni pouze klinicky pomocí indexu CDAI, dosáhlo slizničního zhojení v porovnání s 45,9 % pacientů, jejichž odpověď na léčbu byla hodnocena komplexně klinicky a pomocí laboratorních parametrů. Využití biologických ukazatelů v hodnocení aktivity nemoci vedlo u 2/3 pacientů v komplexně sledované skupině k optimalizaci (eskalaci nebo de-eskalaci) léčby. Recentně zveřejněná data dlouhodobého sledování, medián sledování 3 roky, potvrdila, že nemocní, kteří docílí v jednom roce léčby endoskopického zhojení, mají v dalším průběhu významně nižší výskyt závažných komplikací, jako je vznik striktur, píštělí nebo mezenterálních infiltrátů, a nižší nutnost hospitalizací a potřebu chirurgické léčby (5, 8, 9, 10, 11).

Individuální přístup a terapie šitá na míru („Tailored therapy“)

Patofyziologický mechanismus u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy je nejspíše řízena několika odlišnými cestami, které vedou ke stejným fenotypickým projevům těchto nemocí. Ovlivnění pouze jedné patofyziologické dráhy může vést k preferenci jiné, která se do té doby příliš v řízení zánětu neuplatňovala. Jinou příčinou selhání léčby může být pozdní zavedení imunosupresivní a biologické léčby, která působí především na aktivní Th1 populaci lymfocytů, které se uplatňují především v časně fázi nemoci. U déle trvajícího průběhu IBD jsou rozhodující Th2 lymfocyty, které nejsou současnou biologickou léčbou tak významně ovlivněny. Zůstává nezodpovězenou otázkou, zda umíme současnou biologickou terapii správně používat, a to s ohledem na výběr léků a dávkování. Po dvaceti letech užívání infliximabu (anti-TNFa protilátka) v klinické praxi se ukázalo, že metabolismus monoklonálních protilátek je komplexní povahy, je přísně individuální a navíc u konkrétního pacienta se může měnit v průběhu léčby. Z toho vyplývá potřeba nejen individuálního přístupu při výběru léku, ale při dlouhodobém a systematickém sledování pacienta.

Volba biologického preparátu

V současné době nabývá tato otázka velké aktuálnosti. Úvaha o vhodném preparátu je postavena na několika aspektech, z nichž některé jsou také ne-medicínské povahy. Jde především o ekonomickou nákladnost příslušné terapie. Z pochopitelných důvodů se do první linie zařazují léčiva nejlevnější, a teprve při jejich neúčinnosti nebo zvýšenému riziku vedlejších a nežádoucích účinků přicházejí na řadu léky nákladnější. Rozhodnutí managementu zdravotnického zařízení, jaká terapie bude preferována, ochota plátců zdravotní péče podanou léčbu uhradit a také osobní zkušenosti lékaře, jsou významnými okolnostmi v tomto rozhodování. Druhou ne-medicínskou, avšak významnou oblastí je přání pacienta, zda preferuje léčbu s podáním

intravenózním, nebo subkutánním, a také jeho schopnost a ochota aplikovat si léčbu sám, nebo docházet pravidelně do zdravotnického zařízení. Třetím a rozhodujícím hlediskem jsou medicínské aspekty vyplývající z farmakokinetického a farmakodynamického chování podávaného léčiva, aktivita a lokalizace nemoci, předcházející terapie, věk pacienta, komorbiditám a konkomitantní terapii. Pečlivé zhodnocení příslušných kritérií je předpokladem pro zavedení tzv. „terapie na míru“ („tailored therapy“). Bohužel v současné době nejsou v klinické praxi využitelné žádné genetické, biochemické ani histologické predikátory, které by umožnily terapii kauzální nebo alespoň takovou, která blokuje převládající patofyziologický mechanismus zánětu. Princip tzv. „precision medicine“ zůstává i v současné době nedostižným ideálem a v klinické praxi se musíme řídit výhradně empirickými zkušenostmi. Proto je volba biologického preparátu a léčebné strategie kompromisem založeným na zhodnocení několika faktorů. V klinické praxi se ukázalo, že správný „medicínský“ výběr léčby je současně také neefektivnější strategií ekonomickou. Terapie preparátem sice nejlevnějším, avšak u konkrétního pacienta nevýhodným pro vyšší riziko vedlejších účinků nebo nižší klinické účinnosti, bývá spojena s dalšími náklady na léčbu při řešení komplikací nemoci nebo vedlejších účinků léčby a je navýšena o náklady po nutném převedení na vyšší, zpravidla dražší linii léčby. V terapii IBD platí, že léčba, jež byla zavedena jako první u nemocných, kteří ještě nebyli exponováni biologikem, je neefektivnější, a to bez ohledu na mechanismus protizánětlivého účinku. Je-li nemocný léčen méně vhodným preparátem v první linii, pak převedení na druhou nebo třetí linii biologické léčby může být spojeno s významně nižší efektivitou. Jinými slovy nesprávné „předléčení“ v první linii biologické léčby snižuje vyhlídky na dlouhodobou efektivitu po převedení na jiné preparáty (11).

Monitorování farmakokinetiky biologických léčiv

Terapeutické monitorování koncentrace léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring) a detekce přítomnosti protilátek (ADA – anti-drug antibody) proti anti-TNF léčivům by mělo přinést posun v zavedených léčebných přístupech. Cílem farmakokinetického monitorování je určit optimální dávku biologického léku, která by zajistila dostatečnou hladinu léku v séru a byla uvnitř „terapeutického okna“ tak, aby byla léčba pro pacienta bezpečná a zároveň maximálně efektivní. Monitorování farmakokinetiky se potenciálně může uplatnit u všech biologických léčiv, avšak nejvíce doložených informací se týká infliximabu. V případě biologických monoklonálních protilátek byl zaveden termín C_{trough} , což je nejnižší (údolní) koncentrace léku v séru zjištěná před intravenózním podáním další dávky. Klinické výzkumy potvrdily, že existuje přímá korelace mezi klinickou efektivitou biologické léčby a údolní plazmatickou koncentrací (C_{trough}) biologik. Protilátky proti biologikům (ADA – Anti Drug Antibodies) jsou detekovatelné nejméně u třetiny léčených anti-TNF preparáty a jejich přechodný výskyt se jeví z klinického hlediska jako bezvýznamný. Setrvalé nízké hladiny ADA se však mohou podílet na rozvoji alergických reakcí. Vysoké titry ADA zvyšují rychlost odbourávání léčiva a minimalizují jeho farmakodynamický efekt (15, 19, 22).

Nejvyšší imunogenicitu byla potvrzena u chimerické monoklonální protilátky infliximabu. Klinické výzkumy s novou formou infliximabu,

kteřá se podává subkutánně, přinesly dvě významná zjištění. Vysoká imunogenicitu infliximabu je vedle jeho chimérické struktury podmíněna především intravenózním podáváním, jež vede k prudkým změnám plazmatických koncentrací v době před a po podání infuze. C_{trough} infliximabu je při podávání subkutánním v dávce 120 mg s.c. 1x za 2 týdny několikanásobně vyšší, než je tomu při aplikaci intravenózní 5 mg/kg po 8 týdnech. Tvorba protilátek je při subkutánním podávání velmi nízká, dosahující hodnot, jako je tomu u nových léčiv vedolizumabu a ustekinumabu, řádově jen několika procent. Pro vznik anti-infliximabových protilátek je rozhodující hodnota C_{trough} v týdnu 14, po dokončení indukční fáze. Nižší hladiny pod 3 $\mu\text{g/ml}$ jsou spojeny s významně vyšší pravděpodobností vytvoření ADA v dalším průběhu léčby (20).

Retrospektivní studie ukázaly, že C_{trough} koncentrace infliximabu a adalimumabu mají prediktivní význam pro dlouhodobou terapeutickou odpověď. Důležitá terapeutická rozmezí pro dosažení dlouhodobé klinické odpovědi je v případě infliximabu vyšší než 5 $\mu\text{g/ml}$ v týdnu 14 a v případě adalimumabu vyšší než 10 $\mu\text{g/ml}$ v týdnu 6. Jsou důkazy pro to, že slizniční zhojení vyžaduje vyšší hladiny biologik, než které jsou nutné k dosažení symptomatické remise. V případě infliximabu je to rozmezí 6–10 $\mu\text{g/ml}$, u adalimumabu 8–12 $\mu\text{g/ml}$. Pro klinickou práci je znalost TDM důležitá pro predikci dlouhodobé odpovědi nebo remise v týdnu 14. Terapeutické monitorování pomáhá optimalizovat monoterapii infliximabem a vyhnout se nadbytečné kombináčnické terapii, a tím zároveň snižovat potenciální vedlejší účinky kombinované imunosuprese. Velkou výhodou „pro-aktivního“ monitorování TDM je významné snížení potřebných nákladů na podávanou léčbu nutnou k udržení remise. V současné době se uplatňuje monitorování farmakokinetiky v klinické praxi nejčastěji jako „reaktivní“ přístup u těch nemocných, kteří již ztratili klinickou nebo biologickou odpověď na zavedenou terapii, a výsledky o přítomnosti protilátek a výše hladiny (C_{trough}) léčiva se uplatňuje při úpravě dávkování nebo rozhodnutí o ukončení léčby. V budoucnu lze předpokládat daleko větší uplatnění druhého způsobu, při kterém je monitorování TDM implementováno do pravidelného léčebného a terapeutického schématu. Tento „pro-aktivní“ přístup by mohl umožnit upravit dávkování ještě před vznikem klinických obtíží a také před nastartováním tvorby protilátek. Pro klinickou praxi je vhodné monitorování TDM (C_{trough} /ADA) v těchto situacích: Sekundární selhání se ztrátou odpovědi na biologickou léčbu, u které je vysoký titr ADA indikací ke změně (switch) na jiný anti-TNF preparát, naopak nízká hladina C_{trough} v nepřítomnosti ADA je indikací k optimalizaci léčby (intenzifikaci biologické léčby nebo přidání imunosupresiva). Stanovení C_{trough} a ADA ve 14. týdnu má prediktivní význam pro odhad setrvalé terapeutické odpovědi a může optimalizovat dlouhodobou udržovací terapii a zabránit druhotnému selhání (1, 22).

Monitorování koncentrace biologika v pupečnickové krvi u novorozenců matek léčených biologickou léčbou v graviditě je z klinického hlediska dalším a velmi významným přínosem pro úpravu vakcinačního programu (živé vakcíny) a další sledování novorozenců. Koncentrace biologik dosahuje v průměru trojnásobně vyšší v porovnání s koncentrací léčiva v séru matek, nepříznivé dopady na zdravotní stav takto intrauterinně exponovaných dětí nejsou zatím zaznamenány. Přerušování léčby do 26. týdnu gravidity významně snižuje expozici novorozenců biologiky, nicméně

ně o ukončení nebo přerušení léčby v graviditě by mělo být rozhodnuto v kontextu klinického stavu matky a předchozího vývoje nemoci (1, 16).

Telemedicína

Individualizace péče o nemocné s IBD se zachováním co nejvyšší kvality této péče je aktuálně velkou výzvou pro zdravotnické systémy všech vyspělých zemí. Důvodem je narůstající incidence IBD a s tím spojený velmi vysoký tlak na kapacity specializovaných ambulantních center. Neméně důležitým faktorem je skutečnost, že IBD jsou chronickými zánětlivými chorobami střev se systémovými projevy a komplikacemi, ke kterým může docházet náhle. Specifikem nemocných s IBD je, že ve velké části případů jde o mladé lidi v produktivním věku, kteří mohou vnímat nutnost celoživotního a pravidelného docházení k lékaři za omezující, kteří se ovšem chtějí aktivně podílet na péči o své zdraví a o svou nemoc se aktivně zajímají. Jedním z možných způsobů řešení této výzvy je implementace telemedicínského přístupu do diagnostických a léčebných postupů při péči o nemocné se střevními záněty. Důležitými a očekávanými přínosy telemedicíny je ušetření času pacientům, který je nezbytný k dopravě do zdravotnického zařízení, a také jejich cestovních nákladů. Jde o to, že telemedicína umožňuje vzdálenou komunikaci se zdravotnickým zařízením, a tak pacienti, aniž by museli docházet na pravidelné vizity, zůstávají pod kontrolou a v trvalém spojení se zdravotnickým centrem. Pro poskytovatele zdravotní péče by tento přístup umožnil selekci a větší koncentraci času pro nemocné, kteří jsou nestabilní, komplikovaní nebo vysoce aktivní, kteří vyžadují okamžitá a často časově náročná řešení.

Ministerstvo zdravotnictví ČR přijalo v roce 2015 Národní strategii elektronického zdravotnictví ČR 2016–2020, jejímž cílem je podpora poskytování zdravotních služeb s využitím prostředků informačních technologií, což by mělo vést ke zlepšení dostupnosti, kvality, bezpečí a efektivity zdravotnických služeb. Implementace moderních technologií do zdravotnictví by mohla být benefitem pro pacienty, kteří by mohli profitovat ze snadnějšího a rovného přístupu k potřebným zdravotním službám a z přesných informací o svém zdravotním stavu, léčebných plánech a metodách. Zdravotníkům nabízí elektronické zdravotnictví mimo jiné dostupné, přesné a včasné informace o pacientech, úplné a uspořádané přehledy o jejich zdravotním stavu a léčbě nebo možnost snadné týmové komunikace a kooperace s ostatními poskytovateli zdravotních služeb. V neposlední řadě z elektronického zdravotnictví mohou profitovat zdravotní pojišťovny a orgány státní správy, například díky věcným přehledům o parametrech a výkonech příslušné části zdravotnického systému nebo díky účelnějšímu plánování a distribuci zdrojů v souladu s potřebami a očekáváním pacientů a zdravotníků (23).

Další nezbytnou podmínkou implementace telemedicínských postupů do klinické praxe je rozvoj, standardizace a implementace tzv. POCT (Point Of Care Testing) diagnostických systémů. Dle defi-

nice České společnosti klinické biochemie ČLS JEP (5) je POCT nástrojem k optimalizaci diagnostického procesu současnou integrací měření, monitorování a fyziologických pozorování v místě péče o nemocného, kdekoli je to potřebné, přičemž zahrnuje používání techniky u lůžka (včetně přenosných analyzátorů), v ambulanci, anebo techniky vlastněné pacientem (24).

Při distančním monitorování pacientů s IBD se uplatňují POCT systémy s detekcí nejznámějšího a nejrozšířenějšího biomarkeru tíže střevního zánětu, a to fekálního kalprotektinu (FC) (25, 26, 27, 28, 29).

Obecným problémem všech POCT systémů je úroveň analytické validace výsledků měření. Analytické požadavky by měly být shodné s požadavky na klinické laboratoře. K hlavním zdrojům chyb při měření na POCT systémech je nedodržování postupů a nedostatečná kontrola reagentů. Ve vyspělých zemích existují nezávislé organizace k analýze a testování POCT systémů, které poskytují objektivní a na výrobcích a dodavatelích nezávislé informace o kvalitě detekčních systémů a jejich analytických a metrologických charakteristikách. Je ovšem skutečností, že ani nejréspektovanější evropská organizace tohoto druhu, skandinávská SKUP (Scandinavian evaluation of laboratory equipment for primary health care) zatím nevydala žádná doporučení k využití POCT systémů k detekci FC.

V České republice byl zahájen pilotní projekt IBD Asistent, který zkoumá možnosti využití telemedicíny v péči o nemocné s IBD, v roce 2018. Jeho primárním cílem je zjistit, zda je telemonitoring vhodným nástrojem pro monitoraci efektivity medikamentózní léčby IBD a zkvalitnění jak poskytované péče, tak i života IBD pacientů (30). Dalšími otázkami, které jsou v projektu analyzovány, je zvýšení kvality péče, např. časnější odhad blížícího se relapsu, oddálení vzniku závažných komplikací, zvýšení motivace pacienta k lepší péči o své chronické onemocnění, zvýšení efektivity péče při současném snížení nákladů na poskytování zdravotní péče, jakož i časová úspora pacienta i lékaře.

Systém IBD Asistent využívá kombinace webového rozhraní se „self-monitoringem“ fekálního kalprotektinu (11). Obě aplikace jsou nenáročná a rychlá. Po proškolení a s pomocí edukačních materiálů je naprostá většina nemocných schopna napoprvé správně provést domácí měření FC, přičemž úspěšnost není závislá na věku, pohlaví či dosaženém vzdělání nebo povolání pacientů. Možnými komplikacemi, na které je třeba při telemonitoringu myslet, jsou výpadky mobilní a internetové sítě a opomenutí nastavení automatických aktualizací softwaru v mobilních telefonech a jiných elektronických zařízeních. Na základě pozitivních zkušeností s uvedeným pilotním telemedicínským projektem IBD-asistent a s velkým přispěním coronavirové pandemie byl v Klinickém centru ISCARE, a. s., v červenci 2020 zahájen provoz Virtuální IBD kliniky. V současné době je zde zaregistrováno přes 600 nemocných se střevními záněty, kteří využívají sledování v podobě pravidelného „reportu“ validovaných dotazníků a vyšetřování fekálního kalprotektinu v domácích podmínkách.

LITERATURA

1. Lukáš M. Cílená a biologická léčba v gastroenterologii. In Cílená a biologická léčba Edited by: Vladimír Tesář, Mladá fronta 2019.
2. Charpentier C, Salleron J, Savoye G et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Gut* 2014; 63: 423–432 doi: 10.1136/gutjnl-2012-303864.
3. Pariente B, Cosnes J, Danese S et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Léman score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1415–1422.
4. Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat to target. *Am J Gastroenterol* 2015; doi: 10.1038/ajg.2015.233.

5. Pariente B, Mary JY, Danese S et al. Development of the Léhmman index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015; 148(1): 52–63.
6. Ďuricová D, Pfeiferová M, Bortlík M et al. Kvalita života pacientů s idiopatickými střevními záněty v České republice – multicentrická studie. *Gastroent Hepatol* 2018; 72(1): 11–19.
7. Jowett SL, Seal CJ, Barton JR et al. The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive in clinically important change in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(10): 2921–2928.
8. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al. Effect of tight control management of Crohn's disease (CALM): a multicenter, randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
9. Yzet C, Ungaro B, Bossuyt P et al. Endoscopic and deep remission at 1 year prevents disease progression in early Crohn's disease: long term data from CALM. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S25–S26.
10. Khanna R, Bressler B, Levesque BG et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomized controlled trial. *The Lancet* 2015; doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00068-9.
11. Bortlík M, Ďuricová D, Kohout P et al. Doporučení pro podávání biologické léčby. Čtvrté přepracované vydání. *Gastroenterol Hepatol* 2019; 73(1): 15–27.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2462–2476.
13. Ďuricová D, Lukáš M. Který typ biologické léčby zvolit u nemocných s IBD? *Remedia* 2019; 29: 67–71.
14. Lukáš M. Biologická léčba idiopatických střevních zánětů. In: Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M et al (eds). *Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění v revmatologii, dermatologii a gastroenterologii*. Praha: Grada 2014.
15. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383–1395.
16. Ďuricová D, Dvorakova E, Hradsky O et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25(4): 789–796.
17. Moens A, van Hove K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S et al. Outcome of Pregnancies in Female Patients With Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab. *J Crohn's Colitis*. 2019; 13(Suppl 1): S041–S042.
18. Lund T, Thomsen SF. Use of TNF-inhibitors and ustekinumab for psoriasis during pregnancy: A patient series. *Dermatol Ther*. 2017; 30(3).
19. Lukáš M. Klinický význam monitorování farmakokinetiky biologických léčiv u nemocných s idiopatickými střevními záněty. In: *Novinky v gastroenterologii*. Edited by Julius Špičák, Grada 2017.
20. Schreiber S, Ben Horin S, Ye BD et al. Development of novel autoinjector of subcutaneous infliximab CT-P13: Phase 1 Randomized open – label, single dose trial to compare to pharmacokinetics and safety to prefilled syringe in healthy subjects. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S458.
21. Pudilová K, Kolář M, Ďuricová D et al. Early vedolizumab trough level are not associated with a short term response in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2019; 13: S356.
22. Papamichael K, Cheifetz A S. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: for every patient and every drug. *Curr Opin Gastroenterol* 2019; 35: 302–310.
23. Ministerstvo zdravotnictví ČR. Posouzení realizovatelnosti vybraných oblastí Národní strategie elektronického zdravotnictví. Verze 2.04. Praha, 2016. Licencováno pod CC BY 4.0, licenční podmínky dostupné z: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.
24. Doporučení výboru ČSKB 2006. Správné zavádění a používání POCT. Dostupné z: www.cskb.cz
25. Elkjaer M. E-health: web guided therapy and disease-self management in ulcerative colitis. Impact on disease outcome, quality of life and compliance. *Dan Med J* 2012; 59(7): B4478.
26. de Jong M et al. Development and Feasibility Study of a Telemedicine Tool for All Patients with IBD: MyIBDcoach. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(4): 485–493.
27. de Jong MJ et al. Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017(2); 390(10098): 959–968.
28. Singh S, Brill JV, Proudfoot JA, Metcalfe L, Vu L, Sandborn WJ, Kosinski LR. Project Sonar: A Community Practice-based Intensive Medical Home for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(12): 1847–1850.
29. Atreja A, Khan S, Rogers JD, Otobo E, Patel NP, Ullman T, Colombel JF, Moore S, Sands BE. HealthPROMISE Consortium Group. Impact of the Mobile HealthPROMISE Platform on the Quality of Care and Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Study Protocol of a Pragmatic Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc*. 2015; 4(1): e23.
30. Malíčková K, Pešinová V, Kolář M, Lukáš M. POCT systém detekce hladin fekálního kalprotektinu při telemonitoringu pacientů s idiopatickými střevními záněty. *Klin Biochem Metabol* 2019; 27(48): 72–77.



**Nemocnice
Trutnov**

Oblastní nemocnice Trutnov a.s.
přijme

LÉKAŘE/LÉKAŘKU INTERNISTU se specializovanou způsobilostí i ve specializační přípravě

Nabízíme:

- zajímavou a smysluplnou práci na akreditovaném pracovišti (interní oddělení zahrnuje standardní lůžkovou část, multidisciplinární JIP s navazujícím oddělením intermedie péče a spektrum odborných poraden),
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře se specializovanou způsobilostí od **70 000 Kč** a stabilizační odměnu ve výši **200 000 Kč**,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře s dokončeným základním kmenem od **55 000 Kč**, stabilizační odměnu ve výši **150 000 Kč**,
- nástupní hrubou mzdu pro lékaře s odbornou způsobilostí (absolventa) od **43 500 Kč**, stabilizační odměnu ve výši **100 000 Kč**,
- služební byt s **příspěvkem na nájemné**,
- pracovní poměr na dobu neurčitou, plný i zkrácený úvazek,

- čtvrtletní **výkonnostní příplatky**, 5 týdnů dovolené, výhodné a **chutné** závodní stravování, příspěvek na penzijní připojištění nebo životní pojištění, **benefitní kartu**, slevu **10 %** v nemocniční lékárně,
- **nadstandardní podporu osobního rozvoje a dalšího vzdělávání**
- lékařům ve specializační přípravě **úhradu veškerých nákladů specializačního vzdělávání** a odbornou administrativní podporu v celém jeho průběhu plus opakovanou **úhradu dvouletého předplatného pro přístup do UpToDate** – on-line znalostní databáze pro lékařskou praxi po celou dobu specializačního vzdělávání (kvalifikační dohodu nepožadujeme),
- erudovaný a přátelský kolektiv,
- příjemné pracovní prostředí v nemocnici v podhůří Krkonoš,
- život i práci v malebném městě se silným geniem loci, s bohatými možnostmi kulturního i sportovního využití.

V případě zájmu prosím kontaktujte:

Mgr. Eliška Mikschová, personální náměstkyně, tel. +420 499 866 119, +420 605 506 535, e-mail mikschova.eliska@nemtru.cz nebo
Ing. Miroslav Procházka, Ph.D., předseda správní rady, tel. +420 776 069 842, +420 499 866 101, e-mail prochazka.miroslav@nemtru.cz

www.nemtru.cz

Biologická léčba dyslipidemií

David Karásek

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

Léčba dyslipidemie představuje velmi dynamicky rostoucí segment farmakoterapie včetně výroby biologických prostředků. Ty dnes cíleně míří na různé proteiny, které se podílejí na syntéze, transportu nebo metabolismu lipoproteinů. Sdělení podává přehled o současných možnostech biologické léčby dyslipidemií a o léčivých prostředcích, které mají potenciál rozšířit její spektrum v nejbližší době.

Klíčová slova: PCSK9-inhibitory, inclisiran, evinacumab, volanesorsen, APO(a)-L_{Rx}, mipomersen.

Biologic therapy for dyslipidemia

Dyslipidemia treatment represents a very dynamically growing segment of pharmacotherapy, including a production of biological agents. Nowadays, they are targeting at various proteins that are involved in the synthesis, transport, or metabolism of lipoproteins. This review provides a statement of current options for the biological treatment of dyslipidemias and for other products that have the potential to broaden its spectrum in the near future.

Key words: PCSK9-inhibitors, inclisiran, evinacumab, volanesorsen, APO(a)-L_{Rx}, mipomersen.

Úvod

Za biologickou léčbu v širším smyslu slova se považuje jakákoliv terapie, která využívá přirozené schopnosti organismu vybudovat obranný systém k potlačení nemoci nebo potenciálu ochránit ho před nežádoucími účinky jiných látek. Zahrnuje klinické využití preparátů odvozených nebo syntetizovaných z biologického materiálu, které velmi cíleně míří na různé struktury (buněčné receptory, enzymy, transportní proteiny, cytokiny, nukleové kyseliny atd.), jež hrají klíčovou roli v patogenezi daných chorob. Díky svému specifickému působení bývá biologická léčba velmi účinná, spojená s minimem nežádoucích účinků. Výhodou mohou být také některé její další vlastnosti, např. v řadě případů lze významně prodloužit dávkovací interval či využít alternativního způsobu aplikace.

V léčbě dyslipidemií se nejčastěji využívá terapie pomocí monoklonálních protilátek, anti-sense oligonukleotidů a interferujících ribonukleových kyselin (iRNA) (1, 2). Cílovými strukturami jsou pak proteiny (nebo jejich messengerové ribonukleové kyseliny (mRNA)), které se podílejí na syntéze, transportu, nebo metabolismu lipoproteinů. Mezi perspektivní technologie patří i tzv. CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – Cas9 technika genového inženýrství, která přímo v deoxyribonukleové kyselině (DNA) umožní

odstranit stávající geny a/nebo přidat nové geny pomocí nukleázy Cas9 a syntetické vodící ribonukleové kyseliny (gRNA). Genomická editace potom vede k nevratným změnám genomu. CRISPR-Cas9 metody se u dyslipidemií již začínají testovat na zvířecích modelech (2).

Monoklonální protilátky

Monoklonální protilátky se vážou na cílový protein a svým navázaním jej inaktivují. V léčbě dyslipidemií se zatím využívají monoklonální protilátky zaměřené proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) a angiotensin-like proteinu 3 (ANGPTL3).

Monoklonální protilátky proti PCSK9

Monoklonální protilátky proti PCSK9 se staly již běžnou součástí léčby hypercholesterolemie a smíšené hyperlipidemie. Jejich podávání vede ke snížení cirkulující hladiny PCSK9, což je provázeno zvýšenou recyklací LDL receptorů na povrchu buněčné membrány. Díky tomu se akceleruje clearance apolipoprotein-B (apo-B) obsahujících lipoproteinů (zejména LDL částic) a klesá jejich plazmatická koncentrace. PCSK9 inhibitory v průměru snižují hladinu celkového cholesterolu o 25–40%, LDL-cholesterolu (LDL-C) o 50–65%, triglyceridů (TG) o 8–20% a zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu (HDL-C) o 5–9% (3, 4). Jako jedny z mála

dostupných hypolipidemií také vedou k významnému poklesu lipoproteinu(a) asi o 20–30%. Z hlediska aterogenní dyslipidemie je důležitý jejich vliv i na hladiny non-HDL-cholesterolu (non-HDL-C) a apo-B. U nemocných s diabetickou dyslipidemií vedlo podávání alirocumabu či evolocumabu k poklesu non-HDL-C o 40–55% a apo-B o 30–50% (5, 6, 7). Tato léčba je velmi dobře tolerovaná. Kromě lokální reakce v místě vpichu je výskyt nežádoucích účinků většinou srovnatelný s placebem (3, 4). K dispozici máme i výsledky velkých studií, které hodnotily efekt dlouhodobé terapie monoklonálními protilátkami proti PCSK9 na výskyt hlavních KV příhod.

Ve studii FOURIER bylo podávání evolocumabu u celkem 27 564 vysoce rizikových nemocných s prokázaným stabilním KV onemocněním provázeno 15% redukcí primárního kompozitního cíle (KV úmrtí, nefatálního infarktu myokardu – IM, cévní mozkové příhody – CMP, nestabilní angíny pectoris a koronární revaskularizace) a 20% redukcí sekundárního cíle (KV úmrtí, nefatálních IM a CMP) (8). Následná subanalýza ukázala, že čím má nemocný rozsáhlejší postižení koronárního řečiště (je patrně vícečetné reziduální postižení tepen, kratší doba od IM či větší počet předchozích IM), tím více profituje z léčby evolocumabem (9). Evolocumab významně snížil výskyt hlavních KV příhod také u jedinců s ischemickou chorobou dolních končetin (DK) a navíc redukoval i výskyt hlavních končetinových příhod (tzn. akutních ischemií DK, urgentních revaskularizací a vysokých amputací DK), a to v závislosti na poklesu LDL-C (10). Obecně platilo čím nižších hladin LDL-C bylo ve studii FOURIER dosaženo, tím větší byla redukce KV rizika (11). Evolocumab snižoval výskyt KV příhod konzistentně bez ohledu na věk a pohlaví, přítomnost diabetu (12) nebo chronického onemocnění ledvin (13).

Do studie ODYSSEY OUTCOMES bylo zařazeno 18 924 jedinců s anamnézou akutního koronárního syndromu. Léčba alirocumabem vedla k 15% redukcí primárního end-pointu (úmrtí pro ICHS, nefatálního IM, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a ischemických CMP) a k 14% redukcí dalšího tříbodového kompozitního cíle (úmrtí z jakékoli příčiny, nefatálního IM a CMP) (14). U nemocných po akutním koronárním syndromu byla léčba alirocumabem provázena i poklesem celkové mortality (15). Také v případě alirocumabu bylo dosaženo větší redukce KV příhod u vícečetného cévního postižení (u simultánního postižení koronárního, periferního a cerebrovaskulárního řečiště) (16), a dále u nemocných po aortokoronárním bypassu (17). Alirocumab snižoval též riziko končetinových příhod, a to v závislosti na vstupní hodnotě a redukcí lipoproteinu(a) (18). Pokles lipoproteinu(a) navozený alirocumabem byl nezávislým prediktorem i pro redukcí hlavních KV příhod (19). Podobně jako evolocumab snížil alirocumab KV riziko bez ohledu na přítomnost diabetu (DM) a jeho podávání nebylo ve srovnání s placebem spojeno s vývojem signifikantně většího počtu nových případů DM (20).

Léčba bococizumabem, což je (na rozdíl výše zmíněných plně humánních monoklonálních protilátek) tzv. humanizovaná protilátka (má asi 3% myších sekvencí), byla testována v klinickém programu SPIRE u 27 438 jedinců s různou úrovní KV rizika. Signifikantní redukce hlavních KV příhod (KV úmrtí, nefatálních IM, CMP, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris a urgentních revaskularizací) byla zaznamenána pouze

u pacientů s vysokým KV rizikem (21). Aplikace bococizumabu byla spojena asi 8krát častěji s lokální reakcí v místě vpichu. Při jeho podávání docházelo již během prvního roku u téměř poloviny nemocných k vývoji neutralizačních protilátek, což vedlo (v závislosti na jejich koncentraci) k částečnému nebo i k úplnému selhání léčby (22). Proto byl další vývoj této látky ukončen a bococizumab se nedostal do běžné klinické praxe. V současné době se testují další monoklonální protilátky proti PCSK9, které by mohly prodloužit současnou dobu podávání (jednou za 2 resp. za 4 týdny) na delší dávkovací interval (např. tafolecimab s možností aplikace jednou za 6–8 týdnů (23)).

Monoklonální protilátky proti ANGPTL3

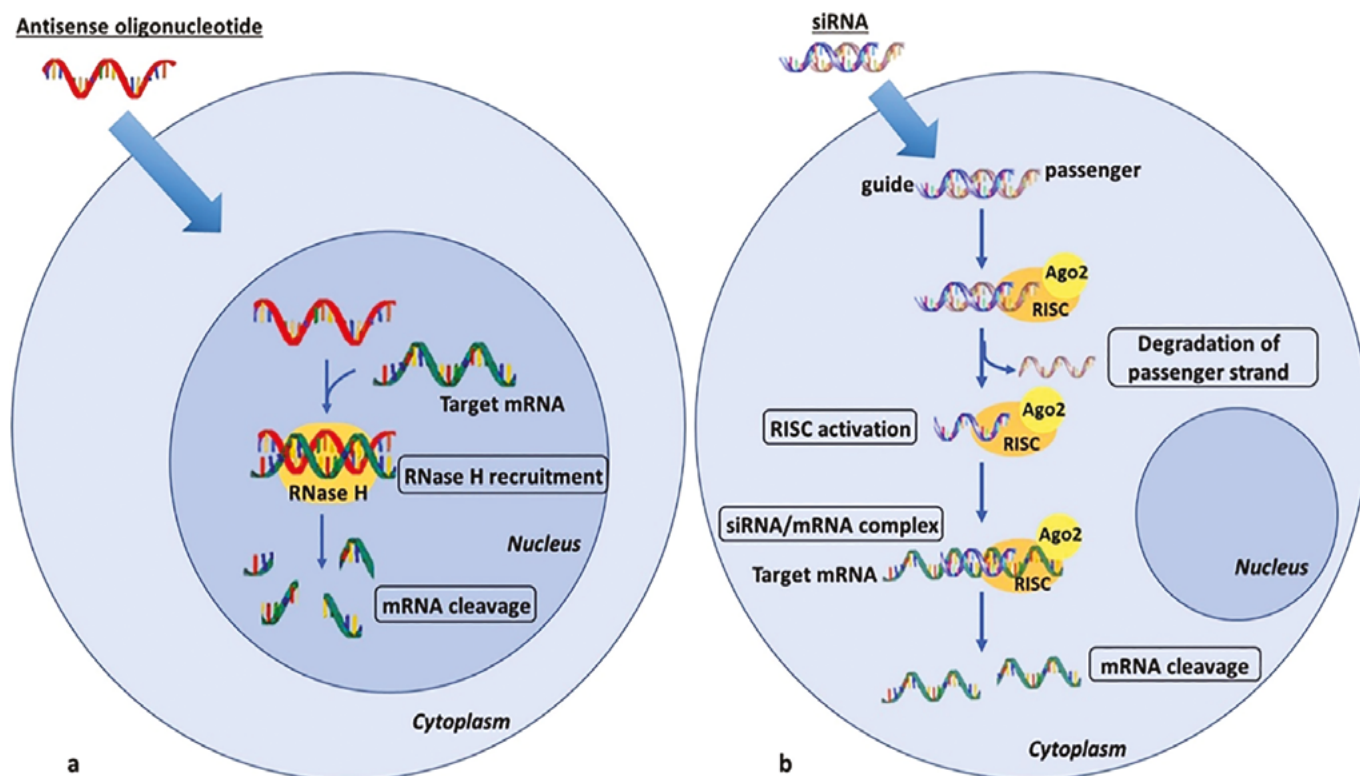
Angiopoietin-like protein 3 je protein, který v játrech inhibuje lipoproteinovou a endotelovou lipázu, což má vliv na metabolismus a plazmatickou koncentraci především TG a HDL-C (2). Ztrátové mutace *ANGPTL3* genu jsou kromě nízkých hladin TG a HDL-C provázeny také nízkou koncentrací LDL-C (24). Při podávání monoklonální protilátky proti *ANGPTL3*, evinacumabu byla u zdravých jedinců s hypertriglyceridemií pozorována až 80% redukce hladin TG (25). Evinacumab byl testován také u homozygotů s familiární hypercholesterolemií (FH) léčených standardní terapií (94% z nich bralo statin, 77% PCSK9 inhibitor, 75% ezetimib a 34% bylo léčeno LDL-aferézou) a po 24 týdnech léčby byl zaznamenán 49% pokles LDL-C vůči placebu (26). U pacientů s refrakterní hypercholesterolemií (většinou šlo o FH heterozygoty) vedlo podávání vyšších dávek evinacumabu (300 mg, resp. 450 mg/týden) k více jak 50% redukcí hladin LDL-C (-51%, resp. -56%) (27). Došlo také k signifikantnímu snížení apo-B, non-HDL-C, TG a HDL-C. Léčba byla dobře tolerovaná, nebyly zaznamenány rozdíly v závažných nežádoucích účincích mezi aktivní a placebovou větví. Výhoda evinacumabu při léčbě FH spočívá hlavně v tom, že na rozdíl od jiné terapie (statiny, PCSK9 inhibitory, ezetimib) není závislá na aktivitě LDL receptorů (2).

Léky založené na interferenci s RNA

V léčbě dyslipidemií jsou také využívány anti-sense oligonukleotidy (ASO) a malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) – viz obrázek 1. V případě ASO je kontrola genové exprese realizována pomocí krátké jednovláknové deoxyribonukleové kyseliny (typicky obsahující 5–25 nukleotidů), která se specificky váže na cílovou sekvenci mRNA. To vede k tvorbě dvouvláknové šroubovice (DNA-RNA duplex), která je štěpena endoribonukleázou (RNázou H1), jež má k tomuto duplexu větší afinitu než k homogenním duplexům (RNA-RNA, či DNA-DNA). Dojde pak k selektivní degradaci mRNA a ASO pak může atakovat další cílovou molekulu mRNA (28). U siRNA se iniciálně jedná o dvouvláknovou ribonukleovou kyselinu (většinou má 21–23 nukleotidů), která se po průniku do cytoplazmy rozdělí na vlastní aktivní část, jež se spolu s Argonaute-2 proteinem stane součástí tzv. RISC (RNA-induced silencing complex), a na komplementární transportní část, která je následně degradována. Jednovláknová siRNA se pak cíleně spojí s komplementární molekulou mRNA, a ta je pak RISC komplexem s endonukleázovou aktivitou rozštěpena (28, 29).

Jelikož většina metabolických pochodů týkajících se syntézy i degradace lipoproteinů probíhá v játrech, je nutno transport ASO

Obr. 1. Mechanismus působení anti-sense oligonukleotidů a malých interferujících ribonukleových kyselin (převzato z publikace Macchi C, Sirtori CR, Corsini A et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. Pharmacol Res 2019; 150: 104413 (28))



mRNA = messengerová ribonukleová kyselina, RNase = endonukleáza štěpící ribonukleovou kyselinu, siRNA = malá interferující ribonukleová kyselina, RISC = RNA-induced silencing complex, Ago 2 = Argonaute 2 protein

i siRNA do jaterních buněk akcelarovat. Využívá se jejich konjugace s N-acetyl-galaktosaminem, který urychluje transport do jater pomocí vazby s asialoglykoproteinovým receptorem hepatocytů. Další možnost spočívá v jejich konjugaci s mastnými kyselinami nebo cholesterolem, následně s využitím vstupu pomocí LDL-receptoru (2, 28). Podobně jako u monoklonálních protilátek mohou být cílovými proteiny těchto léků PCSK9 i ANGPTL3. Navíc se testují preparáty, které inhibují produkci apolipoproteinu-CIII (apo-CIII) a lipoprotein(a) – Lp(a). Historicky lze zmínit také mipomersen, což je jeden z prvních ASO redukcí syntézu apo-B. Přehled preparátů udává tabulka 1. Podrobněji se budeme věnovat těm, jejichž zavedení na trh se dá v blízké době očekávat.

Inclisiran

Inclisiran je představitelem siRNA, který inhibuje syntézu PCSK9 v játrech. Má tedy potenciál redukovat hlavně LDL-C, podobně jako

výše zmíněné monoklonální protilátky. Jeho velká výhoda spočívá v dlouhých intervalech mezi podáním účinné látky. Po první subkutánní aplikaci následuje druhá za 3 měsíce a další se pak podávají každých 6 měsíců (29). Inclisiran byl mimo jiné testován v rozsáhlém klinickém programu ORION, jehož některé části nadále pokračují.

Ve studii ORION-1 byly zkoušeny různé dávky inclisiranu u hypercholesterolemických pacientů s vysokým KV rizikem, kteří byli léčeni maximálně tolerovanou dávkou statinu. Největší pokles LDL-C byl pozorován po podávání dvou dávek 300 mg inclisiranu v odstupu 90 dní. Za 180 dní od první aplikace došlo k 53% redukci LDL-C, což je podobné snížení, jako pozorujeme u monoklonálních protilátek proti PCSK9. Signifikantní pokles LDL-C byl nadále patrný i po 240 dnech léčby. Nejběžnějšími nežádoucími účinky byly myalgie, bolesti hlavy, únava, nasofaryngitida, bolesti zad, hypertenze, průjem a závratě. Výskyt těchto příhod se významně nelišil mezi terapií

Tab. 1. Přehled látek využívajících interferenci s mRNA

Malé interferující RNA (siRNA)		Anti-sense oligonukleotidy (ASO)	
cílový protein	testované látky	cílový protein	testované látky
PCSK9	inclisiran		
ANGPTL3	ARO-ANG3	ANGPTL3	ANGPTL3-L _{Rx}
apo-CIII	ARO-APOC3	apo-CIII	volanesorsen APOCIII-L _{Rx}
		Lp(a)	APO(a) _{Rx} APO(a)-L _{Rx}
		apo-B	mipomersen

PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9, ANGPTL3 (ANG3) = angiopoietin-like protein 3, apo-CIII (APOC3) = apolipoprotein-CIII, Lp(a) = lipoprotein(a), APO(a) = apolipoprotein(a), apo-B = apolipoprotein-B

inclisiranem a placebem. Lokální reakce v místě vpichu se vyskytly u 5 % léčených pacientů (30). Další sledování účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti inclisiranu pokračuje v otevřeném klinickém hodnocení ORION-3. Průběžná analýza ukázala na dlouhodobé trvání redukce hladin LDL-C (asi o 51 %). Během tříletého období nebyla registrována závažná elevace jaterních testů či pokles renálních funkcí (28). Bezpečnostní profil i účinek inclisiranu byl podobný u jedinců s normální či sníženou funkcí ledvin. Výsledky studie ORION-7 navíc ukázaly, že není nutné redukovat jeho dávku u pacientů s renální insuficiencí (31).

V pilotní studii ORION-2 u homozygotů s FH vedl inclisiran k poklesu LDL-C asi o 30 % (32). Tento efekt je nyní testován na větším vzorku nemocných v klinickém hodnocení ORION-5. Heterozygotům s FH byla věnována studie ORION-9 a pacientům s aterosklerotickým KV onemocněním (ASKVO) či jeho ekvivalentem pak studie ORION-10, resp. ORION-11. V porovnání s placebem bylo u heterozygotů s FH podávání inclisiranu provázeno snížením LDL-C o 47,9 % (33). U jedinců s ASKVO, či jeho ekvivalentem, léčených maximálně tolerovanou dávkou statinů s přetrvávající elevací LDL-C (> 1,8 mmol/l v případě ASKVO, nebo > 2,4 mmol/l v případě ekvivalentu ASKVO) vedla léčba inclisiranem k poklesu jeho hladin o 52,3% (ORION-10), resp. o 49,9 % (ORION-11) (34). Počet závažných nežádoucích účinků se nelišil mezi placebovou a aktivně léčenou skupinou. Dá se tedy shrnout, že terapie inclisiranem je provázena dlouhodobou, asi 50% redukcí LDL-C a je velmi dobře tolerovaná. V současné době probíhá zatím největší klinické hodnocení ORION-4, které testuje klinický efekt inclisiranu na výskyt hlavních KV příhod, a to přibližně u 15 000 jedinců s ASKVO (28).

Další malé interferující RNA

ARO-ANG3 je siRNA zaměřená na potlačení produkce ANGPTL3, která má za sebou teprve 1., resp. 2. fázi klinického testování. U zdravých dobrovolníků bylo její jednorázové podání v dávce 200, resp. 300 mg provázeno poklesem TG o 47–53 %, VLDL-C o 49–51 % a LDL-C o 33–46 %. ARO-APOC3 je siRNA inhibující syntézu apo-CIII, byla testována u zdravých dobrovolníků s hypertriglyceridemií a její jednorázová aplikace vedla k poklesu TG o 41–55 % a VLDL-C o 42–53 %. V obou případech nebyly zatím zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky (2). Je připraveno také testování siRNA, která cílí na Lp(a) (2).

Anti-sense oligonukleotidy (ASO)

Kromě monoklonální protilátky proti ANGPTL3 (již zmíněného evinacumabu) a siRNA (ARO-ANG3) je další zkoušenou látkou, která potlačuje produkci ANGPTL3 v játrech, ANGPTL3-L_{Rx}, jež účinkuje ASO mechanismem. Její subkutánní aplikace v týdenních intervalech vedla během 6 týdnů u jedinců se zvýšenou hladinou TG k jejich redukcí až o 63 %, dále k poklesu LDL-C až o 33 %, non-HDL-C o 37 % a apo-B až o 26 % v závislosti na podané dávce (35). Zároveň bylo u testovaných myši zaznamenáno zpomalení progresu aterosklerotických plátů. Jiné ASO jsou zaměřeny na inhibici syntézy apo-CIII. Jedná se o volanesorsen a APOCIII-L_{Rx}. A dále jsou k dispozici ASO, které redukuje tvorbu Lp(a), jde o APO(a)_{Rx} a o APO(a)-L_{Rx} (2, 28, 36, 37).

Volanesorsen

Apo-CIII je produkován především v játrech a v menší míře také v tenkém střevu. V cirkulaci se pak nachází na povrchu HDL lipoproteinů a lipoproteinů bohatých na TG, což zahrnuje hlavně chylomikrony, VLDL a IDL lipoproteiny (28, 37). Jeho zvýšená produkce je spojena s hypertriglyceridemií, naopak snížená je provázena nízkými hladinami TG a chrání také před jejich postprandiálním vzestupem (37). Ztrátové mutace genu pro apo-CIII provází kromě nízkých koncentrací TG také snížené riziko ASKVO (2, 28). Volanesorsen (dříve označovaný také jako APOCIII_{Rx}) byl primárně vyvinutý k léčbě familiární hyperchylomikronemie (FC).

Ve studii APPROACH byl u nemocných s FC volanesorsen podáván v dávce 300 mg s.c. jednou týdně. Po třech měsících došlo ve srovnání s placebem průměrně k 77% redukcí hladin TG a asi u 77 % nemocných došlo k poklesu hladiny TG < 8,5 mmol/l (38). Byl zaznamenán také signifikantní pokles koncentrace chylomikronů (-83 %), apo-B48 (-76 %), non-HDL-C (-46 %) a VLDL-C (-58 %) a naopak vzestup HDL-C (+46 %), apo-A1 (+14 %), LDL-C (+136 %) a apo-B (+20 %). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patřily reakce v místě vpichu a v léčené skupině byl také signifikantně častější vývoj trombocytopenie. Do studie COMPASS byli zařazeni jedinci s hypertriglyceridemií (TG > 5,7 mmol/l). Podáváním volanesorsenu bylo po 3 měsících dosaženo 73% redukce hladin TG (39). Úprava lipidového spektra byla v obou studiích provázena snížením rizika vzniku akutní pankreatitidy (40). Proto byl tento lék schválen Evropskou lékovou agenturou k léčbě dospělých s geneticky potvrzenou FC a vysokým rizikem pankreatitidy, naopak FDA jej pro obavy z rizika rozvoje trombocytopenie ke komerčnímu využití zatím neschválila (2, 28). Objevily se i první informace o výsledcích studie BROADEN, ve které byl volanesorsen testován u jedinců s familiární parciální lipodystrofií. Po 3 měsících vedla jeho aplikace k 88% poklesu sérových hladin TG a k 52% redukcí množství tuku v jaterním parenchymu. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla opět reakce v místě vpichu, dále nasofaryngitida, infekce močových cest a nezávažný pokles krevních destiček (41).

Nová generace ASO cílená proti apo-CIII, která se označuje jako APOCIII-L_{Rx}, využívá konjugaci s N-acetyl-galaktosaminem, což jí umožňuje snadnější průnik do hepatocytů. Již byla zkoušena u zdravých dobrovolníků a vedla k 71% redukcí TG, k 51% vzestupu HDL-C a k 17% poklesu hladiny LDL-C. Její podávání nebylo provázeno poklesem počtu krevních destiček (42). Nyní probíhají studie, které tuto látku testují u nemocných s hypertriglyceridemií a ASKVO (28, 37).

APO(a)_{Rx} a APO(a)-L_{Rx}

Lipoprotein(a) se skládá z lipidové částice bohaté na cholesterol (podobné s LDL částicí), která je prostřednictvím apo-B navázaná pomocí disulfidové vazby na vysoce glykosylovaný apolipoprotein(a). Vysoké koncentrace Lp(a) představují nezávislý rizikový faktor ASKVO. Hladiny Lp(a) jsou asi z 90 % determinovány geneticky (28). ASO, který inhibuje syntézu apolipoproteinu(a), snižuje produkci Lp(a) v játrech a vede také k poklesu cirkulujících hladin Lp(a).

ASO první generace APO(a)_{Rx} byl testován v dávce 50 až 400 mg za den u jedinců s hladinou Lp(a) ≥ 1 000 mg/l. Zatímco po jednorázovém podání nebyl zaznamenán rozdíl mezi hodnocenou látkou

a placebem, po šesti dávkách (100–300 mg/den) došlo během jednoho měsíce k poklesu hladiny Lp(a) o 40–79 %, a to v závislosti na podávaném množství (43). V druhé fázi klinického hodnocení byl u jedinců s elevací Lp(a) aplikován APO(a)_{Rx} ve zvyšujících se dávkách od 100 do 300 mg týdně a během 3 měsíců se snížily sérové koncentrace Lp(a) o 67–72 % (44). V novější generaci ASO byla u APO(a)-L_{Rx} opět využita konjugace s N-acetyl-galaktosaminem, aby se usnadnil vstup do jaterních buněk. Látka byla podávána zdravým dobrovolníkům v různém množství a porovnávána s efektem APO(a)_{Rx}. Pomocí APO(a)-L_{Rx} bylo dosaženo až 92% redukce hladiny Lp(a) a léčba byla nejméně 30krát účinnější než aplikace APO(a)_{Rx} (28, 44). Nedávno byla publikována práce, která hodnotila efekt APO(a)-L_{Rx} u jedinců s ASKVO a hladinou Lp(a) ≥ 600 mg/l. Největšího poklesu (o 80 %) bylo dosaženo při aplikaci 20 mg 1× s.c. za týden a při aplikaci 60 mg 1× s.c. za měsíc (o 72 %) (45). Ve srovnání s placebem nebyl registrován žádný rozdíl v počtu nežádoucích účinků typu trombocytopenie, elevace jaterních testů, zhoršení renálních funkcí nebo flu-like symptomů. Nejčastějším vedlejším účinkem byla reakce v místě vpichu. V současné době probíhá studie Lp(a)HORIZON, která má zhodnotit účinek APO(a)-L_{Rx} na redukcí KV rizika u asi 7 000 nemocných s ASKVO (2).

Mipomersen

Mipomersen byl jeden z prvních ASO, který byl schválen FDA pro léčbu homozygotní formy FH (36). Inhibuje produkci apo-B, čímž snižuje hladiny VLDL-C i LDL-C, redukuje počet LDL částic, a to zejména malých denzních LDL (sdLDL) (28). Snižuje významně také hladinu non-HDL-C, Lp(a) a zvyšuje koncentraci HDL-C. Na koncentraci TG má nekonzistentní vliv. Vzhledem k častým nežádoucím účinkům – nauze, hepatopatiím (časté steatóze s elevací transamináz), reakcím v místě vpichu a flu-like symptomům byl stažen z trhu (28).

Další směry biologické léčby

Intenzivně probíhá výzkum nových technologií, např. již zmíněné metody CRISPR/Cas9, kde se jako vektory nejčastěji používají adenoviry nebo lentiviry. Na zvířecích modelech již byla úspěšně vyzkoušena

inhibice genů pro PCSK9 a ANGPTL3 či reparace genů pro LDL receptor (36). K dalším perspektivním postupům se řadí tzv. non-coding RNA terapie. Zahrnuje jednak efekt microRNA (miRNA), které obsahují většinou 20–22 nukleotidů, a dále dlouhých non-coding RNA o délce až 200 nukleotidových bází. Působení miRNA se vysvětluje prostřednictvím jejich post-transkripční regulace genové exprese. Zatím byla u myši vyzkoušena miR-98 s cílem ovlivnit účinek SREBP 2 regulátoru, což vedlo k poklesu cholesterolu v séru i v játrech, a to bez indukce hepatotoxicity. Také injekce dlouhé non-coding RNA LeXis vedla s přispěním adenovirového vektoru (AAV8.hTbG.LeXis) k významnému poklesu hladin cholesterolu i TG, a dokonce i k ovlivnění aterosklerotických změn u pokusných myši (36).

Závěr

Kardiovaskulární choroby nadále patří mezi hlavní příčiny morbidity i mortality v rozvinutých zemích a dyslipidemie představují jeden z jejich klíčových rizikových faktorů. V současné době máme v klinické praxi již velmi účinný arzenál hypolipidemik, včetně některých představitelů biologické léčby, které primárně cílí na hladiny LDL-C. Monoklonální protilátky proti PCSK9 se staly běžnou součástí léčby a v relativně krátké době se dá očekávat také nástup inclisiranu. Vývoj v této oblasti však nadále probíhá velmi dynamicky, a tak můžeme předpokládat, že se na trhu zanedlouho objeví též biologické prostředky, které budou cíleně zasahovat do produkce lipoproteinů bohatých na TG a do syntézy Lp(a). Moderní technologie pak budou zřejmě schopné pomocí genomické editace provést dlouhodobé změny genů, které se podílejí na syntéze, transportu, nebo metabolismu různých lipoproteinů. Další rozvoj biologické léčby dyslipidemií by měl umožnit nejen účinnější, komplexnější a personalizovanější terapeutický zásah, ale měl by vést i k používání bezpečnějších léků s minimem nežádoucích účinků. Mohl by také zvýšit adherenci pacientů díky pohodlnější aplikaci s využitím dlouhých dávkovacích intervalů. Je zřejmé, že pro širší klinické využití bude limitací především cena těchto preparátů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

- Davidson MH. Biologic therapies for dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 69–72.
- Jia X, Liu J, Mehta A et al. Lipid-Lowering Biotechnological Drugs: from Monoclonal Antibodies to Antisense Therapies—a Clinical Perspective. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; doi: 10.1007/s10557-020-07082-x.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
- Squizzato A, Suter MB, Nerone M et al. PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 1043–1053.
- Zhang J, Tecson KM, Rocha NA, McCullough PA. Usefulness of alirocumab and evolocumab for the treatment of patients with diabetic dyslipidemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018; 31: 180–184.
- Taskinen MR, Del Prato S, Bujas-Bobanovic M et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus with or without mixed dyslipidaemia: Analysis of the ODYSSEY LONG TERM trial. *Atherosclerosis* 2018; 276: 124–130.
- Ray KK, Leiter LA, Müller-Wieland D et al. Alirocumab vs usual lipid-lowering care as add-on to statin therapy in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia: The ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1479–1489.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation* 2018; 138: 756–766.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018; 137: 338–350.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–1971.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 941–950.
- Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2961–2970.

14. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes After Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.
15. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2019; 140: 103–112.
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1167–1176.
17. Goodman SG, Aylward PE, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of Alirocumab on Cardiovascular Events After Coronary Bypass Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1177–1186.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2020; 141: 1608–1617.
19. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 133–144.
20. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 618–628.
21. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–1539.
22. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P et al. SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* 2017; 376: 1517–1526.
23. Cui Y, Huo Y, Li X et al. Tafolecimab, a novel potential long-acting PCSK9 monoclonal antibody: efficacy and safety in healthy and hypercholesterolemia subjects. *Eur Heart J* 2020; doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3327.
24. Pisciotto L, Favari E, Magnolo L et al. Characterization of three kindreds with familial combined hypolipidemia caused by loss-of-function mutations of ANGPTL3. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 42–50.
25. Ahmad Z, Banerjee P, Hamon S et al. Inhibition of Angiotensin-Like Protein 3 With a Monoclonal Antibody Reduces Triglycerides in Hypertriglyceridemia. *Circulation* 2019; 140: 470–486.
26. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. ELIPSE HoFH Investigators. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 711–720.
27. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF et al. Evinacumab in Patients with Refractory Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 383: 2307–2319.
28. Macchi C, Sirtori CR, Corsini A et al. A new dawn for managing dyslipidemias: The era of rna-based therapies. *Pharmacol Res* 2019; 150: 104413.
29. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-19/new-drugs-coming-up-in-the-field-of-lipid-control>.
30. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–1440.
31. Wright RS, Collins MG, Stoeckenbroek RM et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc* 2020; 95: 77–89.
32. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D et al. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation* 2020; 141: 1829–1831.
33. Raal FJ, Kallend D, Ray KK et al. ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1520–1530.
34. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382: 1507–1519.
35. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med* 2017; 377: 222–232.
36. Tirronen A, Hokkanen K, Vuorio T, Ylä-Herttua S. Recent advances in novel therapies for lipid disorders. *Hum Mol Genet* 2019; 28: R49–R54.
37. Zwol WV, Rimbart A, Kuivenhoven JA. The Future of Lipid-lowering Therapy. *J Clin Med* 2019; 8: 1085.
38. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* 2019; 381: 531–542.
39. Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A et al. Apolipoprotein C-III inhibition with volanesorsen in patients with hypertriglyceridemia (COMPASS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Atheroscler Suppl* 2017; 28: e1–e2.
40. Gelrud A, Digenio A, Alexander V et al. Treatment with volanesorsen (VLN) reduced triglycerides and pancreatitis in patients with FCS and sHTG vs placebo: results of the APPROACH and COMPASS. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 537.
41. <https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/akcea-and-ionis-report-top-line-results-broaden-study-waylivrar>.
42. Alexander VJ, Xia S, Hurh E et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J* 2019; 40: 2785–2796.
43. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386: 1472–1483.
44. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–2253.
45. Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I et al. AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 244–255.

Rádi vám pomáhamé v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



SOLEN MEDICAL EDUCATION

Sledování dynamiky klinických a laboratorních markerů chronického srdečního selhání při 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem

Jana Čepelová¹, Marek Malý², Josef Daněk¹, Martin Malý¹

¹Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Ústřední vojenská nemocnice, Vojenská fakultní nemocnice, Praha

²Oddělení biostatistiky, Státní zdravotní ústav, Praha

Cíl: Léčba sacubitril/valsartanem (S/V) významně zlepšuje kardiovaskulární morbiditu, mortalitu, kvalitu života a prodlužuje přežívání nemocných s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí. Cílem studie bylo zhodnotit změny ejekční frakce, NT-proBNP a glomerulární filtrace po 12měsíční léčbě sacubitril/valsartanem.

Metody: Do souboru bylo zařazeno 30 pacientů (28 mužů) s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, funkční třídy NYHA II-III, EF LK < 40%, NT-proBNP (> 450 ng/l), s glomerulární filtrací > 0,5 ml/s/1,73 m², s kalemíí < 5,4 mmol/l. Léčba S/V byla zahájena při hodnotách STK > 100 mmHg. Byly porovnány hodnoty ejekční frakce, glomerulární filtrace a NT-proBNP před léčbou a po 12 měsících léčby S/V. Dále byl sledován počet hospitalizací a úmrtí.

Výsledky: Během 12 měsíců léčby S/V došlo k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory (medián vstupně 26,3 %, po léčbě 36,3 %, rozdíl 7,5 %, p < 0,001), ke zlepšení glomerulární filtrace (medián vstupně 0,90 ml/s, po léčbě 0,97 ml/s, rozdíl 0,06 ml/s, p < 0,01) a k významnému snížení NT-proBNP (medián vstupně 1 363,0 ng/l, po léčbě 647,0 ng/l, rozdíl – 600,0 ng/l, p < 0,001). Došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA o I stupeň u 33,3 % pacientů, u 63,3 % byl klinický stav stacionární. Systolický a diastolický krevní tlak byl po 12 měsících u 50,0 % respektive u 53,3 % nemocných stejný. Hospitalizace pro srdeční selhání byla nutná u 5 (16,6 %) pacientů, nedošlo k žádnému úmrtí. U žádného pacienta nebylo nutné léčbu S/V ukončit. Maximální dávku S/V 97/103 mg se podařilo dosáhnout u 33,3 % pacientů, limitací titrace byla hypotenze.

Závěr: Sacubitril/valsartan je účinný, bezpečný a cenově dostupný lék, který významně zlepšuje prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, zlepšuje kvalitu života, snižuje počet hospitalizací a prodlužuje přežívání.

Klíčová slova: srdeční selhání, renin, angiotensin, natriuretické peptidy, duální inhibice, sacubitril/valsartan, LCZ696.

Monitoring the dynamics of clinical and laboratory markers of chronic heart failure during 12 months of sacubitril/valsartan treatment

Aim: Treatment with sacubitril/valsartan (S/V) significantly improves cardiovascular morbidity, mortality, quality of life and prolongs the survival of chronic heart failure patients with reduced ejection fraction. The aim of the study was to evaluate changes in ejection fraction, NT-proBNP and glomerular filtration after 12 months of sacubitril/valsartan treatment.

Methods: 30 patients (28 men) with chronic heart failure with reduced ejection fraction, functional classes NYHA II-III, EF LK < 40%, NT-proBNP (> 450 ng/l), with glomerular filtration > 0.5 ml/s/1.73 m², with a potassium < 5.4 mmol/l were classified in the study. S/V treatment was started at systolic blood pressure > 100 mmHg. Ejection fraction, glomerular filtration rate and NT-proBNP values were compared before treatment and after 12 months of S/V treatment. The number of hospitalizations and deaths was also monitored.

Results: During 12 months of S/V treatment there was a significant improvement in left ventricular ejection fraction (median initial 26.3%, after treatment 36.3%, difference 7.5%, p < 0.001), there was an improvement in glomerular filtration (median initial 0.90 ml/s, after treatment 0.97 ml/s, difference 0.06 ml/s, p < 0.01) and a significant reduction in NT-proBNP (median

initial 1363.0 ng/l, after treatment 647.0 ng/l, difference – 600.0 ng/l, $p < 0.001$). The NYHA functional class has been improved by I grade in 33.3% of patients, in 63.3% the clinical condition was stationary. Systolic and diastolic blood pressure after 12 months were the same in 50.0% and in 53.3% of patients, respectively. Hospitalization for heart failure was necessary in 5 (16.6%) patients, no deaths occurred. No patient had to discontinue S/V therapy. The maximum dose of S/V 97/103 mg was achieved in 33.3% of patients, the limitation of titration was hypotension.

Conclusion: Sacubitril/Valsartan is an effective, safe, and affordable drug that significantly improves the prognosis of chronic heart failure patients with reduced ejection fraction, improves quality of life, reduces hospitalizations, and prolongs survival.

Key words: heart failure, renin, angiotensin, natriuretic peptides, dual inhibition, sacubitril/valsartan, LCZ696.

Úvod

Srdeční selhání je klinický syndrom, jenž je charakterizován typickými symptomy a fyzikálními známkami, vyvolanými strukturálními nebo funkčními srdečními abnormalitami, které vedou ke sníženému srdečnímu výdeji, anebo ke zvýšeným srdečním tlakům v klidu nebo při zátěži. Patofyziologickým obrazem je zvýšená neurohumorální aktivita, vazokonstrikce, snížená natriuréza a diuréza a následně objemové anebo tlakové přetížení srdce. Srdeční selhání postihuje širokou škálu pacientů, podle ejekční frakce rozlišujeme srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, EF LK $> 50\%$ (HFpEF), srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, EF LK $< 40\%$ (HFrEF) a srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (40–49%). Podle klinického průběhu rozlišujeme srdeční selhání na akutní a chronické, nově vzniklé, akutně dekompenzované chronické srdeční selhání a terminální fázi chronického srdečního selhání. Výskyt v dospělé populaci bývá 2–3%, u lidí starších 70 let stoupá nad 10%. Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání je ischemická choroba srdeční (80%), dále kardiomyopatie (10%), chlopenní vady (10%), hypertenze, arytmie či postižení perikardu. Prognóza srdečního selhání je nepříznivá, onemocnění progreduje častými recidivami až do terminální fáze a dochází k úmrtí nejčastěji z kardiovaskulárních příčin či k náhlé smrti. 25% pacientů umírá do 8 let od stanovení diagnózy, v pokročilé fázi onemocnění bývá mortalita 30–50% ročně (1).

Sacubitril/valsartan (S/V) současně působí na dva neurohumorální systémy: Sacubitril inhibuje neprilysin – neutrální endopeptidázu, která degraduje natriuretické peptidy (ANP, BNP, bradykinin a adrenomedulin). Inhibicí neprilysinu se tak zvyšuje hladina natriuretických peptidů, které tlumí sympatoadrenální aktivitu, redukují hypertrofii a fibrotizaci myokardu, působí vazodilataci, snižují hladinu aldosteronu a tím zvyšují diurézu a natriurézu. Hladina NT-proBNP a troponinu naopak klesá, což souvisí s reverzní remodelací myokardu.

Valsartan blokuje AT1 receptor pro angiotensin II, důsledkem je vazodilatace, zmírnění hypertrofie a fibrotizace myokardu, zvýšená diuréza a srdeční výdej. Obě látky současně snižují tlakovou a objemovou zátěž srdce, usnadňují kontraktilitu myokardu, zvyšují srdeční výdej a zlepšují hemodynamické poměry srdce (3, 4, 5, 6, 8).

Studie PARADIGM-HF prokázala, že sacubitril/valsartan v léčbě srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí ve srovnání s enalapilem významně snížil celkovou mortalitu (o 16%), kardiovaskulární mortalitu (o 20%), riziko náhlé smrti (o 22%) i počet hospitalizací na srdeční selhání a významně prodloužil přežívání pacientů (2, 3, 7, 9).

Cílem naší studie bylo posoudit u pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory změny

funkční třídy NYHA, krevního tlaku, dynamiku natriuretických peptidů, glomerulární filtrace, ejekční frakce levé komory, počet hospitalizací a úmrtí při léčbě sacubitril/valsartanem v průběhu 12měsíčního ambulantního sledování.

Metodika

Do souboru bylo zařazeno 30 pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním, ve věku 40–80 let (28 mužů, 2 ženy), ve funkční třídě NYHA II-III, EF LK $< 40\%$, s hodnotou NT-proBNP ($> 450 \mu\text{g/l}$). Příčinou srdečního selhání byla ischemická choroba srdeční (ICHS) (46,6%), Dilatační kardiomyopatie (DKMP) (36,6%), koincidence ICHS a DKMP (10%) a tachykardií indukovaná kardiomyopatie (6,6%). Fibrilace síní byla dokumentována v době zahájení terapie u 11 (36,6%) pacientů. Pacienti s optimální farmakoterapií srdečního selhání – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II (ARB), antagonisty mineralokortikoidního receptoru (MRA), kličkovými diuretiky a betablokátory (BB) – byli převedeni na sacubitril/valsartan záměnou za ACEi – po 36 hodinách vynechání léku, nebo za ARB – následující den bez přerušování. Léčba byla zahájena ambulantně u 28 (93,3%) pacientů, při hospitalizaci po stabilizaci stavu u 2 (6,6%) pacientů. Vstupní kritéria byla: systolický krevní tlak (STK) $> 100 \text{ mmHg}$, glomerulární filtrace $> 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$, a kalemie $< 5,4 \text{ mmol/l}$. Při hodnotách STK $< 110 \text{ mmHg}$ byla nasazena dávka 24/26 mg (63,3%), při STK $> 110 \text{ mmHg}$ dávka 49/51 mg (36,6%). Ambulantní kontroly s titrací dávek léku byly prováděny poprvé za 2–4 týdny a dále po 3 měsících. Pokud se během sledování STK snížil $< 100\text{--}110 \text{ mmHg}$, nebyla dále navyšována dávka sacubitril/valsartanu, anebo byly sníženy dávky diuretik či jiné antihypertenzní terapie. Během ambulantních kontrol byla sledována funkční třída NYHA, krevní tlak, glomerulární filtrace, kalemie, NT-pro BNP. Následně byly porovnány hodnoty před zahájením léčby a po 12 měsících, kdy byla provedena kontrolní echokardiografie. Dále byl v tomto období sledován počet hospitalizací a úmrtí na srdeční selhání.

Statistická analýza: rozdíl mezi vstupními a konečnými hodnotami u sledovaných tří charakteristik – ejekční frakce (%), glomerulární filtrace (ml/s) a koncentrace fragmentu NT-proBNP (ng/l) byl stanoven pomocí párového t-testu a pomocí Wilcoxonova testu v případě non-Gaussovského rozložení dat, které bylo patrné u hodnot NT-proBNP. Výsledky jsou prezentovány jako aritmetický průměr (mean), směrodatná odchylka (sd), medián (p50), mezikvartilové rozpětí (iq), statistická významnost (p). U všech tří charakteristik došlo po 12měsíční léčbě S/V ke statisticky významnému rozdílu hodnot ($p < 0,05$).

Výsledky

Při zahájení léčby byla použita dávka 24/26 mg sacubitril/valsartanu u 19 pacientů (63,3%), nebo dávka 49/51 mg u 11 pacientů (36,6%). Po 12 měsících léčby mělo nejnižší dávku 24/26 mg 8 pacientů (26,6%), střední dávku 49/51 mg 12 pacientů (40%), maximální dávku 97/103 mg dosáhlo 10 pacientů (33,3%) (Tab. 1).

Tab. 1. Procentuální zastoupení pacientů v souboru, kteří byli léčeni dávkou 24/26 mg, 49/51 mg nebo 97/103 mg při zahájení léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících

N = 30	24/26 mg	49/51 mg	97/103 mg
zahajovací dávka	63,3%	36,6%	0%
po 12 měsících	26,6%	40%	33,3%

Během 12 měsíců došlo ke zlepšení funkční třídy NYHA o 1 stupeň u 10 pacientů (33,3%), stacionární stav byl u 19 pacientů (63,3%), u jednoho pacienta (3,3%) došlo ke zhoršení funkční třídy NYHA o 1 stupeň.

Systolický krevní tlak (STK) po 12 měsících léčby sacubitril/valsartanem byl stacionární u 15 pacientů (50%), snížil se o 10–39 mmHg u 5 pacientů (16,6%), zvýšil se o 10–39 mmHg u 10 pacientů (33,3%). U jednoho pacienta pro přetrvávající STK 95 mmHg byla ponechána nejnižší dávka 24/26 mg a snížena ostatní antihypertenziva. Diastolický krevní tlak po 12 měsících léčby byl stacionární u 16 pacientů (53,3%), snížil se o 10–39 mmHg u 10 pacientů (33,3%), zvýšil se o 10–39 mmHg u 4 pacientů (13,3%).

Ejektční frakce levé komory byla porovnána u 30 pacientů. Vstupně byl medián 26,3%, iqr 7,5, po 12 měsících léčby byl medián 36,3%, iqr 15,0, rozdíl 7,5%, iqr 15,0, $p < 0,001$. Došlo k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory, u žádného pacienta se ejekční frakce nezhorsila (Tab. 2, Graf 1).

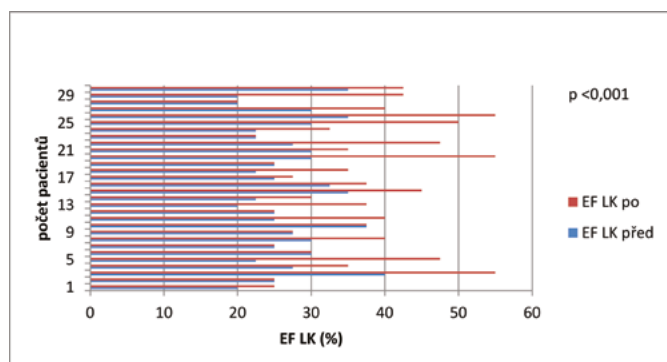
NT-proBNP byl porovnán u 25 pacientů, vstupně byl medián 1363,0 ng/l, iqr 3759,0, po 12 měsících byl medián 647,0 ng/l, iqr 1847,0,

Tab. 2. Hodnoty ejekční frakce levé komory (%) před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících

N = 30	průměr	směrodatná odchylna	medián	mezikvartilové rozpětí
EF LK vstupní	27,3%	5,5%	26,3%	7,5%
EF LK po léčbě	36,4%	10,2%	36,3%	15,0%
rozdíl EF LK	9,1%	8,4%	7,5%	15,0%

$p < 0,001$ (párový t-test); $p < 0,001$ (Wilcoxonův test)

Graf 1. Porovnání ejekční frakce levé komory (%) vstupně a po 12 měsících léčby S/V



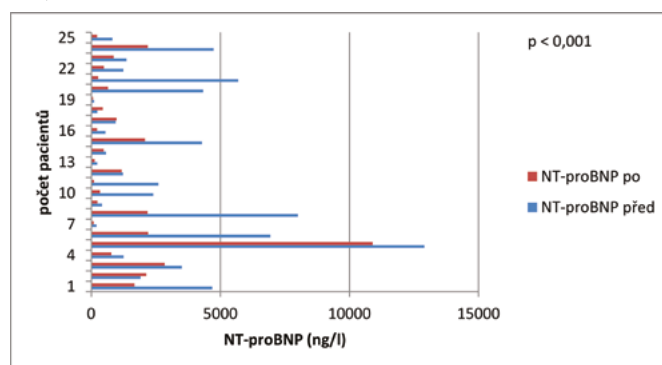
rozdíl -600,0 ng/l, iqr 2392,0, $p < 0,001$. Došlo k významnému poklesu hodnot NT-proBNP (Tab. 3, Graf 2).

Tab. 3. Hodnoty NT-proBNP (ng/l) před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících léčby

N = 25	průměr	směrodatná odchylna	medián	mezikvartilové rozpětí
NT-proBNP vstupní	2 846,4 ng/l	3 079,0 ng/l	1 363,0 ng/l	3 759,0 μg/l
NT-proBNP po léčbě	1 350,3 ng/l	2 165,4 ng/l	647,0 ng/l	1 847,0 μg/l
rozdíl NT-proBNP	-1 496,1 ng/l	1 830,9 ng/l	-600,0 ng/l	2 392,0 μg/l

$p < 0,001$ (párový t-test); $p < 0,001$ (Wilcoxonův test)

Graf 2. Porovnání hodnot NT-proBNP (ng/l) vstupně a po 12 měsících léčby S/V



Glomerulární filtrace byla porovnána u 21 pacientů. Vstupní medián byl 0,90 ml/s, iqr 0,38, po 12 měsících byl medián 0,97 ml/s, iqr 0,52, rozdíl 0,06 ml/s, iqr 0,15, $p = 0,01$ (Tab. 4, Graf 3). Hladiny kalemie během 12měsíčního sledování u žádného pacienta nepřesáhly limit 5,4 mmol/l a nebylo nutné snižovat ani ukončit léčbu S/V.

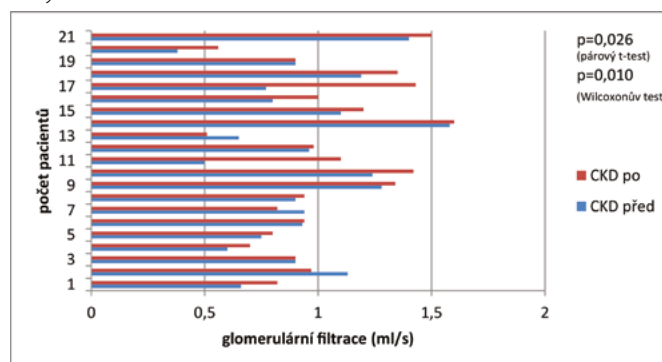
V průběhu 12 měsíců bylo 5 pacientů (16,6%) 1x hospitalizováno pro srdeční selhání, z toho 1 pacient z důvodu vysazení medikace. Během

Tab. 4. Hodnoty glomerulární filtrace (ml/s) změřené před zahájením léčby sacubitril/valsartanem a po 12 měsících léčby

N = 21	průměr	směrodatná odchylna	medián	mezikvartilové rozpětí
CKD vstupní	0,93 ml/s	0,30 ml/s	0,90 ml/s	0,38 ml/s
CKD po léčbě	1,04 ml/s	0,31 ml/s	0,97 ml/s	0,52 ml/s
rozdíl CKD	0,11 ml/s	0,20 ml/s	0,06 ml/s	0,15 ml/s

$p = 0,026$ (párový t-test); $p = 0,010$ (Wilcoxonův test)

Graf 3. Porovnání glomerulární filtrace (ml/s) vstupně a po 12 měsících léčby S/V





Entresto™
sacubitril/valsartan

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí **žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.**¹⁻⁵

20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí oproti enalaprilu (p < 0,001)^{1,2}

21%

snížení rizika hospitalizace kvůli srdečnímu selhání oproti enalaprilu (p < 0,001)^{1,2}



Lepší kvalita života ve srovnání s enalapilem²⁻⁵



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilumu a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilil et valsartanil natrii complexus), **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukcovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání s ACE inhibitory. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem, Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR <60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování: Duální blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (<112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/L. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku >5,4 mmol/L, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů s bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolakton, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitorů OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rilampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojenců novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anemie, hypokalemie, hypoglykemie, závrat, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahující 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.6.2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

REFERENCE: 1. SPC přípravku Entresto, Poslední verze textu 25.6.2020. 2. McMurray JJV et al. NEJM 2014;371:993-1004. 3. Packer et al. Circulation 2015;131:54-61. 4. Lewis EF et al. Circ Heart Fail 2017;10:e003430. 5. Chandra A et al. JAMA Cardiol 2018;3(6):498-505.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o.

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4

tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com



NOVARTIS | Reimagining Medicine

sledovaného období nedošlo k žádnému úmrtí. U žádného pacienta nebylo nutné S/V ukončit pro závažné nežádoucí účinky.

Diskuze

V našem souboru pacientů došlo během 12 měsíců léčby S/V k významnému zlepšení ejekční frakce levé komory a k významnému vzestupu glomerulární filtrace. Současně významně klesla hladina NT-proBNP, tyto změny byly patrné již po 4 týdnech léčby, přetrvávaly v dalších 12 měsících a přímo souvisely s klinickým efektem léčby. Nízká ejekční frakce měla přímou souvislost s vyšším rizikem kardiovaskulární morbidita a mortality. Z léčby profitovali pacienti všech věkových kategorií. Naše výsledky jsou v souladu se závěry studie PARADIGM-HF (2, 3, 7, 9).

Zahájení léčby i titrace sacubitril/valsartanu v našem souboru pacientů byly dobře tolerovány, převod z ACEi nebo ARB byl nekomplikovaný. V období 12 měsíců vedla léčba ke zlepšení funkční třídy NYHA o 1 stupeň nebo se nezměnila.

Hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku byly po 12 měsících léčby S/V převážně stacionární, u některých starších pacientů se mírně zvýšil systolický krevní tlak nebo mírně snížil diastolický krevní tlak. To svědčí o příznivém efektu léku na stabilizaci srdečního selhání a na zlepšení hemodynamických poměrů. K přechodnému snížení krevního tlaku docházelo u některých pacientů v prvních 3 měsících léčby, avšak po snížení nebo přerušení dávky diuretik nebo jiných antihypertenziv se krevní tlak upravil. V dalších měsících se krevní tlak významně neměnil ani po titraci S/V do maximální dávky, lék byl dobře tolerován i při STK 100–110 mmHg. Pacienti, kteří vzhledem k hypotenzii dosáhli po titraci nižší cílové dávky S/V, měli také prospěch z léčby a lepší variantou bylo snížení dávky než definitivní vysazení léku. Přechodná hypotenze v průběhu titrace S/V by tedy neměla odradit od pokračování v léčbě i s nižšími dávkami S/V. Vzhledem k tomu, že byla prokázána přímá souvislost mezi dávkou S/V a kardiovaskulární morbiditou a mortalitou, je žádoucí snažit se dosáhnout maximální dávky S/V (7, 8). V našem souboru byla dosažena maximální dávka S/V u 33,3% pacientů, limitací byla hypotenze, avšak u žádného pacienta jej nebylo nutné zcela vysadit.

I přes příznivé závěry studie PARADIGM-HF není jasný přesný mechanismus léčebného účinku inhibitoru receptoru pro neprilysin. Substráty pro neprilysin jsou rozmanité, zahrnují natriuretické peptidy, adrenomedulin, bradykinin, endotelin, angiotensin II a další substance, a není jasné, která z těchto látek nebo jejich kombinace odpovídá za výsledný léčebný efekt (5, 6, 7, 8). Významné snížení celkové i kardiovaskulární mortality, morbidita a počtu hospitalizací na srdeční selhání při léčbě sacubitril/Valsartanem je pravděpodobně důsledkem působení natriuretických peptidů na reverzní remodelaci

myokardu, na redukcii hypertrofie a fibrotizaci myokardu, na snížení napětí stěn, zmenšení dilatace komor, objemu síní a zlepšení ejekční frakce. Tyto změny eliminují substrát pro epizody arytmií a zlepšují elektrickou stabilitu myokardu (7, 8).

Zlepšení renálních funkcí a glomerulární filtrace v průběhu léčby S/V je pravděpodobně multifaktoriální. Významnou roli hraje zlepšení hemodynamického stavu a následně perfuze ledvin, také je znám příznivý vliv natriuretických peptidů na glomerulární filtraci. Hyperkalemie podle prezentovaných studií i v našem souboru při léčbě S/V se vyskytla vzácně. Pacienti s chronickou renální insuficiencí měli z léčby S/V stejný prospěch a nedošlo u nich ke zhoršení renálních funkcí ani k rozvoji hyperkalemie (2, 3, 7, 9).

Z léčby profitují nejen stabilní pacienti, ale také pacienti s nově manifestovaným srdečním selháním, u kterých je zahájena léčba při hospitalizaci po stabilizaci stavu. Studie PIONEER-HF prokázala příznivý efekt S/V v léčbě akutní dekompenzace chronického srdečního selhání v období „vulnerabilní fáze“, kdy došlo působením S/V k výraznému snížení neurohumorální aktivity, k poklesu NT-proBNP a k rychlému zlepšení klinického stavu v období 12 týdnů při titraci S/V do maximálních dávek. Snížilo se riziko rehospitalizace pro srdeční selhání, snížila se kardiovaskulární mortalita (10). V našem souboru byla léčba S/V zahájena při hospitalizaci u 2 pacientů.

Zahájení léčby S/V je doporučeno v dávce 49/51 mg. Pacienti, kteří netolerovali léčbu ACEi nebo ARB, měli hypotenzi nebo pokročilou renální insuficienci, by měli zahajovat léčbu v dávce 24/26 mg, důležitá je postupná titrace S/V do maximálních dávek, neboť přímo souvisí s lepší prognózou pacientů (7, 9).

Závěr

Sacubitril/valsartan je účinný, bezpečný a cenově dostupný lék, který významně zlepšuje prognózu pacientů s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, zlepšuje kvalitu života, snižuje počet hospitalizací a prodlužuje přežívání. U pacientů hospitalizovaných pro nově diagnostikované srdeční selhání nabízí novou strategii zahájení léčby po stabilizaci klinického stavu (10).

Sacubitril/valsartan se stává jedním z hlavních pilířů farmakoterapie chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí a je doporučován u pacientů, kteří splňují kritéria léčby a u nichž i přes optimální farmakoterapii srdečního selhání přetrvávají symptomy a známky srdečního selhávání. V následujících 5 letech můžeme očekávat rozšíření léčebných indikací sacubitril/valsartanu pro větší spektrum kardiovaskulárních onemocnění.

Chtěli bychom poděkovat Jiřímu Šurovi a Martinovi Čepelovi za zpracování statistických dat.

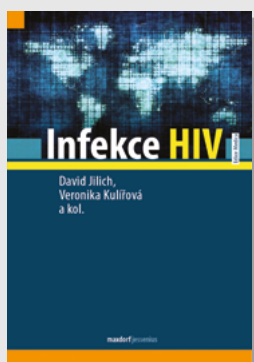
LITERATURA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibitor versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.

3. Packer M, McMurray JJ, Desai AS et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54–61.
4. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV et al. Assessing health-related quality of life in patients with heart failure: a systematic, standardized comparison of available measures. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 359–367.

5. Jaffe AS, Apple FS, Mebazaa A et al. Unraveling N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: another piece to a very complex puzzle in heart failure patients. *Clin Chem* 2015; 61: 1016–1018.
6. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–1130.
7. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD et al. Sacubitril/Valsartan, Nephilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *J Am Coll Cardiol* 2020; 10: 800–810.
8. Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in n-terminal pro b-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA* 2019; 322: 1077–1084.
9. Srivastava PK, Claggett BL, Solomon SD, et al. Estimated 5-year number needed to treat to prevent cardiovascular death or heart failure hospitalization with angiotensin receptor-nephilysin inhibition vs standard therapy for patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 1226–1231.
10. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al. Angiotensin-nephilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539–548.

KNIŽNÍ NOVINKY



Infekce HIV

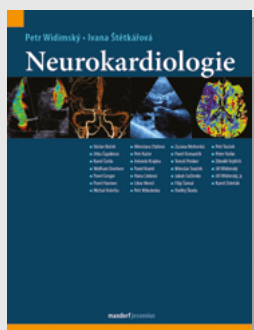
David Jilich, Veronika Kulířová a kol.

Přední čeští odborníci vám po delší době přinášejí publikaci na téma HIV, neboť péče o HIV-pozitivní pacienty se dnes netýká jen specializovaných pracovišť, ale čím dál tím více proniká do všech zdravotnických a sociálních zařízení. Autoři si nekladou za cíl podat detailní přehled dané problematiky, jde především o to srozumitelným způsobem poskytnout základní informace široké odborné veřejnosti, která s těmito pacienty může přijít do styku.

V rámci publikace jsou probrány aktualizované kapitoly jako je epidemiologie a diagnostika HIV, patogenese, klinika a léčba. Kniha je obohacena o nové, aktuální otázky jako je Pre- a Postexpoziční profylaxe či HIV v ordinaci praktického lékaře. Text je bohatě doplněn přehlednými schémata, tabulkami a zajímavou obrazovou dokumentací.

Maxdorf 2021, 176 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-688-7, Cena: 395 Kč,

Formát: 140×200 mm, pevná



Neurokardiologie

Petr Widimský, Ivana Štětkařová a kolektiv

Mimořádná publikace připravená kolektivem špičkových kardiologů a neurologů v čele s prof. MUDr. Petrem Widimským, DrSc., a prof. MUDr. Ivanou Štětkařovou, Ph.D., pojednává o nemocech s klíčovými medicínským i společensko-ekonomickým dopadem. Úzká propojenost obou systémů – kardiovaskulárního a nervového – je důvodem toho, že porucha jednoho má často jako bezprostřední následek selhání druhého. Právě to je příčinou smutného faktu, že celosvětově přibližně polovina populace umírá na kardiovaskulární onemocnění, mezi nimiž dominují dvě přibližně stejně častá onemocnění – infarkt myokardu a cévní mozková příhoda. Téma neurokardiologie je však podstatně širší, jak ukazuje stručný přehled kapitol.

Maxdorf 2021, 312 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-644-3, Cena: 1 295 Kč, Formát: 200×265 mm, vazba vázaná



Hematologie a hematoonkologie v kazuistikách

Peter Rohoň a kol.

Hematologie tvoří jednu z tradičních součástí vnitřního lékařství. Avšak zejména vývoj hematoonkologie v posledních desetiletích vytvořil z hematologie velmi komplexní a náročný obor se zásadním celospolečenským dopadem. Hematologie a hematoonkologie se navíc mimořádně rychle vyvíjí. Týká se to jak proměn klasifikace řady nozologických jednotek, tak zejména rychlého nástupu nových látek do hematoonkologické léčby. Pokroky v diagnostice, a zejména pak cílená a biologická léčba přináší pro řadu nemocných novou naději. Tyto nové terapeutické možnosti však nejsou v praxi vždy plně využívány. Kniha kolektivu erudovaných autorů v čele s doc. MUDr. Peterem Rohoňem, Ph.D., je učebnicí hematologie a hematoonkologie v instruktivních kazuistikách. Autoři na konkrétních případech názorně ukazují, že nové léčebné možnosti, jsou-li správně aplikovány, dnes mohou zachránit řadu nemocných.

Maxdorf 2020, 254 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-681-8, Cena: 695 Kč,

Formát: 200×265 mm, pevná (V8)

Význam a úspěšnost léčby hypertenze nejen u pacientů s diabetes mellitus 2. typu

Veronika Vejtasová¹, Jana Urbanová², Ludmila Brunerová², Michala Lustigová^{3,4}, Michael Jenšovský⁵, Barbora Prýmková⁵, Sabina Pálová⁵, Jan Brož⁵

¹Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

³Státní zdravotní ústav, Praha

⁴Přírodovědecká fakulta UK, Praha

⁵Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Arteriální hypertenze je častou komorbiditou pacientů s diabetes mellitus 2. typu, její výskyt je v populaci diabetiků až 3× vyšší než v běžné populaci. Přítomnost obou onemocnění zvyšuje kardiovaskulární riziko pacientů dvakrát až třikrát, proto je nutno klást důraz na důslednou korekci krevního tlaku k hodnotám 130/80 mmHg dle posledních doporučení České společnosti pro hypertenzi. Dle dat ze studie EHES je ale kontrola krevního tlaku v diabetické populaci nedostatečná, cílových hodnot krevního tlaku dosahuje pouze 29% diabetiků. Ke zlepšení kontroly krevního tlaku u diabetiků lze využít dobře organizovaný systém kontrol u lékaře s intenzivní antihypertenzní terapií, self-monitoring pacientů či systém upomínek návštěvy u lékaře.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, kontrola krevního tlaku, maskovaná hypertenze.

Importance and efficiency of blood pressure control not only in type 2 diabetes patients

Arterial hypertension is one of the most frequent comorbidities of patients with type 2 diabetes, the rates are approximately three times higher among diabetics than in general population. The presence of both diseases increases the cardiovascular risk of the patients two to three times. Therefore, it is essential to control the blood pressure values vigorously down to 130/80 mmHg as recommended in guidelines of the Czech Hypertension Society. According to EHES Study data, the blood pressure control is not sufficient in Czech diabetic population. The target values are reached in only 29% of diabetics. A well organized system of care, intensive antihypertensive treatment, self-monitoring of patients or appointment reminder system can be used to improve blood pressure control.

Key words: arterial hypertension, type 2 diabetes, blood pressure control, masked hypertension.

Úvod

Arteriální hypertenze (AH) je jeden z nejvýznamnějších nezávislých rizikových faktorů kardiovaskulární mortality (1). Vysokým krevním tlakem trpí celosvětově 30–45% populace nad 18 let věku, přičemž prevalence strmě stoupá s přibývajícím věkem. Ve věkové skupině nad 60 let je hypertenzí postiženo již 60% populace (2). Zvýšení systolického krevního tlaku o 20 mmHg nebo diastolického krevního tlaku o 10 mmHg

zdvojnásobuje riziko vzniku kardiovaskulárních onemocnění (1). V České republice dle průřezové studie EHES 2014 byla hypertenze zjištěna u 47% mužů a 26% žen ve věkové skupině 25–64 let, přičemž 40% mužů a 24% žen si nebylo vědomo své diagnózy (3). Obdobné výsledky ukázala studie post-MONICA, která probíhala v letech 2015 až 2018, v rámci tohoto průzkumu byla hypertenze zjištěna ve věkové skupině 25–64 let u 49% mužů a 32% žen, přičemž o své diagnóze vědělo 74% vyšetřovaných (4).

Vztah diabetu a hypertenze

Diabetes mellitus (DM) je dalším rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality, jenž frekventně koexistuje s diagnózou hypertenze, která je u diabetiků 2. typu až 3x častější než v běžné populaci (5, 6). U diabetiků 1. typu ve většině případů dochází k rozvoji hypertenze až s odstupem od stanovení diagnózy DM v souvislosti s rozvojem diabetické nefropatie (7), zatímco u diabetiků 2. typu častěji hypertenze rozvoji DM předchází jako jedna ze složek tzv. metabolického syndromu (8). Dle údajů ÚZIS v roce 2016 byla prevalence diabetu 2. typu 74,2/1 000 obyvatel, prevalence u mužů i žen byla v podstatě totožná (9).

Koexistence AH a DM 2. typu zvyšuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality dvakrát až třikrát (10, 11). Obě onemocnění částečně sdílí patofyziologický mechanismus jejich vzniku, z čehož vyplývá nutná důsledná terapie obou komorbidit. Rizikové faktory, jako jsou obezita, nedostatek pohybové aktivity, kouření nebo chronický stres, jsou pro obě onemocnění společné. Vlivem těchto faktorů dochází k upregulaci systému RAAS (renin-angiotenzin-aldosteron, viz schéma 1), nadměrné aktivaci sympatického nervového systému a dalším neuroendokrinním a metabolickým změnám, které vedou ke zvýšení krevního tlaku a rozvoji inzulinové rezistence (12). Právě hyperglykemie a hypertenze jsou spolu s abdominální obezitou, zvýšenou hladinou triacylglycerolů a sníženou hladinou HDL cholesterolu součástí tzv. harmonizované definice metabolického syndromu (13).

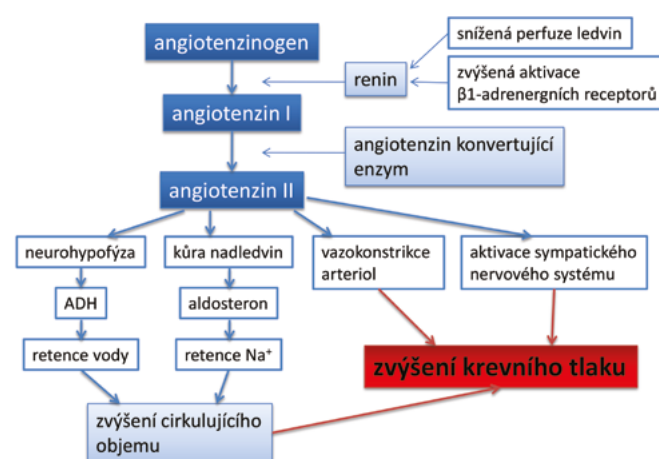
Význam léčby hypertenze u DM

Vzhledem k tomu, že nemocní s DM 2. typu spadají automaticky dle stratifikace systému SCORE (14), jež se vyjadřuje k desetiletému riziku fatálního kardiovaskulárního onemocnění, do skupiny s vysokým kardiovaskulárním rizikem (5 % a výše), je doporučeno zahájit farmakoterapii vždy ihned při opakovaně naměřeném TK 160–179/100–109 mmHg a do 1 měsíce při opakovaně naměřeném TK 140–159/90–99 mmHg (15). Každé snížení systolického krevního tlaku o 10 mmHg u diabetika vede k signifikantnímu snížení celkové mortality o 13 %, snížení rizika vzniku nemoci koronárních tepen o 12 % a cévní mozkové příhody o 27 %, pozitivně ovlivňuje i snížení komplikací diabetu – albuminurie o 17 % a retinopatie o 13 % (16). DM 2. typu významně zvyšuje kardiovaskulární riziko žen a v podstatě eliminuje protektivní vliv estrogenů před menopauzou (17). Dle evropských doporučení z roku 2012 (18) se u mužů s diabetem celkové riziko dle skórovacího systému SCORE násobí třemi, u žen ale již pěti. Neměli bychom ovšem zapomínat na nefarmakologickou léčbu, zahrnující zejména režimová opatření, která mohou přispět ke kontrole hypertenze (19).

Úspěšnost léčby hypertenze u DM 2. typu

Ve studii LEADER bylo vyšetřeno 9340 diabetiků 2. typu s průměrným trváním diabetu 12,7 let (SD ± 8,0 let). Bylo zjištěno, že 91 % subjektů trpí vysokým krevním tlakem, 61 % užívalo dvě a více antihypertenziv a pouze 26 % dosahovalo cílových hodnot krevního tlaku (< 130/80 mmHg) (20). K podobným výsledkům dospěli autoři německé studie DIAB-CORE, které se účastnilo 6218 respondentů ve věku 45–74 let, z nichž 9,7 % trpělo DM 2. typu. Hypertenze byla zjištěna u 85 % diabetiků, 75 % z nich bylo léčeno farmakoterapií a stanovené hodnoty krevního tlaku dosahovalo pouze 32 % z léčených (44 % žen a 17 % mužů) (21).

Schéma 1. Schematické znázornění systému renin-angiotenzin-aldosteron a jeho vlivu na krevní tlak



Fenomén maskované hypertenze

Tzv. maskovaná hypertenze je definována jako situace, kdy je pacient při měření v ordinaci lékaře normotenzní, ale mimo ordinaci jsou hodnoty jeho krevního tlaku zvýšené (22). Diagnostikujeme ji při 24hodinovém ambulantním monitorování krevního tlaku nebo díky domácímu self-monitoringu pacientů. S fenoménem maskované hypertenze se setkáváme i v nediabetické populaci, kde se vyskytuje s frekvencí 5–8 % (23). U diabetiků je prevalence násobně vyšší, a to 25 až 35 % (23). V mezinárodní studii IDACO byla maskovaná hypertenze diagnostikována u 29 % pacientů s diabetem. Krevní tlak naměřený v ordinaci lékaře byl $129,2 \pm 8,0/76,0 \pm 7,3$ mmHg a průměrný denní krevní tlak z ambulantního monitorování činil $141,5 \pm 9,1/83,7 \pm 6,5$ mmHg. Kardiovaskulární riziko těchto pacientů bylo téměř dvakrát vyšší ve srovnání s normotenzními diabetiky. Naopak kardiovaskulární riziko léčených pacientů s maskovanou hypertenzí bylo srovnatelné s pacienty s normálním krevním tlakem (24). Z výše zmíněných faktů vyplývá, že bychom na maskovanou hypertenzi měli pomyslet zejména u normotenzních diabetiků.

Základní principy zahájení léčby hypertenze u nekomplikovaného pacienta s DM 2. typu

Dle evropských doporučení z roku 2018 je vhodné zahájit terapii při hodnotách TK nad 140/90 mmHg, přičemž cílová hodnota je přibližně 130/80 mmHg (19). Česká společnost pro hypertenzi doporučuje zahájení antihypertenzní terapie již při hodnotách krevního tlaku v pásmu vysokého normálního tlaku (130–139/85–89 mmHg), cílové hodnoty krevního tlaku jsou též kolem 130/80 mmHg (15). Snižování krevního tlaku pod hodnoty 120/70 mmHg není žádoucí. Ve studii ACCORD nebyl zaznamenán statisticky významný rozdíl v četnosti nežádoucích fatálních i nefatálních kardiovaskulárních událostí mezi skupinami diabetiků, kteří byli léčeni standardní (STK < 140 mmHg) nebo intenzivní (STK < 120 mmHg) antihypertenzní terapií. Ve skupině s intenzivní terapií byl zaznamenán statisticky významně vyšší počet nežádoucích účinků léčby (25).

Základem farmakoterapie hypertenze u nekomplikovaného diabetika jsou inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) – ACE

inhibitory a sartany. Tyto dvě skupiny léčiv prokazatelně snižují kardiovaskulární riziko hypertoniků, zpomalují progresi renální insuficience a snižují albuminurii, avšak kombinace ACE inhibitoru a sartanu se nedoporučuje pro signifikantní zhoršení renálních funkcí (26, 27, 28). Evropská kardiologická společnost doporučuje terapii započít přímo dvojkombinací antihypertenziv, a to inhibitorem systému RAAS v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu nebo thiazidovým/thiazidům podobným diuretikem (19). Efektivita kombinace ACE inhibitoru s blokátorem kalciových kanálů (BKK) byla srovnávána s kombinací ACE inhibitor + thiazidové diuretikum ve studii ACCOMPLISH. Během trvání studie byly dávky léčiv upraveny do maximální tolerované dávky, maximální dávka ACE inhibitoru (benazeprilu) byla 40 mg, u BKK (amlodipinbesylát) to bylo 10 mg a u hydrochlorothiazidu 25 mg denně. Na konci sledovaného období užívalo 31 % respondentů maximální dávky benazeprilu a amlodipinu/hydrochlorothiazidu, 26 % pacientů vyžadovalo eskalaci léčby s přidáním dalšího antihypertenziva (betablokátory, alfablokátory, kličkové diuretikum). Obě kombinace byly stejně efektivní z hlediska snížení krevního tlaku, kombinace ACE inhibitoru a BKK je však účinnější z hlediska snížení kardiovaskulárního rizika pacientů (29). Při nedostatečném efektu užijeme trojkombinaci ACE inhibitoru (sartanu), blokátoru kalciových kanálů a thiazidové/thiazidům podobné diuretikum. V případě nutnosti další eskalace terapie je možné zvolit malou dávku spironolaktonu jako 4. antihypertenzivum (30). U těžších forem hypertenze lze užít centrálně působící antihypertenziva ze skupiny inhibitorů imidazolinových receptorů (rilmenidin, moxonidin), které snižují tonus sympatiku a nezasahují do metabolismu sacharidů (31). Recentní studie prokázaly též antihypertenzní efekt SGLT2 inhibitorů (gliflozinů) a analog GLP-1 receptorů (20, 32, 33).

Důvody nedostatečné kontroly krevního tlaku nejen u pacientů s diabetem

Dle studie EHES 2014 bylo z celkového počtu hypertoniků léčeno antihypertenzivy 48 % mužů a 62 % žen, z počtu léčených dosahovala adekvátních hodnot krevního tlaku pouze polovina mužů a dvě třetiny žen (3). Nedostatečná kontrola hypertenze má mnoho příčin, které se týkají všech hypertoniků bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost DM. Bariéry optimální kontroly krevního tlaku lze rozdělit na faktory související s pacientem, faktory související s ošetřujícím lékařem a faktory zdravotnického systému. V České republice, vzhledem k financování zdravotní péče cestou veřejného zdravotního pojištění, není problém s dostupností zdravotní péče. Díky možnosti zaslání receptu na užívanou medikaci SMS zprávou či e-mailem jsou pacienti zajištěni i v případě nemožnosti se k lékaři v určité situaci dopravit.

Non-compliance pacienta je významnou překážkou adekvátní kontroly hypertenze. Velká část pacientů, často z pohodlnosti, ale i z finančních důvodů, nedodrжуje režimová opatření týkající se životního stylu. Rozsáhlá metaanalýza z roku 2014 řady kvalitativních i kvantitativních studií (žádná nebyla provedena v ČR) ukázala jako negativní faktory směřující proti účinné kontrole hypertenze velkou vzdálenost bydliště od lékaře, lékáren, míst umožňujících fyzickou aktivitu a nákup zdravých potravin, především zeleniny a ovoce. Význam měl i nedostatek finančních zdrojů na platby za lékařskou péči,

nedostatek znalostí, stres a deprese, nízká prioritizace spojená s kontrolou krevního tlaku, vliv sociálního prostředí, potíže se změnou dávky, špatná paměť a pozornost (34).

Nízká adherence k farmakoterapii často pramení z nutnosti podávání několika účinných látek. Tento faktor lze částečně eliminovat předepisováním kombinovaných preparátů (35), které jsou ale bohužel mnohdy dražší než jednotlivé léky obsahující tytéž účinné látky. Prevencí non-compliance je důsledná edukace pacienta o nutnosti pravidelného užívání předepsané medikace a o důsledcích nedodržování stanovené léčby. Vysoký krevní tlak je pro běžnou populaci často abstraktní pojem, onemocnění, které je ve většině případů bezpříznakové a nebolestivé, a proto často podceňované. K přerušení terapie pacienti často přistupují při manifestaci nežádoucích účinků léčby, je proto vhodné pacienty poučit o nutnosti nahlášení nežádoucích účinků a následně adekvátně upravit medikaci. Význam v pomoci ke správnému užívání léků mají pill-boxy (36) a svoji roli mohou zřejmě sehrát i stále se rozšiřující možnosti mHealth v podobě textových zpráv, interaktivních hovorů či elektronicky řízených pill-boxů (37).

K negativním faktorům, které odhalila výše uvedená metaanalýza, na straně lékaře/poskytovatele služeb patří neznalost doporučení, důvěra v jejich správnost, sociální vliv (kolegů), nedůvěra v možnosti plně dodržet doporučení, příliš velká zátěž, syndrom vyhoření, styl komunikace s pacientem (34). Všechny tyto a řada jiných faktorů se tak podílí na klinické inerci, která je definovaná jako situace, kdy krevní tlak u pacienta není dostatečně kompenzován, ale lékař nezhájí či nenavýší antihypertenzní terapii. Příkladem inerce může být zjištění studie post-MONICA, že i přes výše uvedená doporučení k zahájení léčby dvojkombinací je stále 34 % mužů a 43 % žen léčeno pouze monoterapií (4). V americkém průzkumu, jenž zahrnoval 379 praktických lékařů, bylo zjištěno, že 39 % lékařů by neiniciovalo farmakoterapii při DTK pod 95 mmHg a 52 % by nezhájilo terapii při STK pod 160 mmHg, což jsou hodnoty vyšší než doporučené v guidelines (38). Někteří lékaři též raději vyčkají do další návštěvy (přístup „wait until next visit“) v reakci na tvrzení pacienta, že zapomněl užít medikaci, nebo krátce před měřením krevního tlaku v ordinaci absolvoval fyzickou zátěž. Zajímavý náhled na nedostatečnou kontrolu hypertenze přinesla italská studie zahrnující 19 praktických lékařů, kteří se starali o celkem 6 717 pacientů s hypertenzí. Cílem studie bylo zvýšit procento úspěšně léčených, což se v průběhu 1 roku trvání projektu (bylo zařazeno i domácí měření tlaku) zdařilo snížením podílu pacientů s nekontrolovanou hypertenzí z 49 % na 36 %. Poté byly revidovány klinické záznamy všech pacientů s nedostatečnou kontrolou hypertenze a lékaři zaznamenali u každého pacienta v dotazníku důvody (minimálně 1 a maximálně 2, možnost non-adherence k léčbě nebyla do dotazníku zařazena), proč nebylo dosaženo cíle léčby. Ukázalo se, že z 2 674 nedostatečně léčených pacientů nebyla u 1 769 zaznamenána ani jedna hodnota krevního tlaku (byli automaticky zařazeni mezi ty s nekontrolovanou hypertenzí) a ze zbylých 905 bylo pouze 23 % léčeno 3 a více a 10 % 4 a více antihypertenzivy. Výsledky dotazníkového šetření jsou uvedeny v tabulce 1. Na základě výsledků doporučují autoři studie se v první řadě zaměřit na skupinu „neměřených pacientů“ a na skupinu těch pacientů, kteří odmítají navýšení léčby (39).

Indapamid STADA



SILNÝ DIURETICKÝ EFEKT PRO NIŽŠÍ TLAK

- Diuretikum patřící mezi základní třídy antihypertenziv první volby – účinně a bezpečně snižuje krevní tlak^{1,2}
- Indapamid má větší antihypertenzní účinek, delší dobu působení a významnější ovlivnění KV rizika, než hydrochlorothiazid²
- Neinterferuje s metabolismem sacharidů ani lipidů, dokonce ani u diabetiků s hypertenzí – nezpůsobuje ani nezhoršuje diabetes mellitus²
- Indapamid STADA je ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním – umožňuje pohodlné dávkování jednou denně s minimálními fluktuacemi plazmatických koncentrací^{1,3}



Zkrácená informace o přípravku Indapamid Stada 1,5 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Farmakoterapeutická skupina: Diuretika, sulfonamidy. **Složení:** Indapamidum 1,5 mg. **Indikace:** Esenciální hypertenze u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** 1 tableta za 24 hodin, užitá přednostně ráno. Tablety musí být užitý s dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nesmějí žvýkat. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžké renální selhání, jaterní encefalopatie nebo těžká porucha funkce jater, hypokalemie. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Při poruše funkce jater mohou thiazidová diuretika způsobit jaterní encefalopatii, zejména v případě elektrolytové nerovnováhy. Byly zaznamenány případy fotosenzitivních reakcí. Indapamid Stada obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou dědičnou intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a poté v pravidelných intervalech kontrolovat. Každá diuretická léčba může vést k hyponatremii. Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a podobných diuretik. První vyšetření kalémie je třeba provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Thiazidová a podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí. Sledování hladin glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zvláště v přítomnosti hypokalemie. Pacienti se zvýšenými hladinami kyseliny močové mohou vykazovat zvýšenou tendenci k záchvatům dny. **Interakce:** **Není doporučena kombinace:** s lithiem a s diuretiky (bumetanid, furosemid, piretanid, thiazidy a xipamid). **Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:** přípravky vyvolávající torsades de pointes (třída Ia antiarytmik, třída III antiarytmik, některá antipsychotika, bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamini.v.). Nesteroidní antiflogistika (systémová) včetně selektivních inhibitorů COX-2, vysoké dávky kyseliny salicylové, ACE inhibitory. Jiné látky způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), gluko-a mineralokortikoidy (systémové), tetrakosaktid, stimulující laxativa, baklofen, přípravky obsahující digitalis. **Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:** Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren), metformin, jodované kontrastní látky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, vápník, cyklosporin, takrolimus, kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémový). **Nežádoucí účinky:** hypersenzitivní reakce, makulopapulózní vyrážky a jiné. **Těhotenství a kojení:** Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Indapamid nemá být během kojení užíván. **Uchovávání:** nevyžaduje žádné zvláštní podmínky. **Balení na trhu:** 30, 100 tablet s prodlouženým uvolňováním **Registrační číslo:** 50/099/08-C **Datum revize textu SPC:** 9.10.2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo

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

Literatura: 1. SPC přípravku Indapamid STADA. 2. Widimský J Jr., Filipovský J, Ceral J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze a KV prevence 2018; Suppl 1: 2-22. 3. Schiavi P, Jochemsen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. Fundam Clin Pharmacol. 2000;14(2):139-46.

Tab. 1. Důvody nedostatečné kontroly TK (39, strana 71)*

2 674 pacientů nedosáhlo cílových hodnot krevního TK	
1 769 (66%) pacientů nemělo v dokumentaci zapsanou hodnotu TK v posledních 12 měsících	905 (34%) pacientů se zapsanou hodnotou TK
Kontakt nemožný (19%)	Pacient nechce navyšovat terapii (29%)
Kontaktován, ale nepřišel na kontrolu (29%)	Počkat na další kontrolu/pacient ještě není stabilizován (29%)
PL zapomněl změřit tlak (19%)	Navýšení terapie je považováno za klinicky nevhodné (20%)
Změřil se doma, nezapsal (10%)	O léčbu hypertenze se stará jiný lékař (9%)
Tlak je léčen u specialisty (12%)	Jde o sekundární hypertenzi (5%)
Pacient je lékař/příbuzný lékaře (4%)	Dosažena maximální možná terapie (4%)
Jiné důvody (12%)	PL zapomněl navýšit terapii (3%)
	Jiné důvody (5%)

PL – praktický lékař, TK – krevní tlak, *lékař u každého pacienta v dotazníku zaškrtnl minimálně jeden a maximálně dva důvody

Pro překonání klinické inerce a zlepšení kompenzace nejen hypertenze je nutná edukace zdravotníků a jako zvláště účinné se jeví poskytování individuálního feedbacku, které je mnohem účinnější než vzdělávání formou přednášek a konferencí (40, 41). Vhodnou pomůckou je též užití upomínek, např. formou zvýraznění abnormálních hodnot v počítačovém systému (42). Metaanalýza irských autorů analyzovala 72 studií, které se věnovaly zlepšování kontroly krevního tlaku několika způsoby – kontrola krevního tlaku pacientem v domácím prostředí (tzv. self-monitoring), edukace pacientů, edukace lékařů, péče řízená zdravotnickým pracovníkem (zdravotní sestra, farmaceut), organizační intervence ke zlepšení poskytování péče a užívání upomínek (písemně, e-mailem). Vzhledem k rozdílnému designu studií je interpretace závěrů metaanalýzy limitovaná, nicméně z výsledků vyplývá, že nejlepší efekt na kontrolu krevního tlaku má dobře organizovaný systém pravidelných kontrol a intenzivní antihypertenzní terapie. Self-monitoring pacienta má též příznivý efekt. Systém upomínek návštěv u lékaře (např. telefonicky či písemně)

vykazoval v některých studiích též pozitivní trend. Navýšení edukace pacienta i odborníka dle metaanalýzy pravděpodobně nemělo podstatný vliv na kontrolu krevního tlaku (43).

Závěr

Arteriální hypertenze a DM jsou významné rizikové faktory kardiovaskulární morbidity a mortality. Pro snížení rizika je nutná důsledná léčba obou komorbidit zahrnující režimová opatření i farmakoterapii. V guidelines Evropské kardiologické společnosti jsou jasně definované cílové hodnoty krevního tlaku, přesto adekvátní kompenzace dosahuje pouze polovina léčených mužů a dvě třetiny žen. Na úspěšnost léčby mají vliv faktory ze strany pacienta i ze strany zdravotnického personálu. U pacientů dominuje nedostatečná informovanost a non-compliance k terapii, zejména při užívání velkého množství léčiv. U lékařů se na druhou stranu setkáváme s fenoménem klinické inerce, jíž lze předejít zejména správou organizací péče o hypertenzi a poskytováním individuálního feedbacku.

LITERATURA

- Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002; 360(9349): 1903–1913.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Jama*. 2013; 310(9): 959–968.
- Čapková N, Lustigová M, Kratěnová J et al. Zdravotní stav české populace: výsledky studie EHEs 2014. Praha: Státní zdravotní ústav, 2016. ISBN 978-80-7071-356-3.
- Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P et al. The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2015–2018. *The Czech post-MONICA study*. *Cor et Vasa* [online]. 2020; 62(1): 6–16 [cit. 2020-03-27]. DOI: 10.33678/cor.2020.010. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://e-corevasa.cz/doi/10.33678/cor.2020.010.html>
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* [online]. 2013; 31(7): 1281–1357 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. ISSN 0263-6352. Dostupné z: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* [online]. 2013; 31(7): 1281–1357 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc. ISSN 0263-6352.
- Filipovský J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék*, 2012; 58(10): 785–801.
- Svačina Š. Hypertenze při obezitě a diabetu. *Triton*, 2007.
- Rosolová H. Hypertenze a diabetes – maligní kardiometabolická kombinace. *Athero-Rev*. 2019; 4(2): 87–90.
- Prevalence diabetu mellitu: Prevalence diabetu mellitu v roce 2016 v ČR absolutně a na 1 000 obyvatel [online]. In: ÚZIS ČR, Výkaz ambulantní péče A004, 2017 [cit. 2020-03-29]. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=statisticke-vystupy--morbiditya--intervalova-prevalence-dle-diagnoz--prevalence-diabetu-mellitu>.
- Chen G et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*, 2011; 57(5): 891–897.
- Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J. Joint effects of history of hypertension at baseline and type 2 diabetes at baseline and during follow-up on the risk of coronary heart disease. *European heart journal*, 2007; 28(24): 3059–3066.
- Libianto R et al. Pathophysiological links between diabetes and blood pressure. *Canadian Journal of Cardiology*, 2018; 34(5): 585–594.
- Alberti KG et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 2009; 120(16): 1640–1645.
- Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal*, 2003; 24(11): 987–1003.
- Widimský J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, 2018; 7: 2–22.
- Emdin CA et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2015; 313(6): 603–615.
- Cífková R. Kardiovaskulární riziko u žen. Kapitoly z kardiologie [online]. 2019; 7(1): 14–17 [cit. 2020-03-29]. Dostupné z: <https://www.tribune.cz/clanek/35787-kardiovaskularni-riziko-u-zen>
- Rosolova H, Pelikanova T, Motovská Z. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD. Summary of the document prepared by the Czech Society of cardiology. *Cor Vasa*. 2014; 56: e190–205. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/39/3035/503593?login=true>.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

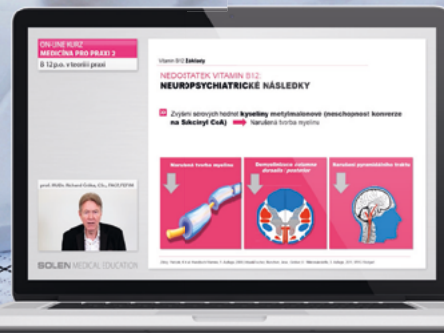
Medicína pro praxi 2

PŘEDNÁŠKY

- **B12 p.o. v teorii i praxi** – prof. MUDr. Richard Češka, CSc., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.
- **Doporučené postupy léčby arteriální hypertenze ve světle pandemie – existuje reálný důvod ke změnám?** – MUDr. Pavel Rutar
- **Jak změnit KV osud našich pacientů?** – doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D.
- **Ovlivnění prognózy pacientů s CVD v časných fázích onemocnění: kazuistika** – MUDr. Tomáš Hauer
- **Pacient prodělal covid-19, a co dál?**
 - **Možnosti rehabilitace u pacientů po prodělaném covidu-19** – Mgr. Monika Mikulášková, Mgr. Barbora Imrichová
 - **Reálná prevalence postCOVID plicních změn (a jejich terapie)** – MUDr. Milan Sova, Ph.D.
 - **Plicní embolie a postCOVID** – MUDr. Ondřej Zela

ODBORNÝ GARANT:

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



POČET
KREDITŮ **3**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN: červen až prosinec 2021
dostupný na online.solen.cz

ZLATÝ
PARTNER



STŘÍBRNÍ
PARTNEŘI



Pierre Fabre
Médicament



Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 2**



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

Kurz je ohodnocen 3 kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Registrace je zdarma. Po zhlédnutí všech edukačních zdrojů a úspěšném absolvování závěrečného testu alespoň na 80 % vám bude certifikát zaslán na e-mail, pomocí kterého jste se registrovali.

PŘEDNÁŠKY

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

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

ODBORNÝ GARANT:

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

DÉLKA KURZU: 140 min.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.

POČET KREDITŮ: 3

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Neurologie
pro praxi

Medicína
pro praxi

Vnitřní
lékařství

Obrovskobuněčná arteriitida: kontroverzní otázky

Štefan Alušík

Katedra vnitřního lékařství, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Obrovskobuněčná arteriitida je nejčastěji se vyskytující vaskulitida u dospělých. Autor uvádí nejnovější poznatky v diagnostice i léčbě, zdůrazňuje rostoucí význam neinvazivních vyšetřovacích metod, kdy biopsie temporální arterie se již nepokládá za jediné možné vyšetření potvrzující diagnózu. Zdůrazňuje důležitost včasné diagnostiky i zahájení léčby. Upozorňuje na úskalí v léčbě, zejména časté relapsy. Kromě glukokortikoidů se v léčbě začínají prosazovat moderní přípravky, které ovlivňují rozhodující faktory v patogeneze zánětu. Přes nové poznatky zůstává nadále mnoho kontroverzních otázek, kterým se autor blíže věnuje, a to od terminologie a epidemiologie až po diagnostiku a léčbu.

Klíčová slova: obrovskobuněčná arteriitida, biopsie temporální tepny, neinvazivní diagnostika, glukokortikoidy, tocilizumab.

Giant cell arteritis: controversial issues

Giant cell arteritis is the most common vasculitis in adults. The author presents the latest findings in diagnostics and treatment emphasising the growing importance of non-invasive examination methods where a biopsy of the temporal artery is no longer considered the only possible examination that confirms the diagnosis. He emphasises the importance of early diagnosis and initiation of treatment and also points out difficulties in treatment, especially frequent relapses. In addition to glucocorticoids, modern drugs influencing the decisive factors in the pathogenesis of inflammation are beginning to gain ground in treatment. Despite of new findings, there is a number of controversial issues remaining that the author addresses in more details: from terminology and epidemiology to diagnosis and treatment.

Key words: giant cell arteritis, temporal artery biopsy, non-invasive diagnostics, glucocorticoids, tocilizumab.

Úvod

Obrovskobuněčná arteriitida (OBA) je nejčastěji se vyskytující vaskulitidou u dospělých. Její diagnostika, zejména u chybění kranální manifestace, je velice obtížná. Vzhledem k častým relapsům totéž platí i pro léčbu. Přitom novější poznatky o této nemoci v širší lékařské veřejnosti jsou malé. Ke správné diagnóze i léčbě dochází opožděně a často již s nevratným poškozením pacienta. Podle poslední klasifikace vaskulitid patří OBA do první skupiny vaskulitid, postihující cévy velkého kalibru (1).

Kontroverze v terminologii

V moderní historii onemocnění popsal poprvé v roce 1890 Hutchinson jako trombotickou arteritidu u starých jedinců. V tabulce 1 (2–10) jsou uvedeny historické názvy navrhované pro toto onemocnění. V současnosti se používá upravený název podle Gilmoura na základě charakteristického nálezu obrovských buněk při histologickém vyšetření

Tab. 1. Navrhované názvy jednotlivými autory v minulosti pro obrovskobuněčnou arteriitidu. Upraveno podle Hundera (2)

Název	Jméno/rok/reference
Thrombotic arteritis of the aged	Hutchinson, 1890 (3)
Temporal arteritis	Horton et al, 1932 (4)
Giant cell chronic arteritis	Gilmour, 1941 (5)
Cranial arteritis	Kilbourne and Wolff, 1946 (6)
Horton's disease	Andersen, 1947 (7)
Granulomatous arteritis	McMillan, 1950 (8)
Senile arteritis	Olhagen, 1963 (9)
Polymyalgia arteritica	Hamrin, 1964 (10)

postížených tepen. V roce 1963 Alestig a Borr (11) zjistili, že pacienti s revmatickou polymyalgií mají také pozitivní histologický nále z biopsie temporální tepny. Podobný nále zjstil i Hamrin (10) o rok později a pro tento klinický stav navrhl termín „polymyalgia arteritica“. V následujících letech začala diskuze o tom, zda by se mohlo jednat o jednu nemoc, i když s mnoha otazníky (12). Postupně přibývalo důkazů, že obrov-

skobuněčná arteriitida a revmatická polymyalgie by mohla být jedna nemoc. Zejména nové vyšetřovací metody jako pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií s 18-fluoro-deoxy-glukózou (18 FDG-PET/CT), případně kombinovaná s angiografií-PET/CTA, zcela změnila náhled na toto onemocnění. Většina odborníků se dnes domnívá, že jde o spektrum projevů jedné nemoci – obrovskobuněčné arteriitidy. Posledních 10 let se také diskutuje, zda OBA a Takayasuova arteriitida (TA) je jedna nemoc. TA podobně jako OBA postihuje aortu a velké tepny a má stejný histologický nále. V současnosti však převažuje názor, že jde o dvě samostatné jednotky (13).

Proč byl starý název „temporální arteriitida“ zaměněn za nový – OBA? Nový název měl odstranit asociaci nemoci jako lokálního postižení temporální tepny (TT). Kromě toho temporální arterie u této nemoci vůbec nemusí být postižena, a naopak může být (vzácně) postižena i u jiných vaskulitid, např. u granulomatózy s polyangitidou. Nový název OBA byl přijat po mezinárodním konsenzu v r 1994. Do té doby se nejčastěji používal název temporální arteriitida, OBA, nebo obojí současně, méně často kraniální arteriitida. Ukázalo se však, že obrovské buňky nejsou přítomny u poloviny vyšetřovaných biopsických vzorků a také jejich přítomnost není nutná pro stanovení patologicko-anatomické diagnózy. A nakonec ani nále. obrovských buněk a granulomatózní zánět není charakteristický jen pro toto onemocnění. Také zařazení mezi vaskulitidy postihující velké tepny je trochu nepřesné. I když u OBA jsou postiženy hlavně aorta a velké tepny, postiženy jsou i střední a malé tepny (temporální a její větve nebo např. malé ciliární tepničky, o kterých se zmiňujeme níže a které patří k nejčastěji postiženým).

Výskyt: V Evropě se OBA nejčastěji vyskytuje ve Skandinávii, kde se incidence onemocnění pohybuje v průměru kolem 20/100 000 obyvatel (nad 50 let, dále*)/rok. Nejvyšší je na Islandu (43,8/100 000*/rok) a směrem na jih klesá (Španělsko 10/100 000*/rok a Itálie 5,8/100 000*/rok) (14). Výjimku ze skandinávských zemí tvoří Finsko (jiné původní osídlení) s incidencí 7,2/100 000*/rok, což je hodnota podobná jako v jižních zemích Evropy.

Podobně vysoký výskyt onemocnění jako na severu Evropy byl zaznamenán v USA (Olmsted county). V tomto okrese (ale i v celém státě Minnesota) tvoří velkou část obyvatelstva potomci přistěhovalců ze Skandinávie. Prevalence OBA je 204/100 000* obyvatel (15).

Incidence onemocnění, které se manifestuje pod obrazem revmatické polymyalgie, je 3krát vyšší než u klinické manifestace OBA a jeho prevalence je také nejvyšší v Norsku – 701/100 000*, v Itálii je téměř desetinasobně nižší.

OBA se častěji vyskytuje u žen, a to v poměru k mužům 2,5–3 : 1.

I když OBA je onemocnění postihující seniory, bylo zaznamenáno i v mladém věku jako „juvenilní temporální arteriitida“. Doposud bylo popsáno 32 kazuistických pozorování.

Příčina onemocnění je nejasná. Podobně jako u jiných autoimunitních onemocnění se předpokládá environmentální spouštěcí faktor u geneticky predisponovaného jedince. U nemocných byla zvýšená incidence antigenu HLA-DR4 a zejména alel HLA-DRB1*04 (16). Již dlouho se předpokládalo, že jako spouštěč imunitních zánětlivých reakcí organismu mohou být infekce – bakteriální i virové (*Chlamydia pneumoniae*, *Burkholderia*, cytomegalovirus, erytrovirus B19, herpes

simplex, parainfluenza 1 a další), ale příčinný vztah mezi nimi a vaskulitidou nebyl dosud prokázán. Také úloha viru herpes zoster v patogeneze onemocnění, o které se dlouhé roky spekulovalo, byla nedávno zpochybněna (17).

V patogeneze zánětu se přičítá důležitá role věkem podmíněným změnám ve stěně tepen jak biochemických, tak i strukturálních, což vede k poklesu tolerance vlastních tkání. Zánět začíná v adventicii tepny. Za klíčové se pokládá aktivace dendritických buněk, které začnou produkovat celou řadu interleukinů, chemotaktických pro T lymfocyty, včetně Th1, Th17 a Th 19 buněk. Th1 buňky se přes IL-12 podílejí na syntéze interferonu gama, Th17 produkují IL-17. Glukokortikoidy inhibují Th17 buňky, ale Th1 ne a ty mají důležitou roli v udržování chronického zánětu u OBA. Interferonem indukované hladké svalové buňky produkují chemokiny. Ty ovlivňují monocytů, které tvoří obrovské vícejaderné buňky. Monocyty se mění na makrofágy ve stěně tepny a produkují IL-6, IL-1beta a TNF-alfa, který je zodpovědný za systémovou zánětlivou odpověď. Hladké svalové buňky mají prozánětlivé vlastnosti a produkují několik růstových faktorů, zejména vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a růstový faktor z destiček (PDGF), které způsobují intimální hyperplazii a cévní okluzi. V podrobnostech odkazujeme na Watanabe a kol. (18).

Klinické projevy: Klinický obraz může být zpočátku nenápadný a závisí na rozsahu postižení jednotlivých tepen.

Kraniální příznaky

Bolest hlavy

Bolest hlavy je nejčastějším příznakem (až 75 % pacientů) a obvykle nereaguje na analgetickou léčbu. Jde o stálou bolest, intermitentní nebo jiný typ bolesti je popisován zřídka. Nejčastěji je lokalizována ve spánkové oblasti hlavy, zde může být přítomna vinutá, zduřelá a palpačně citlivá temporální arterie, často s nehmátnou pulzací. Bolesti hlavy mohou být i difuzní, často je citlivý celý skalp. Pacienti nesnášejí česání vlasů, nošení klobouků a jiných pokrývek hlavy, brýlí apod. V japonské studii 63 % pacientů s OBA mělo bolesti v temporální oblasti, 11 % okcipitálně, 11 % frontálně a 5 % difuzní bolesti hlavy. Zbývajících 11 % žádné bolesti hlavy nemělo (19). U každé nově vzniklé a perzistující bolesti hlavy u pacienta nad 60 let vždy diferenciatně diagnosticky zvažujeme i diagnózu OBA (20).

Poruchy zraku

V minulosti se částečná nebo celková ztráta zraku u OBA vyskytovala mnohem častěji, a to v rozmezí 30–60 % (21, 22). V současnosti vzhledem k lepší a časnější diagnostice a léčbě je to kolem 15–25 % pacientů, z toho k ireverzibilní slepotě dojde od 1–15 %. Ve studii Patila et al. (23) byli pacienti s podezřením na OBA urychleně odesíláni na specializované pracoviště s včasným nasazením glukokortikoidů. Ireverzibilní poškození zraku v souboru včasně vyšetřených a léčených pacientů kleslo na 9 %, přičemž v historickém souboru pacientů (2009–2011) to bylo až 37 %. K poškození zraku včetně slepoty dochází náhle a bezbolestně, většinou při vzniku onemocnění. Převažujícím mechanismem očního poškození je ischemie n. opticus. Ten je zásobován ze dvou částí: krátkou přední

část zásobují zadní ciliární tepny (větve oftalmické tepny) a zadní část optiku je zásobována z vícero zdrojů (orbitální tepny a anastomózy z retinální tepny). Až 90 % všech zrakových poškození je způsobeno ischemií přední části optického nervu v důsledku poškození zadních ciliárních tepen. Méně často dochází k poškození zraku v důsledku okluze retinální tepny nebo její větve, vzácně při chorioidálním infarktu, nebo při poškození zrakového centra v okcipitální oblasti mozku při ischemii ve vertebrobasilárním povodí (24). Pokud se objeví amaurosis fugax, je varovnou známkou a představuje zvýšené riziko pro trvalou ztrátu zraku. Slepota je většinou trvalá. U malého počtu pacientů může dojít ke slepotě i v prvních dnech po zahájení léčby a naopak, u části nemocných může dojít ke zlepšení zraku.

Diplopie se vyskytuje asi u 3–8 % neselektovaných pacientů s OBA. Objevuje se při ischemii svalů nebo nervů okoohybných svalů, vzácně při ischemii mozkového kmene. Taktéž diplopie představuje zvýšené riziko pro trvalou ztrátu zraku. Při postižení jednoho oka je vysoká pravděpodobnost postižení také druhého a při váhání s léčbou hrozí pacientovi kompletní slepota. Až 20 % pacientů s trvalým poškozením zraku nemělo žádné systémové projevy onemocnění (25).

Vzhledem k hrozbě slepoty a také mozgovým cévním příhodám je OBA řazena mezi urgentní medicínské situace!

Jiné kraniální příznaky

Mezi časté příznaky patří bolesti maseterových svalů a také ischemické bolesti jazyka, někdy až se vznikem nekrózy. Klaukací bolesti maseterových svalů, které se vyskytují až u 45 % pacientů, se pokládají za druhý nejčastější příznak. Zatímco bolesti hlavy jsou nejčastějším projevem OBA, bolesti žvýkacích svalů jsou nejspécifitějším příznakem korelujícím s pozitivitou biopsie temporální arterie (26).

Ischemické mozkové cévní příhody se vyskytují asi u 10–15 % pacientů při postižení karotických a vertebrálních tepen, častěji jsou postihovány vertebrální a basilární tepny (27). Klinická manifestace probíhá jako tranzitorní nebo permanentní ischemická ataka, ale také pod obrazem neuropsychiatrických symptomů – 3 % (demence, změna nálad, psychóza), vzácně i pod obrazem audiovestibulární dysfunkce se ztrátou sluchu.

Extrakraniální příznaky

Ischemické projevy na končetinách

Vzhledem k tomu, že OBA postihuje hlavně aortu a z ní odstupující tepny, u postižených cév a aorty dochází ke vzniku stenóz a aneurysmat s odpovídajícím klinickým obrazem. Do této skupiny patří zejména klaukace na horních i dolních končetinách, asymetrie pulzu a krevního tlaku. Dále sem patří šelesty na periferních tepnách a distální nekrózy nebo gangrény. V souboru pacientů s OBA mělo 26 % postižené subklaviální a axilární tepny a 18 % femoropopliteální tepny. Amputace na horních nebo dolních končetinách mělo 12,5 % pacientů (28).

Aneurysma aorty

Z dlouhodobého hlediska v důsledku zánětu dochází u pacientů ke vzniku aneurysmatu aorty, což je hlavní příčinou morbidit a mor-

tality onemocnění. Ve výše citovaném souboru zemřelo 18 pacientů, z toho 6 na rupturu aorty, u dalších 6 došlo k disekci aorty, u 3 ke vzniku cévní mozkové příhody a u dalších 3 k srdečnímu infarktu. Riziko vzniku aneurysmatu hrudní aorty u pacientů s OBA bylo 17,3x vyšší a břišní aorty 2,4x vyšší v porovnání s běžnou populací (29). Aneurysma se obvykle diagnostikuje za 6 let od počáteční diagnózy OBA. Proto při stanovení diagnózy OBA doporučují někteří autoři rutinní provedení 18-FDG PET/CT, které ukáže metabolický hypersignál v aortě a rozsah jejího poškození. CT vyšetření umožňuje zjistit ztlustění stěny (více než 3 mm) nebo aneurysmatické rozšíření aorty. Zejména v oblasti břišní aorty je možné použít i ultrasonografické vyšetření, které prokáže hypoechogenní haló efekt, ztlustění stěny aorty, případně aneurysma. Pokud jsou tyto změny zachyceny při stanovení diagnózy, zdá se, že korelují s relapsy a snad i s dlouhodobou mortalitou.

Srdeční infarkt

K srdečnímu infarktu v souvislosti s OBA dochází zřídka, v nedávno provedené studii to bylo jenom 2,4 % (30).

Celkové nespecifické projevy

Mezi celkové projevy patří teplota, váhový úbytek, únava/malátnost, tyto projevy jsou časté (42, 50 a 40 %). Do této skupiny se řadí i nevysvětlitelná anémie, která se vyskytuje méně často. V případě, že u pacienta chybí kraniální manifestace, je diagnóza velice obtížná. V některých případech se onemocnění může manifestovat jenom febriliemi, které splňují kritéria pro horečku nejasného původu. Ve vyspělých zemích je OBA nejčastější příčinou horečky nejasného původu u starších pacientů (u mladších jedinců je to Stillova choroba v dospělosti) (31).

Revmatická polymyalgie (PMR) je nejčastější extrakraniální manifestací OBA a také nejčastějším projevem relapsu léčené OBA. Klinicky se projevuje bolestmi v oblasti pletenců ramen a pánve, ranní ztuhlostí a nápadným zlepšením po nízkých dávkách glukokortikoidů. Projevy PMR má asi 50 % pacientů s OBA, ale jen 20 % pacientů s PMR má klinické projevy OBA. U pacientů s PMR, u kterých perzistují vysoké hodnoty zánětlivých markerů, případně nereagují dostatečně na nízké dávky glukokortikoidů, může další vyšetření ukázat oligosymptomatickou formu OBA, která vyžaduje mnohem agresivnější léčbu. Někteří autoři doporučují u PMR standardně provádět 18-FDG-PET/CT vyšetření, které odhalí rozsah cévního postižení. Nízké dávky glukokortikoidů potlačí revmatickou symptomatologii, ale jsou nedostatečné pro léčbu postižených cév. K manifestaci kraniální symptomatologie může dojít náhle i po mnoha měsících léčby nízkými dávkami glukokortikoidů (32). Přehled klinických projevů uvádí tabulka 2.

Diagnostika

Diagnostika onemocnění je obtížná, zejména pokud není přítomna kraniální symptomatologie. Stanovení správné diagnózy trvalo od vzniku prvních příznaků u pacientů s přítomnými kraniálními symptomy 7,7 týdne, u pacientů bez kraniální symptomatologie to trvalo 17,6 týdne (33).

I když máme diagnostická kritéria, tabulka 3 (34), nejsou však již dnes všemi akceptována. Téměř 26 % pacientů s pozitivní biopsií TT

Tab. 2. Nejčastější klinické projevy u obrovskobuněčné arteriitidy

Klinické projevy	Výskyt (%)
1. Kranální příznaky	
Bolesti hlavy	75
Klaudikace maseterových svalů	45
Poruchy zraku celkem,	k 18–25
z toho:	
Ireverzibilní slepota	1–15
Diplopie	3–8
Ischemická CMP	10–15
Neuropsychiatrická symptomatologie	3
2. Extrakraniální příznaky	
Aortitida	50
Aneurysma/disekce aorty	18
Postižení subklaviálních a axilárních tepen	26
Postižení femoropopliteálních tepen	18
Amputace na HK a DK	12,5
Srdeční infarkt	2,4
3. Celkové nespecifické projevy	
Zvýšená teplota/horečka	42
Váhový úbytek	50
Únava/malátnost	40
Myelodysplastický syndrom	0,9–2,9

nesplňovalo uvedená kritéria a naopak, 28% pacientů, kteří splňovali kritéria ACR, nemělo pozitivní bioptický nález (35).

Diagnostika vyžaduje podrobnou anamnézu a fyzikální vyšetření a podle nálezu volíme nejvhodnější diagnostická vyšetření. Z laboratorních vyšetření nemáme žádný specifický marker. Obvykle zjišťujeme zvýšenou sedimentaci erytrocytů, C-reaktivního proteinu, interleukin 6 (IL-6) a zvýšený počet krevních destiček (jako nespecifický marker zánětů). Někdy bývají zvýšené hodnoty jaterních enzymů. Jako slibné a více specifické markery se jeví BAFF (B-buňky aktivující faktor) a CXCL-9 ze skupiny chemokinů. BAFF je důležitý regulátor reakce B-buněk a je vázán na vznik mnohých autoimunitních onemocnění (36). Oba markery se však zatím nevyšetřují rutinně.

Velikost bioptického vzorku

Biopsie temporální tepny s histologickým vyšetřením je většinou stále pokládána za zlatý standard. Senzitivita vyšetření se pohybuje v širokém rozmezí 32–85%. Vzhledem k tomu, že u postižené tepny se střídají úseky postižené se zdravými, v minulosti se odebíral větší úsek tepny 2–5 cm, aby se zvýšila pravděpodobnost zachycení patologických změn. V současnosti je tendence odebírat kratší úsek, evropské i britské doporučené postupy požadují jednotně odběr aspoň 1 cm délky tepny (37, 38). Nedávno provedená retrospektivní analýza ukázala, že optimální velikost odběru je 1,5–2 cm (39) a delší úsek již významně nezvyšuje pravděpodobnost diagnózy. Negativní bioptický nález nevyklučuje diagnózu OBA. Proto pokud máme silné klinické a laboratorní indicie svědčící pro OBA, pokračujeme dále v léčbě, i přes negativitu bioptického nálezu (40). V diferenciativní diagnostice vždy zvažujeme i paraneoplastický syndrom, zejména u pacientů s klinickou manifestací revmatické polymyalgie.

Také stanovení patologicko-anatomické diagnózy může být obtížné (41). Jde o granulomatózní zánět, který postihuje celou stěnu tepny

Tab. 3. Klasifikační kritéria pro obrovskobuněčnou arteriitidu z roku 1990 podle Koleje amerických revmatologů (ACR) (34)

1. Věk \geq 50 let
2. Nově vzniklé bolesti hlavy
3. Palpační citlivost nebo pokles pulzace temporální arterie
4. Zvýšená sedimentace červených krvinek na 50 mm/h a více
5. Histopatologický nález arteriitidy s mononukleárním infiltrátem nebo granulomatózním zánětem zpravidla s vícejadernými obrovskými buňkami
Pro klasifikaci OBA je potřebné splnit aspoň 3 z 5 klasifikačních kritérií se senzitivitou 93,5% a specificitou 91,2% v porovnání s jinými vaskulitidami.

(zánět začíná od adventicie a postupuje směrem dovnitř). Maximum zánětu je v oblasti lamina elastica interna, která je často destruovaná a v její blízkosti se nejčastěji vyskytují obrovské vícejaderné buňky (fuzované makrofágy). V jejich cytoplazmě se mohou nacházet zbytky elastické laminy. Výrazná intimální hyperplazie může dále zmenšovat cévní průsvit. Pro diagnózu není nutná přítomnost obrovských buněk, ale zánětlivé změny postihující všechny 3 vrstvy tepny.

Pro stanovení diagnózy již není nutná biopsie TT

Poslední doporučení EULARu (42) konstatují, že v případě podezření má být diagnóza potvrzena zobrazovacími metodami nebo biopsií temporální arterie. V prvním sledu doporučují použít ultrazvuk nebo MRI, alternativně CT nebo PET. CT a PET nejsou vhodné pro vyšetřování kranálních tepen. Ve specializovaných centrech doporučují upřednostnit vyšetření zobrazovacími metodami před biopsií TT, protože jsou neinvazivní, přinášejí informaci o rozsahu postižení velkých tepen a snižují riziko falešně negativních výsledků. Všechny tyto vyšetřovací metody mají být provedeny co nejdříve, nejlépe do 1 týdne po zahájení léčby glukokortikoidy, protože senzitivita vyšetření pak prudce klesá (42). Platí to i pro ultrazvukové vyšetření, kdy např. tzv. „haló efekt“ (charakteristický hypoechogenní nález na stěně edematózně změněné tepny při vyšetření pomocí barevné duplexní ultrasonografie) vymizel již po několika dnech léčby glukokortikoidy (43). Zcela nový pohled na OBA umožnilo 18-FDG-PET/CT. Toto vyšetření ukázalo, které tepny jsou nejčastěji postižené, i rozsah jejich postižení. Mezi nejčastěji postižené tepny patří aorta (50%) a tepny odstupující z oblouku aorty a jejich větve. Také temporální arterie patří mezi často postižené. Na otázku, které tepny onemocnění postihuje, lze odpovědět, že postižené mohou být kterékoliv tepny v organismu, např. ovariální (44). PET/CT také ukázalo, že nemoc může být lokalizována jen na postižení aorty a např. na postižení subklaviálních tepen, a o to těžší bývá stanovení správné diagnózy. Proto někteří autoři nepokládají biopsii temporální tepny již za zlatý standard, ale obě metody za rovnocenné a komplementární (45).

Léčba

Léčbu zahajujeme vysokými dávkami glukokortikoidů. Léčba by se měla zahájit co nejdříve, abychom zabránili případným komplikacím choroby. Pokud máme silné klinické podezření, případně doplněné další vyšetřovací metodou, nečekáme na provedení biopsie TT. Na základě dřívějších prací (46–48) se tradoval názor, že biopsii lze provést ještě 2–6 týdnů po zahájení léčby, kdy ještě může být histologický nález pozitivní. V současnosti se doporučuje provést biopsii do týdne od zahájení léčby.

Léčbu zahajujeme vysokými dávkami glukokortikoidů – 40–60 mg prednizonu (nebo jeho ekvivalentu) /denně. V případě oční symptomatologie podáváme pulzy metylprednizolonu (500–1 000 mg/denně po dobu tří dnů), potom pokračujeme v perorální léčbě. Klinický důkaz, že pulzní léčba metylprednizolonem je účinnější v porovnání s perorální, však chybí.

Vysoké dávky prednizonu obvykle nepodáváme déle než 4 týdny. Pokud je onemocnění dobře kontrolované, doporučuje EULAR postupné snižování dávek prednizonu na dávku 15–20 mg/d během 2–3 měsíců. Potom snižujeme postupně dávku tak, abychom během jednoho roku dosáhli dávky 5 mg a méně prednizonu za den (49). Tuto dávku pokládá EULAR za relativně bezpečnou (50). Potom se pokusíme o redukci dávky o 1 mg prednizonu za 1–2 měsíce.

Při snižování dávek hrozí relapsy onemocnění, ke kterým dochází až u 50 % pacientů. Samotné zvýšení CRP bez klinické manifestace lze pokládat za relaps jen v případě vyloučení jiných příčin zvýšení CRP.

Při relapsu se vracíme na původní vyšší dávku. Ke zvládnutí relapsu obvykle stačí zvýšení dávky o 5–10 mg (např. u bolestí hlavy). V případě, že se u pacienta objeví oční, cerebrovaskulární příznaky nebo klaudikace maseterů, vracíme se až na úvodní dávku (0,75–1 mg/kg) prednizonu. (51). Relapsy zvláště hrozí při dávce 20 mg prednizonu a nižší. Proto dávku snižujeme opatrně. Někteří autoři doporučují snižování posledních 10 mg rychlostí 1 mg/měsíc. Průměrná doba léčby je 2–3 roky. Při opakovaném relapsu kombinujeme léčbu s methotrexátem nebo tocilizumabem.

Glukokortikoidy mají známé nežádoucí účinky. Ve snaze snížit dávku steroidů byla vyzkoušena celá řada dalších přípravků v kombinaci s glukokortikoidy. Kombinace s azatioprinem, cyklofosfamidem a mykofenolát mofetilem nebyly úspěšné. Naproti tomu kombinace s metotrexátem (v dávce 7,5–15 mg 1× týdně) se osvědčila. Tato kombinace snižovala riziko relapsu téměř dvojnásobně v porovnání se skupinou bez metotrexátu (52) a snižovala i celkovou kumulativní dávku glukokortikoidů (53).

Z modernějších léčiv se uplatnil tocilizumab (monoklonální humanizovaná protilátka proti receptoru IL-6). Jeho účinnost v léčbě OBA byla potvrzena v několika klinických studiích, z nich největší byla studie GIIACTA, která zahrnovala 251 pacientů (54). Jeho dobrý léčebný efekt trochu kazí častější výskyt nežádoucích účinků (podobně jako u léčby revmatoidní artritidy), tj. infekční komplikace, neutropenie, trombocytopenie, zvýšení jaterních enzymů atd. Také není jasné, jak dlouho se má tocilizumab podávat a z praktického hlediska je též nevýhodou, že při této léčbě nelze hodnotit vznik relapsu podle markerů zánětu (sedimentace erytrocytů, CRP).

Výsledky léčby s ustekinumabem (humánní monoklonální protilátka proti IL-12 a IL-23) nebyly přesvědčivé a americký FDA ho zatím pro léčbu OBA nepovolil. V klinickém zkoušení jsou další přípravky, např. abatacept (blokuje kostimulační systém aktivace T lymfocytů CD28-CD80/86) (55).

LITERATURA

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 66(1): 1–11.
- Hunder GG. The Early History of Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: First Descriptions to 1970. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(8): 1071–108.
- Hutchinson J. Diseases of the arteries. *Arch Surg (London)* 1889/90; 1: 323–329.

Glukokortikoidy zůstávají zlatým standardem pro navození remise u OBA. U pacientů s relapsem je často kombinujeme s metotrexátem nebo velice úspěšným tocilizumabem, což má za cíl udržet remisi a snížit kumulativní dávku glukokortikoidů. Nedávná práce japonských autorů ukázala, že pacienti s postižením velkých tepen (aorty a jejích větví) mají mnohem menší odezvu na klasickou léčbu a domnívají se, že tito pacienti od začátku vyžadují mnohem intenzivnější léčbu (56). Také opakované biopsie temporální tepny v průběhu léčby ukázaly, že zatímco klinické projevy po léčbě glukokortikoidy poměrně rychle ustoupí, zánětlivé změny v tepnách přetrvávají mnohem déle. Lymfocytární infiltráty v cévách přetrvávaly ještě 12 měsíců po léčbě glukokortikoidy (57).

V minulosti se standardně podávala protidestičková léčba (malé dávky kyseliny acetylsalicylové). Dnes se rutinně nepodává, jenom v případě indikace z jiných příčin nebo za zvláštních okolností (např. cévní ischemické komplikace, vysoké kardiovaskulární riziko atd.), po individuálním posouzení pacienta (37). Nedávná práce z Izraele ukázala, že 100 mg aspirinu denně snižovalo mortalitu ve sledovaném dvouletém intervalu a přežití pacientů se zvýšilo ze 66 na 90 % (58). Proto ji někteří autoři nadále doporučují, pokud pacient nemá kontraindikace (59). V tomto duchu je dokonce součástí doporučených postupů ve Švédsku (60).

Prognóza: Výsledky klinických studií zabývajících se touto problematikou jsou často diskrepantní. Medián přežití u pacientů s OBA byl 3,7 let, u kontrolní skupiny bez OBA – 8,34 let. Pětileté přežití u kontrolní skupiny bylo 67 %, u pacientů s OBA jenom 35 % (61). Na druhé straně nedávná meta-analýza klinických studií nezjistila rozdíl v dlouhodobé mortalitě u pacientů s OBA a ostatní populací (62). Práce z jižního Švédska prokázala významně vyšší krátkodobou mortalitu u nemocných s OBA, ale dlouhodobá mortalita se nelišila od kontrolní skupiny (63).

Závěr

OBA je onemocnění vyžadující rychlou diagnostiku a léčbu. Při podezření na diagnózu OBA se dnes prosazuje rychlé odeslání pacienta do specializovaného centra. V našich podmínkách to budou dobře vybavené okresní a krajské nemocnice, případně specializovaná pracoviště ve fakultních nemocnicích, která zaručují dostupnost potřebných i konziliárních vyšetření jiných oborů (revmatolog, oftalmolog, neurolog a další odbornosti podle potřeby). Tam by měl pacient dorazit nejlépe ještě v ten samý den, kdy kontaktoval svého praktického lékaře. V centru by měl absolvovat důležitá diagnostická vyšetření do tří dnů. I když v léčbě stále dominují glukokortikoidy, úspěch tocilizumabu nastínil další směr léčby, kdy se budou postupně prosazovat cíleně podávané biologické přípravky proti jednotlivým cytokinům, důležitým v patogenезe granulomatózního zánětu.

- Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1932; 7: 700–701.
- Gilmour JR. Giant-cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol.* 1941; 53: 263–277.
- Kilbourne ED, Wolff HG. Cranial arteritis: A critical evaluation of the syndrome of „temporal arteritis“ with report of a case. *Ann Intern Med* 1946; 24(1): 1–10.

7. Andersen T. Arteritis temporalis (Horton): a survey and a case with glaucoma. *Acta Med Scand.* 1947; 128: 151–178.
8. McMillan GC. Diffuse granulomatous aortitis with giant cells associated with partial rupture and dissection of the aorta. *AMA Arch Pathol.* 1950; 49(1): 63–69.
9. Olhagen B. Polymyalgia rheumatica: a form of senile arteritis? *Acta Rheumatol Scand.* 1963; 9: 157–164.
10. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Arteritis in "polymyalgia rheumatica." *Lancet* 1964; 1: 397–401.
11. Alestig K, Barr J. Giant-cell arteritis. A biopsy study of polymyalgia rheumatica, including one case of Takayasu's disease. *Lancet.* 1963; 1(7293): 1228–1230.
12. Cantini F, Niccoli L, Storri L et al. Are Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis the Same Disease? *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(5): 294–301.
13. Kermani TA. Takayasu arteritis and giant cell arteritis: are they a spectrum of the same disease? *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 41–48.
14. Sharma A, Mohammad AJ, Turesson C. Incidence and prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50(5): 1040–1048.
15. Crowson CS, Matteson EL. Contemporary prevalence estimates for giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, 2015. *Semin Arthritis Rheum.* 2017; 47(2): 253–256.
16. Mackie SL, Taylor JC, Haroon-Rashid L et al. Association of HLA-DRB1 amino acid residues with giant cell arteritis: genetic association study, meta-analysis and geo-epidemiological investigation. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17(1): 195.
17. Verdijk RM, Ouwendijk WJD, Kuipers RWAM, Verjans GMGM. No Evidence of Varicella-Zoster Virus Infection in Temporal Artery Biopsies of Anterior Ischemic Optic Neuropathy Patients With and Without Giant Cell Arteritis. *J Infect Dis.* 2021; 4: 223(1): 109–112.
18. Watanabe R, Goronzy JJ, Berry G, Liao YJ, Weyand CM. Giant Cell Arteritis: From Pathogenesis to Therapeutic Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016; 2(2): 126–137.
19. Imai N, Kuroda R, Konishi T, Serizawa M, Kobari M. Giant cell arteritis: clinical features of patients visiting a headache clinic in Japan. *Intern Med* 2011; 50(16): 1679–1682.
20. Mollan SP, Paemeleire K, Versijpt J et al. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J Headache Pain* 2020; 21, 28.
21. Birkhead NC, Wagener HP, Shick RM. Treatment of temporal arteritis with adrenal corticosteroids: Results in 55 cases in which the lesion was proved at biopsy. *J Am Med Assoc.* 1957; 163(10): 821–827.
22. Singh AG, Kermani TA, Crowson CS et al. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015; 42: 309–315.
23. Patil P, Williams M, Maw WW et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (2 Suppl 89): S-103-6.
24. Vodopivec J, Rizzo, III JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis, *Rheumatology* 2018; 57: ii63–ii72.
25. Chen JJ, Leavitt JA, Fang C et al. Evaluating the Incidence of Arteritic Ischemic Optic Neuropathy and Other Causes of Vision Loss from Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2016; 123(9): 1999–2003.
26. Peral-Cagigal B, Pérez-Villar Á, Redondo-González LM et al. Temporal headache and jaw claudication may be the key for the diagnosis of giant cell arteritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018; 23(3): e290–e294.
27. Larivière, Delphine et al. Extra- and intracranial cerebral vasculitis in giant cell arteritis: an observational study. *Medicine* 2014; 93(28): e265.
28. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum.* 1995; 24(6): 422–431.
29. Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ et al. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3532–3537.
30. Greigert H, Zeller M, Putot A et al. Myocardial infarction during giant cell arteritis: A cohort study. *Eur. J. Intern Med* 2021; 17: S0953-6205(21)00038-8.
31. Zenone T. Fever of unknown origin in rheumatic diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21(4): 1115–1135, x–xi.
32. Milchert M, Brzosko M. Tunnel Vision in a Patient with Polymyalgia Rheumatica. *J Rheumatol.* 2020; 47(1): 155–156.
33. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J et al. Diagnostic delay for giant cell arteritis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2017; 15: 120.
34. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 1122–1128.
35. Murchison AP, Gilbert ME, Bilyk JR et al. Validity of the American College of Rheumatology criteria for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154(4): 722–729.
36. van der Geest KSM, Weyel H, Abdulahad WV et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica, *Rheumatology* 2015; 54(8): 1397–1402.
37. Hellmich B, Agueda A, Monti S et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (1): 19–30.
38. Mackie SL, DeJaco C, Appenzeller S et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis, *Rheumatology* 2020; 59(3): e1–e23.
39. Chu R, Foster C, Ali M et al. Optimal length and usefulness of temporal artery biopsies in the diagnosis of giant cell arteritis: a 10-year retrospective review of medical records. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(12): E 744–E 778.
40. Dasgupta B. Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. *Clin Med (Lond).* 2010; 10(4): 381–386.
41. Stacy RC, Rizzo JF, Dean M, Cestari DM. Subtleties in the Histopathology of Giant Cell Arteritis. *Seminars in Ophthalmology* 2011; 26: 4–5, 342–348.
42. DeJaco C, Ramiro S, Duftner C et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice *Ann Rheum Dis* 2018; 77(5): 636–643.
43. Luqmani R, Lee E, Singh S et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess.* 2016; 20(90): 1–238.
44. Theunissen P, Kliffen M, Dees A. Giant-cell Arteritis of the Ovarian Arteries: A Rare Manifestation of a Common Disease. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018; 5(5): 000779.
45. Blockmans, D. Use of FDG-PET Scan for the Assessment of Large Vessel Vasculitis. *Curr Treat Options in Rheum* 2016; 2: 153–160.
46. Ray-Chaudhuri N, Kiné DA, Tijani SO et al. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol.* 2002; 86(5): 530–532.
47. Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 1994; 120(12): 987–992.
48. Narváez B, Bernad D, Roig-Vilaseca C et al. Influence of previous corticosteroid therapy on temporal artery biopsy yield in giant cell arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 37: 13–19.
49. Hellmich B, Águeda AF, Monti S et al. Treatment of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis—Current and Future. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22, 84.
50. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6): 952–957.
51. Ponte C, Rodrigues AF, O'Neill L, Luqmani RA. Giant cell arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015; 3(6): 484–494.
52. Koster MJ, Yeruva K, Crowson CS, Muratore F, Labarca C, Warrington KJ. Efficacy of Methotrexate in Real-world Management of Giant Cell Arteritis: A Case-control Study. *J Rheumatol.* 2019; 46(5): 501–508.
53. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis. An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Arth Rheum* 2007; 56(8): 2789–2797.
54. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med.* 2017; 27; 377(4): 317–328.
55. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. Biologic Therapies for Giant Cell Arteritis. *Biologics.* 2021; 15: 17–29.
56. Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther* 2020; 22(72): 1–12.
57. Maleszewski JJ, Younge BR, Fritzen JT et al. Clinical and pathological evolution of giant cell arteritis: a prospective study of follow-up temporal artery biopsies in 40 treated patients. *Mod Pathol.* 2017; 30(6): 788–796.
58. Neshor G, Poltorak V, Hindi I et al. Survival of patient with giant cell arteritis: Impact of vision loss and treatment with aspirin. *Autoimmun Rev.* 2019; 18(8): 831–834.
59. Dinkin M, Johnson E. One Giant Step for Giant Cell Arteritis: Updates in Diagnosis and Treatment. *Curr Treat Options Neurol* 2021; 23: 6.
60. Turesson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad AJ, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol.* 2019; 48(4): 259–265.
61. Crow RW, Katz BJ, Warner JE et al. Giant cell arteritis and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64(3): 365–369.
62. Hill CL, Black RJ, Nossent JC, Ruediger C, Nguyen L, Ninan JV et al. Risk of mortality in patients with giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 513–519.
63. Mohammad AJ, Nilsson JA, Jacobsson LT, Merkel PA, Turesson C. Incidence and mortality rates of biopsy-proven giant cell arteritis in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 993–997.

Chronická obstrukční plicní nemoc – diagnóza a léčba stabilní fáze onemocnění; personalizovaný přístup k léčbě s využitím fenotypických rysů nemoci

Souhrn pozičního dokumentu České pneumologické a ftizeologické společnosti 2020–2021

**Kristián Brat^{1,2}, Jaromír Zatloukal^{3,4}, Kateřina Neumannová⁵, Eva Voláková^{3,4}, Ondřej Kudela^{6,7},
Michal Kopecký^{6,7}, Marek Plutinský^{1,2}, Vladimír Koblížek^{6,7}**

¹Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Lékařská fakulta Univerzity Palackého, Olomouc

⁵Katedra fyzioterapie, Fakulta tělesné kultury, Univerzita Palackého, Olomouc

⁶Plicní klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁷Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je nejčastější chronická plicní nemoc, která postihuje stovky milionů lidí ve světě a je asociována se signifikantní morbiditou a mortalitou. V této přehledné práci autoři představují internistům aktuální koncept péče o pacienty s CHOPN, souhrn nejdůležitějších poznatků a doporučení formulované expertní skupinou České pneumologické a ftizeologické společnosti ČLS JEP. Detailnější verze pozičního dokumentu byla publikována v roce 2020 v anglickém jazyce. Cílem autorů této práce bylo přetavit nejnovější vědecké poznatky do kontextu reálné medicínské praxe v České republice. Koncept péče o pacienty s CHOPN je založen na komplexnosti přístupu k pacientovi s respektováním individuálních rysů jeho nemoci a snahou o maximální možnou míru individualizace léčby.

Klíčová slova: CHOPN, poziční dokument, fenotypy, léčitelné rysy, individualizovaná léčba, personalizovaná medicína.

Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and treatment of stable phase of disease; personalized treatment approach using phenotype features of the disease

Summary of the 2020–2021 Czech Pneumological and Phthiseological Society position paper

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogenous condition affecting hundreds of millions of people worldwide. COPD is a major health problem associated with significant morbidity and mortality. In this review, the authors present the current concept of care for patients with COPD in the Czech Republic, along with a summary of treatment recommendations formulated by the expert group of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. A more detailed version of the position paper was published in 2020. The aim of this work was to transform the most recent scientific knowledge into the context of daily practice in the Czech Republic. Our concept of care for patients with COPD uses a complex approach with special emphasis on individual phenotypic features of the disease. Maximal effort has been put into individualization of treatment according to the presence of certain clinical phenotypes/treatable traits with respect to current scientific knowledge.

Key words: COPD, position paper, clinical phenotypes, treatable traits, individualized treatment, personalized medicine.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Kristián Brat, Ph.D., kristian.brat@seznam.cz

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(4): 230–239

Článek přijat redakcí: 20. 4. 2021

Článek přijat po recenzích: 4. 5. 2021

ZLEPŠUJE RANNÍ, DENNÍ A NOČNÍ PŘÍZNAKY CHOPN^{1,*}

Aclidinium + formoterol¹

- Rychlý nástup účinku^{1,**}
- Přetrvávající bronchodilatace^{1,†}
- Snadno použitelný inhalátor⁴



Přípravek Brimica® Genuair® je indikován jako udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).¹

Vedoucí k lepší
kvalitě života^{1,3,††}

* vs. placebo,^{1,**} do 5 minut od první inhalace vs. placebo (p<0,0001)¹

† „Ve studii fáze 3 zůstaly během intervalu dávkování zachovány klinicky významné bronchodilatační účinky... Ve studii fáze 3 o délce šesti měsíců a jednoho roku byl zjištěn přetrvávající účinek v čase.“^{1,††} vs. placebo (p<0,0001) u jedné pilotní studie a vs. formoterol (p=0,018) na základě sružené analýzy dvou pilotních studií.¹

1. Brimica® Genuair® 340 mikrogramů / 12 mikrogramů, prášek k inhalaci; Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize 08/2019

2. Singh D, et al. BMC Pulm Med. 2014;14:178. Prospektivní, aktivně a placebem kontrovaná, randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovávající účinnost a bezpečnost aclidinia/formoterolu 400 µg/12 µg, 400 µg/6 µg, aclidinia 400 µg, formoterolu 12 µg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 729, 2:2:2:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. aclidinium 400 µg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 µg od počátku do 24. týdne.

3. D'Urzo AD, et al. Respir Res. 2014;15(1):123. Prospektivní, aktivně a placebem kontrovaná, randomizovaná, dvojitě slepá, multicentrická studie s paralelními skupinami porovávající účinnost a bezpečnost aclidinia/formoterolu 400 µg/12 µg, 400 µg/6 µg, aclidinia 400 µg, formoterolu 12 µg a placeba inhalovaných dvakrát denně inhalátorem Genuair® u pacientů se stabilní, středně těžkou až těžkou CHOPN (n = 1 692, 1:1:1:1) po dobu 24 týdnů. Primární výsledné ukazatele zahrnovaly změny FEV₁ po 1 hodině od podání ranní dávky vs. aclidinium 400 µg a změny minimální (trough) hodnoty FEV₁ před podáním ranní dávky vs. formoterol 12 µg od počátku do 24. týdne.

4. Chrystyn H, Niedertaender C. Int J Clin Pract. 2012;66:309–17.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Zkrácená informace o přípravku: Brimica® Genuair® 340 mikrogramů/12 mikrogramů, prášek k inhalaci **Složení:** Jedna dávka vydaná z náustku obsahuje 340 mikrogramů aclidinia a 11,8 mikrogramů formoterolu fumarátu dihydrátu. **Indikace:** Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s CHOPN. **Dávkování:** Jedna inhalace dvakrát denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na monohydrát laktosy. **Upozornění a opatření pro použití:** Neužívat při astmatu ani k léčbě akutních epizod bronchospasmu. Při paradoxním bronchospasmu léčbu přípravkem ukončit a zvážit nasazení jiné léčby. S opatrností podávat přípravek pacientům, jež během posledních 6 měsíců prodělali infarkt myokardu, mají nestabilní anginu pectoris, během posledních 3 měsíců u nich byla nově diagnostikována arytmie, mají QTc delší než 470 ms, nebo kteří byli během posledních 12

měsíců hospitalizováni kvůli srdečnímu selhání s funkční třídou NYHA III a IV. β2 agonisté mohou u některých pacientů způsobovat zvýšení pulsu a krevního tlaku a změny EKG. Používat opatrně u pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, konvulzivními poruchami, tyreotoxikózou, feochromocytomem, symptomatickou hyperplazií prostaty, s retencí moči nebo s glaukomem s uzavřeným úhlem. Dlouhodobá suchost v ústech ve spojitosti s anticholinergní léčbou může být spojena s výskytem zubního kazu. Obsahuje laktózu. Přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Výskyt rozostřeného vidění nebo závratí může tuto schopnost ovlivnit. **Interakce:** Současné podávání přípravku s jinými anticholinergiky a/nebo dlouhodobě působícími β2 agonisty se nedoporučuje. Studie in vitro prokázaly, že při podávání v terapeutické dávce se nepředpokládají interakce aclidinia nebo jeho metabolitů s léky, které jsou substráty P-glykoproteinu ani s léky metabolizovanými enzymy cytochromu P450 (CYP450) a esterázami. Formoterol neinhibuje enzymy CYP450 při terapeuticky relevantních koncentracích. Souběžná léčba methylxantinovými deriváty, steroidy nebo diuretiky nesléšícími draslík může

zesílit možný hypokalemický účinek agonistů β2 adrenergních receptorů. V případě nutnosti použití betablokátorů se preferují kardioselektivní. Podávat s opatrností pacientům léčeným přípravky prodlužujícími QTc interval, jako jsou inhibitory monoaminoxidázy, tricyklická antidepresiva, antihistaminika nebo makrolidy. **Těhotenství a kojení:** Údaje nejsou k dispozici. Nutno zvážit očekávaný přínos a potenciální rizika. **Nežádoucí účinky:** Časté: zánět nosohltanu, infekce močových cest, sinusitida, absces zubu; nespavost, úzkost; bolest hlavy, závratě, třes; kašel; průjem, nevolnost, sucho v ústech; myalgie, svalové křeče; zvýšená krevní kreatinofosfokináza. Méně časté a vzácné viz plné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Uchovávání:** Před použitím v zataveném sáčku; použít do 60 dnů po otevření sáčku. **Balení:** 1 inhalátor s 60 dávkami. **Držitel registrace:** AstraZeneca, Södertälje, Švédsko. **Reg. číslo:** EU/1/14/963/001 **Poslední revize:** Srpen 2019. Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v souladu se stanovenými podmínkami úhrady. Před předepsáním si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku.

Určeno pouze odborníkům ve smyslu zákona 40/1995 Sb.

materiál schválen: říjen 2019, kód materiálu: CZ-BRI-04-2019-v01-press

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s. r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4 – Michle
tel.: 267 199 333, fax: 267 199 336, e-mail: office@berlin-chemie.cz

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažná nemoc postihující stovky milionů lidí ve světě (1). CHOPN je asociována se signifikantní mortalitou, morbiditou a ekonomickou zátěží. V předchozích letech byla publikována celá řada národních i mezinárodních doporučení k léčbě CHOPN (1–3).

Českou pneumologickou a ftizeologickou společností (ČPFS) byl pověřen expertní tým ze Sekce chorob s bronchiální obstrukcí k aktualizaci dokumentu věnovaného diagnostice a léčbě stabilní CHOPN, jehož první verze byla publikována v roce 2013 (4). V roce 2019 proběhlo několik setkání pracovní skupiny a rozdělení práce (systematické hledání literatury, posuzování relevance důkazů). Příspěním všech členů týmu byla postupně prodiskutována a vytvořena revizovaná verze, jenž byla publikována na konci roku 2020 ve formě systematické práce (5).

Úmyslem autorů dokumentu bylo vytvořit soubor doporučení, který by byl založen nejen na vědeckých důkazech z velkých randomizovaných studií, ale i prací z reálné klinické praxe, a to v kontextu možností zdravotnického systému České republiky (ČR). V ČR je kolem 90 % pacientů s CHOPN léčeno v praxích pneumologů, lze tak zajistit velmi podrobnou diagnostiku a rozsah poskytované léčby. V rámci tohoto pozičního dokumentu je kladen důraz na komplexní léčbu CHOPN a jejich přidružených komorbidit, s maximální možnou mírou individualizace přístupu a léčby (5).

Definice a patofyziologie

CHOPN je preventabilní a léčitelná nemoc charakterizovaná perzistujícími respiračními symptomy, bronchiální obstrukcí a abnormitami dolních cest dýchacích a plicních alveolů, obvykle v důsledku expozice inhalačním noxám. Uplatňují se i další faktory, například genetika či alterovaný prenatální vývoj. Nejčastějšími symptomy jsou dušnost, kašel a expektorace sputa (1, 6).

CHOPN je heterogenní nemoc s množstvím plicních i mimoplicních charakteristik a souběžných chorobných stavů. Plicní složka je charakterizována alespoň zčásti ireverzibilní bronchiální obstrukcí. CHOPN vzniká v důsledku dlouhodobých zánětlivých dějů v důsledku expozice inhalačním noxám (1). Uplatňují se procesy oxidativního stresu, nerovnováhy proteáz a antiproteáz a zvýšené aktivity prozánětlivých buněk, zejména neutrofilů a T-lymfocytů (7), u části pacientů se uplatňuje i eozinofilní typ zánětu (8, 9). Chronický zánět vede k progresivnímu odbourávání elastických vláken, peribronchiální fibróze, destrukci stěn alveolů, mikrovaskulatury a malých bronchů, remodelaci dýchacích cest a chronické hypersekreci hlenů (7, 10). Funkčními důsledky jsou obstrukce dýchacích cest, air trapping, hyperinflace, poruchy výměny plynů a snížená výkonnost i funkční kapacita (11, 12). Ze systémových efektů jsou pozorovány vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních nemocí, osteoporózy, sarkopenie, deprese, kachexie, diabetu mellitu nebo syndromu spánkové apnoe, ale také karcinomu plic (13–18).

Výše uvedené mechanismy jsou u pacientů exprimovány s různou mírou variability a vedou tak k rozdílné manifestaci nemoci u individuálních pacientů. Mluvíme tak o klinických fenotypech a léčitelných rysech nemoci (3–5, 19, 20).

Rizikové faktory

Kouření tabáku (aktivní i pasivní) a další domácí i pracovní expozice jsou považovány za hlavní vyvolávající příčiny vzniku CHOPN (1). Uplatňují se i: dětské astma, nízká porodní váha, časté respirační infekty v dětském věku a prodělaná tuberkulóza plic či HIV infekce (21–25), z genetických faktorů deficit alfa-1-antitrypsinu (A1AT) a polymorfismy genů pro glutathion S-transferázu, matrix metaloproteinázy a superoxiddismutázy (26–30).

Epidemiologie

Epidemie kouření ve světě, stárnutí populace a zvýšená environmentální zátěž vedou ke zvýšené prevalenci nemoci (31, 32), aktuálně odhadovanou na 11,7 % světové populace (32). V ČR je prevalence odhadována na cca 6,7 % populace, tedy cca 710 tisíc pacientů, v pravidelném sledování je přítom pouze cca 230 tisíc nemocných (33).

Zhodnocení rizika

CHOPN je v ČR příčinou úmrtí cca 3 200–3 500 pacientů ročně (33, 34). Stanovení prognózy pacienta s CHOPN by tak mělo být jedním ze základních úkolů ošetřujícího lékaře. V dnešní době jsou k tomuto účelu používány kompozitní prognostické nástroje – indexy ADO a BODE (35, 36). Naše výzkumná skupina zkonstruovala prognostický nástroj CADOT, který předchází některým nevýhodám indexů BODE a ADO a doporučujeme ho k používání v denní praxi (37).

Diagnóza a úvodní klasifikace nemoci

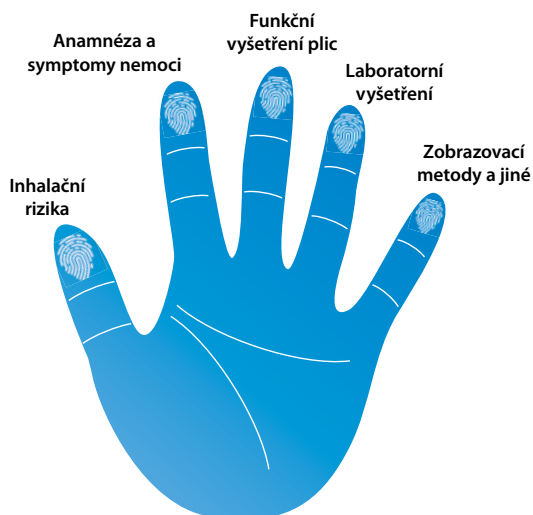
Základem diagnózy CHOPN je spirometrické vyšetření s průkazem post-bronchodilatační obstrukce dýchacích cest. Indikací ke spirometrickému vyšetření je chronická dušnost, kašel a expektorace sputa (38). Pro stanovení definitivní diagnózy je nutné vyloučit alternativní diagnózy, zejména bronchiální astma, bronchiolitidu, bronchiektázie, cystickou fibrózu, primární ciliární dyskinezi, gastroezofageální refluxní nemoc, tracheobronchomalácií, stenózu trachey, sarkoidózu, embolizaci do plicnice a srdeční selhání (1). Z dalších funkčních vyšetření je potřebné provedení bodypletyografie a vyšetření difúzní kapacity plic pro oxid uhelnatý, které přinesou informaci o případném podezření na emfyzém, plicní hypertenzi či srdeční selhání (1, 39).

Základní evaluace stavu pacienta s CHOPN by měla zahrnovat: zhodnocení inhalačních rizik, míru/úroveň symptomů, funkční vyšetření plic, laboratorní vyšetření a zobrazovací vyšetření (Obr. 1).

Základní klasifikace nemoci v našem konceptu zahrnuje klasifikaci do stadií I–IV dle Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), zároveň do skupin A až D dle GOLD a popis fenotypů nemoci (1). Provádíme zhodnocení míry symptomů pomocí dotazníků CAT (COPD Assessment Test) a škály mMRC (modified Medical Research Council) a počtu exacerbací za posledních 12 měsíců. Skupina A reprezentuje asymptomatické pacienty v časném stadiu nemoci, skupina B je zatížena komorbiditami a vyšším rizikem mortality (40), skupina C jsou oligosymptomatictí pacienti, skupina D jsou pacienti s nejtěžším stavem a s vysokým rizikem mortality.

Fenotypy CHOPN

CHOPN není unifikovaná nemoc, ale reprezentuje kontinuum různých subtypů nemoci, které sdílejí stejné biologické mechanismy

Obr. 1. Pět základních kamenů (pilířů) diagnózy CHOPN potřebných k optimálnímu managementu nemoci

a projevují se podobnými klinickými, funkčními, radiologickými či biologickými znaky, které mohou vyžadovat specifická léčebná opatření (4, 5, 19, 41). Mluvíme tak o léčitelných rysech nemoci. Ve španělském konceptu je jednomu pacientovi přiřazen jeden dominantní fenotyp, v českém konceptu je popsáno 6 základních fenotypů a jeden pacient může být nositelem jednoho či více fenotypů zároveň (Obr. 2) (3–5, 41). Fenotypy se mohou měnit v čase (např. vznikají nové apod.).

FREKVENTNÍ EXACERBÁTOR

Ataky nemoci, během kterých dochází ke zhoršení symptomů vybočujících z běžné denní variability, v délce trvání ≥ 2 dnů a vyžadujících změnu medikace, nazýváme akutní exacerbace (AE) CHOPN (1). Výskyt AE má významný vliv na plicní funkce, kvalitu života, průběh nemoci i mortalitu (42). Frekventní exacerbátoři mají vyšší riziko výskytu exacerbací i v budoucnu (43). Fenotyp frekventního exacerbátora definujeme jako pacienta s výskytem ≥ 2 AE/rok vyžadujících antibiotickou léčbu a/nebo systémové kortikoidy (středně těžké AE) nebo hospitalizaci (těžké AE). Snížení výskytu AE může mít pozitivní vliv na stav pacienta i jeho prognózu (1).

BRONCHITICKÝ FENOTYP

Je charakterizován chronickým kašlem, ve většině případů produktivním (4, 5, 44). Pacienti s bronchitickým fenotypem mají horší respirační symptomy a vyšší riziko exacerbací (45).

EMFYZEMATICKÝ FENOTYP

Pacienti s emfyzémem mají obvykle vyšší míru dušnosti, obvykle s absencí produkce sputa (vyjma případů se souběhem bronchitického fenotypu či BCO). Podezření na přítomnost emfyzému by mělo být vysloveno u pacientů se soudkovitým tvarem hrudníku a se známkami emfyzému na skiagramu hrudníku nebo hyperinflacii plic v rámci výsledku funkčního vyšetření plic. Ve většině případů je nutné provedení HRCT plic k potvrzení a ke zhodnocení charakteru, rozsahu a distribuce emfyzému (4, 5, 46).

PŘEKRYV ASTMA S CHOPN (ACO)

ACO je charakterizováno perzistentní bronchiální obstrukcí a přítomností souběžných klinických rysů CHOPN i astmatu (4, 5). Pacienti

1. Inhalační rizika

Kouření, profesní expozice, smog/environmentální inhalační expozice

2. Anamnéza a symptomy nemoci

CAT skóre a mMRC škála dušnosti

3. Funkční vyšetření plic

Spirometrie (včetně postbronchodilatační), bodypletysmografie, difuze CO, 6minutový test chůzí (alternativa: spiroergometrie, minutový test sed–sto)

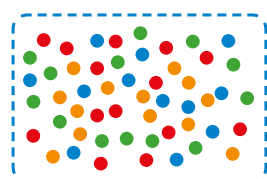
4. Laboratorní vyšetření

Biochemické vyšetření (včetně alfa1-antitrypsinu), krevní obraz, bakteriologie sputa

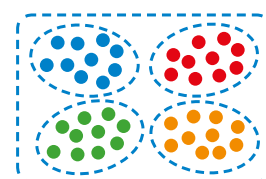
5. Zobrazovací metody a jiné

Skiagram hrudníku ve 2 projekcích, CT plic, EKG, echokardiografie, polysomnografie

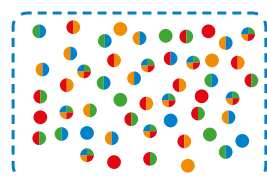
Obr. 2. Tři přístupy ke klasifikaci CHOPN: A – všichni pacienti jsou léčeni stejným způsobem bez ohledu na specifika nemoci (ve světě dominantně používaný systém); B – kategorizace pacientů do podskupin dle dominantního fenotypu nemoci (španělský přístup); C – jeden pacient může mít několik fenotypických „nálepek“ a léčeny jsou všechny rysy nemoci současně (český přístup)



A – CHOPN jako heterogenní nemoc



B – dominantní fenotypy (španělské)



C – překryv fenotypů (českých)

s ACO mají typicky výraznější symptomy, horší kvalitu života, častější AE a větší spotřebu zdravotní péče (47). ACO zahrnuje dva subtypy, a to: a) astma kuřáků s remodelací dýchacích cest a neúplnou reverzibilitou bronchiální obstrukce a b) eozinofilní typ CHOPN (48).

ČPFS definuje ACO za pomoci přítomnosti dvou velkých nebo jednoho velkého a dvou malých kritérií (Tab. 1).

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro ACO. Pro diagnózu svědčí přítomnost dvou velkých nebo jednoho velkého a dvou malých kritérií

Velká kritéria	Malá kritéria
Silně pozitivní bronchodilatační test (FEV ₁ $\geq 15\%$ a ≥ 400 ml)	Lehká pozitivita bronchodilatačního testu (FEV ₁ $\geq 12\%$ a ≥ 200 ml)
Anamnéza astmatu před 40. rokem života	Atopie v anamnéze
Periferní eozinofilie (300 eozinofilů / μ l)	
Eozinofily ve sputu $\geq 3\%$	
Pozitivní bronchokonstrikční test s metacholinem	
Zvýšené FeNO (> 45 – 50 ppb)	

PŘEKRYV CHOPN S BRONCHIEKTÁZIEMI (BCO)

BCO se vyskytuje s vyšší mírou pravděpodobnosti v pokročilejších stadiích CHOPN (zejména stadia III a IV dle GOLD). BCO je asociováno s výraznějším zánětem v dolních dýchacích cestách a horšími plicními funkcemi (49, 50). Na přítomnost bronchiektázií by mělo být pomýšeno u pacientů s mírou symptomů neadekvátní tíži onemocnění, častými exacerbacemi, opakovanými respiračními infekcemi a kolonizací dolních dýchacích cest (zejména *Pseudomonas aeruginosa*). Pro diagnózu je nezbytné provedení HRCT s nálezem zjevných bronchiektázií v nejméně dvou segmentech (4, 5, 51, 52).

PLICNÍ KACHEXIE

Přibližně 5–10% pacientů s CHOPN vykazuje tendenci k pomalému a postupnému poklesu tělesné váhy a změnám kompozice těla, bez jakékoli příčinné souvislosti s jiným (např. nádorovým) onemocněním. Plicní kachexie je asociována s vyšším rizikem mortality pacientů s CHOPN (53). Kritériem pro tento fenotyp je body mass index (BMI) < 21 a fat-free mass index (FFMI) < 16 kg/m² u mužů a < 15 kg/m² u žen (5, 54–56). Prevalence kachexie stoupá s vyššími stadii CHOPN a bývá asociována s přítomností emfyzému.

KOINCIDENCE VÍCE FENOTYPŮ

Koincidence chronické bronchitidy a frekventních exacerbací nebo BCO a frekventních exacerbací je asociována s horší kvalitou života a průběhem nemoci (43). Souběh přítomnosti emfyzému, kachexie a častých exacerbací je asociován s výrazně horší prognózou (57).

CHOPN je často asociována s přítomností jiných nemocí/komorbidity: karcinomem plic, ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháním, pneumokoniózou či jinými fibrotizujícími nemocemi plic, anxiózně-depresivní poruchou, osteoporózou, anémií, vředovou chorobou gastroduodena nebo jícnovou refluxní nemocí a syndromem obstrukční spánkové apnoe (1, 58, 59). Někteří autoři mluví o komorbidním fenotypu.

SCREENING CHOPN V ČESKÉ REPUBLICCE

Cílené programy časného záchytu CHOPN ve vysoce rizikové (zejména kuřáci a bývalí kuřáci) a symptomatické (s minimálně jedním respiračním příznakem) populaci jsou extrémně efektivní (60, 61).

V České republice probíhá projekt „Časný záchyt CHOPN v rizikové populaci“, který je financován Ministerstvem zdravotnictví a Evropským sociálním fondem a spravován Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR. Cílovou populací jsou osoby ve věku 40–69 let s anamnézou kouření tabáku (> 10 krabičekoroků) a percepceí dušnosti při běžných denních aktivitách (rychlejší chůze, chůze do schodů). Rizikové osoby jsou aktivně vyhledávány svými praktickými lékaři nebo mohou vstoupit do programu i na základě vlastní žádosti. U rizikových osob splňujících kritéria programu je provedeno pneumologické vyšetření cíleně zaměřené na detekci CHOPN.

TERAPIE CHOPN

9.1. STRATEGIE LÉČBY

Léčba CHOPN by měla reflektovat komplexnost a heterogenitu nemoci u každého jednotlivce (19). Základním cílem je redukce

Obr. 3. Pět základních pilířů adekvátní léčby CHOPN



symptomů, počtu a závažnosti exacerbací a zlepšení kvality života. Na mortalitu mají vliv jen některé specifické typy léčby, a to pouze u konkrétních minoritních podskupin pacientů. Rozlišujeme farmakologické a nefarmakologické typy léčby. Spektrum terapeutických možností je rozděleno do pěti sfér/okruhů: (1) eliminace rizik, (2) základní léčba, (3) fenotypově vázaná léčba, (4) léčba respiračního selhání a podpůrná léčba a (5) léčba komorbidit. Základní léčebné schéma prezentuje obrázek 3.

ELIMINACE RIZIK

Odvykání kouření. Mělo by být základní terapeutickou intervencí. U pacientů v nejléčším stadiu CHOPN významně zpomaluje deklinaci plicních funkcí v čase a prodlužuje přežití. Obecně u všech stadií CHOPN zlepšuje kvalitu života, zvyšuje účinnost bronchodilatačních léků a inhalačních kortikosteroidů (IKS) a snižuje výskyt AE. Pomoc zdravotníka při odvykání kouření spočívá v poradenství a zajištění psychologické podpory a farmakoterapie založené na substituci nikotinu, terapii bupropionem nebo vareniklinem (62).

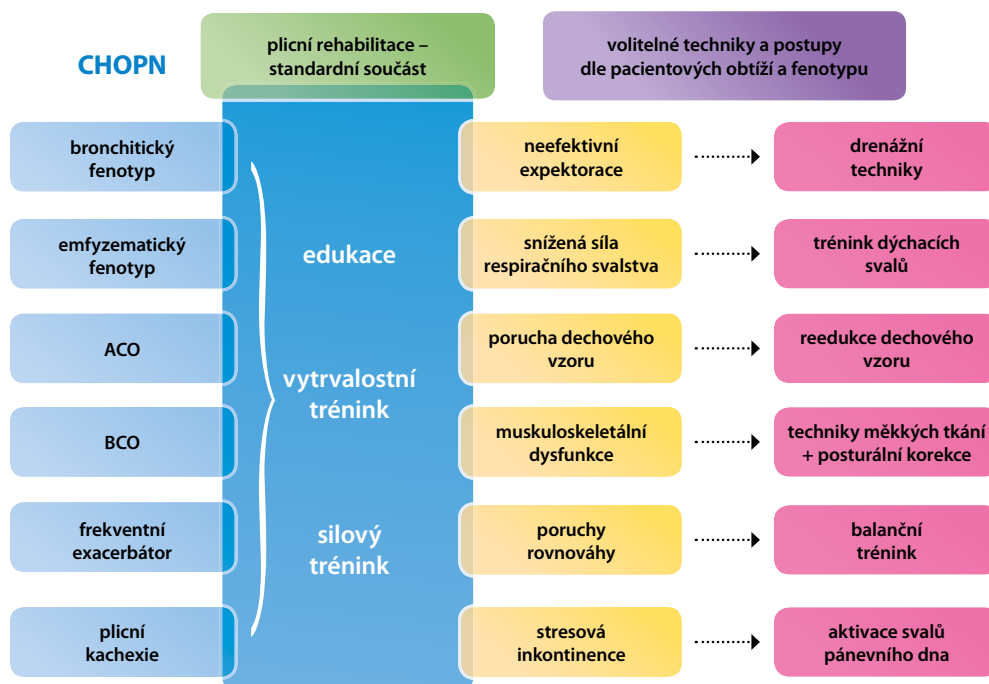
Znečištěné ovzduší, profesní expozice. Smog nejenže přispívá ke vzniku CHOPN, ale je také spouštěčem AE, zejména v zimním období (1). Obdobně jako u odvykání kouření, eliminace či alespoň minimalizace profesní, domácí či environmentální zátěže by mělo být základním opatřením při zahájení léčby CHOPN.

ZÁKLADNÍ LÉČBA

Je indikována bez ohledu na fenotyp nemoci a měla by být zahájena co nejdříve od stanovení diagnózy. Zahrnuje bronchodilatacia, plicní rehabilitaci, nácvik inhalační techniky, očkování proti respiračním patogenům, nutriční péči a psychosociální podporu.

Dlouhodobě působící bronchodilatacia

Souhrn poznatků a doporučení: Dlouhodobě působící bronchodilatacia zahrnují beta₂-sympatomimetika = LABA (salmeterol, formoterol, olodaterol, vilanterol and indakaterol) a parasymptoly-

Obr. 4. Základní a fenotypově-specifické techniky fyzioterapie používané v léčbě CHOPN

Legenda: CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc; ACO – (fenotyp) překryv astma s CHOPN; BCO – (fenotyp) překryv bronchiektázií s CHOPN

tika = LAMA (tiotropium, aklidinium, glykopyrronium, umeklidinium) s délkou účinku 12–24 hodin. LAMA a LABA umožňují lepší kontrolu symptomů, zlepšují kvalitu života a snižují počet AE a hospitalizací (63–65). LAMA i LABA jsou účinné od časných stadií CHOPN (63, 64, 66), přičemž LAMA mají výraznější efekt na redukci AE (1) a zlepšují i efekt respirační fyzioterapie (67). LABA preferujeme u pacientů s ACO, a to vždy v kombinaci s inhalačními kortikosteroidy (IKS). Monoterapii LAMA nebo LABA používáme u pacientů s mírnějším stupněm bronchiální obstrukce, duální terapie pak má u těžších pacientů výraznější efekt na plicní funkce a kvalitu života, i na výskyt AE (66, 68, 69). Výběr typu inhalátoru by měl reflektovat charakter CHOPN u daného pacienta i jeho individuální potřeby a schopnosti.

Krátkodobě působící bronchodilatancia

Souhrn poznatků a doporučení: Krátkodobě působící bronchodilatancia opět zahrnují beta₂-sympatomimetika = SABA (salbutamol, fenoterol a terbutalin) a parasympatolytika = SAMA (ipratropium). Obě lékové skupiny zlepšují plicní funkce, symptomy a toleranci zátěže, kombinační léčba SAMA/SABA je oproti monoterapii účinnější. Tyto léky používáme jako úlevové, případně je lze podávat jako exkluzivní léčbu pacientům s FEV₁ ≥ 80% a minimálními symptomy.

Plicní rehabilitace

Souhrn poznatků a doporučení: Plicní rehabilitace je komplexní péče zahrnující edukaci, respirační fyzioterapii, pohybový trénink, podporu aktivit denního života (ergoterapii), nutriční a psychosociální podporu (70, 71). Pohybový trénink se sestává z vytrvalostního a silového cvičení. Plicní rehabilitace by měla být v délce trvání 6–8 týdnů. U symptomatických pacientů s CHOPN by měl být pohybový trénink

prováděn 3–5x týdně á 20–60 min (38, 72). Základní přehled fyzioterapeutických technik představujeme na obrázku 4.

Nácvik inhalační techniky

Souhrn poznatků a doporučení: Inhalační preparáty jsou základem léčby CHOPN. Existuje mnoho typů inhalátorů/aplikátorů: tradiční aerosolové aplikátory (pMDIs), Respimat (SMI), práškové inhalátory (DPI) či nebulizátory (73). Používání aplikátorů je zatíženo vysokým stupněm chybovosti a doporučujeme pravidelnou evaluaci (1x ročně) aplikační/inhalační techniky lékařem, fyzioterapeutem nebo specializovanou sestrou. K ověření správnosti kroků aplikační techniky doporučujeme použít systém tzv. Five Steps Assessment (73).

Vakcinace

Souhrn poznatků a doporučení: Očkování proti viru chřipky a *Streptococcus pneumoniae* snižuje riziko AE a rozvoje pneumonie. Doporučujeme očkování proti pneumokokovi, každoročně proti chřipce a nově proti covid-19 u všech pacientů s CHOPN, zejména však u komorbidních, s horšími plicními funkcemi a starších věkem (1, 5).

Nutriční podpora

Souhrn poznatků a doporučení: Malnutrice může být jak důsledkem, tak příčinou závažného průběhu CHOPN (74). Základní antropometrická evaluace zahrnuje měření Body Mass Indexu (BMI), Fat-Free Mass Indexu (FFMI) a Skeletal Muscle Indexu (SMI). FFMI může být vypočten na základě měření kaliperem, denzitometricky nebo pomocí bioelektrické impedance, SMI pomocí dat z antropometrie nebo denzitometrie (75, 76). Pacienti s CHOPN mohou mít různé druhy nutričních fenotypů, které jsou asociované s odlišnou prognózou. Pacienti s obezitou (BMI 30–35 kg/m²) mají vyšší kardiovaskulární riziko,

pacienti s morbidní (BMI > 35 kg/m²) nebo se sarkopenickou obezitou (BMI 30–35 kg/m² a SMI < 2) mají nižší fyzickou výkonnost.

U malnutričních pacientů by dieta měla obsahovat dostatek kalorií, být bohatá na proteiny a kvalitní lipidy a podpořena suplementací vitamínů (zejména A, C, D a E) a stopových prvků (77). Souběžně by měl probíhat program plicní rehabilitace (78). U obézních jedinců by váha měla být redukována pod kontrolou odborníka, zejména v případech, kdy má významnou klinickou relevanci (např. vliv na ventilaci a respiraci).

Edukace

Souhrn poznatků a doporučení: Zahrnuje programy odvykání kouření, správné inhalační techniky, včasného rozpoznání AE a situací, které je vyvolávají, podporu adherence k léčbě, správné nutrice a další (1) a jako taková by měla být standardní součástí dlouhodobé péče o pacienta.

Psychosociální podpora

Souhrn poznatků a doporučení: CHOPN je rizikovým faktorem rozvoje anxiety a deprese, nemocní jsou svou nemocí často stigmatizováni (79). Tyto jevy mohou vést k vyhýbání se fyzické aktivitě, sociálním kontaktům, snížení kondice nebo i sexuální aktivity. Pomoc pacientům může poskytnout nejen lékař či specializovaná sestra, ale také fyzioterapeut, psycholog či poradna patientského spolku, např. Český občanský spolek proti plicním nemocem (ČOPN).

FENOTYPOVĚ SPECIFICKÁ LÉČBA

Pacienti s dobře vyjádřeným klinickým fenotypem by měli být léčeni i specifickými typy léčby. V českém pojetí může mít pacient více fenotypů zároveň a léčba by měla odpovídat přítomnosti každého z nich. Jinými slovy, je potřeba léčbu řídit dle všech fenotypických rysů zároveň.

FREKVENTNÍ EXACERBÁTOR

Pacienti s ≥ 2 AE za rok i navzdory optimální bronchodilatační léčbě by měli dostat IKS, inhibitor fosfodiesterázy 4, mukoaktivní léky, antibiotika nebo kombinaci těchto léků.

Inhalační kortikosteroidy (IKS)

Souhrn poznatků a doporučení: IKS/LABA nebo IKS/LABA/LAMA snižují výskyt AE (65), efekt IKS je přitom výraznější u pacientů s eozinofilii ≥ 300 buněk/ μ l a u pacientů se současnou ACO (80, 81). Chronické užívání může být asociováno s výskytem pneumonií, kandidózou nebo osteoporózou, vysazení IKS u níže rizikových pacientů (např. s nízkou hladinou eozinofilů) přitom nevede ke zvýšení počtu AE (82, 83).

Inhibitory fosfodiesterázy 4 (PDE4 inhibitory)

Souhrn poznatků a doporučení: Roflumilast je molekula s protizánětlivou aktivitou, která redukuje neutrofilní zánět v dýchacích cestách (84) i výskyt AE u pacientů se závažnou CHOPN a fenotypem chronické bronchitidy a frekventními exacerbacemi (85). Nežádoucí účinky zahrnují nechutenství a průjem, bolest hlavy, spánkové poruchy (84). Nesmí být používán spolu s metylxantiny, u pacientů s depresí nebo kachexií.

Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu

Souhrn poznatků a doporučení: Erdostein a N-acetylcystein redukuje výskyt AE a mají imunomodulační a antioxidační efekt (86) při příznivém bezpečnostním profilu. Léčbu podáváme u frekventních exacerbátorů a u bronchitického fenotypu, efekt je výraznější u mírnějších stadií CHOPN.

Dlouhodobá antibiotická léčba

Souhrn poznatků a doporučení: Dlouhodobá terapie azitromycinem (3x týdně 500 mg) nebo moxifloxacinem redukuje výskyt AE (87), je ale asociována s bakteriální rezistencí a prodloužením QT-intervalu (88). Je výhodná u pacientů s častými AE, bakteriální kolonizací, produkcí sputa nebo s bronchiektáziemi.

BRONCHITICKÝ FENOTYP

Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu

Souhrn poznatků a doporučení: Erdostein a N-acetylcystein pro jejich antioxidační a protizánětlivý efekt používáme i u pacientů s bronchitickým fenotypem (89). Léčba může být použita i u lehkých stadií CHOPN (90).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Souhrn poznatků a doporučení: Roflumilast používáme u bronchitického fenotypu CHOPN, obzvláště u pacientů v těžkých stadiích, s častými exacerbacemi, neutrofilním sputem či anamnézou bakteriálních pneumonií.

Respirační fyzioterapie

Souhrn poznatků a doporučení: Drenážní techniky pomáhají snadnému odstranění sekretu z dýchacích cest a zmírňují symptomy.

EMFYZEMATICKÝ FENOTYP

Metylxantiny

Souhrn poznatků a doporučení: Teofylin je jediný metylxantin dostupný k použití v ČR. Zmírňuje dušnost, má mírný bronchodilatační efekt, zejména v kombinaci s LABA, zvyšuje sílu bráničních tahů a zmírňuje gas trapping (91–93). Používáme ho proto jen u emfyzematického fenotypu. Teofylin má úzké terapeutické okno, četné nežádoucí účinky a metabolismem přes cytochrom P450 může interferovat s jinými léky.

Nefarmakologická léčba

Souhrn poznatků a doporučení: Nefarmakologické léčebné intervence u pacientů s bulózním emfyzémem zahrnují respirační fyzioterapii, bronchoskopickou volumredukcí (BLVR), volumredukční chirurgii (LVRS) a léčbu alfa-1 antitrypsinem. Objevují se i nové endoskopické metody, např. endobronchiální coily (94).

BLVR pomocí jednocestných chlopní provádíme u pacientů s izolovaným emfyzémem jednoho laloku (95, 96). Cílené implantace endobronchiálních coilů používáme u pacientů s homogenním i heterogenním emfyzémem, zlepšuje se FEV₁ i zátěžová tolerance (94). Po výkonech se může objevit hemoptýza nebo pneumotorax (94, 97). Novější metody BLVR zahrnují např. bronchoskopickou termoablaci (94, 97).

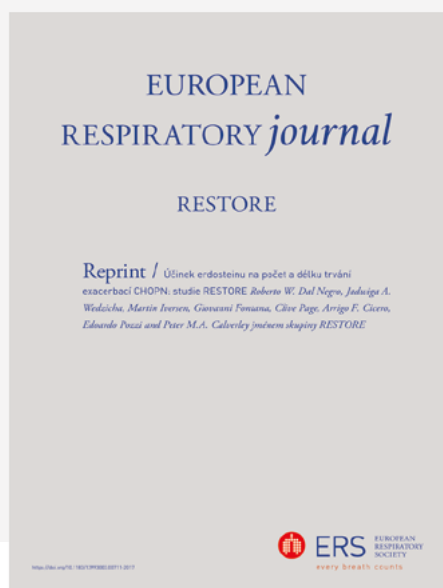
ERDOMED®

erdosteine

ČISTÍ
DÝCHACÍ
CESTY

Antibakteriální mukoregulátor

s antiflogistickým
a antioxidačním účinkem¹



Studie RESTORE

Dlouhodobé podávání Erdomedu
snižuje četnost exacerbací CHOPN
a zkracuje délku jejich trvání²

Literatura: 1. Aktuální SPC přípravku. **2.** Dal Negro RW et al.: Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study, Eur Respir J 2017;50:1700711.

Zkrácená informace ERDOMED: S: Erdosteinum 300 mg v 1 tvrdé tobolce, 175 mg v 5 ml suspenze. **I:** Akutní a chronické onemocnění horních a dolních cest dýchacích (bronchitidy, rinitidy, sinusitidy, laryngofaryngitidy, exacerbace chronické bronchitidy, CHOPN, hypersekreční astma bronchiale, bronchiektázie). Stabilní chronická bronchitida i u kuřáků, prevence rekurentních infekčních epizod. K adjuvantní léčbě s antibiotiky v případech exacerbace s bakteriální infekcí, prevence respiračních komplikací po chirurgickém zákroku. **KI:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku a na látky obsahující volné SH skupiny. Jaterní poruchy a renální insuficience (Cl_{kr} < 25 ml/min), homocysteinurie. Tělesná hmotnost dětí < 15 kg (suspenze). **ZU:** Současné podávání přípravku s antitusiky nemá racionální opodstatnění a může způsobit akumulaci sekretů v bronchiálním stromu se zvýšením rizika superinfekce či bronchospasmu. Suspenze obsahuje sacharózu. **NÚ:** Žírdka se vyskytuje pálení žáhy, nauzea, výjimečně průjem. V několika případech byla pozorována ztráta nebo porucha chuti. Hypersenzitivní reakce jsou velmi vzácné. **IT:** Erdosteine potencuje účinek některých antibiotik (např. amoxicilinu, klarithromycinu), čehož lze využít k terapeutickým účelům. Byl prokázán synergický účinek s budesonidem a salbutamolem. **TL:** Pro užívání přípravku v době těhotenství, zejména v 1. trimestru, a při laktaci musí být zvláště závažné důvody. **D:** Dospělí 1 tobolka 2–3× denně. Suspenze: děti: 15–20 kg (3–6 let) 2,5 ml 2× denně, 21–30 kg (7–12 let) 5 ml 2× denně, nad 30 kg (nad 12 let) 5 ml 3× denně. Dospělí: 8,5 ml 2–3× denně. Před každým použitím je třeba suspenzi znovu protřepat. **DRR:** Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 799/5, 625 00 Brno, Česká republika. **Reg. č.:** tobolky: 52/045/96-C, suspenze: 52/046/96-C. **Uchování:** Tobolky při teplotě do 25 °C, suspenze před naředěním nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování, naředěnou suspenzi uchovávejte v chladničce při teplotě 2–8 °C po dobu maximálně 15 dnů. **Datum poslední revize textu SPC:** 1. 11. 2020. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami s omezením E/PNE. P: Erdosteine je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie A, která má fenotyp bronchitický a/nebo frekventní exacerbace a/nebo CHOPN s bronchiektáziemi, kteří dodržují zákaz kouření a současně splňují následující kritéria: FEV₁ po podání bronchodilatancia dosahuje méně než 80% náležité hodnoty a mají alespoň 2 exacerbace/rok v anamnéze před nasazením léčby erdosteinem. Léčba není nadále hrazena, pokud během 3 měsíců nedojde ke zlepšení průběhu CHOPN. Seznamte se prosím se Souhrnem údajů o přípravku (SPC).



Angelini Pharma Česká republika s.r.o., Palachovo náměstí 5, 625 00 Brno, www.angelini.cz

LVRS by měla být zvážena u pacientů s emfyzémem horních laloků (97, 98).

Plazmatické hladiny alfa-1 antitrypsinu by měly být vyšetřeny u všech pacientů s CHOPN; substituce enzymu je indikována u pacientů s jeho velmi těžkým deficitem (30).

PŘEKRYV ASTMA S CHOPN (ACO)

Inhalační kortikosteroidy (IKS) v kombinaci s LABA

Souhrn poznatků a doporučení: IKS/LABA jsou základem léčby ACO, zejména u pacientů s periferní eozinofilii ≥ 300 buněk/ μl a frekventními exacerbacemi (80, 81). Měla by být užívána dávka IKS minimální k dosažení kontroly nemoci. Triple terapie IKS/LABA/LAMA je indikována, pokud IKS/LABA nebo LABA/LAMA nedostačuje k dosažení kontroly ACO.

PŘEKRYV CHOPN S BRONCHIEKTÁZIEMI (BCO)

Mukoaktivní látky obsahující tiolovou skupinu

Souhrn poznatků a doporučení: U pacientů s BCO má erdosteín kromě mukolytického účinku také mírný antibakteriální efekt a zvyšuje koncentraci antibiotik v bronchiálním sekretu (99).

Inhibitory fosfodiesterázy 4

Souhrn poznatků a doporučení: Roflumilast inhibuje neutrofilní zánět a snižuje výskyt exacerbací u bronchitického fenotypu. Tyto buňky jsou prominentní i u BCO, proto je možné roflumilast používat i u pacientů s BCO, častými exacerbacemi a výraznou mukoprodukcí (5).

Antibiotika

Souhrn poznatků a doporučení: Léky první volby u pacientů s BCO a s výskytem AE či kolonizací *Pseudomonas aeruginosa* jsou inhalační kolistin nebo gentamicin, druhou volbou je chronická terapie azitromycinem (5, 100).

Další léčebné možnosti

Souhrn poznatků a doporučení: Drenážní techniky pomáhají snadnému odstranění sekretů z dýchacích cest a redukuje zánět v dýchacích cestách a zmírňují symptomy, měly by být proto rutinní součástí léčby. Další možností jsou imunostimulační léky (např. Broncho-Vaxom) (101).

PLICNÍ KACHEXIE

Souhrn poznatků a doporučení: Pacienti s plicní kachexií by měli dostat komplexní nutriční podporu, plicní rehabilitaci a psychosociální podporu. Kachexie se obvykle rozvíjí v pokročilých stádiích CHOPN,

proto u značné části pacientů bývá potřeba i léčby současného respiračního selhání, bronchiektázií či bakteriálních AE. Léčba inhibitory fosfodiesterázy 4 je kontraindikována.

LÉČBA RESPIRAČNÍHO SELHÁNÍ A PALIATIVNÍ LÉČBA

Dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT)

Souhrn poznatků a doporučení: DDOT u pacientů zmírňuje symptomy, kognitivní funkce, zlepšuje toleranci zátěže a kvalitu života. Efekt DDOT na mortalitu byl prokázán pouze u pacientů s velmi těžkou hypoxemií (102, 103). Kritéria pro DDOT v ČR jsou: klidový $P_aO_2 < 7,3$ kPa nebo klidový $P_aO_2 7,3-8,0$ kPa a jedno z těchto kritérií: plicní hypertenze nebo polyglobulie nebo desaturace $< 90\%$ během alespoň 30 % doby spánku nebo zátěží indukovaná desaturace. Nutná je 6měsíční abstinence od kouření. Používáme kyslíkový koncentrátor nebo přenosný kapalný kyslík, užívá se minimálně 16 hodin denně.

Domácí neinvazivní ventilace (dNIV)

Souhrn poznatků a doporučení: dNIV indikujeme u stabilních pacientů s CHOPN a s chronickým hyperkapnickým respiračním selháním (5); v případě současné hypoxemie je indikována i souběžná DDOT. Nejlepších výsledků dosahuje NIV s vysokou intenzitou (104, 105). Léčba vede ke zlepšení plicních funkcí, hodnot krevních plynů a kvality života (104, 106).

Paliativní léčba

Souhrn poznatků a doporučení: Paliativní terapie je indikována v případech terminálního stadia CHOPN. Zahrnuje širokou paletu terapeutických modalit, z farmakologických postupů je to maximální bronchodilatační léčba, opiáty, sedativa a/nebo anxiolytika, analgetika, z nefarmakologických modalit má význam respirační fyzioterapie, DDOT, dNIV, léčba deprese a anxiety. Lze využít i hospicové péče. Hlavními cíli léčby jsou přiměřená kvalita života a minimalizace utrpení (107).

LÉČBA KOMORBIDIT

Souhrn poznatků a doporučení: Po nejčastějších komorbiditách (viz kap. 7.7) je nutno aktivně pátrat a léčit je v souladu s patřičnými specializovanými doporučeními. Neléčené komorbidity zhoršují průběh CHOPN. Kardiovaskulární nemoci (KVD), zejména ischemická choroba srdeční, chronické srdeční selhání, plicní hypertenze a arteriální hypertenze jsou velmi časté a jsou jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů s CHOPN (14, 108). Přítomnost refluxní choroby gastroduodena (GERD) je asociována s AE CHOPN (109). Syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSA) u pacientů s CHOPN prohlubuje tkáňovou hypoxii a systémový zánět a akceleruje rozvoj KVD. Tito pacienti tak mají horší prognózu (110). Karcinom plic je s CHOPN často asociován a je jednou z nejčastějších příčin úmrtí pacientů (14).

LITERATURA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. [Naposledy navštíveno: 7.4.2021]. Dostupné z: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Miravittles M, Vogelmeier C, Roche N et al. A review of national guidelines for management of COPD in Europe. Eur Respir J. 2016; 47(2): 625–637.
3. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. Arch Bronconeumol. 2017; 53(6): 324–335.
4. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V et al. Czech Pneumological and Phthysiological Society. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157(2): 189–201.
5. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthysiological Society. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020; 164(4): 325–356.

6. Martin RJ, Bel EH, Pavord ID et al. Defining severe obstructive lung disease in the biological era: an endotype-based approach. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1900108.
7. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(1): 16–27.
8. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 335–349.
9. Singh D, Kolsum U, Brightling CE et al. ECLIPSE investigators. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014; 44(6): 1697–700.
10. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH et al. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(8): 1010–1021.
11. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(17): 1567–1575.
12. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA et al. Canadian Respiratory Research Network. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(12): 1384–1394.
13. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB et al. EPI-SCAN Steering Committee. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*. 2010; 11: 63.
14. King PT. Inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and its role in cardiovascular disease and lung cancer. *Clin Transl Med*. 2015; 4(1): 68.
15. Kim HC, Mofarrah M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3(4): 637–658.
16. Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2019; 156(6): 1092–1110.
17. Lu Y, Feng L, Feng L et al. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. *Respir Res*. 2013; 14: 53.
18. Hersh CP, Make BJ, Lynch DA et al.; COPDGene and ECLIPSE Investigators. Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 164.
19. Agusti A, Bel E, Thomas M et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J*. 2016; 47(2): 410–419.
20. Franssen FM, Alter P, Bar N et al. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 1465–1484.
21. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2018; 6(2): e193–e202.
22. Bui DS, Burgess JA, Lowe AJ et al. Childhood Lung Function Predicts Adult Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(1): 39–46.
23. Broström EB, Akre O, Katz-Salomon M et al. Obstructive pulmonary disease in old age among individuals born preterm. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(1): 79–85.
24. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD et al. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2015; 32: 138–146.
25. Hayden LP, Hobbs BD, Cohen RT et al.; COPDGene Investigators. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. *Respir Res*. 2015; 16: 115.
26. Greulich T, Nell C, Hohmann D et al. The prevalence of diagnosed α 1-antitrypsin deficiency and its comorbidities: results from a large population-based database. *Eur Respir J*. 2017; 49(1): 1600154.
27. Guo F, Kuang JL. Superoxide dismutase gene polymorphisms and functional activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2011; 34(6): 424–428.
28. Houghton AM. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol*. 2015; 44–46: 167–174.
29. Ding Z, Wang K, Li J et al. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet*. 2019; 95(1): 53–62.
30. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017; 50(5): 1700610.
31. Burgel PR, Laurendeau C, Raheison C et al. An attempt at modeling COPD epidemiological trends in France. *Respir Res*. 2018; 19(1): 130.
32. Adeloye D, Chua S, Lee C et al.; Global Health Epidemiology Reference Group (HERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015; 5(2): 020415.
33. Koblizek V, Jarkovsky J, Dusek L, Benesova K, Svoboda M, Brat K. The Czechia COPD mortality rate declining, but total deaths increasing. *Eur Respir J* 2020; 56(suppl 64): 434.
34. Vondra V, Malý M. Výrazný vzestup úmrtnosti na chronickou obstrukční plicní nemoc v České republice v letech 2013–2017. *Studia Pneumol Phthiseol*. 2019; 79(2): 43–50.
35. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350(10): 1005–1012.
36. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009; 374(9691): 704–711.
37. Brat K, Svoboda M, Hejduk K et al. Introducing a new prognostic instrument for long-term mortality prediction in COPD patients: the CADOT index. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020; in press. doi: 10.5507/bp.2020.035.
38. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update for the ACP, ACCP, ATS and ERS. *Ann Intern Med*. 2011; 155(3): 179–191.
39. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948–968.
40. Brat K, Plutinsky M, Hejduk K et al. Respiratory parameters predict poor outcome in COPD patients, category GOLD 2017 B. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 1037–1052.
41. Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014; 69(9): 857–864.
42. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB et al. Defining the „Frequent Exacerbator“ Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest*. 2018; 153(5): 1106–1115.
43. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A et al. Characterization of the „Frequent Exacerbator Phenotype“ in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(11): 1410–1420.
44. Koblizek V, Milenkovic B, Barczyk A et al. Phenotypes of COPD patients with a smoking history in Central and Eastern Europe: the POPE Study. *Eur Respir J*. 2017; 49(5): 1601446.
45. Kim V, Han MK, Vance GB et al.; COPDGene Investigators. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest*. 2011; 140(3): 626–633.
46. Cheng Y, Tu X, Pan L et al. Clinical characteristics of chronic bronchitic, emphysematous and ACOS phenotypes in COPD patients with frequent exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2069–2074.
47. Tho NV, Park HY, Nakano Y. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): A diagnostic challenge. *Respirology*. 2016; 21(3): 410–418.
48. Takiguchi H, Asano K. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). *Nihon Rinsho*. 2016; 74(5): 778–782.
49. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 1401–1411.
50. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J*. 2018; 52(3): 1800328.
51. Yu Q, Peng H, Li B et al. Characteristics and related factors of bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(47): e17893.
52. Sánchez-Muñoz G, Lopez-de-Andrés A, Hernández-Barrera V et al. Bronchiectasis in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD in Spain: Influence of mortality, hospital stay, and hospital costs (2006–2014) according to gender. *PLoS One*. 2019; 14(1): e0211222.
53. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E et al. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res*. 2019; 20(1): 100.
54. Kwan HY, Maddocks M, Nolan CM et al. The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease – related cachexia: a prospective cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019; 10(6): 1330–1338.
55. Mokari-Yamchi A, Jabbari M, Sharifi A et al. Low FEV1 Is Associated With Increased Risk Of Cachexia In COPD Patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 2433–2440.
56. Sanchez FF, Faganello MM, Tanni SE et al. Anthropometric midarm measurements can detect systemic fat-free mass depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res*. 2011; 44(5): 453–459.
57. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J, Plutinsky M, Volakova E, Popelkova P, Novotna B, Dvorak T, Koblizek V. The relation between clinical phenotypes, GOLD groups/stages and mortality in COPD patients - a prospective multicenter study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; in press.
58. Ajmera M, Sambamoorthi U, Metzger A et al. Multimorbidity and COPD Medication Receipt Among Medicaid Beneficiaries With Newly Diagnosed COPD. *Respir Care*. 2015; 60(11): 1592–1602.
59. Jantunen J, Haahtela T, Salimäki J et al. Multimorbidity in Asthma, Allergic Conditions and COPD Increase Disease Severity, Drug Use and Costs: The Finnish Pharmacy Survey. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 179(4): 273–280.
60. Spyrtos D, Haidich AB, Chloros D et al. COPD screening program: What is appropriate target group population? *Respiration*. 2017; 94(1): 74.
61. Ulrik CS, Løkke A, Dahl R et al., TOP study group. Early detection of COPD in general practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6: 123–127.
62. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015; 46(1): 61–79.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Thymom – onemocnění mnoha tváří

Kateřina Pokorná, Vladimír Kojecký

Interní oddělení, Nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Thymom patří mezi poměrně raritní nádory, zaujímá však prvenství mezi primárními nádory mediastina u dospělých. Biologické vlastnosti thymomů jsou značně divergentní. Nádory bývají zpočátku asymptomatické, později se v důsledku lokálního šíření manifestují příznaky z infiltrace či útlaku okolních struktur, vzácněji metastazují. K thymomu často bývají přidružena různá autoimunitní či endokrinní onemocnění. V kazuistice je prezentována jedna z méně častých paraneoplazií – autoimunitní hemolytická anémie (AIHA). Všeobecná strategie léčby AIHA asociované s thymomem není dána. Stěžejní je včasné nasazení kortikoidů. Dosažení remise sekundární AIHA je důležité pro možnost další terapie thymomu – chirurgickou resekci či podání chemoterapie. Thymektomie má pozitivní vliv na průběh přidružených chorob a celkovou prognózu onemocnění.

Klíčová slova: autoimunitní hemolytická anémie, paraneoplastický příznak, tepelné protilátky, thymom.

Thymoma – disease of many faces

A thymoma belongs to rather rare tumors, although it holds the first place among primary mediastinal tumors in adults. The biological characteristics of thymomas are considerably divergent. The tumors are usually asymptomatic at the beginning, later due to a local spread, symptoms from the infiltration or compression of adjacent structures arise, they metastasize rarely. Thymomas are often associated with various autoimmune or endocrinologic diseases. The authors present case of the patient with less common paraneoplasia – autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Main strategy of treatment thymom with AIHA isn't clear. The most important seems to be the early started corticotherapy. Achieving remission of secondary AIHA has importance in following therapy of thymoma – surgical resection or chemotherapy. Thymectomy has positive effect on the course of associated paraneoplastic syndromes and prognosis in general.

Key words: autoimmune hemolytic anemia, paraneoplastic symptom, thymoma, warm antibodies.

Úvod

Thymom patří mezi nejčastější primární nádory mediastina. Celkově je však poměrně raritní (incidence 0,1–0,2/100 000 osob) (1). Nejčastěji je diagnostikován ve 4.–5. dekádě života. Rizikové faktory vzniku nejsou známy (2). Biologická povaha kolísá od pomalu rostoucích nádorů benigního charakteru, často s tendencí k lokálním recidivám, po vysoce agresivní metastazující tumory se špatnou prognózou (3, 4). Zpočátku bývají asymptomatické, až v jedné třetině případů se jedná o náhodný nález. Později se v důsledku lokálního šíření mohou manifestovat příznaky z infiltrace či útlaku okolních struktur předního mediastina (4).

U thymomu dochází k maligní transformaci thymických epiteliálních buněk (2). Ty jsou odvozeny z bipotentní progenitorové buňky, která se za kontroly vícestupňové signální kaskády (při níž se uplatňují např. TNFR, RANK, CD40, FGFs, foxn1, Aire a další) vyvíjí ve funkčně zralou epiteliální

buňku. Podle místa působnosti dělíme epiteliální buňky na kortikální a medulární (5). Obě jsou klíčovou komponentou pro vývoj T-lymfocytů a eliminaci autoreaktivních T-buněk (6). Dysfunkce epiteliálních buněk thymu tedy může vyústit v produkci autoreaktivních T-lymfocytů, a tak vést k rozvoji autoimunitních procesů (7). Z tohoto důvodu bývají s thymomem často asociovány různé autoimunitní choroby (8) či duplicitní tumory (např. Kaposiho sakrom, akutní leukemie, mnohočetný myelom, non-Hodgkinův lymfom). Typickou paraneoplazií je myastenien gravis (4). Vzácnou komplikací může být autoimunitní hemolytická anémie (9). Prezentujeme případ nemocného s imunní hemolytickou anémií jako první manifestaci thymomu.

Kazuistika

47letému pacientovi byl pro dušnost proveden rentgenový snímek hrudníku. Zde bylo popsáno ložiskové zastínění pravé plíce (Obr. 1). Následně byl pacient odeslán k dalšímu došetření.

Jednalo se o muže dosud bez závažnějších komorbidit, mimo hypertenzní chorobu. V popředí jeho stesků byla asi měsíc trvající námahová dušnost, slabost, nevykonnost, bolesti kloubů, navíc příbuzní pozorovali zežloutnutí kůže pacienta. V objektivním nálezu byl patrný subikterus kůže, sklér a hepatomegalie. Slezinu ani periferní uzliny se nahmatat nepodařilo. V laboratorních odběrech dominovala hyperbilirubinémie, zvýšená laktátdehydrogenáza, v krevním obraze leukocytóza s eozinofilií v absolutní počtu, těžká makrocytární anémie (hemoglobin 60 g/l), výrazná retikulocytóza (19%). S ohledem na zvýšený bilirubin, laktátdehydrogenázu, anémii a retikulocytózu jsme pojali podezření na hemolýzu. Pacientovi byla odebrána krev na přímou zkoušku s nálezem pozitivní přímého i nepřímého Coombsova testu (pozitivní anti-IgG, anti C3d+). Nálezy ukazovaly na hemolýzu imunní. Stav jsme hodnotili jako autoimunitní hemolytickou anémii s tepelnými protilátkami (typu IgG) paraneoplastické etiologie při ložiskovém postižení pravé plíce. Zahájili jsme intravenózní kortikoterapii. Po 3 dnech léčby byl však efekt minimální, proto byla navýšena dávka kortikoidů a přechodně přidán intravenózní imunoglobulin. Poté konečně došlo ke kýženému zlepšení, hemoglobin vystoupal k hodnotě 99 g/l.

V mezidobí byla doplněna vyšetření k objasnění charakteru ložiska pravé plíce. Na CT hrudníku byla patrná kulovitá ostře ohraničená expanze vpravo v předním dolním mediastinu naléhající na vtokovou část pravé síně a ventrálně na pleuru (Obr. 2). Svou lokalizací neodpovídala tumoru plic, ale thymickému nádoru. K histologické verifikaci byla následně provedena biopsie patologického ložiska pod ultrazvukovou kontrolou přes stěnu hrudní. Histologický nález připouštěl diagnózu thymomu B3, nebylo však možno jednoznačně vyloučit dlaždicobuněčný karcinom. Pro suspektní naléhání tumoru k pravé srdeční síni byla doplněna echokardiografie srdce, bez průkazu prorůstání tumoru do srdečních oddílů.

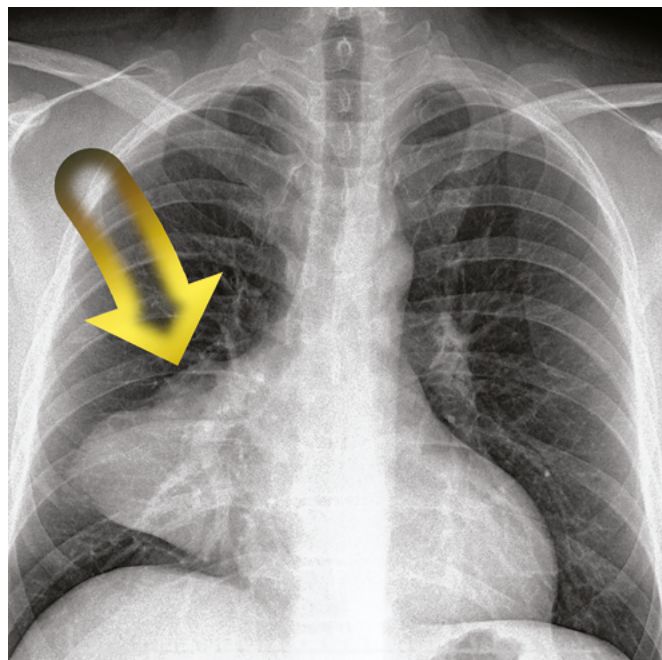
Po zhruba měsíc trvající terapii perorálními kortikoidy byly dále hodnoty krevního obrazu uspokojivé (hemoglobin 135 g/l). Trvala pozitivita přímého Coombsova testu, ale již bylo možno zajistit kompatibilní erymasy pro eventuální potřebu podání během chirurgického výkonu. S ohledem na stále nejasnou biologickou povahu tumoru a absenci známek generalizace bylo indikováno primárně chirurgické řešení. Po exstirpaci tumoru byl průběh nekomplikovaný, bez nutnosti podání krevní transfuze. Histologicky byl v resekátu popsán epiteliální thymom typu A, Masaoka stage I, pT1.

Thymom typu A patří mezi thymomy s nejlepší prognózou (Tab. 1). Navíc bylo u pacienta onemocnění zachyceno v klinickém stadiu I dle Masaoky (Tab. 2). Jelikož nebyly ani mikroskopické známky prorůstání do pouzdra nádoru (4), resekci bylo dosaženo celkové remise. Další terapie nebyla nutná. K vyloučení myastenie gravis (pro pocity svalové slabosti) pacient podstoupil neurologické vyšetření včetně elektromyografie, s negativním nálezem. Po téměř 2měsíční hospitalizaci jsme pacienta propustili do domácího ošetření při dávce prednisonu 30 mg/den. V časovém odstupu 4 měsíců od propuštění (tzn. cca 6 měsíců od diagnózy thymomu) je pacient bez obtíží, již na minimální udržovací dávce prednisonu 5 mg/den. Nejsou známky pokračující hemolýzy.

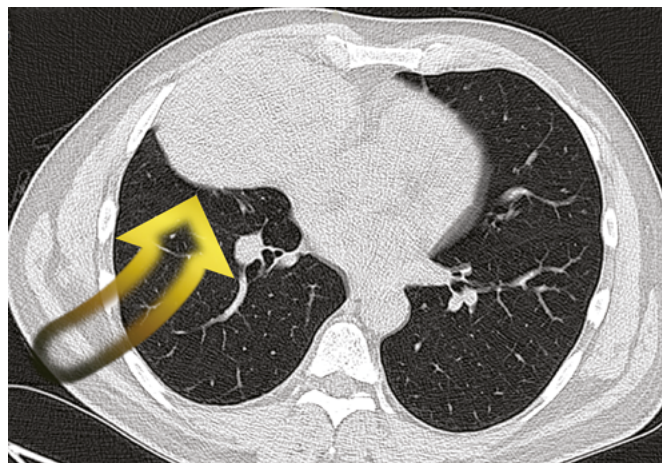
Diskuze

Thymom je častěji než jiné nádory asociovan s paraneoplastickými projevy a autoimunitními procesy. Thymus hraje ústřední roli v adaptivní (získané) imunitě. Je místem selekce a maturace T-lymfocytů, které za

Obr. 1. RTG hrudníku s patrným ložiskem



Obr. 2. Nádorová expanze v předním dolním mediastinu (CT hrudníku)



Tab. 1. Thymom (WHO klasifikace) (2)

typ	histologický typ	10leté přežití
A	medulární thymom	100 %
AB	smíšený thymom	100 %
B1	převážně kortikální thymom	83 %
B2	kortikální thymom	83 %
B3	dobře diferencovaný thymický karcinom	36 %
C	thymický karcinom	28 %

normálních okolností tolerují antigeny těla vlastní. Selekcí v thymu je dvojitá. V kortexu probíhá tzv. pozitivní selekce, která zajišťuje přežití pouze plně funkčních imunokompetentních thymocytů. Tyto migrují do dřeně. Zde probíhá tzv. negativní selekce, která je stěžejní v prevenci rozvoje autoimunity. Dochází k apoptóze thymocytů, jenž si vytvořily receptory proti tkáňově specifickým antigenům organismu. Pokud je tedy z nějakého důvodu narušeno vnitřní mikroprostředí thymu, může dojít k nekontrolované proliferaci autoreaktivních klonů thymocytů s přesáhnutím „limitu“ pozitivní selekce v kortexu. Nezralé autoreaktivní T-lymfocyty pak mohou obejít negativní selekci ve dření, proniknout

Tab. 2. Masaokův modifikovaný systém klinických stadií thymomu (1)

Stadium		Kritéria	Pětileté přežití (%)
Stadium I		makroskopicky i mikroskopicky opouzdřený tumor	94–100 %
Stadium II		invaze přes pouzdro	86–95 %
	A	mikroskopická invaze přes pouzdro	
	B	makroskopická invaze do okolní tkáně nebo adheze k pleuře či perikardu	
Stadium III		makroskopická invaze do okolních orgánů (perikard, velké cévy, plíce)	56–69 %
	A	bez invaze do velkých cév	
	B	s invazí do velkých cév	
Stadium IV		diseminované onemocnění	11–50 %
	A	diseminace po pleuře či perikardu	
	B	lymfogenní či hematogenní metastatický rozsev	

do systémové cirkulace a ve svém konečném důsledku vést k rozvoji autoimunitního onemocnění (8, 9, 10).

Souvislost mezi thymickým tumorem a výskytem autoimunitních a paraneoplastických příznaků byla poprvé popsána v roce 1901 – jako asociace s myastenii gravis. Autoimunitní příznaky se mohou projevit v řadě tkání a orgánů těla (Tab. 3). Prvenství zaujímá postižení nervového systému (8). Nejčastější paraneoplazií je myastenia gravis. Postihuje 30–50% pacientů s thymomem (1). Méně často bývají postiženy jiné orgány, např. gastrointestinální (autoimunitní hepatitida, cholangitida, pankreatitida), kardiovaskulární (myokarditida, hluboká žilní trombóza i v atypických lokalizacích), kožní (pemfigus, lichen planus). Nejčastější přidruženou hematologickou paraneoplazií je čistá aplazie červené krevní řady (8).

U našeho pacienta se thymom manifestoval autoimunitní hemolytickou anémií. Současný výskyt thymomu a AIHA je velmi raritní. Prameny uvádí pouze 17 případů thymomu spojených právě s AIHA. Nejčastějším typem thymomu asociovaného s AIHA je karcinom thymu (typ C dle WHO), dále pak thymom medulární (typ A dle WHO), jako tomu bylo u našeho nemocného (9).

Všeobecná strategie léčby AIHA asociované s thymomem není dána. V terapii je stěžejní včasné nasazení kortikoidů (9, 11). Kortikoidy suprimují tvorbu protilátek, omezují jejich vazbu na erythrocyty a brání zvýšenému zániku komplexů erythrocytů s navázanými protilátkami v monocyto-makrofágovém systému sleziny (12). Dávka a způsob podání kortikoidů závisí na iniciální hodnotě hemoglobinu. U pacientů s lehčí formou hemolýzy (hemoglobin >80 g/l) „je podáván prednison v dávce 1–1,5 mg/kg/den po dobu 3–4 týdnů“ (13). U nemocných s těžkou hemolýzou je indikována intravenózní kortikoterapie methylprednisolonem „v dávce 250–1 000 mg denně“ (13), někdy v kombinaci s intravenózním imunoglobulinem „v dávce 0,5 g/kg/den po dobu 3–5 dnů“ (13). Při vysokých titrech volných cirkulujících protilátek je účinná plazmaferéza. Léčbu AIHA hodnotíme jako efektivní při dosažení stabilních hodnot hemoglobinu > 100 g/l bez nutnosti podání krevní transfuze. Poté je možno kortikoidy pozvolna detrahot. Celková doba podání kortikoidů by v indikaci AIHA měla přesahovat 3–4 měsíce, vysadit je lze až při opakované negativitě přímého antiglobulinového testu. Asi u poloviny pacientů však bývá nutná kortikoterapie dlouhodobá, někdy i v kombinaci s jinými imunopresivy (13).

U našeho pacienta byla pro těžkou anémii přímo indikována vysokodávková parenterální kortikoterapie. Pro nedostatečný efekt kortikoidů byla terapie eskalována o přechodné podání intravenózního imunoglobulinu. V průběhu 10 dní došlo k pozvolnému vzestupu a udržení

Tab. 3. Přidružené nemoci u pacientů s thymomem (4)

Sloupec1	Sloupec2
Autoimunitní choroby	myastenia gravis lupus erythematodes polymyositida Sjögrenův syndrom ulcerózní kolitida Hashimotova thyreoiditida revmatoidní artritida sarkoidóza sklerodermie
Endokrinologické choroby	hyperthyroidismus hyperparathyroidismus Addisonova nemoc panhypopituitarismus Cushingův syndrom karcinoidní syndrom syndrom neadekvátní sekrece ADH
Nemoci krvetvorby	aplazie červené krevní řady hypogamablobulinémie syndrom deficitu T-lymfocytů erythrocytoza pancytopenie megakaryocytopenie T-lymfocytóza perniciozní anémie
Neuromuskulární choroby	Eatonův-Lambertův syndrom myotonická dystrofie

hodnoty hemoglobinu nad 100 g/l bez potřeby transfuze erythrocytů. Až poté jsme mohli dávku kortikoidů snižovat.

Dosažení remise sekundární AIHA je nezbytné pro další terapii thymomu – chirurgickou resekci či podání chemoterapie. Bylo prokázáno, že thymektomie má pozitivní vliv na průběh asociovaných paraneoplazií a autoimunit (9). Dle retrospektivního přehledu paraneoplastických syndromů asociovaných s thymomem, z 500 pacientů 75 % z nich dosáhlo thymektomií kompletní nebo parciální remise přidružené paraneoplazie. U 20 % pacientů došlo časně v pooperačním období k relapsu těžké paraneoplazie či se objevil jiný typ. Dosažení remise přidruženého paraneoplastického syndromu vede ke zlepšení celkové prognózy onemocnění thymomem (14).

Závěr

Sekundární AIHA je vzácnou komplikací zřídkačného onemocnění thymomem. Proto jsme tuto koincidenci odhalili v průběhu vyšetření. Včasným nasazením kortikoidů lze u části pacientů dosáhnout alespoň dočasné remise AIHA. Stěžejní pro dlouhodobou prognózu je odstranění thymomu.

LITERATURA

- Büchler T et al. Speciální onkologie. Maxdorf: Praha 2017: 33–37, ISBN 978-80-7345-539-2.
- Souček M et al. Vnitřní lékařství, 1. díl. In: Souček M, Špinar J, Vorlíček J (eds) et al. Grada: Praha 2011: 572–573, ISBN 978-80-247-2110-1.
- Rajan A, Zhao C. Deciphering the biology of thymic epithelial tumors. *Mediastinum*. 2019; 3: 36. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.21037/med.2019.08.03>>.
- Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J et al. Speciální onkologie. Příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Galén: Praha 2010: 49–53, ISBN 978-80-7262-648-9.
- Sun L, Li H, Luo H et al. Thymic epithelial cell development and its dysfunction in human diseases. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 206929. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1155/2014/206929>>.
- Alexandropoulos K, Bonito AJ, Weinstein EG et al. Medullary thymic epithelial cells and central tolerance in autoimmune hepatitis development: novel perspective from a new mouse model. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(1): 1980–2000. Published 2015 Jan 16. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.3390/ijms16011980>>.
- Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A et al. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2011; 8(3): 199–202. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1038/cmi.2010.74>>.
- Blum TG, Misch D, Kollmeier J et al. Autoimmune disorders and paraneoplastic syndromes in thymoma. *J Thorac Dis*. 2020; 12(12):7571-7590. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.21037/jtd-2019-thym-10>>.
- Suzuki K, Inomata M, Shiraiishi S et al. Thymoma with autoimmune hemolytic anemia. *Case Rep Oncol*. 2014; 7(3):764-768. Published 2014 Nov 19. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1159/000369491>>.
- Fletcher AL, Calder A, Hince MN et al. The contribution of thymic stromal abnormalities to autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2011; 31(3): 171–187. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1615/critrevimmunol.v31.i3.10>>.
- Fábryová V, Čupaníková D, Grmanová L et al. Imunohematológia a transfúzna medicína pre prax. In: Libuša Ceizelová, Adriana Sakalová. Grada: Bratislava 2012: 69–70, ISBN 978-80-8090-002-1.
- Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2017; 129(22): 2971–2979. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-693689>>.
- Adam Z, Belada D, Bělohávková P et al. Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. In Doubek M, Mayer J. Česká hematologická společnost ČLS JEP: 2020:481-485, ISBN 978-80-270-8240-7. Dostupné z WWW:<http://hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf>.
- Zhao J, Bhatnagar V, Ding L et al. A systematic review of paraneoplastic syndromes associated with thymoma: Treatment modalities, recurrence, and outcomes in resected cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; 160(1): 306–314.e14. Dostupné z DOI:<<http://doi:10.1016/j.jtcvs.2019.11.052>>.

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

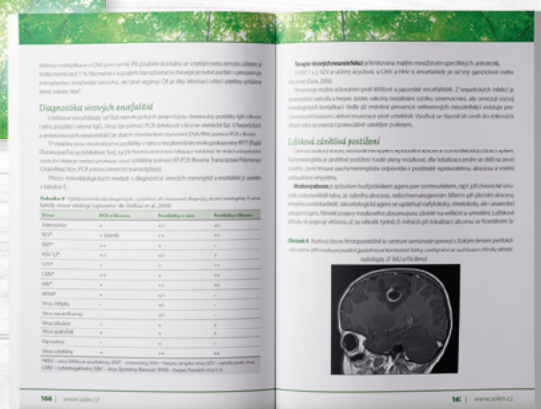
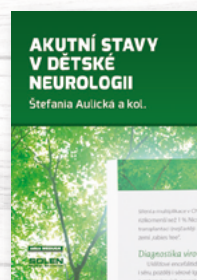


Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



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:



Efektivní komunikace lékař – pacient při časných intervencích hypertenze a dyslipidemie

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

V přehledovém sdělení je snaha shrnout zásady zahajování farmakoterapie u pacientů s prvozáchytetou hypertenze a dyslipidemie. Intervence dyslipidemie nemá zaostávat za intervencí hypertenze. Compliance a adherence pacientů nejsou ideální a je třeba je podpořit vhodným přístupem. Vhodným způsobem je komunikace o cévním věku.

Klíčová slova: hypertenze, dyslipidemie, komunikace, compliance, adherence, cévní věk.

An effective communication between the physician and the patient in an early intervention of hypertension and dyslipidemia

The article summarizes the cornerstones of initiating the pharmacotherapy of hypertension and dyslipidemia. The intervention of dyslipidemia should not be delayed after the intervention of hypertension. The compliance and the adherence are far from ideal. The physicians should support their patients with an appropriate approach. Vascular age should be used for the explanation of the cardiovascular risk.

Key words: hypertension, dyslipidemia, communication, compliance, adherence, vascular age.

Úvod

Arteriální hypertenze a dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory aterosklerotických vaskulárních onemocnění (ASKVO). Vzhledem k tomu, že až 75 % hyperteniků trpí i dyslipidemií, je třeba po dyslipidemii aktivně pátrat a uvažovat o přidání nejčastěji statinu do léčby u těchto osob dle výše jejich kardiovaskulárního (KV) rizika. Odběr lipidogramu je samozřejmě součástí vstupního laboratorního vyšetření hypertenika. Nová odborná doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze vydaná ve spolupráci Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské kardiologické společnosti (ESH/ESC) kladou důraz na dosažení kontroly hypertenze do 3 měsíců od její diagnózy, aby bylo dosaženo maximální možné kardioprotektivity antihypertenzní léčby a prevence komplikací ASKVO (1). I když je doporučeno u většiny hyperteniků zahájit farmakoterapii hypertenze fixní dvojkombinací antihypertenziv (blokátorem systému renin – angiotenzin – aldosteron, tzn. inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu ACEi nebo sartanem v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem), zahájení farmakoterapie hypertenze je možné i monoterapií u pacientů s mírnou hypertenzí a nízkým KV rizikem. Jedná se zejména o skupinu mladších pacientů s hypertenzí. I tito pacienti potřebují intervenci rizikových faktorů a vzhledem k jejich mladšímu věku může být obtížné jim nutnost farmakoterapie vysvětlit. Cílové hladiny lipidogramu,

resp. LDL-cholesterolu, se v každých nových odborných doporučeních snižují na základě medicíny založené na důkazech (2). Pečlivá kontrola dyslipidemie by neměla následovat kontrolu hypertenze, ale měla by probíhat současně.

Pojmy compliance a adherence

Samotné pojmy compliance a adherence vlastně ani nemají v češtině svůj přesný překlad. Compliance znamená v překladu vyhovění, splnění, dodržení, svolení. Slovo adherence lze přeložit jako věrnost. V klinické praxi se oba pojmy používají v souvislosti se spoluprací pacientů při léčebném postupu, který jim doporučí lékař nebo jiný zdravotník. Jedná se o režimová opatření i o farmakoterapii. Vzhledem k tomu, že hypertenze ani dyslipidemie nevyvolávají většinou pacientů somatické obtíže, může být dosti obtížné započít farmakoterapii těchto interních chorob a udržet compliance pacienta s léčbou v dlouhodobém horizontu a jeho adherenci k léčbě. Oba pojmy bývají někdy zaměňovány. Compliance bývá vnímána spíše jako pasivní se podrobení farmakoterapii, zatímco adherence odráží celkový přístup pacienta k léčbě, včetně jeho aktivního zapojení se do léčebného procesu. Neadekvátní spolupráce pacienta na léčbě je častým problémem. U některých léčiv přitom může i malá odchylka od léčebného režimu znamenat snížení účinnosti. Četné studie již v minulosti prokázaly, že

neadekvátní spolupráce pacienta na předepsané léčbě zvyšuje morbiditu i mortalitu řady nemocí, zvyšuje počet hospitalizací a zvyšuje výdaje na zdravotní péči (3). Alarmujícím zjištěním vycházejícím ze studie z klinické praxe bylo, že z 18 806 pacientů s nově diagnostikovanou hypertenzí byla po 6 měsících léčby přítomna vysoká adherence (> 80% dnů pokrytých léčbou) v pouhých 8% případech (4).

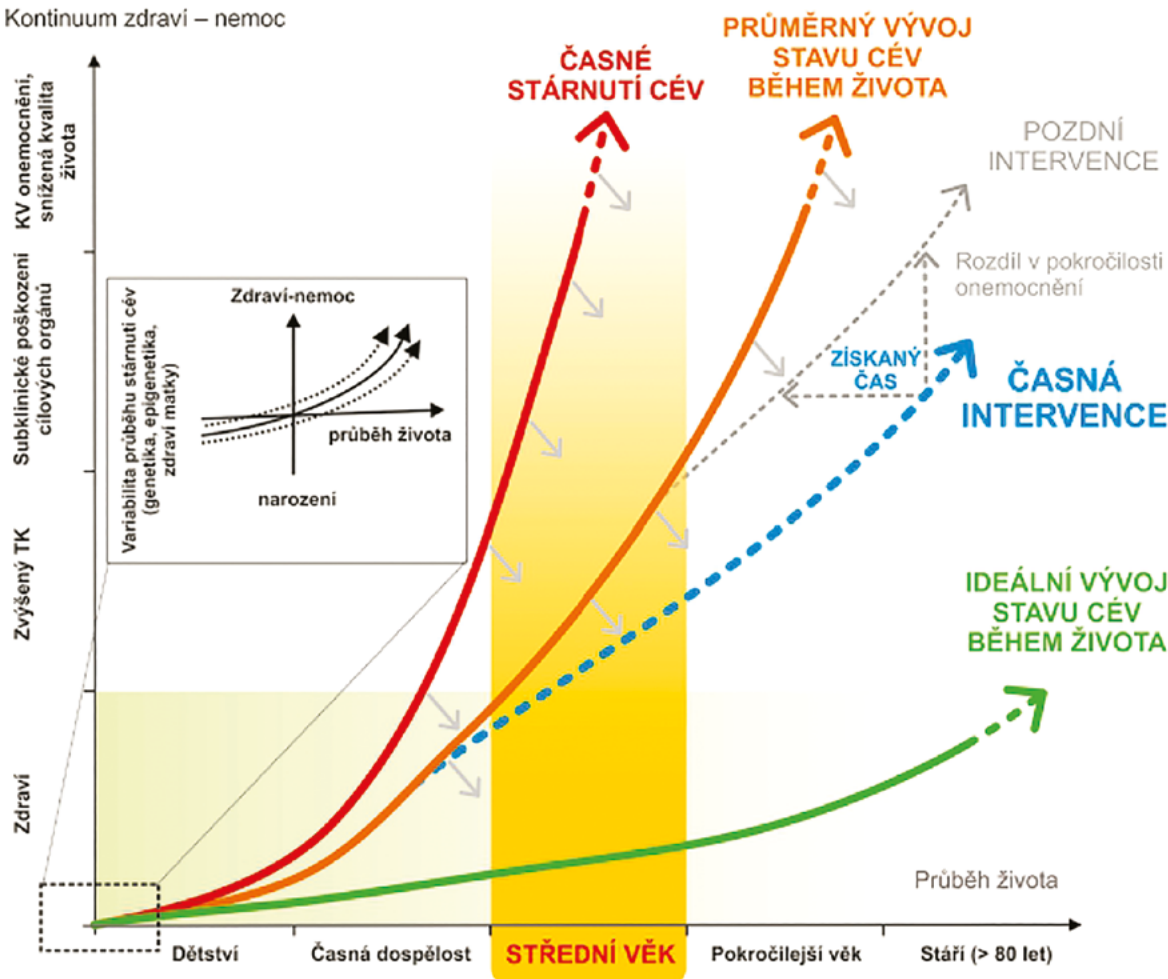
Zahájení intervence ASKVO

Když přichází do ordinace nový pacient a my chceme zahájit intervenci rizikových faktorů, nesmí být ošetřujícím lékařem podceňena rizika hypertenze a dyslipidemie. Společný výskyt hypertenze a dyslipidemie lze považovat za maligní kombinaci, protože jejich účinky se navzájem potencují. Terapeutická inercie není žádoucí. Vstupním předpokladem úspěšné intervence KV rizikových faktorů je vytvoření důvěry mezi lékařem a pacientem a adekvátní předání informací pacientovi. Pacienta je třeba poučit o riziku, které přináší vesměs nebolešivé, ale o to více nebezpečné rizikové faktory ASKVO. Pacienta není třeba „strašit“, ale je třeba poskytnout adekvátní informace. V moderní medicíně a komunikaci s pacientem se upouští od paternalistického přístupu. O pacientovi je třeba uvažovat jako o samostatném jedinci, který má právo na informace o budoucím postupu a má možnost, ale zároveň i jistou povinnost především sám k sobě se na dalším postupu péče o své zdraví podílet.

Při sdělování informací o negativním vlivu hypertenze a dyslipidemie na KV zdraví pacienta je třeba vzít v úvahu pacientovu inteligenci a vzdělání, ale i osobnostní typ pacienta. Pacienti vesměs chápou nutnost úpravy režimových opatření (ač je pak stejně často nenásledují), ale nutnost farmakoterapie, např. v mladším věku u asymptomatických pacientů, nemusí být všeobecně akceptovaná. Je možné se odvolat na text odborných doporučení pro danou problematiku a sdělit pacientovi, že navrhovaný léčebný postup je v souladu s medicínou založenou na důkazech, resp. že je prokázáno, že takovým pacientům, jako je on, tato léčebná strategie pomáhá předějit komplikacím, jako je např. srdeční infarkt nebo mozková mrtvice. Může se osvědčit demonstrace na tabulkách KV rizika SCORE, kde pacient může vidět, jaká je pravděpodobnost úmrtí na ASKVO v budoucích 10 letech. Spíše než pouhá demonstrace na tabulkách SCORE je v současné době doporučeno využívat koncept tzv. „cévního věku“ a koncept „časného stárnutí cév“ (early vascular aging – EVA). Důvody časného zahajování farmakoterapie rizikových faktorů ASKVO jsou zřejmé. V klinických studiích bylo prokázáno, že i malý pokles krevního tlaku a hladiny LDL-cholesterolu v dlouhodobém časovém horizontu mohou významně zlepšit prognózu. Celoživotní expozice hladině LDL-cholesterolu nižší o 1 mmol/l a současně hodnotě systolického krevního tlaku nižší o 10 mmHg byla v citované britské studii spojena s 80% snížením celoživotního rizika ASKVO a 68% snížením celoživotního

Obr. 1. Koncept časného stárnutí cév – early vascular aging (EVA) (6, 7)

Kontinuum zdraví – nemoc



rizika úmrtí z KV příčin (5). Časná intervence rizikových faktorů ASKVO vedená dle konceptu časného stárnutí cév na základě výše uvedených informací může prodloužit pacientovi život ve zdraví (Obr. 1) (6, 7).

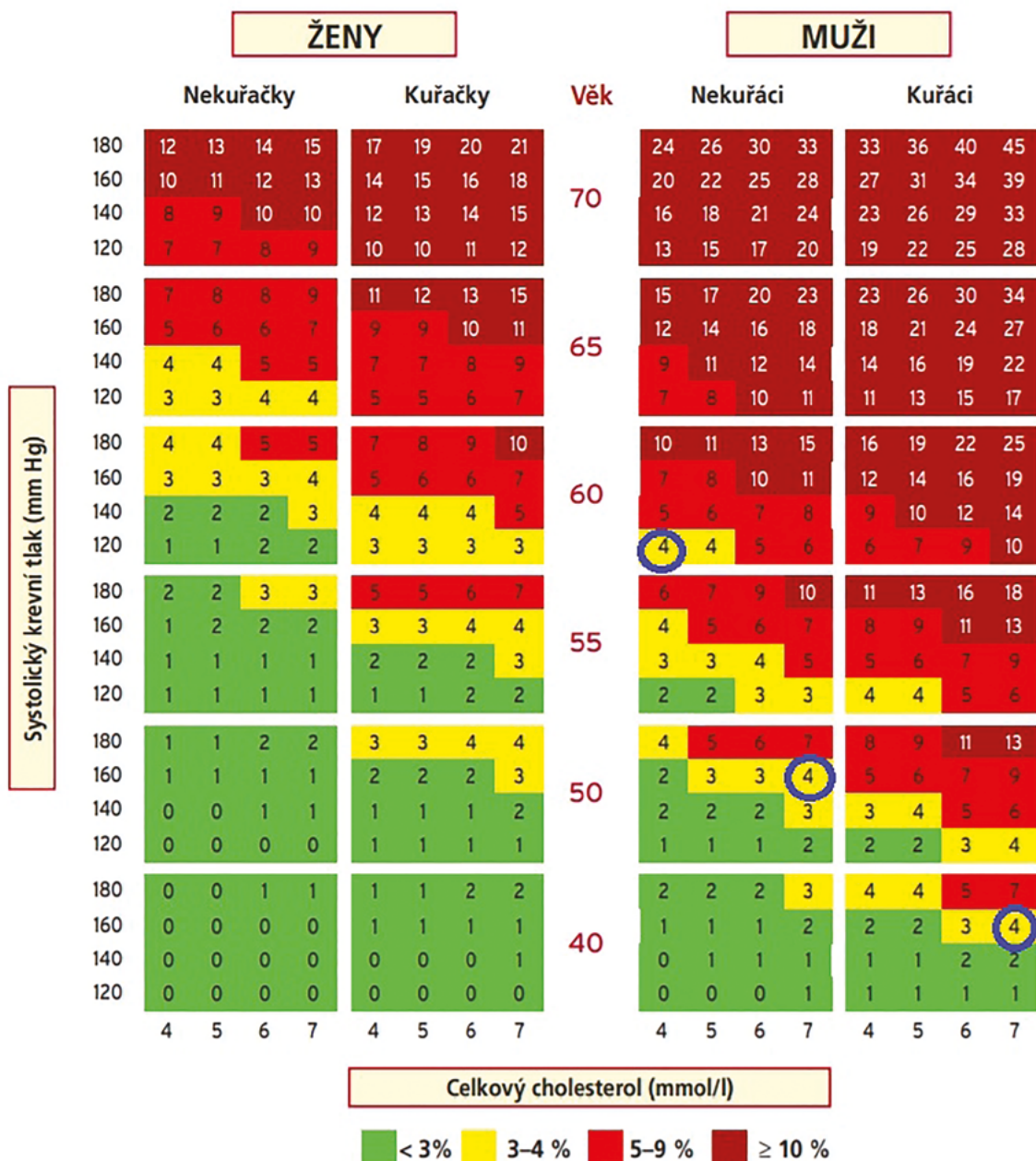
Cévní nebo také vaskulární věk

Věk můžeme hodnotit podle mnoha kritérií. Samozřejmě, že objektivním měřítkem je kalendářní věk, který se může lišit od biologického věku. Biologický věk pak více nebo méně koreluje s věkem vaskulárním. Pojem vaskulárního věku je založen na konstatování, že: „Člověk je tak starý, jak staré jsou jeho cévy.“ Proces cévního stárnutí začíná již od dětství. V zásadě lze na stárnutí tepen nahlížet ze dvou hledisek. Jednak je to tuhnutí tepen, ztráta jejich elasticity, jednak degenerativní změny a tvorba aterosklerotických plátů, které jsou příčinou ischemie, zejména v případě rozvoje atherotrombózy. Oba tyto děje můžeme monitorovat.

Změnu elasticity (arteriosklerózu) zejména vyšetřováním rychlosti šíření pulzové vlny (Pulse Wave Velocity – PWV), aterosklerózu pak především neinvazivně ultrasonograficky (měřením tloušťky intima – medie IMT, kotníko-pažní index – ABI) nebo vyšetřením pomocí CT angiografie (8).

V tabulkách SCORE můžeme pacientovi ukázat, jaké je jeho deseti-leté riziko úmrtí na ASKVO v závislosti na hladinách/hodnotách jeho KV rizikových faktorů. S tabulkami lze dále pracovat. Můžeme dodat, že toto riziko by se mohlo snížit, pokud budou rizikové faktory adekvátně intervenovány. Vývoj KV rizika a pravděpodobnosti úmrtí na ASKVO je možné demonstrovat i v čase a ukázat, jak se KV riziko vyvine, pokud dokážeme nyní v přítomnosti snížit hodnotu krevního tlaku a upravit lipidogram nebo zanechat kouření. Pokud pacient souhlasí s antihypertenzní léčbou a staví se negativně k užívání hypolipidemik, můžeme ukázat, o jakou část prospěchu z úpravy ovlivnitelných rizikových faktorů by se tímto připravil.

Obr. 2. Cévní věk dle Doporučení ESH/EAS (2). V tabulce je vyznačeno 4% riziko fatálního ASKVO (aterosklerotického vaskulárního onemocnění). 40letý kuřák s vysokým krevním tlakem a neuspokojivou kontrolou lipidogramu má stejné riziko jako 50letý kuřák s neuspokojivou kontrolou rizikových faktorů. Jejich cévní věk je 60 let, stejně jako u 60letého nekuřáka bez rizikových faktorů



Neochotu pacientů užívat současně hypolipidemikum a antihypertenzivum můžeme eliminovat předepsáním jejich fixní kombinace. Riziko úmrtí na ASKVO vyjádřené v procentech, resp. stupnicí nízké – střední – vysoké – velmi vysoké v tabulkách SCORE může být pro některé pacienty dosti abstraktním vyjádřením skutečného stavu. V tabulkách SCORE není zcela zohledněno KV riziko mladších nemocných a vychází jako nízké i u osob, které se záhy zvýšení KV rizika dožijí s věkem kvůli přítomnosti rizikových faktorů. Preferovaný koncept cévního věku lze demonstrovat i v tabulkách SCORE (Obr. 2) (2). Zde můžeme pacientovi, kterému je 40 let a kouří a současně má hypertenzi a zvýšený cholesterol, říci že jeho KV riziko je stejné jako u nekuřáka s totožnými hladinami rizikových faktorů, který je ale o 10 let starší. Nebo totožně s nekuřákem, který rizikové faktory nemá a je mu dokonce 60 let.

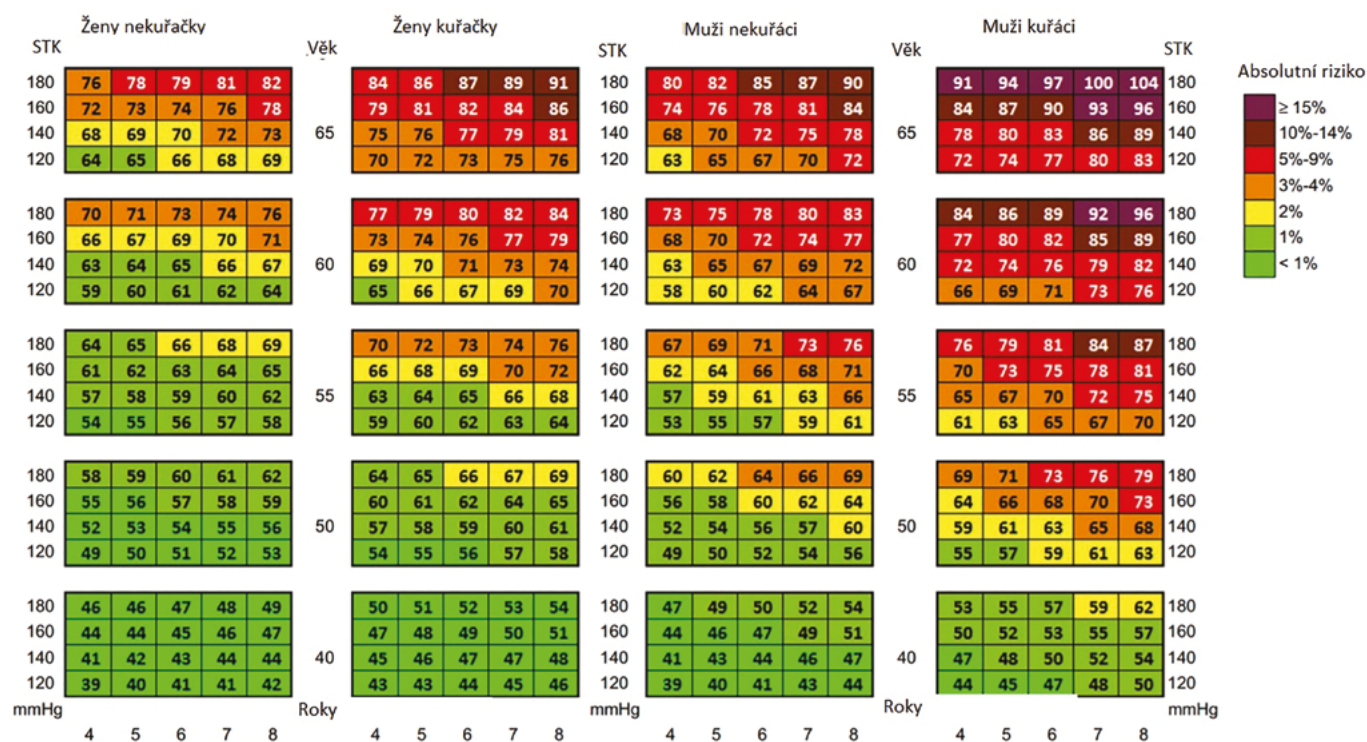
Pro motivaci k implementaci režimových opatření a zahájení farmakologické léčby našich pacientů je možné a doporučené využít přepočtených tabulek cévního věku (Obr. 3) (9). Tabulky cévního věku na rozdíl od tabulek SCORE ukazují v rocích přímo kalendářní věk a pro pacienta je jednodušší si celou situaci představit. Ostatní KV rizikové faktory jsou stejné jako v tabulkách SCORE. Tabulky pro demonstraci cévního věku jsou účinným nástrojem pro komunikaci s pacienty, kteří mu rozumějí lépe než predikci KV úmrtí pomocí SCORE tabulek. Výhodnost užití tabulek cévního věku v porovnání s tabulkami SCORE byla demonstrována i v klinické studii (10, 11). Pomocí cévního věku je možné pacientům ozřejmit rizikové faktory, které vedou k stárnutí jejich cév, a motivovat je jak k režimovým opatřením, tak k časněmu zahájení farmakoterapie. Věta „Je vám 40 let, ale protože kouříte a máte vysoký krevní tlak a vysoký cholesterol, vypadají vaše cévy, jako kdyby vám bylo 60 let,“ je pro většinu pacientů pochopitelnější.

Z klinického hlediska je především významné to, zda dokážeme vaskulární věk nějakým způsobem ovlivnit. V současné době existují důkazy,

že aterosklerózu ovlivníme hypolipidemickou léčbou (především statiny), arteriosklerózu zejména léčbou antihypertenzní (ACEi). Výše popsaná možnost ovlivnění cévního věku nás přivádí k výše diskutovanému problému, a tím je compliance nemocných. Aktuálně lze předepsat pacientovi fixní kombinaci dvou léků ovlivňujících vaskulární věk – atorvastatinu s perindopilem, v různých gramážích. Moderní antihypertenziva a hypolipidemika mají minimum nežádoucích účinků. Pacient musí být o možných nežádoucích účincích poučen. Pacient má vědět, že je vhodné a důležité nežádoucí účinky ošetřujícímu lékaři referovat. Tím lze předejít situacím, kdy pacient léky neužívá, protože mu nějakým způsobem nevyhovují, ale ostýchá se nebo to nechce lékaři sdělit. Úpravou léčby můžeme dosáhnout cílových hodnot rizikových faktorů a nemusíme zbytečně tápat, proč zavedená léčba nefunguje dle našich představ. Velkým pomocníkem jsou fixní kombinace antihypertenziv a hypolipidemik, včetně možné kombinace antihypertenziva a hypolipidemika v jedné tabletě. Současná odborná doporučení podporují užití fixních kombinací antihypertenziv. Je prokázáno, že fixní dvojkombinace nižší dávky antihypertenziv má vyšší antihypertenzní účinnost než monoterapie maximální dávkou antihypertenziva (12). Zároveň je i menší výskyt nežádoucích účinků. Moderní antihypertenziva i hypolipidemika mají dlouhý poločas, takže je možné je podávat v pouze jedné denní dávce. Neplatí již úzus užívání statinu na noc, pokud k tomu není nějaký speciální důvod, např. myalgie akcentované při ranním podání. Antihypertenziva i hypolipidemika mohou být podána v jedné ranní dávce. Objevují se i názory preferující podání všech léků v jedné dávce na noc.

Pacienti mohou mít o léčbě antihypertenzivy, ale zejm. statiny, různé předsudky. Mnoho z nich pochází z fám šířících se svévolně populací a z různých internetových zdrojů. Pacienta je třeba vyslechnout a respektovat jeho obavy, nicméně pevně obhajovat odborné stanovisko. Informace získané na internetu mohou pomoci v péči

Obr. 3. Cévní věk dle tabulek SCORE (9)



Tab. 1. Souhrn v přístupu při zahajování farmakoterapie, upraveno dle (13)

Strategie	Specifická intervence
Zvolit optimální lék	Monitorovat nežádoucí účinky
Zjednodušit dávkovací schéma	Indikovat antihypertenziva s dlouhým poločasem účinku Používat fixní kombinace Preferovat podání všech léků v jedné denní dávce
Ovlivnit rozsah vědomostí o nemoci a léčbě	Umožnit konstruktivní diskuzi v lékařem Distribuuovat informace v tištěné formě Podporovat vyhledávání relevantních informací na internetu Implementovat koncept „cévního věku“
Ovlivnit pacientovy předsudky o medikaci	Poskytnout relevantní informace Uvést příklady medicíny založené na důkazech Monitorovat, co si pacient o medikaci myslí Nacházet a překonávat bariéry ve vztahu k medikaci
Komunikovat s pacientem i jeho rodinou	Aktivně naslouchat Zpříjemnit péči a léčbu, pokusit se optimalizovat termíny návštěv dle pacienta v rámci možností ordinace Komunikace poštou, e-mailem, telefonicky Přizvat rodinného příslušníka, pokud pacient žádá
Zamezit nedorozumění	Informovat pacienta jasně a přehledně
Hodnotit adherenci	Dotazovat se pacienta, zda léky užívá

o pacienta, ale musejí pocházet z důvěryhodných zdrojů. Vhodné jsou stránky patientských organizací nebo stránky navázané na odbornou lékařskou společnost.

Nutnou součástí intervence KV rizikových faktorů je změna chybných návyků životního stylu. Lékař musí pacienta poučit o nutnosti racionální diety, nekouření a dostatečné fyzické aktivity. Vzhledem k známým problémům v nedostatku času nám zde mohou významně pomoci ostatní nelékařští zdravotničtí pracovníci – vyškolená zdravotní sestra, nutriční terapeut nebo odborník na problematiku zanechání kouření.

V některých případech může pomoci přítomnost pacientova partnera nebo rodinného příslušníka na ambulantní kontrole. Tuto alternativu pacientovi můžeme nabídnout, ale důležitý je souhlas a preference jeho samého. Tento přístup se nám osvědčuje u pacientů s handicapem. Také využíváme a vítáme přítomnost partnerky u mužů při konzultaci s nutriční terapeutkou.

Ústní a osobní předání informací je nenahraditelné, ale pacient po odchodu z ordinace velkou část informací zapomene. Ambulantní zpráva musí být pečlivě zapsána a informace z ní plynoucí pro pacienta musejí být srozumitelné. Je nevhodné používání zkratk. Pacienta je vhodné vybavit tištěnými materiály informujícími o ASKVO jako celku a o doporučením režimových opatření, zejm. o racionální dietě.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021–3104.
- 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.
- Böhm M, Schumacher H, Laufs U et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166(2): 306–314. e7. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.016.
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120(16): 1598–1605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299.
- 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.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016; 388(10060): 2665–2712.

Je vhodné naplánovat další návštěvu a podpořit spolupráci pacienta selfmonitoringem hodnot krevního tlaku v domácím prostředí nebo zapisováním jídelníčku. Pacient má mít prostor na své dotazy a lékař se má aktivně ptát, zda dané problematice porozuměl. Při dalších kontrolách bychom pacienta neměli hanět za nedosažení vytyčených cílů, ale měli bychom jej spíše podpořit. Naopak každá pozitivní změna je důvodem k ocenění pacientovy snahy. I při dalších návštěvách je třeba se vracet k vysvětlování nutnosti užívání předepisované farmakoterapie, protože v čase adherence k léčbě klesá. Zásady jsou shrnuty v tabulce, která je upravena dle (13).

Závěr

Hypertenze a dyslipidemie patří mezi nejvýznamnější rizikové faktory ASKVO. Většina hypertoniků má i dyslipidemii. Intervenujeme v oblasti zdravého životního stylu. Současně mnoho hypertoniků vyžaduje zahájení farmakoterapie dyslipidemie dle výše jejich KV rizika. Je třeba se vyvarovat terapeutické inercie v zahajování farmakoterapie obou těchto rizikových faktorů. Koncept cévního věku má být široce používán jako účinný nástroj edukace pacientů a zdůvodnění časněho zahájení farmakoterapie rizikových faktorů ASKVO. Základem compliance a adherence k léčbě je vytvoření důvěry mezi pacientem a lékařem, důkladná edukace pacienta, kvalitní komunikace a plánování klinických kontrol.

- Zafarová Z. Zaznělo na 18. kongrese Medicíny pro praxi, Olomouc, 25.–26. září 2020 Využijme cévní věk k motivaci pacientů k preventivní kardiovaskulární léčbě. *Med. praxi* 2020; 17(5): 336–338.
- Češka R, Petrák O. Vaskulární věk. *Vnitř Lék* 2019; 65(12): 770–774.
- Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J*. 2010; 31(19): 2351–2358.
- Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22(3): 389–396.
- Cuende JI. Vascular Age Versus Cardiovascular Risk: Clarifying Concepts *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(3): 243–246.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719.
- Motlová L, Holub D. Compliance a adherence: spolupráce při léčbě. *Remedia* 2005(6).

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021

abbvie



AMGEN®

Cardiovascular

AstraZeneca 



Dr.Max⁺



 NOVARTIS



 PRO.MED.CS
Praha a. s.



SANOFI 



STADA
Arzneimittel

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 4

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 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, Aneta Děřešová

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 Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

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



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 tabletky obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace*:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podáványi současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tabletky denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžně podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem**, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. Použití přípravku Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávány 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 5násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antivirovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem (viz bod Zvláštní upozornění* a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční 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 normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5 x ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladiny CK (> 10 x 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, antivirových kyseliny fibrové, (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselínou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselínou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselínou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (NMN). **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. Předchozí hypotenzi odpovídá 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 funkční 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:** Okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu se sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Podávání sakubitrilu/valsartanu nesmí být zahájeno do 36 hodin po užití poslední dávky perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčba perindoprilem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání jiných inhibitorů NEP (např. racekadotrilu) a inhibitorů ACE může také zvýšit riziko angioedému. Souběžně užívání mTOR inhibitorů: Zvýšení rizika angioedému. **Anafylaktoidní reakce během aférezí nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aférezí. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blančířidly), reakcí 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 černookých pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hypertenze:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol). **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátory 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 sacharasy-6-fosfátu by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** Euvascor obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tabletky. **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), trimetoprim/sulfametoxazol, současná léčba ACE inhibitory a blokátorem receptoru angiotenzinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolaktan), 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, antiaritmika (inzulín, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsrolimus), 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, zlatu, antihypertenziva a vasodilátanta. **Těhotenství a kojení*:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plnících 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, dysgezie, 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 spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofilie, hypoglykemie, hypernatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitační, vaskulitida, bronchospasmus, suchý v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6-PDH, analýza, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom, akutní renální selhání, glynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIAHD (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIAHD lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, 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 připraven chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tabletky po 30 tabletkách) tvrdých tabletek 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, 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 přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzdu-hrazenych-zd-zravn-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



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU V JEDNÉ KAPSLI



Vnitřní lékařství

E-4

2021
ROČNÍK 67



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Hodnocení validity metody palcového tlaku u diabetiků – průběžné výsledky

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatických cév

Aortálna stenóza a dysfunkcia pravej komory

Perkutánní intervence chronického uzávěru koronární tepny – komu, kdy a proč

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Pancytopenie jako hlavní projev nákazy lidským virem imunodeficiency ve stadiu AIDS

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Hodnocení validity metody palcového tlaku u diabetiků – průběžné výsledky

Assessment of toe brachial index validity in diabetic patients – interim results

Ondřej Machaczka, Miroslav Homza, Petra Macounová, Martina Kovalová, Jana Janoutová, Vladimír Janout- - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatického systému

Lymphangiomatosis – very rare disease of the lymphatic vessels

Zdeněk Král, Marta Krejčí, Ivana Červinková, Luděk Pour, Martin Štork, Martin Krejčí, Viera Sandecká, Zdeněk Adam - - - - - E9

Aortální stenóza a dysfunkce pravé komory

Aortic stenosis and right ventricular dysfunction

Pavol Fülöp, Marianna Dvorožňáková, Gabriel Valočik- - - - - E13

Perkutánní intervence chronického uzávěru koronární tepny – komu, kdy a proč

Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion – to whom, when and why

Roman Štípal, Martin Poloczek, Marek Šůva, Petr Kala - - - - - E17

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Pancytopenie jako hlavní projev nákazy lidským virem imunodeficiency ve stadiu AIDS

Pancytopenia as the main manifestation of human immunodeficiency virus infection in the AIDS stage

Pavel Polák, Leoš Křen, Jana Lindušková, Andrea Pavlíková, Michael Doubek, Markéta Šejnohová, Miroslav Penka - - - - - E26

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomněli
jste si zajistit
předplatné
na rok 2021?



+



ISSN 0042-772X (print) | ISSN 1801-7592 (on-line) www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1
2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

HLAVNÍ TÉMA

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

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

KOMENTÁŘE

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

Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1040 Kč



MLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET

8 čísel / rok
520 Kč (50% sleva)



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

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

Hodnocení validity metody palcového tlaku u diabetiků – průběžné výsledky

Ondřej Machaczka^{1,2,3}, Miroslav Homza⁴, Petra Macounová², Martina Kovalová², Jana Janoutová^{1,3}, Vladimír Janout¹

¹Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc

²Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

³Ústav zdravotnického managementu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci, Olomouc

⁴Katedra interních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Úvod: Metoda palcového tlaku (toe brachial index – TBI) je doporučována k detekci ischemické choroby dolních končetin (ICHDKK) v případě snížené účinnosti metody ankle brachial indexu (ABI), ke které nejčastěji dochází u diabetiků. Předpokládá se, že v tomto případě TBI podává přesnější výsledky. Studií zabývajících se použitím TBI konkrétně u diabetiků není mnoho a ve výsledcích se liší.

Cíl: Účelem této práce je prezentovat průběžné výsledky studie, jejíž hlavním cílem je vyhodnotit validitu metody TBI u diabetiků, a zjistit, zda tato metoda přináší zlepšení oproti metodě ABI.

Metodika: V rámci první fáze studie bylo vyšetřeno 42 končetin u 21 pacientů s diabetem 2. typu. ABI byl měřen pomocí automatické oscilometrické metody (ABI OSC) a ruční metody za pomoci tužkového doppleru (ABI DPP). TBI byl stanoven pomocí automatické pletysmografické metody. Referenční vyšetření tepen dolních končetin bylo provedeno pomocí duplexní ultrasonografie (DUS). Pro srovnání jednotlivých metod TBI a ABI byl použit párový t-test. Pro vyhodnocení parametrů validity byly jako cut-off points použity hodnoty ABI < 0,9; TBI < 0,7; DUS stenóza > 50 %.

Výsledky: U osmi končetin z celkového počtu byla pomocí DUS prokázána ICHDKK. Jednotlivé metody ABI a TBI podávaly rozdílné výsledky ($p < 0,05$). Nejlepší parametry validity prokazovala metoda TBI – senzitivita 0,88; specificita 0,88; pozitivní prediktivní hodnota 0,64; negativní prediktivní hodnotou 0,97, pozitivní likelihood ratio 7,44; negativní likelihood ratio 0,14. Z metod stanovení ABI měla vyšší parametry validity metoda ABI DPP, která pro výpočet dosazuje do vzorce nižší hodnotu systolického krevního tlaku zjištěnou ze dvou míst měření na kotníku. Metoda ABI OSC v tomto souboru správně nezachytila ani jednu končetinu se stenózou > 50 %.

Závěr: Dle průběžných výsledků této práce byla v daném souboru metoda TBI v porovnání s metodami ABI vhodnější pro záchyt ICHDKK u diabetiků.

Klíčová slova: palcový tlak, toe brachial index, diabetes mellitus, ischemická choroba dolních končetin.

Assessment of toe brachial index validity in diabetic patients – interim results

Introduction: The toe brachial index (TBI) is recommended for the detection of lower extremity arterial disease (LEAD) in case of reduced efficacy of the ankle brachial index (ABI), which most often occurs in diabetics. In this case, TBI is expected to give more accurate results. There are not many studies dealing with the use of TBI specifically in diabetics and the results are different.

Objective: The purpose of this work is to present the interim results of the study, whose main objective is to assess the validity of TBI in diabetics and to determine whether this method provides improvements over the ABI.

Methods: In the first phase of the study, 42 limbs were examined in 21 patients with type 2 diabetes. ABI was measured using the automatic oscillometric method (ABI OSC) and the manual method using the pencil doppler (ABI DPP). TBI was determined

using an automatic plethysmographic method. The reference examination of the arteries of the lower limbs was performed using duplex ultrasonography (DUS). A paired t-test was used to compare the individual TBI and ABI methods. Cut-off points ABI < 0.9; TBI < 0.7; and DUS stenosis > 50 % were used to evaluate validity parameters.

Results: The individual ABI and TBI methods gave different results ($p < 0.05$). In eight limbs of the total number, LEAD was demonstrated using DUS. The best validity parameters were demonstrated by the TBI – sensitivity 0.88; specificity 0.88; positive predictive value 0.64; negative predictive value 0.97, positive likelihood ratio 7.44; negative likelihood ratio 0.14. The ABI method of calculation, that uses lower systolic blood pressure determined from two measurement sites on the ankle as a numerator, had a higher validity parameters. The ABI OSC did not correctly detect a single limb with stenosis > 50 % in this cohort.

Conclusion: According to the interim results of this work, the TBI was more suitable for the detection of LEAD in diabetics in comparison with ABI.

Key words: toe brachial index, diabetes mellitus, lower extremity arterial disease.

Úvod

Metoda palcového tlaku (toe brachial index – TBI) je speciální vyšetřovací metoda, která představuje alternativu metody ankle brachial indexu (ABI), a která se obdobně používá k detekci a stanovení ischemické choroby dolních končetin (ICHDKK). Metoda TBI je pak doporučována v případech, kdy je ABI z určitých důvodů neproveditelné.

U diabetiků se ICHDKK vyskytuje ve větší míře, navíc s horší prognózou, probíhá rychleji a vzniká dříve (1, 2). ABI je pro odhalení ICHDKK nejjednodušší a základní neinvazivní vyšetřovací metoda, jejímž principem je zjištění poměru systolického krevního tlaku (TKs) v oblasti kotníku a na paži. Fyziologicky by měl být zjištěný TKs na kotníku stejný nebo popřípadě vyšší než na horní končetině. Index by se tak měl pohybovat v rozmezí od 0,9 do 1,3 (popřípadě 1,4).

U diabetiků může vlivem přidružených komplikací docházet ke snížení validity ABI (3). Příčinou nejčastěji bývá mediokalcinóza tepny, která nedovoluje kolaps tepny a tím znemožňuje přesné stanovení TKs na dolní končetině, nebo, co je důležitější, falešně navyšuje měřené hodnoty tenze v závislosti na míře kalcifikace a může tak způsobovat falešně negativní výsledky indexu ABI.

U nemocných, kde nelze změřit kotníkový tlak, se doporučuje změřit TKs na palci s užitím speciální manžetky a sondy – metoda TBI (hodnota pod 0,7 svědčí pro ICHDKK) (4).

Předpokládá se, že arterie na palci jsou méně zatíženy kalcifikací, a proto toto měření podává přesnější výsledky (5). Podle výsledků některých studií použití TBI nepřináší žádnou výhodu oproti ABI při zjišťování TKs na dolní končetině u diabetiků. Pouze u pacientů se zjevnou kalcifikací, tedy s hodnotou ABI $\geq 1,3$, je měření TKs přesnější. Ovšem arteriální kalcifikace je běžná mezi diabetickými pacienty s hodnotou ABI $\leq 1,3$ (popř. 1,4) (5, 6).

V současnosti je v České republice vyšetření ABI doporučováno jak u pacientů s bolestí v končetině suspektní z ischemické etiologie, tak i u asymptomatických osob nad 50 let s jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem, mezi které se řadí především i diabetes mellitus, a u všech osob nad 70 let. Dále také u hypertoniků a nově i u diabetiků k odhalení časného aterosklerotického poškození (1x ročně). Ve všech těchto případech, pokud nelze změřit kotníkový tlak z důvodu nemožnosti komprese tepen, je doporučováno měřit TKs na palci – metoda TBI (4).

Obecně je z výsledků studií patrné, že interpretace ABI u diabetiků je problematická a je nejednoznačná, což v současnosti navíc komplikuje neexistence jednotného standardu pro postup a hodnocení ABI u diabetiků (7). Z tohoto hlediska je potřeba ověřit i validitu metody TBI u diabetiků.

Cíle

Účelem této práce je prezentovat průběžné výsledky studie, jejímž hlavním cílem je vyhodnotit validitu metody TBI u diabetiků a zjistit, zda tato metoda přináší zlepšení oproti metodě ABI. Dílčím cílem je porovnat mezi sebou výsledky metody TBI a ABI a obě tyto metody porovnat s metodou duplexní ultrasonografie (DUS) jako zvoleným vyšetřovacím standardem.

Soubor a metodika

Měření probíhalo u pacientů navštěvujících kardiologickou, cévní a interní ambulanci. Kritéria pro zařazení do studie byla následující: diagnóza diabetu mellitu 2. typu (DM2), věk starší 18 let. Vylučující kritéria: věk < 18 let, otevřené rány a defekty na končetinách, nepodepsání informovaného souhlasu. Do studie byli zařazeni jen ti vybraní pacienti, kteří se sami dobrovolně rozhodli na studii participovat a svoji ochotu zúčastnit se stvrdili podpisem informovaného souhlasu. Pacienti byli vybíráni v rámci pravidelné lékařské kontroly a v případě splnění kritérií byli následně pozváni k účasti ve studii.

U všech pacientů byla nejprve odebrána základní anamnestická data. Sledovány byly tyto údaje: antropometrické charakteristiky; hlavní rizikové faktory ICHDKK (kouření, hypertenze, dyslipidemie); klasifikace ICHDKK v případě přítomnosti onemocnění; charakteristiky DM2 (věk stanovení diagnózy, komplikace, léčba); výskyt kardiovaskulárních onemocnění; medikace.

Následovalo přístrojové měření ABI, a to pomocí automatické oscilometrické metody (ABI OSC) a ruční metody za pomoci tužkového doppleru (ABI DPP). Měření probíhalo v místnosti s optimální teplotou 19–22 °C. Pacient svlečený do spodního prádla si lehl na záda na lehátko, uvolněný, hlava a paty na podložce. Takto setrval 5–10 minut v klidu před započítáním samotného měření ABI. Nejprve bylo provedeno měření ABI OSC pomocí přístroje Boso ABI-systém 100. Manžety přístroje se nasadily na horní a dolní končetiny. Přístroj automaticky změřil TKs

současně na všech končetinách a vyhodnocovací software provedl sám výpočet hodnoty ABI, zvláště pro pravou a levou dolní končetinu. Následně bylo provedeno měření ABI DPP pomocí digitálního cévního doppleru HUNTLEIGH Dopplex DMX se standardní sondou 8 MHz (jednalo se o Ankle and Toe Pressure Kit, který slouží konkrétně k hodnocení postižení periferních tepen dolních končetin). Pomocí vhodné kompresní manžety a tužkového doppleru se změnil TKs postupně na všech končetinách, a to dle následujícího schématu: *a. brachialis* na pravé horní končetině (HK), *a. tibialis posterior* a *a. dorsalis pedis* na pravé dolní končetině, *a. tibialis posterior* a *a. dorsalis pedis* na levé dolní končetině, *a. brachialis* na levé HK. Tento postup vychází z doporučení American Heart Association (8). Hodnoty ABI DPP se poté dopočítaly. Z tohoto hlediska lze dojít k několika různým výsledkům v závislosti na tom, jakou hodnotu TKs zjištěnou na dolní končetině dosadíme do vzorce pro výpočet ABI. Zda dosadíme vyšší hodnotu ze dvou míst měření na kotníku (metoda HAP – z anglického high ankle pressure, vzorec 1), nebo naopak nižší hodnotu (metoda LAP – z anglického low ankle pressure, vzorec 2). V praxi se do čitatele nejčastěji dosazuje vyšší hodnota TKs zjištěná na obou kotních (HAP), podle tohoto principu jsou nastaveny i automatické metody. Některé studie navrhuji naopak použití nejnižší hodnoty TKs (LAP) především u diabetických pacientů pro zvýšení senzitivity. Do jmenovatele se dosazuje vyšší hodnota z obou HK. V této práci byly v případě ABI DPP použity obě výpočetní metody, tedy HAP i LAP.

$$ABI_{DPP\ HAP} + \frac{TK_s\ DK_{max}}{TK_s\ HK_{max}} \quad ABI_{DPP\ LAP} + \frac{TK_s\ DK_{min}}{TK_s\ HK_{max}} \quad (1) \quad (2)$$

Za stejných podmínek bylo následně provedeno automatické měření TBI pomocí pletysmografického přístroje AngE Pro 4 při využití malé manžetky a fotopletyografické sondy, které se umísťují na palec nohy. Tento přístroj umožňuje současné měření TKs a sám vypočítává výslednou hodnotu TBI.

Jako poslední bylo provedeno vyšetření průchodnosti tepen dolních končetin pomocí DUS za použití přístroje Vivid S6 Ultrasound Systém. Pacient stále ležel na zádech na vyšetřovacím lehátku. Měření prováděl lékař a postupoval od proximálního okraje směrem distálnímu. Měřeny byly následující oblasti: iliofemorální úsek (*a. iliaca externa*, *a. femoralis comunis*, *a. fem. profunda*, *a. fem. superficialis* – prox., med., dist.); femoropopliteální úsek (femoropopliteální předěl, *a. poplitea*); bérčové tepny (*a. tibialis anterior*); fibulární úsek (*a. fibularis*); kotník (*a. dorsalis pedis*, *a. tibialis posterior*). Během vyšetření byly sledovány tyto parametry: průměr arterie; stenóza arterií; rychlost proudění v artériích; tvar spektrální křivky; přítomnost, struktura a velikost aterosklerotických plátů; přítomnost kalcifikací. Tato metoda byla zvolena jako vyšetřovací standard pro udávanou vysokou senzitivitu a specifitu ve srovnání s angiografií, což je zlatý standard pro vyšetření cév, a především pro svou neinvazivnost.

Pro popis výsledků byla použita základní popisná statistika – aritmetický průměr, medián, směrodatná odchylka, maximum a minimum. Pro statistické srovnání jednotlivých metod stanovení TBI s ABI byl použit párový t-test. V neposlední řadě byly vyhodnoceny parametry

validity jako: senzitivita, specifita, pozitivní prediktivní hodnota (PPV) a negativní prediktivní hodnota (NPV) a hodnoty likelihood ratio (LR) jednotlivých metod stanovení TBI s 95% intervaly spolehlivosti. Jako cut-off point pro metody ABI byla použita hodnota <0,9, pro TBI hodnota <0,7 a pro metodu DUS přítomnost stenózy > 50 %. Statistické testy byly hodnoceny na hladině významnosti 5 %. Pro zpracování byl použit program Stata v. 13.

Výsledky

V rámci první fáze studie bylo vyšetřeno 42 končetin u 21 pacientů s DM2. Jednalo se o devět žen a 12 mužů s průměrným věkem 64,0 let (min. 43 let; max. 78 let). Průměrné BMI v souboru bylo 31,6 (min. 21; max. 42). Průměrná délka trvání DM od stanovení diagnózy v souboru činila 12,1 let (min. v řádu měsíců; max. 32 let), u 48 % probandů byl DM kompenzovaný (HbA1c 43–53 mmol/mol) a 52 % dekompenzovaný (HbA1c nad 53 mmol/mol), nejčastější formou léčby DM byla perorální antidiabetika (samostatně 48 %, v kombinaci s jinou léčbou 78 %), následována inzulinem (48 %). 14 % pacientů dle anamnézy prodělalo v historii infarkt myokardu (IM). 71 % probandů užívalo medikaci pro léčbu aterosklerózy, 86 % pro léčbu hypertenze, a 29 % pro kardiovaskulární onemocnění (nejčastěji antiagregancia).

V tabulce 1 jsou uvedeny základní charakteristiky naměřených hodnot použitých metod ABI a TBI a jejich vzájemné statistické porovnání. Z výsledků je patrné, že jednotlivé metody ABI a TBI podávaly rozdílné výsledky ($p < 0,05$). Lze také vidět, že u ABI OSC se lišil počet měření. Ve třech případech nebylo touto metodou možné stanovit hodnotu ABI z důvodu nemožnosti změření TKs na dolní končetině. V případě ABI OSC a ABI DPP LAP nebyla zjištěna hodnota ABI > 1,3 (horní limitní hodnota ABI signalizující možnou přítomnost mediokalcinózy). U metody ABI DPP HAP byla zjištěna takováto hodnota v jednom případě a u metody TBI ve dvou případech (viz tabulka 1). Metoda TBI ovšem nemá stanovenou doporučenou horní limitní hodnotu, tak jako je tomu u ABI.

Metodou DUS byla z celkového počtu končetin u osmi prokázána ICHDKK, tj. byla v arteriálním řečišti dolní končetiny detekována stenóza > 50 %. U 60 % končetin byla zjištěna přítomnost aterosklerotického plátu. Nejčastěji byla postižena oblast *arteria femoralis communis*. U 38 % končetin byly pozorovány v různé míře kalcifikované stěny arterií. Z osmi končetin s prokázanou ICHDKK byly tyto kalcifikace pozorovány jen ve dvou případech. Jak bylo uvedeno výše, tak z posuzovaných metod ABI pouze metoda ABI DPP HAP zaznamenala v jednom případě hodnotu ABI > 1,3, která dle doporučení poukazuje na možnou přítomnost mediokalcinózy.

V tabulce 2 jsou uvedeny vyhodnocené parametry validity jednotlivých metod ABI a TBI s 95% intervaly spolehlivosti (cut-off points: ABI <0,9; TBI <0,7; DUS stenóza > 50 %).

Z hlediska parametrů validity nejvyšší hodnotu senzitivity (0,88) vykazovala metoda TBI, která měla i stejně vysokou hodnotu specifity (0,88), s pozitivní prediktivní hodnotou (PPH) 0,64, negativní prediktivní hodnotou (NPH) 0,97, s nejvyšším pozitivním likelihood ratio (+LR) 7,44 a nejnižším negativním likelihood ratio (-LR) 0,14. Z metod stanovení ABI měla nejvyšší parametry validity metoda ABI DPP, konkrétně metoda, která pro výpočet ABI dosazuje do vzorce nižší hodnotu TKs zjištěnou

Tab. 1. Základní charakteristiky naměřených hodnot ABI a TBI a jejich statistické porovnání

Metoda	Počet	Min.	Ar. průměr	Med.	Max.	Sm. odch.	T-test (p hodnota)	
							ABI OSC	TBI
ABI OSC	39	0,81	1,07	1,08	1,20	0,09	-	<0,001
ABI DPP HAP	42	0,5	0,96	0,95	1,96 ^a	0,23	0,006	0,02
ABI DPP LAP	42	0,46	0,95	1,00	1,29	0,19	<0,001	0,01
TBI	42	0,46	0,84	0,81	1,91 ^b	0,27	<0,001	-

^a jedna hodnota nad 1,3; ^b dvě hodnoty nad 1,3

ze dvou míst měření na kotníku (ABI DPP LAP). Metoda ABI DPP HAP, která do vzorce dosazuje vyšší hodnotu TKs a je doporučována v guidelineech, vykazovala stejnou hodnotu senzitivity (0,63) jako LAP, ale nižší hodnotu specifity (0,68 oproti 0,74). Metoda ABI OSC v tomto souboru správně nezachytila ani jednu končetinu s DUS prokázanou ICHDKK, tudíž senzitivita se rovnala 0. Tato metoda ale naopak vykazovala nejvyšší hodnotu specifity (0,94). Průměrná hodnota ABI zjištěná touto metodou u 8 končetin s prokázanou přítomností ICHDKK byla 1,03 (min. 0,97, max. 1,13).

Diskuze

Jak prokazují mnohé studie, u diabetiků může u metody ABI docházet ke snížení validity (3, 9). Nejčastěji k tomu dochází v důsledku arteriální kalcifikace, která buď přímo znemožňuje stanovení TKs na dolní končetině nemožností stlačení tepny, nebo častěji falešně navyšuje měřené hodnoty tenze a může tak způsobovat falešně negativní výsledky indexu ABI.

Z průběžných výsledků této práce je rovněž patrné, že v praxi nejčastěji používané metody stanovení ABI (ABI DPP HAP, ABI OSC) podávaly v průměru vyšší hodnoty než ostatní porovnávané metody (tabulka 1), zároveň všechny metody podávaly statisticky významné rozdílné výsledky. U metody TBI je to předpokladatelné, jelikož se vychází z jiné kritériální hodnoty (TBI 0,7). Posuzované metody ABI mají ovšem stejnou hraniční hodnotu (0,9) a při porovnání navzájem mezi sebou podávaly rozdílné výsledky ($p < 0,05$).

Obecně se jen málo studií v rámci použití různých metod ABI zaměřuje čistě na diabetickou populaci. Dle vědeckého prohlášení American Heart Association (8) výsledky porovnání ABI DPP a ABI OSC u zdravých jedinců nebo u pacientů s mírnou ICHDKK byly ve většině studií přijatelné. Nicméně pokud byla metodou ABI DPP HAP (jako zvoleným vyšetřovacím standardem) zjištěna nízká hodnota ABI, metoda ABI OSC vedla k nadhodnocení skutečné hodnoty TKs na kotníku. Obdobně tomu bylo i v případě výsledků této práce u diabetických pacientů, kdy průměrná hodnota ABI byla nejvyšší u ABI OSC. Např. Cecile Clairotte et al. (10) uvádí, že metody ABI DPP HAP a ABI OSC podávají stejné výsledky u nediabetických pacientů, ale ABI DPP HAP má větší diagnostickou účinnost než ABI OSC u obecné populace a u diabetiků. Zároveň většina oscilometrických přístrojů pro měření TKs nedokáže detekovat nízké hodnoty, např. 50 mmHg nebo dokonce 80 mmHg (8), a v důsledku toho může docházet často k selhávání měření u pacientů s pokročilým stavem ICHDKK.

Metody ABI OSC a ABI DPP HAP při porovnání s DUS, jako zvoleným vyšetřovacím standardem, zároveň vykazovaly v této práci nejnižší hodnoty validity. V případě ABI OSC byla zjištěna nulová senzitivita. Tato

Tab. 2. Parametry validity jednotlivých posuzovaných metod ABI a TBI s 95% intervaly spolehlivosti (cut-off points: ABI < 0,9; TBI < 0,7; DUS stenóza > 50 %)

Metoda	ABI OSC	ABI DPP HAP	ABI DPP LAP	TBI
Senzitivita				
Hodnota	0	0,63	0,63	0,88
95% IS min.	0	0,26	0,26	0,47
95% IS max.	0,44	0,90	0,90	0,99
Specifita				
Hodnota	0,94	0,68	0,74	0,88
95% IS min.	0,78	0,49	0,58	0,71
95% IS max.	0,99	0,82	0,89	0,96
Pozitivní prediktivní hodnota				
Hodnota	0	0,31	0,38	0,64
95% IS min.	0	0,12	0,15	0,32
95% IS max.	0,8	0,59	0,68	0,88
Negativní prediktivní hodnota				
Hodnota	0,81	0,88	0,9	0,97
95% IS min.	0,64	0,69	0,72	0,81
95% IS max.	0,91	0,97	0,97	0,99
Pozitivní likelihood ratio				
Hodnota	0	1,93	2,66	7,44
95% IS min.	0	0,93	1,18	2,86
95% IS max.	N	3,99	5,97	19,37
Negativní likelihood ratio				
Hodnota	1,07	0,55	0,49	0,14
95% IS min.	1,06	0,22	0,20	0,02
95% IS max.	1,07	1,39	1,22	0,89

IS – interval spolehlivosti

metoda nezachytila ani jednu z osmi končetin, u nichž byla metodou DUS prokázána přítomnost ICHDKK (stenóza > než 50 %). Zároveň byla ale u této metody zjištěna nejvyšší hodnota specifity 0,94. Průměrná hodnota ABI zjištěná touto metodou u 8 končetin s prokázanou přítomností ICHDKK byla 1,03 (min. 0,97, max. 1,13). Např. ve studii Clairotte et al. (10) hodnotící validitu ABI OSC ve srovnání s DUS u skupiny diabetiků vyšla senzitivita 0,29 a specifita 0,96. Nebo jako například ve studii Homzy et al. (11) byla dle stejné metodiky u ABI OSC pozorována nízká senzitivita (0,49) a vysoká specifita (0,95). Další studie zabývající se validitou ABI OSC srovnávaly výsledky především s ABI DPP, popřípadě méně s angiografií, jako vyšetřovacími standardy, nikoli s metodou DUS.

U ruční metody stanovení ABI DPP HAP vyšla senzitivita 0,63 a specifita 0,68. Při porovnání s druhou variantou výpočtu, tedy ABI DPP LAP, bylo dosaženo stejné hodnoty senzitivity, ale nižší specifity (ABI DPP LAP 0,74). Mnoho novějších studií (11, 12, 13) uvádí, že použití ABI DPP LAP u diabetiků je mnohem výhodnější oproti ABI DPP HAP, které je doporučováno mezinárodními guideliney (8). Obecně dle výsledků takovýchto studií, použitím nižší hodnoty TKs ze dvou míst měření na kotníku pro výpočet ABI (vzorec 2), dochází u diabetiků k navyšení parametrů validity, především

hodnoty senzitivity. Jak ale uvádí Aboyans et al. (8), i když použití tohoto způsobu výpočtu může mírně zvyšovat senzitivitu pro identifikaci vysoce rizikových pacientů, tak může v návaznosti často dojít ke snížení specifity, a to v takovém případě může vést k nadměrnému diagnostikování ICHDKK s významným dopadem na využívání zdrojů a financí.

Z hlediska validity byly v této práci vypočítány i hodnoty parametru „likelihood ratio“ LR, což je alternativní ukazatel vhodnosti diagnostického testu, který v tomto případě popisuje schopnost testu rozlišit zdravé a nemocné osoby. Pozitivní LR vyjadřuje schopnost pozitivního výsledku testu odlišit nemocného a zdravého jedince. Naopak negativní LR vyjadřuje obrácenou situaci, kdy test mylně označí nemocného jedince za zdravého. Z definice tedy vyplývá, že u kvalitního testu je pozitivní LR žádoucí co nejvyšší, a naopak negativní LR co nejnižší. V literatuře lze najít zdůvodnění, že hodnoty pozitivního LR > 10 a naopak hodnoty negativního LR $< 0,1$ umožňují věrohodné určení nebo vyloučení nemoci na základě daného testu (14). Vysoká hodnota pozitivního LR jasně ukazuje na test, který poskytuje vysokou jistotu v určení nemoci, i přesto však není 100% zárukou, že osoba s pozitivním testem musí být vždy nemocná (15). V této práci v rámci metod ABI nejlepší hodnoty LR vykazovala metoda ABI DPP LAP (LR+ 2,66; LR – 0,49).

Při celkovém porovnání metoda TBI prokazovala nejlepší hodnoty všech hodnocených parametrů validity, vyjma specifity, která byla vyšší u ABI OSC, ale i tak dostatečně vysoká (0,88). Senzitivita metody TBI byla rovněž 0,88. Pravděpodobnost, že osoba v tomto souboru je opravdu nemocná (PPH), když TBI reagoval pozitivně, byla 64 % a pravděpodobnost, že osoba nemá sledovanou nemoc při negativním výsledku (NPH) této metody, činila 97 %. TBI dosahoval také nejlepších hodnot LR (LR+ 7,44; LR – 0,14), které se přibližovaly hodnotám považovaným za věrohodné pro určení nebo vyloučení nemoci.

Například ve studii od Tehana et al. z roku 2016 (16), která se věnovala porovnání parametrů validity TBI a ABI DPP HAP ve srovnání s DUS u 72 diabetických pacientů, obdobně jako v této práci, byly zjištěny lepší parametry validity u TBI (senzitivita 0,67; specifita 0,82; PPH 0,89; NPH 0,83, LR – 0,44). Jen v případě LR+ (3,55) vyšla lépe metoda ABI DPP HAP. Navíc byla provedena i ROC analýza, a ta prokázala, že celkově byla u diabetických pacientů lepší metoda TBI (AUC 0,75). Rovněž také Williams et al. (17) na základě výsledků studie provedené na 130 končetinách tvrdí, že metoda TBI je účinnější screeningovou metodou než ABI DPP HAP, a to zejména u diabetiků s rizikovými končetinami s detekovatelnou periferní neuropatií. Ačkoli u diabetiků bez neuropatie měla lepší senzitivitu metoda ABI DPP HAP (1,0) oproti TBI (0,91), u diabetiků s neuropatií TBI vykazovalo stále spolehlivé výsledky se senzitivitou 1,0 oproti metodě ABI, která klesla v senzitivitě na 0,53.

LITERATURA

1. Karetová D. Onemocnění periferních tepen: diagnóza a léčba [komentář]. Med Promoci. 2008; 9(6): 19–22.
2. Faisal AA, Cooper TC Jr. Onemocnění periferních tepen – Diagnóza a léčba. Med Promoci. 2008; 9(6): 14–19.
3. Chung NS, Han SH, Lim SH, Hwan Won JE et al. Factors Affecting the Validity of Ankle-Brachial Index in the Diagnosis of Peripheral Arterial Obstructive Disease. Angiology. 2010; 61(4): 392–396.
4. Karetová D, Vojtíšková J, Roztočil K. Ischemická choroba dolních končetin: novelizace 2016. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, [2016]. Doporučené postupy pro praktické lékaře.

Další studie zabývající se validitou TBI jsou spíše prováděny na obecné populaci a nejsou zaměřeny konkrétně na diabetiky. Například i v novější studii Craike et al. z roku 2013 (18), do které bylo zapojeno 56 účastníků, bylo zjištěno, že senzitivita pro přítomnost ICHDKK byla nižší u ABI ve srovnání s měřením TBI (0,47 a 0,95). Měření ABI však mělo větší specifitu pro detekci ICHDKK než měření TBI (0,79 a 0,91). Ve studii je zmíněno, že metoda TBI v obecné populaci pravděpodobněji detekuje přítomnost signifikantního ICHDKK lépe než metoda ABI.

Studie obecně prokazují, že arterie na palci jsou méně zatíženy kalcifikací (6, 19, 20) a díky tomu může metoda TBI podávat přesnější výsledky než ABI. Zároveň ale také upozorňují na to, že tato výhoda je významná jen u pacientů se zjevnou kalcifikací, tedy hodnotou ABI $\geq 1,3$. Ovšem arteriální kalcifikace je běžná mezi diabetickými pacienty s hodnotou ABI $\leq 1,3$. V takovém případě TBI nemusí u diabetiků přinášet žádnou výhodu oproti ABI (5, 6). Tyto studie vycházejí ze statistického porovnání zjištěných výsledků, ale nesrovnávají výsledky s referenční metodou, tedy nehodnotí parametry validity.

Závěr

V současnosti je pouze omezený počet studií zkoumajících validitu TBI konkrétně u diabetiků. Navíc tyto studie se mnohdy liší například metodikou, a to zejména s ohledem na stále novější a dostupnější zařízení pro měření TKs na palci nohy. Proto lze v tomto tématu spatřovat důležitost pro další výzkum. Zjištěné předběžné výsledky této práce podporují závěry některých nových studií, kde z hlediska ABI se jako validnější metoda pro záchyt ICHDKK u diabetiků jeví výpočetní metoda ABI DPP LAP. Především ale tyto výsledky poukazují na to, že metoda TBI je rovnocennou metodou pro detekci ICHDKK. Tato metoda vykazovala na sledovaném souboru celkově nejlepší parametry validity. V rámci této práce se jedná o průběžné výsledky, které jsou limitovány především menším sledovaným souborem a jeho složením vzhledem k malému počtu končetin s prokázanou ICHDKK. Pokud by další výzkum na větších souborech prokazoval stejné výsledky, tak by metoda TBI nemusela být jen alternativou v případě nemožnosti stanovení ABI u diabetiků, ale mohla by být volena u diabetiků primárně.

Publikace vznikla za podpory grantu s registračním číslem SGS07/LF/2019: „Hodnocení validity toe brachial indexu u diabetiků“ v rámci Studentské grantové soutěže Ostravské univerzity. Poděkování patří studentkám Mgr. Denise Jínů a Mgr. Zuzaně Gřešové, které se na studii podílely sběrem a zpracováním dat. Hlavní autor prohlašuje, že se jedná o původní práci a že práce nebyla doposud publikována ani souběžně nabídnuta k publikaci v jiném periodiku.

5. Stoekenbroek RM, Ubbink DT, Reekers JA, Koelemay MJW. Hide and Seek: Does the Toe-brachial Index Allow for Earlier Recognition of Peripheral Arterial Disease in Diabetic Patients? Eur J Vasc Endovasc [online]. 2015; 49(2): 192–198.
6. Brooks B, Dean R, Patel S et al. TBI or not TBI: that is the question. Is it better to measure toe pressure than ankle pressure in diabetic patients? Diabetic Med. 2001; 18(7): 528–532.
7. Machaczka O, Janoutová J, Homza M et al. Ankle brachial index a jeho interpretace u diabetiků. Praktický Lékař. 2016; 96(3): 107–113.
8. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P et al. Measurement and interpretation of the ankle-

-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; 126(24): 2890–2909.

9. Cole S, et al. *Vascular Laboratory Practice (Part III)* 1st ed. London, UK: IPEM; 2001.

10. Clairotte C, Retout S, Potier L et al. Automated Ankle-Brachial Pressure Index Measurement by Clinical Staff for Peripheral Arterial Disease Diagnosis in Nondiabetic and Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1231–1236.

11. Homza M, Machaczka O, Porzer M a kol. Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients. *Biomed Pap*. 2018; 163(3): 227–232.

12. Aerden D, Massaad D, von Kemp K et al. The ankle--brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. *Ann Vasc Surg*. 2011; 25(6): 770–7.

13. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation*. 2008; 118(9): 961–7.

14. McGee S. Simplifying likelihood ratios. *Journal of General Internal Medicine*. 2002; 17(8): 647–650.

15. Dušek L, Pavlík T, Jarkovský J et al. XXVI. Hodnocení diagnostických testů – věrohodnostní poměr a diagnostický poměr šancí. *Cesk Slov Neurol N*. 2011; 74/107(2): 221–225.

16. Tehan P, Bray A, Chuter VH. Non-invasive vascular assessment in the foot with diabetes: sensitivity and specificity of the ankle brachial index, toe brachial index and continuous wave Doppler for detecting peripheral arterial disease. *J Diabetes Complicat*. 2016; 30(1): 155–160.

17. Williams DT, Harding KG, Price P. An Evaluation of the Efficacy of Methods Used in Screening for Lower-Limb Arterial Disease in Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2206–2210.

18. Craike P, Chuter V, Bray A et al. The sensitivity and specificity of the toe brachial index in detecting peripheral arterial disease. *J Foot Ankle Res*. 2013; 6(S1): p3.

19. Sacks D, Bakal CW, Beatty PT et al. Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease: A consensus statement developed by the standards division of the society of cardiovascular & interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol*, 2002; 13(4): 353.

20. Sahli D, Eliasson, B, Svensson M et al. Assessment of toe blood pressure is an effective screening method to identify diabetes patients with lower extremity arterial disease. *Angiology*. 2004; 55(6): 641–651.

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

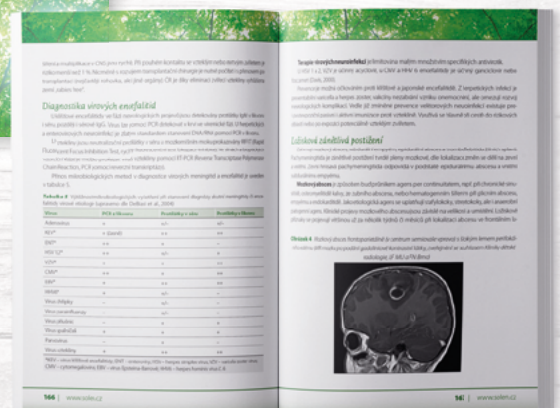
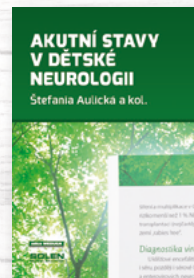


Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.



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:



Lymfangiomatóza – vzácné generalizované onemocnění lymfatického systému

Zdeněk Král¹, Marta Krejčí¹, Ivana Červinková², Luděk Pour¹, Martin Štork, Martin Krejčí¹, Viera Sandecká¹, Zdeněk Adam¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Klinika dětské radiologie LF MU a FN Brno

Lymfangiomatóza je vzácné onemocnění, se kterým se můžeme setkat při diferenciální diagnostice osteolytických změn skeletu nejasné etiologie. Je způsobené proliferací tkáně lymfatických cest s tvorbou lymfangiomů. Klinická manifestace je různorodá, časté bývá postižení plic a kostí, ale i dalších tkání. Následující text je věnován recentní klasifikaci neoplazií z lymfatických cest, jejich klinickým projevům a léčebným možnostem.

Klíčová slova: lymfangiomatóza.

Lymphangiomatosis – very rare disease of the lymphatic vessels

Lymphangiomatosis is rare disease, we can find this entity in differential diagnosis of osteolytic lesions of bones of unknown origin. Typical sign for lymphangiomatosis is proliferation of lymphatic tissue with production of lymphangiomas in various organs and systems. Clinical manifestation of disease is variable, involvement of lungs and bone is typical. In our article we present recent classification of lymphatic tissue neoplasias, their clinical symptoms and treatment possibilities.

Key words: lymphangiomatosis.

Úvod

Lokalizované bujení lymfatických cest, takzvaný lymfangiom, není úplně vzácné onemocnění. Při pohledu do databáze české a slovenské literatury s názvem „medvik.cz“ se po zadání termínu „lymfangiom“ v říjnu 2020 objevilo 90 záznamů. Bujení lymfatických cest přesahující jeden orgán se nazývá lymfangiomatóza, tedy podobný termín jako hemangiomatóza, jenže v tomto případě jde o proliferaci buněk lymfatických cév. Při zadání termínu „lymfangiomatóza“ do databáze české a slovenské literatury jsme našli pouze 4 publikace, které se tomuto tématu věnují (1–4). A proto považujeme za vhodné tuto vzácnou jednotku následujícím textem připomenout, přiblížit současnou klasifikaci neoplazií z lymfatických cest, klinické projevy a také léčebné možnosti. Problém generalizované hemangiomatózy jsme ve Vnitřním lékařství již popsali, s generalizovanou lymfangiomatózou jsme se na našem pracovišti setkali 1x za 30 let, a proto považujeme za vhodné na tuto jednotku upozornit, protože kvalitu života těchto nemocných zásadně zlepší časná diagnostika a léčba. Tuto jednotku nutno zvažovat vždy při diferenciální diagnóze nejasné osteolýzy.

Klasifikace neoplazií z lymfatických cest a klinické projevy

Dříve se pro lokalizované bujení lymfatických cest používal termín lymfangiom a pro bujení lymfatických cév, přesahující jeden orgán, pak termín lymfangiomatóza. Jenže klasifikace všeho se vyvíje od jednoduchých směrem ke stále složitějším, a tak je tomu i s cévními anomáliemi. Odborníky na cévní anomálie sdružuje celosvětová organizace zvaná *International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)* a tato organizace postupně upravuje klasifikace cévních malformací (5–7). Podrobnosti lze najít na jejich internetové adrese <https://issva.org>. Tabulka 1 uvádí ISSVA klasifikaci lymfatických vaskulárních abnormalit z roku 2018.

Pro „*chanel typ lymphatic malformation*“ jsme nenašli akceptovaný český ekvivalent, tak v dalším textu ponecháme anglickou formu názvu. Podobně jako cévní malformace, tak se i lymfatické malformace manifestují převážně již v dětském věku, u dospělých pacientů se s nimi lékaři setkávají méně často. Mohou mít ale značně devastující důsledky pro svého nositele, jak popisují četní autoři (7–9).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

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

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e4): e9–e12

Článek přijat redakcí: 2. 12. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 28. 5. 2021

Tab. 1. ISSVA klasifikace lymfatických vaskulárních abnormalit z roku 2018

Lymfatické malformace
Běžné cystické lymfatické malformace: <ul style="list-style-type: none"> ■ makrocystické ■ mikrocystické ■ smíšené cystické
Generalizovaná lymfatická anomálie (generalizovaná lymfngiomatóza)
Lymfngiomatóza – nemoc Gorham Stout
Kaposiformní lymfngiomatóza
„Chanel type lymphatic malformation“ či „chanel type“ lymfngiomatóza
Získaná progresivní lymfatická anomálie (progredující lymfngiomatóza)
Primární lymfedém
Ostatní

V etiologii těchto malformací má důležité místo vaskulární endoteliální růstový faktor (*VEGF*), dále genetické abnormality *MAPK* signální cesty a *mTOR* signální cesty. Jejich zvýšená aktivita má etiopatogenetickou roli u těchto procesů, a proto je i cílem léčebných intervencí (10–14). Společnou charakteristikou těchto nemocí je alterace lymfatické tkáně, vznik osteolytických ložisek, poškození hrudního mízovodu (*ductus thoracicus*) a vznik výpotků (chylózní výpotek v pleurální či perikardiální dutině, případně v peritoneální dutině). Bujení lymfatických cév může být podkladem patologických mas v mediastinu, případně i v retroperitoneu. Ke kožním projevům pak patří vznik lymfedému. Pacienti s komplexní lymfatickou anomálií mohou mít hypoalbuminemii, hypoproteinemii, hypogamaglobulinemii a také lymfocytopenii. Někdy tyto abnormality provází také trombocytopenie, nízká koncentrace fibrinogenu a zvýšená hodnota D-dimerů, tedy známky chronické lokalizované intravaskulární koagulopatie. Příčina koagulopatie zde není příliš jasná. Charakteristiku těchto klinických jednotek, dříve zahrnovaných pod termín „lymfngiomatóza“, které se ale navzájem překrývají, ilustruje tabulka 2.

V případě nemoci Gorhama – Stauta (*syndrom GS*) je třeba vyloučit jiné příčiny osteolýzy. U pacientů se syndromem GS je typická vysoká hodnota kostní formy alkalické fosfatázy a sérová hladina CTX1. Aplikace bisfosfonátů vede k poklesu těchto markerů (15, 16).

Počet postižených kostí bývá vyšší u lymfngiomatóz zařazených pod termín generalizovaná lymfatická anomálie a kaposiformní lymfngiomatóza, než v případě syndromu GS. Osteolýza v případě nemoci GS je obvykle lokalizovaná v lebce, žebrech, klíčku, či v krční páteři. Osteolytická ložiska

v případě GS syndromu mají progresivní charakter, zatímco osteolytická ložiska při generalizované lymfatické anomálii či kaposiformní lymfngiomatóze tak jasnou tendenci k rozšiřování a zvětšování nemají. Pacienti s generalizovanou lymfatickou anomálií a kaposiformní lymfngiomatózou mají častěji postiženu bederní páteř než pacienti s nemocí GS (17).

Pro generalizovanou lymfatickou anomálii jsou typickými příznaky pleurální a perikardiální výpotky a mediastinální masy. Výpotek přitom může být jak hemoragický, tak i chylózní. Progresivní zhoršování celkového stavu, přítomné retroperitoneální masy a hemoragické výpotky spojené s trombocytopenií provázejí často kaposiformní lymfngiomatózou (7–9). Trombocytopenie a koagulační poruchy se vyskytují dominantně u kaposiformní angiomasózy, která má nejvíce agresivní průběh z popsanych poruch (7–9).

Na našem pracovišti jsme se s generalizovanou lymfngiomatózou setkali pouze jednou. Šlo o mladého 27letého muže, který byl hospitalizován pro intenzivní bolesti v oblasti pánve a páteře. Tyto bolesti mu znemožňovaly chůzi. Krevní obraz měl v normě i základní koagulační vyšetření bylo v normě, bez známek hyperkoagulace. V dokumentaci z jiného pracoviště, kterou měl u sebe, byla histologicky ověřena diagnóza „lymfngiomatózy“. Tento pacient měl i přes adekvátní vysvětlení opakovaně negativní postoj k nabízeným diagnostickým a léčebným postupům, další diagnostiku a terapii odmítl a podepsal negativní re-verz. Devastující následky jeho dlouholeté choroby ilustrují obrázky 1–7.

Léčba

Všechny dále zmíněné terapeutické alternativy jsou jen částečně účinné. Nejdůležitější léčbou je léčba podpůrná. V případě osteolýzy se považují za indikované bisfosfonáty. Byly testovány samostatně anebo v kombinaci s interferonem alfa a tato léčba měla prokazatelné zmírnění obtíží (18). Dále u pacientů s lymfngiomatózou byl použit, podobně jako u hemangiomasózy, bevacizumab, dále také propranolol a případně steroidy. Tyto léky mají prokázaný potenciál mírnit progresi nemoci, a tím i její symptomy, ale jejich efekt je limitovaný (19–21). V posledních letech se objevila role *PIK3/AKT/mTOR* signální cesty. A proto se začal těmto pacientům podávat *mTOR* inhibitor sirolimus, synonymem rapamycin, který inhibuje lymfngiogenezu a také metabolické procesy v lymfatických endoteliálních cévách (22–24). Sirolimus byl dokonce

Tab. 2. Charakteristika klinických jednotek spadající do kategorie lymfngiomatózy, tedy generalizované lymfatické anomálie

Současný název	Generalizovaná lymfatická anomálie / kaposiformní lymfngiomatóza	Syndrom Gorham–Stout	Chanel type lymphatic malformations
Jiné používané termíny	Lymfngiomatóza. Plicní lymfngiomatóza. Difuzní plicní lymfngiomatóza.	Syndrom Gorham–Stout Gorhamova choroba. Syndrom mizející kosti (<i>vanishing bone disease</i>). Masivní osteolýza.	Plicní lymfngiektazie.
Definice	Difuzní či multicentrické lymfatické anomálie a proliferující ložiska jako projev agresivní formy proliferace buněk cév lymfatického systému.	Progresivní destrukce a resorpce kosti vlivem lymfngiomatózy. V okolí zbývající kosti jsou zřetelné bující lymfatické cévy.	Dilatované lymfatické kanály často s obstrukcí, což má vliv na lymfatickou drenáž, způsobuje dysmotilitu a poruchu průchodnosti lymfatických cév.
Klinické příznaky	Postižení více orgánů, mediastina, plic, kostí, sleziny a měkkých tkání. Pleurální a perikardiální výpotky, ascites, patologické mediastinální masy, cystická ložiska ve slezině, krvácení do trávicího traktu, četná osteolytická ložiska, lymfedém, kožní postižení a lymforea.	Osteolýza, která může postihovat kteroukoliv kost, lebku, maxillofaciální skelet, žebra, pánev, páteř, končetiny. Osteolytická ložiska se progresivně zvětšují. Tím vznikají patologické fraktury. Dále může být přítomný lymfedém, asymetrická dálka kostí, deformace páteře. Může být také přítomný pleurální a peritoneální výpotek.	Chylothorax, plicní lymfngiektazie nebo „ <i>protein-losing enteropathy</i> “. Příznaky závisí na místě anomálie. Tato nemoc má strukturální poruchu ve tvorbě lymfatických cest.

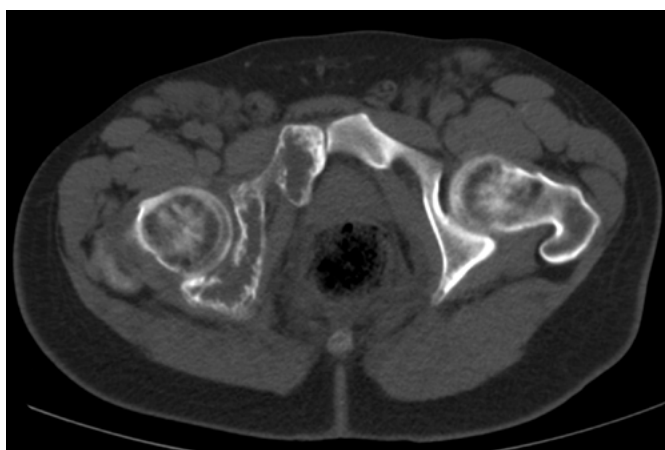
Obr. 1. Kontrastní CT scan (axiální rovina) – patologická masa v hrudníku prevertebrálně a paraaortálně



Obr. 2. Kontrastní CT scan (axiální rovina) – patologická masa v oblasti retroperitonea s propagací podél psoatů



Obr. 4. CT scan (axiální rovina), kostní okno – osteolytické změny acetabula a os pubis vpravo



Obr. 3. CT scan (sagitální rovina), kostní okno – osteolytické změny skeletu LS páteře

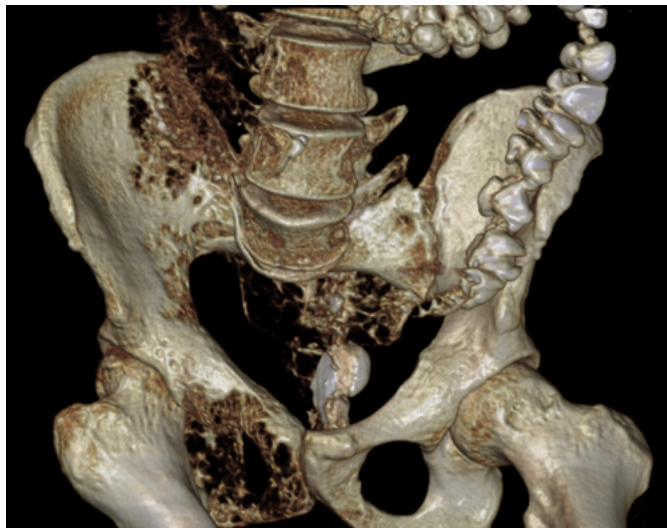


Obr. 5. CT scan (axiální rovina), kostní okno – osteolytické změny vystupňované vpravo v oblasti SI skloubení



testován s výborným výsledkem v prospektivní klinické studii. Na léčbu pozitivně odpovědělo 7 ze 7 pacientů s generalizovanou lymfatickou anomálií, 3 z 3 pacientů s nemocí GS a 5 ze 7 pacientů s kaposiformní lymfangiomatózou (25). Sirolimus je dle pravidel Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) hrazen u pacientů po transplantaci ledvin jako profylaxe rejekce, pokud prokazatelně netolerují léčbu inhibitory kalcineu-

rinu (včetně případů kalcineurinovými inhibitory vyvolané nefrotoxicity) nebo u pacientů s refrakterní rejekcí po orgánové transplantaci. Ale také pacientům s lymfangiomiomyomatózou (LAM) s plicním postižením. A tak je otázka, zda v případech lymfangiomatózy, což jistě je příbuzné onemocnění s lymfangiomiomyomatózou, je, či není nutno žádat re- vizní lékaře o schválení. Dávka cílové hladiny sirolimu není zcela jasně

Obr. 6. CT pánve (3D rekonstrukce) – osteolytické změny pánve vpravo

definována. Z jedné klinické studie vyplynula doporučená průměrná hladina 5–15 ng/ml (26). Pokud mediakamentózní léčba selhává, testuje se radioterapie a chirurgie. V případě chylothoraxu drenáže, případně ligace hrudního mízovodu (*ductus thoracicus*), nebo dokonce jeho embolizace (27).

Radioterapie je další alternativa. Má potenciál stabilizovat tuto nemoc a byla přínosná u 80 % pacientů. Použita byla dávka 40–45 Gy (28–29). Ale i menší dávky 16–20 Gy mohou pomoci při zvládnutí chylothoraxu či chyloperikardia (9). Podrobně zkušenosti s lokální léčbou rozvádějí němečtí autoři (30).

LITERATURA

1. Navrátilová Z, Štěrba J. Lymfangiomatóza skrota, břišní stěny a dolních končetin LYM-PHO. Praha: AMCA. 2012: s. 26.
2. Lukeš J, Dort V, Kohoutek V. Kostní systémová lymfangiomatóza. Československá pediatrie. 1973; 28: 417–419.
3. Krásný J, Baráková D, Chodounský Z et al. Lymfangiom orbitopalpebrální oblasti. Česká a slovenská oftalmologie. 2014; 70: 152–159.
4. Rygl M, Šnajdauf J, Pýcha K et al. Abdominální lymfangiomy v dětském věku. Rozhledy v chirurgii. 2000; 79: 609–612.
5. International Society for the Study of Vascular Anomalies: ISSVA classification for vascular anomalies (approved at the May 2018 General Assembly in Amsterdam, the Netherlands). <http://issva.org/classification> (last accessed June 2018).
6. Trenor CC, Chaudry G. Complex lymphatic anomalies. Semin Pediatr Surg 2014; 23: 186–190.
7. Blei F. Lymphangiomatosis: clinical overview. Lymphat Res Biol. 2011; 9: 185–190.
8. Adams DM, Ricci KW. Vascular Anomalies: Diagnosis of Complicated Anomalies and New Medical Treatment Options. Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33(3): 455–470.
9. Ozeki M, Fukao T. Generalized lymphatic anomaly and Gorham–Stout disease: overview and recent insights. Adv Wound Care (New Rochelle) 2019; 8: 230–245.
10. Greene AK, Goss JA. Vascular anomalies: from a clinicohistologic to a genetic framework. Plast Reconstr Surg 2018; 141: 709e–717e.
11. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. J Clin Invest 2014; 124: 898–904.
12. Osborn AJ, Dickie P, Neilson DE et al. Activating PIK3CA alleles and lymphangiogenic phenotype of lymphatic endothelial cells isolated from lymphatic malformations. Hum Mol Genet 2015; 24: 926–938.
13. Boscolo E, Coma S, Luks VL et al. AKT hyper-phosphorylation associated with PI3K mutations in lymphatic endothelial cells from a patient with lymphatic malformation. Angiogenesis 2015; 18: 151–162.
14. Manevitz-Mendelson E, Lechner GS, Barel O et al. Somatic NRAS mutation in patient with generalized lymphatic anomaly. Angiogenesis 2018; 21: 287–298.
15. Yerganyan VV, Body JJ, De Saint Aubain N, Gebhart M. Gorham–Stout disease of the proximal fibula treated with radiotherapy and zoledronic acid. J Bone Oncol 2015; 16: 42–46.
16. Hammer F, Kenn W, Wesselmann U et al. Gorham–Stout disease – stabilization during bisphosphonate treatment. J Bone Miner Res. 2005; 20: 350–353.

Obr. 7. CT scan (axiální rovina) – patologická masa v pánvi, zejména vpravo s osteolytickými změnami skeletu

Závěr

Lymfangiomatóza může nabývat různých klinických projevů a může mít mutilující a devastující účinky na lidský organismus. Pro postižené nemocné bude stále nejdůležitější systematická podpůrná léčba. Vývoj v oblasti medikamentózní léčby, inhibující vaskulární bujení, bisfosfonáty a v tomto případě sirolimus neboli rapamycin mohou alespoň částečně zpomalit proces proliferace lymfatických cév. Zásadní pro úspěch léčby je časná diagnostika a časně zahájení léčby.

17. Kato H, Ozeki M, Fukao T, Matsuo M. MR imaging findings of vertebral involvement in Gorham–Stout disease, generalized lymphatic anomaly, and kaposiform lymphangiomatosis. Jpn J Radiol 2017; 35: 606–612.
18. Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW et al. Treatment of Gorham–Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and literature review. J Pediatr Hematol Oncol 2010; 32: 579–584.
19. Ozeki M, Funato M, Kanda K et al. Clinical improvement of diffuse lymphangiomatosis with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol 2007; 24: 513–524.
20. Grunewald TG, Damke L, Maschan M et al. First report of effective and feasible treatment of multifocal lymphangiomatosis (Gorham–Stout) with bevacizumab in a child. Ann Oncol 2010; 21: 1733–1734.
21. Ozeki M, Fukao T, Kondo N. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. N Engl J Med 2011; 364: 1380–1382.
22. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. Pediatr Blood Cancer 2011; 57: 1018–1024.
23. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. Eur J Pediatr 2015; 174: 1579–1584.
24. Reinglas J, Ramphal R, Bromwich M. The successful management of diffuse lymphangiomatosis using sirolimus: a case report. Laryngoscope 2011; 121: 1851–1854.
25. Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics 2016; 137: 1–10.
26. Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E et al. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: a systematic review. Acta Derm Venereol 2016; 96: 448–452.
27. Itkin M. Interventional treatment of pulmonary lymphatic anomalies. Tech Vasc Interv Radiol 2016; 19: 299–304.
28. Heyd R, Micke O, Surholt C et al. German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases (GCG-BD). Radiation therapy for Gorham–Stout syndrome: results of a national patterns-of-care study and literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 179–185.
29. Dunbar SF, Rosenberg A, Mankin H, Rosenthal D, Suit HD. Gorham's massive osteolysis: the role of radiation therapy and a review of the literature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 26: 491–497.
30. Müller-Wille R, Wildgruber M, Sadick M et al. Vascular Anomalies (Part II): Interventional therapy of peripheral vascular malformations. Rofo 2018; 190: 927–937.

Aortálna stenóza a dysfunkcia pravej komory

Pavol Fülöp^{1,2}, Marianna Dvorožňáková³, Gabriel Valočik²

¹Interná klinika, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a. s.

²I. kardiologická klinika, VÚSCH, a. s., Košice

³II. kardiologická klinika, VÚSCH, a. s., Košice

Kardiálne poškodenie pri závažnej aortálnej stenóze (AS) nie je limitované na aortálnu chlopňu a ľavú komoru, ale ide o systémové ochorenie charakterizované významnou alteráciou štruktúry a funkcie srdca. Preto bola navrhnutá nová klasifikácia štádií AS na základe stupňa postihnutia myokardu. Významné množstvo pacientov s AS má dysfunkciu pravej komory, čo je pravdepodobne spôsobené komorovou interdependenciou. Preukázal sa vzťah medzi dysfunkciou pravej komory a zvýšenou mortalitou u symptomatických aj asymptomatických pacientov so závažnou AS. Títo pacienti by mohli viac profitovať z intervenčného výkonu. Štandardizované echokardiografické vyšetrenie pacientov so závažnou aortálnou stenózou by teda malo zahŕňať detailnú analýzu funkcie pravej komory.

kl' účové slová: aortálna stenóza, dysfunkcia pravej komory, TAVI.

Aortic stenosis and right ventricular dysfunction

Cardiac damage in severe aortic stenosis (AS) is not limited to the aortic valve and left ventricle, but is a systemic disease characterized by a significant alteration in cardiac structure and function. Therefore, a new classification of AS based on the degree of myocardial damage was proposed. A significant number of patients with AS have right ventricular dysfunction likely due to ventricular interdependence. Relationship between right ventricular dysfunction and increased mortality in both symptomatic and asymptomatic patients with severe AS was demonstrated. These patients could benefit more from intervention. Therefore, a standardized echocardiographic examination of a patients with severe aortic stenosis should provide a detailed analysis of right ventricular function.

Key words: aortic stenosis, right ventricular dysfunction, TAVI.

Úvod

Aortálna stenóza (AS) je najčastejšia chlopňová chyba vo vyspelých krajinách, postihuje okolo 5 % starších ako 65 rokov a prevalencia narastá s vyšším vekom (1). Náhrada aortálnej chlopne (AVR), chirurgická (SAVR) alebo transkatétrová (TAVI), je jediná liečba zlepšujúca prežívanie. V súčasnosti je manažment pacientov s AS podľa odporúčaní kardiologických spoločností založený na posúdení 1) závažnosti AS (vrcholová rýchlosť (V_{max}), stredný transvalvulárny gradient (PG_{mean}), plocha ústia aortálnej chlopne (AVA), ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF)) a 2) výskytu symptómov (angina pectoris, dýchavica a synkopa) (2).

Zabudnutá komora

Význam pravej komory (PK) bol desaťročia bagatelizovaný s prívlastkom zabudnutá komora. V roku 1943 Star et al. (3) po ťažkom poškodení voľnej steny pravej komory s rozpálenou spájkovačkou zaznamenali iba

minimálny vzostup periférneho venózneho tlaku. Tento a podobné experimenty viedli k záveru, že funkčná, kontrahujúca sa stena pravej komory nie je nutná pre zachovanie normálnej cirkulácie. Zavŕšením bolo kompletne vylúčenie pravej komory z obehu (Fontanova cirkulácia).

Avšak vo svetle nových údajov sa potvrdzuje dôležitosť funkcie PK. Preukázal sa vzťah medzi dysfunkciou pravej komory a zvýšenou mortalitou a morbiditou, vrátane predĺženia hospitalizácií, pri mnohých chorobných stavoch (srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu, pľúcna hypertenzia, vrodené srdcové chyby) či intervenčných výkonoch (4).

Pravá komora a aortálna stenóza

Kardiálne poškodenie pri aortálnej stenóze nie je limitované na aortálnu chlopňu a ľavú komoru (ĽK), ako to vnímajú súčasné odporúčania, ale ide o systémové ochorenie charakterizované závažnou alteráciou štruktúry a funkcie srdca (5). Générux et al. (5) navrhli novú klasifikáciu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Pavol Fülöp, pavol.fulop@student.upjs.sk

Interná klinika, Nemocnica AGEL Košice-Šaca a. s., Lúčna 57, 040 15 Šaca

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e4): e13–e16

Článek přijat redakcí: 14. 12. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 29. 4. 2021

štádií AS na základe postihnutia myokardu mimo aortálnej chlopne. Táto klasifikácia vyčleňuje 4 štádiá: bez známk srdcového poškodenia mimo AS (0. štádium), poškodenie ľavej komory (1. štádium), postihnutie mitrálnej chlopne a/alebo ľavej predsieni (2. štádium), postihnutie pľúcnej cirkulácie a/alebo stredne závažná až závažná trikuspidálna regurgitácia (3. štádium), dysfunkcia pravej komory (4. štádium). Každé zo štádií predstavuje postupný a významný nárast krátkodobej mortality pred aj po náhrade aortálnej chlopne (Graf 1). Systém navyše preukázal významnú prídavnú hodnotu pri predikcii 1-ročného prežitia voči dobre známym prediktorom zlého výsledku AVR, vrátane STS (Society of thoracic surgeons) skóre.

Prognostická hodnota modelu bola preukázaná u symptomatických (6) aj asymptomatických pacientov (7). Recentné štúdie realizované Eleidom et al. (8) a Schewelom et al. (9) poskytujú ďalšie silné dôkazy podporujúce model klasifikácie nad rámec postihnutia ľavej komory u pacientov s AS.

Dysfunkcia pravej komory

Zdá sa, že prirodzený vývoj poškodenia myokardu pri AS nenapreduje systematicky (5). V skutočnosti medzi pacientmi v 3. a 4. štádiu častokrát nebolo pozorované kumulatívne poškodenie z predošlých fáz. A teda poškodenie myokardu pri tlakovom preťažení nemusí byť sekvenčné (ľavá komora → ľavá predsieň → pľúcna cirkulácia → dysfunkcia pravej komory), ale závisí od pacientovej vulnerability a genetickej predispozície (10).

Chronicky zvýšený afterload pri AS spôsobuje hypertrofiu a fibrózu ĽK, čo vedie k deteriorácii longitudinálnej funkcie a následne poklesu LVEF (11). Pravá a ľavá komora sú úzko prepojené cez interventrikulárne septum, deliac si spoločné vlákna obkružujúce obe komory, ktoré sú obmedzené perikardiálnym priestorom, čo vysvetľuje funkčnú interpedenciu medzi oboma komorami. Podľa Galli et al. (12) LVEF, globálny longitudinálny strain ĽK (LV-GLS) a PGmean dobre korelovali s TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion) (≤ 17 mm), zatiaľ čo korelácia medzi TAPSE a systolickým tlakom v pľúcnej artérii (sPAP) bola slabá až žiadna. Tieto výsledky nasvedčujú tomu, že vzájomné vzťahy s ĽK

(komorová interdependencia) môžu mať hlavnú rolu v patofyziológii dysfunkcie PK u AS. Pozitívny efekt kontraktility ĽK na funkciu PK je zjavný aj z vyššej prevalence dysfunkcie PK u pacientov s low-flow/low-gradient AS (12).

Molekulárny mechanizmus účinku rastových signálov ako angiotenzín II a catecholamínov produkovaných hypertrofovanou ĽK môže parakrinným účinkom prispievať k remodelácii a funkčnej deteriorácii PK u AS (11). Túto hypotézu podporuje zistenie prepojenia medzi zvýšeným afterloadom ĽK u esenciálnej hypertenzie so zhrubnutím voľnej steny PK, koncentrickou remodeláciou pozorovanou srdcovou magnetickou rezonanciou a s poruchou longitudinálnej funkcie PK (13, 14).

AVR u pacientov s dysfunkciou pravej komory

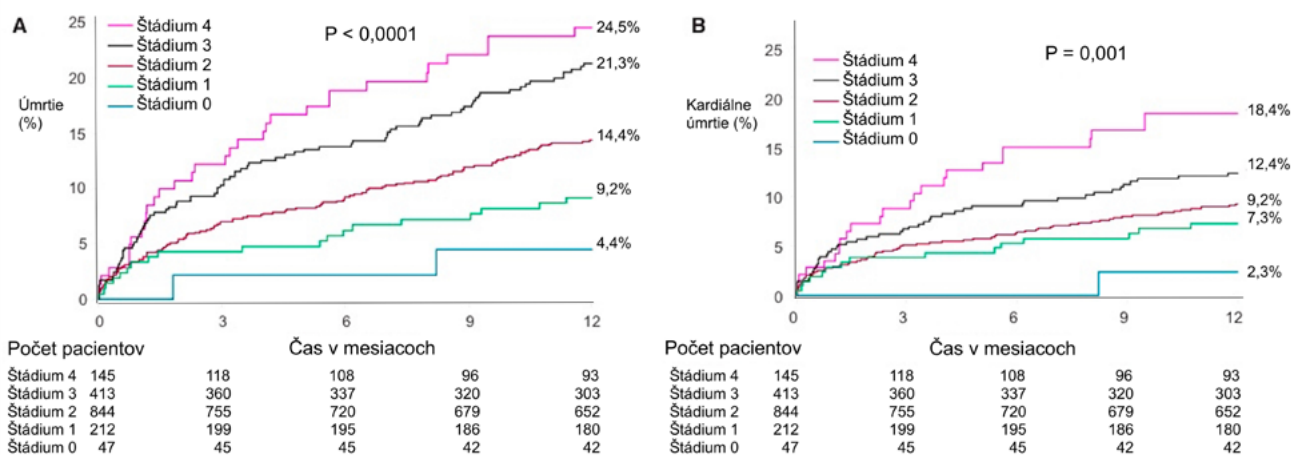
Prognostická výhoda náhrady aortálnej chlopne oproti konzervatívnemu postupu u pacientov so závažnou pľúcnou hypertenziou je už dlho známa (15). Neodpovedanou otázkou však ostáva, ktorá modalita výmeny chlopne je pre pacientov s pravostranným postihnutím prospešnejšia.

Pacienti s redukovanou LVEF bez kontraktilnej rezervy počas dobutamínovej echokardiografie sa po TAVI klinicky nezlepšili. Výskumné skupiny dospeli k záveru, že tento echokardiografický nález naznačuje ireverzibilnú remodeláciu ĽK, ktorá nezávisle predpovedá horšie výsledky po AVR (16). Galli et al. (12) popisali pri samotnej dysfunkcii pravej komory (TAPSE ≤ 17 mm) nárast kardiovaskulárnej (KVS) mortality, zatiaľ čo v kombinácii s redukovanou funkciou ĽK (LVEF $\leq 50\%$) išlo o najsilnejší prediktor KVS mortality nezávisle od metódy náhrady chlopne (HR 4,08, 95%, CI 1,36–12,22; $P = 0,012$). A teda porucha funkcie PK spolu s redukovanou funkciou ĽK môže viesť k limitovanému klinickému výsledku po AVR (17).

TAVI

Prognostické dôsledky funkcie PK a pľúcnej cirkulácie boli v minulosti často podceňované. Veľká časť pacientov podstupujúcich TAVI má pľúcnu hypertenziu a/alebo dysfunkciu pravej komory, čím sa stávajú rizikovejšími pre nepriaznivý výsledok (8, 9).

Graf 1. Výsledky jednoročného sledovania pacientov po náhrade aortálnej chlopne zaradených podľa kardiálneho poškodenia do 4 štádií (upravené podľa (5))



Úspešnosť TAVI je definovaná hlavne dosiahnutím špecifických implantačných cieľov, o ktorých sa zistilo, že sú spojené so zníženou mierou krátkodobej a strednodobej úmrtnosti (18). Faktory predpovedajúce zlepšenie funkčných schopností po TAVI sú však málo známe. Podľa Schuelera et al. (17) bola funkcia PK najspoľahlivejším prediktorom funkčného zlepšenia po TAVI. Non-responderi mali nižší vstupný GLS PK v porovnaní s respondermi (cut-off hodnota GLS PK: $-9,11\%$, AUC 0,74, senzitivita 62,2%; špecifická 89,5%). Preexistujúca dysfunkcia pravej komory definovaná pomocou TAPSE resp. RIMP (TAPSE: HR = 0,95, CI 95 % 0,92–0,98, P = 0,004; RIMP (RV index of myocardial performance): HR = 10,84, CI 95 % 2,71–43,42, P = 0,0008) a konkomitantná stredná až závažná trikuspidálna regurgitácia (TR) (HR = 1,79, CI 95 % 1,52–2,11, P < 0,00001) boli prediktorom nepriaznivých výsledkov po TAVI v metaanalýze Fan et al. (19).

TAVI vs. SAVR

Analýza randomizovanej štúdie PARTNER IIA (Placement of AoRTic TRaNsScathetER Valves IIA) zistila štvornásobne častejšie zhoršenie funkcie pravej komory a dvojnásobný nárast mortality v SAVR ramene oproti TAVI (20). Faktory prispievajúce k zhoršeniu funkcie PK boli prítomnosť \geq stredne závažnej TR a/ alebo dilatácie PK pred výkonom.

Kempny et al. (21) zdôraznili negatívny impakt kardiochirurgie na funkciu PK v 2 hlavných bodoch, po prvé – perikardiotómia vedie k narušeniu prívodu krvi k myokardu PK a negatívne ovplyvňuje end diastolický tlak. Po druhé systémová zápalová odpoveď vypustením pro-zápalových cytokínov v spojení s kardiopulmonálnym bypassom, ktorý produkuje nefyziologický tok krvi a teda vedie k zhoršeniu diasto-

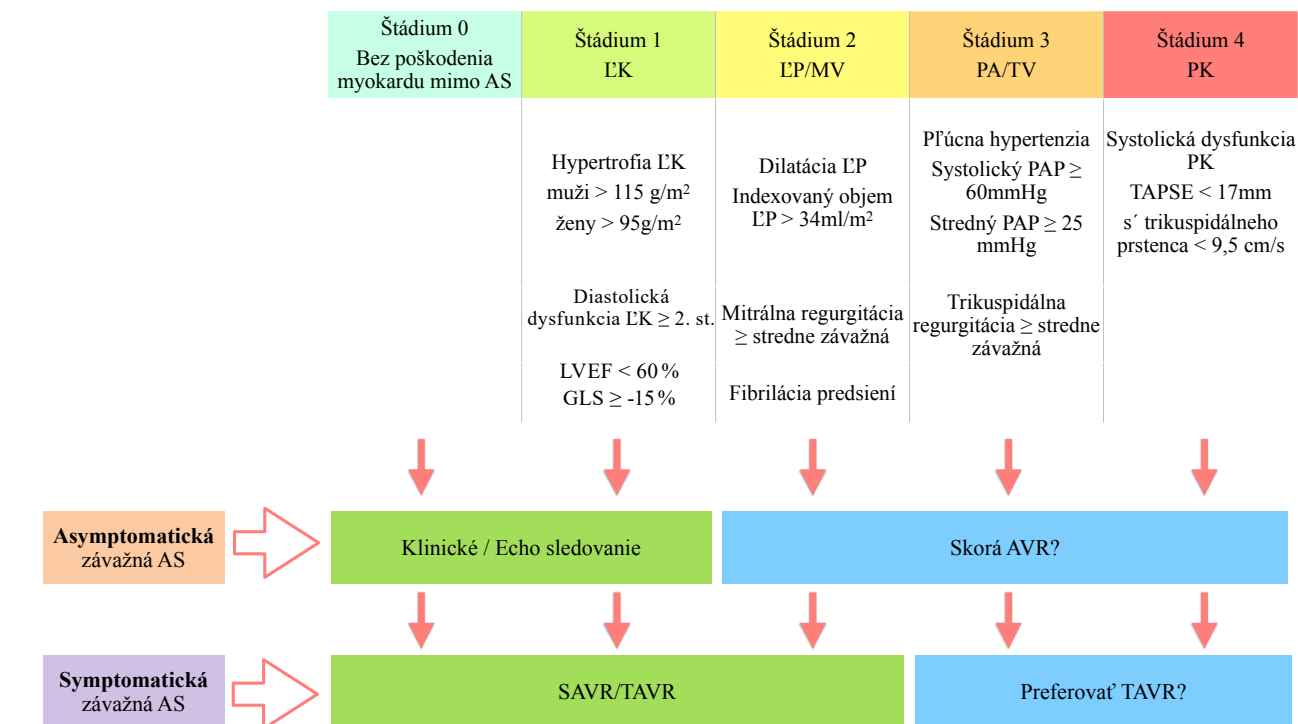
lickej funkcie PK, priamo poškodzuje PK. Avšak intraoperatívna štúdia odhalila zhoršenie funkcie PK takmer ihneď po perikardiotómii, a teda strata perikardiálnej podpory s následným vzostupom transmuralného tlaku s vyšším napätím steny môže byť predominantný mechanizmus poškodenia PK (22).

TAVI naopak predstavuje menej invazívny prístup, pri ktorom by nemalo dôjsť k poškodeniu PK. Kempny et al. (21) sledovali 101 pacientov podstupujúcich TAVI a 22 SAVR, čím zistili deterioráciu funkcie PK iba u SAVR podskupiny. Eleid et al. (8) vo svojej štúdií zistili priamo úmerné zlepšenie funkcie PK po TAVI s nárastom AVA. Po výkone sa práca PK a systolické rýchlosti trikuspidálnej chlopne zvýšili, zatiaľ čo pľúcna vasikulárna rezistencia poklesla. Zlepšenie funkcie PK počas 6 mesačného follow-up bolo prezentované Roznbaumom et al. (23) u 147 pacientov s preexistujúcou závažnou TR iba po TAVI, nie po SAVR. Schueler et al. (17) rovnako publikoval zlepšenie funkcie PK po TAVI a nie po SAVR. Navyše opísal prepojenie medzi funkciou PK a klinickou odpoveďou na TAVI či SAVR. Pacienti s horšou funkciou PK pred výkonom a tí bez zlepšenia funkčných parametrov PK po výkone neprejavili klinické zlepšenie v rámci NYHA (New York Heart Association) triedy. Zhoršenie funkcie PK nebolo zistené ani pri transapikálnej implantácii chlopne. Limitovaná perikardiotómia potrebná pre transapikálny prístup počas TAVI nemá negatívny impakt na funkciu PK (21).

Časovanie

Nedávno publikované výsledky odhalili u asymptomatických pacientov v 3. resp. 4. štádiu 4,5 násobný nárast mortality na-

Obr. 1. Štádiá AS na základe postihnutia myokardu a možné implikácie pre terapeutický postup; zelená – súčasné odporúčania, modrá – navrhovaný postup v svetle nových výsledkov štúdií (upravené podľa (26))



AS – aortálna stenóza; AVR – náhrada aortálnej chlopne; GLS – global; longitudinal strain; HF – srdcové zlyhávanie; LP – ľavá predsieň; LK – ľavá komora; LVEF – ejekčná frakcia ľavej komory; MV – mitrálna chlopňa; PA – pľúcna artéria; PAP – tlak v pľúcnic; RV – pravá komora; SAVR – chirurgická náhrada aortálnej chlopne; SV – stroke volume; TAPSE – tricuspid annulus plane systolic excursion; TAVR – transkatérová náhrada aortálnej chlopne; TV – trikuspidálna chlopňa

priek optimálnemu sledovaniu v špecializovaných kardiocentrách a prísnej adhezencii k odporúčaniam ohľadom výmeny aortálnej chlopne (8, 9). Tieto zistenia ponúkajú argumenty pre skoršiu intervenciu u asymptomatických pacientov so závažnou AS, a teda predchádzaniu rozsiahleho srdcového poškodenia. EARLY TAVR (24) (Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared to Surveillance for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis) a EVoLVeD (25) (Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of LV Decompensation in Asymptomatic Patients with Severe AS) štúdie skúmajú načasovanie intervencie u asymptomatických pacientov so závažnou AS. Avšak aj pri priaznivých výsledkoch týchto štúdií je pravdepodobné, že nie všetci pacienti budú profitovať zo skoršej intervencie. Existuje preto potreba vyvinutia individuálnej stratégie, ktorá umožní kardiológom najlepšie načasovať AVR pre daného pacienta.

Významné množstvo pacientov (až do 20% u asymptomatických závažných AS a do 50% symptomatických závažných AS) má rozsiahle poškodenie myokardu (≥ 3 . štádium) (26). Títo pacienti majú vyššiu mieru mortality po AVR. Preto u asymptomatických pacientov so závažnou AS by pravostranné postihnutie malo urýchliť zväzanie včasnej AVR. Ideálne by mala intervencia nastať pred vznikom pľúcnej hypertenzie, signifikantnej TR, a alebo dilatácie/dysfunkcie pravej komory, a teda už pri dosiahnutí 2. štádia poškodenia myokardu, ako navrhol Tastet et al. (7).

LITERATURA

- Coffey S, Cairns BJ, Iung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102: 75–85.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease: the Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739–91.
- Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J* 1943; 26: 291–301.
- Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D et al. Evaluation and management of right-sided heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578–622.
- Généreux P, Pibarot P, Redfors B et al. Staging classification of aortic stenosis based on the extent of cardiac damage. *Eur Heart J* 2017; 38: 3351–8.
- Vollema EM, Amanullah MR, Ng ACT et al. Staging cardiac damage in patients with symptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 538–49.
- Tastet L, Tribouilloy C, Maréchaux S et al. Staging cardiac damage in patients with asymptomatic aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 550–63.
- Eleid MF, Padang R, Pislaru SV et al. Effect of transcatheter aortic valve replacement on right ventricular-pulmonary artery coupling. *J Am Coll Cardiol* 2019; 12: 2145–54.
- Schewel J, Schmidt T, Kuck K-H et al. Impact of pulmonary hypertension hemodynamic on long-term outcome after trans-catheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019; 12: 2155–68.
- Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368: 503–512.
- Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 2014; 129: 1033–44.
- Galli E, Guirette Y, Feneon D et al. Prevalence and prognostic value of right ventricular dysfunction in severe aortic stenosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16(5): 531–538
- Todiére G, Neglia D, Ghione S, et al. Rightventricular remodelling in systemic hypertension: a cardiac MRI study. *Heart* 2011; 97: 1257–61. 13.
- Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C et al. Right ventricular dysfunction in early systemic hypertension: a tissue Doppler imaging study in patients with high-normal and mildly increased arterial blood pressure. *J Hypertension* 2010; 28: 615 – 21.
- Malouf J, Enriquez-Sarano M, Pellikka P et al. Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 789–95.
- Hayek S, Pibarot P, Harzand A, et al. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification of patients with low-gradient severe aortic stenosis undergoing TAVI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: 380–382
- Schueler R, Öztürk C, Laser JV et al. Right ventricular assessment in patients undergoing transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020; 1–12.
- Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to trans-catheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014;130:1483–1492.
- Fan J, Liu X, Yu L et al. Impact of tricuspid regurgitation and right ventricular dysfunction on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019; 42(1): 206–212.
- Cremer PC, Zhang Y, Alu M, et al. The incidence and prognostic implications of worsening right ventricular function after surgical or transcatheter aortic valve replacement: insights from PARTNER IIA. *Eur Heart J* 2018; 39: 2659–67.
- Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation or surgical aortic valve replacement on right ventricular function. *Heart*. 2012; 98: 1299–1304
- Unsworth B, Casula RP, Kyriacou AA, et al. The right ventricular annular velocity reduction caused by coronary artery bypass graft surgery occurs at the moment of pericardial incision. *Am Heart J* 2010; 159: 314–22.
- Rozenbaum Z, Granot Y, Steinvil A et al. Aortic stenosis with severe tricuspid regurgitation: comparative study between conservative transcatheter aortic valve replacement and surgical aortic valve replacement combined with tricuspid repair. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018; 31(10): 1101–1108.
- Evaluation of Transcatheter Aortic Valve Replacement Compared to Surveillance for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. Randomizovaná klinická štúdia, začiatok 12.07.2017. Dostupné z WWW: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03042104>>.
- Early Valve Replacement Guided by Biomarkers of Left Ventricular Decompensation in Asymptomatic Patients With Severe Aortic Stenosis. Randomizovaná klinická štúdia, začiatok 21.07.2017. Dostupné z WWW: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03094143?view=record>>.
- Pibarot P, Iung B, Cavalante JL. Risk Stratification in Patients With Aortic Stenosis: Pay More Attention to the Right-Side Unit! *JACC Cardiovasc Interv*. 2019; 12(21): 2169–2172.

Symptomatickí pacienti so závažnou AS a pravostranným postihnutím (≥ 3 . štádium) by mohli viac profitovať z intervenčného výkonu (26). Pravostranné abnormality však nemusia byť zapríčinené iba AS, ale môžu byť dôsledkom pľúcnej hypertenzie či ischemickej choroby srdca. Napriek tomu pacienti v ≥ 3 . štádiu sú náchylnejší k tlakovému preťaženiu zapríčinenému AS a skoršia a/alebo menej invazívna metóda intervencie môže byť prínosná nezávisle od pôvodu pravostranného srdcového poškodenia (Obr. 1).

Záver

Pri výbere pacientov na TAVI alebo SAVR sa rutinne neprihliada na funkciu PK. Narastajú dôkazy prepojenia medzi funkciou PK a klinickými výsledkami po chirurgických či intervenčných výmenách aortálnej chlopne. Najnovšie výsledky naznačujú, že u pacientov s už existujúcou dysfunkciou PK by SAVR mohla viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie PK, zatiaľ čo pri TAVI sa zhoršenie neočakáva. U asymptomatických pacientov so závažnou AS by pravostranné postihnutie malo urýchliť zväzanie včasnej AVR. Ideálne by mala intervencia nastať pred vznikom pľúcnej hypertenzie, signifikantnej TR, a alebo dilatácie/dysfunkcie pravej komory. Symptomatickí pacienti so závažnou AS a pravostranným postihnutím by mohli viac profitovať z intervenčného výkonu. Tento postup však vyžaduje overenie ďalšími štúdiami s väčšou vzorkou pacientov. Štandardizované echokardiografické vyšetrenie pacientov so závažnou aortálnou stenózou by na základe uvedeného malo zahŕňať detailnú analýzu funkcie PK.

Perkutánní intervence chronického uzávěru koronární tepny – komu, kdy a proč

Roman Štípal, Martin Poloczek, Marek Sůva, Petr Kala

Interní kardiologická klinika FN Brno a LF MU

Chronický uzávěr koronární tepny (CTO) je charakterizován jako úplné přerušení toku v koronární tepně trvající déle než 3 měsíce. Typickým nálezem v povodí CTO je plnění distálních segmentů tepny přes kolaterální řečiště. To mívá zpravidla dostatečnou kapacitu k zachování viability myokardu, ale většinou nedokáže zabránit zátěžové ischemii v okludované oblasti. Cílem perkutánní intervence CTO je snížení rozsahu ischemie myokardu, zlepšení funkční pracovní kapacity a kvality života, kdy úspěšná katetrizační rekanalizace CTO vede často i ke zlepšení systolické funkce levé komory. Pacienti s akutním koronárním syndromem a přítomným CTO v neinfarktovém povodí mají horší krátkodobou a dlouhodobá prognózu ve srovnání s pacienty bez CTO. Přístup k léčbě CTO se dramaticky změnil v posledních letech, kdy moderní postupy a techniky katetrizační rekanalizace CTO prodělaly dramatický vývoj. V současnosti má perkutánní koronární intervence CTO v rukou zkušených operátorů vysokou úspěšnost a přijatelnou míru rizika závažných komplikací.

Klíčová slova: perkutánní koronární intervence, chronický kolateralizovaný uzávěr, ischemie, viabilita.

Percutaneous coronary intervention of chronic total occlusion – to whom, when and why

Chronic total occlusion is characterised by total discontinuation of a blood flow in coronary vessel present for at least three months. Typical finding involves filling of the distal arterial segments by collateral flow. Well developed collaterals usually provide sufficient supply to preserve myocardial viability, but frequently are not capable of preventing exercise ischemia in the occluded territory. Percutaneous intervention of a CTO is focused on ischemia reduction, improvement of exercise capacity and quality of life. A successful recanalization of a CTO leads to an improvement of left ventricular systolic function. Patients presenting with acute coronary syndromes and a coincident CTO in non-infarct related artery show worse short and long-term outcomes as compared to patients without a CTO. Technological and procedural evolution over past decades with implementation of novel techniques used by experienced operators lead to a substantial success rate improvement with acceptable complications rate in contemporary CTO interventions.

Key words: percutaneous coronary intervention, chronic total occlusion, ischemia, viability.

Definice a epidemiologie

Chronický uzávěr koronární tepny (CTO – chronic total occlusion) je charakterizován jako úplné přerušení toku v koronární tepně trvající déle než 3 měsíce. Typickým nálezem je plnění distálních segmentů okludované tepny přes kolaterální řečiště. CTO jsou relativně častým nálezem a můžeme je pozorovat u přibližně 15–20 % katetrizovaných pacientů (1). U pacientů po bypassové operaci je pak CTO minimálně jedné koronární tepny přítomno ve více než v 90 % případů. Ve srovnání s pacienty s neokluzivním typem postižení koronárních tepen jsou pacienti s přítomným CTO obvykle starší,

častěji se jedná o muže a mívají rizikovější profil – vyšší prevalenci diabetu (34 vs. 26 %), hypertenze (75 vs. 68 %), hyperlipidemie (82 vs. 78 %), ischemické choroby dolních končetin (8 vs. 4 %), častěji jsou kuřáci (33 vs. 24 %) a častěji mají anamnézu infarktu myokardu (40 % vs. 23 %) (2,3). Patofyziologickým mechanismem vzniku CTO je většinou postupná dlouhodobá stenotizace lumen koronární tepny, která umožňuje rozvoj kolaterálního řečiště. U části pacientů je CTO důsledkem nedagnostikovaného či neléčeného akutního trombotického uzávěru koronární tepny. V takových případech bývá doprovázeno segmentárními poruchami kinetiky myokardu

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Roman Štípal, Ph.D., stipal.roman@fnbrno.cz

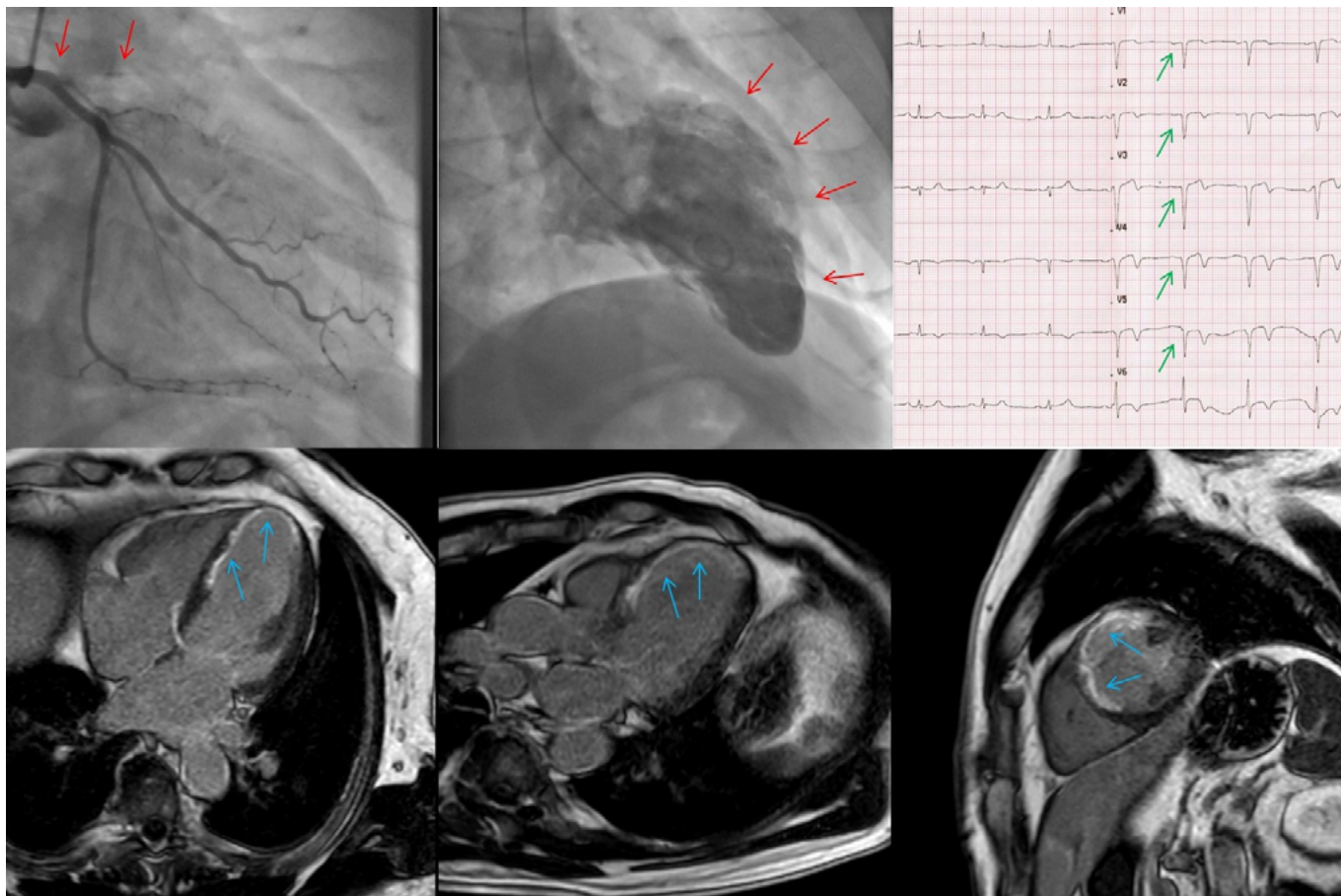
Pracoviště invazivní a intervenční kardiologie, Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e4): e17–e25

Článek přijat redakcí: 9. 2. 2021

Článek přijat po recenzích k publikaci: 3. 6. 2021

Obr. 1. CTO ramus interventricularis anterior (RIA); vlevo nahoře angiografie, ostiální uzávěr RIA, nahoře uprostřed akineza přední stěny a hrotu levé komory při levostranné ventrikulografii (červené šipky); vpravo nahoře EKG s patologickými Q kmity v oblasti přední stěny srdeční (zelené šipky); dole snímky z magnetické rezonance s bíle vyznačeným převážně transmurálním poškozením dané oblasti v LGE sekvenci (modré šipky) – CTO nevhodné k intervenci



a mohou být přítomné i patologické Q vlny na elektrokardiogramu (Obr. 1). Většina pacientů s CTO nicméně nemá anamnézu předchozího infarktu myokardu. Zejména u nemocných bez anamnézy infarktu má vyvinutí kolaterálního řečiště zásadní protektivní vliv na zachování viability myokardu (Obr. 2) a do jisté míry i omezení ischemie v okludované oblasti. Chronický uzávěr tepny se zachovanou kinetikou levé komory při absenci typických symptomů je tak poměrně častým nálezem (4).

Klinický obraz

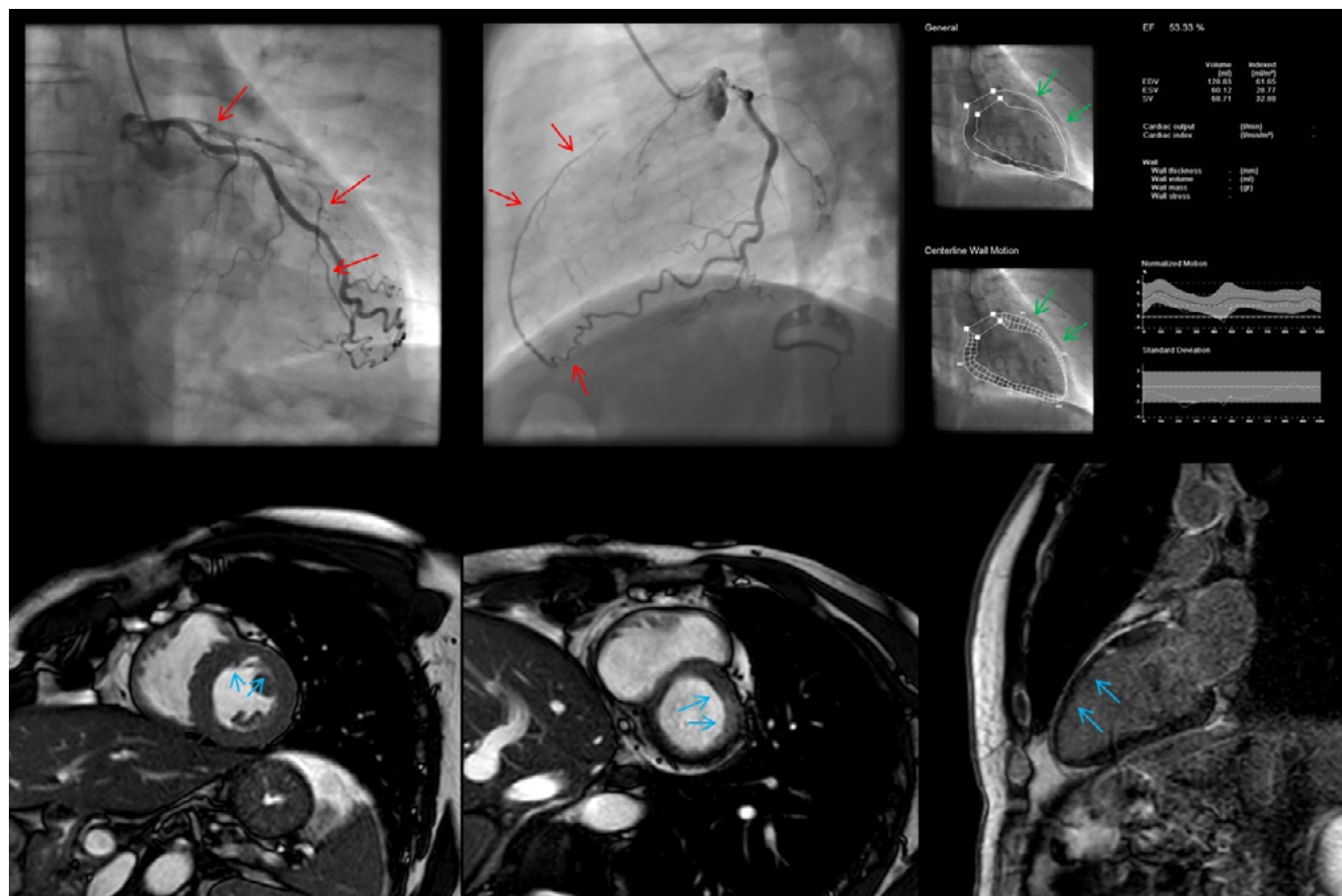
Přibližně jedna čtvrtina pacientů s CTO nemívá typické symptomy (5). Nicméně bolest na hrudníku je v obecné rovině relativně pozdním projevem v ischemické kaskádě a její absence nevylučuje přechodnou přítomnost i těžkého stupně myokardiální ischemie (6). Obdobně jako u neokluzivní formy ischemické choroby je nižší prevalence typických symptomů výraznější u populace pacientů s diabetem, která je v rámci kohorty nemocných s přítomným CTO široce zastoupena. U symptomatických pacientů pak bývají oproti typickým stenokardiím častěji vyjádřeny potíže jako námahová dušnost, nevykonnost, únava či palpitace při arytmiích (3, 7). Přítomnost CTO má často také významný arytmogenní potenciál a za určitých okolností zvyšuje vulnerabilitu myokardu a četnost maligních arytmií (8). Pacienti s přítomným CTO a implantovaným kardiostimulátorem – defibrilátorem v primární či sekundár-

ní prevenci náhlé srdeční smrti mají vyšší četnost adekvátních výbojů pro maligní arytmie ve srovnání s pacienty s ischemickou chorobou srdeční bez přítomného CTO (9).

Význam a indikace perkutánní intervence CTO

Rozvinuté kolaterální řečiště mívá zpravidla dostatečnou kapacitu k zachování viability myokardu, ale vzhledem k obvyklému distálnímu perfúznímu tlaku kolem 30–40 mmHg většinou nemá dostatečnou kapacitu k zabránění zátěžové ischemie v okludované oblasti. Tyto poznatky nám umožnily osvětlit několik intervenčních studií zaměřených na koronární fyziologii chronických uzávěrů. Ve studiích s využitím metody měření frakční průtokové rezervy (fractional flow reserve – FFR) distálně od tepenného uzávěru vykazovaly tato měření u více než tří čtvrtin pacientů hodnoty odpovídající klidové, tedy trvalé ischemii ($Pd/Pa \leq 0,80$) (10). Ve studii obdobným způsobem využívající metodu měření iFR (instantaneous wave-free ratio) v distálním segmentu okludované tepny vykazovali pacienti s regionálními poruchami kinetiky levé komory hodnoty odpovídající těžšímu stupni ischemie oproti těm bez segmentárních poruch kinetiky. Nicméně i ve skupině pacientů bez regionálních poruch kinetiky byly běžně zaznamenány hodnoty výrazně pod cut-off hranicí ($iFR \leq 0,89$) pro detekci ischemie (0,24 (0,18; 0,35) vs. 0,38 (0,28; 0,45), $p = 0,013$). V obou skupinách nemocných pak došlo k okamžitému efektu normalizace

Obř. 2. CTO ramus interventricularis anterior (RIA); vlevo nahoře a uprostřed chronický uzávěr RIA s epikardiálním kolaterálním plněním z ramus circumflexus (červené šipky); vpravo nahoře ventrikulogram se zachovanou kinetikou přední stěny levé komory a ejekční frakcí 53 %; dole snímky z magnetické rezonance potvrzující zachovanou kinetiku levé komory se subendokardiální ischemií v dané oblasti, vpravo dole pak absence syčení myokardu v LGE sekvenci – viabilní oblast přední stěny (modré šipky) – CTO indikované k intervenci



hodnot (tedy odstranění ischemických poměrů) bezprostředně po rekanalizačním zákroku (11).

Benefity revaskularizace chronických uzávěrů u pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční

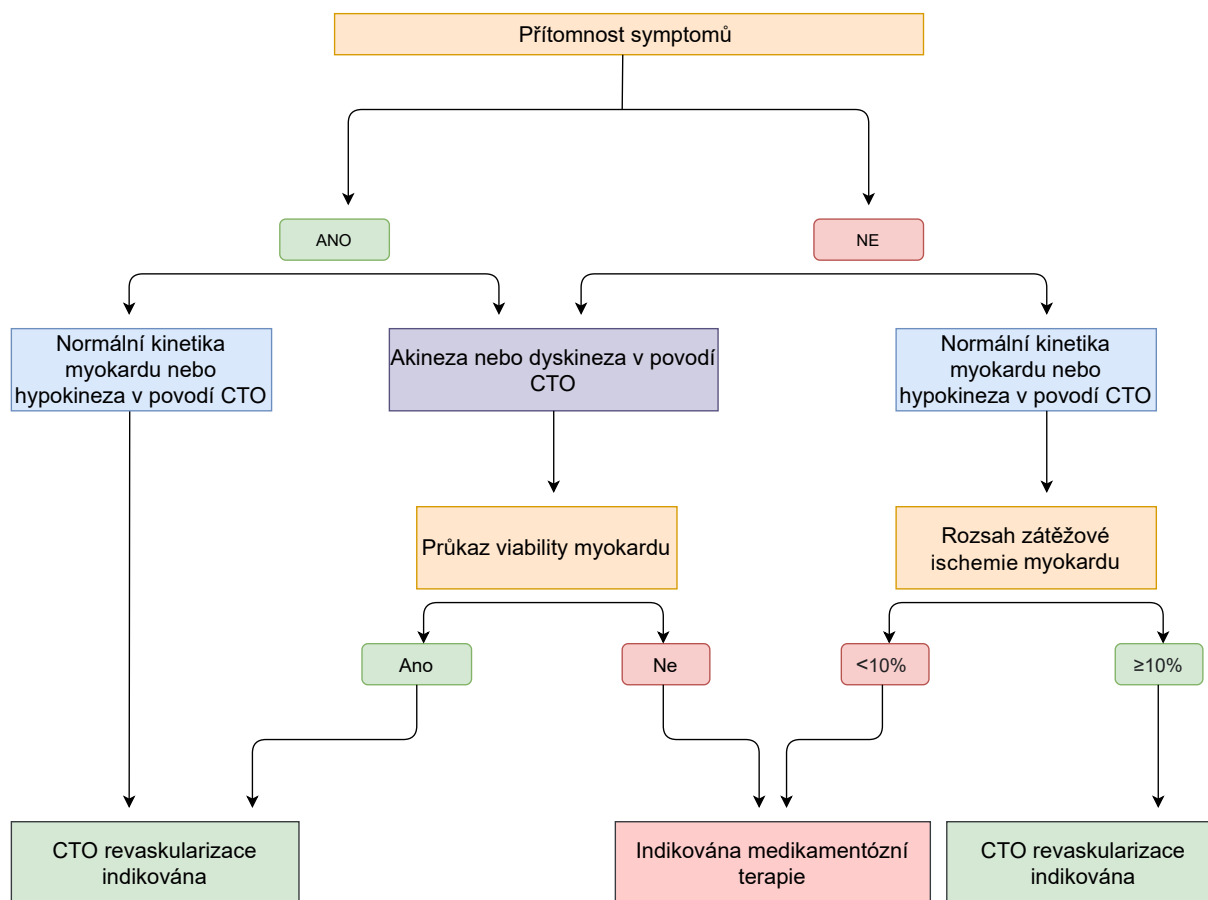
Jak bylo zmíněno, cílem perkutánní intervence CTO je snížení rozsahu ischemie myokardu, zlepšení funkční pracovní kapacity a kvality života. V tomto ohledu máme k dispozici data z několika randomizovaných studií. Studie EURO-CTO ukázala **zlepšení funkčních zátěžových parametrů, zlepšení kvality života i ústup anginy pectoris** v intervenční větvi (12). Studie IMPACTOR-CTO hodnotící pouze pacienty s uzávěrem pravé větvě tepny prokázala kromě zlepšení symptomů i jednoznačný **pokles rozsahu myokardiální ischemie** v hodnocení pomocí adenosinové zátěžové magnetické rezonance (13). Podobně jako ve studii DECISION-CTO (14) se však nepodařilo prokázat přímý vliv CTO intervence na **prognostické ukazatele**. To však není překvapivé, neboť většina PCI u pacientů s onemocněním jedné tepny je, s výjimkou prognosticky závažného poškození proximální části ramus interventricularis anterior, zaměřeno na zlepšení symptomů a kvality života (Tab. 1) (15, 23). I přesto, že randomizovaná data, která by potvrdovala přímý vliv CTO intervence na dlouhodobou prognózu, dosud chybějí, máme k dispozici celou řadu dat z mezinárodních multicentrických registrů (16–20), ze kterých lze pozorovat zřetelný trend ke zlepšení prognózy

po úspěšné PCI chronického uzávěru. Neméně důležité je však také narůstající množství důkazů, že dosažení kompletní revaskularizace zahrnující intervenci CTO vede ke **zlepšení systolické funkce levé komory** (21). Prediktorem významného zlepšení regionální i celkové systolické funkce levé komory je však přítomnost viabilního myokardu v okludované oblasti a bez jejího průkazu je přínos revaskularizace sporný (22).

Význam CTO u pacientů s akutním koronárním syndromem

Pacienti s akutním koronárním syndromem a přítomným CTO v neinfarktovém povodí vykazují zhoršenou krátkodobou i dlouhodobou prognózu ve srovnání s pacienty bez CTO, a to obdobně v případě STEMI i non-STEMI (24, 25). CTO neinfarktové tepny je přítomno přibližně u 10 % pacientů se STEMI. Vliv na zhoršenou prognózu těchto nemocných je zejména vyjádřen v případech, kdy je chronicky okludované povodí kolaterálně zásobeno akutně uzavřenou „infarktovou“ tepnou. Tento fenomén „dvojitý ohrožení“ je způsoben současnou ischemií ve dvou koronárních povodích, které jsou závislé na dostatečném průtoku infarktovou tepnou (26, 27). Na otázku vhodnosti rekanalizace CTO u pacientů s akutním srdečním infarktem se pokusila odpovědět randomizovaná nezaslepená studie EXPLORE, která hodnotila přežití pacienty se STEMI a současným CTO v jiném povodí. Po primární intervenci infarktové tepny byli pacienti randomizováni ke konzervativnímu postupu nebo intervenční léčbě. Studie neprokázala významný rozdíl

Graf 1. Vyšetřovací algoritmus u pacienta s CTO – indikace revaskularizace na základě symptomů, rozsahu ischemie a přítomnosti viability myokardu
Pozn.: převzato z Galassi AR et al., Eur Heart J 2016; 37(35): 2692–2700 (30)



v primárním sledovaném ukazateli, kterým byla systolická funkce levé komory po čtyřech měsících. V hodnocení studie je nicméně potřeba uvážit některé limity, kterými jsou například relativně nízká úspěšnost rekanalizačních zákroků (73 %), vyloučení pacientů v kardiogenním šoku, a chybějící testování subjektů na průkaz a rozsah myokardiální ischemie (28).

Symptomy, ischemie a viabilita – selekce vhodných kandidátů CTO intervence

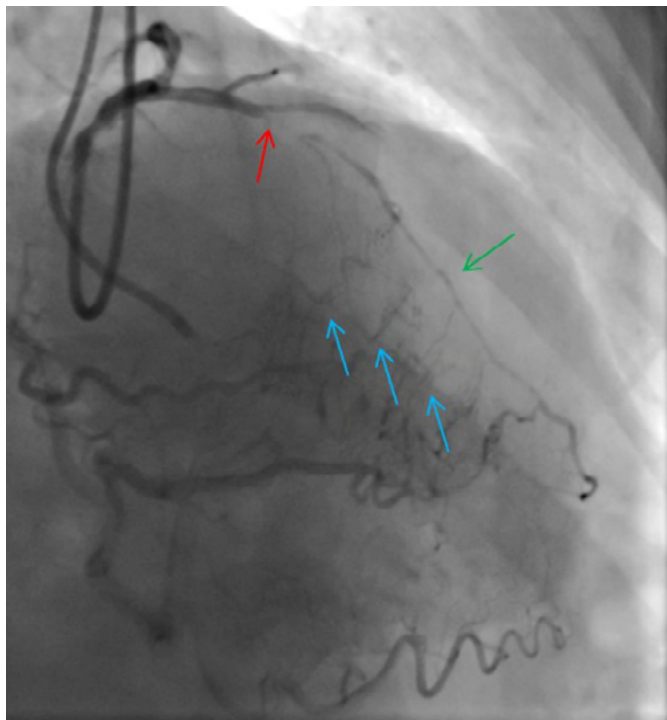
Indikace k revaskularizaci se u pacientů s přítomným CTO řídí obdobnými pravidly, jako v případě stabilní ischemické choroby srdeční obecně – tedy dle přítomných symptomů, rozsahu myokardiální ischemie a viability (Graf 1) (30). Pacienti s CTO mívají častěji atypické potíže, zpravidla dominuje dušnost či zhoršená fyzická výkonnost namísto typických projevů anginy pectoris (5). Při nejasném klinickém obraze je vhodné symptomy objektivizovat zátěžovým testem. Normální systolická funkce levé komory nebo přítomnost lokální hypokinezy bez přítomnosti akinetického okrsku myokardu ze své definice vylučuje aviability povodí. V tom případě se další došetření soustředí především na průkaz a rozsah myokardiální ischemie. Dle současných guidelines je CTO revaskularizace indikována i při absenci typických symptomů, pokud rozsah myokardiální ischemie postihuje více než 10 % masy myokardu levé komory (15). Toto doporučení je založeno na mnoha poznatcích z observačních studií, ve kterých lze pozorovat trend ke

zlepšené prognóze po úspěšné revaskularizaci u obecné populace pacientů s ischemickou chorobou srdeční a současně velkým rozsahem ischemie (Obr. 2) (29).

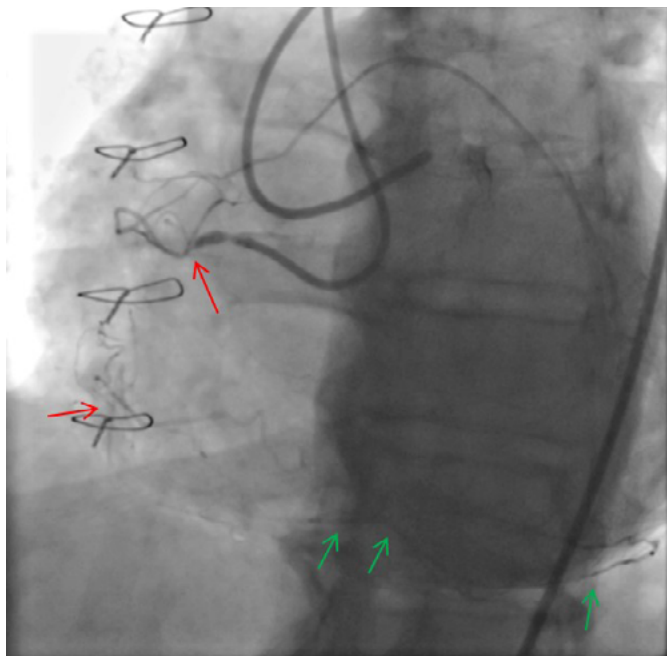
Naopak, v případě rozsáhlé lokální akinezy v okludované oblasti je došetření zaměřeno především na detekci viabilního myokardu. Bez přítomnosti významné masy viabilního myokardu nelze očekávat zlepšení systolické funkce levé komory a případná intervence v takovém případě není indikována (Obr. 1) (22). Predikce viability myokardu na základě angiograficky zobrazené přítomnosti kolaterálního řečiště a jeho kvality je často nepřesná a při indikaci případné intervence CTO je nutný průkaz viabilního povodí některou z neinvazivních zobrazovacích metod (30, 31).

V hodnocení zátěžové ischemie a viability myokardu lze využít **dobutaminové echokardiografie či metod nukleární medicíny** (SPECT – single photon emission computed tomography, PET – positron emission tomography) (32, 33), stále častěji se však v této oblasti využívá **zátěžová magnetická rezonance srdce** (CMR – cardiac magnetic resonance), která má excelentní prostorovou rozlišovací schopnost. Zároveň, na rozdíl od nukleárních metod, není CMR provázena přídatnou radiační zátěží a oproti dobutaminové echokardiografii má v hodnocení viability vyšší senzitivitu (34). Současně je magnetická rezonance považována za zlatý standard v hodnocení rozměrů a systolické funkce levé komory. V posledních letech se v hodnocení ischemie a viability uplatňuje zejména zobrazení s navozením farmakologické zátěže kontinuálním podáním

Obr. 3. CTO ramus interventricularis anterior (RIA) – uzávěr má délku pod 20 mm, je zřejmá proximální „cap“ uzávěru (červená šipka) a nejsou přítomny zjevné kalcifikace (J-CTO 0); distální a střední segment RIA (zelená šipka) se plní přes septální kolaterály z pravé věnčité tepny (modré šipky)



Obr. 4. CTO arteria coronaria dextra (ACD) – komplexní nález u pacienta s uzavřeným žilním bypassesem na distální segment ACD; velmi dlouhý uzávěr s přítomnými kalcifikacemi a tortuozitami v průběhu uzávěru (J-CTO 3); patrná proximální „cap“ uzávěru a náznak reziduálního lumen s následným dalším uzávěrem ve střední části tepny (červené šipky), distální segmenty se plní z kolaterál z levé věnčité tepny (zelené šipky)



adenosinu a následnou aplikací **gadoliniové kontrastní látky** (posouzení perfúze při prvním průchodu kontrastní látky a hodnocení viability pomocí analýzy pozdního syčení myokardu (LGE – late gadolinium enhancement)). Tato metoda umožňuje mimo jiné i přesnou kvantifikaci myokardiální perfúzní rezervy. Recentní monocentrická prospektivní studie demonstrovala, že úspěšná rekanalizace CTO u pacientů s pro-

Tab. 1. CTO PCI v recentních evropských a amerických guidelines

Guidelines	Třída doporučení	Třída důkazů	Doporučení
Evropské	Ila (má být zváženo)	B	Perkutánní realizace CTO má být zvážena u pacientů s očekávanou redukcí ischemie v daném povodí a/nebo očekávaným zlepšením symptomů
	IIb (může být zváženo)	C	Retrográdní rekanalizace má být zvážena po neúspěšném antegrádním postupu, případně i jako primární strategie u vybraných pacientů
Americké	Ila (má být zváženo)	B	PCI chronického uzávěru je opodstatněná u pacientů se správnou klinickou indikací a při vhodné anatomii, pokud je prováděna zkušeným operátorem

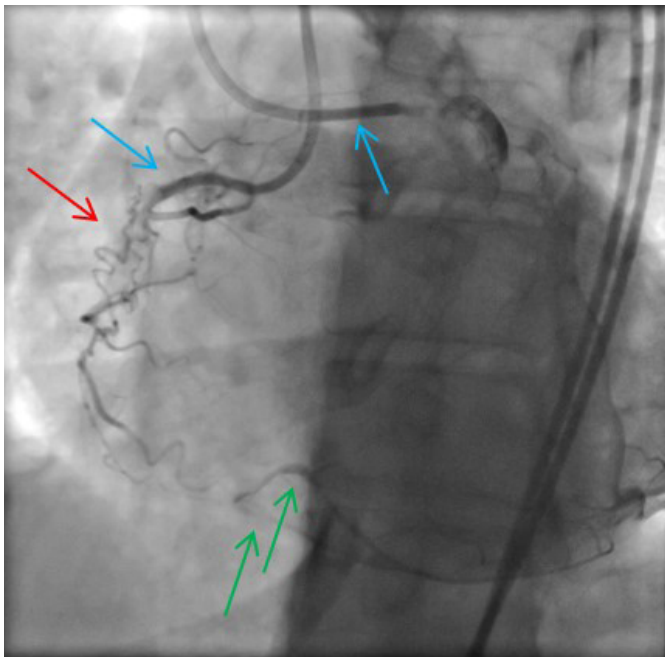
kázanou významnou zátěžovou ischemií a zachovanou viabilitou při CMR vedla k normalizaci myokardiální perfúze, signifikantnímu zlepšení systolické funkce a poklesu enddiastolického rozměru levé komory po třech měsících (35). Tyto nálezy později prokázala i výše zmíněná randomizovaná studie IMPACTOR-CTO, která se zaměřila pouze na pacienty s chronickým uzávěrem pravé věnčité tepny a jinak nevýznamným koronárním nálezem. Pomocí zátěžové magnetické rezonance se zde rovněž podařilo prokázat normalizaci myokardiální perfúze korelující s ústupem symptomů při kontrolní vyšetření po 12 měsících (13). Alternativní vyšetřovací metodou je **CMR s kontinuálním podáním dobutaminu**, a to ve vysoké dávce k hodnocení ischemie a v nízké dávce k hodnocení viability (36). Významný vhléd do problematiky optimální selekce a indikace intervence u pacientů s CTO s použitím adenosinové či dobutaminové magnetické rezonance by měla přinést právě probíhající studie CARISMA-CTO (37).

Přehled základních technik rekanalizace CTO, princip hybridního algoritmu

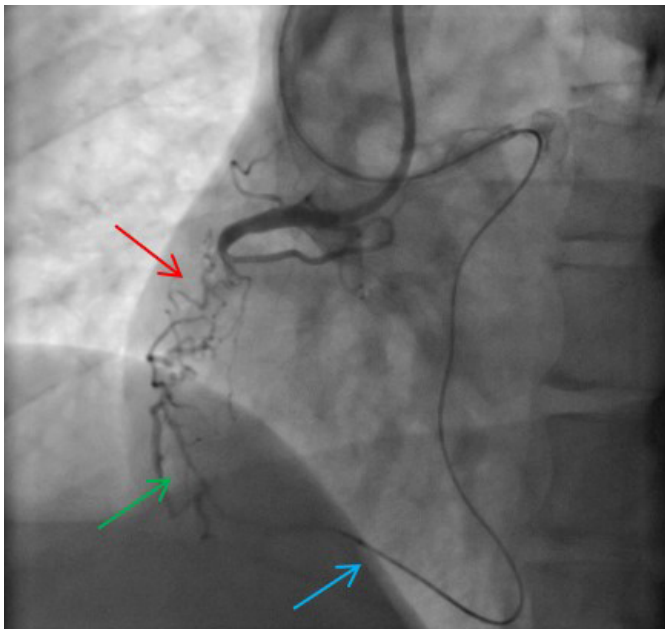
Obecné klinické **indikace k revaskularizaci** jsou v případě PCI doplněny o **skórovací systémy** hodnotící obtížnost a tedy i pravděpodobnost úspěchu případné intervence. Nejčastěji používaným skórovacím systémem je J-CTO, který vychází z japonského multicentrického registru (Japanese Multicenter CTO registry) (20). Skóre zahrnuje pět nezávislých atributů **obtížnosti léze** (nejasný charakter proximálního konce uzávěru – „cap“, délka uzávěru nad 20 mm, přítomnost kalcifikací, přítomný ohyb v okludovaném segmentu tepny a opakovaný pokus o rekanalizaci) a dle jejich přítomnosti je pak CTO léze hodnocena na škále od 0–5 bodů jako snadná (0 bodů) (Obr. 3), středně obtížná (1 bod), obtížná (2 body) a velmi obtížná (3 a více bodů) (Obr. 4).

Techniky katetrizační rekanalizace prodělaly v posledních dvou dekádách dramatický vývoj a úspěšnost PCI chronických uzávěrů se v rukou zkušených operátérů dostala na úroveň 90 % při současném snížení frekvence závažných komplikací pod 3 % (31). Toto bylo umožněno mimo jiné i zásadním technologickým vývojem v oblasti speciálních rekanalizačních vodičů, mikrokatétrů, zaváděcích katétrů a jejich extenzí a v neposlední řadě intravaskulárních zobrazovacích metod (v případě CTO intervencí se jedná majoritně o intravaskulární

Obr. 5. Vizualizace okludované pravé věnčité tepny (ACD) duálním nástřikem zaváděcími katétry v ústích obou věnčitých tepen (modré šipky); oblast chronického uzávěru ACD s přemostujícími (tzv. „bridging“) kolaterálami (červená šipka); kolaterálně plněné periferní segmenty ACD, ramus interventricularis posterior (RIVP) a ramus posterolateralis dexter (RPLD) (zelené šipky)

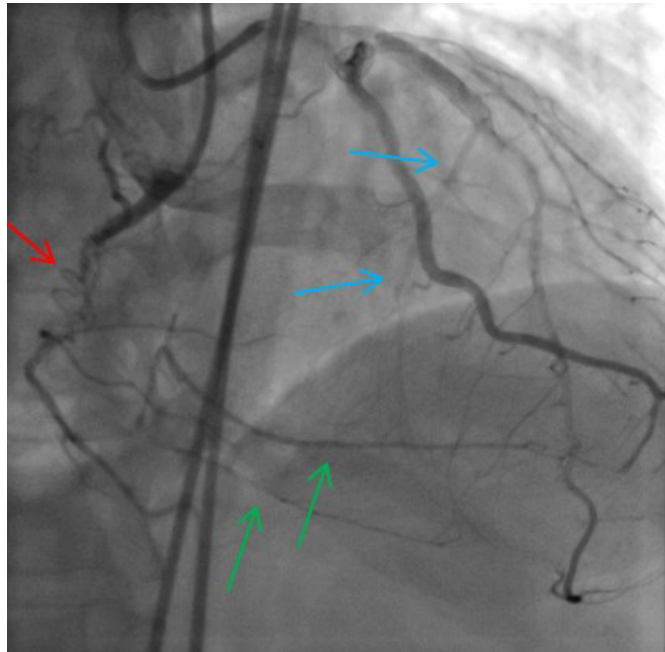


Obr. 7. Oblast chronického uzávěru ACD s přemostujícími (tzv. „bridging“) kolaterálami (červená šipka); mikrokatétr retrográdně zavedený přes septální kolaterálu do distální části ACD (modrá šipka); nástřik kontrastní látky přes mikrokatétr umožňující vizualizaci distální části ACD (zelená šipka)

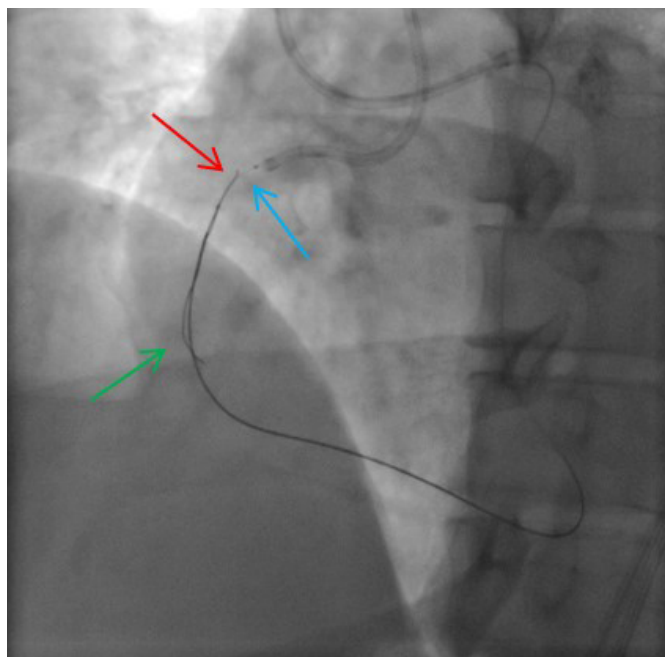


ultrazvuk (IVUS)). Při intervenci je zpravidla využíván tzv. duální přístup se zavedením dvou vodičích katétrů do ústí obou věnčitých tepen a to nejčastěji radiální a femorální cestou, případně bifemorálně či biradiálně. Intubace ústí obou věnčitých tepen umožňuje jednak současné zobrazení progradního i retrogradního plnění tepny (tzv. „duální nástřik“), současně také nabízí možnost retrogradního postupu při samotné intervenci. V principu existují čtyři základní způsoby rekanalizace tepny. Lze postupovat tzv. **antegrádně**, tedy ve směru toku

Obr. 6. Duální nástřik; oblast chronického uzávěru ACD s přemostujícími (tzv. „bridging“) kolaterálami (červená šipka); kolaterálně plněné periferní segmenty ACD, ramus interventricularis posterior (RIVP) a ramus posterolateralis dexter (RPLD) (zelené šipky); septální kolaterály z RIA k RIVP (modré šipky)



Obr. 8. Antegrádně zavedený vodič do oblasti uzávěru (zelená šipka); antegrádně zavedený balonkový katétr (modrá šipka); retrográdně zavedený rekanalizační vodič, který po desuflaci balonkového katétru proniká do lumen v proximální části ACD

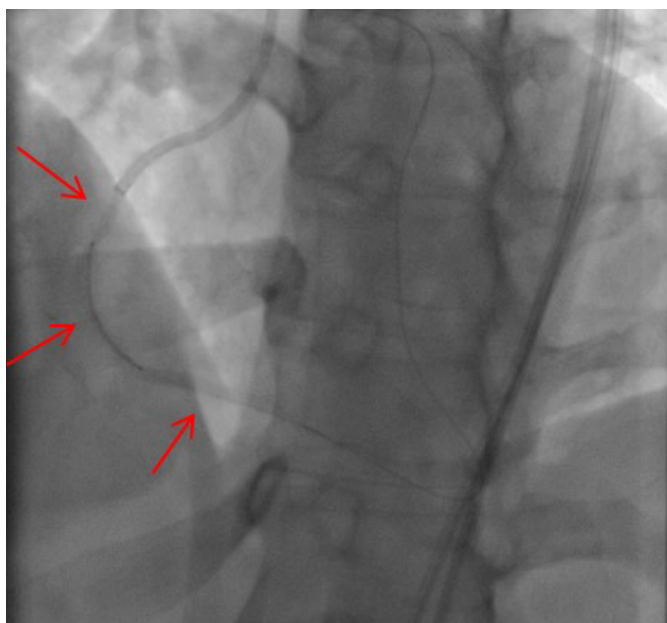


krve okludovanou tepnou, nebo naopak **retrográdně** přes kolaterální řečiště s následným průchodem uzávěrem z distální do proximální části artérie. Antegrádní přístup bývá využíván ve více než ¾ případů, retrogradní výkony jsou zpravidla rezervovány pro komplexnější anatomie (38, 39). Při retrogradním postupu jsou jednoznačně preferovány kolaterály septální. Průchod epikardiálními kolaterálami je také možný, nicméně jejich využití by mělo být vždy zvažováno jako rezervní strategie při selhání ostatních postupů a jen velmi zkušenými

Obr. 9. Retrográdně zavedený prodloužený „externalizační“ vodič cestou septální kolaterály z levé do pravé věnčité tepny, kontrastní konec vodiče již vyveden do zaváděcího katétru v pravé věnčité tepně



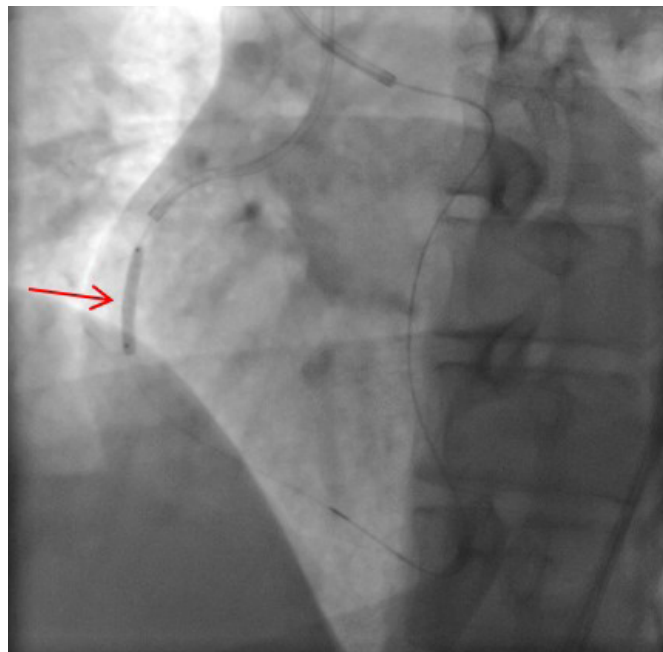
Obr. 11. Implantace lékového koronárního stentu do střední části pravé věnčité tepny, šipky ukazují pozici tří postupně implantovaných stentů



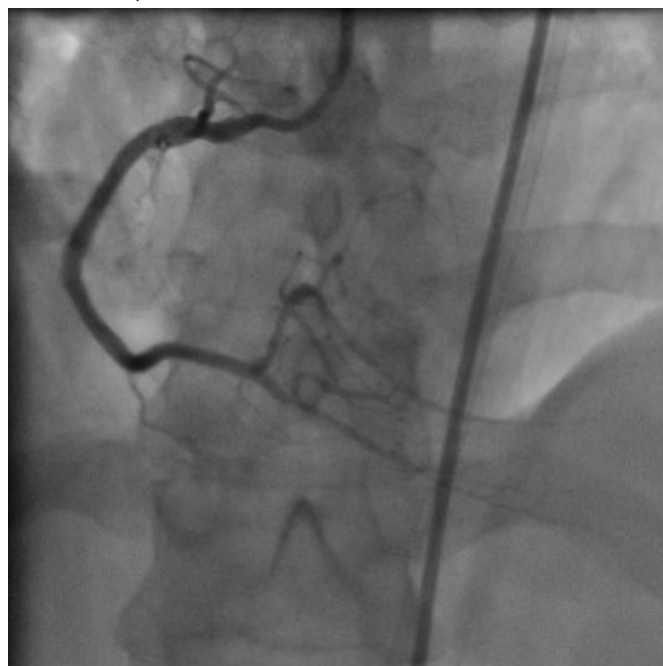
operatéry, neboť je spojena s vyšší četností komplikací, a to zejména s rizikem perikardiální tamponády (40).

V současnosti je využíván koncept tzv. „hybridního algoritmu“ (41), který byl poprvé představen v roce 2012 a který je založen na zevrubné analýze charakteru uzávěru na základě čtyř hlavních anatomických charakteristik (1. charakter proximální „cap“ uzávěru, 2. délka léze, 3. kvalita distálního segmentu tepny za uzávěrem a 4. přítomnost „intervenčních kolaterál“) s následným stanovením preferované primární, sekundární, případně terciární rekanalizační strategie. Vzhledem k takto přesně stanovenému plánu je možné jednotlivé postupy poměrně rychle střídat a tato strategie se ukazuje jako vysoce efektivní. Perkutánní intervence CTO lézí jsou

Obr. 10. Antegrádně zavedený a insuflovaný predilatační balónkový katétr v místě původního uzávěru



Obr. 12. Finální výsledek po implantaci a následné vysokotlaké postdilataci tří lékových stentů



oproti non-CTO PCI provázeny větší radiační zátěží a vyšší průměrnou spotřebou kontrastní látky a její indikace tak musí být vždy pečlivě a individuálně zvážena. Při správném provedení a dodržení doporučených postupů se nicméně jedná o bezpečnou a efektivní proceduru s nepochybným klinickým benefitem pro značnou skupinu nemocných. Četnost elektivních komplexních CTO intervencí se ve vysoce specializovaných centrech pohybuje mezi 5–10 % z celkového počtu provedených PCI. Pacienti po úspěšné intervenci s implantací lékových stentů (drug eluting stent – DES) užívají standardní duální protidestičkovou léčbu. Neexistují jednoznačná „CTO specifická“ doporučení ohledně délky jejího trvání, nicméně s ohledem na komplexitu léze, délku stentovaného úseku

a zejména při využití technik spojených s disekcí a reentry tepny je obvykle doporučováno její ponechání v délce minimálně 12 měsíců, případně i déle. Doporučení se však stanovují případ od případu po pečlivém individuálním zvážení trombotického a krvácivého rizika u konkrétního pacienta.

Ukázka z praxe – retrogradní rekanalizace pravé věnčité tepny

Jako příklad úspěšného rekanalizačního zákroku uvádíme kazuistiku retrogradní rekanalizace arteria coronaria dextra (ACD) technikou reverse-CART (controlled antegrade-retrograde tracking) u 34letého muže, kuřáka s hypertenzí, hyperlipidemií a rodinnou anamnézou kardiovaskulárního onemocnění. CTO pravé věnčité tepny byla vedlejším zjištěním při urgentní katetrizaci pro akutní srdeční infarkt bez ST-elevací v oblasti přední stěny srdeční a po ošetření kritické léze RIA pomocí PCI s implantací lékové stentu byl indikován elektivní katetrizační zákrok v povodí ACD v odstupu tří měsíců. Na obrázcích 5 a 6 je patrný „duální nástřik“ obou koronárních tepen zaváděcími katétry uloženými v ústích pravé a levé věnčité tepny. Zaváděcím katétre v levé věnčité tepně bylo proniknuto koronárním rekanalizačním vodičem a tenkým mikrokatétre cestou ramus interventricularis anterior do septální kolaterály a touto cestou dále do ramus interventricularis posterior pravé věnčité tepny (Obr. 7). Po průniku do místa uzávěru

v pravé věnčité tepně byl druhý koronární rekanalizační vodič zaveden také antegrádně cestou vodičového katétru v pravé věnčité tepně. Po antegrádně zavedeném vodiči byl do místa uzávěru dále dopraven balonkový katétr, který po jeho insuflaci a následně desuflaci (Obr. 8) umožnil retrogradně zavedenému vodiči proniknout uzávěrem do lumen proximální části pravé věnčité tepny. Dále byl tímto retrogradně zavedeným vodičem nasondován zaváděcí katétr v pravé věnčité tepně, což po výměně vodiče za speciální dlouhý vodič o délce 330 centimetrů umožnilo takto retrogradně zavedený vodič přes zaváděcí katétr v ústí levé věnčité tepny vyvést katétre v ústí pravé věnčité tepny (tzv. „externalizace vodiče“) (Obr. 9). Další postup již probíhá standardní progradní cestou a po důsledné predilataci léze dalšími balonkovými katétry (Obr. 10) byly postupně implantovány tři lékové stenty s jejich následnou vysokotlakou postdilatací a dosažením optimálního výsledku PCI (Obr. 11 a 12).

Závěr

Chronické uzávěry věnčitých tepen jsou v populaci pacientů s ischemickou chorobou srdeční častým nálezem a perkutánní koronární intervence ve specializovaných centrech je efektivní, bezpečnou a stále častěji indikovanou léčebnou metodou vedoucí k odstranění myokardiální ischemie, zlepšení kvality života a potenciálně ke zlepšení prognózy nemocných.

LITERATURA

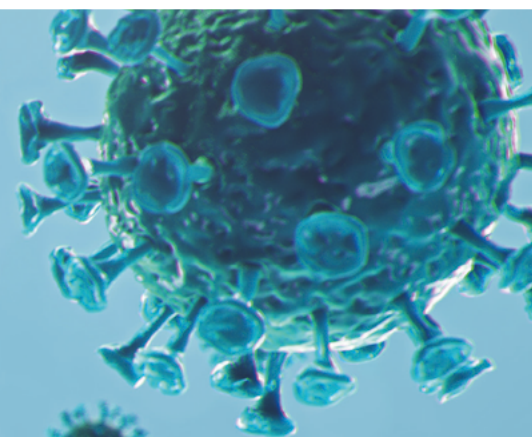
- Azzalini L, Lolicoeur EM, Pighi M et al. Epidemiology, Management Strategies, and Outcomes of Patients With Chronic Total Coronary Occlusion. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1128–35.
- Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(11): 991–997. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.007.
- Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JP et al. Chronic total occlusions in Sweden—a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) [published correction appears in *PLoS One*. 2014; 9(10): e112370. Hoebers, Loes [corrected to Hoebers, Loes PJ]. *PLoS One*. 2014; 9(8): e103850. Published 2014 Aug 12. doi:10.1371/journal.pone.0103850.
- Habib GB, Heibig J, Forman SA et al. Influence of coronary collateral vessels on myocardial infarct size in humans. Results of phase I thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. The TIMI Investigators. *Circulation*. 1991; 83(3): 739–746. doi:10.1161/01.cir.83.3.739.
- Tomasello SD, Boukhris M, Giubilato S et al. Management strategies in patients affected by chronic total occlusions: results from the Italian Registry of Chronic Total Occlusions. *Eur Heart J*. 2015; 36(45): 3189–3198. doi:10.1093/eurheartj/ehv450.
- Stuijzand WJ, Driessen RS, Rajmakers PG et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(9): 1025–1033. doi:10.1093/ehjci/jew188.
- Strauss BH, Shuvy M, Wijesundera HC. Revascularization of chronic total occlusions: time to reconsider?. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(12): 1281–1289. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1181.
- Cetin M, Zencir C, Cakici M et al. Effect of a successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion on parameters of ventricular repolarization. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(8): 705–712. doi:10.1097/MCA.000000000000138.
- Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I et al. Impact of Chronic Total Coronary Occlusion on Recurrence of Ventricular Arrhythmias in Ischemic Secondary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillator Recipients (VACTO Secondary Study): Insights From Coronary Angiogram and Electrogram Analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017; 10(9): 879–888. doi:10.1016/j.jcin.2017.02.008.
- Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic zone. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 83: 9–16.
- Kayaert P, Coeman M, Drieghe B et al. iFR uncovers profound but mostly reversible ischemia in CTOs and helps to optimize PCI results [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;10.1002/ccd.29072. doi:10.1002/ccd.29072.
- Werner GS, Martin-Yuste V, Hildick-Smith D, et al. A randomized multicentre trial to compare revascularization with optimal medical therapy for the treatment of chronic total coronary occlusions. *Eur Heart J*. 2018; 39(26): 2484–2493. doi:10.1093/eurheartj/ehy220
- Obedinskiy AA, Kretov EI, Boukhris M et al. The IMPACTOR-CTO Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018; 11(13): 1309–1311. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.017.
- Brilakis ES, Mashayekhi K, Burke MN. How DECISION-CTO Can Help Guide the Decision to Perform Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2019; 139(14): 1684–1687.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019; 14(14): 1435–1534. doi:10.4244/EIJY19M01_01.
- Alaswad K, Menon RV, Christopoulos G et al. Transradial approach for coronary chronic total occlusion interventions: Insights from a contemporary multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(7): 1123–1129. doi:10.1002/ccd.25827.
- Muramatsu T, Tsuchikane E, Oikawa Y et al. Incidence and impact on midterm outcome of controlled subintimal tracking in patients with successful recanalisation of chronic total occlusions: J-PROCTOR registry. *EuroIntervention*. 2014; 10(6): 681–688.
- Claessen BE, Dangas GD, Godino C et al. Impact of target vessel on long-term survival after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013; 82(1): 76–82. doi:10.1002/ccd.24579.
- Galassi AR, Sianos G, Werner GS, et al. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe: Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(22): 2388–2400.
- Morino Y, Kimura T, Hayashi Y et al. In-hospital outcomes of contemporary percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion insights from the J-CTO Registry (Multicenter CTO Registry in Japan). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(2):143–151. doi:10.1016/j.jcin.2009.10.029.
- Megaly M, Saad M, Tajti P et al. Meta-analysis of the impact of successful chronic total occlusion percutaneous coronary intervention on left ventricular systolic function and reverse remodeling. *J Interv Cardiol*. 2018; 31(5): 562–571. doi:10.1111/joic.12538.
- Stuijzand WJ, Biesbroek PS, Rajmakers PG et al. Effects of successful percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on myocardial perfusion and left ventricular function. *EuroIntervention*. 2017; 13(3): 345–354. doi:10.4244/EIJ-D-16-01014.
- Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 13;]. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69(17): 2212–2241. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.001.
- Claessen BE, Dangas GD, Weisz G, et al. Prognostic impact of a chronic total occlusion in a non-infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: 3-year results from the HORIZONS-AMI trial. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 768–775. doi:10.1093/eurheartj/ehr471.

25. Gierlotka M, Tajstra M, Gašior M et al. Impact of chronic total occlusion artery on 12-month mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention (from the PL-ACS Registry). *Int J Cardiol.* 2013; 168(1): 250–254. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.086.
26. Watanabe H, Morimoto T, Shiomi H et al. Chronic total occlusion in a non-infarct-related artery is closely associated with increased five-year mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (from the CREDO-Kyoto AML registry). *EuroIntervention.* 2017; 12(15): e1874–e1882. doi:10.4244/EIJ-D-15–00421.
27. Fujii T, Sakai K, Nakano M et al. Impact of the origin of the collateral feeding donor artery on short-term mortality in ST-elevation myocardial infarction with comorbid chronic total occlusion. *Int J Cardiol.* 2016; 218: 158–163. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.023.
28. Henriques JP, Hoehbers LP, Råmunddal T et al. Percutaneous Intervention for Concurrent Chronic Total Occlusions in Patients With STEMI: The EXPLORE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(15): 1622–1632. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.744.
29. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003; 107(23): 2900–2907. doi:10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
30. Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. *Eur Heart J.* 2016;37(35):2692–2700. doi:10.1093/eurheartj/ehv391.
31. Galassi AR, Werner GS, Boukhris M et al. Percutaneous recanalisation of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO Club. *EuroIntervention.* 2019; 15(2): 198–208. doi:10.4244/EIJ-D-18–00826.
32. Schumacher SP, Kockx M, Stuijzand WJ et al. Ischaemic burden and changes in absolute myocardial perfusion after chronic total occlusion percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2020; 16(6): e462–e471. Published 2020 Aug 7. doi:10.4244/EIJ-D-19–00631.
33. Galassi AR, Werner GS, Tomasello SD et al. Prognostic value of exercise myocardial scintigraphy in patients with coronary chronic total occlusions. *J Interv Cardiol.* 2010; 23(2): 139–148. doi:10.1111/j.1540–8183.2010.00527.
34. Löffler AI, Kramer CM. Myocardial Viability Testing to Guide Coronary Revascularization. *Interv Cardiol Clin.* 2018; 7(3): 355–365. doi:10.1016/j.iccl.2018.03.005.
35. Bucciarelli-Ducci C, Auger D, Di Mario C et al. CMR Guidance for Recanalization of Coronary Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9(5): 547–556. doi:10.1016/j.jcmg.2015.10.025.
36. Gerbay A, Youssef E, Vola M et al. Prediction of recovery after revascularization in chronic Coronary Total Occlusion (CTO) patients. Adenosine or low-dose dobutamine stress with LGE CMR: which is the best combination? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17(Suppl 1): P114. Published 2015 Feb 3. doi:10.1186/1532–429X-17-S1-P114.
37. Pica S, Di Giovine G, Bollati M et al. Cardiac magnetic resonance for ischaemia and viability detection. Guiding patient selection to revascularization in coronary chronic total occlusions: The CARISMA_CTO study design. *Int J Cardiol.* 2018; 272: 356–362. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.061.
38. Okamura A, Yamane M, Muto M et al. Complications during retrograde approach for chronic coronary total occlusion: Sub-analysis of Japanese multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 88(1): 7–14. doi:10.1002/ccd.26317.
39. Galassi AR, Sianos G, Werner GS et al. Retrograde Recanalization of Chronic Total Occlusions in Europe: Procedural, In-Hospital, and Long-Term Outcomes From the Multicenter ERCTO Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(22): 2388–2400. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.566.
40. Mashayekhi K, Behnes M, Akin I, Kaiser T, Neuser H. Novel retrograde approach for percutaneous treatment of chronic total occlusions of the right coronary artery using ipsilateral collateral connections: a European centre experience. *EuroIntervention.* 2016;11(11):e1231–e1236. doi:10.4244/EIJV11111A244.
41. Brilakis ES, Grantham JA, Rinfret S et al. A percutaneous treatment algorithm for crossing coronary chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012; 5(4): 367–379. doi:10.1016/j.jcin.2012.02.006.

Recenzované články na téma **COVID-19**,

→
které vycházejí v našich odborných časopisech,
najdete v plném znění na
www.solen-covid.cz

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 trombo profylaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ



Pancytopenie jako hlavní projev nákazy lidským virem imunodeficiency ve stadiu AIDS

Pavel Polák^{1,2,3,4}, Leoš Křen^{2,4,5}, Jana Lindušková⁶, Andrea Pavlíková⁷, Michael Doubek^{3,4}, Markéta Šejnohová³, Miroslav Penka^{1,2,3,4}

¹Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Brno

²Katedra laboratorních metod, Fakultní nemocnice Brno

³Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

⁴Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

⁵Ústav patologie, Fakultní nemocnice Brno

⁶Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie, Fakultní nemocnice Brno

⁷Národní referenční laboratoř pro HIV/AIDS, Státní zdravotní ústav, Praha

Autoři předkládají kazuistiku 59leté ženy došetřované pro recentně zjištěnou pancytopenii během hospitalizace pro oboustrannou intersticiální pneumonii bez zjištěného vyvolávajícího agens. Současně byly přítomny systémové symptomy nechutenství a váhový úbytek. Primární hematologické onemocnění bylo vyloučeno. Poměrně překvapivý byl pozitivní sérologický screening na HIV-1,2. Absolutní počet CD4+ lymfocytů byl 8/μl. Prokázaná nákaza lidským virem imunodeficiency (HIV) byla tedy již ve stadiu AIDS a prodělanou intersticiální pneumonii nutno zpětně hodnotit jako onemocnění indikativní pro AIDS.

Klíčová slova: pancytopenie, HIV, intersticiální pneumonie.

Pancytopenia as the main manifestation of human immunodeficiency virus infection in the AIDS stage

The authors present a case report of 59-years-old woman examined for pancytopenia recently diagnosed during hospitalization for bilateral interstitial pneumonia without any confirmed etiological agents. Concomitantly, some systemic symptoms like lack of appetite and weight loss were present. Primary hematological disease was ruled out. Positivity of serological screening for HIV-1,2 was rather surprising. Absolute count of CD4+ lymphocytes was 8/μl. Thus, HIV infection was already in stage of AIDS and retrospectively, the interstitial pneumonia has to be judged as AIDS-indicative illness.

Key words: pancytopenia, HIV, interstitial pneumonia.

Úvod

Onemocnění způsobené lidským virem imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus, HIV) má velice pestré klinické i laboratorní projevy, jejichž hlavním společným jmenovatelem je postupný úbytek až absolutní deplece T-lymfocytů nesoucích povrchový znak CD4. V pokročilé fázi onemocnění se rozvíjí syndrom získané imunitní nedostatečnosti – AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), pro nějž jsou typické infekce způsobené oportunními patogeny a jež se mohou projevit jako orofaryngeální kandidóza, pneumonie způsobené

Pneumocystis jiroveci, encefalitida způsobená *Toxoplasma gondii* či recidivující herpetické a cytomegalovirové infekce a infekce způsobené mykobakteriemi (i atypickými). Mezi tzv. onemocnění indikativní pro AIDS dále patří mj. recidivující salmonelová sepe, Kaposiho sarkom, recidivující pneumonie během jednoho roku, karcinom děložního čípku a některá lymfoproliferativní onemocnění, jako je např. Burkittův lymfom a anaplastický velkobuněčný lymfom. Ve stadiu AIDS je pravidelně zaznamenán i tzv. syndrom chátrání (waisting syndrom) s pokročilou kachexií, jenž bývá doprovázen i zvýšenou tělesnou teplotou a nočním

Tab. 1. Vybrané laboratorní parametry v době těsně před stanovením diagnózy HIV

	Duben 2020	3. 6. 2020	Referenční rozmezí
Hemoglobin (g/l)	108,0	99,0	120,0–160,0
Hematokrit	0,323	0,28	0,35–0,46
Erytrocyty ($\times 10^{12}/l$)	3,71	3,27	3,8–5,2
Retikulyocyty (%)	--	1,38	0,5–2,5
Leukocyty ($\times 10^9/l$)	3,3	2,75	4,0–10,0
Neutrofilly ($\times 10^9/l$)	4,69	1,32	2,0–7,0
Lymfocyty ($\times 10^9/l$)	0,99	0,91	0,8–4,0
CD4+ lymfocyty ($\times 10^9/l$)	--	0,08	0,6–2,2
CD4+/CD8+	--	0,1	1,5–2,5
Trombocyty ($\times 10^9/l$)	148	125	150,0–400,0
ALT ($\mu\text{kat}/l$)	0,72	0,47	0,1–0,6
AST ($\mu\text{kat}/l$)	0,73	0,69	0,1–0,6
Ferritin ($\mu\text{mol}/l$)	--	600,0	13,0–150,0
Vitamin B12 (pmol/l)	--	656,0	145,0–569,0
Folát (nmol/l)	--	15,9	8,8–60,8
IgM (g/l)	--	2,9	0,4–2,3
IgA (g/l)	--	11,3	0,7–0,4
$\beta 2$ -mikroglobulin (mg/l)	--	5,4	0,61–2,37

pocením (1). Laboratorně mohou být přítomny četné abnormality, především v periferním krevním obraze – typicky bývá anémie, leukopenie s absolutní lymfocytopenií, případně i trombocytopenie (2). V následující kazuistice autoři prezentují nově diagnostikovanou nákazu HIV na základě široké diferenciální diagnostiky pancytopenie.

Popis případu

Žena ve věku 59 let, původem z Ukrajiny, v posledních třech letech žijící a řádně zaměstnaná v ČR, byla akutně vyšetřena na hematologické ambulanci Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno dne začátkem června 2020 pro progredující dušnost, únavu a pancytopenii v periferním krevním obraze (Tabulka 1). Počátkem dubna téhož roku, čili před necelými dvěma měsíci, byla 11 dnů hospitalizována pro oboustrannou intersticiální pneumonii bez zjištěného vyvolávajícího agens. Za této hospitalizace bylo provedeno vyšetření hrudníku CT angiografií s nálezem oboustranných plicních opacit charakteru mléčného skla. Empiricky, ale s efektem, byla léčena kombinací azithromycinu a hydroxychlorochinu. Od propuštění z nemocnice pocítovala pacientka nechutenství, které bylo doprovázeno nevýznamným váhovým úbytkem. Na cílený dotaz negovala pacientka zvýšenou tělesnou teplotu, noční pocení i krvácivé projevy. S výjimkou benigního polohového vertiga neměla pacientka žádné interní komorbidity. V minulosti podstoupila appendektomii a hysterektomii pro leiomyom (na Ukrajině), nikdy nedostala transfuzní přípravky ani krevní deriváty, veškerý abúzus negovala, měla 2 zdravé děti, sama byla rozvedená, poslední pohlavní styk udávala před více než 6 lety a nepovažovala jej za rizikový. Dlouhodobě užívala kyselinu acetylsalicylovou v dávce 100 mg/den a betahistin v dávce 16 mg dvakrát denně. Z dostupných starších laboratorních nálezů byla před dvěma lety nápadná snížená koncentrace vitamínu B12 v séru (158,0 pmol/l) a mírná normocytární normochromní anémie s hemoglobinem 113,0 g/l. Objektivně byla astenického habitu (tělesná hmotnost 56 kg, výška 156 cm, body mass index BMI 23,0 kg/m²), afebrilní, bledého koloritu kůže bez patologických eflorescencí

a bez krvácivých projevů, bez hmatné periferní lymfadenopatie, bez hepato- či splenomegalie, bez klinických známek ascitu, bez přesvědčivých klinických známek chronické sideropenie. Vyšetřené koagulační parametry byly v normě (protrombinový test, PT-R, aktivovaný parciální tromboplastinový test, APTT-R, fibrinogenemie a aktivita antitrombinu). Vyšetření imunofixace séra prokázalo stopu monoklonálního imunoglobulinu ve třídě IgM kappa na polyklonálním pozadí, výrazně zvýšena byla koncentrace IgA. Hodnoty tyreostimulačního hormonu a fT4 byly v normě. Screening protilátek proti parietálním buňkám žaludeční sliznice a proti tkáňové transglutamináze byl negativní. V mikroskopickém diferenciálním rozpočtu byla izolovaně zachycena jen mírná relativní monocytóza 14,8 %. V průtokové cytometrii periferní krve byl výrazně snížený poměr CD4+/CD8+ lymfocytů (0,1; norma 1,5–2,5), což odpovídalo absolutnímu počtu CD4 lymfocytů 8/ μl – výsledek byl však dostupný až s několikadenní časovou prodlevou. Vybrané laboratorní parametry uvádí Tabulka č. 1. Pro pancytopenii nejasné etiologie bylo indikováno vyšetření kostní dřeně. Při cytomorfoloickém hodnocení myelogramu byla normálně zastoupena granulopoéza, mírně redukovaná normoblastická erytropoéza a výrazně redukovaná megakaryopoéza – ve všech řadách bez dysplastických rysů; zastoupení lymfocytů bylo početně v normě s ojedinělou přítomností morfologicky abnormálních mladších forem, plazmocyty nebyly zmnoženy a byly ojediněle mírně abnormální; mírně zmnoženo bylo zásobní železo tak, jak to bývá u anémie chronických onemocnění. Histopatologicky byla zachycena normocelulární kostní dřeň s fyziologickým poměrem myelopoéza: erytropoéza, bez atypií lymforetikula, beze známek akumulace retikulinových vláken či stromálního železa. Cytogenetické vyšetření aspirátu kostní dřeně neprokázalo patologii. Sérologický screening virových hepatitid A, B, C byl negativní. Naopak sérologické vyšetření HIV-1,2 vykazovalo silnou reaktivitu – nález byl potvrzen Národní referenční laboratoří pro HIV/AIDS Státního zdravotního ústavu v Praze, čímž byla definitivně potvrzena nákaza HIV. Krátce po předání do další specializované infektologické péče došlo k rozvoji těžké bilaterální pneumocystové pneumonie s nutností prodloužené hospitalizace na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno.

Diskuze

Dle zprávy Státního zdravotního ústavu (SZÚ) bylo za rok 2019 v ČR diagnostikováno 222 nových případů HIV/AIDS, z toho jen 29 případů tvořily ženy, přibližně třetinu všech případů však tvořili cizinci, nejčastěji byla nákaza diagnostikována v asymptomatickém stadiu (3). Nejhorší epidemiologická situace je dle údajů Evropského centra pro kontrolu nemocí (European Center for Disease Control, ECDC) za rok 2018 v Rusku (59 nově diagnostikovaných případů HIV na 100 000 obyvatel) a na Ukrajině (37,3/100 000), byť se i v těchto zemích povedlo v posledních letech situaci relativně stabilizovat (4).

Stanovení diagnózy HIV/AIDS bylo v tomto případě zčásti náhodné, a navzdory jistým anamnestickým indiciím i překvapivé. Vzhledem k původu pacientky a mírně zvýšené aktivitě aminotransferáz v séru bylo pomýšleno především na možnost dosud nepoznané chronické virové hepatitidy B či C. Pro možnost chronické jaterní léze rovněž nepřímo svědčila i hyperferritinemie a současně mírně zvýšená koncentrace

vitaminu B12 v séru (5). V době prvního kontaktu s pacientkou však nebyl k dispozici žádný výsledek zobrazovacího vyšetření dutiny břišní a klinicky nebyly známky jaterní cirhózy. V rámci sérologického vyšetření k vyloučení chronických hepatitid a rozšířené diferenciální diagnostiky byla pacientce nabídnuta i možnost testů na HIV, s čímž byl vyjádřen písemný informovaný souhlas. V této souvislosti je zapotřebí zdůraznit, že dle §71 Zákona č. 258 Sbírky O ochraně veřejného zdraví z roku 2000 je možno testy na HIV provést bez souhlasu fyzické osoby pouze „u těhotných žen, u fyzické osoby, která má poruchu vědomí a u níž je vyšetření na virus lidského imunodeficitu významné z hlediska diferenciální diagnostiky a léčení bez provedení tohoto vyšetření může vést k poškození jejího zdraví, dále u fyzické osoby, které bylo sděleno obvinění z trestného činu ohrožování pohlavní nemocí včetně nemoci vyvolané virem lidského imunodeficitu nebo z trestného činu, při kterém mohlo dojít k přenosu této nákazy na jiné fyzické osoby, a u fyzické osoby, která je nuceně léčena pro pohlavní nemoc“. V ostatních případech lze vyšetření na virus lidské imunodeficiency provést jen se souhlasem fyzické osoby (6, 7). Pravděpodobnost pozitivního výsledku sérologie HIV však byla v tomto případě a priori vnímána jako nízká, mimo jiné i vzhledem k věku a sociální anamnéze probandky, a diagnostické úsilí bylo směřováno spíše k vyloučení základního hematologického onemocnění, jež nakonec nebylo prokázáno.

Prezentovaná kazuistika dokládá známou skutečnost, že nákaza HIV má velice pestrou paletu klinických i laboratorních příznaků, které je nutno hodnotit v individuálním kontextu, přesto může být diagnóza

HIV i překvapením. V tomto konkrétním případě je velmi pravděpodobné, že komunitní oboustranná intersticiální pneumonie empiricky léčená dva měsíce před stanovením diagnózy HIV/AIDS byla již jasnou klinickou známkou pokročilého imunodeficitu. Nákaza HIV může vést k různým a různě vyjádřeným periferním cytopeniím, ať již přítomným izolovaně, či v kombinaci (1, 2). Oproti tomu může u chronické virové hepatitidy kolísat aktivita aminotransferáz v séru mezi normálními a mírně nadhraničními hodnotami (1, 5). Epidemiologicky je potvrzeno a všeobecně známo, že chronické virové hepatitidy se často vyskytují v koincidenci s HIV, a z toho důvodu je jisté v indikovaných případech sérologický screening HIV opodstatněn (1, 5, 7).

Monoklonální gamapatie nejasného významu je u osob infikovaných HIV relativně častým jevem, údaje o riziku progresu do plazmocelulární neoplazie se v jednotlivých studiích liší (8–10).

Závěry pro praxi

Lidský virus imunodeficiency (HIV) je znám pro svou schopnost klinické i laboratorní mimikry. Při posuzování rizika nákazy na podkladě anamnestických údajů je třeba nezapomínat i na obtížně postihnuteľná rizika plynoucí ze strany sexuálního partnera, partnerky či partnerů vyšetřovaného jedince. V prezentovaném případě byla diagnóza HIV/AIDS stanovena především na základě osobní anamnézy (země původu) a pátrání po příčině zvýšené aktivity aminotransferáz a pancytopenie. Dvě ataky intersticiální pneumonie v krátkém časovém sledu lze zpětně interpretovat jako onemocnění indikativní pro AIDS.

LITERATURA

1. Beneš J et al. Infekční nemoci. 1st Ed. Praha, Galén, 2009: 651s. ISBN 978–80–7262–644–1.
2. Penka M et al. Neonkologická hematologie. 2. vydání. Praha, Grada, 2009: 240s. ISBN 978–80–247–2299–3.
3. http://szu.cz/uploads/documents/CeM/HIV_AIDS/rocni_zpravy/2019/Grafy_k_tiskove_zprave_NRL_pro_HIV_AIDS_Trendy_vyvoje_a_vyskyt_HIV_AIDS_v_CR_v_roce_2019.pdf.
4. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2019-2018-data>.
5. Maier KP. Hepatitis-Hepatitisfolgen. 6. Aufl., Bern, Verlag Hans Huber, 2010: 457 s., pages 135–211. ISBN 978–3-456–84674–3.
6. Zákon O ochraně veřejného zdraví č. 258 Sb. 2000.
7. Chrdle A, Skurák M, Fránová D. Kdy, koho a jak testovat na infekci HIV? Jednoduchý postup při testování v primární péči a odborných ambulancích. Practicus 2019; 18(9): 14–22.
8. Genet P, Sutton L, Chaoui D et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in HIV patients in 2014. J Int AIDS Soc 2014; 17(4 Suppl 3): 19649. doi: 10.7448/IAS.17.4.19649. eCollection 2014.
9. Jou E, Gligich O, Chan AC et al. Retrospective study of the prevalence and progression of monoclonal gammopathy in HIV positive versus HIV negative patients. Hematol Oncol 2017; 35(1): 64–68. doi: 10.1002/hon.2247. Epub 2015 Jul 24.
10. Jou E, Gligich O, Chan ACY et al. Viral co-infections and paraproteins in HIV: effect on development of hematological malignancies. Ann Hematol 2016; 95(4): 575–580. doi: 10.1007/s00277–016–2588-z.

Rádi vám pomůžeme v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo E-4

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

prof. 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 Česka, 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:

Lucie Šilberská

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 Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja

Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3

Infolinka: 0800 188 826,

e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,

Bibliographia medica Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,

Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz