

**BIXEBRA**<sup>®</sup>  
ivabradinum



## FREKVENCE SRDCE OPĚT PEVNĚ V RUCE

### Terapeutické indikace: <sup>1</sup>

#### 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  $\geq 70$  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  $\geq 75$  tepů/min, v kombinaci se standardní terapií včetně léčby betablokátory, nebo pokud je léčba betablokátory kontraindikována nebo netolerována.

#### Dostupná balení Bixebry: <sup>2</sup>

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



KRKA

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

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Vnitřní lékařství

# 5

2021  
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



### HLAVNÍ TÉMA: ENDOKRINOLOGIE – ZAOSTŘENO NA OSTEOPORÓZU

Kostní nemoc při selhání ledvin – renální i non-renální komponenta



Léčivý přípravek obsahuje účinnou  
látku mikronizovaný diosmin<sup>1</sup>  
v lékopisné čistotě<sup>2</sup>. V přípravku jsou  
přítomné další flavonoidy a to hesperidin,  
isorhoifolin, linarin a diosmetin<sup>2,3,\*</sup>

\*Látky jsou povolenými nečistotami účinné látky diosmin dle lékopisu



### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Vzácné trombotické komplikace vyvolané vakcinací proti SARS-CoV-2

Role zánětu a imunity u aterosklerózy a možné způsoby jejich ovlivnění

Karcinoidový syndróm – diagnostika a manažment

Whippleova nemoc – systémová choroba s gastrointestinálními projevy

### Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN  
MEDICAL EDUCATION

# Obsahuje i e-verzi



# ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

KONGRESY | KONFERENCE | WORKSHOPY | VZDĚLÁVACÍ CYKLY | E-LEARNING



**20** akcí/rok  
pod hlavičkou  
SOLEN



Ing. Jana Tajovská  
jednatelka a ředitelka firmy  
tajovska@solen.cz / 777 577 423



## ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

20letá zkušenost s organizací  
spolehlivé technické zázemí  
web akce na míru  
včetně on-line registrace  
zajištění všech tiskovin  
a propagace ...

## KONTAKTY

[www.solen.cz](http://www.solen.cz)



**40** akcí/rok  
pořádaných  
na klíč



Ing. Aleš Darebník  
vedoucí kongresového oddělení  
darebnik@solen.cz / 777 714 671

# Endokrinológia, zaostrené na osteoporózu

Ctení čitatelia,

je pre mňa veľkou ctou a potešením byť editorom tohto čísla *Vnitřního lékařství*. Číslo spája dve odborné témy, ktorým sa venujem takmer celý profesionálny život – endokrinológiu a osteoporózu. Osteoporóza, ako najčastejšie metabolické ochorenie skeletu postihuje každú druhú až tretiu ženu po menopauze a trpí ňou i každý piaty muž po 50 roku života. Klasické delenie na primárnu a sekundárnu evokuje prvoplánovú predstavu o primárnom ochorení skeletu per se a naopak o sekundárnej osteoporóze ako ochorení s jasne definovanou nonskeletálnou príčinou. Samozrejme, že táto mechanistická predstava neplatí. A práve hormóny sú tie, ktoré zohrávajú krucálnu úlohu pri vzniku primárnej osteoporózy a sú jednou z najčastejších príčin jej sekundárnej formy. Deficit estrogénov a D-hormónu sú rozhodujúcou príčinou pre vznik primárnej, teda postmenopauzálnnej osteoporózy. Rovnako oba deficity sa podieľajú zvyčajne i na rozvoji a akcelerácii osteoporózy spôsobenej inými ochoreniami. V rámci sekundárnej osteoporózy medzi príčiny patrí i hormonálna dysbalancia. Nadbytok glukokortikoidov, tyreoidálnych hormónov, rastového hormónu, parathormónu, ako i deficit androgénov, rastového hormónu a inzulínu predstavujú najčastejšie endokrinné príčiny osteoporózy. Na jej vzniku sa však podieľa aj hormonálna liečba (okrem glukokortikoidov, napríklad liečba karcinómu prsníka, prostaty atď.). A samostatnou a nádhernou kapitolou je odkryvanie etiopatogenézy ochorenia, ktoré okrem genetiky zahŕňa viac (parathormón, D-hormón, kalcitonín, estrogény, androgény) či menej (inzulínu podobné rastové faktory, systém RANK/RANKL/osteoprotegerín, sklerostín a Wnt signálová dráha, osteokalcín, Klotho, FGF-23 a iné) prebádané humorálne faktory. Predkladané číslo som sa snažil koncipovať so širším záberom a som veľmi rád, že pozvanie participovať na ňom prijali špičkoví odborníci z ČR i SR.

Profesori Dusilová Sulková a Palička z Hradca Králové sa venujú mimoriadne komplikovanej, a o to dôležitejšej problematike kostnej choroby pri obličkovom zlyhaní s definovaním renálnej a non-renálnej komponenty. Vďaka svojej mimoriadnej erudícii veľmi jasne a inštruktívne podávajú didaktický prehľad zložitej problematiky. Okrem definície a etiopatogenézy tejto komplikácie vyšších štádií obličkového zlyhania informujú o správaní sa základných komponentov, ako sú fosfor, kalcium, PTH, vitamín D, ale aj o úlohe fibroblastového rastového faktora 23 a klotho pri vzniku a rozvoji kostnej obličkovej choroby.

Primára Vaňugu z NEDÚ v Lubochni som požiadal o prácu venovanú glukokortikoidnej substitučnej liečbe u pacientov s Addisonovou chorobou. Kým prác hodnotiacich negatívny efekt glukokortikoidov na vznik špecifickej entity – glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy je mnoho i v našom písomníctve, problematike efektu substitučných dávok inej formy kortikoidov (hydrokortizónu versus prednizónu) u endogénneho deficitu je veľmi málo. Autori prezentujú nielen literárny prehľad, ale hodnotia i vlastný súbor 46 pacientov s týmto ochorením. Potvrdili, že

primeraná (teda nie inadektívne vysoká) substitučná dávka je z kostného hľadiska bezpečná. Podporujú argumenty pre nižšie dávkovanie hydrokortizónom (pod 25 mg denne), ktoré i z viacerých metabolických dôvodov posledné roky využívame.

Docent Zikán z Prahy sa ujal veľmi širokej témy, ktorou je mužská osteoporóza. Sústredil sa na všetky jej aspekty. Od etiológie, ktorá je omnoho častejšie sekundárna (z našich vlastných skúseností najčastejšie iatrogénna alkoholom) ako to býva u žien. Rozoberá rozdiely v denzitometrickej diagnostike a hodnotení rizikovosti pádov a využitia hodnotenia 10 ročného rizika zlomenín pomocou skórovacieho systému FRAX. Výnimočne miesto v článku zaujíma prehľad terapeutických modalít, ktorý výborne podporuje dátami z veľkých randomizovaných štúdií. Vo všeobecnosti síce platí, že nonhormonálna medikácia by mala byť rovnako účinná u mužov ako u žien, mnohé z liekov však nemajú dáta v špecificky mužskej populácii a ich podanie by bolo v tejto indikácii off label.

V druhej práci z nášho pracoviska sme sa zamerali na osteoporózu u premenopauzálnych žien. Dôvodom bol fakt, že ide o kontroverznú tému, pretože viacerí autori hovoria radšej o nízkej kostnej denzite ako o osteoporóze z dôvodu nedostatočných údajov o definícii i diagnostike tohto stavu. Podávame aktuálny prehľad diagnostiky podľa odborných spoločností, fokusujeme sa i na najčastejšie príčiny, vrátane fyziologických nízkej kostnej hmoty. Definovali sme základný diferenciálne diagnostický proces s možnými terapeutickými modalitami. Tých je však vzhľadom na absenciu dát zo štúdií a potencionálny teratogénny efekt liečby minimum. V prehľade sme sa dotkli i niektorých z najčastejších príčin, ako je osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou, ako i ochorení, kde máme vlastné publikované skúsenosti.

V manuskripte osteoporóza a diabetes mellitus sa venujeme etiopatogenéze osteoporózy u pacientov diabetes mellitus. Zamerali sme sa najmä na diabetes 2. typu, ktorý napriek tomu, že je podstatne častejší, je mylné vnímaný ako menej rizikový z kostného hľadiska ako diabetes typu 1. Príčinou je najmä fakt, že kostná denzita býva u pacientov s DM 2. typu vzhľadom na frekventnú nadváhu normálna, až vyššia. Dnes vieme, že rozhodujúcu príčinu pri vzniku osteoporotických fraktúr u diabetikov s DM 2. typu predstavuje narušená kvalita kostnej hmoty. Vyšetrenie kostnej kvality pomocou trabekulárneho kostného skóre predstavuje výbornú pomoc pri definovaní rizika zlomenín u tých pacientov. Podávame i prehľad o diabetickej medikácii, ktorá rôznym spôsobom zasahuje do kostného metabolizmu ako i o špecifických možnostiach liečby diabetickej osteoporózy. Najdôležitejšie je zhrnuté v algoritme, ktorý je súčasťou článku.

Samozrejme, že článkov venujúcich sa vzťahu medzi endokrinným statusom a osteoporózou by mohlo byť omnoho viac, ale verím, že tie, ktoré sú obsahom tohto čísla vás zaujmú a prinesú vám podnetné a príjemné čítanie.

S úctou  
Juraj Payer

# Obsah

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Endokrinológia, zaostrené na osteoporózu

Endocrinology – focused on osteoporosis

Juraj Payer - - - - - 255

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Kostní nemoc při selhání ledvin – renální i non-renální komponenta

Bone disease in end-stage kidney disease – renal and non-renal components

Sylvie Dusilová Sulková, Anita Pokorná, Roman Šafránek, Ladislava Pavlíková, Vladimír Palička - - - - - 258

### Výskyt osteoporózy u pacientov na substitučnej liečbe hypokortizmu u Addisonovej choroby

Introduction: Patients with primary adrenal insufficiency receive long – term glucocorticoid replacement therapy, which may cause osteoporosis

Peter Vaňuga, Ivana Ságová - - - - - 264

### Osteoporóza u mužů: podceňovaná a neléčená

Osteoporosis in men: underappreciated and undertreated

Vít Zikán - - - - - 271

### Osteoporóza u premenopauzálnych žien

Osteoporosis in premenopausal women

Juraj Payer, Juraj Smaha, Martin Kužma, Zdenko Killinger, Peter Jackuliak - - - - - 284

### Osteoporóza u pacientov s diabetes mellitus

Osteoporosis in diabetes mellitus patients

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Juraj Payer - - - - - 291

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Vzácné trombotické komplikace vyvolané vakcinací proti SARS-CoV-2

Uncommon thrombotic complications after SARS-CoV-2 vaccination

Dalibor Musil - - - - - 297

### Role zánětu a imunity u aterosklerózy a možné způsoby jejich ovlivnění

Role of inflammation and immunity in atherosclerosis and possible ways of their control

Jan Bruthans - - - - - 304

### Karcinoidový syndróm – diagnostika a manažment

Carcinoid syndrome – diagnosis and management

Soňa Kiňová, Michal Koreň - - - - - 310



### Whippleova nemoc – systémová choroba s gastrointestinálnými prejavmi

Whipple disease – systemic disease with gastrointestinal manifestations

Leoš Chrudimský



### Preleukemické fúzne gény typické pre akútnu myeloidnú leukémiu

Preleukemic fusion genes typical for acute myeloid leukemia

Daniela Klimová, Jakub Styk, Michal Svoboda, Simona Humplíková, Vanda Repiská

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

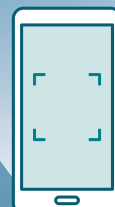
- E Retrospektivní analýza výskytu plicní embolie v CT obraze u pacientů s pozitivní hodnotou D-dimerů**  
Retrospective analysis of the incidence of pulmonary embolism in CT images in patients with a positive value of D-dimers  
Vlastimil Válek jr., Vlastimil Válek, Michal Uher
- E Věnujeme medikaci seniorů dostatečnou péči? (Případ Domova Vlčí mák ÚVN Praha)**  
Do we care enough about the medication in the elderly?  
(Case of the geriatric care facility at Military University Hospital Prague)  
Veronika Krejčí, Irena Murínová, Jana Mohoutová, Petra Staňková
- E Mortalita pacientů s covidem-19 na JIP – naše zkušenosti**  
ICU mortality of COVID-19 patients – our experience  
Radka Čapková, Stanislav Ševela, Hana Petrášková, Marie Ryšánková, Radan Brůha

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

- E D-laktátová acidóza – zriedkavá komplikácia syndrómu krátkeho čreva**  
D-lactic acidosis – a rare complication of short bowel syndrome  
Vladimír Podušel, Simona Mergošová, Pavol Majdák, Jurina Sadloňová

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



# Kostní nemoc při selhání ledvin – renální i non-renální komponenta

Sylvie Dusilová Sulková<sup>1</sup>, Anita Pokorná<sup>1</sup>, Roman Šafránek<sup>1</sup>, Ladislava Pavlíková<sup>2</sup>, Vladimír Palička<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hemodialyzační středisko FN Hradec Králové a katedra interních oborů, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

<sup>2</sup>Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové

Metabolická osteopatie při onemocnění a selhání funkce ledvin představuje jednu z nejzávažnějších klinických komplikací nefrologických a zejména dialyzovaných pacientů. V klasickém pojetí se jedná o kostní změny při sekundární hyperparathyreóze (SHPT). Stejně patogenetické mechanismy však poškozují i srdce a cévy, což zohledňuje koncept CKD-MBD. V současné době je stále větší pozornost věnována i jiným kostním změnám, zejména osteoporóze, neboť rizikové faktory osteoporózy se uplatňují i u nefrologických pacientů. Výsledné kostní postižení při selhání ledvin je mnohem komplikovanější, než se jevílo v minulosti. Sekundární hyperparathyreóza však zůstává hlavním patogenetickým faktorem.

**Klíčová slova:** chronické onemocnění ledvin, renální kostní nemoc, dialýza, sekundární hyperparathyreóza, hyperfosfatemie, FGF-23, parathormon, osteoporóza při onemocnění ledvin.

## Bone disease in end-stage kidney disease – renal and non-renal components

Metabolic bone disease in chronic kidney disease and end-stage renal failure represents one of the most severe clinical complication in kidney patients, namely those on maintenance dialysis. Traditionally, bone changes are induced by secondary hyperparathyroidism. The CKD-MBD concept reflects the link between bone and cardiovascular disease in these patients. Studies documented also other bone pathological pathways in renal patients, such as osteoporosis, as in kidney and dialysis patients its risk factors are present as well as in general population. Resulting bone disease in renal disease and failure is far more complex than previously seen. However, the secondary hyperparathyroidism still represents the main pathological pathway.

**Key words:** chronic kidney disease, renal bone disease, dialysis, secondary hyperparathyroidism, hyperphosphatemia, FGF-23, parathyroid hormone, osteoporosis in kidney disease.

## Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je spojeno s velkým počtem regulačních a metabolických změn, které vedou až k orgánovým poškozením. Nejvíce postižení jsou pochopitelně pacienti se selháním ledvin (ESRD, end-stage renal disease), léčení v pravidelném dialyzačním programu (PDL).

Jednou z klinicky nejzávažnějších komplikací dialyzovaných pacientů je kostní nemoc. Ta v současném pojetí představuje jednu ze tří komponent minerálového a kostního postižení, označovaného jako CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder, kostní a minerálová porucha spojená s chronickým onemocněním ledvin) (1, 2). Toto komplexní pojetí odráží skutečnost, že v důsledku stejné patogeneze, která stojí za vznikem a rozvojem renální kostní nemoci, jsou poškozeny i další orgány, zejména cévy a myokard.

Členění CKD-MBD na tři samostatné (byť navzájem propojené) okruhy (laboratorní změny, kostní nemoc a cévní kalcifikace) ukazuje, jak je tato problematika komplexní, rozsáhlá a složitá. V úzkém slova smyslu se renální kostní nemoc dělí podle histomorfometrických charakteristik na několik podskupin, s rozlišením podle změny kostního obratu (vystupňovaný je při fibrozní osteodystrofii při sekundární hyperparathyreóze; naopak nefyziologicky nízký je při adynamické formě), ale také podle objemu mineralizované kosti (osteomalacie jako další forma renální kostní nemoci). Častým histomorfometrickým nálezem jsou formy smíšené (mixed) (1). Kostní histomorfometrické vyšetření je sice podkladem přesného rozlišení podtypu kostních renálních změn, ale v klinické praxi se pro svou invazivní podstatu nevyužívá.

Tradiční pojetí považuje renální kostní nemoc za důsledek sekundární hyperparathyreózy, která selhání ledvin obligatorně doprovází (3). Hístomorfometricky nacházíme především urychlený kostní obrát (bone mineralization rate) a poruchu uspořádání kostních trámčů (woven bone, plstěná, nikoliv trámčitá kost). Naopak, samotné uremické prostředí někdy vede paradoxně k velmi sníženému kostnímu obrátu, k výše zmíněné adynamické kostní nemoci.

V posledních letech je však pohled na problematiku kostních změn výrazně širší. Pacient s onemocněním a selháním ledvin může mít osteopatii i z mnoha jiných, non-renálních příčin (4). Nejčastěji se pak setkáváme s osteoporózou. Dialyzovaní pacienti, stejně jako všichni ostatní, mohou mít osteoporózu spojenou s věkem, hormonálními změnami, léčbou kortikoidy a podobně, případně s dalšími „netradičními“ faktory (5, 6).

Fraktury u nefrologických pacientů, zejména pacientů dialyzovaných, jsou násobně zvýšeny ve srovnání s populací stejného věku a pohlaví (7). Recentní denzitometrické studie opakovaně doložily, že nízká kostní denzita sice nevypovídá o typu renální osteopatie (sekundární hyperparathyreóza může mít denzitometrický nálezní normální), ale stejně jako u osob s normální funkcí ledvin ukazuje na riziko fraktur. Vyšetření kostní denzity (DXA) se ukazuje jako velmi důležité a umožňuje nejen určit riziko fraktur, ale i směr terapie (7, 8, 9).

Odlišení non-renální složky kostního postižení od tradiční renální osteopatie podmíněné sekundární hyperparathyreózou není vůbec lehké a často ani není možné. Důvodem je komplikované a dlouhodobé prolínání renálních a mnoha non-renálních příčin. Účinná prevence a léčba pak vyžaduje hlubokou patofyziologickou znalost všech souvislostí a mezioborovou spolupráci (5, 6).

Hlavní podstatou kostních změn nefrologických pacientů, zejména dialyzovaných, však nadále zůstává SHPT. Léčba ostatních komponent je úspěšná jen tehdy, pokud je souběžně terapeuticky zvládnuta právě tato komplikace. Cílem textu je připomenout její patogenezi a možnosti i úskalí stávající moderní farmakoterapie.

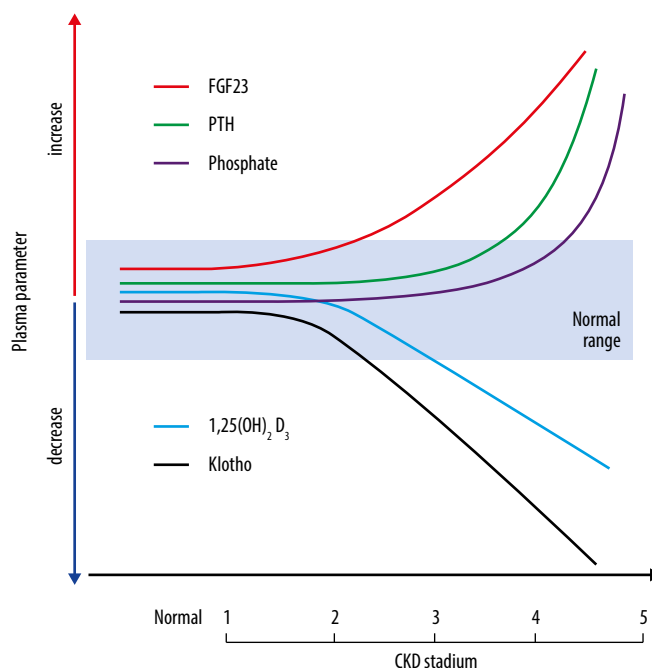
## Kostní a minerálová nemoc při chronickém onemocnění ledvin

Na přelomu tisíciletí se nahromadily doklady pro souvislost mezi kostní nemocí a kardiovaskulárními komplikacemi u dialyzovaných pacientů. Bylo zřejmé, že kostní nemoc jako taková má patofyziologický i klinický přesah do dalších systémů. V odpovědi na potřebu širšího přístupu vznikl koncept CKD-MBD (1, 2). Pro orientaci byly určeny tři jednotlivé komponenty, které jsou termínem CKD-MBD zastřešeny. Pro podrobnější informace odkazujeme na literaturu, zde budou zmíněny jen vybrané okruhy.

### Laboratorní komponenta CKD-MBD

Laboratorní komponenta CKD-MBD je v detailech mimo rozsah textu. Zmíníme pouze zcela základní ukazatele, neboť jejich interpretace není tak jednoduchá, jak se může zdát. Velmi důležité je znát vztah mezi vybranými ukazateli spojenými s kostním metabolismem a časovým průběhem chronických nefropatií (Obr. 1).

**Obr. 1.** Sérové koncentrace ukazatelů kostního metabolismu v jednotlivých stadiích chronického onemocnění ledvin (CKD1–5)



Osa x ukazuje průběh chronického onemocnění ledvin, resp. jednotlivá stadia CKD (CKD1–CKD5). Osa y ukazuje relativní hodnoty, resp. jejich změny (nárůst vs. pokles) jednotlivých markerů spojených se selháním ledvin a kostním metabolismem. Vidíme, že sérové koncentrace fosforu jsou dlouho v referenčním rozmezí, ačkoliv glomerulární filtrace je významně snížena. Normofosfatemie je dosažena díky vzestupu obou fosfatoninů, FGF-23 i PTH (viz dále). Všimněme si, že FGF-23 začíná stoupat dříve. Je patrný i pokles hladiny kalcitriolu (1,25D) a hladiny klotho, obojí zejména v důsledku zániku renálního parenchymu. V terminálním stadiu CKD se fosfatemie zvyšuje, neboť efekt fosfatoninů již nestačí, glomerulární filtrací je profiltrováno jen velmi málo fosforu i dalších katabolitů (33, 34)

### Koncentrace fosforu v séru

Sérová koncentrace fosforu je v průběhu CKD dlouho ve fyziologickém rozmezí (Obr. 1). Jak však uvedeno, v pozadí jsou regulační mechanismy, které inhibují zpětné vstřebávání fosforu z glomerulárního filtrátu zpět do organismu (10, 11). Ve svém důsledku jsou silně negativní. Právě vznik a rozvoj a progresse SHPT představuje základní krok k vysokoobratové metabolické osteopatii, která je pro CKD a ESRD pacienty typická (3).

Pokud v klinické praxi posuzujeme sérovou koncentraci fosforu, nelze se spokojit jen s tím, že je v referenčním rozmezí. Velmi užitečnou informaci podá stanovení frakční exkrece fosforu Fex<sub>P</sub>. Fyziologická hodnota je do 0,2. Vyšší hodnoty již informují, že v pozadí námi zjištěné normofosfatemie je fosfaturický efekt obou fosfatoninů, FGF-23 a PTH.

### Sérová koncentrace kalcia

Sérová koncentrace kalcia je u většiny pacientů s onemocněním i selháním ledvin lehce snížená nebo v normě. Z patofyziologického pohledu bychom očekávali (pokud již není pacient léčen kalciovými přípravky či vitaminem D) koncentraci sníženou, neboť chybí kalcitriol. Normokalcemie může již signalizovat hyperparathyreózu (3, 12).

Hyperkalcemie se při sekundární hyperparathyreóze nevyskytuje (chybí kalcitriol), a pokud ji detekujeme, je vždy třeba podrobná rozvaha

o její příčině (léčba vitamínem D či přípravky s obsahem vápníku, ale i všechny jiné příčiny bez souvislosti s onemocněním ledvin). Někdy takto u pacientů s CKD objevíme i primární hyperparathyreózu, zmíníme však např. i mnohočetný myelom (s normální hodnotou PTH).

### Koncentrace PTH při chronickém onemocnění a selhání ledvin

Koncentrace PTH v séru dialyzovaných pacientů, resp. pacientů se SHPT jsou vyšší než koncentrace při primární hyperparathyreóze (3, 12). Přesto jsou kostní změny méně vyjádřeny. Kost při selhání ledvin je jakoby oproti účinku PTH chráněna (neplatí však vždy). Tato „rezistence skeletu na PTH“ je dobře dokumentována, ale stále málo objasněna (13). Pro klinickou praxi je však její znalost velmi důležitá. Platí, že sérové koncentrace PTH u pacientů s pokročilým onemocněním a zejména selháním ledvin musí být cíleně vyšší než horní referenční rozmezí. Jinými slovy, není správné považovat mírně zvýšené koncentrace PTH (resp. koncentrace dvojnásobně vysoké než horní referenční rozmezí) za hyperparathyreózu, kterou je třeba léčit. Naopak, koncentrace PTH ve fyziologickém rozmezí je třeba u těchto pacientů považovat za známku sníženého kostního obratu a relativní hypoparathyreózu.

Podstata zmíněné „rezistence“ není dosud objasněna, opakovaně se zvažuje role indoxylsulfátu (uremický toxin s dosud nejvyšším popsáním rozdílem mezi fyziologickou a „uremickou“ koncentrací; prakticky nedialyzovatelný, produkováný střevními bakteriemi a vstřebávaný do krve, kde při selhání retinován) (14, 15, 16).

Diskuze o tom, jaké je vlastně cílové rozmezí koncentrací PTH, jsou stále otevřené, a problematika je natolik složitá, že není možné ji zde podrobněji popisovat. Základem je vědět o nutnosti nesnižovat koncentrace dialyzovaných pacientů do referenčního rozmezí, a zejména sledovat jejich dynamiku v čase.

### Alkalická fosfatáza a její kostní izoenzym

Zvýšená alkalická fosfatáza (ALP) spolu s hypokalcemií může být důsledkem chybění vitamínu D (fenotyp osteomalacie). Častěji však vidíme elevaci ALP (resp. jejího kostního izoenzymu) a souběžně normokalcemii. Zde je nutno zvažovat již vysoký kostní obrat při pokročilé SHPT. Vysoká koncentrace ALP ukazuje na vysokou tvorbu osteoidu v návaznosti na osteoresorpci. Platí totiž, že při selhání ledvin je zachováno fyziologické spřažení funkce osteoblastů a osteoklastů. Novotvořená kost však nemá fyziologické trámčité uspořádání. Může být plně mineralizována, ale je málo pevná.

### Kostní nemoc, kostní komponenta CKD-MBD

Koncept CKD-MBD odráží poznatky souvislosti mezi kostní nemocí a dalším systémovým poškozením, zejména poškozením kardiovaskulárního systému, avšak nezahrnuje poznatky o prolínání non-renálních příčin do kostního postižení (1). Ty jsou relativně nové a jsou předmětem samostatných publikací (4, 5, 6, 7).

Zde zmíníme, že byť je SHPT při nemocech a selhání ledvin základní osteopatií, u některých pacientů nacházíme naopak kostní obrat snížený (tzv. adynamická kostní nemoc). Ke zvažovaným příčinám patří zánět a malnutrice, hypoparathyreóza z nejrůznějších příčin, ale také vliv

indoxylsulfátu (15, 16). S dřívější hliníkem způsobenou adynamickou kostní nemocí se v našich podmínkách již nesetkáme.

Dále zmíníme vysoké riziko fraktur, které je u dialyzovaných pacientů až násobně vyšší. Příčiny jsou nejen ve ztrátě pevné kostní struktury při hyperparathyreóze (zachovaná mineralizovaná kost; avšak s nízkou kvalitou, kdy chybí trámčité uspořádání), ale i vlastní osteoporóza charakterizovaná nízkou kostní denzitou (7, 8).

Přes četné studie zaměřené na non-invazivní diagnostiku metabolických kostních změn nebyla stanovena žádná laboratorní ani jiná neinvasivní vyšetřovací metoda, která by sama o sobě, jednoznačně a spolehlivě rozlišila osteoporózu od jiné formy renální osteopatie. Přesná diagnostika je možná pouze histomorfometricky, neboli invazivně. Při znalostech podstaty onemocnění a patogenetických souvislostí však není nutná. Vždy je třeba komplexní zhodnocení více laboratorních a dalších nálezů a sledování jejich dynamiky v čase.

### Cévní kalcifikace a jejich vztah ke kostnímu postižení

Pro CKD pacienty, zejména pro pacienty v dialyzačním programu, jsou typické patologické kalcifikace cévní stěny, resp. její hladké svaloviny (mediokalcinóza). Jsou úzce spjaty s poruchou minerálního metabolismu, zejména s hyperfosfatemií (17, 18, 19, 20, 21).

Je doloženo, že se nejedná o pouhý důsledek depozice vápníku a fosforu do cévní stěny vlivem jejich zvýšených koncentrací, ale o aktivní proces. Vlivem hyperfosfatemie se mění fenotyp buněk hladké cévní svaloviny cév na fenotyp podobný kostním buňkám. Ty poté produkují matrix, do které se soli kalcia a vápníku ukládají. Analogicky jsou postiženy například i srdeční chlopně. Tyto strukturální změny jsou příčinou velmi vysokého kardiovaskulárního rizika těchto pacientů.

Kalcifikační děj je přímo spojen s kostním metabolismem. Pokud je kostní obrat nefyziologicky nízký, či naopak vysoký, není prostor pro zabudování volného fosforu a vápníku do kostní tkáně. Jinými slovy, pro zabránění cévních kalcifikací je potřeba udržet fyziologickou rychlost kostního obratu. Jak již bylo zmíněno, pro normální kostní obrat je při selhání ledvin potřeba vyšší koncentrace PTH než u osob s normálními funkcemi ledvin.

V patogenezi mediokalcinózy se uplatňuje mnoho dalších dílčích mechanismů, příkladem je zánět či malnutrice. Hlavním cirkulujícím ochranným cévním faktorem je fetuin A, jeho koncentrace při selhání ledvin jsou významně nižší. Hlavním lokálním ochranným faktorem je matrix GLA protein v cévní stěně, který však je závislý na vitamínu K a při léčbě warfarinem se jeho dostupnost významně snižuje.

Vitamin D se většinou považuje za prokalcifikační, neboť zvyšuje dostupnost vápníku a fosforu. Na molekulární úrovni je však naopak vitamin D ochranný – snižuje expresi konkrétního membránového transportéru, kterým vstupuje fosfor do buněk (viz role vitamínu D jako regulačního transkripčního faktoru). Cévní kalcifikace dialyzovaných pacientů se vyskytují nejen při vysokých, ale také při nízkých koncentracích vitamínu D, viz tzv. „U“ křivka rizika (22).

Parathormon se účastní rozvoje a progresu kalcifikací nepřímo (po resorpci vápníku a fosforu z kosti dochází k jejich depozici do cévní stěny), ale i přímo v rámci své uremické toxicity.

V kontextu cévní mediokalciozy zmíníme, že tato komplikace může nastat nejen při hyperparathyreóze, ale i při příliš sníženém kostním obratu (relativní či absolutní hypoparathyreóze, ale opatrnost by měla být i při léčbě bisfosfonáty).

V nejvyšším riziku jsou pochopitelně pacienti se selháním ledvin, s diabetes mellitus a s těžkou nekorigovanou hyperparathyreózou, resp. hyperfosfatemií. Pokud jsou souběžně léčeni warfarinem, chtěli bychom upozornit na riziko tzv. kalcifylaxe (23). Tato mimořádně závažná a prognosticky nepříznivá komplikace, jejíž podstatou je nekróza podkoží, je naštěstí vzácná. Její řešení patří na specializovanou pracoviště.

## Sekundární hyperparathyreóza

Jedná se o obligatorní komplikaci selhání funkce ledvin. V patogenézi se kombinuje chybějící vylučovací funkce (fosfor) a pokles a zánik funkce endokrinní (kalcitriol) (3, 12, 24). Vzájemné časové vztahy ukazuje obrázek 1. V textu připomeneme opět jen vybrané části, v ostatním odkazujeme na další literární zdroje.

## Důležité patofyziologické souvislosti

Sérové koncentrace PTH se zvyšují již ve stadiu CKD3b, přitom sérové koncentrace Ca a P zůstávají v normě a klinicky je pacient asymptomatický. Vzestup aktivity příštítných tělísek je adaptací na potřebu močové eliminace fosforu při snížené glomerulární filtraci. Kromě zvýšení sérových koncentrací PTH se zvyšuje i hladina FGF-23 (fibroblastový růstový faktor 23), produkovaného zejména v kostech.

Parathormon i FGF-23 se řadí mezi fosfatoniny. V renálních tubulech inhibují zpětnou tubulární resorpci fosforu. Množství vyloučeného fosforu močí je významně vyšší, než by odpovídalo glomerulární filtraci. V praxi se o adaptivní aktivitě fosfatoninů můžeme snadno přesvědčit stanovením tzv. exkreční frakce fosforu (FEx<sub>P</sub>; viz výše).

Oba fosfatoniny mají i další fyziologické funkce. Mimo jiné významně ovlivňují renální jedna-alfa-hydroxylázu neboli tvorbu kalcitriolu. Zatímco fosfaturický efekt je u FGF-23 i parathormonu identický, jejich vliv na renální hydroxylaci vitamínu D je odlišný: parathormon tvorbu kalcitriolu významně zvyšuje, zatímco FGF-23 ji tlumí. Výsledná koncentrace kalcitriolu v krvi při snížené funkci ledvin pak odpovídá nejméně třem okruhům: (i) dostupnosti prekurzoru pro tvorbu kalcitriolu (pozor na častý deficit vitamínu D při CKD a zejména při selhání ledvin, v současné době je však suplementace u nefrologických pacientů běžná), (ii) aktivitě příštítných tělísek a (iii) úrovni zvýšení hodnot FGF-23 v krvi.

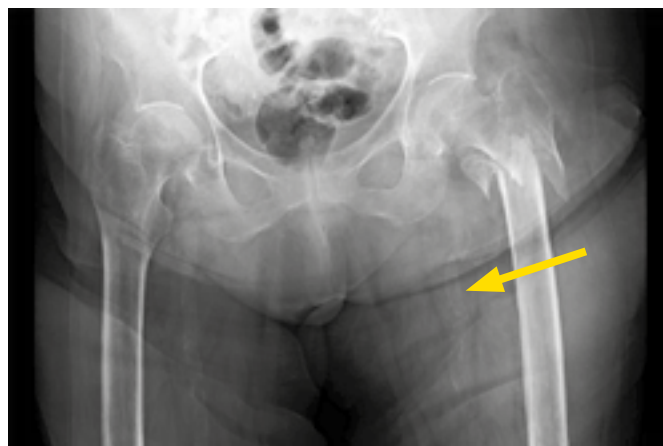
Ledviny zodpovídají za tvorbu kalcitriolu na systémové úrovni. Při snížené funkci ledvin bychom očekávali paralelní pokles koncentrací kalcitriolu spolu se zánikem funkčního renálního parenchymu. Vzhledem k výše uvedeným i dalším regulačním vlivům na renální alfa-hydroxylázu se však u jednotlivých pacientů koncentrace liší. Často je koncentrace kalcitriolu nižší, než by odpovídalo stupni zániku renálního parenchymu, zřejmě v důsledku inhibičního efektu FGF-23 (zvyšuje se dříve a významněji než PTH). Deficit kalcitriolu je rovněž samostatnou linií příčin vzniku a rozvoje hyperparathyreózy.

Vstřebávání fosforu v zažívacím traktu je společným efektem všech forem vitamínu D, avšak intenzita tohoto vstřebávání je různá. Při zachování shodného efektu na potlačení tvorby parathormonu v buňkách

**Obr. 2.** Hnědý tumor. Kostní změny při vysoce vystupňované sekundární hyperparathyreóze. Žena ve věku 36 let, dialyzovaná 5 let, dlouhodobě hyperfosfatemie, zprvu non-compliance s dietou a vazači fosforu, v čase však již zřejmě osteoresorpční (redistribuční) příčina hyperfosfatemie; 6/2021 podstoupila totální parathyroidektomii, výkon bez komplikací, s úpravou koncentrace fosforu v séru. Zobrazení bérkových kostí magnetickou rezonancí. Hnědý tumor v kostní tkáni (označen šipkou)



**Obr. 3.** Zlomenina kyčle. Žena ve věku 70 let, dialyzovaná nyní 12 let; léčena warfarinem dlouhodobě, s mediokalcinózou tepen. Koncentrace PTH dlouhodobě jen mírně vyšší než horní referenční mez. Fraktura femuru při minimálním úrazovém mechanismu. Velmi pravděpodobná souběžná osteoporóza. Na snímku jsou rovněž patrné výrazně kalcifikované stěny cév pánevní oblasti (označeno šipkou)



příštítných tělísek, resp. regulaci transkripce genu pro parathormon, má nejnižší efekt na vstřebávání fosforu v zažívacím traktu synteticky vyrobený parikalcitol. Někdy se proto označuje jako selektivní inhibitor receptoru pro vitamín D (selektivní ve smyslu účinku na VDR v jaderném materiálu příštítných tělísek). Léky s touto látkou jsou v klinické praxi něco přes dvacet let a stále mají nezastupitelný význam. Používají se s cílem přímé inhibice tvorby PTH.

I přes sníženou zpětnou resorpci fosforu v průběhu CKD se sérová koncentrace při terminálním selhání ledvin zvyšuje. V té době však jsou oba původně adaptivní mechanismy, tedy i SPHT, nevratné a mal-

adaptivní. Negativní účinky parathormonu u dialyzovaných pacientů zahrnují nejen postižení kosti, ale i postižení srdce, cév, imunitního systému a dalších orgánů. Parathormon je řazen mezi uremické toxiny (24). Rovněž nefyziologicky vysoké koncentrace FGF-23 působí v organismu negativně (25).

### Moderní farmakoterapie SHPT, její možnosti a úskalí

Současné farmakoterapeutické postupy zahrnují léky pro snížení vstřebávání fosforu v zažívacím traktu, léky regulující tvorbu PTH, resp. úroveň genové transkripce (aktivní vitamin D, selektivní VDR aktivátory) a léky zasahující na úrovni receptoru pro kalcium (CaSR, calcium-sensing receptor). Všechny skupiny lze kombinovat. Podrobnější informace přináší literatura (26, 27). V dalším textu zmíníme některé z příčin, proč je tato problematika stále živá.

Vzhledem k závažným důsledkům pokročilé SHPT je třeba věnovat pozornost již iniciálním stádiím. Terapeuticky se zde vysloveně nabízí snížení fosforu v dietě, pochopitelně nikoliv za cenu snížení přívodu proteinu natolik, aby hrozila malnutrice. Lze předpokládat, že při nízkofosfátové dietě nenastanou intenzivní adaptivní procesy, nedojde k vysoké produkci FGF-23 ani k rozvoji (těžké) hyperparathyreózy. Jak je tomu však s příjmem fosforu v praxi?

Fosfor je v různém množství obsažen v bílkovinách, nejvíce v mléčných výrobcích, rybách a sýrech. Mnohem důležitější je však fosfor obsažený v aditivech, konzervantech, barvivech, tj. v tzv. potravinových „ěčkách“ – tento fosfor je v zažívacím traktu prakticky stoprocentně vstřebán. Bohužel, tato jednoduchá terapeutická strategie, tj. vynechání potravinových „ěček“ je mezi pacienty málo známá a podceňují ji i lékaři, resp. zdravotníci (28). Stojí za zmínku, že rostlinné bílkoviny obsahují fosfor v nevstřebatelné formě a jsou tedy vlastně pro nefrologické pacienty vhodnější. Existují podrobná vypracovaná doporučení a schémata ohledně obsahu fosforu ve stravě nefrologických pacientů. Příkladem je obrázková „fosfátová pyramida“ s rozdělením potravin podle obsahu fosforu, množství bílkovin a dostupnosti, resp. vstřebatelnosti fosforu (29). Edukace a motivace pacientů tímto směrem je dosud však nedostatečná.

Ani moderní farmakoterapie (kalcimimetika, aktivní vitamin D, resp. jeho syntetická analoga) nepostihuje patofyziologické procesy komplexně (26, 27). Jednak chybí zásah na receptor pro FGF-23 (viz dále), a také není dostatečná kontrola posttranskripčních dějů po přepisu genové informace pro PTH. Opět, i zde je důležitá role fosforu. Při hyperfosfatemii je životnost mRNA pro PTH prodloužena a při stejné intenzitě genového přepisu se vytvoří více PTH (3).

V souvislosti s neúplnou odpovědí SHPT na léčbu je vhodné zmínit i poruchu na receptorové úrovni: oba receptory, VDR i CaR, jsou totiž při selhání ledvin významně méně exprimovány. Efekt aktivního (metabolitu) vitaminu D na inhibici genové transkripce je pak nižší než očekávaný a léčba VDR aktivátory je nejen neúčinná, ale dokonce kontraproduktivní (hyperkalcemie a hyperfosfatemie; ale také „odbrždění“ původní „rezistence skeletu na PTH“, tj. akutní akcelerace kostních změn a jejich klinických projevů. V klinické praxi bývá problémem odlišení rezistence na léčbu od nevhodného dávkovacího schématu (13).

Suplementace kalcia u dialyzovaných pacientů musí být uvážlivá, neboť v mezidialyzačním období chybí eliminační možnosti

a kalciová bilance je i během dialýzy pozitivní. Sérová koncentrace kalcia je jen málo vypovídající a vždy musíme zvažovat, zda podávané kalcium je zabudováno do kostí, či se ukládá spolu s fosforem do cévních stěn.

Ve vybraných, avšak dosud jen ojedinělých případech adynamické formy kostní nemoci při selhání ledvin se lze pokusit o léčbu rekombinantním parathormonem, který má potenciál obnovit kostní obrát; v detailech odkazujeme na literaturu (31).

### Vitamin D, FGF-23 a klotho

Tyto tři jen volně spojené oblasti problematiku kostních změn při selhání ledvin významně doplňují. Každá z nich představuje velmi důležitou a rozsáhlou oblast, zde jsou zmíněny jen vybrané základní a stručné informace ve vztahu k SHPT.

### Fibroblastový růstový faktor (FGF-23)

Fibroblastový růstový faktor 23 se tvoří v kostních buňkách, osteocytech a osteoblastech. Kost je zde vlastně aktivním endokrinním orgánem s úlohou adaptace na zátěž organismu fosfátem, avšak současně při nastalé maladaptivní extrémní syntéze FGF-23 se stává jedním z cílů orgánového poškození.

FGF-23 byl zmíněn v souvislosti se svým fosfaturickým účinkem a také jako významný inhibitor aktivity renální alfa-hydroxylázy. K jeho dalším fyziologickým účinkům patří mimo jiné i inhibice sekrece PTH po vazbě na svůj receptor na povrchu buněk příštítných tělísek. Mnohé regulační účinky, které FGF-23 prostřednictvím svého receptoru vykazuje, jsou však aktivní pouze za přítomnosti klotho (klotho je koreceptorem FGF-23 receptoru). Klotho se fyziologicky tvoří v ledvinách a při selhání ledvin chybí. Proto jsou příštítná tělíska pacientů se selháním ledvin na účinek FGF-23 rezistentní (viz dále).

### Klotho

Klotho je protein vytvářený v ledvinách, má mnoho biologických funkcí, je spojen s výrazem „elixír mládí“. Mimo jiné zvyšuje fosfaturii, udržuje funkci ledvin a na molekulární úrovni inhibuje vstup fosforu do buněk hladké cévní svaloviny, čímž snižuje kalcifikaci mediální vrstvy cévních stěn (17). Jedním z důsledků chybění klotho při selhání ledvin je i rezistence cílových tkání na účinek FGF-23, v daném případě rezistence příštítných tělísek na rezistence na FGF-23 při nepřítomnosti klotho (viz výše).

Farmakologická či jiná možnost ovlivnění příštítných tělísek zásahem na klotho-FGF-23 receptorovém komplexu při selhání ledvin není známa, žádná farmakoterapie toto neumožní. Zřejmě i tato okolnost přispívá k tomu, že i přes nepochybné pokroky stále není možné farmakologicky SHPT plně kontrolovat. Teoreticky je jedinou možností velmi časná restrikce přívodu fosforu do organismu, aby k elevaci FGF-23 nedocházelo. Tvorbu FGF-23 však zvyšuje i hyperkalcemie a řada dalších faktorů.

### Vitamin D

V současné době je suplementace nativního vitaminu D u nefrologických pacientů na většině pracovišť již samozřejmostí (30). V nefrologii

je však potřeba cíleně rozlišit suplementaci od supresivní léčby aktivním vitamínem D s cílem léčby SHPT. Obě cesty, suplementaci i supresi, lze opatrně kombinovat (31).

Při zpětném ohlédnutí lze konstatovat, že podrobné a skutečně velmi početné studie mnoha vědeckých týmů nás přivedly k současnému již velmi podrobným poznatkům o SHPT při selhání ledvin a jejich souvislostech včetně moderní farmakoterapie, a rozšířily poznatky o dalších kostních změnách, včetně těch, které se selháním ledvin nemusí nijak souviset. Přesto problém kostního onemocnění a jeho důsledků pro celý organismus přetrvává. K příčinám patří velmi složitá

patogeneze i terapeutická úskalí a je nepochybné, že téma zůstává stále velmi aktuální.

*Podpořeno programy MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906) a PROGRES Q40/14*

*Poděkování: Autoři děkují kolegům z Radiologické kliniky FN Hradec Králové za cenné vyšetření zobrazovacími metodami (přednosta prof. MUDr. Antonín Krajina, CSc.), kolegům z Kliniky otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku za vynikající spolupráci v programu parathyreidektomií (přednosta prof. MUDr. Viktor Chrobok, CSc., Ph.D.).*

## LITERATURA

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69(11): 1945–1953.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*. 2018; 168(6): 422–430.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–921.
- Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J et al. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders: Pathogenesis and Management. *Calcif Tissue Int* 2021; 108: 410–422.
- Jørgensen HS, David K, Salam S. et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. Traditional and Non-traditional Risk Factors for Osteoporosis in CKD. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108: 496–511.
- Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al. European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36: 42–59.
- Vilaca T, Salam S, Schini M et al. Risks of Hip and Nonvertebral Fractures in Patients with CKD G3a-G5D: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2020; 76: 521–532.
- Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M et al. Abrahamsen B. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine*. 2021 May 11. doi: 10.1007/s12020-021-02735-9.
- Brunerova L, Palicka V, Dusilova Sulkova S. Commentary on Management of Osteoporosis in Advanced CKD: Common View of a Nephrologist and a Bone Specialist. *Endocrine Practice* 2019; 25: 193–196.
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257–1272.
- Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I et al. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. *J Bone Miner Metab*. 2016; 34: 1–10.
- Ureña-Torres PA, Vervloet M, Mazzaferro S et al. ERA-EDTA CKD-MBD Working Group. Novel insights into parathyroid hormone: report of The Parathyroid Day in Chronic Kidney Disease. *Clin Kidney J* 2018; 12: 269–280.
- Bover J, Arana C, Ureña P et al. Hyporesponsiveness or resistance to the action of parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2021; doi: 10.1016/j.nefro.2020.12.019.
- Goto S, Fuji H, Hamada Y et al. Association between indoxyl sulphate and skeletal resistance in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2010; 14: 417–423.
- Watanabe K, Tominari T, Hirata M et al. Indoxyl sulphate, a uremic toxin in chronic kidney disease, suppresses both bone formation and bone resorption. *FEBS Open Bio*. 2017; 20(7): 1178–1185.
- Yamamoto S, Fukagawa M. Uremic Toxicity and Bone in CKD. *J Nephrol*. 2017; 30: 623–627.
- Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124–136.
- Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1416–1421.
- Schlieper G, Schurgers L, Brandenburg V et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2015.
- Gracioli FG, Neves KR, dos Reis LM et al. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 1416–1421.
- Carrilo-Lopez N, Panizo S, Alonso-Montes C et al. High serum phosphate and parathyroid hormone distinctly regulate bone loss and vascular calcifications in experimental chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 34: 934–941.
- Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int*. 2011; 79: 708–714.
- Dusilová Sulková S, Horáček J, Vykoukalová E et al. Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism-Associated Calciphylaxis in End-Stage Renal Disease Should be Prompt and Radical – a Case Report with Two Original Therapeutic Modifications and Successful Outcome. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2017; 60: 85–88.
- Duque EJ, Elias RM, Moyses RMA. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel)*. 2020; 12:189. doi: 10.3390/toxins12030189.
- Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 641–649.
- Ketteler M, Ambühl P. Where are we now? Emerging opportunities and challenges in the management of secondary hyperparathyroidism in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2021; doi: 10.1007/s40620-021-01082-2.
- Komaba H, Ketteler M, Cunningham J et al. Old and New Drugs for the Management of Bone Disorders in CKD. *Calcif Tissue Int*. 2021; 108: 486–495.
- Shutto Y, Shimada M, Kitajima M et al. Lack of awareness among future medical professionals about the risk of consuming hidden phosphate-containing processed food and drinks. *PLoS One*. 2011; 6: e29105.
- D'Alessandro C, Piccoli GB, Cupisti A. The “phosphorus pyramid”: a visual tool for dietary phosphate management in dialysis and CKD patients. *BMC Nephrol*. 2015; 16: 9.
- Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int*. 2021 Apr 25. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1.
- Sista SK, Arum SM. Management of adynamic bone disease in chronic kidney disease: A brief review. *J Clin Transl Endocrinol* 2016; 5: 32–35.
- Dusilová-Sulková S, Šafránek R, Vávrová J et al. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2015; 47: 169–176.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2650–2657.
- Drueke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016; 89(2): 289–302.

# Výskyt osteoporózy u pacientov na substituční léčbě hypokorticismu u Addisonovy choroby

Peter Vaňuga, Ivana Ságová

Národní endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

**Úvod:** Pacienti s primární adrenální insuficiencí vyžadují dlouhodobou glukokortikoidní substituční léčbu, která může být příčinou vzniku osteoporózy.

**Cíle práce:** Cílem práce bylo posouzení vlivu glukokortikoidní substituční léčby na kostní denzitu (BMD), parametry kalciovo-fosfátového (Ca-P) metabolismu jako aj vybrané kostní markery.

**Pacienti a metody:** Študijní skupinu tvořilo 46 pacientů s Addisonovou chorobou (12 mužů, 17 pre- a 17 postmenopauzálních žen), kontrolní skupinu tvořilo 44 zdravých jedinců (8 mužů, 16 pre- a 16 postmenopauzálních žen). U všech byli vyšetřeny parametry Ca-P metabolismu, kostní markery a nadobličkové hormony. BMD byla stanovena metodou DXA v oblasti lumbální chrčtice (BMD<sub>lumb</sub>) a v oblasti předlaktia (BMD<sub>fore</sub>).

**Výsledky:** Nepotvrdili jsme zvýšenou prevalenci osteoporózy resp. osteopénie u pacientů s Addisonovou chorobou. Hodnoty BMD nekorelovaly s dávkami hydrokortizonu (HCT), dávkami HCT kalkulovanými na tělesnou hmotnost a tělesný povrch jako aj s délkou trvání substituční léčby. Pacienti s dennou dávkou HCT > 25 mg měli signifikantně nižší BMD v lumbální oblasti oproti skupině léčené s dennou dávkou HCT ≤ 25 mg. V studijní skupině jsme zaznamenali snížené hladiny adrenálních androgénů, u žen aj estradiolu. U žen s Addisonovou chorobou byla přítomná snížená hladina sérového kalcia a zvýšená hladina osteokalcínu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy jako aj 25-hydroxyvitamínu D. U pacientů s Addisonovou chorobou byl potvrzen zvýšený poměr RANKL/OPG v porovnání s kontrolní skupinou.

**Závěr:** Glukokortikoidná substituční léčba nie je významným rizikovým faktorom zvýšenej prevalence osteoporózy u pacientov s Addisonovou chorobou, nakoľko len fyziologicky nahrádza deficit endogénneho kortizolu. Zvýšený poměr RANKL/OPG môže svedčiť pre relatívny nedostatok OPG. Možno tak predpokladať, že pacienti ženského pohlavia majú napriek adekvátnej substitúcii zvýšený kostný obrat, a tým aj relatívne vyššie riziko znižovania BMD. Potenciálne riziko predstavujú vyššie dávky glukokortikoidnej substituční terapie (HCT v dávke > 25 mg denne) a typická konštelácia steroidov (znížené adrenokortikálne androgény DHEA a DHEAS, u žen aj estradiol).

**Klíčové slova:** Addisonova choroba, glukokortikoidná substituční terapie, kostní denzita, osteoporóza.

## Introduction: Patients with primary adrenal insufficiency receive long – term glucocorticoid replacement therapy, which may cause osteoporosis

**Aim of the study:** The aim of the study was to assess the effect of glucocorticoid replacement therapy in patients with Addison's disease on bone mineral density (BMD), parameters of calcium – phosphate (Ca-P) metabolism as well as on bone turnover markers.

**Patients and methods:** The study group consisted of 46 patients with Addison's disease (12 men, 17 pre- and 17 postmenopausal women, the control group consisted of 44 healthy individuals (8 men, 16 pre- and 16 postmenopausal women). Ca-P metabolism parameters, bone turnover markers and adrenal hormones were examined in all groups. BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine (BMD<sub>lumb</sub>) and forearm (BMD<sub>fore</sub>).

**Results:** We did not confirm an increased prevalence of osteoporosis and osteopenia in patients with Addison's disease. BMD values did not correlate with hydrocortisone (HCT) doses, HCT doses calculated on body weight and body surface area as well as with duration of substitution treatment. Patients with daily HCT doses > 25 mg had significantly lower BMD in lumbar spine compared with patients with daily HCT doses ≤ 25 mg. In study group we observed decreased levels of adrenal androgens, in women also es-

tradiol. Decreased level of serum calcium and increased level of osteocalcin, bone alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D were present in women with Addison's disease. RANKL/OPG ratio was higher in patients with Addison's disease compared with controls. **Conclusion:** Glucocorticoid replacement therapy is not a significant risk factor for development of osteoporosis in patients with Addison's disease, because this therapy only physiologically replaces endogenous cortisol deficiency. An increased RANKL / OPG ratio may indicate a relative lack of OPG. It is possible that female patients, despite adequate substitution, have an increased bone turnover and a relatively higher risk of decrease in BMD. Potential risks are higher doses of glucocorticoid replacement therapy (HCT > 25 mg daily) and a typical steroid constellation (decreased adrenocortical androgens DHEA and DHEAS and in women also estradiol).

**Key words:** Addison's disease, glucocorticoid replacement therapy, bone mineral density, osteoporosis.

## Úvod

Primární adrenální insuficiencia (Addisonova choroba) je zriedkavé ochorenie, ktoré je spôsobené najčastejšie autoimunitnou deštrukciou kôry nadobličiek. Liečba Addisonovej choroby (AD) pozostáva zo substituční liečby mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi, substituícia glukokortikoidmi často prevyšuje ich fyziologickú produkciu v nadobličkách (1, 2). Súčasná terapia AD využíva rôzne generické glukokortikoidy (hydrokortizón, dexametazón, prednizón) bez štandardného liečebného režimu. Kortizolémia pri perorálnej substituční liečbe hydrokortizónom prudko stúpa na suprafyziologické hladiny po podaní s následným prudkým poklesom v priebehu niekoľkých hodín, čím dochádza k eliminácii fyziologického cirkadiálneho rytmu kortizolu (3). Možnosťou liečby u pacientov s AD je Chronocort – prípravok s riadeným uvoľňovaním hydrokortizónu podávaný 2x denne (ráno a večer) s napodobnením cirkadiálneho rytmu kortizolu, účinný aj na kontrolu nadbytku androgénov (4). Štúdie preukázali zhoršenie zdravotného stavu a kvality života u pacientov s Addisonovou chorobou, čo naznačuje, že substituční liečba nie je optimálna (5–7). Glukokortikoidy urýchľujú stratu kostnej hmoty inhibíciou osteoblastov, aktiváciou osteoklastov a inhibíciou intestinálnej resorbcie vápnika závislej od vitamínu D. U pacientov s Addisonovou chorobou je prítomný aj deficit androgénov, čo predstavuje ďalší rizikový faktor pre vznik osteoporózy. V patogenéze osteoporózy pri Addisonovej chorobe sa môžu uplatňovať aj zmeny v systéme RANK/RANKL (receptor aktivátor nukleárneho faktora kappa B / receptor aktivátor nukleárneho faktora kappa B ligand) a osteoprotegerín (OPG) (8). OPG a RANKL sú proteíny odvodené od osteoblastov, kľúčové pre reguláciu kostnej hmoty. RANKL stimuluje resorpciu kostí zvyšovaním diferenciácie, aktivácie a prežitia osteoklastov. OPG je návnadový receptor pre RANKL inhibujúci resorpciu kostí. Doposiaľ nemáme dostatočné množstvo informácií ohľadne individuálnej náchylnosti a jej významu v patogenéze glukokortikoidmi indukovanej osteoporózy a to aj u pacientov s Addisonovou chorobou. Jedno-nukleotidové polymorfizmy v génoch riadiace metabolizmus aj účinok glukokortikoidov môžu byť zodpovedné za túto náchylnosť. Glukokortikoidy predstavujú substráty pre efluxný transmembránový transpórtér P-glykoproteínu (kódovaný na ATP-binding cassette B1 (ABCB1) génu) (9–11). Polymorfizmy v tomto géne sú spájané so zmenenými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami mnohých liekov (12–15). Polymorfizmus rs1045642 v efluxnom transpórtéri P-glykoproteínu je spojený s BMD u pacientov s Addisonovou chorobou a môže byť dôležitý pre náchylnosť na osteoporózu vyvolanú glukokortikoidmi (15). Hoci vysoké dávky steroidov sú známym rizikovým faktorom pre vznik osteoporózy, štúdie zaoberajúce sa kostnou denzitou

(BMD) u hypoadrenálnych pacientov na substituční kortikoterapii sú nejednoznačné (16–20). Taktiež hodnotenie markerov kostného obratu neposkytlo jednoznačný pohľad na špecifické vlastnosti kostného obratu u týchto pacientov (21–25). Na túto tému bolo doposiaľ realizované nedostatočné množstvo štúdií. V našej štúdií realizovanej v NEDU Ľubochňa sme posudzovali vplyv substituční glukokortikoidnej liečby u pacientov s Addisonovou chorobou na BMD, parametre kalciovo – fosfátového metabolizmu ako aj na markery kostného obratu.

## Pacienti a metódy

Štúdiijnú skupinu tvorilo 46 pacientov (12 mužov, 17 žien v reprodukčnom veku a 17 postmenopauzálnych žien) s Addisonovou chorobou. Vekový priemer sledovanej skupiny bol  $48,2 \pm 8,8$  roka (vekové rozpätie od 24 do 67 rokov). Diagnóza Addisonovej choroby bola u pacientov stanovená na základe kombinácie typického klinického obrazu a kontrolácie laboratórnych parametrov. Etiologicky bola v 45 prípadoch podkladom ochorenia autoimunitná adrenalitída, v 1 prípade X-viazaná adrenoleukodystrofia. Priemerná dĺžka trvania ochorenia bola  $9,8 \pm 6,1$  roka. Pacienti s Addisonovou chorobou boli na adekvátnej substituční liečbe mineralokortikoidmi a glukokortikoidmi. Do štúdie boli zaradení iba pacienti so stabilizovanými dávkami HCT, bez podozrenia na inkompliance, poddávkovanie, resp. overdozáž substituční liečby HCT (dáta neuvádzané). Okrem substituční liečby hypokorticismu 22 pacientov zároveň užívalo levotyroxín ako substituční liečbu primárnej hypotyreozy; tri pacientky mali hormonálnu substituční terapiu. Vylúčení boli pacienti so súčasnou pozitívou autoprotilátok proti parietálnym bunkám a/alebo histologicky potvrdenou chronickou atrofickou gastritídou, resp. pozitívou autoprotilátok proti tkanivovej transglutamináze a/alebo histologicky diagnostikovanou celiakiou. Priemerná denná dávka HCT podávaného ako substituční liečba bola  $23,9 \pm 8,3$  mg (s rozmedzím od 5 do 45 mg), priemerná denná dávka kalkulovaná na telesný povrch pacientov bola  $14,7 \pm 4,8$  mg/m<sup>2</sup>. Podľa celkovej dennej dávky HCT sme pacientov rozdelili do dvoch podskupín: skupinu s dávkou HCT  $\leq 25$  mg (n = 29; z toho 1 muž) a skupinu s dávkou HCT > 25 mg (n = 17; z toho 11 mužov). Kontrolnú skupinu tvorilo 44 jedincov (8 mužov, 36 žien) s vekovým priemerom  $48,0 \pm 6,2$  roka (vekové rozpätie od 29 do 61 roka). U žiadneho z kontrolných subjektov nebolo anamnesticky zistené žiadne ochorenie ani liečba ovplyvňujúca kostný metabolizmus, klinicky a hormonálne boli vylúčené endokrinopatie. Pacienti a jedinci kontrolnej skupiny sa nelíšili výskytom nepatologických fraktúr. Nezaznamenali sme údaj o patologickej (osteoporotickej) zlomenine. Vzhľadom na retrospektívnu analýzu dát pacientov štúdia nevyžadovala súhlas lokálnej

etickej komisie; všetci jedinci kontrolného súboru podpísali informovaný súhlas. U všetkých pacientov s Addisonovou chorobou ako aj u kontrolnej skupiny boli realizované laboratórne vyšetrenia zo vzoriek krvi odobratých ráno nalačno o 8.00. Vyšetrené parametre boli následovné: kalcium a fosfor v sére (sCa, sPh), intaktný parathormón (PTH-I), 25-hydroxyvitamín D (25OH-vitamín D), kostné markery – kostný izoenzym alkalické fosfatázy (OSTA), osteokalín (OCA), RANKL, osteoprotegerín (OPG), celkový testosterón (TT), estradiol (E2), 17-hydroxyprogesterón (17OH-P), dehydroepiandrosterón (DHEA) a jeho sulfát (DHEAS). Odbery krvi na stanovenie hladiny plazmatického kortizolu (FP) u pacientov s Addisonovou chorobou boli odoberané 2 hodiny po užití hydrokortizónu. U kontrolnej skupiny bol vyšetrený plazmatický kortizol (FP) o 8.00 nalačno. Okrem toho bol stanovený aj voľný močový kortizol za 24 hodín (FM). Všetky sledované biochemické a hormonálne parametre boli stanovené v centrálnom laboratóriu. Kvantitatívne stanovenie sCa a sPh bolo prevedené metódou fotometrie na prístroji Architect ci 8200 (A). Kostný izoenzym alkalické fosfatázy (OSTA) bol stanovený rádioimunometricky na prístroji Stratec Gama Counter SR 300 (RIA). Stanovenie FP bolo realizované imunoanalýzou, ktorá využíva fluorescenčnú polarizáciu (FPIA – Fluorescence Polarization Immunoassay) na prístroji Abbot Axym System (Ax). E2 a TT boli stanovené metódou chemiluminiscenčnej imunoanalýzy na mikročasticách (CMIA – Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay) na prístroji Architect ci 8200. Androgény a ostávajúce markery kostného obratu sme stanovili enzýmovou imunoanalýzou na mikrodoštičkách (EIA – Enzyme Immunoassay) na prístroji Elisa Tecan Miniswift (E). Vyšetrovacie kity pre stanovenie laboratórných parametrov na prístroji Architect ci 8200 boli od firmy Abbott Laboratories (USA), ostatné od DRG Instruments GmbH (Nemecko). BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) v oblasti predlaktia nedominantnej končatiny (BMDfore) a v oblasti lumbálnej chrbtice (BMDlumb) bola stanovená metódou duálnej emisnej röntgenovej absorpciometrie (DXA) prístrojom Osteocore firmy MediLink. Nameraná kostná denzita bola podľa kritérií WHO v zmysle hodnotenia T skóre klasifikovaná ako pásmo osteoporózy (T skóre  $< -2,5$  SD), osteopénie (T skóre v rozpätí  $-1,0$  až  $-2,5$  SD), resp. ako normálny nálež (T skóre  $> -1,0$  SD). Pri štatistickej analýze boli použité štandardné štatistické metodiky pre hodnotenie štatistickej významnosti (t-test, Mann-Whitneyho test) a korelácie (Spearmanov test), výpočty boli realizované počítačovým programom Sigma Stat v 2.01.

## Výsledky

Pri dávkovo stabilizovanej a adekvátnej substituční léčbě HCT bola priemerná bazálna hodnota plazmatického kortizolu stanovená

o 08.00 hod. u všetkých pacientov v norme ( $515 \pm 128$  nmol/l), v norme boli aj hladiny voľného močového kortizolu stanoveného vo vzorke z celodenne zbieraného moču ( $278 \pm 120$  nmol/24 hod) – t. j. korekcia hypokorticismu bola adekvátne a nebola zistená štatistická odchýlka od hodnôt kontrolného súboru. Tyreoidálny status všetkých pacientov užívajúcich levotyroxín bol bez odchýlky, tj. v pásme eutyreózy. Z celkového počtu 46 pacientov s Addisonovou chorobou bolo u 14 (30,4%) z nich zistený normálny denzitometrický nálež, u 27 pacientov (58,7%) bola potvrdená osteopénia, v 5 prípadoch (10,9%) osteoporóza. Tieto výsledky sa nelíšili od zastúpenia nálezov nezniženej kostnej hustoty (14 prípadov; 31,8%), osteopénie (25; 56,8%), resp. osteoporózy (5; 11,4%) v kontrolnom súbore. U žien sledovanej skupiny bol normálny nálež ozrejmenej v 11 prípadoch (32,4%), osteopénia v 20 prípadoch (58,8%) a osteoporóza u 3 pacientiek (8,8%); u mužov boli nálezy nezniženej denzity, osteopénie a osteoporózy konštatované u troch (25%), siedmych (58,3%), resp. dvoch pacientov (16,7%). Porovnanie početného zastúpenia denzitometrických nálezov v zmysle nezniženej kostnej hustoty, osteopénie a osteoporózy v podskupinách premenopauzálnych a postmenopauzálnych žien sledovanej skupiny a kontrolného súboru je uvedené v tab. 1. Priemerné hodnoty BMDlumb a BMDfore u pacientov s hypokorticismom boli bez významného rozdielu oproti hodnotám kontrolného súboru (BMDlumb  $0,902 \pm 0,130$   $\text{g}/\text{cm}^2$  vs. BMDlumb  $0,871 \pm 0,127$   $\text{g}/\text{cm}^2$ ;  $p > 0,05$ ), resp. BMDfore  $0,344 \pm 0,070$   $\text{g}/\text{cm}^2$  u pacientov vs. BMDfore  $0,343 \pm 0,050$   $\text{g}/\text{cm}^2$  u kontrol;  $p > 0,05$ ). Z vyšetrených steroidov sme zistili významne znížené hladiny E2 u žien s hypokorticismom a to nielen v postmenopauze ( $p = 0,011$ ), ale aj v premenopauze ( $p = 0,031$ ). Ženy mali významne znížené hladiny TT, 17OH-P, DHEA a DHEAS. U mužských pacientov s hypokorticismom boli významne znížené sérové hladiny 17OH-P, DHEA a DHEAS, hodnoty TT a E2 sa nelíšili od hladín týchto hormónov u mužov kontrolnej skupiny (tab. 2). Vyšetrením parametrov Ca-Ph metabolismu a kostných markerov boli ozrejmenej významne znížené hladiny sCa, zvýšené hladiny 25-OH-vitamínu D, OCA a OSTA u žien s hypokorticismom a OCA u mužov. Ostatné sledované parametre (sPh, PTH-I, RANKL a OPG) boli v porovnaní s kontrolným súborm bez štatisticky významnej zmeny (tab. 3). Priemerná hodnota RANKL bola u pacientov s Addisonovou chorobou zvýšená iba nesignifikantne, avšak pomer RANKL/OPG bol u žien ako aj mužov s hypokorticismom oproti kontrolnej skupine výrazne vyšší (ženy 3,10 vs. 2,57,  $p < 0,01$ ; resp. muži 3,62 vs. 1,93,  $p < 0,001$ ) (tab. 3). U podskupiny pacientov s dennou dávkou HCT  $> 25$  mg bola BMDlumb nižšia a štatisticky významne sa

**Tab. 1.** Porovnanie početného zastúpenia denzitometrických nálezov nezniženej kostnej hustoty, osteopénie a osteoporózy u žien sledovanej skupiny a kontrolného súboru

	Addisonova choroba	Kontrolná skupina
<b>Premenopauzálna</b>	(n = 17)	(n = 18)
Normálny nálež	9 (52,9%)	7 (38,9%)
Osteopénia	8 (47,1%)	10 (55,5%)
Osteoporóza	0 (0%)	1 (5,6%)
<b>Postmenopauzálna</b>	(n = 17)	(n = 18)
Normálny nálež	2 (11,7%)	7 (38,9%)
Osteopénia	12 (70,6%)	9 (50,0%)
Osteoporóza	3 (17,7%)	2 (11,1%)

**Tab. 2.** Hodnoty steroidních hormonů u mužův u žen sledované skupiny a kontrolního souboru

	Ženy		Muži	
	Addisonova choroba	Kontrolná skupina	Addisonova choroba	Kontrolná skupina
E <sub>2</sub> [nmol/l]	0,30 ± 0,19*	0,49 ± 0,27	0,15 ± 0,08	0,24 ± 0,11
TT [nmol/l]	1,1 ± 0,6***	3,1 ± 1,0	16,5 ± 6,7	24,3 ± 7,2
17OH-P [nmol/l]	1,3 ± 0,5***	5,1 ± 2,4	2,0 ± 0,7***	5,6 ± 1,6
DHEA [nmol/l]	2,8 ± 0,6***	30,3 ± 17,1	5,0 ± 3,3***	40,2 ± 15,4
DHEAS [μmol/l]	0,30 ± 0,11***	3,5 ± 1,4	0,87 ± 0,56**	2,34 ± 1,12

Vysvětlivky: E<sub>2</sub> – estradiol; TT – celkový testosteron; 17OH-P – 17-hydroxyprogesteron; DHEA – dehydroepiandrosteron; DHEAS – dehydroepiandrosteron-sulfát; x – průměr; SD – smerodatná odchylka; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; výsledky vyznačené **tučně** představují hodnoty pod dolnou hranicí referenční normy

**Tab. 3.** Hodnoty steroidních hormonů u mužův a žen sledované skupiny a kontrolního souboru

	Ženy		Muži	
	Addisonova choroba	Kontrolná skupina	Addisonova choroba	Kontrolná skupina
RANKL [pmol/l]	7,31 ± 6,44	6,31 ± 3,01	9,42 ± 8,26	4,70 ± 0,46
OPG [pmol/ml]	2,36 ± 0,62	2,45 ± 1,16	2,60 ± 1,76	2,44 ± 0,72
RANKL/OPG	3,10**	2,57	3,62***	1,93
OCA [ng/ml]	15,1 ± 6,2***	7,3 ± 3,3	11,6 ± 4,4**	6,2 ± 6,0
25OH-D [nmol/l]	121 ± 78***	55 ± 33	89 ± 45	73 ± 26
sCa [mmol/l]	2,29 ± 0,09**	2,35 ± 0,06	2,38 ± 0,06	2,41 ± 0,04
sPh [mmol/l]	1,29 ± 0,15	1,29 ± 0,10	1,28 ± 0,17	1,29 ± 0,11
PTH-I [pmol/l]	2,29 ± 1,73	2,88 ± 1,42	5,36 ± 2,33	5,28 ± 1,28
OSTA [ng/ml]	10,29 ± 4,42***	7,66 ± 3,29	11,31 ± 3,20	12,71 ± 3,63

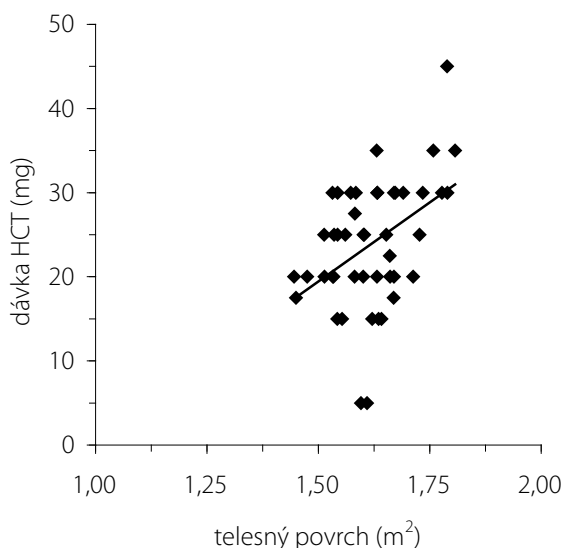
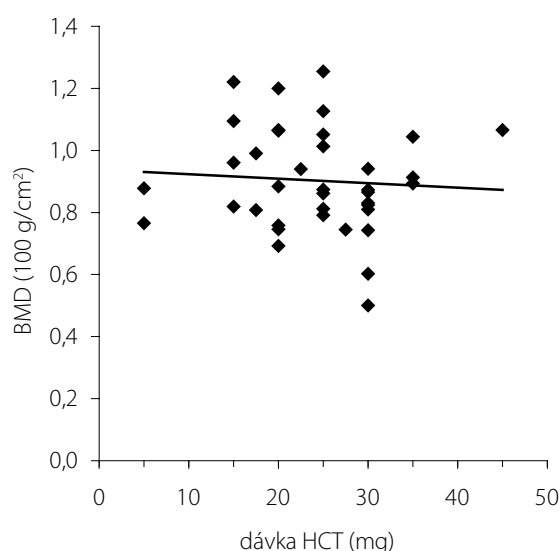
Vysvětlivky: RANKL – ligand aktivátora receptoru nukleárního faktora κ B; OPG – osteoprotegerin; OCA – osteokalcin; 25OH-vitamin D – 25-hydroxyvitamin D; sCa – sérový kalcium; sPhos – sérový fosfor; PTH-I – intaktní parathormon; OSTA – kostní izoenzym alkalické fosfatázy; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001

líšila od BMDlumb pacientův s dávkou ≤ 25 mg HCT denne (0,943 ± 0,162 g/cm<sup>2</sup> vs. 0,832 ± 0,153 g/cm<sup>2</sup>, p < 0,05). Aj samotný výskyt osteoporózy (17,6% : 6,9%) bol u podskupiny pacientův s dávkou HCT > 25 mg denne nápadne percentuálne vyšší, a to na úkor normálnych nálezův (23,5% : 34,5%); zastúpenie pacientův s kostnou denzitou v pásme osteopénie bolo u oboch skupín identické (58,8% : 58,6%). Nezistili sme koreláciu hodnôt kostných markerův s dávkou GK substituční léčby, ani s dĺžkou jej užívania. Dávka HCT korelovala s telesným povrchom pacientův (r = 0,44, p < 0,001) (Obr. 1), nedokázali sme však vzťah medzi BMD a dávkou HCT v mg (Obr. 2), resp. dávkou HCT prepočítanou na kg telesnej hmotnosti. Nepreukázali sme žiadnu závislosť BMD od dĺžky podávania substituční léčby (Obr. 3). Po rozdelení sledované skupiny na 5-ročné obdobia užívania léčby boli počty pacientův s nálezmi

osteoporózy/osteopénie/nezníženej kostnej hustoty takmer identické – v skupine pacientův liečených < 5 rokov 1/7/7, u pacientův liečených 5–9 rokov 1/7/2, u pacientův liečených 10–15 rokov 1/8/3, resp. u pacientův liečených ≥ 15 rokov 1/5/2.

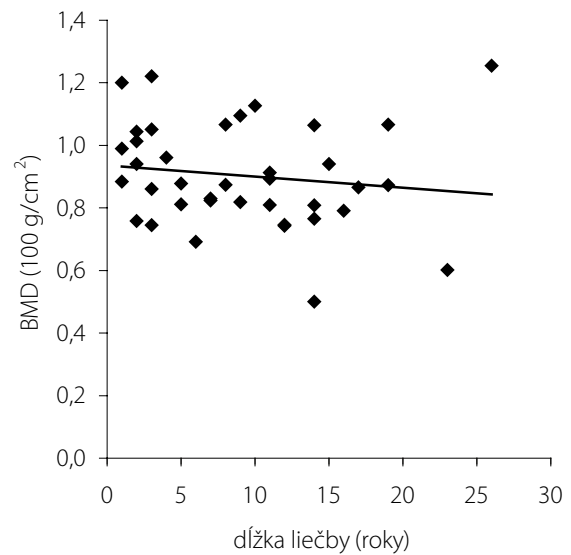
## Diskusia

V našej štúdií sme posudzovali vplyv substituční glukokortikoidnej léčby u pacientův s Addisonovou chorobou na kostnú denzitu, markery kostného obratu ako aj na parametre kalciovo – fosfátového metabolismu. Nepotvrtili sme zvýšenú prevalenciu osteoporózy resp. osteopénie u pacientův s Addisonovou chorobou na substituční glukokortikoidnej léčbe v porovnaní s kontrolnou skupinou. Doposiaľ realizované štúdie nám nedávajú jednoznačné závery. Väčšina z týchto

**Obr. 1.** Korelácia dávky hydrokortizonu s telesným povrchom pacientův**Obr. 2.** BMD v lumbálnej oblasti v závislosti od dávky hydrokortizonu

štúdií bola obmedzená malým počtom pacientov a vykazovali nekonzistentné nálezy medzi BMD, trvaním ochorenia, typom ako aj dennou dávkou glukokortikoidov. Niektoré preukázali zníženú BMD u všetkých pacientov s Addisonovou chorobou (26), niektoré u žien po menopauze (27, 28) alebo iba u mužov (29, 30), zatiaľ čo ďalšie nepotvrdili rozdiely medzi pohlaviami (31, 32). V najväčšej retrospektívnej štúdií Lovasa s kolektívom na celkovo 292 pacientoch s Addisonovou chorobou boli potvrdené signifikantne znížené BMD na krčku stehennej kosti a v lumbálnej oblasti v porovnaní so zdravými jedincami (5). Hlavnou nevýhodou predchádzajúcich štúdií boli pomerne vysoké dávky glukokortikoidov (30 mg HC denne), ktoré boli ++++ podávané týmto pacientom. V našej štúdií mali pacienti s dennou dávkou HCT > 25 mg signifikantne nižšiu BMD v lumbálnej oblasti oproti skupine liečenej s dennou dávkou HCT ≤ 25 mg. Nepreukázali sme závislosť medzi hodnotami BMD a dávkami HCT ako aj koreláciu medzi BMD a dĺžkou trvania ochorenia. V štúdií Zellisena a kolektívu bola potvrdená lineárna závislosť medzi dávkou HCT a hodnotami BMD (33). Na druhej strane v štúdií Chikadu s kolektívom táto závislosť nebola potvrdená (34). Z parametrov kalciovo-fosfátového metabolizmu sme zaznamenali zníženú hladinu sérového kalcia u pacientov s Addisonovou chorobou v porovnaní so zdravými kontrolami, čo dávame do súvislosti s účinkom exogénne podávaných glukokortikoidov spoločne s deficitom estrogénov. Spomedzi vyšetrených markerov kostného obratu mali pacienti s Addisonovou chorobou zvýšený osteokalcín (OCA) ako aj kostný izoenzym alkalickéj fosfatázy (OSTA), čo svedčí pre zvýšený kostný obrat u týchto pacientov. Nebol zachytený signifikantný rozdiel medzi hladinami RANKL a OPG medzi pacientami s Addisonovou chorobou a kontrolným súborom. Zaznamenali sme však signifikantne zvýšený pomer RANKL/OPG v porovnaní s kontrolou, čo svedčí pre relatívny nedostatok OPG. Štúdie hodnotiace markery kostného obratu neposkytli jednoznačný pohľad na špecifické vlastnosti kostného obratu u týchto pacientov. Štúdie in vitro potvrdili supresívny efekt glukokortikoidov na syntézu OPG (35). Avšak v štúdií kolektívu Fichna a spol. bola potvrdená zvýšená hladina OPG u pacientov s Addisonovou chorobou na substituční kortikoterapii (3). Podľa niektorých klinických údajov navyše vedie krátkodobá systémová liečba glukokortikoidmi k rýchlemu poklesu OPG v sére počas prvých týždňov liečby, bez zmien sérových hladín vápnika, parathormónu (PTH) a alkalickéj fosfatázy ALP (36). Viaceré štúdie u pacientov s Cushingovým syndrómom (teda nadprodukciou kortizolu) potvrdili zvýšené hladiny OPG (37–39). Niektorí autori preto popisujú bimodálne správanie OPG v reakcii na prebytok glukokortikoidov: rýchly počiatkový pokles OPG, ktorý odráža supresívny účinok na osteoblasty s nasledným kompenzačným dlhotrvajúcim zvýšením syntézy OPG na ochranu kosti pred škodlivým vplyvom steroidov (39). To by bolo v súlade so skorým závažným znížením BMD v prvých mesiacoch systémovej liečby glukokortikoidmi a oveľa pomalším poklesom kostnej hmoty pozorovaným v neskoršom období (40). V súlade s očakávaním sa u pacientov s Addisonovou chorobou potvrdili signifikantne znížené hladiny androgénov v porovnaní s kontrolnou skupinou. U oboch pohlaví boli znížené najmä hladiny adrenokortikálnych steroidov – DHEA, DHEAS. Signifikantne nižšie hladiny estrogénov u žien v študijnej skupine je možné dávať do priamej súvislosti s adrenálnou insuficienciou. Tvorba estrogénov pri ovariálnej insuficiencii je závislá od činnosti nadobličiek

**Obr. 3.** BMD v lumbálnej oblasti v závislosti od dĺžky trvania substituční liečby hydrokortizonom



– androgény sa menia na estrogen účinkom aromatázy: testosterón sa mení na estradiol, androstendión na estrón. V prípade hypokorticismu je uvedená konverzia minimálna, a teda deficit estrogénov sa môže prehľbovať. Testosterón je hlavným sexuálnym steroidom u mužov. Nepozorovali sme pokles hladín testosterónu u mužských pacientov s hypokorticismom, nakoľko dominantná tvorba testosterónu je v pohlavných žľazách. Nedostatok androgénov môže byť príčinou vzniku osteoporózy u pacientov Addisonovou chorobou. Predpokladá sa, že malé množstvá androgénov adrenálneho pôvodu môžu hrať úlohu pri udržiavaní kostnej hmoty (41). Účinky substitúcie jedného z adrenálnych androgénov dehydroepiandrosterónu (DHEA) na BMD u pacientov s Addisonovou chorobou boli nejednoznačné (42, 43). Bola zaznamenaná korelácia medzi zníženou BMD a nízkymi hladinami cirkulujúceho DHEA u pacientov s hypopituitarizmom (44), žien pred a po menopauze (45) a pacientov s osteoporózou indukovanou glukokortikoidmi (46). Po dlhodobej (12 mesiacov) substituční liečbe DHEA sa u pacientov s AD sa BMD mierne zvýšila na krčku stehennej kosti, ale nie na iných miestach (47). Dalo by sa očakávať, že účinky nadobličkových androgénov budú oveľa výraznejšie u žien s AD ako u mužov, a to z dôvodu podstatne silnejšieho účinku testosterónu v porovnaní s adrenálnymi androgénmi na pevnosť kostí u mužov. Skutočnosť, že ženy s diagnostikovanou AD < 50 rokov (pred menopauzou) mali vyššie relatívne riziko zlomeniny bedrového kĺbu ako ženy s diagnostikovanou > 50 rokov (po menopauze) bez rozdielu viditeľného u mužov, môže naznačovať, že nedostatok nadobličkových androgénov u žien s AD je viac dôležitý, ako sa doteraz myslelo (47). Je dôležité zdôrazniť, že tieto korelácie neznamenajú príčinnú súvislosť. V budúcnosti bude potrebné zistiť kauzalitu týchto súvislostí, z toho vyplýva aj potreba ďalších prospektívnych štúdií na väčších súboroch pacientov.

## Záver

V našej štúdií sme nepotvrdili zvýšenú prevalenciu osteoporózy resp. osteopénie u pacientov s Addisonovou chorobou na substituční glukokortikoidnej liečbe. Hodnoty kostnej denzity nekorelovali s dávkami

mi HCT ani s délkou trvania léčby. Potenciálne riziko predstavujú vyššie dávky glukokortikoidnej substituční terapie (HCT v dávke > 25 mg denne) a typická konštelácia steroidov (znížené adrenokortikálne androgény DHEA a DHEAS, u žien aj estradiol). Zvýšený pomer RANKL/OPG

môže svedčiť pre relatívny nedostatok OPG. Možno tak predpokladať, že pacienti ženského pohlavia majú napriek adekvátnej substitúcií zvýšený kostný obrat, a tým aj relatívne vyššie riziko znižovania BMD.

## LITERATÚRA

- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1059–1067.
- Crown A, Lightman S. Why is the management of glucocorticoid deficiency still controversial: a review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 483–492.
- Fichna M, Zurawek M, Fichna P, Fryczynska M et al. Increased serum osteoprotegerin in patients with primary adrenal insufficiency receiving conventional hydrocortisone substitution 2012; 63: 677–682.
- Chronocort® Phase 3 and Safety Extension Study results published in JCEM | Investor or Media Relations | Diurnal | Dedicated to developing hormone therapeutics, 2021. Dostupné na: [www.diurnal.co.uk](http://www.diurnal.co.uk).
- Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 993–1002.
- Peacey SR, Guo C-Y, Robinson AM et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol* 1997; 46: 255–261.
- Koetz KR, Ventz S, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on lowdose glucocorticoid replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 85–92.
- Hofbauer LC, Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular disease. *JAMA* 2004; 292: 490–495.
- Karsen AM, Meijer OC, Van Der Sandt IC, Lucassen PJ, De Lange EC, De Boer AG & De Kloet ER. Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain. *Endocrinology* 2001; 142: 2686–2694.
- Yates CR, Chang C, Kearbey JD, Yasuda K, Schuetz EG, Miller DD, Dalton JT & Swaan PW. Structural determinants of P-glycoprotein-mediated transport of glucocorticoids. *Pharmaceutical Research* 2003; 20: 1794–1803.
- Pariante CM. The role of multi-drug resistance P-glycoprotein in glucocorticoid function: studies in animals and relevance in humans. *European Journal of Pharmacology* 2008; 583: 263–271.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 75: 13–33.
- Sakaeda T. MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2005; 20: 391–414.
- Kimchi-Sarfaty C, Oh JM, Kim IW, Sauna ZE, Calcagno AM, Ambudkar SV & Gottesman MM. A 'silent' polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* 2007; 315: 525–528.
- Salama NN, Yang Z, Bui T & Ho RJ. MDR1 haplotypes significantly minimize intracellular uptake and transcellular P-gp substrate transport in recombinant LLC-PK1 cells. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 95: 2293–2308.
- Guo CY, Weetman AP, Eastell R. Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 535–541.
- Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, van der Wilt GJ, Hermus AR, Otten BJ. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1036–1042.
- Girgis R, Winter JS. The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3926–3929.
- Christiansen P, Mølgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res* 2004; 61: 133–136.
- Hagenfeldt K, Martin Ritze'n E, Ringertz H, Helleday J, Carlstrom K. Bone mass and body composition of adult women with J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(1): 85–92.
- Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepenas MP et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994; 26: 9–17.
- Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479–482.
- Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–690.
- Abdallah BM, Stilgren LS, Nissen N, Kassem M, Jorgensen HR, Abrahamsen B. Increased RANKL/OPG mRNA ratio in iliac bone biopsies from women with hip fractures. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 90–97.
- Hofbauer LC, Hicok KC, Chen D, Khosla S. Regulation of osteoprotegerin production by androgens and anti-androgens in human osteoblastic lineage cells. *Eur J Endocrinol* 2001; 147: 269–273.
- Heureux F, Maiter D, Boutsens Y, Devogelaer JP, Jamart J, Donckier J. Evaluation of corticosteroid replacement therapy and its effect on bones in Addison's disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61: 179–183.
- Devogelaer JP, Crabbe' J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *BrMed J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 798–800.
- Valero MA, Leon M, Ruiz Valdepen' as MP, Larródera L, Lopez MB, Papietro K, Jara A, Hawkins F. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner* 1994; 26: 9–17.
- Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 207–210.
- Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, Clearwater J, Reid IR. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int* 1999; 10: 435–440.
- Jo' dar E, Valdepen' as MP, Martinez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 617–620.
- Arlt W, Rosenthal C, Hahner S, Allolio B. Quality of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: clinical assessment vs. timed serum cortisol measurements. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 384–389.
- Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 1994; 120: 207–210.
- Chikada N, Imaki T, Hotta M, Sato K, Takano K. An assessment of bone mineral density in patient with Addison's disease and isolated ACTH deficiency treated with glucocorticoid. *Endocr J* 2004; 51: 355–360.
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–4388.
- Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Tsuda E, Asano Y. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479–482.
- Ueland T, Bollerslev J, Godang K, Muller F, Froland SS, Aukrust P. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess – possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–690.
- Dovio A, Allasino B, Palmas E, et al. Increased osteoprotegerin levels in Cushing's syndrome are associated with an adverse cardiovascular risk profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1803–1808.
- Camozzi V, Sanguin F, Albigier N et al. Persistent increase of osteoprotegerin levels after cortisol normalization in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 85–90.
- LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990; 8: 39–51.
- Devogelaer JP, Crabbe J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 798–800.
- Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–1020.
- Lovas K, Gebre-Medhin G, Trovik TS et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1112–1118.
- Miller KK, Biller BM, Hier J, Arena E, Klibanski A. Androgens and bone density in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2770–2776.
- Osmanagaoglu MA, Okumus B, Osmanagaoglu T, Bozkaya H. The relationship between serum dehydroepiandrosterone sulfate concentration and bone mineral density, lipids, and hormone replacement therapy in premenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 993–999.
- Hampson G, Bhargava N, Cheung J, Vaja S, Seed PT, Fogelman I. Low circulating estradiol and adrenal androgens concentrations in men on glucocorticoids: a potential contributory factor in steroid-induced osteoporosis. *Metabolism* 2002; 51: 1458–1462.
- Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 400–409.

Vydáváme publikace oceňované odbornými společnostmi

# Vydáme knihu i vám



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

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



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



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



ZAJISTÍME PŘEDTISKOVOU PŘÍPRAVU A **TISK**



ZORGANIZUJEME **KŘEST** NA VÝZNAMNÉ OBOROVÉ AKCI



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



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



# Osteoporóza u mužů: podceňovaná a neléčená

Vít Zikán

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze

Osteoporotické zlomeniny obratlů a proximálního konce stehenní kosti dramaticky zhoršují kvalitu života a zvyšují morbiditu i mortalitu. I přesto, že téměř 40 % všech osteoporotických zlomenin vzniká u mužů, lékaři mají tendenci osteoporózu u mužů podceňovat a ta zůstává často nedagnostikovaná a není léčena ani po závažných zlomeninách. Byť nebylo prokázáno, že by současná farmakologická léčba osteoporózy byla u mužů méně účinná než u žen, nedostatečné vědomí o riziku zlomenin, strach z vedlejších účinků léčby a další překážky způsobují, že management osteoporózy u mužů s vysokým rizikem zlomenin je nedostatečný. Článek se zabývá patofyziologií a současnými možnostmi diagnostiky a léčby osteoporózy u mužů.

**Klíčová slova:** osteoporóza u mužů, zlomeniny, patogeneze, management.

## Osteoporosis in men: underappreciated and undertreated

Osteoporotic fractures of the vertebrae and the proximal end of the femur dramatically impair quality of life and increase morbidity and mortality. Although up to 40% of all osteoporotic fractures occur in men, physicians tend to underestimate the osteoporosis in men, and it remains underdiagnosed and undertreated. Though, there is no evidence that current approved osteoporosis medications work any less well in men than in women, insufficient awareness of the risk of fractures, fear of side effects of drugs and other barriers have made management challenging in men at risk for fracture. Our review provides updates on pathophysiology and current options for diagnosis and treatment of male osteoporosis.

**Key words:** male osteoporosis, fractures, pathogenesis, management.

## Úvod

Osteoporóza je chronické systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované snížením mechanické odolnosti kosti a v důsledku toho zvýšeným rizikem zlomenin (1). Osteoporotické zlomeniny, zejména zlomeniny obratlů a proximálního femuru, vedou k invaliditě, závislosti postižených osob na pomoci druhých a k předčasnému úmrtí (2, 3). Osteoporóza zůstává dlouhou dobu asymptomatická a často uniká pozornosti až do vzniku první zlomeniny. Incidence osteoporotických zlomenin se u mužů významně zvyšuje po dosažení 70 let věku, tedy přibližně o 10 let později než u žen. Celoživotní riziko osteoporotických zlomenin u mužů starších 50 let je odhadováno na 13–25 % (4) a přibližně 30 až 40 % všech zlomenin spojených s osteoporózou se vyskytuje u mužů (5). Mortalita po zlomeninách kyčle a dalších závažných zlomeninách je u mužů dokonce vyšší než u žen (6). Rutinně doporučené screeningové programy pro vyhledávání osteoporózy jsou převážně zaměřeny na ženy po menopauze a většinou nezahrnují muže. I když jsou mnohá onemocnění, např. kardiovaskulární, u mužů

běžně diagnostikována a léčena i častěji než u žen, osteoporóza mezi ně nepatří a zůstává dlouhou dobu nedagnostikována a není léčena (5). Odhaduje se, že pouze 10 % mužů po nízkotraumatické zlomenině proximálního femuru dostane léčbu osteoporózy (7).

## Klasifikace osteoporózy u mužů

Osteoporózu rozdělujeme u mužů, podobně jako u žen, na primární a sekundární (Tab. 1). *Primární mužská osteoporóza* zahrnuje osteoporózu *idiopatickou a involuční* (u mužů nad 70 let věku). Nízkotraumatické zlomeniny u mladých mužů (< 50 let) poukazují na špatnou kvalitu kosti a jsou nejčastěji důsledkem sekundární osteoporózy. Objasnění sekundárních příčin osteoporózy je klíčové pro volbu kauzálních léčebných opatření, která mohou významně snížit riziko zlomenin. Mezi častější sekundární typy osteoporózy u mladých mužů patří hypogonadismus, sekundární hyperparatyreóza při deficitu vitamínu D a léčba glukokortikoidy. Méně často je příčinou zlomenin nebo nízké BMD (bone mineral density) monogenní onemocnění s opožděnou manifestací

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Vít Zikán, Ph.D., vit.zikan@vfn.cz  
3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 00 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(5): 271–283  
Článek přijat redakcí: 21. 6. 2021  
Článek přijat po recenzích: 30. 7. 2021

**Tab. 1.** Příčiny osteoporózy a zlomenin u mužů

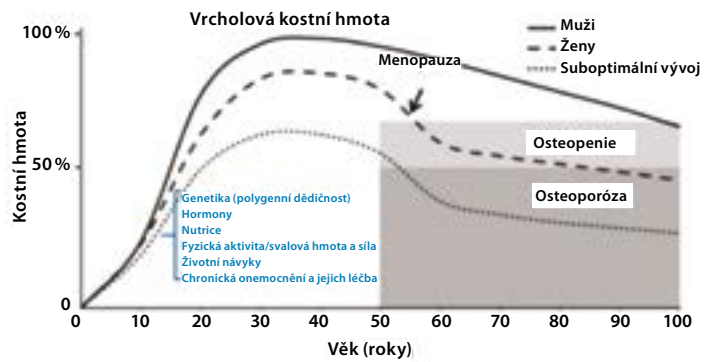
Primární osteoporóza
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Idiopatická</li> <li>■ Involuční (&gt; 70 let)</li> </ul>
Sekundární osteoporóza
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypogonadismus primární nebo sekundární</li> <li>■ Dlouhodobá imobilizace</li> <li>■ Toxické vlivy (nikotinismus, těžké kovy – Pb, Cd, alkoholismus)</li> <li>■ Chronická onemocnění <ul style="list-style-type: none"> <li>■ osteogenesis imperfecta</li> <li>■ endokrinopatie (hypertyreóza, hyperparatyreóza, hyperkortisolismus, akromegalie, deficit růstového hormonu, diabetes mellitus 1. i 2. typu)*</li> <li>■ chronická gastrointestinální onemocnění, malabsorpční syndromy, primární biliární cirhóza, stav po resekci žaludku nebo tenkého střeva</li> <li>■ chronická nefropatie</li> <li>■ chronická obstrukční pulmonální nemoc</li> <li>■ chronická zánětlivá onemocnění (revmatoidní artritida)</li> <li>■ chronická neurologická onemocnění a muskuloskeletální choroby: snížená hybnost, imobilita, nestabilní chůze a porucha rovnováhy, svalová slabost, ztráta svalové hmoty (sarkopenie)</li> <li>■ anorexia nervosa</li> <li>■ systémová mastocytóza</li> <li>■ hyperkalciurie</li> <li>■ HIV</li> <li>■ myelom</li> </ul> </li> </ul>
Léky navozená osteoporóza
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ glukokortikoidy (≥ 5 mg prednisonu déle než 6 měsíců)</li> <li>■ supresní léčba hormony štítné žlázy</li> <li>■ inhibitory zpětného vychytávání serotoninu</li> <li>■ thiazolidindiony</li> <li>■ antikonvulziva</li> <li>■ cytostatika a imunomodulační léky (methotrexát, cyklosporin A)</li> <li>■ heparin, warfarin (?), inhibitory protonové pumpy (?)</li> </ul>
<p>*k vyšší lomivosti kosti může dojít i při normální nebo nadprůměrné BMD v případě porušené kvality kosti např. při hypotyreóze, akromegalii nebo deficitu růstového hormonu, diabetes mellitus 2. typu, nebo u geneticky podmíněných chorob, jako je osteopetróza nebo hypofosfatázie</p>

v dospělosti (např. osteogenesis imperfecta), idiopatická osteoporóza nebo jiné metabolické nebo nádorové onemocnění skeletu. Samotná nízká BMD u mladých dospělých osob může souviset s tělesnou konstitucí nebo s nedosažením vrcholové kostní hmoty (PBM, Peak Bone Mass) a neznamena vždy zvýšené riziko zlomenin.

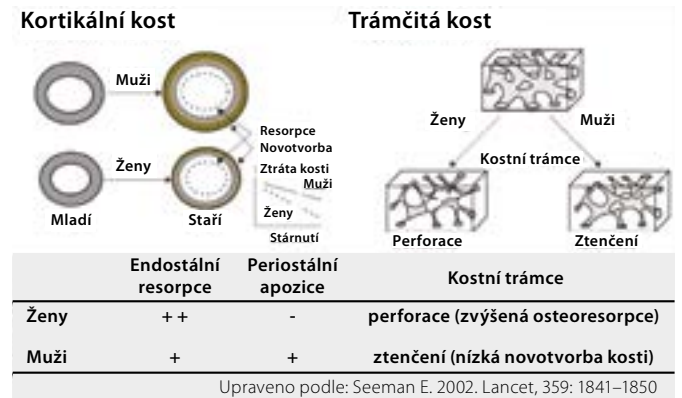
## Etiologie a patogeneze

### Vývoj skeletu u mužů

Za pozdější nástup osteoporózy u mužů odpovídá jak odlišný vývoj kostry během puberty a dospívání, tak pomalejší úbytek kostní hmoty v dospělosti. U obou pohlaví se růst kostí dramaticky zrychluje s pubertou. Nárůst kostní hmoty (v g/cm<sup>3</sup>) je u mužů i u žen přibližně stejný, ale muži dosahují větších rozměrů kostí v důsledku větší periostální apozice, což je proces kostní modelace, který závisí také na účinku androgenů a IGF-1. Vývoj kostní hmoty a její determinanty jsou znázorněny na obrázku 1 (Obr. 1). Studie využívající periferní kvantitativní počítačovou tomografii (pQCT) prokazují až o 40% větší plochu kosti u mladých dospělých mužů ve srovnání s ženami (8) a také rozdíly ve vývoji trámčité a kortikální kosti mezi dívkami a chlapci v průběhu pubertálního růstového spurtu. Během puberty se objemový podíl trámčité kosti a její tloušťka zvětšuje u chlapců, ale nikoliv u dívek. V tloušťce kortikální kosti nebo kortikální objemové BMD mezi chlapci

**Obr. 1.** Vývoj kostní hmoty s věkem

Determinanty vrcholové kostní hmoty: **polygenní dědičnost**, tedy aditivní účinky více genů a jejich polymorfismů, vysvětluje 50–80% interindividuální variability vrcholové kostní hmoty; **hormony** (zejména gonadální steroidy a růstový hormon); **nutrice** (vápník, vitamin D, bílkoviny, dietní vzory); **fyzická aktivita a svalová hmoty a síla**; **škodlivé životní návyky** (nikotinismus, abúzus alkoholu); **chronická onemocnění nebo jejich léčba** (např. glukokortikoidy) (Upraveno podle Weaver CM et al., 2016)

**Obr. 2.** Rozdíly v úbytku kostní hmoty mezi muži a ženami

a dívkami na konci puberty nebyly zjištěny rozdíly, ale periostální a endostální obvod se zvětšil více u chlapců než u dívek. K úbytku trámčité kostní hmoty dochází u obou pohlaví již kolem 3. dekády života a u žen se dále urychluje po menopauze. K urychlení úbytku trámčité kosti podobně jako u žen ale dochází i u mužů v případě hypogonadismu nebo při léčbě antiandrogeny. Během stárnutí se kostní trámce u mužů spíše ztenčují v důsledku snížené kostní novotvorby, na rozdíl od žen, kde se více uplatňuje zvýšená osteoresorpce (9) (Obr. 2). Úbytek kortikální kosti nabývá na významu u obou pohlaví po 65.–70. roce života. Ztráta kostní hmoty ve stáří (involuční osteoporóza) je pak důsledkem zejména zvýšené intrakortikální porozity. Nicméně u stárnoucích mužů přispívá k větší pevnosti kortikální kosti a k nižší incidenci neobratlových zlomenin pokračující periostální apozice kosti, která je u mužů větší než u žen (9).

### Patogeneze primární osteoporózy u mužů

Idiopatická osteoporóza (IOP) je vzácná metabolická osteopatie. Diagnóza IOP je stanovena *per exclusionem* až po vyloučení známých sekundárních nebo genetických příčin osteoporózy. Zlomeniny mohou být opakované, častěji byly dokumentovány zlomeniny obratlů. Nízkou BMD u konstitučně štíhlých osob bez prevalentních zlomenin nelze automaticky považovat za IOP, jelikož samotná nízká BMD může být důsledkem nedosažení PBM a souvisí s genetickou predispozici

cí a životasprávnou nebo nemocemi během vývoje skeletu. U mužů byla dokumentována nižší tělesná hmotnost a snížená BMD v oblasti bederní páteře a také tenčí kortikální kost v oblasti dlouhých kostí. Zlomeniny obratlů, které jsou běžné u mužské IOP, byly spojeny se zvýšenou kortikální porozitou v oblasti lopaty kosti kyčelní. Většina mužů s IOP má poměrně typický klinický a histomorfometrický fenotyp. Prokazuje se zejména snížená kostní novotvorba pravděpodobně v důsledku dysfunkce osteoblastů a normální nebo mírně zvýšená resorpce kosti. Histomorfometrické změny, zejména snížení tloušťky kortikální kosti a zvýšení její porozity byly přitom výraznější u pacientů, kteří již prodělali zlomeninu obratle (10). Na zvýšené lomivosti kostí u mužů s primární osteoporózou se podílí zejména genetické faktory. Pro genetické faktory svědčí jak pozitivní rodinná anamnéza, tak studie, které ukazují na významný vliv dědičnosti pro dosažení maxima kostní hmoty. Bylo dokumentováno, že synové mužů trpících osteoporózou mají menší kosti a nižší objemovou BMD (11). Po objevu mutací genů pro aromatázu (CYP19A1), estrogenového receptoru alfa (ESR1) a LRP5 genů u vzácných syndromů spojených s přítomností osteoporózy a zlomenin u mladých mužů byly popsány také polymorfismy těchto genů, které asociovaly se zvýšeným rizikem IOP u mužů (12). Navíc nedostatek estrogenu v důsledku mutací aromatázy (gen CYP19A1) je u mužů spojen se sníženou BMD, bolestmi kostí, zvýšeným kostním obrátem a častými zlomeninami. U mužů s IOP bylo dále častěji zaznamenáno zvýšení koncentrací SHBG (Sex hormone-binding globulin) a IGFBP (IGF-binding protein), což vede ke snížení koncentrace volných pohlavních hormonů a IGF-1 i v kosti.

### Genetické (monogenní) příčiny osteoporózy a zlomenin

Nízkotraumatické zlomeniny u mladých dospělých osob mohou ve vzácných případech představovat pozdější projev monogenního onemocnění. Bylo popsáno již více než 400 monogenních poruch s kosterními projevy, včetně mutací souvisejících s vyšší lomivostí kostí. Častější monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2). U mladých mužů s opakovanými nízkotraumatickými zlomeninami (včetně zlomenin obratlů) a bez zjištěných sekundárních příčin by měly být vyloučeny zejména mírné formy osteogenesis imperfecta, hypofosfatázie (může být spojena s osteomalácií), syndrom osteoporózy s pseudogliomem, Marfanův syndrom a Ehlers-Danlosův syndrom, lysozomální onemocnění (Gaucherova a Pompeho choroba) a endokrinní syndromy (vč. hypogonadotropního hypogonadismu nebo mutací aromatázy).

**Tab. 2.** Vybrané monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou

Onemocnění	Gen (chromozom)	Dědičnost	Incidence
Osteogenesis imperfecta (OI, I–IV)	COL1A1, COL1A2 (17q21.33, 7q21.3)	AD	6–7/100 000 (I a IV –4–5/100 000)
OI (V)	IFITM5 (11p15.5)	AD	
OI (VI)	SERPINF1 (17p13.3)	AR	
OI (VII)	CRTAP (3p22.3)	AR	
OI (VIII)	P3H1/LEPRE1 (1p34.2)	AR	
OI (XV)	WNT1 (12q13.12)	AR	
Osteoporóza (OP)	LRP5 (11q13.4) s pseudogliomem	AR	neznámá
OP s časným začátkem	WNT1 (12q13.12)	AD	neznámá
Hypofosfatázie	TNSALP/ALPL	AD/AR	těžké formy 1/100 000; mírné formy u dospělých mají častější výskyt

### Involuční osteoporóza

Většina strukturálních změn trámčité a kortikální kosti u mužů trpících involuční osteoporózou má pravděpodobně souvislost se změnami endokrinního systému, zvláště s IGF-1 a pohlavními hormony (Obr. 3). Nízká kostní novotvorba může u mužů souviset s nízkými cirkulujícími hladinami IGF-1 a volného estradiolu a vyššími koncentracemi SHBG. U mužů se může uplatňovat nízká PBM a genetická predispozice (byly zjištěny např. polymorfismy genu pro LRP5). I když muži neprocházejí ekvivalentem menopauzy, hladiny estrogenů a androgenů, zejména jejich volné biologicky účinné frakce, klesají po 50.–60. roce života, zřejmě v důsledku komplexních změn v reprodukční fyziologii, vlivem změn životního stylu a prostředí a při zvýšení hladin SHBG. I když přímé androgenní účinky u mužů napomáhají v prevenci osteoporózy stimulační periostální apozice kortikální kosti a udržením svalové síly, existuje velké množství důkazů o tom, že u dospělých mužů má významnou úlohu rovněž aromatizace androgenů na estradiol (E2) prostřednictvím aktivity aromatázy (enzymu CYP19A1) (13, 14). Estradiol se váže na  $\alpha$  a  $\beta$  receptory exprimované na osteoblastech, osteoklastech, osteocytech a stromálních buňkách kostní dřevě. Zvýšení koncentrací SHBG s věkem může být hlavní příčinou poklesu hladiny pohlavních steroidů u mužů, což vede k poklesu biologicky dostupného testosteronu a hladiny estrogenů. Předchozí práce prokázaly, že estrogeny sehrávají důležitou roli jak při regulaci kostní modelace a remodelace u mladých mužů, tak při úbytku kostní hmoty u starších mužů. Mellstrom a spol. (15) hodnotili výskyt zlomenin a analyzovali pohlavní hormony u 2 639 starších mužů ve Švédsku (průměrný věk 75 let, průměrná doba sledování 3,3 let) a zjistili, že estradiol a SHBG (nikoliv volný testosteron) nezávisle asociovaly s rizikem zlomenin. Byla nalezena významná inverzní asociace mezi hladinami volného estradiolu v séru a klinickými zlomeninami obratlů a neobratlovými zlomeninami včetně zlomenin kyčle. Kromě toho se ukazuje, že existuje práh estradiolu v séru, pod kterým je mužská kostra estrogen deficitní (16). Muži s hladinou estradiolu pod touto hranicí (~16 ng/l) vykazují zvýšení rizika zlomenin (16). Další hormonální změny, jako je deficit vitamínu D a sekundární hyperparatyreóza jsou spojeny s involučním úbytkem kostní hmoty a s rizikem zlomeniny u starších mužů. Typickým znakem stárnutí v rámci pohybového systému je nejen úbytek kostní hmoty, ale také ztráta svalové hmoty a svalové síly (pokles o 10 až 20% na každých deset let po dosažení věku 50 let) (17). Ztráta kosterní svalové hmoty a síly se urychluje po dosažení věku 65 let a je spojena s poruchami hybnosti, zvýšeným rizikem pádů, ztrátou nezávislosti a se snížením průměrné délky života. Kromě toho je ztráta

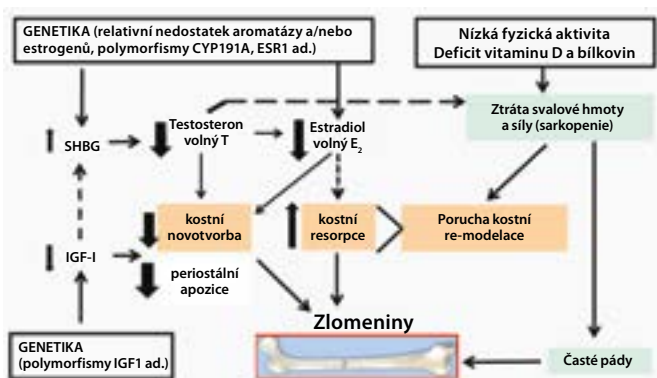
svalů úzce spojena se ztrátou kostní hmoty a její mechanické odolnosti (Obr. 3). Kombinace osteoporózy a sarkopenie zvyšuje riziko zlomenin také kvůli poruše rovnováhy, která usnadňuje pády. Na vzniku sarkopenie se podílí nejen věk a hypogonadismus, ale také mnoho dalších příčin, které u mužů vyvolávají osteoporózu.

### Sekundární osteoporóza

Kromě nízkého maxima kostní hmoty a úbytku kostní hmoty souvisejícího s věkem přispívá k rozvoji osteoporózy a zlomenin u mužů řada dalších faktorů (Tab. 3, 4). Příčinu osteoporózy lze identifikovat u 40 až 60 % mužů s osteoporotickou zlomeninou. Mezi nejčastější příčiny osteoporózy u mužů patří hypogonadismus, léčba glukokortikoidy, gastrointestinální onemocnění, nedostatek vitamínu D a sekundární hyperparatyreóza, antikonvulzivní léky, hyperkalciurie a abúzus alkoholu (Tab. 1). Dalším faktorem, který pravděpodobně přispívá ke změně kostního metabolismu, zejména u starších mužů, je snížená aktivita somatotropní osy s poklesem plazmatických hladin IGF1 s možnými nepříznivými účinky na kostní novotvorbu. *Hypogonadismus* je nejlépe charakterizovaným rizikovým faktorem pro osteoporózu u mužů. Průřezové studie ukazují, že BMD je snížena u mužů s primárním nebo sekundárním hypogonadismem, u mužů s konstitučním zpožděním puberty, idiopatického hypogonadotropního hypogonadismu a u androgenní necitlivosti. U mužů s hladinami testosteronu v séru pod přibližně 6,9 nmol/l se zvyšuje kostní obrát a klesá kostní denzita, pravděpodobně v důsledku současného poklesu hladin estradiolu v séru pod 16 ng/l (16). Bylo provedeno několik longitudinálních studií u mužů s rizikem osteoporózy v důsledku hypogonadismu. BMD klesá jak u mladých mužů s hypogonadismem, tak u starších mužů s pokročilým karcinomem prostaty, kteří podstupují androgenní ablační terapii (18). Zvýšení rizika zlomenin při léčbě androgenní deprivací (spíše než při orchiektomii) může být mírnější. To bylo ilustrováno v mnohem rozsáhlejší studii 50 613 mužů s diagnózou karcinomu prostaty; zlomeninu mělo 19 % z 6 650 mužů, kteří dostávali alespoň 5 let androgenní deprivací terapii (ve srovnání s 12 % z 20 035 pacientů, kteří nedostávali androgenní deprivací terapii) (19).

### Diagnostika a diferenciální diagnostika osteoporózy

Osteologické vyšetření včetně dvouenergie rentgenové absorpční metrii (DXA) by mělo být provedeno u osob s prodělanou nízkou **Obr. 3.** Patogeneze primární a hypogonadismem navozené osteoporózy u mužů



traumatickou zlomeninou nebo u chronických onemocnění a dalších stavů, které jsou spojeny s úbytkem a zhoršením kvality kostní hmoty (Tab 1). DXA vyšetření lze dále doporučit u všech mužů starších 70 let. U mladších mužů je vyšetření vhodné, pokud mají alespoň 1 významný rizikový faktor zlomenin (Tab. 3, 4).

### Hodnocení množství kostní hmoty

Standardem pro diagnostiku osteoporózy je hodnocení BMD metodou dvouenergie rentgenové absorpční metrii (DXA; Dual energy X-ray Absorptiometry) v oblasti krčku femuru, celkového proximálního femuru a bederní páteře (L1–L4) nebo distálního úseku radia (1/3 radius). Indikace k DXA vyšetření včetně hodnocení obratlových zlomenin – VFA (Vertebral Fracture Assessment) jsou uvedeny v tabulce (Tab. 5A, B). Osteoporóza je definována podle WHO jako snížení BMD alespoň o 2,5 směrodatné odchylky (SD) proti průměru u mladých dospělých osob (T-skóre  $\leq -2,5$  SD). Manifestovaná (těžká) osteoporóza je definována

**Tab. 3.** Klinické rizikové faktory zlomenin u mužů

<b>Věk</b>
<b>Nízký index tělesné hmotnosti (BMI <math>\leq 19</math> kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Prodělaná zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu, zvláště zlomenina proximálního femuru, obratle, humeru nebo zápěstí u mužů starších 40 let</b>
<b>Zlomenina proximálního konce femuru u rodičů</b>
<b>Dlouhodobá léčba glukokortikoidy (&gt; 5 mg/den p.o. &gt; 3 měsíce)</b>
<b>Současný nikotinismus</b>
<b>Nadměrný příjem alkoholu</b> (více než 1 l piva denně, 120 ml vína, 30 ml tvrdého alkoholu)
Sekundární příčiny osteoporózy:
■ <b>Revmatoidní artritida</b>
■ Neléčený hypogonadismus
■ Dlouhodobá imobilizace
■ Orgánová transplantace
■ Diabetes mellitus 1. a 2. typu
■ Hypertyreóza nebo iatrogenní suprese TSH
■ Chronické gastrointestinální nemoci (např. Crohnova choroba, ulcerózní kolitida)
■ Chronická hepatopatie
■ Chronická obstrukční nemoc plicní
Pády, snížená svalová síla*
Tučně jsou vyznačeny validované klinické rizikové faktory zvažované samostatně v algoritmu FRAX

\*Nejsou v současné době zahrnuté v algoritmu FRAX®. Množství svalové hmoty lze určit pomocí DXA a svalovou sílu pomocí „hand-grip“ testu. Fyzickou výkonnost můžeme orientačně hodnotit pomocí testu rychlosti chůze (23)

**Tab. 4.** Léky, které významněji ovlivňují kostní metabolismus a mohou zvyšovat riziko zlomenin při dlouhodobé léčbě

Glukokortikoidy – dlouhodobá léčba > 3 měsíce v dávce $\geq 5$ mg/denně (prednison nebo jeho ekvivalent)
Léčba hormony štítné žlázy v supresních dávkách (TSH < 0,3 mU/l)
Antiepileptika (fenytoin, fenobarbital)
SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu)
GnRH agonisté
Antiandrogenní léčba
Antimetabolity a imunosupresiva
Inhibitory protonové pumpy
Heparin, warfarin*
Thiazolidindiony (rosiglitazon, pioglitazon)

\*nebylo jednoznačně prokázáno, u nových p.o. antikoagulačních léků zatím nepotvrzen negativní efekt na kost

přítomností alespoň 1 osteoporotické zlomeniny. Pacienti s T-skóre v rozmezí mezi -1 až -2,5 SD se řadí do kategorie osteopenie, která znamená podprůměrný, ale ještě normální nálezn. Pacienti s osteopenií ale mohou mít vyšší riziko zlomenin, pokud je současně poškozená kvalita kosti. Uvedená kritéria WHO jsou platná pro postmenopauzální ženy a pro muže starší 50 let. Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii (ISCD) i IOF (*Mezinárodní nadace pro osteoporózu*) doporučuje užívání jednotné referenční databáze bílých žen ve věku 20–29 let (NHANES III) pro hodnocení T-skóre u všech žen i mužů bez ohledu na etnikum (20). U mužů  $\leq 50$  let doporučuje ISCD pro hodnocení plošné BMD pomocí DXA užívat Z-skóre (*srovnání s populací stejného pohlaví a odpovídajícího kalendářního věku*). Hodnoty Z-skóre  $\leq -2,0$  se považují za „významně snížené vzhledem ke kalendářnímu věku“. Na rozdíl od ISCD IOF doporučuje u mladých osob s dosaženou PBM užívat k hodnocení BMD T-skóre, podobně jako u žen po menopauze (*srovnání s populací mladých zdravých dospělých osob, pásmo osteoporózy odpovídá hodnotě BMD  $\leq -2,5$  T-skóre*). Pro spolehlivou diagnózu osteoporózy u mladých mužů je vyžadována jak nízká BMD (Z-skóre  $\leq 2$  SD nebo T-skóre  $\leq -2,5$ ), tak současná přítomnost nízkotraumatických zlomenin nebo sekundárních faktorů a klinických stavů, které vedou k úbytku kostní hmoty a zvyšují riziko zlomenin. Opakované měření BMD je vhodné k vyloučení pokračující ztráty kostní hmoty a k identifikaci osob s vyšším rizikem zlomeniny.

## Osteologické vyšetření

V praxi by osteologické vyšetření mělo zahrnovat úplnou osobní, rodinnou a pracovní anamnézu a pečlivé fyzikální vyšetření (Tab. 6). Vzhledem k tomu, že 40–60% mužů s diagnostikovanou osteoporózou má sekundární etiologii osteoporózy (Tab. 1), může být klinická diagnóza primární (involuční nebo idiopatické) osteoporózy určena až po pečlivé diferenciální diagnostice a vyloučení jiných příčin nízké BMD a/nebo zlomenin (Tab. 7). Důležité je zhodnotit anamnézu již prodělaných zlomenin, údaje o bolesti zad a fyzikální vyšetření se zaměřením na skelet a sekundární příčiny osteoporózy, měření tělesné výšky a hmot-

**Tab 5A.** Indikace k vyšetření denzity kostního minerálu (BMD pomocí DXA)

- Muži nad 50 let věku, jsou-li přítomny rizikové faktory
- Muži starší 70 let věku, i bez přítomnosti jiných rizikových faktorů
- Zlomenina po nepřiměřeně malé zátěži (neúrazové zlomeniny)
- Onemocnění nebo klinický stav (např. dlouhodobá imobilizace), který je spojen se ztrátou kostní hmoty nebo se snížením její kvality
- Léky, které vedou ke snížení množství nebo kvality kostní hmoty (např. léčba glukokortikoidy)
- Každý, u něhož se zvažuje zahájení farmakologické léčby osteoporózy
- Ověření účinnosti farmakoterapie osteoporózy po 12–24 měsících
- U neléčených osob, u nichž by průkaz ztráty BMD vedl k zahájení léčby

**Tab 5B.** Indikace k morfometrii obratlů (DXA-VFA nebo radiologické vyšetření páteře) u mužů

- Ztráta tělesné výšky  $> 3$  cm nebo klinické podezření na zlomeninu obratle (bolest, úraz)
- Léčba p. o. glukokortikoidy ekvivalentní dávce  $\geq 5$  mg prednisonu denně po dobu  $\geq 3$  měsíců
- Endogenní hyperkortizolismus, akromegalie
- Podezření na kompresi obratle při DXA vyšetření

DXA: dvoenergieová rentgenová absorpciometrie, VFA: Vertebral Fracture Assessment

nosti a zaznamenání jejich změn. Klinické podezření na deformitu obratle vzrůstá při zjištění snížení tělesné výšky o více než 3 cm. K ověření deformity obratle je možné využít semi-kvantitativní hodnocení

**Tab. 6.** Anamnéza a fyzikální vyšetření při podezření na metabolické onemocnění skeletu

Anamnéza:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zlomeniny po nepřiměřeně malé zátěži</li> <li>■ onemocnění nebo léky ovlivňující kostní metabolismus</li> <li>■ ztráta libida (při hypogonadismu)</li> <li>■ pohybová aktivita (nízká i nadměrná – vrcholový sport)</li> <li>■ gastrointestinální příznaky, změny hmotnosti</li> <li>■ nutriční zvyklosti/intolerance jídla (např. laktóza)</li> <li>■ anamnéza nefrolitiázy (renální koliky)</li> <li>■ rodinná anamnéza osteoporózy (zejména v první linii příbuzných), zlomenin a nefrolitiázy</li> <li>■ pracovní anamnéza – sedavé zaměstnání, rizikové provozy (např. expozice škodlivým vlivům, noční směny)</li> </ul>
Fyzikální vyšetření:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ hubnutí, známky malnutrice a poruchy příjmu potravy</li> <li>■ nízká svalová síla, sarkopenie</li> <li>■ kožní změny (exantém, akné, pustulóza, hyperpigmentace ad.)</li> <li>■ endokrinopatie (např. cushingoidní habitus, myxedém, epulis gigantocellularis ad.)</li> <li>■ zánětlivé choroby (deformity, kloubní změny při RA, kožní změny při SLE ad.)</li> <li>■ choroby pojivové tkáně (např. modré skléry, následky zlomenin při OL, hypermobilita kloubní, luxace – Ehlers-Danlosův nebo Marfanův syndrom)</li> <li>■ stav chrupu (předčasná ztráta zubů u hypofosfatázie ad.)</li> <li>■ vyšetření svalové síly pomocí „hand-grip“ testu a fyzické výkonnosti (např. test rychlosti chůze)</li> </ul>
RA: revmatoidní artritida; OL: osteogenesis imperfecta, SLE: systémový lupus erythematoses

**Tab. 7.** Základní a doplňující laboratorní vyšetření u mužů s nízkou BMD nebo nízkotraumatickou zlomeninou

Základní vyšetření:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ krevní obraz + diferenciální rozpočet</li> <li>■ sedimentace erytrocytů, C-reaktivní protein</li> <li>■ S-vápník, fosfáty, kreatinin (clearance kreatininu)</li> <li>■ S-alkalická fosfatáza, GGT, (aminotransferázy)</li> <li>■ S-25-hydroxyvitamin D</li> <li>■ S-CTX, S-PINP, (P-osteokalcin)</li> <li>■ S-TSH</li> <li>■ odpady vápníku močí za 24 hod.</li> </ul>
Doplňující vyšetření v indikovaných případech:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ S-estradiol, LH, SHBG (volný testosteron), FSH, prolaktin</li> <li>■ S-parathormon</li> <li>■ S-hořčík</li> <li>■ S-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, P-FGF23</li> <li>■ U – kortizol, supresní test s dexametazonem; U-frační exkrece kalcia nebo fosfátů</li> <li>■ S-FT4, FT3</li> <li>■ S-železo / TIBC, feritin</li> <li>■ screening celiakie (sérologie)</li> <li>■ (imuno)elektroforéza proteinů v séru/moči, volné lehké řetězce</li> <li>■ S-PSA (prostatický sérový antigen)</li> <li>■ S-revmatoidní faktor</li> <li>■ S-hladina vitamínu A / retinolu</li> <li>■ specifické testování pro vzácné stavy v indikovaných případech např. mastocytóza (S-tryptáza, IgE), hemochromatóza (S-ferritin), hypofosfatázie (U-fosfoethanolamin, S-pyridoxal 5 fosfát), Gaucherova choroba (S-glukocerebrosidáza), anti-HIV protilátky</li> <li>■ genetické hodnocení v indikovaných případech (např. osteogenesis imperfecta, hypofosfatázie při nízké aktivitě ALP)</li> <li>■ biopsie kosti (z lopaty kosti kyčelní nebo cílená biopsie)</li> </ul>
TSH: hormon stimulující štítnou žlázu; LH: luteinizační hormon; FSH: folikuly stimulující hormon; PTH: parathormon; TIBC: celková vazebná kapacita pro železo v séru, ALP: alkalická fosfatáza; FGF 23: fibroblastový růstový faktor 23 ; S-sérum; P-plazma

morfologie obratlových těl pomocí software při DXA vyšetření (tzv. VFA, vertebral fracture assessment), jehož výhodou je nízká radiační zátěž. Při nejistém nálezu provádíme standardní rentgenový snímek hrudní a bederní páteře v boční projekci. Důležité je *nezapomenout i na možnost oligosymptomatického průběhu u některých onemocnění* (např. u celiakie, Cushingova syndromu, primární hyperparatyreózy nebo systémové mastocytózy). Opakované měření BMD je vhodné k vyloučení pokračující ztráty kostní hmoty a k identifikaci osob s vyšším rizikem zlomenin. *Biochemické markery kostního obratu (BTM)* – jsou nápomocné při hodnocení aktivity kostního procesu v diferencíální diagnostice a také pro monitorování léčby osteoporózy. Standardně je doporučován sérový C-terminální telopeptid kolagenu typu 1 ( $\beta$ CTX-I) a propeptid prokolagenu I (PINP). Krev pro laboratorní vyšetření je nezbytné odebrat ráno nalačno. Nízká BMD a zvýšené BTM mohou svědčit pro zrychlený úbytek kostní hmoty. Zvýšení BTM může způsobit i recentní zlomenina (i na několik měsíců). Nízký kostní obrat, zejména nízké koncentrace plazmatického osteokalcinu, mohou svědčit pro hyperkortizolismus. U pacientů s osteogenesis imperfecta se zjišťují normální nebo snížené koncentrace PINP a  $\beta$ CTX v séru, zatímco plazmatický osteokalcin bývá zvýšený. V indikovaných případech je doplněno *zobrazovací vyšetření* (scintigrafie skeletu, CT nebo MRI vyšetření). Ve vzácných případech může být nezbytná *kostní biopsie* za účelem objasnění etiologie kostního procesu a správné vedení léčby (vyloučení vzácné metabolické nebo nádorové osteopatie, osteomalacie nebo různých typů renální osteodystrofie).

### Koho léčit?

V současné době neexistuje ověřená strategie pro terapeutické rozhodování u mužů. Podle současných doporučení se hodnocení BMD pomocí DXA obecně doporučuje u mužů  $\geq 70$  let a u mladších mužů v případech, že mají významné rizikové faktory nebo u pacientů s již prodělanou zlomeninou po nepřiměřeně malé zátěži. I když se diagnostika osteoporózy v současné době opírá zejména o hodnocení BMD, je vhodné mít na paměti, že nemoc znamená zvýšenou křehkost kostí a ne vždy nízkou BMD, která je jen jednou z mnoha změn, které vypovídají o riziku zlomenin. Diagnostická hranice pro osteoporózu neurčuje přesně terapeutický práh. I když BMD vysvětluje 75–90 % variability mechanické odolnosti kostí a snížení BMD o 1 T-skóre znamená přibližně zdvojnásobení rizika zlomenin, práh BMD, po jehož překročení je zlomenina nevyhnutelná, nebyl zjištěn. Většina zlomenin se navíc zjišťuje u osob, které mají podle denzitometrické klasifikace WHO jen osteopenii (BMD T-skóre  $> -2,5$ ). Riziko zlomenin totiž závisí významně i na kvalitě kosti (např. mikroarchitektura kosti, aktivita kostních buněk), které v klinické praxi zatím neumíme neinvazivně hodnotit. Epidemiologické studie potvrdily, že výpověď BMD o riziku zlomeniny se může významně zlepšit, pokud budeme BMD zvažovat v kontextu s dalšími **klinickými rizikovými faktory zlomenin (Tab. 3)**. Prodělaná osteoporotická zlomenina je významným rizikovým faktorem další zlomeniny. Pokud pacient ještě neutrpěl osteoporotickou zlomeninou, zůstává i její individuální riziko prodělat zlomeninu významně nižší. U pacientů bez prodělané osteoporotické zlomeniny, ale s dalšími validovanými rizikovými faktory zlomenin je doporučeno zhodnotit

individuální pravděpodobnost prodělat během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (zápěstí, obratle, proximálního femuru nebo humeru) nebo pouze zlomeninu proximálního femuru pomocí nástroje FRAX™, který integruje váhu jednotlivých klinických rizikových faktorů zlomenin bez anebo společně s BMD v krčku femuru (případně v celkovém proximálním femuru) (21). Pro výpočet je volně přístupný kalkulátor FRAX na webové adrese: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Výpočet FRAX závisí na věku (FRAX platí pro muže nad 50 let) a také na geografické oblasti (populační riziko zlomenin). Nástroj byl kalibrován i pro populaci v ČR (22). Pokud se do výpočtu FRAX nezadá hodnota BMD, lze zohlednit i vliv dalších rizikových faktorů, které částečně ovlivňují BMD, jako jsou další sekundární příčiny osteoporózy (Tab. 3, 4). Je zřejmé, že algoritmus pro výpočet individuálního rizika zlomenin se bude dále vyvíjet, jak budou validovány další rizikové faktory zlomenin. Nově algoritmus FRAX integruje hodnotu TBS (Trabecular Bone Score), která vypovídá nezávisle na BMD o riziku zlomenin. Hodnotu FRAX musíme vždy hodnotit v klinickém kontextu. FRAX např. podhodnocuje riziko zlomenin obratlů u mladších mužů, kteří mají ještě normální hodnoty BMD v krčku femuru, nebo riziko zlomenin u pacientů léčených glukokortikoidy. Z dalších rizikových faktorů se může uplatnit např. rychlost úbytku BMD. Oblast, která zasluhuje mnohem větší pozornost, je vliv svalové hmoty na kostní metabolismus a riziko pádů. Ztráta svalové hmoty a síly ovlivňuje přímo kostní metabolismus a také zvyšuje riziko pádů, a tedy i riziko zlomenin, zejména zlomenin kyčle. Významné je posouzení rizikových faktorů pádů (Tab. 8) a případně posouzení stupně sarkopenie (23).

Léčba osteoporózy je doporučena po diferencíálně diagnostickém vyšetření u mužů nad 50 let věku pokud mají vysokou pravděpodobnost prodělat zlomeninu. Napomoci mohou následující kritéria: 1) prodělaná osteoporotická zlomenina kyčle (bez ohledu na BMD nebo

**Tab. 8.** Rizikové faktory pádů

Neurologické a muskuloskeletální choroby: snížená hybnost, imobilita, nestabilní chůze a porucha rovnováhy, svalová slabost, sarkopenie
Syndrom křehkosti (frailty syndrome)
Pokročilý věk
Snížená zraková ostrost
Opakované pády v anamnéze
Pokročilé srdeční a cévní choroby (vertebrobazilární insuficience, posturální hypotenze, arytmie)
Některá farmaka (např. hypnotika, antihypertenziva, některá diuretika)
Poškození kognitivních funkcí

FRAX); 2) BMD s T-skóre  $\leq 2,5$  SD v oblasti páteře nebo kyčle; 3) osteopenie a prodělaná klinická zlomenina obratle, proximálního konce humeru, pánve (nebo v některých případech zlomenina distálního předloktí či morfometrická zlomenina obratle); 4) dlouhodobá terapie p. o. glukokortikoidy. Farmakologickou léčbu zvažujeme i u sekundární osteoporózy, pokud není kauzální terapie dostatečně účinná (pokračující úbytek BMD nebo zhoršující se kvalita kosti, např. při léčbě glukokortikoidy). Nástroj FRAX by mohl napomáhat k rozhodnutí koho léčit, ale v ČR zatím intervenční práh stanoven nebyl a farmakologická léčba je zahajována na základě kritérií BMD (T-skóre  $-2,5$  SD) nebo při manifestované osteoporóze. Rozhodnutí, při jaké hodnotě FRAX zahajovat

léčbu (intervenční práh), závisí na farmakoekonomických modelech a může se lišit mezi jednotlivými státy. Např. pro ženy i muže v USA je z hlediska získané kvality života ekonomicky výhodné podávat léčbu, pokud je pravděpodobnost prodělat hlavní osteoporotickou zlomeninu v dalších 10 letech vyšší než 20% a pro zlomeninu kyčle vyšší než 3%. FRAX může být ale vhodným nástrojem např. v ambulanci praktického lékaře pro identifikaci rizikových pacientů. Pokud je nízká pravděpodobnost prodělat zlomeninu podle FRAX, lze doporučit preventivní opatření. V případě vysoké pravděpodobnosti prodělat zlomeninu má být indikováno další vyšetření včetně BMD a u pacienta by měla být zvažována léčba.

## Jak léčit?

### Nutriční a nefarmakologická opatření

Pro zajištění geneticky determinovaného maxima kostní hmoty během dětství a dospívání a udržení zdravé kostní hmoty je nezbytná pravidelná a přiměřená fyzická aktivita a zdravá výživa s udržením normální tělesné hmotnosti (udržení svalové síly, normální poměr tukové a svalové tkáně, vyvarovat se extrémních dietních opatření a velkých výkyvů hmotnosti), normální hormonální stav a vyloučení škodlivých návyků, jako je nikotinismus nebo abúzus alkoholu a toxických vlivů prostředí (např. expozice těžkým kovům). Nikotinismus zrychluje ztrátu kostní hmoty (celoživotní kouření cigaret snižuje BMD o 5–10%). Kouření také blokuje příznivý účinek estradiolu na kost. Negativní vliv má abúzus alkoholu (více než litr piva, 120 ml vína, nebo 30 ml tvrdého alkoholu denně). V prevenci osteoporózy doporučujeme dostatečný příjem vápníku a kvalitních bílkovin, zejména mléčné výrobky, které zajišťují kromě vápníku také proteiny, draslík, hořčík, a fermentované mléčné výrobky, rovněž prebiotika a probiotika (24, 25). Mléčné výrobky mohou zajišťovat až 65% doporučeného denního příjmu vápníku a 20–28% požadavků na příjem bílkovin (25). Doporučovaný denní příjem bílkovin u osob nad 50 let věku je 1,0 až 1,2 g/kg tělesné hmotnosti/den (26). Nedostatečný příjem bílkovin a nízký energetický příjem vede k úbytku jak svalové, tak kostní hmoty a zvyšuje riziko pádů a zlomenin. K udržení zdravé kostní hmoty jsou nezbytné i další složky stravy, zejména vitaminy D, K a C, esenciální mastné kyseliny, alkalizující složky stravy a vláknina (ovoce a zelenina). Nepříznivý vliv mají zpracované potraviny s nadměrným obsahem živočišných tuků, NaCl, fosfátů a jednoduchých cukrů. Škodlivé účinky mají některé stopové prvky (hliník, olovo, kadmium, kobalt), nadbytek vitamínu A, nikotin a nadměrný příjem alkoholu. Stravovací zvyklosti jsou ovlivněny řadou faktorů, např. únavou a stresem. To může vést k vyššímu příjmu energeticky bohatých tzv. „rychlých nebo pohodlných potravin“, které mají prozánětlivé účinky a přispívají k rozvoji střevní dysbiózy. Střevní mikrobiota je mimo jiné nezbytná pro tvorbu mastných kyselin s krátkým řetězcem, které posilují bariérové funkce střeva a působí protizánětlivě (přispívají k nárůstu regulačních T-lymfocytů). Byl dokumentován význam střevní mikrobioty pro absorpci vápníku a její vliv na kostní remodelaci. Řada studií dokumentuje, že úprava střevní mikrobioty, např. pomocí probiotik a prebiotik, může být slibnou cestou i v prevenci osteoporózy (27). V tomto kontextu byl již pozorován příznivý vliv fermentovaných mléčných výrobků na kost oproti nefermentovaným.

## Vápník a vitamin D

U všech pacientů s osteoporózou nebo při vyšším riziku osteoporózy je vhodné zajistit dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. U mužů nad 50 let je doporučený celkový příjem vápníku 1 000–1 200 mg vápníku denně (preferenčně mléčné výrobky a při nedostatečném příjmu umělé přípravky vápníku. Při negativní vápníkové bilanci (nízký denní příjem a/nebo snížená dostupnost vápníku) se rozvíjí sekundární hyperparatyreóza a dochází k významnému úbytku kortikální kosti. Účinnost střevní absorpce vápníku klesá s věkem a v důsledku nedostatku estrogenů a vitamínu D nebo při nadbytku kortizolu (léčbě glukokortikoidy). V případě suplementace vápníkem je vhodné, aby jednotlivá porce elementárního vápníku nepřesahovala 500 mg (saturace aktivních transportních mechanismů). Pro střevní absorpci vápníku ze suplementů je důležitá současná přítomnost stravy. Dostupnost vápníku ze suplementů ve formě uhličitanu vápenatého bude omezená při užití nalačno, zejména při achlorhydrii (nebo při léčbě inhibitory protonové pumpy). Vápník se také dostatečně nevstřebává, pokud je přijímám současně potravinami s vyšším obsahem fosfátů, tuků, vlákniny a kyseliny fytové a šťavelové (vazba vápníku ve střevě). Vitamin D je nezbytný pro účinnou střevní absorpci vápníku a má rovněž přímé účinky na kostní a svalové buňky. S věkem významně klesá schopnost tvorby vitamínu D v kůži a zdroje vitamínu D jsou v ČR omezené (potraviny nejsou fortifikovány vitamínem D a z běžné stravy získáme maximálně 1/10 doporučené denní dávky). Nedostatkem vitamínu D trpí zejména v zimních a jarních měsících více než 60% osob starších 65 let. V observačních studiích je nedostatek vitamínu D spojován s osteoporózou, špatnou fyzickou výkonností a zvýšeným rizikem zlomenin. Důkazy podporující přínos suplementace vápníku a vitamínu D u mužů s osteoporózou pocházejí převážně z prospektivních, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Ačkoli řada studií uvádí příznivý účinek vápníku a vitamínu D na BMD u starších mužů, údaje o četnosti zlomenin jsou variabilnější. O zásobení organismu vitamínem D se nejlépe přesvědčíme změřením koncentrace 25-hydroxyvitamínu D v séru (25OHD), která by měla být v doporučeném rozmezí 50–150 nmol/l (optimální udávaná hladina je alespoň 75 nmol/l). Koncentrace nad 220 nmol/l jsou ale považovány za toxické (riziko vzniku hyperkalcémie a hyperkalciurie). Deficit vitamínu D je definován při hladinách 25OHD < 30 nmol/l a nedostatečnost (insuficience) při koncentraci 25OHD mezi 30–50 nmol/l. Doporučená denní dávka vitamínu D<sub>3</sub> (cholecalciferolu) je u osob nad 50 let věku 800–1 000 IU (20–25 ug) podávaná denně, případně týdně (6 000–7 000 IU). V případě nedostatečného zásobení (insuficience) lze podat jednorázově 60 000 IU vitamínu D<sub>3</sub> p. o. a pokračovat v doporučené denní suplementaci (800–1 000 IU), případně dávku 60 000 IU měsíčně opakovat až do dosažení optimální koncentrace 25(OH)D. V případě těžkého deficitu vitamínu D (< 30 nmol/l) doporučujeme užívat p. o. cholecalciferol v dávce 6 000 IU denně nebo 60 000 IU jedenkrát týdně po dobu 2 měsíců s následnou kontrolou 25(OH)D. U pacientů s gastrointestinálními chorobami a s malabsorpcí nebo u obézních musí být optimální dávkování suplementace vápníkem a vitamínem D stanoveno individuálně a léčba musí být pečlivě monitorována (riziko hyperkalciurie a hyperkalcémie). Intermitentní aplikace vysokých dávek

vitaminu D (v ČR dostupný ergokalciferol v dávce 300 000 IU i. m.) ale není doporučena vzhledem k nežádoucím účinkům (zvýšení rizika pádů a zlomenin) (28). Zajištění doporučeného příjmu vápníku a optimálních hladin vitaminu D brání rozvoji sekundární hyperparatyreózy a vede ke snížení rizika zlomenin, zvláště u starších a institucionalizovaných osob. Farmakologická léčba osteoporózy je méně účinná u pacientů s deficitem vitaminu D a/nebo nedostatečným příjmem vápníku a v případě silné antiosteoresorpční léčby např. i. v. bisfosfonáty nebo denosumabem se může vyskytnout i symptomatická hypokalcemie. Farmakoterapie proto nemá být zahajována u pacientů s deficitem vitaminu D. Omezení příjmu vápníku a vitaminu D je nezbytné u pacientů s rizikem hyperkalcemie a hyperkalciurie, např. při primární hyperparatyreóze, idiopatické hyperkalciurii nebo při sarkoidóze (extrarenální tvorba kalcitriolu aktivovanými makrofágy). Při chorobách ledvin, kde je porušena hydroxylace 25(OH)D na kalcitriol, je vhodné zvažovat také užití aktivního metabolitu vitaminu D alfacalcidolu (1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol). Léčba aktivními metabolity vitaminu D ale vyžaduje pečlivou monitoraci. U pacientů s kalcium-oxalátovou urolitiázou není vhodné snižovat příjem vápníku potravou (kalcium váže oxaláty ve střevě a snížení příjmu vápníku naopak zvyšuje riziko urolitiázy).

### Pravidelná fyzická aktivita a snížení rizika pádů

Nezbytnou podmínkou pro udržení pevnosti skeletu je i přiměřená fyzická zátěž. Dlouhodobě nízká fyzická aktivita nebo porucha hybnosti patří k významným rizikovým faktorům osteoporózy. V případě, že skelet (osteocyty) není dostatečně zatěžován, dochází ke stimulaci kostní resorpce a snižuje se novotvorba kostní hmoty (vyšší produkce sklerostinu při nízké fyzické aktivitě). Ztráta svalové hmoty a síly tak ovlivňuje přímo kostní metabolismus a také zvyšuje riziko pádů a tedy i riziko zlomenin, zejména zlomenin kyčle. Prokazuje se, že riziko zlomeniny je významně vyšší, pokud je současně přítomna sarkopenie nebo syndrom křehkosti (frailty) (23). Kostní a svalová tkáň je v úzkém vztahu, a proces stárnutí se podílí na ztrátě funkčnosti jak kostí, tak svalů. U mužů nad 50 let je doporučeno cvičit po dobu alespoň 30 minut nejméně třikrát týdně. Také pravidelná chůze alespoň 2 hodiny denně pomáhá udržet kostní a svalovou hmotu a snižuje riziko pádů a zlomenin, včetně nejzávažnějších zlomenin proximálního femuru. Vhodná jsou i cvičení, která nezatěžují skelet, ale vedou ke zlepšení svalové koordinace (např. plavání a cvičení ve vodě). U všech pacientů je vhodné zhodnotit riziko pádů (Tab. 8) a zvážit modifikaci rizikové farmakoterapie (např. hypnotika, hypotenziva, diuretika ad.). Kromě zlepšování fyzické kondice lze riziko pádů významně snížit zajištěním kvalitní obuvi a úpravou interiérů (odstranit překážky v bytě, protiskluzné podložky a opory, kvalitní osvětlení), případně užitím chráničů kyčlí.

### Léčba sekundární etiologie osteoporózy

Léčba má být kauzální, tedy cílená podle etiologie a aktivity kostního procesu. U mladých mužů s nízkou BMD, ale bez zlomenin či známých sekundárních příčin osteoporózy a bez zrychleného úbytku BMD (hodnoty BTM jsou v pásmu referenčních hodnot) není farmakoterapie téměř nikdy indikována. Nízké hladiny testosteronu jsou spojeny s řa-

dou klinických stavů, jako je androgen deprivace (ADT), infekce HIV a její léčba, obezita, diabetes mellitus, jaterní a renální dysfunkce nebo chronická obstrukční plicní nemoc. Hypogonadismus je proto nutně vždy u mužů zvažovat, zvláště v případě nálezu osteoporózy. Léčba testosteronem u hypogonadálních mužů trpících osteoporózou příznivě ovlivňuje BMD. Substituční léčba je indikována u mladších mužů s hypogonadismem, a pokud nejsou zjištěna další rizika pro osteoporotickou zlomeninu, je dostačující opakované testování BMD (každé 2–3 roky). Léčba povede kromě nárůstu BMD také ke zlepšení kvality svalové hmoty. I když neexistují studie prokazující snížené riziko zlomenin u těchto mužů, je rozumné předpokládat, že normalizace sérového testosteronu významně sníží i riziko zlomenin. Současná doporučení endokrinologů zdůrazňují u starších mužů vzhledem k rizikům hormonální substituce užívání aminobisfosfonátů (BP) nebo jiných schválených nehormonálních léků i pro hypogonadální muže (29). Snížení BMD lze zjistit již po 6–9 měsících androgen-deprivace léčby. Výchozí měření BMD a pravidelné monitorování BMD v ročních intervalech během léčby je vhodné a v případě významného zhoršení BMD by měla být zvažována antiresorpční léčba BP nebo denosumabem. Léčbu testosteronem u mužů zajišťuje endokrinolog. Před zahájením je vyžadováno interní a urologické vyšetření a je nezbytné vyloučit riziko nádorového onemocnění prostaty.

### Farmakologická léčba

Terapeutické přístupy k osteoporóze u mužů jsou méně dobře definované než u žen. Studie u mužů, obecně, neměly dostatečné počty pacientů pro zjišťování rizika fraktur a byly hodnoceny náhradní parametry účinnosti (tzv. „surrogates“), zejména změny BMD a biochemických markerů kostní remodelace. Tyto studie ale ukazují, že účinnost farmakologické antiosteoporotické léčby je u mužů pravděpodobně podobná jako u žen (30). Zůstává nejistota týkající se léčby idiopatické osteoporózy u mužů, která se vyznačuje spíše nízkou kostní novotvorbou než zvýšením kostního obrátu. Léky, které byly testovány v klinických studiích u mužů, jsou uvedeny v tabulce 9. Farmakologická léčba by měla být užívána vždy společně s nefarmakologickými opatřeními, zejména musí být zajištěn dostatečný příjem vápníku a vitaminu D.

### Aminobisfosfonáty

Aminobisfosfonáty (BP) jsou syntetická analoga pyrofosfátu, která jsou rezistentní vůči chemické i enzymatické hydrolyze, mají vysokou afinitu ke kostnímu minerálu a tlumí aktivitu a životnost osteoklastů. V závislosti na typu BP a dávkování tlumí BP v různém stupni také kostní novotvorbu (až o více než 90% při léčbě alendronátem). Provedené prospektivní placebem kontrolované studie s p.o. užívanými aminobisfosfonáty alendronátem a risedronátem u mužů s primární nebo hypogonadální osteoporózou vedly k významnému nárůstu BMD v páteři i v krčku stehenní kosti. Byť tyto studie nebyly navrženy tak, aby měly dostatečnou statistickou sílu k hodnocení rizika zlomenin, bylo snížení výskytu zlomenin v některých studiích pozorováno jako sekundární end-point. Meta-analýza dvou randomizovaných studií hodnotících účinnost **alendronátu** (10 mg denně p.o.) ve srovnání s placebem u 375 mužů s primární osteoporózou nebo s osteoporózou

při hypogonadismu prokázala snížení rizika zlomenin obratlů (31), ale nikoliv snížení rizika neobratlových zlomenin. **Risedronát** (35 mg p.o. týdně) byl hodnocen ve dvouleté dvojité zaslepené randomizované studii v porovnání s placebem u 284 mužů s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou. Léčba risedronátem významně zvýšila BMD bederní páteře a krčku femuru (32). Léčba risedronátem v dávce 5 mg denně po dobu 2 let v otevřené randomizované studii u 316 mužů s primární nebo sekundární osteoporózou manifestovanou zlomeninami obratlů snížila výskyt nových obratlových zlomenin i neobratlových zlomenin ve srovnání s alfacalcidolem (v dávce 1 ug denně) (33). Risedronát byl účinný i při léčbě úbytku BMD a v prevenci zlomenin kyčle u mužů > 65 let věku, kteří utrpěli cévní mozkovou příhodu (34). Pro léčbu osteoporózy u mužů je dostupná dále **kyselina zoledronová**, která se aplikuje nitrožilně v dávce 5 mg v 15minutové infúzi 1x ročně. Účinnost a bezpečnost kyseliny zoledronové byla ověřena ve velké placebem kontrolované studii, která hodnotila riziko zlomenin po recentně prodělané nízkotraumatické zlomenině proximálního femuru (v kombinované mužské a ženské populaci, 1 619 žen a 508 mužů, průměrný věk 74,5 let) (35, 36). Léčba významně snížila výskyt nových klinických zlomenin, klinických zlomenin obratlů i neobratlových zlomenin a také úmrtnost ve srovnání s placebem. Následná analýza potvrdila, že léčba zvyšuje BMD v podobném rozsahu u mužů i u žen. V další placebem kontrolované studii u 1 199 mužů ve věku 50–85 let, s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou, bylo po 2 letech léčby kyselinou zoledronovou dosaženo 65% snížení relativního rizika jedné nebo více nových morfometrických vertebrálních fraktur (37). Studie s různými BP u mužů ukázaly, že muži s nízkými koncentracemi testos-

teronu v séru odpovídali na léčbu BP obdobně jako muži s normální hladinou testosteronu. V současné době lze u mužů s osteoporózou (T-skóre  $\leq -2,5$  nebo nízkotraumatická zlomenina) podávat všechny p.o. aminobisfosfonáty a v základní úhradě i kyselinu zoledronovou. Kyselinu zoledronovou lze užít ve zvýšené úhradě u pacientů při kontraindikaci p.o. BP nebo u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin užívajících p.o. glukokortikoidy (při T-skóre  $< -1,5$ ).

### Bezpečnost léčby

Provedené studie u mužů ani hlášení z klinické praxe nepřineslo jiné specifické nežádoucí účinky vzhledem k pohlaví. Léčba p.o. BP může způsobit dyspepsii, nauzeu, zvracení a bolesti břicha, zejména v epigastriu v důsledku *lokální iritace nebo ulcerace jícnu a žaludku*. Riziko je u pacientů s dysfagií, při onemocnění jícnu a gastroduodena. Riziko mohou zvyšovat současně podávaná nesteroidní antirevmatika. Léčba p.o. BP není vhodná u pacientů s anamnézou krvácení do GIT v posledním roce a při zvýšeném riziku tohoto krvácení např. při antikoagulační léčbě. U i.v. forem BP vzniká, zejména po 1. aplikaci tzv. *reakce akutní fáze* (horečka, bolest hlavy, nauzea, bolesti kostí, myalgie a artralgie) s ústupem do 1–3 dnů. Před aplikací BP je vždy nezbytné upravit případnou hypokalcemii, hypomagnezémii nebo hypovitaminózu D (vyločit malabsorpci nebo hypoparatyreózu) a po celou dobu léčby BP zajistit dostatečný denní příjem vápníku a vitamínu D. Ojedinele byly hlášeny případy *poškození funkce ledvin a akutní selhání ledvin* po podání kys. zoledronové. Opatrnost je nezbytná především u pacientů s již existující renální nedostatečností a při současné léčbě diuretiky nebo nefrotoxickými léky. Podávání kys. zoledronové se nedoporučuje

**Tab. 9.** Účinnost a nežádoucí účinky farmakologické léčby osteoporózy u mužů

Léčivo	Dávkování	BMD	Zlomeniny		Nežádoucí účinky
			obratlů	neobratlové	
<b>Alendronát</b>	70 mg/týdně p.o.*	+	±	NS	Iritace (ulcerace) jícnu a žaludku, artralgie a myalgie (vzácně)
<b>Risedronát</b>	35 mg/týdně p.o.	+	±	NS	**ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Zoledronová kys.</b>	5 mg/ročně i.v.	+	+	NS	Flu-like symptomatika, hypokalcemie (vzácně), zhoršení funkce ledvin až renální selhání (vzácně), **ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Denosumab (anti-RANKL)</b>	60 mg/6 měsíců s.c.	+	± <sup>a</sup>	NA	Ekzém, celulitida, hypokalcemie# (vzácně) „Rebound fenomén“ po vysazení ztráta BMD s rizikem obratlových zlomenin (viz text) **ONJ a atypické zlomeniny (vzácně)
<b>Teriparatid (PTH 1–34)</b>	20 µg/denně s.c. (doba léčby 24 měsíců)	+	± <sup>b</sup>	NA	Hyperkalcemie (vzácně); nauzea, závratě, cefalea (vzácně)

**BMD:** Bone Mineral Density; +: prokázaný účinek; ±: sekundární endpoint nebo metaanalýza; NS: nesignifikantní, NA: nedostatek údajů; a) snížení rizika obratlových zlomenin u mužů s karcinomem prostaty na androgen deprivační léčbě; b) údaje získané z observační studie po 30 měsících sledování po ukončení léčby; \*alendronát byl validován ve studiích jako denní orální dávka 10 mg, nyní se užívá jako týdenní orální dávka 70 mg, ekvivalence těchto dávkovacích režimů byla dokumentována u žen; RANKL: ligand pro receptor aktivující nukleární faktor kappa B

**# Riziko i symptomatické hypokalcemie** je zejména u pacientů s deficitem vitamínu D, chronickou nedostatečností ledvin, s malabsorpcí nebo s hypoparatyreózou. Nejnížší kalcemie se vyskytuje přibližně 7–10 dní po podání denosumabu. Pacienti s predispozicí k hypokalcemii (tj. při GF < 30 ml/min) by měli být kontrolováni a dostatečně suplementováni vitamínem D a vápníkem. **\*\*ONJ: osteonekróza čelisti.** Riziko ONJ je při léčbě BP nebo denosumabem u pacientů léčených pro osteoporózu jen hraničně zvýšené oproti incidenci ONJ v běžné populaci. Etiologie ONJ je multifaktoriální a vliv BP nebo denosumabu je pouze jedním faktorem (útlum kostní remodelace a toxický účinek BP). Riziko ONJ ale narůstá (1–15%) v závislosti na dávce BP u pacientů s metastazujícími karcinomy, kteří jsou léčeni vysokými dávkami i.v. BP nebo denosumabem. Léčbu BP, zejména parenterálními a denosumabem, se nedoporučuje podávat před invazivními stomatologickými výkony (extrakce, implantáty), případně léčbu odložit po zhojení. V případě již probíhající antiresorpční léčby je doporučeno výkon zajistit antibiotiky a dodržet zásady prevence ONJ během výkonu. **\*\* Za atypické zlomeniny** se považují zejména subtrochanterické zlomeniny (nebo zlomeniny v diafýze femuru distálně od malého trochanteru), které vznikly po nepřiměřeně malém traumatu nebo atraumaticky u pacientů léčených dlouhodobě BP nebo denosumabem. Opatrnost je nutná zejména u pacientů s nízkou kostní přestavbou už před zahájením léčby, např. při léčbě glukokortikoidy. Bilaterální fraktury se uvádějí u více než 40% pacientů s atypickou zlomeninou. Atypické zlomeniny mohou vznikat i v jiných místech skeletu (popisují se jako únavaové či stresové zlomeniny s periostální reakcí). Hojení těchto zlomenin je opožděné. Až 2/3 pacientů s atypickou zlomeninou femuru uvádějí prodromální bolesti kosti trvající řadu měsíců. Podobné zlomeniny se popisují i u pacientů léčených glukokortikoidy nebo při osteopetroze a hypofosfatázii. Pokud se prokáže atypická zlomenina (podle morfologických kritérií), je to důvodem pro vysazení antiresorpční léčby.

u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 35 ml/min). Pro nedostatek klinických zkušeností se nedoporučuje aplikovat ani p. o. BP u pacientů s hodnotami clearance kreatininu pod 30 ml/min (nebo kreatininu v séru nad 200 μmol/l). Před každou infuzí kyseliny zoledronové by měl být pacient dostatečně hydratován. Podání infuze kys. zoledronové by mělo trvat nejméně 15 minut. Riziko osteonekrózy čelisti (ONJ) je při léčbě BP nebo denosumabem u pacientů léčených pro osteoporózu jen hraničně zvýšené oproti incidenci ONJ v běžné populaci (38) (Tab. 9). Před zahájením léčby BP je doporučeno preventivní odborné ošetření chrupu (sanace infekčních ložisek), pravidelné preventivní kontroly u stomatologa a dodržování zásad dentální hygieny po celou dobu léčby.

Vzhledem k možnému negativnímu vlivu dlouhodobé léčby BP na kvalitu kostí (riziko vzniku atypických zlomenin) bylo navrženo dočasné přerušení nebo změna dlouhodobé léčby BP („drug holiday“). V současné době ale není shoda na tom, jak dlouho pokračovat v léčbě BP u mužů. Léčba BP by měla trvat kontinuálně nejméně 3–5 let. Doporučujeme léčbu BP dočasně přerušit u mužů, kteří užívali alendronát po dobu pěti let nebo kteří dostávali kyselinu zoledronovou jednou ročně po dobu tří let, pokud je jejich BMD stabilní a neměli po dobu léčby nízkotraumatické zlomeniny. Delší dobu léčby zvažujeme u pacientů s vysokým rizikem zlomenin a při užití BP s kratším poločasem v kosti (risedronát). Délka přerušení léčby je individuální (zvažujeme riziko zlomenin) a vyžaduje monitoraci k ověření trvání účinku léčby (BMD, markery kostní remodelace zpravidla po 1–2 letech). U pacientů s těžkou osteoporózou a s vysokým rizikem zlomenin je vhodné zvažovat sekvenční léčbu s teriparatidem.

## Denosumab

Denosumab (60 mg 1x za 6 měsíců s. c.) je plně lidská monoklonální protilátka proti RANK ligandu (ligand pro Receptor Aktivující Nukleární faktor κB, který je nezbytný pro diferenciaci, aktivaci a přežívání osteoklastů). Léčba denosumabem brání tvorbě a aktivaci osteoklastů a inhibuje kostní resorpci kortikální i trámčité kosti. Denosumab, podobně jako BP, významně potlačuje nejen odbourávání, ale také kostní novotvorbu. Osteoresorpce zůstává snížena při léčbě osteoporózy po jedné aplikaci denosumabu minimálně 6 měsíců. Na rozdíl od účinků BP byl při léčbě denosumabem zjištěn nárůst BMD také v distálním úseku předloktí, což svědčí o dobrém průniku léku i do kortikální kosti (39). Denosumab byl schválen pro léčbu osteoporózy u mužů s vysokým rizikem zlomenin léčených androgen-deprivační terapií (ADT) pro nemetastazující karcinom prostaty, v návaznosti na pozitivní výsledky z velké randomizované kontrolované studie (40). U mužů s karcinomem prostaty s ADT léčených denosumabem došlo k významnému snížení výskytu nových zlomenin obratlů po 36 měsících léčby. Denosumab byl účinný také ve zvyšování BMD v bederní páteři i v proximálním femuru během 12 měsíců léčby v placebem kontrolované studii fáze 3 u mužů s nízkou BMD (41) i v jejím prodloužení o další rok (42). Léčba byla u mužů dobře tolerována. V návaznosti na tyto výsledky byl denosumab schválen i pro léčbu primární nebo hypogonadismem navozené osteoporózy u mužů s nízkou BMD nebo u mužů s již prodělanou osteoporotickou zlomeninou. Denosumab je v ČR hrazen u mužů s os-

teoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem (T – skóre ≤ -2,5) a to: a) při osteoporotické fraktuře, nebo b) při prokázané neúčinnosti, kontraindikaci nebo nesnášenlivosti jiných anti-resorpčních léčiv, nebo c) po dosažení věku 70 let.

## Bezpečnost léčby

Denosumab není vylučován ledvinami, a proto úprava dávkování při renální insuficienci není nutná. Pacienti ale mohou být ohroženi hypokalcemií (k největšímu poklesu kalcemie dochází přibližně 7–10 dní po podání denosumabu), proto je před léčbou nezbytné vyloučit hypokalcemii, hypomagnezemii a nedostatek vitamínu D a během léčby trvale zajišťovat dostatečný denní příjem vápníku a vitamínu D. V registrační studii byl při léčbě denosumabem zaznamenán významně častěji výskyt ekzému a těžké celulitidy vyžadující hospitalizaci (0,3 % oproti < 0,1 %). Možné vzácné nežádoucí účinky zahrnují také potenciálně závažné hypersenzitivní reakce, osteonekrózu čelisti a atypické zlomeniny (Tab. 9). Na rozdíl od BP, jejichž účinky na kost přetrvávají i řadu let po vysazení, je působení denosumabu plně reverzibilní. Přerušení léčby denosumabem ale vede k rychlému vzestupu kostní resorpce (během 3–6 měsíců po přerušení léčby) s významnou ztrátou BMD (klesá během 12 měsíců) a s nárůstem rizika vícečetných zlomenin obratlů, zejména u pacientů s prevalentními zlomeninami obratlů. Pacient by měl být o tomto riziku informován již při zahájení léčby. Po přerušení léčby denosumabem je proto nezbytné navázat léčbou BP (43).

## Osteoanabolická léčba

Tyto léky stimulují tvorbu nové kostní hmoty a mohou tak, na rozdíl od anti-resorpčních léků, obnovit množství a kvalitu kostní hmoty. Z osteoanabolických léků je v ČR k dispozici teriparatid (rekombinantní N-terminální fragment PTH 1-34; 20 ug s. c.). Léčba teriparatidem po dobu 11 měsíců u mužů s primární nebo hypogonadismem navozenou osteoporózou zvýšila BMD prakticky ve stejném rozsahu jako léčba teriparatidem u žen (44). V souladu s osteoanabolickou aktivitou teriparatidu došlo k výraznému zvýšení biochemických markerů kostní novotvorby a to bez ohledu na gonadální stav, věk, výchozí BMD nebo BMI. Léčba teriparatidem (po dobu 18 měsíců) byla účinná i u mužů středního věku s idiopatickou osteoporózou a zlomeninami. Studie u postmenopauzálních žen prokázaly účinnost teriparatidu i ve snížení rizika obratlových i neobratlových zlomenin, provedené studie u mužů ale neměly dostatečný počet pacientů, aby prokázaly změny v incidenci zlomenin. Tuto informaci ale nepřímou přinášejí studie u mužů, kteří byli dále sledováni po ukončení léčby teriparatidem, stejně jako klinické studie u osteoporózy indukované glukokortikoidy, ve které byly zahrnuty ženy i muži (45). U pacientů s glukokortikoidy navozenou osteoporózou byla léčba teriparatidem lepší než léčba alendronátem, pokud jde o navýšení BMD i prevenci zlomenin (45). Meta-analýza observačních klinických studií (muži i ženy s osteoporózou) dokumentovala účinnost teriparatidu i ve snížení rizika zlomenin kyčle (snížení rizika o 56 %) (46). Po ukončení léčby teriparatidem je ale následná antiosteoresorpční léčba nezbytná, aby se zabránilo opětovné ztrátě kostní hmoty. Léčba teriparatidem je v ČR hrazena u mužů k léčbě glukokortikoidy navozené osteoporózy (i bez prevalentní zlomeniny) a u primární nebo sekundární

Od věku 70 let  
hrazeno již v 1. linii

(i bez předchozí zlomeniny)<sup>1</sup>

Pomozte jí udržet  
soběstačnost, chraňte její  
kosti přípravkem **Prolia!**



1. Rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv  
sp. zn. SUKL S62864/2019 z 3.3.2020

 **prolia**<sup>®</sup>  
denosumab

#### Zkrácená informace o přípravku PROLIA

**Název přípravku:** Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

**Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

**Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávaná jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (včetně denosumabu a bisfosfonátů) nebyla stanovena. Porucha funkce ledvin a starší pacienti ( $\geq 65$  let): není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $< 30$  ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. Porucha funkce jater: bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Hypokalémie, Zvláštní upozornění a opatření pro použití\*:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin ( $C_{\text{kr}} < 30$  ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčení zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky\*:** Nejčastější nežádoucí účinky (porozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalémie, hypersenzitivní, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibility:** Prolia nesmí být mísená s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chraňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchován při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní.

**Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003 **Datum revize textu:** 24. září 2020

Před předepsáním přípravku, se prosím seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem.

\* Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1  
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-PRO-0521-00006



osteoporózy až po selhání předchozí minimálně 2 roky trvající, spolehlivě dokumentované anti-resorpční léčby, pokud je BMD bederní páteře nebo kyčle (při nemožnosti měření v oblasti bederní páteře)  $\leq -2,5$  SD a zároveň s více než jednou zlomeninou obratlového těla v anamnéze. Léčba teriparatidem je omezena na dobu 24 měsíců.

### Bezpečnost léčby

Teriparatid je obecně dobře snášen. Monitorování kalcemie nebo kalcie není vyžadováno, opatrnost je ale nutná u pacientů s urolitiázou. Léčba je kontraindikována u dětí a dospívajících, dále při hyperparatyreóze nebo hyperkalcemii, u primárních tumorů kostí, myelomu nebo při metastatickém postižení skeletu a u pacientů s vyšším rizikem osteosarkomu, tedy u Pagetovy kostní choroby a u pacientů, kteří prodělali léčebnou radiaci skeletu.

### Adherence k léčbě a její monitorování

Údaje o adherenci k léčbě u mužské populace jsou omezené, ale odhaduje se, že až 2/3 mužů má nízkou adherenci k léčbě k.p.o. BP a tedy i vyšší riziko nízkotraumatických zlomenin. U starších mužů s vysokým rizikem zlomenin může být preferovanou léčbou nitrožilní aplikace kyseliny zoledronové v ročním intervalu, která je s výhodou z hlediska zajištění plné účinnosti léčby, zejména u starších a hůře mobilních pacientů. Důležitou součástí léčby osteoporózy je i její monitorování, tedy ověření, zda pacient odpovídá na léčbu očekávaným způsobem, nebo naopak na léčbu neodpovídá a je nutné přehodnotit způsob léčby. V klinické praxi je nutné znát nejmenší významnou změnu měření (LSC, least significant change) pro hodnocení BMD v páteři a v proximálním femuru nebo vybraného biochemického markeru kostní remodelace (CTX  $\beta$  nebo PINP). Obecně platí, že BMD by při léčbě neměla významně klesat (více než LSC pro danou oblast měření). V případě antiosteoresorpční léčby by markery kostní remodelace měly zůstat v rozmezí premenopauzálních hodnot a v případě osteoanabolické léčby teriparatidem sledujeme nárůst koncentrace markeru kostní novotvorby PINP v séru. Zhoršení BMD (více než LSC na daném přístroji a pracovišti) a/nebo nedostatečná změna biochemického markeru kostní remodelace je důvodem pro zjištění příčin

(nízká compliance k léčbě, špatná indikace léku, špatná diagnóza, jiné příčiny úbytku BMD než osteoporóza) a zvážení změny léčby.

### Závěr

Navzdory rostoucímu povědomí o závažnosti osteoporotických zlomenin u mužů i narůstajícím možnostem diagnostiky a léčby je osteoporóza u mužů stále nedostatečně diagnostikována a často není léčena ani po závažných osteoporotických zlomeninách. U mužů s anamnézou nízkotraumatických zlomenin, zvláště po recentní zlomenině obratle nebo proximálního konce stehenní kosti, je bezprostřední riziko následných zlomenin velmi vysoké a léčba těchto pacientů by měla být prioritou. V klinické praxi jsou jako léky první linie doporučovány u mužů zejména BP risedronát nebo kyselina zoledronová, která má prokázanou účinnost z hlediska snížení rizika zlomenin. Nitrožilní aplikace kyseliny zoledronové v ročním intervalu je s výhodou z hlediska zajištění plné účinnosti, zejména u starších a hůře mobilních pacientů. Denosumab je vhodnou alternativou při vysokém riziku zlomenin u starších mužů, zejména při androgen deprivaci léčbě nebo v případě kontraindikací pro BP. U pacientů s těžkou osteoporózou (po selhání předchozí anti-resorpční léčby) nebo u osteoporózy navozené glukokortikoidy je vhodné volit osteoanabolickou léčbu teriparatidem (v sekvenčním režimu s navazující anti-resorpční léčbou), která má potenciál obnovit poškozenou nebo ztracenou kostní tkáň. Předpokladem plné účinnosti každé farmakologické léčby je zajištění kvalitní výživy s úpravou mikrobioty a s dostatečným příjmem bílkovin, vápníku a vitamínu D. Pravidelná pohybová aktivita a další opatření k udržení svalové síly a koordinace a snížení rizika pádů jsou klíčová opatření pro prevenci zlomenin v každém věku. Osteoporózu lze včas diagnostikovat i léčit a utrpění i nákladná péče o zlomeniny nejsou neodvratitelné. Prevence i léčba osteoporózy ale nepochybně vyžaduje mezioborový přístup, tedy spolupráci jak praktických lékařů, tak lékařů dalších specializací s osteologickými pracovišti.

*Publikace byla podpořena MZ ČR – RVO VFN64165.*

### LITERATURA

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785–795.
2. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009; 301: 513–521.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013; 8(1): 136.
4. Hopkins RB, Pullenayegum E, Goeree R et al. Estimation of the lifetime risk of hip fracture for women and men in Canada. *Osteoporos Int*. 2012; 23(3): 921–927.
5. Kaufman JM. Management of osteoporosis in older men. *Aging Clin Exp Res*. 2021; 33(6): 1439–1452.
6. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 380–390.
7. Binkley N, Adler R, Bilezikian JP. Osteoporosis diagnosis in men: the T-score controversy revisited. *Curr Osteoporos Rep*. 2014; 12(4): 403–409.
8. Riggs BL, Melton III LJ, Robb RA et al. A population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res*. 2004; 19: 1945–1954.
9. Seeman E, Bianchi G, Khosla S et al. Bone fragility in men – where are we? *Osteoporos Int*. 2006; 17: 1577–1583.
10. Ostertag A, Collet C, Chappard C et al. A case-control study of fractures in men with idiopathic osteoporosis: fractures are associated with older age and low cortical bone density. *Bone*. 2013; 52: 48–55.
11. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H et al. Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three generation family study. *J Bone Miner Res*. 2003; 18: 303–311.
12. van Meurs JB, Trikalinos TA, Ralston SH et al. Large-scale analysis of association between LRP5 and LRP6 variants and osteoporosis. *JAMA*. 2008; 299: 1277–1290.
13. Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging*. 2016; 11: 1317–1324.
14. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab*. 2012; 23(11): 576–581.
15. Mellstrom D, Vandenput L, Mallmin H et al. Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 1552–1560.
16. Finkelstein JS, Lee H, Leder B et al. Gonadal steroid-dependent effects on bone turnover and bone mineral density in men. *J Clin Invest*. 2016; 126(3): 1114.
17. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 87–98.

18. Mittan D, Lee S, Miller E, et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8): 3656.
19. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *Goodwin JS SO N Engl J Med.* 2005; 352(2): 154.
20. Watts NB, Leslie WD, Foldes AJ, Miller PD. 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference: Task Force on Normative Databases. *J Clin Densitom.* 2013; 16(4): 472–481.
21. Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX((R)) and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009; 44: 734–743.
22. Stepan JJ, Vaculik J, Pavelka K et al. Hip fracture incidence from 1981 to 2009 in the Czech Republic as a basis of the country-specific FRAX model. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90(5): 365–372.
23. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging.* 2018; 22(10): 1148–1161.
24. Harvey NC, Biver E, Kaufman JM et al. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing: An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017; 28: 447–462.
25. Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(5 Suppl): 1256s–1262s.
26. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM et al. ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas.* 2014; 79: 122–132.
27. Rizzoli R. Nutritional influence on bone: role of gut microbiota. *Aging ClinExp Res.* 2019; 31(6): 743–751.
28. Giustina A, Adler RA, Binkley N et al. Consensus statement from 2<sup>nd</sup> international conference on controversies in vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord* 2020; 21: 89–116.
29. Rochira V, Antonio L & Vanderschueren D. EAA clinical guideline on management of bone health in the andrological outpatient clinic. *Andrology* 2018; 6: 272–285.
30. Kaufman JM, Reginster JY, Boonen S et al. Treatment of osteoporosis in men. *Bone.* 2013; 53: 134–144.
31. Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005; 6: 39.
32. Boonen S, Lorenc RS, Wenderoth D et al. Evidence for safety and efficacy of risedronate in men with osteoporosis over 4 years of treatment: results from the 2-year, open-label, extension study of a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bone.* 2012; 51: 383–388.
33. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 311–315.
34. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Int Med.* 2005; 165: 1743–1748.
35. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, HORIZON Recurrent Fracture Trial, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1799–1809.
36. Boonen S, Orwoll E, Magaziner J, HORIZON Recurrent Fracture Trial, et al. Once-yearly zoledronic acid in older men compared with women with recent hip fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 2084–2090.
37. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1714–1723.
38. Khan AA, Morrison A, Kendler DL et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017; 20(1): 8–24.
39. Genant HK, Libanati C, Engelke K et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone.* 2013; 56: 482–488.
40. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009; 361: 745–755.
41. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3161–3169.
42. Langdahl BL, Teglbjærg CS, Ho PR et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 1335–1342.
43. Tourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 2017; 105: 11–17.
44. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide (human parathyroid hormone (1–34)) therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003; 18: 9–17.
45. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide vs alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: 36-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3346–3355.
46. Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF et al. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone.* 2019; 120: 1–8.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### ŽÍLY, ŽILKY A VARIXY

Peter Baláz

Onemocnění žil patří k nejrozšířenějším poruchám, s nimiž se v průběhu života setkává většina z nás. Významným aspektem přitom je fakt, že kromě zdravotních komplikací a rizik jde pro mnohé z nás rovněž o problém estetický.

Knižní publikace určená široké veřejnosti nenáročným a srozumitelným způsobem přibližuje vznik žilního onemocnění, vysvětluje rozdíl jednotlivých forem a popisuje možnosti prevence a léčby. Pomocí ilustrací, fotografií a jednoduchého pochopitelného výkladu připraví čtenáře na to, co by měl očekávat v lékařské ordinaci, názorně vysvětlí rozdíly v jednotlivých léčebných metodách a hlavně ulehčí rozhodnutí o podstoupení zákroku, které mnozí z nás dlouho odkládají. Kniha obsahuje přehled všech dostupných metod léčby, od sklerotizace, laseru až po operační metody pokročilých forem žilního onemocnění.

Maxdorf 2021, 92 str., barevné ilustrace, Formát: 130 x 200 mm, brožovaná, ISBN: 978-80-7345-692-4, Cena: 195 Kč

# Osteoporóza u premenopauzálnych žien

Juraj Payer, Juraj Smaha, Martin Kužma, Zdenko Killinger, Peter Jackuliak

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a Univerzitetnej nemocnice Bratislava

U mladých, premenopauzálnych žien v súčasnosti neexistujú jednoznačné odporúčania diagnostiky a liečby osteoporózy. Nízka hodnota kostnej hustoty u premenopauzálnych žien nie je asociovaná s rovnakým rizikom fraktúry ako u postmenopauzálnych žien, preto u nich nie je možné v diagnostickom procese využiť iba denzitometrické vyšetrenie. Väčšina prípadov premenopauzálnych osteoporózy je spôsobená chronickými ochoreniami, ktoré zasahujú do kostného metabolizmu. Liečba základného ochorenia často vedie k zlepšeniu nielen denzity, ale aj kvality kosti. Zriedkavo je nutné využiť špecifickú antiporotickú liečbu, avšak v súčasnosti nemáme dostatok dôkazov o efektívite a rizikách takejto liečby. Cieľom tohto článku je priniesť súčasný pohľad na definíciu, diagnostiku a liečbu premenopauzálnych osteoporózy.

**Kľúčové slová:** kostná denzitometria, liečba, premenopauzálna osteoporóza, riziko zlomenín.

## Osteoporosis in premenopausal women

In contrast to postmenopausal women diagnostic process and treatment of premenopausal osteoporosis in young women remain poorly defined. A low bone mineral density in premenopausal women is not associated with the same risk of fractures as in postmenopausal women, therefore diagnosis requires not only densitometric examination but depends on the consideration of other risk factors. Most cases of premenopausal osteoporosis are associated with chronic diseases affecting bone metabolism. Treatment of the underlying disease may improve bone density as well as bone quality. Rarely, a bone-specific antiporotic therapy may be used, although quality evidence is scarce. This article will review current opinion on definition, diagnosis and treatment of premenopausal osteoporosis.

**Key words:** densitometry, treatment, premenopausal osteoporosis, risk of fracture.

Maximálna hustota kostí tzv. *peak bone mass* sa za normálnych fyziologických podmienok zvyčajne dosiahne u väčšiny žien vo veku 20 rokov. Osteoporóza s nadmernou stratou kostí u inak zdravých premenopauzálnych žien je preto menej očakávaná než v postmenopauze. Osteoporóza ako chronické ochorenie vedúce k zníženiu kvantity a kvality kostnej hmoty spôsobujúcej fraktúry je dobre definovaná najmä u postmenopauzálnych žien. Tu je vzťah medzi BMD a rizikom zlomeniny jasný a potvrdený, s každým poklesom štandardnej odchýlky (SD) pri denzitometrickom vyšetrení sa očakáva zdvojnásobenie rizika zlomeniny (1, 2).

Epidemiológia osteoporózy a počet zlomenín u premenopauzálnych žien nie sú presne známe. Prevalencia osteoporózy u premenopauzálnych žien sa pohybuje od 0,5% do 50% v závislosti od skúmanej populácie, použitej definície osteoporózy a referenčného centra, typu základného ochorenia, či spôsobu liečby základného ochorenia (2, 3). V európskej štúdii u premenopauzálnych žien (priemerný vek 33,8 ± 0,5)

v neselektovanej populácii sa nezistili žiadne ženy s osteoporózou (definovanou ako T-skóre ≤ -2,5 SD) a asi 10,6% žien malo potvrdenú osteopéniu (T-skóre > -2,5 a ≤ -1,0 SD) (4). Naopak, u premenopauzálnych žien so známymi príčinami sekundárnej osteoporózy bola prevalencia nízkej kostnej hmotnosti (definovaná ako Z-skóre ≤ -2 SD) u 17,3% pacientok postihnutých systémovým lupus erythematosus (5), u 7,3% pacientok s reumatoidnou artritídou (6), 44,5% u pacientok s Cushingovým syndrómom (7), 35% u HIV pacientok (8) a 45% u pacientok s cystickou fibrózou (9).

## Patogenéza

Asociácia medzi nízkou hodnotou kostnej minerálovej hustoty (BMD – bone mineral density) a vyšším rizikom fraktúry je u premenopauzálnych žien oveľa slabšia ako u žien po menopauze (10). Pri rovnakej hodnote BMD má premenopauzálna žena nižšie riziko vzniku fraktúry než postmenopauzálna, čo súvisí s ďalšími rizikovými faktormi rozvoja

**Tab. 1.** Možné príčiny premenopauzálenej osteoporózy (16)

Vrodené príčiny	Nutričné príčiny	Endokrinné príčiny	Medikácia	Iné príčiny
Osteogenesis imperfecta Homocystinúria Marfanov sy.	Malabsorpcia Chronické ochorenia pečene Konzum alkoholu Deficit kalcia Deficit vitamínu D	Hypogonadizmus Hypertyreóza Cushingov syndróm Hyperparatyreóza Anorexia nervosa	Glukokortikoidy Antikonvulzíva Heparín GnRH agonisty	Mnohopočetný myelóm Reumatoidná artritída Mastocytóza Imobilizácia Hyperkalciúria

fraktúr (napr. premenopauzálna žena majú väčšie množstvo svalstva, vyššie hodnoty estrogénov, nižší kostný obrat, hrubšiu kortikálie, menej pádov atď.). Nízka hodnota BMD nemusí u mladých žien reflektovať ochorenie skeletu ale môže znamenať iba nízku dosiahnutú maximálnu kostnú hmotu (peak bone mass), prípadne menšie rozmery skeletu. Maximálna kostná hmotu je podmienená geneticky, ale ovplyvňujú ju aj mnohé enviromentálne faktory počas rastu skeletu, ako napríklad telesné cvičenie, príjem vápnika a vitamínu D, fajčenie, príjem alkoholu, BMI (body mass index) v období menarche, nástup puberty či hormonálny status. Každá žena dosiahne maximálnu kostnú hmotu, ale nie každá žena nevyhnutne dosiahne optimálnu kostnú hmotu (11). V klinickej praxi je teda veľmi dôležité odlíšiť pacientky, u ktorých nízka BMD reflektuje nízku dosiahnutú maximálnu kostnú hmotu od tých, u ktorých je nízka BMD skutočne prejavom osteoporózy v dôsledku patologickej modelácie/remodelácie kostí.

## Diagnostika

Kostná hustota je v dospelosti výsledkom dvoch faktorov – maximálnej hodnoty BMD dosiahnutej v priebehu času a množstva straty kostí až do času uvedeného merania alebo posúdenia BMD. Jednorázová nízka hodnota BMD u premenopauzálny ženy môže naznačovať nedostatočné dosiahnutie maximálnej kostnej hmoty alebo môže naznačovať jej nadmernú predchádzajúcu alebo súčasnú stratu kostnej hmoty. Tieto podmienky môžu mať za následok podobné nízke BMD, ale vplyv na zlomeniny sa môže výrazne líšiť. Suboptimálne dosiahnutie maximálnej kostnej hmotnosti predstavuje stabilný stav s nízkym obratom, zatiaľ čo aktívna strata kostí je spojená so stavom s vysokým obratom, alebo naopak s nízkou novotvorbou kostnej hmoty. Pri hodnotení nízkej kostnej hmoty v premenopauze je dôležité pokúsiť sa rozlišovať medzi týmito dvoma stavmi, hoci niekedy to môže byť ťažké (najmä ak je k dispozícii len jedno meranie BMD).

Vzhľadom na vyššie uvedené, nemožno u premenopauzálnych žien použiť súčasnú definíciu osteoporózy podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO – World Health Organization), ktorá bola primárne navrhnutá pre definovanie osteoporózy u postmenopauzálnych žien.

U premenopauzálnych žien by sa podľa Medzinárodnej spoločnosti pre klinickú densitometriu (ISCD – International Society for Clinical Densitometry) mala kostná denzita hodnotiť na základe Z-skóre. Z-skóre nižšie ako -2 SD sa však definuje ako „znížená kostná denzita pod očakávaným rozsahom pre danú vekovú skupinu“ a nie ako „premenopauzálna osteoporóza“. Hodnota Z-skóre vyššia ako -2 SD sa má definovať ako „v rámci očakávaného rozmedzia pre danú vekovú skupinu“. Podľa ISCD sa u premenopauzálnych žien nemá používať pojem *osteopénia* (12, 13). IOF pracovná skupina (International Osteoporosis Foundation Working Group) má na definovanie osteoporózy v premenopauzálnom veku

rozdielny názor. Podľa definície IOF by sa malo Z skóre používať na určenie nízkej kostnej hmoty u adolescentov, ktorí ešte nedosiahli maximálnu kostnú hmotu. U mladých ľudí, ktorí už majú vybudovanú maximálnu kostnú hmotu možno pri diagnostike osteoporózy použiť T-skóre. Avšak T-skóre je diagnostickým znakom pre osteoporózu iba u mladých ľudí (14):

- s chronickými ochoreniami, o ktorých je známe, že ovplyvňujú kostný metabolizmus alebo
- bez chronických ochorení, ktoré ovplyvňujú kostný metabolizmus, ale u ktorých sú prevalentné nízkoenergetické zlomeniny stavcov, alebo sú prítomné viac ako 2 nízkoenergetické zlomeniny (15).

Možno teda zhrnúť, že podľa súčasných odporúčaní môže mať premenopauzálna žena stanovenú diagnózu osteoporózy, ak má **BMD Z-skóre nižšie ako -2 SD alebo T skóre nižšie ako -2,5 SD a chronické ochorenie asociované s poruchou kostného metabolizmu alebo anamnézu vertebrálnych alebo non-vertebrálnych nízkoenergetických fraktúr.**

U týchto žien treba ďalej pátrať po príčinách osteoporózy, ktorá je zväčša spôsobená sekundárne buď rôznymi systémovými, často nepoznanými, ochoreniami alebo chronickou liečbou, ktorá zasahuje do kostného obratu. Len malý podiel prípadov tvorí idiopatická osteoporóza (5). Niektorí autori ešte samostatne vyčleňujú osteoporózu asociovanú s tehotenstvom a laktáciou a geneticky podmienenú osteoporózu. Prehľad možných príčin premenopauzálny osteoporózy je uvedený v tabuľke 1.

**Rutinny skrining kostnej denzity u premenopauzálnych žien sa neodporúča. Medzi indikácie na vyšetrenie BMD u premenopauzálnych žien podľa ISCD patria (17):**

- prítomnosť nízkoenergetickej fraktúry,
- prítomnosť ochorenia alebo stavu asociovaného s nízkou kostnou hmotou alebo stratou kostnej hmoty,
- užívanie medikácie asociovaney s nízkou kostnou hmotou alebo jej stratou,
- začatie špecifickej antiporotickej liečby,
- monitorovanie efektivity liečby.

Podľa odporúčaní *Americkéj reumatologickej spoločnosti* (ACR – American College of Rheumatology) by sa mala stanoviť hodnota BMD u pacientov mladších ako 40 rokov s vysokým rizikom fraktúry (anamnéza nízkoenergetickej fraktúry, malnutričia, nízke BMI, hypogonadizmus, sekundárna hyperparatyreóza, ochorenie štítnej žľazy, rodinná anamnéza fraktúry krčka femuru, fajčenie, abúzus alkoholu) čím skôr po zahájení liečby glukokortikoidmi (z akejkolvek indikácie), najneskôr však do 6-tich mesiacov od zahájenia liečby. Kontrolné BMD by sa u týchto

pacientov malo realizovať každé 2–3 roky (18). Z hľadiska fraktúr treba zdôrazniť, že približne u 30 % všetkých žien v premenopauzálnom veku dôjde k vzniku fraktúry, ktorá je zvyčajne traumatická a málokedy viacpočetná. Tieto fraktúry sú asociované práve s nízkou dosiahnutou maximálnou kostnou hmotou u inak zdravých žien (19). Preto by sa nemalo realizovať denzitometrické vyšetrenie u každej ženy s fraktúrou, pokiaľ okolnosti vzniku nesvedčia pre nízkoenergetickú fraktúru (typicky definovanú ako fraktúra po páde z výšky približne rovnakej ako je výška danej osoby, prípadne menšej), nie sú frekventné (viac ako dve), alebo miesto fraktúry je pre mladú ženu netypické (stavce).

Každá premenopauzálna žena, u ktorej sa zistí nízka hodnota BMD, by mala byť následne prešetrená, rovnako ako premenopauzálna žena s anamnézou nízkoenergetických fraktúr alebo zníženou kvalitou kostného tkaniva.

Diagnostický prístup začína vylúčením sekundárnych príčin osteoporózy a následne pokračuje zhodnotením možnej prítomnosti genetických porúch vedúcich k zvýšenej kostnej fragilitate. Podľa údajov z literatúry u 44–90 % mladých pacientov s osteoporózou sa zistí sekundárna príčina a výrazný percentuálny rozdiel medzi jednotlivými štúdiami zrejme reflektuje viac alebo menej intenzívne diferenciálno-diagnostické úsilie (15).

V osobnej a rodinnej anamnéze sa treba cielene pýtať na výskyt ochorenia kostí, endokrinnopatií, metabolických alebo chronických zápalových ochorení, na výskyt, počet a typ fraktúr, veľmi dôležitá je gynekologická anamnéza (nástup menarché, amenorea, tehotenstvo, laktácia), nemenej dôležité sú informácie o fyzickej aktivite, stravovacích návykoch, prípadných gastrointestinálnych ťažkostiach, nesmieme zabudnúť na podrobnú liekovú anamnézu. V rámci fyzikálneho vyšetrenia je potrebné si všimnúť typické znaky ochorenia/stavov vyvolávajújúcich (sekundárnu) osteoporózu. Medzi fyzikálne nálezy, ktoré sú prítomné u mladých ľudí s osteoporózou patria nízky vzrast a/alebo nízke BMI, hyperpigmentácia alebo znížená pilozita (hypogonadizmus), prítomnosť kyfózy, deformity končatín, známky zápalu kĺbov, hypermobilita kĺbov, modré skléry, zlá dentícia. V rámci laboratórneho skríningu by mala mať každá pacientka vyšetrené parametre minerálového metabolizmu (sérový vápnik korigovaný k hodnote albumínu, fosfát, vitamín D, alkalická fosfatáza), renálne funkcie (urea, kreatinín), hepatálne enzýmy, zápalové parametre (C-reaktívny proteín, sedimentáciu), krvný obraz a diferenciál, ďalej hodnotu glykémie nalačno, hodnotu tyreotropného hormónu, 24-hodinový zber moču na kalcium a vyšetrenie protilátok proti celiakii na vylúčenie prípadnej malabsorpcie, či imunofixáciu pre skrínung paraproteinémie.

Na základe výsledkov anamnézy, fyzikálneho nálezu a laboratórnych skrínungových vyšetrení možno v ďalšom kroku cielene doplniť iné špecifické vyšetrenia za účelom potvrdenia správnej diagnózy.

**Vyšetrenie kostných markerov** môže byť užitočné, ak je k dispozícii len jedno hodnotenie BMD, pretože môžu poskytnúť dodatočné informácie o mozgnej aktívnej strate kostí a vysokom obrate s inherentným zvýšeným rizikom zlomenín. Markery kostného obratu by sa ale nemali používať na prijímanie rozhodnutí o potrebe DXA skenu alebo ako indikácia na použitie liečby špecifickej pre kosti.

Veľmi sľubným nástrojom v odhade rizika fraktúry sa zdá byť **trabekulárne kostné skóre** (TBS – Trabecular Bone Score) (20). TBS je

neinvasívna metóda, ktorá sa stanovuje z bežnej denzitometrickej snímky lumbálnej chrbtice na základe odtieňov šedej farby a dokáže kvantifikovať trabekulárnu kostnú mikroarchitektoniku. Pri premenopauzálny osteoporóze dokáže pomôcť v prípade žien, ktoré utrpeli osteoporotickú fraktúru avšak BMD je vzhľadom na vek primeraná. Vtedy nám neadekvátne nízka hodnota TBS dokáže odhaliť sekundárnu osteoporózu pri subklinických (oligosymptomatických) formách ochorenia, ako sú napríklad primárna hyperparatyreóza, hypertyreóza alebo diabetes mellitus 2. typu (21, 22).

## Liečba premenopauzálny osteoporózy

V súčasnosti nemáme k dispozícii jednoznačné odporúčania na liečbu premenopauzálny osteoporózy. Chýbajú kvalitné štúdie u tejto skupiny pacientok, ktoré by jednoznačne preukázali priaznivý efekt špecifickej antiporotickéj liečby na zníženie rizika fraktúr.

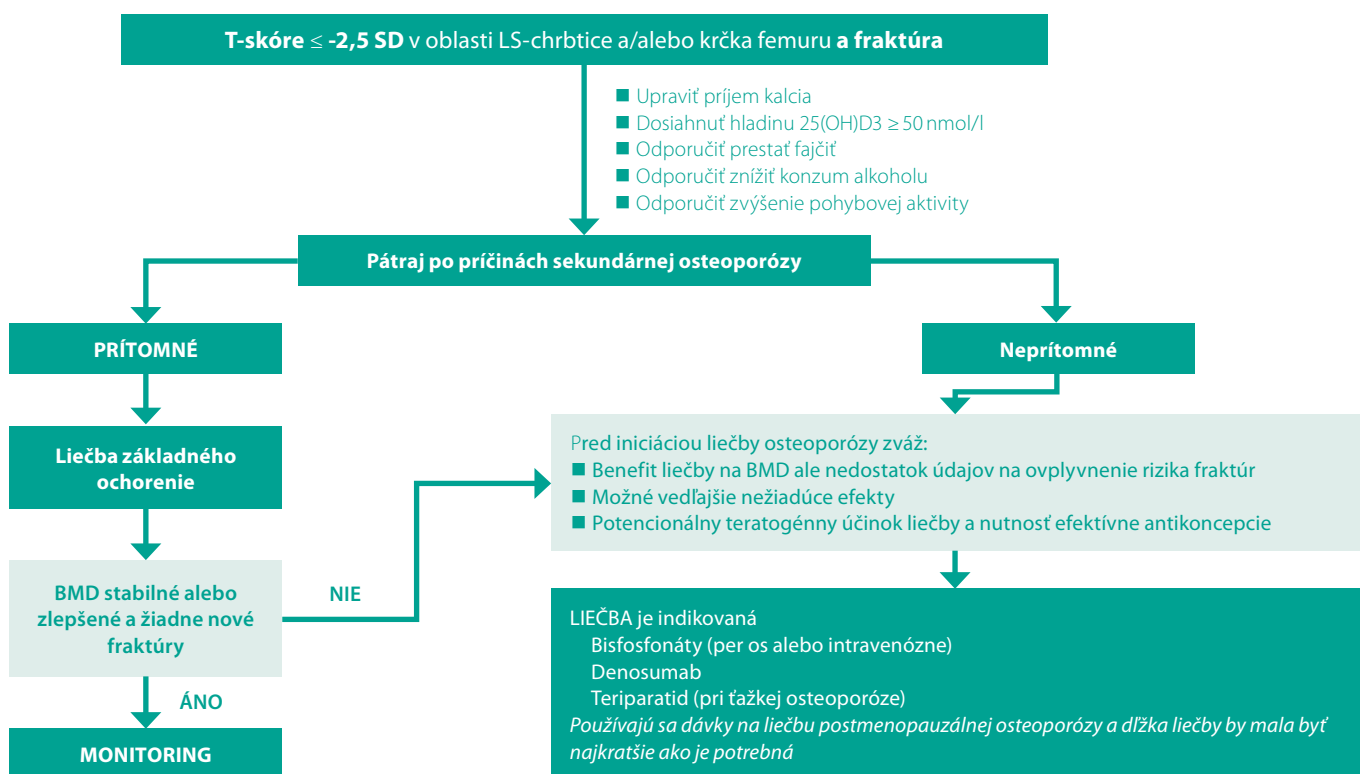
Všetky premenopauzálny ženy by mali byť svojimi ošetrojúcimi lekármi oboznámené o všeobecných odporúčaníach prevencie osteoporózy. Medzi základné opatrenia patria adekvátny príjem vápnika (1 000–1 500 mg elementárneho vápnika denne, preferenčne prijatého v potrave), adekvátny príjem vitamínu D3 v snahe udržať hodnoty 25-hydroxy-D3 približne na hodnote 30 ng/ml (75 nmol/l), pravidelná fyzická aktivita, vyvarovanie sa fajčeniu a excesívnemu príjmu alkoholu, udržiavanie normálnej hodnoty BMI bez extrémnych výkyvov telesnej hmotnosti (23).

Taktiež jednou z možných príčin nízkej kostnej hmoty u žien pred menopauzou je porucha cyklu, v takom prípade je nutná úzka spolupráca s gynekológom a liečebné gynekologické intervencie.

Antiporotiká by sa mali indikovať len v špecifikovaných prípadoch, pričom základom je, že liečba by sa mala podávať len nevyhnutne dlhú dobu. Bisfosfonáty sú vyhradené pre premenopauzálny ženy s anamnézou osteoporotických zlomenín a dokázanou stratou BMD. Najmä sú to premenopauzálny ženy užívajúce glukokortikoidy. V tehotenstve sú bisfosfonáty zaradené do kategórie C z hľadiska bezpečnosti, pretože sa hromadia v kostiach, prechádzajú placentou a hromadia sa aj v kostiach plodu (24). V doterajších štúdiách sa nepreukázal výrazný teratogénny efekt, ale výsledky zároveň poukazujú na zvýšené riziko neonatálnych komplikácií (25). Tieto údaje pochádzajú samozrejme z animálnych modelov, avšak u ľudí sa predpokladá rovnaký účinok. Počas používania bisfosfonátov by sa mala podporovať účinná antikoncepcia. Vzhľadom ale na to, že bisfosfonáty ostávajú v kostiach aj po ukončení liečby by sa pri premenopauzálnych ženách mali používať s veľkou opatrnosťou a ako posledná možnosť liečby u žien, ktoré môžu byť v budúcnosti tehotné (26). Celková dĺžka užívania týchto preparátov pri jednotlivých indikáciách u premenopauzálnych žien nie je zatiaľ jednoznačne stanovená. Napríklad pri dlhotrvajúcej liečbe bisfosfonátmi sa zvyšuje riziko zastavenia remodelácie kosti, môže dochádzať k predĺženému hojeniu kosti, s dĺžkou terapie bisfosfonátmi sa taktiež zvyšuje riziko atypických zlomenín femuru či osteonekrózy čeluste (27, 28). Bisfosfonáty majú aj antianginózny efekt, čo môže viesť k redukcii množstva transkorticálnych ciev, ktoré zabezpečujú 80 % krvného zásobenia kosti, a tým takisto k ovplyvneniu hojenia kostného tkaniva (29).

U žien s karcinómom prsníka vedie onkologická liečba s GnRH analógmi, tamoxifénom a inhibítormi aromatázy k rozvoju hypo-

Obr. 1. Manažment premenopauzálnych osteoporózy



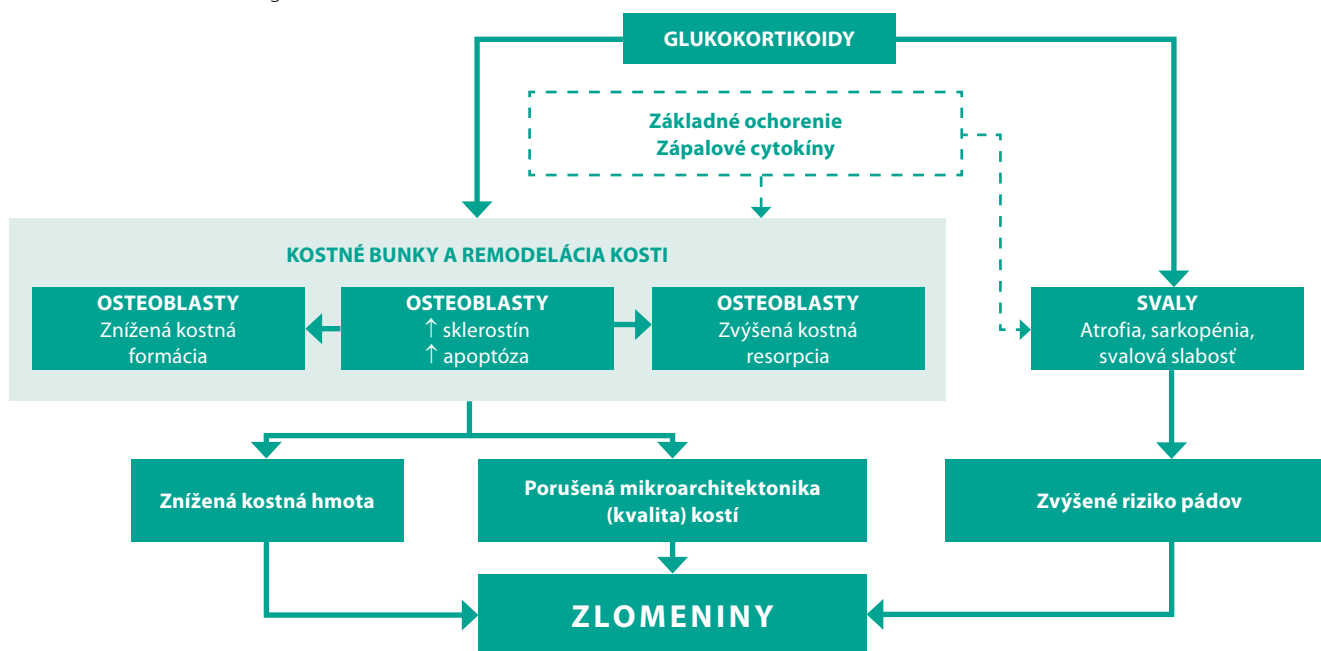
gonadizmu a akcelerovanej strate kostnej hmoty (30). Podávanie kyseliny zoledrónovej (4 mg i.v. každých 6 mesiacov počas užívania chemoterapie) u premenopauzálnych žien (priemerný vek 44–46 rokov) s karcinómom prsníka, ktoré podstúpili adjuvantnú chemoterapiu viedlo k prevencii straty kostnej denzity v oblasti LS chrbtice v porovnaní s kontrolnou skupinou. V skupine žien liečených kyselinou zoledrónovou pretrvávala stabilná hodnota kostnej denzity viac ako 5 rokov, čo je v ostrom kontraste s kontrolnou skupinou, kde došlo k strmému poklesu kostnej denzity (31). Ďalšia štúdia s kyselinou zoledrónovou (4 mg i.v. každé 3 mesiace) viedla u žien s novodiagnostikovaným karcinómom prsníka (priemerný vek 42 rokov) po 12 mesiacoch liečby k stabilnej hodnote kostnej denzity na rozdiel od žien, ktorým bolo podávané placebo, a u ktorých došlo v sledovanom období k signifikantnej redukcii hodnoty kostnej denzity (32). Terapia rizedronátom (30 mg rizedronátu per os denne 2 týždne, potom 10 týždňov bez liečby, režim zopakovaný 8 × počas 2 rokov) viedla k signifikantnému nárastu kostnej denzity u žien s karcinómom prsníka v kontraste k signifikantnému zníženiu kostnej denzity u pacientok v kontrolnej skupine, ktorým bolo podávané placebo (33). Iná štúdia s rizedronátom (35 mg týždenne) u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka (priemerný vek 43 rokov) však nevedla po 2 rokoch terapie k signifikantnému zvýšeniu kostnej denzity v porovnaní s placebo (34). Vo všeobecnosti možno povedať, že podávanie kyseliny zoledrónovej u premenopauzálnych žien s karcinómom prsníka je podporené presvedčivejšími dôkazmi a bezpečnostný profil u týchto žien je porovnateľný s tým u žien po menopauze, i napriek frekventnejšiemu dávkovaniu (každých 3–6 mesiacov vs. raz ročne). Alternatívou je podávanie denosumabu, avšak chýbajú relevantné dáta v populácii premenopauzálnych žien (35).

Je málo údajov aj o účinkoch teriparatidu u premenopauzálnych žien, ale tento liek bol skúmaný u žien s amenoreou vyvolanou liekmi (36), žien s idiopatickou osteoporózou (37), žien s graviditou alebo zlomeninami súvisiacimi s laktáciou (38) a u žien s glukokortikoidmi indikovanou osteoporózou (39). Keďže dlhodobé osteoformačné účinky teriparatidu u mladých žien nie sú presne známe, použitie by malo byť vyhradené pre osoby s najvyšším rizikom zlomenín alebo pre osoby, ktoré majú opakujúce sa zlomeniny. U žien mladších ako 25 rokov sa pred zvážením liečby teriparatidom odporúča dokumentovať kostný vek uzavretými epifýzami, pretože je počas rastu kontraindikovaný. Všeobecný manažment premenopauzálnych osteoporózy je na obrázku č. 1.

### Najčastejšie príčiny sekundárnej osteoporózy u premenopauzálnych žien

Najčastejšou formou sekundárnej osteoporózy zapríčinennej liekmi je osteoporóza **v dôsledku terapie glukokortikoidmi**. Asi 30–40% pacientov na chronickej liečbe glukokortikoidmi má rádiologický nález vertebrálnej fraktúry (efekt glukokortikoidov na kosť je výraznejšie vyjadrený na kvalite trabekulárnej kosti) (40). Efekt glukokortikoidov na kosť znázorňuje obrázok 2.

Negatívny účinok závisí od dávky glukokortikoidov a dĺžky podávania. Glukokortikoidmi indukovaná osteoporóza je však potenciálne reverzibilné ochorenie. Po ukončení kortikoterapie hodnota BMD stúpa a riziko fraktúr klesá a mladé ženy, ktoré sú síce často liečené vysokými dávkami glukokortikoidov, majú vo všeobecnosti väčší potenciál pre návrat kostnej denzity k východnej hodnote (43). Vo všeobecnosti možno odporučiť liečiť premenopauzálnych ženy najnižšími možnými účinnými dávkami glukokortikoidov v čo najkratšom čase. Z hľadiska špecifickej antiporotickej farmakoterapie glukokortikoidmi indukovanej

**Obr. 2.** Mechanizmus efektu glukokortikoidov na kosť (41, 42)

osteoporózy sú perorálne bisfosfonáty liekmi prvej voľby. Dôvodom je ich nízka cena, vyhovujúci bezpečnostný profil a relatívny dostatok dát o ich efektívnosti v redukcii rizika fraktúr. Podľa odporúčaní Americkej reumatologickej spoločnosti z roku 2017 všetky ženy v reprodukčnom veku mladšie ako 40 rokov so stredne vysokým až vysokým rizikom, ktoré zároveň neplánujú otehotnieť počas užívania špecifickej antiporotickej liečby a užívajú efektívnu antikoncepciu by mali byť liečené perorálnymi bisfosfonátmi. Stredne vysoké až vysoké riziko je v odporúčaníach definované nasledovne (18):

- anamnéza nízkoenergetickej fraktúry; alebo
- liečba glukokortikoidmi dlhšia ako 6 mesiacov dávkou väčšou než 7,5 mg denne u pacientok so Z skóre nižším ako -3 SD; alebo
- strata kostnej denzity viac ako 10 % za rok u pacientok užívajúcich dávkou glukokortikoidov väčšiu než 7,5 mg denne; alebo
- vek viac ako 30 rokov a užívanie veľmi vysokých dávok glukokortikoidov.

U žien s nízkym rizikom stačí podľa odporúčaní optimalizovať denný prísun kalcia, vitamínu D a edukovať pacientku o režimových opatreniach. Pokiaľ v konkrétnom prípade použitie perorálnych bisfosfonátov nie je možné, možno skúsiť liečbu teriparatidom. Liečbu denosumabom alebo vysokými dávkami intravenózných bisfosfonátov možno pre nedostatok dát o ich bezpečnosti u týchto žien použiť iba v prípade veľmi vysokého rizika fraktúr, alebo u tých, u ktorých nemožno v liečbe z akéhokoľvek dôvodu využiť perorálne bisfosfonáty alebo teriparatid.

Nízka hmotnosť a nedostatočný nutričný príjem sa považujú za najdôležitejšie determinanty BMD u žien s **anorexia nervosa** (44). Klasický obraz anorektickej pacientky je kombinácia psychiatrických príznakov a somatických prejavov vrátane nízkej BMD, podvýživy, nízkeho telesného tuku a nízkej hmotnosti. Okrem toho významné hormonálne zmeny (hypogonadizmus/amenorea, hyperkorticizmus, nízka hladina testosterónu a rezistencia na rastový hormón s nízkym IGF-1)

vedú k signifikantne nižšej BMD a vyššej fragilitate kostí (45). Estrogénne prípravky sú v tejto skupine vo všeobecnosti neúčinné (46). Ukázalo sa, že alendronát aj rizedronát významne zvyšujú BMD u mladých žien s anorexiou. Základom liečby je aj v tomto prípade zvládnutie základného ochorenia.

**Z ochorení štítnej žľazy** má vplyv na kostný metabolizmus najmä neliečená hypertyreóza a supresná liečba tyroxínom u pacientok s karcinómom štítnej žľazy. Primerane substituovaná hypotyreóza k osteoporóze nevedie. Hlavnými príčinami hypertyreózy sú Gravesova-Basedowova choroba, toxická viacuzlová struma a toxická jednuzlová struma (toxický adenóm). U pacientok dochádza k zvýšeniu kostného obratu, laboratórne býva zvýšená kalcúria, supresia PTH, nižšie hladiny vitamínu D3, zvyšuje sa hladina markerov kostného obratu (21, 47). Podľa štandardných smerníc prevencie osteoporózy má byť BMD vyšetrená 1 až 2 roky od začiatku supresívnej liečby, s následnými kontrolami v jeden- až dvojročných intervaloch.

Účinok rastového hormónu (GH) na skelet je komplexný a nie je podmienený len GH a IGF (Insulin like Growth Factor), ale aj samotnými proteínmi viažucimi IGF v plazme, ktoré môžu mať buď inhibičný, alebo stimulujúci vplyv na pôsobenie IGF. Dospelí pacienti s **deficitom rastového hormónu (GHD)** majú znížený kostný obrat a kosť je mierne rezistentná na účinok parathormónu. Typický je obraz nízkoobratovej osteoporózy predilekčne v oblasti kortikálnej kosti. Účinok na kostnú denzitu sa potencuje, ak je súčasne pri deficite rastového hormónu prítomný deficit iných hormónov hypofýzy, najmä gonadotropínov (48–50). Liečba rastovým hormónom u pacientov s GHD viedla k zvýšeniu BMD, avšak až po dlhšom čase užívaní (18–24 mesiacov).

Akromegália je ochorenie charakterizované nadprodukciou rastového hormónu, za ktorú je v 99 % prípadov zodpovedný nezhubný adenóm hypofýzy. Pre nadbytok rastového hormónu je typický vysoký kostný obrat s prevahou osteoresorpcie. Laboratórne sú vyššie sérové hladiny kalcia, fosforu a PTH. Údaje o vzniku osteoporózy u pacientov

s akromegáliou sú kontroverzné. Podľa viacerých klinických štúdií je prítomný pokles BMD v oblasti lumbálnej chrbtice, kde je najväčšie zastúpenie trabekulárnej kosti. V oblasti chrbtice bývajú prítomné deformity a predpokladá sa aj vyššie riziko fraktúr. Naopak, v oblasti distálneho predlaktia, kde je prevaha kortikálnej kosti, bol pozorovaný nárast kostnej denzity (51). Vo všetkých týchto prípadoch je mimoriadne dôležité a prínosné vyšetrenie kostnej kvality pomocou TBS (52), resp. novšie metódy posúdenia rizika fraktúr ako je 3D-Shaper, ktoré včas dokážu odlíšiť pacienta s asymptomatickou vertebrálnou fraktúrou (53).

Vzťahu **diabetes mellitus** a riziku osteoporózy sa venuje samostatný článok v tomto čísle.

## Osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou

Telo matky sa počas tehotenstva a kojenia adaptuje na zvýšený výdaj a spotrebu kalcia asociovaný s potrebami plodu a s neskoršou laktáciou prostredníctvom zvýšenej kostnej resorpcie a zníženej renálnej exkrécie kalcia. Spotreba kalcia počas tehotenstva sa zvyšuje približne o 300–500 mg denne a počas laktácie približne o 210 mg denne. WHO odporúča tehotným ženám príjem 1 500–2 000 mg elementárneho kalcia denne od 20. gestačného týždňa až do konca gravidity (54). Denná doporučená dávka vitamínu D je minimálne 600 IU, v prípade deficitu vitamínu D dávka 150–2 000 IU (55). Suplementácia kalcia však u postpartálnych zdravých žien nevedla v porovnaní s placebom k prevencii straty kostnej denzity počas laktácie a bola asociovaná iba s miernym vzostupom kostnej denzity po ukončení dojčenia (56, 57). Tehotenstvo a laktácia sú asociované s poklesom v kostnej denzite hlavne trabekulárnej kosti, ktorý sa naprávi zvyčajne do 6–12 mesiacov po skončení dojčenia. Osteoporóza asociovaná s tehotenstvom a laktáciou je zriedkavé ochorenie, ktoré sa môže manifestovať vo forme osteoporózy axiálneho skeletu (pregnancy spinal osteoporosis – PSO) alebo prechodnej osteoporózy bedrového kĺbu (transient osteoporosis of the hip during pregnancy – OHP). Podávanie bisfosfonátov (v priemere počas 24 mesiacov) alebo teriparatidu (počas 18 mesiacov) bolo u týchto žien asociované so zvýšením BMD, ale nie s redukcii počtu fraktúr (38, 58, 59). Navyše uvedené štúdie sú realizované na veľmi malej vzorke žien (9, resp. 3) a treba podotknúť, že hodnota BMD po ukončení laktácie u žien typicky vzrastie a nie je jasné, či v týchto štúdiách mala špecifická antiporotická liečba vôbec nejaký efekt, a či nešlo iba o prirodzený nárast BMD po ukončení laktácie. Ženám v reprodukčnom veku s diagnostikovanou osteoporózou možno ako ďalšiu terapeutickú možnosť doporučiť vyhnúť sa kojeniu.

## LITERATÚRA

1. Kanis JA et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, 2020; 31(1): p. 1–12.
2. Rozenberg S et al. How to manage osteoporosis before the age of 50. *Maturitas*, 2020; 138: p. 14–25.
3. Khan AA, Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women: synthesis and review. *J Clin Densitom*, 2004; 7(1): p. 85–92.
4. Liu JM et al. IGF-1 as an early marker for low bone mass or osteoporosis in premenopausal and postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 2008; 26(2): p. 159–164.

**Tab. 2.** Zmeny BMD počas gravidity (60)

Tehotenstvo a laktácia môžu dočasne znížiť BMD a to sa musí zväziť, keď sa interpretuje jedno meranie BMD počas gravidity:
■ BMD LS chrbtice sa znižuje o 3–5% počas gravidity
■ BMD LS chrbtice sa znižuje o 3–10% počas šesťmesačného laktačného obdobia (je podmienené dĺžkou laktácie a s tým súvisiacou amenoreou)
■ obnovenie BMD, návrat BMD na východiskové hodnoty očakávané po 6–18 mesiacoch

## Idiopatická osteoporóza

Pred tým, než stanovíme diagnózu idiopatickej osteoporózy u premenopauzálnych žien, musíme sa uistiť, že sme pacientku podrobili extenzívnemu prešetrovaniu a jednoznačne sme vylúčili všetky príčiny sekundárnej osteoporózy. Začatie špecifickej antiporoticko-terapeutickej liečby bez terapeutického ovplyvnenia možnej sekundárnej príčiny je postup non-lege artis. U mnohých žien s idiopatickou osteoporózou možno uplatniť všeobecné odporúčania za účelom zabránenia negatívnej bilancie vápnika. Štúdia na 16 ženách s diagnózou idiopatickej osteoporózy ukázala, že adekvátny príjem kalcia, vitamínu D, zvýšenie fyzickej aktivity a vyhýbanie sa fajčeniu viedlo k signifikantnému nárastu BMD v oblasti lumbálnej chrbtice aj femuru, pričom sa počas sledovaného obdobia nevyskytla žiadna fraktúra (61). O efektívite a bezpečnosti liečby bisfosfonátmi alebo teriparatidom u mladých premenopauzálnych žien s idiopatickou osteoporózou nemáme dostatok informácií.

## Záver

Nízka hodnota BMD u premenopauzálnych žien nie je asociovaná s rovnakým rizikom fraktúry ako u žien po menopauze. Neexistuje jednoznačná zhoda v definovaní osteoporózy u premenopauzálnych žien a jej diagnostika nemôže byť postavená iba na základe denzitometrického vyšetrenia. Väčšina prípadov osteoporózy u premenopauzálnych žien je v dôsledku identifikovateľnej sekundárnej príčiny, ktorej správna diagnostika a liečba môže viesť aj k zlepšeniu kvality kosti. Až po dôslednom vylúčení všetkých príčin sekundárnej osteoporózy môžeme stanoviť diagnózu idiopatickej osteoporózy. Základom v manažmente je prevencia, a preto by všetky premenopauzálny ženy, najmä s ochoreniami vedúcimi k poklesu kostnej hmoty, mali byť edukované o základných odporúčaní prevencie osteoporózy. Antiporotická liečba nemusí fungovať rovnako u pre- aj postmenopauzálnych žien, najmä vo vzťahu k redukcii rizika fraktúr. Platí, že u premenopauzálnych žien, u ktorých je známa sekundárna príčina osteoporózy sa treba pri liečbe zamerať predovšetkým na liečbu základného ochorenia. Začatie špecifickej farmakologickej liečby treba posudzovať individuálne hlavne u žien s prítomnými fraktúrami, u žien s dokumentovanou progredujúcou stratou kostnej hmoty napriek adekvátnej liečbe základného ochorenia alebo pri extrémne nízkej hodnote BMD (T alebo Z-skóre menej ako -3 SD).

5. Caramorosa G. et al. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2017; 26(4): p. 365–372.
6. Sharma M, et al. Lean Mass and Disease Activity are the Best Predictors of Bone Mineral Loss in the Premenopausal Women with Rheumatoid Arthritis. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018; 22(2): p. 236–243.
7. Rahaman SH et al. Bone Health in Patients with Cushing's Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018; 22(6): p. 766–769.

8. Dutta D et al. Occurrence & predictors of osteoporosis & impact of body composition alterations on bone mineral health in asymptomatic pre-menopausal women with HIV infection. *The Indian journal of medical research*, 2018; 147(5): p. 484–495.
9. Cairoli E et al. Bone involvement in young adults with cystic fibrosis awaiting lung transplantation for end-stage respiratory failure. *Osteoporos Int*, 2019; 30(6): p. 1255–1263.
10. Martínez-Morillo MD, Grados, and S. Holgado, Premenopausal Osteoporosis: How to Treat? *Reumatología Clínica (English Edition)*, 2012; 8(2): p. 93–97.
11. Weaver CM et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*, 2016; 27(4): p. 1281–1386.
12. Schousboe JT et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*, 2013; 16(4): p. 455–466.
13. Shepherd JA et al. Executive Summary of the 2015 ISCD Position Development Conference on Advanced Measures From DXA and QCT: Fracture Prediction Beyond BMD. *J Clin Densitom*, 2015; 18(3): p. 274–286.
14. Greendale GA et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res*, 2012; 27(1): p. 111–118.
15. Ferrari S et al. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int*, 2012; 23(12): p. 2735–2748.
16. Lewiecki EM et al. Proceedings of the 2016 Santa Fe Bone Symposium: New Concepts in the Management of Osteoporosis and Metabolic Bone Diseases. *Journal of Clinical Densitometry*, 2017; 20(2): p. 134–152.
17. Lewiecki EM et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone*, 2008; 43(6): p. 1115–1121.
18. Buckley L et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*, 2017; 69(8): p. 1521–1537.
19. Ferrari SL et al. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res*, 2006; 21(4): p. 501–507.
20. Greendale GA et al. Premenopausal and early postmenopausal trabecular bone score (TBS) and fracture risk: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Bone*, 2020; 140: p. 115543.
21. Kuźma M et al. High Serum Fractalkine is Associated with Lower Trabecular Bone Score in Premenopausal Women with Graves' Disease. *Horm Metab Res*, 2018; 50(8): p. 609–614.
22. Jackuliak P et al. Good long-term glycemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res*, 2019; 68(Suppl 2): p. S149–S156.
23. Ross AC et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol M et al. Effects of the bisphosphonate, alendronate, on parturition in the rat. Toxicol Appl Pharmacol*, 1993; 121(2): p. 217–223.
25. Sokal A et al. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int*, 2019; 30(1): p. 221–229.
26. Cohen A, Shane E. Evaluation and management of the premenopausal woman with low BMD. *Current osteoporosis reports*, 2013; 11(4): p. 276–285.
27. Fink HA et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review. *Ann Intern Med*, 2019; 171(1): p. 37–50.
28. Wotton CJ et al. Use of oral bisphosphonates and risk of hospital admission with osteonecrosis of the jaw: Large prospective cohort study in UK women. *Bone*, 2019; 124: p. 69–74.
29. Wood J et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002; 302(3): p. 1055–1061.
30. Taxel P et al. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Women With Breast Cancer and Men With Prostate Cancer. *Journal of the Endocrine Society*, 2018; 2(7): p. 574–588.
31. Gnant M et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12(7): p. 631–641.
32. Hershman DL et al. Prevention of bone loss by zoledronic acid in premenopausal women undergoing adjuvant chemotherapy persist up to one year following discontinuing treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(2): p. 559–566.
33. Delmas PD et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*, 1997; 15(3): p. 955–962.
34. Hines SL et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27(7): p. 1047–1053.
35. Bone HG et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008; 93(6): p. 2149–2157.
36. Finkelstein JS et al. Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone-(1–34): a randomized controlled trial. *Jama*, 1998; 280(12): p. 1067–1073.
37. Cohen A et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(5): p. 1971–1981.
38. Choe EY et al. Effect of teriparatide on pregnancy and lactation-associated osteoporosis with multiple vertebral fractures. *J Bone Miner Metab*, 2012; 30(5): p. 596–601.
39. Langdahl BL et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int*, 2009; 20(12): p. 2095–2104.
40. Curtis JR et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*, 2006; 55(3): p. 420–426.
41. Rizzoli R, Biver E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent? *Nat Rev Rheumatol*, 2015; 11(2): p. 98–109.
42. Payer J, Brazdilova K, Jackuliak P. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis: prevalence, and emerging treatment options. *Drug Healthc Patient Saf*, 2010; 2: p. 49–59.
43. Van Staa TP et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000; 15(6): p. 993–1000.
44. Miller KK et al. Determinants of skeletal loss and recovery in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91(8): p. 2931–2937.
45. Tichá L et al. Porucha kostného metabolizmu pri mentálnej anorexii. *Čes-slov Pediat*, 2016; 71(5–6): p. 287–292.
46. Sim LA et al. Effect on bone health of estrogen preparations in premenopausal women with anorexia nervosa: a systematic review and meta-analyses. *Int J Eat Disord*, 2010; 43(3): p. 218–225.
47. Baqi L et al. Thyrotropin versus thyroid hormone in regulating bone density and turnover in premenopausal women. *Endocr Regul*, 2010; 44(2): p. 57–63.
48. Kuźma M, Payer J. (Growth hormone deficiency, its influence on bone mineral density and risk of osteoporotic fractures). *Cas Lek Cesk*, 2010; 149(5): p. 211–216.
49. Kuźma M et al. (Issues related to secondary osteoporosis associated with growth hormone deficiency in adulthood). *Vnitř Lek*, 2017; 63(10): p. 658–661.
50. Kuźma M et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth Horm IGF Res*, 2014; 24(1): p. 22–28.
51. Kuźma M et al. Kvalita kosti u akromegalikov. *Vnitřní lékařství*, 2017; 63(9): p. 589–592.
52. Kuźma M et al. Trabecular Bone Score Change Differs with Regard to 25(OH)D Levels in Patients Treated for Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. *Endocrine Practice*, 2016; 22(8): p. 951–958.
53. Kuźma M et al. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*, 2019; 180(3): p. 201–211.
54. World Health, O., Guideline: calcium supplementation in pregnant women. 2013, Geneva: World Health Organization.
55. Holick MF et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(7): p. 1911–1930.
56. Kalkwarf HJ et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med*, 1997; 337(8): p. 523–528.
57. Scioscia MF et al. Severe Bone Microarchitecture Impairment in Women With Pregnancy and Lactation-Associated Osteoporosis. *J Endocr Soc*, 2021; 5(5): p. bvab031.
58. O'Sullivan SM et al. Bisphosphonates in pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Osteoporos Int*, 2006; 17(7): p. 1008–1012.
59. Cerit ET, Cerit M. A case of pregnancy and lactation associated osteoporosis in the third pregnancy; robust response to teriparatide despite delayed administration. *Bone reports*, 2020; 13: p. 100706–100706.
60. Recker RR et al. Bone gain in young adult women. *Jama*, 1992; 268(17): p. 2403–2408.
61. Peris P et al. Bone mineral density evolution in young premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol*, 2007; 26(6): p. 958–961.

# Osteoporóza u pacientov s diabetes mellitus

Peter Jackuliak, Magdaléna Kovářová, Martin Kužma, Juraj Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava

Diabetes mellitus (DM) je v súčasnosti pandemický problém, počet pacientov neustále narastá. Popri známých komplikáciách DM nemožno zabúdať ani na komorbidity, ktoré sa u pacientov s DM vyskytujú. Jednou z nich sú aj osteoporóza a osteoporotické fraktúry. U diabetikov sa fraktúry vyskytujú 2 až 6-násobne častejšie. V rámci manažmentu diabetika je nutné cielene po riziku osteoporózy a zlomenín pátrať, ako aj následne prijať adekvátne preventívne a liečebné opatrenia. Z diabetologického hľadiska je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak s ohľadom na efekt antidiabetík na kosť. V uvedenom prehľade sú uvedené údaje o problematike diagnostiky a liečby osteoporózy u pacientov s DM, ako aj o efekte antidiabetík na kosť.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus, osteoporóza, diagnostika, liečba.

## Osteoporosis in diabetes mellitus patients

Diabetes mellitus (DM) is currently a pandemic problem, and the number of diabetic patients is constantly increasing. There are known and established diabetic complication but it is also comorbidities associated with DM cannot be forgotten. One of these is osteoporosis and osteoporotic fractures. In diabetic patients, the fractures are usually 2 to 6 times higher. In management of diabetes we should screen also the risk of osteoporosis and fractures. From a diabetic point of view, optimum glycaemic control should be achieved, however, we should take into account the effect of antidiabetic agents on bone. In this summary data on the diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with DM as well as on the effect of antidiabetic agents on bone are presented.

**Key words:** diabetes mellitus, osteoporosis, diagnosis, treatment.

V posledných rokoch sa závažným problémom u diabetes mellitus (DM) 1. typu aj 2. typu stala fragilita kostí, riziko osteoporózy a osteoporotických fraktúr (1). U pacientov s DM 1. typu je 2 až 6-násobne vyššie riziko osteoporotického fraktúry než u nediabetickej populácie (2). Dve novšie metaanalýzy, ktoré hodnotili riziko zlomenín u pacientov s DM (zahŕňali 27 300 diabetikov respektíve 6 995 272 diabetikov) preukázali relatívne riziko (RR) zlomeniny bedrového kĺbu pre DM 1. typu v porovnaní so zdravou populáciou 3,78 (2) respektíve 5,76 (3). U DM

2. typu sa zistilo tiež zvýšené riziko zlomenín bedrového kĺbu s RR 1,11 u mužov a 1,18 u žien v porovnaní s osobami v rovnakom veku bez DM (4). Podľa inej analýzy, skoro polovica pacientov s DM 1. typu malo aspoň 1 fraktúru po diagnostikovaní DM (5). Väčšie riziko fraktúr je najmä u pacientov s BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> v porovnaní s obéznyimi jedincami (6), u pacientov s trvaním DM 2. typu viac ako 10 rokov, nízkou fyzickou aktivitou, vyšším vekom, na liečbe inzulínom (7). Dôležitým rizikovým faktorom je zvýšené riziko pádov (8, 9).

**Tab. 1.** Vplyv DM a prediabetes na kosť (1)

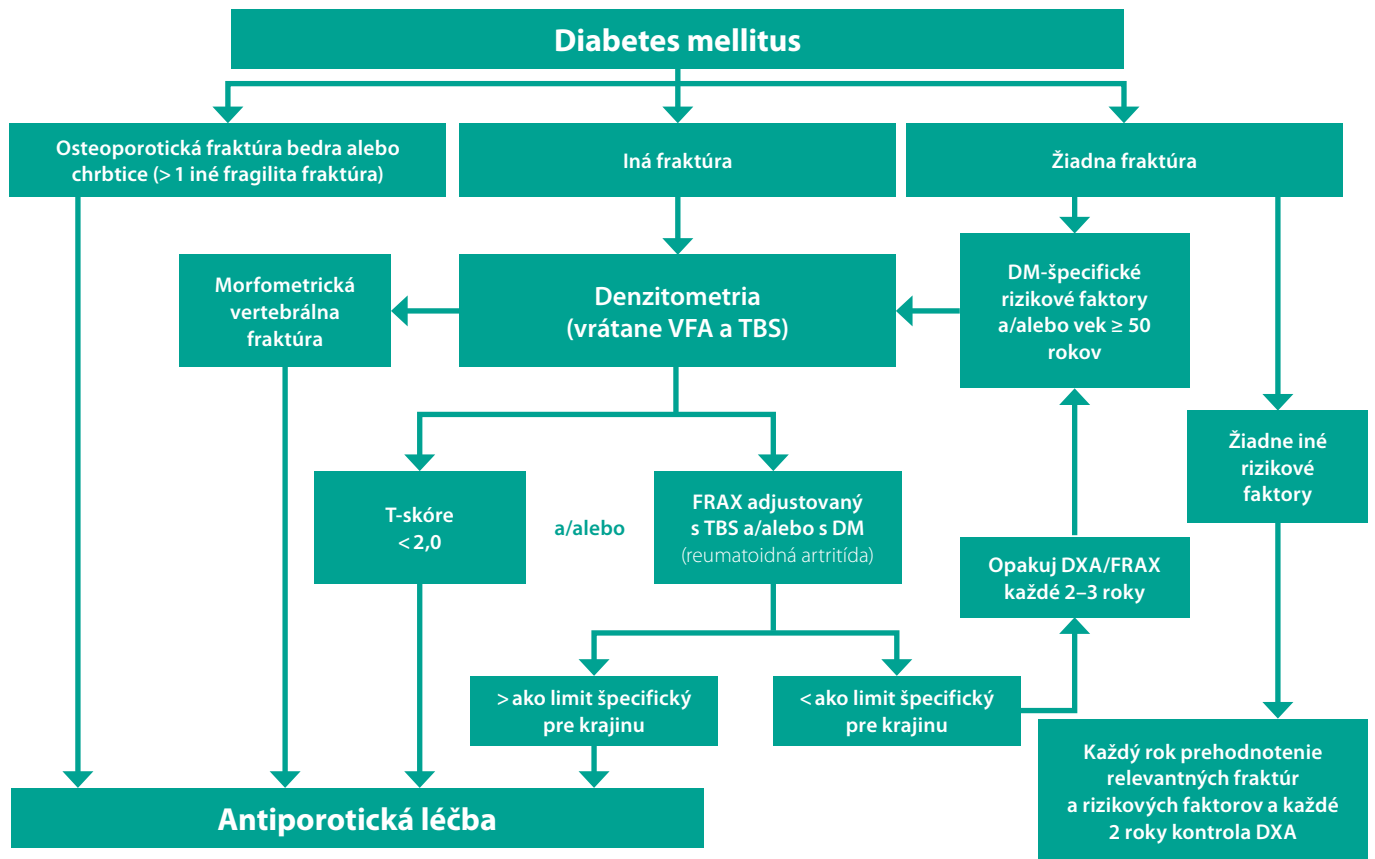
	DM 1. typ	DM 2. typ	Prediabetes
Riziko fraktúr	↑↑	↑	?
Kostná hustota (BMD)	↓	↔ alebo ↑	↔ alebo ↑
Kostný obrat	↓	↓↓	↓?
Adipozita kostnej drene	↔	↑↑	?
Kostná matrix – AGEs	↑	↑	?
Mikroarchitektúra/geometria kosti	↑ zvýšená kortikálna porozita	zvýšená kortikálna porozita	↓ trabekulárna a kortikálna kosť

**Vysvetlivky:** ↑ zvýšenie, ↓ zníženie, ↔ bez zmeny (oproti kontrole), ? neznáme zmeny; AGEs = Advanced glycation endproducts (koncové produkty neenzymatickej glykácie)

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH, FEFIM, peter.jackuliak@fmed.uniba.sk  
V. interná klinika LFUK a UNB  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(5): 291–295  
Článek přijat redakcí: 21. 6. 2021  
Článek přijat po recenzích: 28. 6. 2021

Obr. 1. Algoritmus manažmentu osteoporózy u pacienta s diabetes mellitus (11)



**DM-špecifické rizikové faktory:** trvanie DM > 5 rokov; liečba DM inzulinom, glitazónmi, inhibítormi SGLT-2; neuspokojivá glykemická kompenzácia s  $HbA_{1c}$  > 7% DCCT; mikrovaskulárne komplikácie t.j. periférna a autonómna neuropatia, retinopatia, nefropatia

**Vysvetlivky:** VFA – Vertebral Fracture Assessment, TBS – Trabecular Bone Score (trabekulárne kostné skóre); DM – diabetes mellitus; FRAX – Fracture Risk Assessment Tool

Patogenéza kostných zmien u diabetikov je komplexná. Diabetes ovplyvňuje kostný metabolizmus viacerými mechanizmami (10). Diabetici majú zníženie počtu a alterované funkcie osteoblastov. Taktiež je prítomná porucha diferenciácie osteoblastov – kmeňové bunky (MSC – Mesenchymal stem cells) sa diferencujú na adipocyty, čo vedie k adipozite kostnej drene, kde adipocyty produkujú zápalové cytokíny a chemokíny. V dôsledku toho sa akumulujú pro-inflamačné M1 makrofágy v kostnej dreni. Porucha osteocytov vedie k zvýšenej expresii sklerostínu, inhibítora osteoblastov a RANKL. Je tiež zvýšený FGF-23 (Fibroblast growth factor 23) čo podmieňuje aj tvorbu aktívneho D-hormónu. Zníženie počtu EPC (endothelial progenitor cells) vedie k zníženej permeabilite ciev, čo podmieňuje mikrohypoxiu kosti. Zvýšenie AGEs (Advanced glycation end products) v dôsledku metabolickej (de)kompenzácie tiež negatívne alteruje kostnú matrix, čo vyúsťuje do väčšej kortikálnej porozity.

### Diagnostika osteoporózy u diabetikov

V rámci diagnostiky osteoporózy u pacientov s DM sú dnes už vypracované algoritmy (Obr. 1), ktoré sú zosumarizovaním súčasných poznatkov o tzv. diaporóze. Jeden z posledných a teda najaktuálnejších je odporúčanie tzv. *Bone and Diabetes Working Group* pri medzinárodnej nadácii osteoporózy t.j. IOF (International Osteoporosis Foundation), ktorá pod vedením prof. S. Ferrarho vypracovala guidelines „*Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge*“ (11).

V rámci diagnostiky osteoporózy, najmä diabetikov s DM 2. typu, je dôležité okrem hodnotenia kvantity kostnej hmoty hodnotiť aj jej kvalitu, najmä využitím nových modalít ako je TBS (trabekulárne kostné skóre) (12–14). Pri hodnotení len BMD sa diskutuje o znížení prahu T-skóre na  $-2,0$  SD, ako hodnoty keď treba iniciovať antiporotickú terapiu (15). Pri využití nástroja FRAX je riziko hlavne u DM 2. typu podhodnotené a preto sa odporúča označiť za rizikový faktor „reumatoidná artritída“, pretože riziko pri DM 2. typu a pri reumatoidnej artritíde je porovnateľné (16, 17).

### Manažment osteoporózy u diabetikov

Pri liečbe diabetika z osteologického hľadiska je nutné brať do úvahy dva základné pohľady – *akú antiporotickú liečbu treba zvoliť a ako liečiť samotný diabetes mellitus*. O efekte antiporotík u diabetikov sa vie len málo. Väčšina údajov pochádza len z reálnej klinickej praxe. V klinických štúdiách je málo prác, ktoré cielene porovnávali efekt antiporotík u diabetikov. Prehľad používaných antiporotík a údajov o ich efekte u pacientov s DM uvádza tabuľka 2.

Efekt **alendronátu** u diabetikov sledovala štúdia kolektívu *Keegan T a kol.* (18). Využili údaje zo štúdie FIT (Fracture Intervention Trial) (19). Trojročná liečba alendronátom bola u pacientok s DM 2. typu spojená so zvýšením BMD o 6,6% v LS oblasti, 2,4% v oblasti bedra (hip). Na druhej strane existujú aj štúdie, ktoré efekt alendronátu na zmenu BMD nepreukázali. Jednalo sa ale len o malú kohortu postmenopauzálnych žien (vek  $67,6 \pm 7,3$  rokov) s dlhším trvaním DM 2. typu ( $12,8 \pm 6,8$  rokov) (20).

**Tab. 2.** Liečba osteoporózy u pacientov s diabetes mellitus

Liek	Dávka	Forma aplikácie	Efekt na fraktúry	Hodnotený efekt u DM
Alendronát	70 mg 1x týždenne	Per os	Non-vertebrálne Vertebrálne	Klinické štúdie
Risedronát	35 mg 1x týždenne	Per os	Non-vertebrálne Vertebrálne	Klinická prax
Ibandronát*	150 mg 1x mesačne	Per os	Vertebrálne	Klinická prax
Raloxifén*	60 mg denne	Per os	Vertebrálne	Klinické štúdie
Stroncium ranelát*	2 g denne	Per os	Non-vertebrálne Vertebrálne	Klinická prax
Ibandronát*	3 mg každé 3 mesiace	Intravenózne	Vertebrálne	Klinická prax
Kyselina zoledronová	5 mg 1x ročne	Intravenózne	Non-vertebrálne Vertebrálne	Klinická prax
Denosumab	60 mg každých 6 mes.	Subkutánne	Non-vertebrálne Vertebrálne	Klinická prax
Teriparatid	20 µg denne	Subkutánne	Vertebrálne	Klinické štúdie

\*Len u postmenopauzálnych žien

**Tab. 3.** Efekt antidiabetík na kostný metabolizmus (32–34)

Antidiabetikum	Markery kostného obratu		BMD	Riziko fraktúr
	Osteoformačné	Osteoresorpčné		
Inzulín	??	??	↑	↓/↔
Sulfonylureové preparáty	↑/↔	↓/↔	??	↔
Metformín	↓/↔	↓/↔	↑/↔	↓/↔
Thiazolidíndióny	↓↓/↔	↑↑/↔	↓↓/↔	↑↑
Agonisty GLP-1 receptoru	↔	↓↓	↑/↔	↔/??
DPP-4 inhibítory	↓/↔	↔	??	/↔
SGLT-2 inhibítory	↔	↔	↔	↑/↔

Vysvetlivky: ?? neznámy efekt; ↑ zvýšenie; ↓ zníženie; ↔ neutrálny vplyv (nevedie k zmene)

Liečba **rizedronátom** u diabetikov bola analyzovaná z kombinovaných údajov troch klinických štúdií III. fázy. Jeho efekt na BMD nebol rozdielny u diabetikov versus nediabetickej populácie. Pokles kostných markerov (NTX, CTX, BAP) bol u diabetikov o niečo menší, ale štatistickú významnosť nedosiahol (21).

Efekt **raloxifénu** u diabetikov bol nepriamo sledovaný univariátnou analýzou 30 rizikových faktorov vertebrálnych zlomenín v štúdiu MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*). Napriek menšiemu množstvu pacientov bol raloxifén efektívnejší u pacientov s DM 2. typu versus bez DM ( $p = 0,04$ ) (22).

Účinok osteoanabolickej liečby **teriparatidom** sledovala štúdia DANCE (*Direct Analysis of Nonvertebral Fracture in the Community Experience Study*). Podobne ako v nediabetickej populácii aj u pacientov s DM došlo v priebehu liečby k redukcii incidencie non-vertebrálnych fraktúr, vzostupu BMD, zníženiu bolesti chrbta (23). Podobné efekty teriparatidu na klinické fraktúry u diabetikov po 6 mesiacoch liečby potvrdila aj štúdia *Real-World Effectiveness of Teriparatide* (24).

Vzhľadom na patofyziológiu osteoporózy u diabetikov, kde sa zdôrazňuje inhibícia formácie, aktivity a prežívania osteoklastov, by vzhľadom na svoj mechanizmus mal byť účinný aj **denosumab**. Relevantné štúdie venujúce sa efektu denosomabu u diabetikov ale chýbajú a sú len čiastkové údaje o jeho efektívnosti u DM (25). Práve prebieha intervenčná štúdia (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03457818) na efekt denosomabu u pacientov s DM 2. typu. Výsledky by mohli byť známe v lete 2021.

Základom manažmentu diabetických komplikácií a teda aj kostných diabetických komplikácií je **dosiahnutie optimálnej glykemickej kompenzácie**. Mnohé účinné antidiabetiká môžu však ovplyvňovať

kostný metabolizmus a to pozitívne, ale aj negatívne (26, 27). Za posledné roky narastá počet údajov o vplyve antidiabetík na kostnú hustotu a riziko fraktúr (Tabuľka 3) (28–30). Problémom v klinickej praxi na hodnotenie efektu antidiabetík na kosť je fakt, že veľká väčšina pacientov má kombinovanú antidiabetickú liečbu (31).

**Metformín**, ako základný liek manažmentu DM 2. typu, má dokázané, že zvyšuje proliferáciu a diferenciáciu osteoblastov a potencuje tvorbu kolagénu typu 1. Na druhej strane inhibuje diferenciáciu adipocitov (35, 36). Početné štúdie preukázali benefičný pro-osteogénny vplyv metformínu *in vitro* (37, 38). Analýza *Rochester kohorty* potvrdila že metformín dokáže znížiť riziko fraktúr u pacientov s DM 2. typu (HR 0,7) (37).

*Metha kol.* na kongrese ADA 2014 prezentoval prvé údaje o tom, že liečba **sulfonylureovými preparátmi** zvyšuje riziko fraktúr. Retrospektívne analyzoval údaje z registra MORE (*Medical Outcomes for Effectiveness and Economics*), pričom výskyt fraktúr bol u 6,8% všetkých pacientov užívajúcich metformín, u 10,9% pacientov užívajúcich glitazóny a u 9,7% pacientov užívajúcich sulfonylureové preparáty. V porovnaní s metformínom mali sulfonylureové preparáty zvýšené riziko fraktúr (HR 1.09,  $p = 0,0054$ ) (39, 40).

**Glitazóny (thiazolidíndióny)** zvyšujú adipozitu kosti, znižujú aromatázovú aktivitu, potencujú diferenciáciu osteoklastov, čo všetko vedie k zvýšenému odbúravaniu kostnej hmoty (41, 42). Meta-analýza dlhodobého efektu glitazónov na kosť potvrdila zníženie kostnej hustoty u žien (ale nie u mužov) tak u rosiglitazónu ako aj u pioglitazónu (42).

Štúdie preukázali že **agonisty GLP-1 receptoru** ale aj iné **inkretíny** (GIP a GLP-2) môžu mať pozitívny efekt – antiresorpčný a osteoanabolický. Mechanizmus zahŕňa rôzne metabolické cesty –

Obr. 2. Algoritmus liečby diabetika s osteoporózou



Wnt/beta-catenin, OPG/RANKL (Osteoprotegerin/Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) či pôsobenie sklerostínu (43). Metaanalýza 28 štúdií o efekte inhibítorov DPP-4 na kosť preukázala 40% redukcii fraktúr u pacientov liečených inhibítormi DPP-4 v porovnaní s placebom či inými antidiabetikami (44).

Inhibíciu **nátrium-glukózového kotransportéra-2** vzhľadom na ovplyvnenie tubulárnych mechanizmov sa predpokladalo že zasiahnu aj do kalcium-fosfátového metabolizmu. Prvé štúdie s dapagliflozínom nepreukázali zmeny hladín sérového kalcia či vitamínu D, avšak mierny vzostup hladín magnézia, fosfátov a parathormónu (45, 46). Dapagliflozín nemal žiadny vplyv na zmeny markerov kostného obratu u postmenopauzálnych žien (47). Avšak nedávno publikované práce preukázali zvýšený výskyt fraktúr pri užívaní canagliflozínu (48, 49).

Liečba **inzulínom** u nedostatočne glykemicky kompenzovaných pacientov s DM 1. typu viedla aj k zlepšeniu kostnej hustoty a markerov kostného obratu (50). V priebehu posledných rokov bol dokázaný vplyv inzulínu a IGF-1 v procese diferenciácie osteoblastov (51, 52). Inzulín ale zasahuje aj do mnohých iných metabolických cyklov, ktoré súvisia s kostným metabolizmom, napr. Wnt/ $\beta$ -catenin signalizácia či metabolizmus BMP-2 (51). Avšak niektoré štúdie potvrdili zvýšený výskyt vertebrálnych fraktúr u pacientov s DM 2. typu liečených inzulínom (53). Treba si ale uvedomiť,

že pacienti s DM 2. typu liečení inzulínom sú väčšinou pacienti s dlhším trvaním DM a/alebo diabetickými komplikáciami. Inzulínoterapia je asociovaná aj s vyšším výskytom hypoglykemických epizód, ktoré zvyšujú riziko pádov, a tým prispievajú k zvýšenému riziku fraktúr (54, 55). Na druhej strane zlepšenie glykemickkej kompenzácie dosiahnutej inzulínoterapiou viedlo k zlepšeniu diabetických komplikácií a k redukcii pádov (56).

## Záver

Osteoporóza a osteoporotické fraktúry sú závažným problémom diabetikov. V rámci komplexného manažmentu diabetes mellitus treba cielene po rizikových pacientoch pátrať, včas ich identifikovať a následne správne manažovať (Obr. 3). Z hľadiska diabetológie je nutné dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, pričom volíme antidiabetiká s pozitívnym či neutrálnym efektom na kosť (metformín, gliptíny a agonisti GLP-1 receptorov). Z pohľadu osteológie sú glitazóny a sulfonylureové preparáty rizikové, podobne aj pri gliflozínach je riziko fraktúr zvýšené. Inzulínoterapia je benefičná hlavne u diabetikov s DM 1. typu, kde prevažuje pozitívny osteoanabolický efekt inzulínu. U diabetikov s DM 2. typu má význam hlavne s cieľom dosiahnuť optimálnu glykemickú kompenzáciu, avšak netreba zabúdať na riziko hypoglykémii, ktoré môžu zvyšovať riziko pádov.

## LITERATÚRA

1. Costantini S, Conte C. Bone health in diabetes and prediabetes. *World J Diabetes*, 2019; 10(8): p. 421–445.
2. Shah VN, Shah CS, Snell-Bergeon JK. Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2015; 32(9): p. 1134–1142.
3. Fan Y et al. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2016; 27(1): p. 219–228.
4. Lipscombe LL et al. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care*, 2007; 30(4): p. 835–841.
5. Dhaliwal R et al. Determinants of fracture in adults with type 1 diabetes in the USA: Results from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Complications*, 2018; 32(11): p. 1006–1011.
6. Moayeri A et al. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 2017; 13: p. 455–468.
7. Wang H et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. *BMJ Open*, 2019; 9(1): p. e024067.
8. Maurer MS, Burcham J, Cheng H. Diabetes mellitus is associated with an increased risk of falls in elderly residents of a long-term care facility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005; 60(9): p. 1157–1162.
9. Patel S et al. Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, 2008; 82(2): p. 87–91.
10. Picke A et al. Update on the impact of type 2 diabetes mellitus on bone metabolism and material properties. *Endocrine connections*, 2019; 8(3): p. R55–R70.

11. Ferrari SL et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporosis International*, 2018; 29(12): p. 2585–2596.
12. Leslie WD et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013; 98(2): p. 602–609.
13. Ebrahimpur M et al. Effect of diabetes on BMD and TBS values as determinants of bone health in the elderly: Bushehr Elderly Health program. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 2019; 18(1): p. 99–106.
14. Jackuliak P et al. Good long-term glycemic compensation is associated with better trabecular bone score in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Physiol Res*, 2019; 68(Suppl 2): p. S149–S156.
15. Schwartz AV et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *Jama*, 2011; 305(21): p. 2184–2192.
16. Leslie WD et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res*, 2012; 27(11): p. 2231–2237.
17. Giangregorio LM et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res*, 2012; 27(2): p. 301–308.
18. Keegan TH et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care*, 2004; 27(7): p. 1547–1553.
19. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama*, 1998; 280(24): p. 2077–2082.
20. Dagdelen S et al. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Advances in Therapy*, 2007; 24(6): p. 1314–1320.
21. Inoue D et al. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcified Tissue International*, 2016; 98(2): p. 114–122.
22. Johnell O et al. Associations Between Baseline Risk Factors and Vertebral Fracture Risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004; 19(5): p. 764–772.
23. Schwartz AV et al. Teriparatide in patients with osteoporosis and type 2 diabetes. *Bone*, 2016; 91: p. 152–158.
24. Langdahl BL et al. Real-world effectiveness of teriparatide on fracture reduction in patients with osteoporosis and comorbidities or risk factors for fractures: Integrated analysis of 4 prospective observational studies. *Bone*, 2018; 116: p. 58–66.
25. Zebaze R et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2016; 31(10): p. 1827–1834.
26. Hayakawa N, Suzuki A. Diabetes mellitus and osteoporosis. Effect of antidiabetic medicine on osteoporotic fracture. *Clin Calcium*, 2012; 22(9): p. 1383–1390.
27. Jackuliak P et al. Effect of antidiabetic treatment on bone. *Physiol Res*, 2019; 68(Suppl 2): p. S107–S120.
28. Paul T, Thomas N. Impact of oral antidiabetic agents on bone metabolism. *Indian Journal of Medical Research*, 2015; 141(4): p. 385–388.
29. McCarthy AD, Cortizo AM, Sedlinsky C. Metformin revisited: Does this regulator of AMP-activated protein kinase secondarily affect bone metabolism and prevent diabetic osteopathy. *World Journal of Diabetes*, 2016; 7(6): p. 122–133.
30. Gilbert MP, Pratley RE. The Impact of Diabetes and Diabetes Medications on Bone Health. *Endocrine Reviews*, 2015; 36(2): p. 194–213.
31. Vestergaard P et al. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*, 2005; 48(7): p. 1292–1299.
32. Schwartz AV. Diabetes and Metabolism of Bone, in ENDO 2017: Meet-The-Professor Endocrine Case Management, J. Leahy and A. Danoff, Editors. 2017: Washington DC. p. 63–65.
33. Palermo A et al. Oral anti-diabetic drugs and fracture risk, cut to the bone: safe or dangerous? A narrative review. *Osteoporos Int*, 2015; 26(8): p. 2073–2089.
34. Lecka-Czernik B. Safety of Anti-Diabetic Therapies on Bone. *Clinical Rev Bone Miner Metab.*, 2013; 11(1): p. 49–58.
35. Molinuevo MS et al. Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: In vivo and in vitro studies. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010; 25(2): p. 211–221.
36. Sundararaghavan V et al. Diabetes and bone health: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2017; 9(3): p. 67–74.
37. Melton LJ et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res*, 2008; 23(8): p. 1334–1342.
38. Russo GT et al. Fracture Risk in Type 2 Diabetes: Current Perspectives and Gender Differences. *International Journal of Endocrinology*, 2016; 2016: p. 1615735.
39. Mehta S. Comparative Safety of Oral Antidiabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes, in American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions; 2014: p. 165–OR.
40. Medscape Sulfonylureas May Up Fracture Risk in Diabetes, Along With TZDs. 2014.
41. Mieczkowska A et al. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem*, 2012; 287(28): p. 23517–23526.
42. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, 2009; 180(1): p. 32–39.
43. Ceccarelli E et al. Beyond Glycemic Control in Diabetes Mellitus: Effects of Incretin-Based Therapies on Bone Metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 2013; 4(73): p. 1–12.
44. Monami M et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care*, 2011; 34(11): p. 2474–2476.
45. Nauck MA et al. Dapagliflozin Versus Glipizide as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control With Metformin: A randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 2011; 34(9): p. 2015–2022.
46. List JF et al. Sodium-Glucose Cotransport Inhibition With Dapagliflozin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32(4): p. 650–657.
47. Ljunggren Ö et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2012; 14(11): p. 990–999.
48. Kohan DE et al. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney International*, 2014; 85(4): p. 962–971.
49. Watts NB et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2016; 101(1): p. 157–166.
50. Campos Pastor MM et al. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int*, 2000; 11(5): p. 455–459.
51. Fowlkes JL et al. Contributions of the Insulin/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis to Diabetic Osteopathy. *Journal of diabetes & metabolism*, 2011; 1(3): p. S1–003.
52. Zhukouskaya VV et al. Bone Health in Type 1 Diabetes: Where We Are Now and How We Should Proceed. *Advances in Endocrinology*, 2014; 2014: p. 12.
53. Kanazawa I et al. Relationships between serum adiponectin levels versus bone mineral density, bone metabolic markers, and vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol*, 2009; 160(2): p. 265–273.
54. Chandran M. Diabetes Drug Effects on the Skeleton. *Calcified Tissue International*, 2017; 100(2): p. 133–149.
55. Ferrari S. Diabetes and Bone. *Calcif Tissue Int*, 2017; 100(2): p. 107–108.
56. Quandt SA et al. Predictors of Falls in a Multiethnic Population of Older Rural Adults With Diabetes. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 2006; 61(4): p. 394–398.

# Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

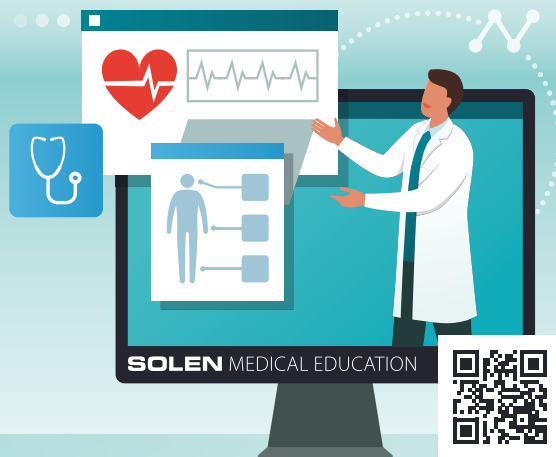
přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



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

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 neurology, 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](https://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](mailto:sloukova@solen.cz)  
[online.solen.cz](https://online.solen.cz)

[www.jaknavertigo.cz](http://www.jaknavertigo.cz) ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



# Vzácné trombotické komplikace vyvolané vakcinací proti SARS-CoV-2

**Dalibor Musil**

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

Krátce po celosvětovém zahájení očkování proti SARS-CoV-2 se objevily obavy z možné souvislosti mezi vakcinací, závažnou trombocytopenií a vznikem trombózy v atypických lokalizacích. Obavy se primárně týkaly vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), později vakcíny Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S), ale také po aplikaci mRNA vakcín Pfizer-BioNTech a Moderna byla popsána akutní imunitní trombocytopenická purpura (ITP) provázená krvácením bez trombózy a žilní trombózy v atypických lokalizacích. Zkoumáním okolností vzniku těchto komplikací bylo zjištěno, že se jedná o obdobný mechanismus jako u heparinem indukované trombocytopenie 2. typu (HIT 2. typu), vzácného a závažného hyperkoagulačního stavu s žilními a tepennými trombózami. Příčinou HIT jsou IgG protilátky aktivující trombocyty, namířené proti antigenu, kterým je makromolekulární komplex tvořený destičkovým faktorem 4 (PF4) a heparinem. Pro odlišení obou stavů se začal razit nový termín vakcínou indukovaná (imunitní) trombotická trombocytopenie (VITT). Postižení pacienti měli vysoké hladiny protilátek proti imunitnímu komplexu tvořenému PF 4 a polyaniontovou složkou vakcíny (dvojvláknovou DNA). U pacientů, kteří mají po očkování trombózu v jakékoliv cévní lokalizaci, provázenou absolutní nebo relativní trombocytopenií a systémovými projevy, lze využít ELISA test k průkazu protilátek proti PF4 a funkční testy aktivace destiček k rychlé a spolehlivé diagnostice VITT a k jeho odlišení od žilní tromboembolické nemoci. Podání imunoglobulinu zvyšuje počet trombocytů, snižuje krevní srážlivost a inhibuje aktivaci trombocytů IgG protilátkami, podobně jako u HIT. Pro léčbu trombózy jsou vhodné přímé orální inhibitory F. Xa, přímé inhibitory trombinu a nepřímé inhibitory F.Xa.

**Klíčová slova:** heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT), vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT), žilní trombózy v atypických lokalizacích, mozková žilní trombóza, portální žilní trombóza, destičkový faktor 4, ELISA HIT test, PF4 funkční test aktivace trombocytů.

## Uncommon thrombotic complications after SARS-CoV-2 vaccination

Shortly after the worldwide initiation of vaccination against SARS-CoV-2, concerns emerged about a possible link between vaccination, severe thrombocytopenia, and the development of atypical venous thrombosis. Concerns were primarily about AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), later Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S), but cases of acute immune thrombocytopenic purpura (ITP) and bleeding without thrombosis and also atypical venous thrombosis after exposure to the messenger RNA-based vaccines produced by Pfizer-BioNTech and Moderna have been reported. Examination of the circumstances of these complications revealed that this is a similar mechanism to heparin-induced thrombocytopenia (HIT), a prothrombotic thrombocytopenic hypercoagulable disorder with venous and arterial thrombosis. HIT is caused by platelet-activating IgG antibodies directed against an antigen that is a macromolecular complex consisting of platelet factor 4 (PF4) and heparin. Naming this new entity vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) was suggested to avoid confusion with HIT. Patients had high levels of antibodies to the immune complex formed by PF 4 and the polyanionic component of the vaccine (double-stranded DNA). In patients with thrombosis at any vascular site after vaccination, accompanied by absolute or relative thrombocytopenia and systemic manifestations, HIT Ig ELISA assay to detect antibodies against PF4 and platelet-activating functional tests may be used for VITT recognition and differentiation from venous thromboembolic disease. Immune globulin impedes antibody-mediated platelet clearance and down-regulate platelet activation by immune

complexes, as in HIT. It is prudent to choose from among the nonheparin antithrombotic agents – direct oral F.Xa inhibitors, direct thrombin inhibitors and indirect F.Xa inhibitors for the treatment of thrombosis.

**Key words:** heparin-induced thrombocytopenia (HIT), vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), atypical venous thrombosis, cerebral venous thrombosis, portal venous thrombosis, platelet factor 4, PF4-ELISA HIT assay, PF4 platelet activation functional test.

## Úvod

Krátce po celosvětovém zahájení očkování proti SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) se objevily obavy z možné souvislosti mezi vakcinací, závažnou trombocytopenií a vznikem trombózy v atypických lokalizacích, zejména v mozkových žilních splavech (také nazývanou mozkovou žilní trombózou, CVT – cerebral venous thrombosis) (1). Obavy se primárně týkaly vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19), později také vakcíny Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S).

Vlády a regulační úřady na základě analýzy rizika a benefitu reagovaly omezením podávání těchto vakcín na určité skupiny obyvatel. Zkoumáním okolností vzniku postvakcinačních komplikací bylo zjištěno, že se jedná o obdobný mechanismus jako u **heparinem indukované trombocytopenie (HIT)**, která vzácně vzniká po aplikaci heparinu, ale také v souvislosti s užíváním jiných medikamentů nebo v průběhu bakteriálních a virových infekcí. Pro odlišení obou stavů se začal pro tento nový syndrom razit termín **vakcínou indukovaná imunitní trombotická trombocytopenie (VITT)** (2, 3).

O případech trombózy v atypických lokalizacích přinesly informace lékařské časopisy a Evropská léková agentura (EMA). Postižení lidé byli předtím zcela zdraví nebo měli stabilizované, nezávažné chronické nemoci a jen velmi málo z nich v minulosti již prodělalo hlubokou žilní trombózu nebo mělo prokázanou laboratorní trombofilii. Většina pacientů byly ženy mladší 50 let, z nichž některé užívaly estrogenovou perorální substituci nebo antikoncepci. U vysokého procenta postižených syndromem VITT se objevila trombóza na neobvyklých místech – často to byla trombóza mozkových žilních splavů nebo trombóza portální žíly (PVT – portal venous thrombosis), splachnických či jaterních žil.

U dalších se vyskytly hluboké žilní tromby, plicní embolie nebo akutní arteriální trombózy. Medián počtu krevních destiček při diagnóze VITT byl přibližně 20 000–30 000/mm<sup>3</sup> (rozmezí 10 000–110 000/mm<sup>3</sup>), ale rychlost poklesu počtu trombocytů, která předcházela trombóze, není zatím známa. Vysoké hladiny D-dimerů a nízké hladiny fibrinogenu byly běžné a naznačují systémovou aktivaci koagulace. Přibližně 40 % pacientů na VITT zemřelo, někteří na ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP), mozkové krvácení s edémem nebo kombinaci obou stavů, často po nasazení antikoagulace (2, 3).

## Hledání souvislosti

Klinický obraz středně těžké až těžké trombocytopenie provázené trombózou v neobvyklých lokalizacích vznikající 1–2 týdny po vakcinaci proti SARS-CoV-2 připomíná závažnou HIT 2. typu, která je vzácnou komplikací heparinové léčby. Může nastat během podávání jakékoliv formy a množství heparinu (většinou po aplikaci nefrakcionovaného heparinu – UFH, častěji hovězího, ale také po nízkomolekulárním heparinu – LMWH) 7–14 dnů od počátku léčby (2, 4).

HIT se objevuje ve dvou velmi odlišných formách, označovaných jako HIT 1. typu a HIT 2. typu. **HIT 1. typu je zcela benigní přechodná trombocytopenie**, jejíž příčinou je přímá, neimunitní interakce mezi heparinem a cirkulujícími trombocyty, které se shlukují a sekvestrují. HIT 1. typu je proto označována za **neimunitní trombocytopenii spojenou s heparinem**. Jedná se o nejčastější polékovou trombocytopenii objevující se 2–3 dny po zahájení léčby heparinem. Je pro ni charakteristický asymptomatický, přechodný a mírný pokles krevních destiček (vzácně pod 100 000/mm<sup>3</sup>), který ustupuje do 4 dnů i bez vysazení heparinu. Není nutné žádné další laboratorní vyšetření kromě krevního obrazu a nevzniká zde zvýšené riziko jakékoliv trombózy (4, 5).

**HIT 2. typu je autoimunitně podmíněná poléková trombocytopenie**, která se typicky objevuje o něco později než předchozí typ, 4–14 dnů po expozici heparinu, a může představovat život nebo končetinu ohrožující komplikaci. Dochází k progresi původní trombózy, pro kterou byl heparin podáván, nebo vznikají nové tromby v žilách, méně často v tepnách, kdekoliv v těle. **Pokud se v klinické praxi mluví o HIT, většinou se jedná o HIT 2. typu**. U pacientů léčených heparinem déle než 4 dny byla zaznamenána 1,2 % incidence HIT 2. typu, z nich 29 % mělo trombózu (6).

Příčinou imunitně podmíněné polékové trombocytopenie jsou autoprotilátky proti komplexu heparin-PF4, který vzniká elektrochemickou interakcí mezi heparinem a **destičkovým faktorem 4 (Platelet Factor 4; PF 4)**, proteinový tetramer, malý cytokin ze skupiny chemokinů uvolňovaný z  $\alpha$ -granulí aktivovaných trombocytů podporující koagulaci, hojení ran a zánět).

V **komplexu heparin-PF4** funguje negativně nabitý heparin jako haptén, molekula schopná vyvolat imunitní odpověď pouze tehdy, je-li navázána na kladně nabitý nosič, většinou protein. Navázáním heparinu na PF4 se mění prostorové uspořádání makromolekuly tělu vlastního PF4 proteinu, tvořeného 70 aminokyselinami. Vzniká tak nový, tělu vlastní antigen, proti kterému vytváří organismus autoprotilátky (HIT protilátky), nejčastěji ve třídě IgG. Jedná se tedy o autoimunitní onemocnění.

Navázáním IgG na heparin-PF4 vzniká **imunokomplex heparin-PF4-IgG** (7, 8). Tvorba protilátek vyžaduje určitý čas, proto se nástup symptomů opoždí o několik dnů od zahájení léčby heparinem. Pokud byl ale pacientovi v předchozích 3–4 měsících již jednou podán heparin, může se HIT 2. typu rozvinout již během 24 hodin.

Imunokomplexy heparin-PF4-IgG se vážou na Fc receptory membrány trombocytů a aktivují je (Fc receptor – receptor pro krystalizovatelný fragment imunoglobulinu). Aktivované trombocyty uvolňují protrombotické mikročástice zvyšující tvorbu trombinu (F. IIa) a stimulují monocytů k tvorbě tkáňového faktoru (F. III). Trombocyty s navázanými imunokomplexy jsou zadržovány ve slezině a dochází k různě závažné trombocytopenii. **Přes trombocytopenii však nepatří krvácení, na**

**rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenických syndromů**, k typickým projevům HIT 2. typu (9). Patofyziologii HIT 2. typu přehledně popisuje Obr. 1.

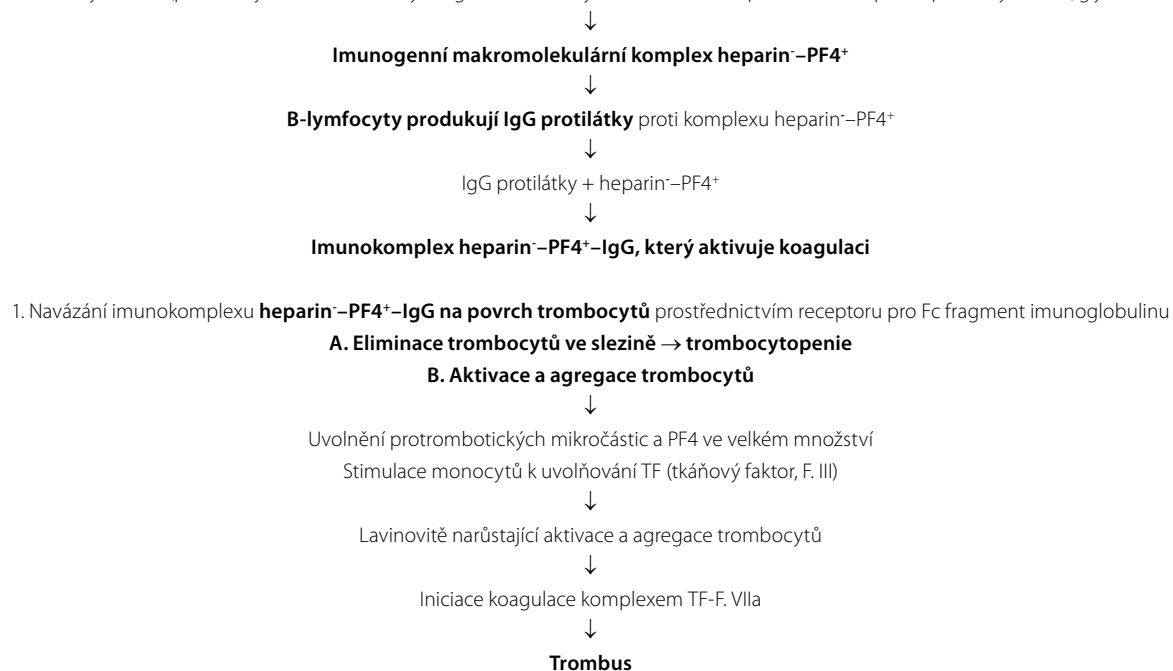
Příčinou stejného protrombotického stavu mohou být také další léky, které nesou záporně nabitě ionty (např. chondroitin sulfát), negativně nabitě membrány virů, bakterií a dokonce totální endoprotéza kolenního kloubu (9). Pokud se autoprotilátky aktivující trombocyty, závažná trombocytopenie a trombóza objeví bez předchozí aplikace heparinu, mluvíme o **spontánním neheparinovém autoimunitním HIT syndromu** (10). Jak bylo uvedeno, vzniká HIT 2. typu klasicky v průběhu aplikace heparinu, možný je však také jiný, atypický průběh, kdy se trombocytopenie a trombóza rozvíjí až 3 týdny po vysazení heparinu (**opozděný HIT**) nebo HIT přetrvává několik týdnů po jeho vysazení (**perzistující/refrakterní HIT**) (11).

## Vakcíny, virus a trombózy v atypických lokalizacích

Dvě nedávno publikované práce prokázaly kauzální souvislost mezi aplikací vakcíny AstraZeneca (ChAdOx1 nCov-19) a vznikem velmi vzácné VITT. K dubnu 2021 bylo v souvislosti s první dávkou vakcíny AstraZeneca v Německu registrováno 60 případů atypických trombóz, z toho 6 úmrtí na 1,4 mil. očkovaných, v Norsku 5 případů a 3 úmrtí na 132 686 očkovaných, ve Velké Británii 79 případů a 19 úmrtí na 20,2 mil. očkovaných (2, 3, 12). V USA se 1–2 týdny po očkování 6,8 mil. osob vakcínou Johnson&Johnson objevilo 6 případů trombózy mozkových žilních splavů u žen ve věku 18–48 let. Postižení bylo provázeno závažnou trombocytopenií. Klinický průběh byl podobný jako u HIT 2. typu a zjištěnou příčinou byly také anti-PF4 IgG protilátky (13, 14, 15, 16).

### Obr. 1. Patofyziologie HIT 2. typu

heparin + destičkový faktor 4 (proteinový tetramér uvolněný z  $\alpha$ -granul trombocytů k neutralizaci heparinu nebo heparinu podobných látek, glykosaminoglykanů)



2. Vazba imunokomplexu **heparin–PF4+–IgG na povrch endotelu** prostřednictvím heparansulfátu na endotelové buňky → aktivace TF → komplex TF-F. VIIa aktivuje koagulační kaskádu → trombus

Po aplikaci mRNA vakcín Moderna a Pfizer-BioNTech byla popsána akutní imunitní trombocytopenická purpura (ITP) provázená krvácením bez vzniku trombózy, ale také žilní trombózy v atypických lokalizacích (17). Po vakcínách AstraZeneca a Johnson&Johnson, obsahujících rekombinantní šimpanzí adenovirový vektor kódující spikový protein, se objevily případy VITT provázené trombózami v atypických lokalitách a někdy krvácením, bohužel také s poměrně vysokou mortalitou (2, 3).

Retrospektivní kohortová studie zjišťovala absolutní riziko CVT a PVT během 2 týdnů po diagnostikování infekce covid-19 a posuzovala relativní riziko ve srovnání s chřipkou a aplikací mRNA vakcíny proti SARS-CoV-2. Absolutní incidence CVT a PVT v průběhu 14 dnů po diagnóze covid-19 byla 42,8 případů na milion osob, respektive 392,3 případů na milion osob. Přitom mortalita spojená s CVT byla 17,4%, u PVT 19,9%. V průběhu dalších týdnů od začátku onemocnění incidence CVT a PVT prudce klesala.

Pro srovnání, spontánní incidence CVT a PVT se v celé dospělé populaci během kterýchkoliv dvou týdnů v roce pohybuje mezi 0,53 a 0,77 případů na milion osob. To nepřímo potvrzuje kauzální vztah mezi infekcí covid-19 a trombózami v atypických žilních oblastech. U chřipky bylo relativní riziko CVT ve srovnání s infekcí covid-19 téměř čtyřikrát nižší, po aplikaci mRNA vakcíny téměř sedmkrát nižší. Pokud se týká PVT, bylo riziko u chřipky asi dvakrát nižší a u mRNA vakcíny více než sedmkrát menší (17, 18).

## Patogeneze VITT

Vakcíny AstraZeneca a Johnson&Johnson používají jako vektor (nosič nebo obal) opičí adenovirus přenášející do nich vloženou DNA, která kóduje instrukce pro syntézu specifických koronavirových proteinů v imunitních buňkách lidského organismu.

Podobně jako u HIT 2. typu vzniká imunogenní komplex heparin-PF4, tak v případě VITT interaguje PF4 s negativně nabitým dvojvláknem DNA obsaženým ve vakcíně. DNA je silný adjuvant, ovlivňující imunitní odpověď. Zesílením a modulací vrozené imunity může dojít k prolomení imunotolerance k pozitivně nabitým proteinům buněčného jádra, histonům, jak bylo prokázáno mnoha experimenty u systémového lupus erythematodes nebo u sklerodermie. Analogii interakce DNA-histon je v případě VITT interakce s PF4 za vzniku komplexu DNA-PF4 (19).

Po injekčním nitrosvalovém podání vakcíny dochází k lokálním tkáňovým mikrotraumatům a mikrokrvácením. To umožní, aby ve vakcíně obsažené adenovirové obaly, proteiny buněčných kultur, ve kterých byl virus množen (více než 1 000 proteinů, které byly ve vakcíně identifikovány), volná DNA a EDTA přišly v krvi do kontaktu s trombocyty. Patologická imunitní reakce se zde rozbíhá extravaskulárně, zatímco u HIT intravaskulárně.

Krevní destičky mají, kromě své nezastupitelné funkce v boji s infekcí, při hojení ran a tvorbě krevních sraženin, také významnou imunitní roli. Aktivované trombocyty obklopují cizorodé látky a uvolňují ze svých granulí signální molekuly PF4. Elektrochemickou interakcí mezi DNA a PF4 vznikají **imunogenní komplexy DNA-PF4** a jsou na místě pohlcovány antigen-prezentujícími buňkami, které v regionálních lymfatických uzlinách aktivují makrofágy a B-lymfocyty. Aktivaci B-lymfocytu dochází k jeho dělení (klonální proliferaci) a maturaci za vzniku velkého množství plazmocytů produkujících IgG protilátky namířené proti konkrétnímu antigenu. V krvi se tvoří **imunokomplexy DNA-PF4-IgG**, které jsou podobně jako u HIT 2. typu příčinou trombocytopenie a trombózy. Na základě tohoto modelu se lze domnívat, že jakákoliv DNA vektorová vakcína může navodit u predisponovaných jedinců stejný typ autoimunitní reakce. Klíčovými faktory vzniku VITT by mohly být velikost dávky podané DNA a zapojení PF4 v místě mikrovaskulárního poranění (2, 20)

## Rizikové faktory HIT a VITT

Přestože víme, že heparin, některé další léky a vakcíny mohou spustit nežádoucí imunitní odpověď, nebyl zatím zjištěn žádný konkrétní rizikový faktor, ať už vrozený nebo získaný. Proto nelze použít prognostický test, který by identifikoval ohrožené osoby. Pokud byli postižení lidé nějak predisponováni ke vzniku HIT 2. typu a VITT, nevíme jak. Někdy jsou jako rizikové faktory HIT 2. typu uváděny dlouhodobá intravenózní aplikace UFH, chirurgický výkon a ženské pohlaví (8).

Naproti tomu žilní tromboembolická nemoc (TEN), postihující převážně žily pánve a dolních končetin, je multifaktoriální onemocnění, jehož riziko určují známé získané a vrozené rizikové faktory. Také zde se však setkáváme s případy idiopatických, neprovokovaných trombóz, v některých případech signalizujících skrytě se rozvíjející celkové onemocnění.

Rozdíl je také ve výskytu klasické TEN a trombocytopenických trombóz v atypických lokalizacích. Incidence TEN je nejvyšší ve věku nad 75 let, VITT u osob mladších 50 let.

## Diagnostika

**Pro diagnostiku a snadnější odlišení HIT 2. typu od trombocytopenií z jiných příčin** nám může posloužit několik klinických

vodítek: **1. časová souvislost**, kdy trombocytopenie vzniká většinou mezi 5. až 10. dnem od začátku podávání heparinu, **2. v krevním obraze je mírná až středně těžká trombocytopenie** v rozmezí 100 000–150 000/mm<sup>3</sup>, vzácně pod 100 000/mm<sup>3</sup> (u VITT je popisován výraznější pokles v rozmezí 10 000–110 000/mm<sup>3</sup> od mírné po těžkou trombocytopenii, s průměrným počtem krevních destiček v publikovaných zprávách 20 000/mm<sup>3</sup>), **3. žilní nebo tepenné trombózy spojené s trombocytopenií** (častěji se objevuje žilní tromboembolická nemoc, tepenné trombózy projevující se jako infarkt myokardu nebo iCAMP jsou vzácnější) nebo s dalšími, **méně obvyklými klinickými projevy** – žilní končetinovou gangrénou (v důsledku deplece proteinu C, pokud byla léčba hluboké žilní trombózy zahájena warfarinem), oboustranným hemoragickým infarktem nadledvin, kožními lézemi v místech injekčních vpichů při aplikaci LMWH. Vznik trombózy může předcházet trombocytopenii až u 25 % pacientů. Vznikají také **akutní systémové projevy** (teplota, zimnice, návaly, hypertenze, tachykardie, dušnost, bolest na hrudníku). Na rozdíl od jiných polékových imunitních trombocytopenií zde nevzniká krvácení. **4. průkaz destičky aktivujících HIT protilátek** v plazmě ELISA metodou (**PF4-dependentní ELISA HIT test**, zkráceně **PF4-ELISA HIT test** nebo také **HIT Ig ELISA test**) a vyšetřením aktivity destiček (funkční vyšetření) – **14C-serotonin uvolňovací test (SRA, Serotonin Release Assay)**, **heparinem-indukovaná agregace destiček (HIPA, Heparin-Induced Platelet Activation)** a **PF4 funkční test aktivity destiček** (21, 22).

**Syndrom VITT je charakterizován: 1. žilními nebo tepennými trombózami, zejména v atypických lokalizacích** (mozkové žilní splavy, splachnické žíly), **2. mírnou až těžkou trombocytopenií** (viz výše), **3. průkazem destičky aktivujících protilátek** ELISA metodou (HIT Ig ELISA test) a funkčním vyšetřením aktivity destiček (SRA, PF4 funkční test aktivity destiček). První dvě známky a časová souvislost s vakcínami proti SARS-CoV-2, nikoliv s podáváním heparinu, odlišuje VITT od HIT 2. typu. Dalším rozdílem jsou krvácivé projevy (petechie, purpura, ekchymózy, epistaxe, slizniční krvácení), u VITT poměrně časté, zatímco u HIT 2. typu vzácné.

**Skriningovým laboratorním vyšetřením při podezření na HIT 2. typu** zjišťujeme v séru imunoenzymatickou metodou ELISA (**HIT Ig ELISA test**) titr IgG protilátek vázajících komplex heparin<sup>-</sup> – PF4<sup>+</sup> (anti-heparin<sup>-</sup> – PF4<sup>+</sup> – IgG). Vyšetření je široce dostupné a má > 99% senzitivitu. Jeho 30–70% specifická se zvyšuje při dosažení vyšší optické hustoty > 2,0. Nízkou pozitivitu autoprotilátek lze prokázat také u zcela zdravých lidí. Náhodně byly zjištěny u 5–7% dárců krve, kdy však výsledek ELISA testu měl velmi nízkou absolutní optickou hustotu 0,4 ≤ 1,0 (13).

**Funkční vyšetření zjišťují aktivitu trombocytů.** Jednodušší HIPA test hodnotí agregaci dárcovských trombocytů po přidání plazmy pacienta v přítomnosti heparinu a má 35–85% senzitivitu. Metoda SRA s 95% senzitivitou a specifitou je méně dostupná. Zde je známkou aktivity trombocytů, potvrzující diagnózu HIT, uvolňování serotoninu a mikročastic po přidání plazmy vyšetřovaného pacienta (5). Protože protilátky aktivují trombocyty, pouze pokud jsou navázány na destičkový faktor 4, lze přidáním volného PF4 do zkoumaného vzorku séra nemocného výrazně zvýšit citlivost vyšetření tzv. **PF4 funkčním testem aktivity destiček** (test zvýšení aktivity trombocytů destičko-

vým faktorem 4). Je zajímavé, že přidáním malé dávky heparinu (HIPA, funkční test aktivace destiček heparinem v malé dávce 0,2 U/ml anti-F. Xa) dochází v případě VITT častěji k inhibici než k dalšímu zvyšování aktivity trombocytů (2).

Uvedené testy se používají také pro diagnózu VITT. **U pacientů s trombocytopenií a/nebo trombózou** během 20 dnů po očkování, **kteří nedostávali heparin, je doporučeno vyšetření INR, PTT, D-dimerů, fibrinogenu a imunotestovací skríning (PF4-dependent ELISA HIT test)**. Při pozitivitě ELISA HIT testu je třeba provést **konfirmační funkční testy aktivace destiček** s přidáním pufru, nízkých a vysokých dávek heparinu a PF4. **Při proměnlivé aktivaci trombocytů pufrům a heparinem a silné aktivaci přidáním PF4 do séra, kterou lze inhibovat vysokými dávkami heparinu, je diagnóza VITT potvrzená** (2).

Očkování milionů lidí bude jistě komplikovat přirozené pozadí klasických tromboembolických příhod, provokovaných nebo ne-

provokovaných, ale nesouvisejících s očkováním, jejichž výskyt není zanedbatelný (roční incidence hluboké žilní trombózy v evropské populaci je 0,1 % a ve věku nad 75 let až 1 %, 23). Zde můžeme využít HIT Ig ELISA test a funkční testy aktivace destiček k rychlé a spolehlivé diagnostice VITT a k jeho odlišení od žilní tromboembolické nemoci (Tab. 2).

## Terapie VITT

Intravenózní podání imunoglobulinu (IVIg 1g/kg tělesné hmotnosti po dobu 2 dnů) zvyšuje počet trombocytů, také podobně jako u HIT snižuje krevní srážlivost a inhibuje aktivaci trombocytů IgG protilátkami proti komplexu heparin-PF4 po navázání na jejich FDI receptory (24, 25). Pro léčbu trombózy jsou vhodná stejná antikoagulantia jako u HIT – přímé orální inhibitory F. Xa (apixaban, rivaroxaban), přímé inhibitory trombinu (argatroban, bivalirudin) a nepřímé inhibitory F.Xa (danaparoid, fondaparinux).

**Tab. 1.** Základní pravidla pro diagnostiku a terapii vakcínou indukované trombotické trombocytopenie (VITT) – jedná se o nově popsany syndrom a všechna uvedená doporučení jsou proto založená na extrapolaci a podobnostech s HIT 2. typu a s neheparinovou autoimunitní trombotickou trombocytopenií (Upraveno podle Bussel JB, et al. *Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (also termed vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia)*, Version 1.4; last updated April 29, 2021)

1. Urgentní lékařské vyšetření pro podezření na VITT je nutné, pokud se během 4–30 dnů po aplikaci vakcíny proti SARS-CoV-2 objeví některé z následujících známek a symptomů: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ výrazné bolesti hlavy</li> <li>■ poruchy vidění</li> <li>■ bolesti břicha</li> <li>■ nauzea a zvracení</li> <li>■ bolesti zad</li> <li>■ dušnost</li> <li>■ bolesti nebo otok dolních končetin</li> <li>■ petechie, zvýšená tvorba modřin nebo krvácivé projevy</li> </ul>
2. Vstupní vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ krevní obraz pro průkaz trombocytopenie</li> <li>■ zobrazovací metody pro diagnózu trombózy v lokalizacích podle klinických známek a/nebo symptomů (ultrasonografie, CT nebo MR venografie, plicní CT angiografie nebo ventilačně perfuzní scintigrafie)</li> <li>■ PF4-ELISA HIT test</li> <li>■ D-dimery, fibrinogen v séru, INR, PTT</li> </ul>
3. <b>Nepodávat heparin</b> , dokud není VITT vyloučena nebo dokud není stanovena jiná diagnóza
4. Při trombocytopenii <b>nepodávat transfuze trombocytů</b> , pokud nejde o život ohrožující krvácení nebo není nutná urgentní operace
5. Při čekání na výsledek PF4-ELISA HIT testu, pokud má pacient zobrazovací metodou potvrzenou žilní trombózu nebo trombocytopenii provázenou závažnými klinickými známkami a symptomy trombózy, zahájit léčbu intravenózním imunoglobulinem a neheparinovými antikoagulanty
6. <b>Negativní výsledek PF4-ELISA HIT testu vyloučí VITT</b> , pacienta s trombózou léčíme jako standardní žilní tromboembolickou nemoc
7. <b>Trombocytopenie bez trombózy a s negativním PF4-ELISA HIT testem ukazuje na postvakcinační akutní imunitní trombocytopenickou purpuru (ITP)</b> . Ve stejném časovém rámci po očkování jako u VITT (medián 8 dnů) se objevilo téměř 100 případů nově vzniklé akutní ITP, z nichž jeden byl smrtelný. Tyto případy byly zaznamenány po očkování vakcínami AstraZeneca, Johnson&Johnson, Moderna a Pfizer-BioNTech.
8. Pozitivní výsledek PF4-ELISA HIT testu by měl být potvrzený některým z destičkových funkčních testů (SRA, PF4 funkčním testem aktivace destiček)
9. Typické laboratorní nálezy u pacientů s VITT: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ pozitivní výsledek PF4-ELISA HIT testu u všech pacientů při zvýšené optické hustotě 2,0–3,0</li> <li>■ trombocytopenie v krevním nátěru z periferní krve s průměrným počtem krevních destiček v publikovaných zprávách 20 000/mm<sup>3</sup>, v rozmezí od těžké po mírnou trombocytopenii, aktuálně platná definice trombocytopenie u VITT &lt; 150 000/mm<sup>3</sup></li> <li>■ výrazně zvýšené hladiny D-dimerů u většiny pacientů</li> <li>■ u některých pacientů snížená hladina fibrinogenu</li> </ul>
10. <b>U pacientů s trombocytopenií, potvrzenou nebo suspektní trombózou a pozitivním PF4-ELISA HIT testem 4–30 dnů po vakcinaci</b> musí být rychle zahájena léčba, obdobně jako u závažné HIT 2. typu: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ intravenózní imunoglobulin (IVIg 1 g/kg/den po dobu 2 dnů) spolu s antikoagulační léčbou</li> <li>■ neheparinová antikoagulace (argatroban, bivalirudin, danaparoid, fondaparinux, přímá orální antikoagulantia) nebo fondaparinux</li> <li>■ nízká hladina fibrinogenu nebo krvácení jsou častými průvodními jevy VITT a neměly by být absolutní kontraindikací antikoagulace, zvláště pokud je počet krevních destiček &gt; 20 000/mm<sup>3</sup> nebo stoupá po podání IVIG</li> <li>■ v některých případech byly spolu s IVIG podávány také kortikosteroidy, tady ale zatím chybí dostatečný konsensus a údaje o nutnosti této léčby</li> <li>■ v léčbě ani profylaxi VITT nepodávat kyselinu acetylsalicylovou (nebrání tvorbě ani působení IgG na trombocyty a zbytečně zvyšuje riziko krvácení)</li> </ul>
11. I když neexistují žádné přímé důkazy o tom, že hepariny zhoršují VITT, podobnost tohoto syndromu s HIT 2. typu naznačuje, že bychom se u pacientů s pozitivním PF4-ELISA testem měli vyhnout jak UFH, tak LMWH

UFH – nefrakcionovaný heparin, LMWH – nízkomolekulární heparin, SRA – Serotonin Release Assay

U nás jsou dostupné přímé orální inhibitory F. Xa (Eliquis, Xarelto) a fondaparinux (Arixtra), které však léčbu VITT nemají ve svých terapeutických indikacích uvedenu. Antagonisté vitamínu K jsou u akutní trombocytopenie kontraindikovány. Transfuze trombocytů lze použít pouze v případě stavění rozsáhlého slizničního nebo kožního krvácení (2, 26) (Tab. 1).

## Závěr

V reakci na světovou pandemii virovou infekcí covid-19 byly vyvinuty vysoce účinné vakcíny. Během jejich klinického testování na desítkách tisíc dospělých dobrovolníků nebyly hlášeny žádné závažné vedlejší účinky, kromě vzácných případů anafylaxe. Není

ale překvapením, že po zahájení očkování, kdy ve velmi krátkém čase několika měsíců byly naočkovány desítky milionů lidí a postvakcinační sledování se prodloužilo, začaly přicházet nové zprávy o nežádoucích příhodách (12).

Hlášení vzácných vedlejších nežádoucích účinků při vakcinaci obrovského množství lidí v rekordně krátkém čase by nikoho neměla odrazovat od očkování, protože riziko všech uvedených komplikací je neobyčejně nízké (výskyt VITT 4/mil. očkovaných a úmrtí na VITT 1/mil. očkovaných), bylo zkruseno a tím nadhodnoceno uvedenými okolnostmi (situace by vypadala rozhodně jinak, pokud by bylo naočkováno 30 milionů lidí během 10 let, a ne během 3 měsíců) a zdaleka ho nelze srovnávat s obdobnými riziky spojenými s infekcí covid-19.

## LITERATURA

1. Silvis SM, de Sousa DA, Ferro JM et al. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 555–565.
2. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* Published Online First: 9 April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
3. Schultz NA, Sörvall IH, Michelsen Ae et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med* Published Online First: 9 April 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
4. Salter BS, Weiner MM, Trinh MA et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2519–2532.
5. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. 2007; 83: 575–582.
6. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacology* 2000; 20: 974–980.
7. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to complex of a heparin of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994; 83: 3232–3239.
8. Warkentin TE. Clinical presentation of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35: 9–16.
9. Hwang SR, Wang Y, Weil EL et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome after total knee arthroplasty. *Platelets* 2020; 1–5. doi: 10.1080/09537104.2020.1828574. Online ahead of print.
10. Warkentin TE, Basciano PA, Knopman J, Bernstein RA. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome: 2 new cases and a proposal for defining this disorder. *Blood* 2014; 123: 3651–3654.
11. Warkentin TE, Kelton JG. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 502–506.
12. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Geneva: World Health Organization. April 5, 2021 (<https://covid19.who.int/>; opens in new tab).
13. Hursting MJ, Pai PJ, McCracken JE et al. Platelet factor 4/heparin antibodies in blood bank donors. *Am J Clin Pathol* 2010; 134: 774–780.
14. Hughes S. AZ covid vaccine: casual link to severe thrombosis established. *Medscape*, April 12, 2021.
15. Kaunitz AM. Addressing women's concerns about the J&J vaccine, *Medscape*, April 16, 2021.
16. Furie KL. Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Stroke* 2021, published online April 29.
17. Taquet M et al. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: a retrospective cohort study of 537 913 covid-19 cases. *BMJ* Yale 2021, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.27.21256153v1> doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.27.21256153>.
18. Cines DB, Bussell JB. SARS-Cov-2 vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021; 384: 2254–2256.
19. Cooke MS et al. Immunogenicity of DNA damaged by reactive oxygen species – implications for anti-DNA antibodies in lupus. *Free Radic Biol Med* 2019; 22: 151–159.
20. McGonagle D, De Marco G, Bridgwood C. Mechanisms of immunothrombosis in vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) Compared to Natural SARS-CoV-2 Infection. *J Autoimmun.* 2021; 121: 102662. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102662. Epub 2021 May 19.
21. Greinacher A, Warkentin TE. Recognition, treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res* 2006; 118: 165–176.
22. Eke S. Heparin-induced thrombocytopenia workup. *Medscape*, updated: Dec 12, 2019.
23. Heit JA. Venous thromboembolism: disease burden, outcomes and risk factors. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1611–1617.
24. Irani M, Siegel E, Jella A et al. Use of intravenous immunoglobulin G to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia. *Transfusion* 2019; 59: 931–934.
25. Mohanty E, Nazir S, Sheppard J-AI et al. High-dose intravenous immunoglobulin to treat spontaneous heparin-induced thrombocytopenia syndrome. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 841–844.
26. Dulíček P, Ivanová E, Košťál M et al. Heparin-induced thrombocytopenia treated with fondaparinux: single center experience. *Int Angiol* 2020; 39: 76–81.



Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

# On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

PARTNER



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

## TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022

dostupný na [online.solen.cz](http://online.solen.cz) →



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI

Medicína  
pro praxi

Vnitřní  
lékařství

Intervenční  
a akutní  
kardiologie

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.

## ON-LINE KURZ

# 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: kazuistiky** – 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](http://online.solen.cz)

ZLATÝ  
PARTNER



STŘÍBRNÍ  
PARTNEŘI



# Role zánětu a imunity u aterosklerózy a možné způsoby jejich ovlivnění

Jan Bruthans

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy fakultní nemocnice, Praha

Aterosklerózu a její klinické projevy charakterizuje pokračující zánět cévní stěny. Vrozené (ináttní) a adaptivní imunitní mechanismy se uplatňují ve všech fázích aterosklerózy. Tíže zánětu, respektive pokročilejší proaterogenní imunitní aktivita zhoršují průběh kardiovaskulárních (KV) onemocnění. Snahy potlačit zánět a imunitní proaterogenní mechanismy se potýkají s řadou problémů, ale několik klinických studií již dosáhlo pozitivních výsledků. Podávání statinů má protizánětlivý efekt, naopak PCSK9 monoklonální protilátky protizánětlivý efekt nemají. Také SGLT2 inhibitory (glifloziny) mají prokázaný protizánětlivý účinek, což by částečně vysvětlovalo jejich protektivní KV efekt. Recentní studie COLCOT s kolchicinem a CANTOS s canakinumabem (monoklonální protilátka proti interleukinu 1beta) snížily zánětlivou aktivitu a KV mortalitu i incidenci jednotlivých KV endpointů. Jsou zvažovány i další cesty ovlivnění zánětu u aterosklerózy, např. blokace proaterogenních chemokinů specifickými protilátkami nebo intervence metabolismu zánětlivých buněk. Je vyvíjena vakcína proti PCSK9. Další studie se zřejmě zaměří na blokaci osy aktivní IL-1beta – IL-6, blokaci proaterogenních cytokinů a bude preferováno zařazení pacientů se známkami perzistujícího zánětu, s určením zánětlivé fáze a s přesným popisem aterosklerotické léze.

**Klíčová slova:** ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění, ovlivnění zánětu a imunity, zánět a imunita u aterosklerózy.

## Role of inflammation and immunity in atherosclerosis and possible ways of their control

Atherosclerosis and its clinical manifestations are characterised by ongoing arterial wall inflammation. Innate and adaptive immunity patterns are involved in all stages of atherosclerosis. Intensity of inflammation, more advanced proatherogenic immunity activity enhance development of cardiovascular (CV) disease. Efforts to control inflammation and immune proatherogenic patterns face considerable problems, but recent clinical studies offer promising results. Statins have antiinflammatory effect, but PCSK9 monoclonal antibodies not. SGLT2 inhibitors (gliflozins) have a proven antiinflammatory effect and this might partly explain their protective CV effect. Recent clinical studies, COLCOT with colchicine and CANTOS with canakinumab decreased inflammatory activity, CV mortality and incidence of defined CV endpoints. Other approaches to control inflammation in atherosclerosis are considered, namely blocation of proatherogenic cytokins by specific antibodies and intervention of metabolism of inflammatory cells. Vaccination against PCSK9 is being developed. Further studies may aim on active IL-1beta – IL-6 axis blocation nad on blocation of proatherogenic cytosins. Patients with signs of persistent inflammation, with specified inflammatory stage and with atherosclerotic lesion more precisely defined will be included.

**Key words:** atherosclerosis, cardiovascular diseases, inflammation and immunity influencing, inflammation and immunity in atherosclerosis.

## Úvod

Ateroskleróza a její klinické projevy, původně považované za projev a následky téměř výlučné poruchy metabolismu a ukládání lipidů v cévní stěně velkých a středních tepen (N. N. Aničkov), jsou provázány a charakterizovány i pokračujícím zánětem cévní stěny (R. Virchow, R. Ross). Genomové studie, in vivo zobrazovací metody, transgenetické studie na

myších, ale i observační populační a klinické intervenční studie prokázaly fundamentální roli zánětu, resp. vrozených (innate) a adaptivních imunitních mechanismů ve všech fázích aterosklerózy – od jejího vzniku, v její progresi a finálně při jejich trombotických komplikacích (1–4).

Elevace zánětlivých markerů predikuje horší průběh akutního koronárního syndromu nezávisle na míře ischemického poškození

myokardu. Chronický zánět i mírného stupně (např. dle elevace hladin C reaktivního proteinu měřeného vysoce senzitivní metodou (dále hs-CRP) prospektivně zvyšuje riziko aterosklerotických komplikací a doplňuje prognostickou informaci tradičních rizikových faktorů. Zánět a elevace zánětlivých markerů doprovází také srdeční selhání a jejich zvýšení je spojeno s horší prognózou (5–7). Některé léčebné postupy redukující zánět prokazatelně v recentních studiích kardiiovaskulární riziko snižují, jejich popis a hodnocení je hlavním předmětem tohoto sdělení. Popis zánětlivých a imunitních patofyziologických procesů je pouze ilustrativní a vzhledem ke složitosti problematiky a často i rozpornosti a neurčitosti dosavadních poznatků nutně fragmentární. Mnoho imunologických studií, vycházejících často ze studií na pokusných zvířatech, ve snaze zdůraznit význam zjištěných nálezů, dochází k pleiotropii výkladu a klinicky nejednoznačným závěrům. Pro klinika jsou pak základním vodítkem výsledky klinických studií, ty se však dosud zásadněji nepromítly do klinických doporučení.

## Zánět a imunitní procesy, jejich markery, vztah k metabolismu lipidů

Zánětlivé procesy a imunitní odpověď organismu představují nesmírně složitý, mnohotvárný a dynamický systém. Do jisté míry lze odlišit primární (adaptivní imunitní) odpověď, kterou organismus odpovídá na setkání s novou noxou (příkladem může být vakcinace) a rozvinutou vrozenou (inální) autoimunní odpověď, která je v procesu aterogeneze zásadní. Vedle akcelerace aterogeneze mohou některé adaptivní a inální imunitní mechanismy, respektive jejich fáze, aterogenezi naopak brzdit. Vývoj od adaptivní imunitní reakce k proaterogenním autoimunitním procesům probíhá cestou tvorby specifických protilátek proti antigenům a cestou diferenciaci původně ateroprotektivních T regulativních buněk, které dále aktivují B buňky (posun od B1 k B2) nebo se transformují v efektorové T buňky s posunem k tvorbě prozánětlivých cytokinů (2).

Cytokiny jsou menší signální proteiny, účastní se imunitní odpovědi. Jsou produkovány buňkami imunitního systému (makrofágy, T lymfocyty atp.), navozují např. rychlé dělení a diferenciaci určitých typů buněk, které se účastní boje proti patogenům, případně další rysy imunitní obrany. Existují i membránové formy některých cytokinů. Ty jsou zakotveny v cytoplazmatické membráně. Za membránové cytokiny můžeme považovat i některé signalizační povrchové proteiny.

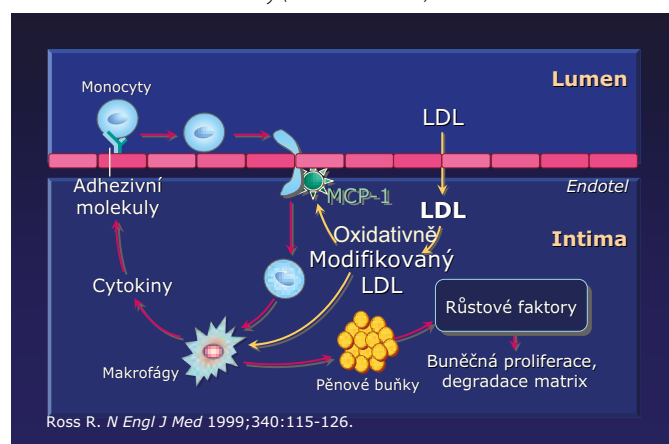
Membránové cytokiny působí na rozdíl od ostatních výrazně lokálně. Specifické cytokiny mohou být ateroprotektivní (IL 4, IL10) nebo proaterogenní (IL1, IL2, IL6, IL 18, TNF). Aterogenní pláty, makrofágy, tuková tkáň, ischemické poškození myokardu a další výrazně potencují tvorbu proaterogenních cytokinů.

Míru a průběh zánětu posuzujeme podle hodnot zánětlivých markerů. Nejčastěji používaným je zřejmě hs-CRP, reaktant akutní fáze a nespecifický marker zánětu. Jeho vzestup signalizuje progresi zánětu, pokles regresi, jeho přímé ovlivnění ale průběh zánětu nemění. Zvýšené hodnoty hs-CRP korelují s přítomností metabolického syndromu, inzulínové rezistence, endoteliální dysfunkce a zhoršenou fibrinolýzou (8, 9). Myeloperoxidáza je markerem zánětu a oxidativních procesů, které mohou vést k nestabilitě aterosklerotického plátu a provázejí remodelaci levé komory srdeční. Lp-LPA2 je enzym produkovaný zánětlivými buňkami (makrofágy), pomáhá hydrolyzovat oxidované fosfolipidy v LDL částicích a je specifickým markerem cévního zánětu. Koreluje se zvýšeným rizikem ICHS a CMP. Pozornost se v poslední době soustředí i na další skupinu zánětlivých markerů – na proinflamační cytokiny jako IL-1, IL-6, IL 17 A, tumor necrosis faktor alfa. Jejich zvýšené hodnoty jsou spojeny s vyšší prevalencí a horším průběhem aterosklerotických kardiiovaskulárních onemocnění. Starší markery zánětu, jako např. sedimentace erytrocytů (FW) či leukocytóza/zvýšení počtu neutrofilů nejsou v souvislosti s chronickým cévním zánětem používány.

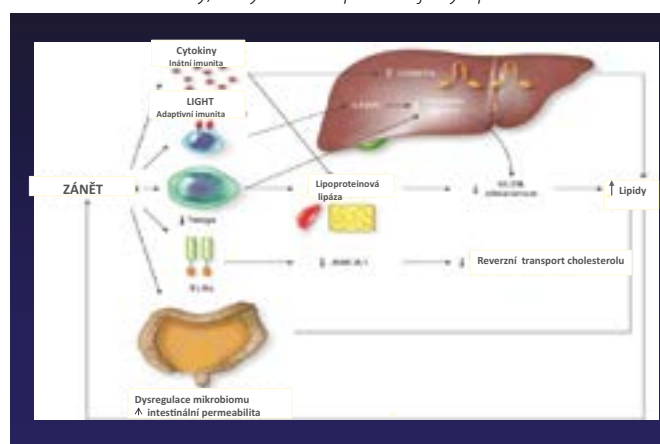
Akumulace a oxidativní modifikace LDL částic v intimě cévní stěny iniciuje řadu zánětlivých procesů (Obr. 1) s další imunitní reakcí. Oxidované LDL částice jsou pohlcovány makrofágy, které se mění v pěnové buňky, oxidované fosfolipidy indukují zánět arteriální stěny vazbou na TLRs (toll like receptors, ze skupiny pattern recognition receptors) a spouštějí imunitní proinflamační signalizaci. Dochází k aktivaci myeloidních buněk, proliferaci makrofágů, infiltraci B a T buněk (nositelů prozánětlivých cytokinů atd). Intracelulární krystaly cholesterolu dále aktivují imunitní reakce: subset inflammasome NLRP3, exprimují se proinflamatorní cytokiny, pro-IL (interleukin)-1beta a pro-IL-18 se štěpí do aktivní formy. Postupně vzniká populace nestabilních aterosklerotických plátů, nejen jako důsledek akumulace a transformace lipidů, ale i uvedených zánětlivých a imunitních dějů (10).

Existují ale i mechanismy, kterými zánět potencuje dyslipidemii (Obr. 2). Zánět prostřednictvím cytokinů (vrozená, inální imunita)

**Obr. 1.** Proces aterosklerózy (LDL cholesterol)



**Obr. 2.** Mechanismy, kterými zánět potencuje dyslipidemii



zvysuje sterol regulatory element-binding proteiny (SREBPs), což jsou transkripční faktory kontrolující expresi více než 30 genů regulujících biosyntézu cholesterolu, mastných kyselin, triacylglycerolů a fosfolipidů a tvorbu VLDL v hepatocytech. V játrech SREBPs regulují produkci lipidů, které jsou exportovány do plazmy jako lipoproteiny a do žluči jako micely (11). Obdobně lymfotoxiny TNFSF14 (LIGHT), řazené mezi tumor nekrotizující cytokiny a vázané na lymfocyty, jsou enzymy regulující lipidový metabolismus. Zánětem vyvolaná dysregulace LIGHT na T buňkách vede ke snížení exprese jaterní lipázy, hypertriglyceridemii a hypercholesterolemii. Aktivace toll-like receptorů (TLR) – skupiny bílkovinných receptorů na povrchu cytoplazmatických membrán schopných rozeznávat cizí struktury, jež jsou součástí inátní imunitní odpovědi, snižuje reverzní transport cholesterolu. Zánětlivá dysregulace střevního mikrobiomu zvyšuje hladinu lipidů zvýšením permeability střevní bariéry a následnou aktivací biosyntézy lipidů (12).

### Ovlivnění zánětu a imunitních procesů, výsledky lékových studií

Snahy pozitivně ovlivnit zánět a imunitní proaterogenní mechanismy a aplikovat je v klinické praxi jsou konfrontovány s řadou problémů. Značná část našich znalostí o dynamice imunitních procesů je odvozena ze studií na laboratorních zvířatech, převážně myších. Translace těchto poznatků do humánní medicíny často není a nemůže být jednoznačná. Komplexnost a dynamika imunitních procesů a posun imunitních reakcí od suprese k její podpoře v průběhu rozvoje aterosklerózy dále komplikuje výklad experimentu. Role jednotlivých složek: buněčných řad, imunitních proteinů, antigenů a protilátek je dynamická a v celém kontextu dosud ne zcela známá. Zásah do imunitního systému má i svá rizika – od proinfekčního po proonkogenní efekt.

Zvolených postupů i dosažených výsledků je dnes již celá řada.

#### a) Statiny a další hypolipidemika

Podávání statinů má prokazatelně protizánětlivý efekt a statiny s výraznějším protizánětlivým efektem (hodnoceno např. podle snížení hladiny hs-CRP, např. rosuvastatin) mají i větší léčebný efekt (13). Naopak PCSK9 monoklonální protilátky, snižující LDL extrémně účinně, protizánětlivý efekt nemají (14, 15). Paradoxně tak lze očekávat, že snížení

reziduálního kardiovaskulárního rizika by mohlo být u statinů vyšší než u PCSK9 monoklonálních protilátek.

#### b) Protizánětlivá léčba

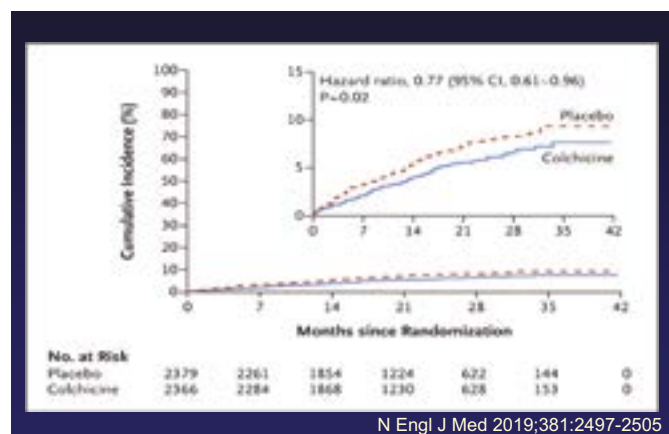
##### ba) Již dříve používané protizánětlivé léky v jiných indikacích

Acetylsalicylová kyselina (ASA) má protizánětlivý efekt zejména ve vyšších dávkách (1 g/d apod.). 75–100 mg ASA denně používaná v sekundární prevenci aterosklerotických onemocnění vychází z antiagregačního efektu, ovlivnění zánětlivého aspektu aterosklerózy v humánní medicíně v prevenci používanými dávkami ASA je dosud sporné.

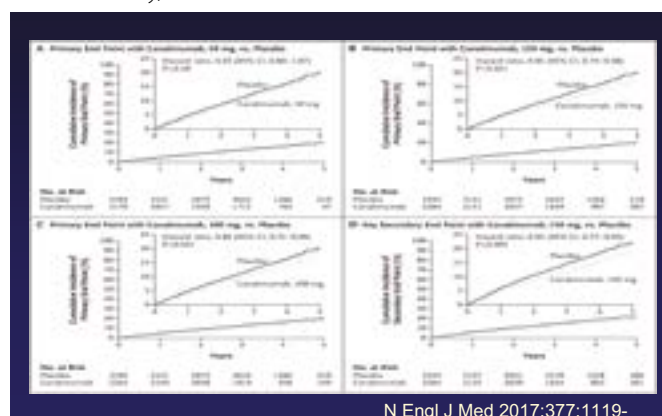
Relativně recentně byly publikovány některé zásadní klinické studie. Studie COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) (16) randomizovala 4 745 pacientů, maximálně 30 dní po prodělaném akutním infarktu myokardu pro léčbu 0,5 mg kolchicinu (který má prokázaný protizánětlivý efekt užívaný v jiných indikacích) proti placebo. Pacientům byla léčba podávána v průměru 23 měsíců. Primárním kompozitním cílem bylo KV úmrtí, srdeční zástava, infarkt myokardu (IM) cévní mozková příhoda (CMP) nebo urgentní hospitalizace pro anginu pectoris (AP) s následnou koronární revaskularizací. Primární kompozitní cíl prodělalo 5,5 % pacientů na kolchicinu a 7,1 % pacientů na placebo (HR 0,77 kolchicin versus placebo). Všech jednotlivých cílů dosáhli pacienti na kolchicinu méně často než na placebo, zejména CMP a AP. Colchicin snižoval hodnoty CRP, ne však signifikantně výrazněji než placebo. Nežádoucí účinky se vyskytly podobně v obou větvích studie, jen pneumonií bylo více u kolchicinu (0,9 %) než u placeba (0,4 %). Colchicin ale nesnížil proti placebo celkovou mortalitu.

Studie LoDoCo2 (17) randomizovala 5 552 pacientů se stabilní ICHS do větve léčené kolchicinem 0,5 mg/den a do větve placebové. Medián sledování byl 29 měsíců, primární kompozitní cíl bylo KV úmrtí, IM, ischemická CMP nebo koronární revaskularizace. K primárnímu kompozitnímu cíli došlo u 6,8 % pacientů na kolchicinu a u 9,6 % pacientů na placebo (HR 0,69 kolchicin versus placebo). I v této studii dosáhli pacienti na kolchicinu všech jednotlivých cílů méně často než na placebo. U pacientů na kolchicinu byla ale vyšší frekvence nekar-diálních úmrtí a chybí data o výchozích hodnotách lipidů a markerů zánětlivého stavu.

**Obr. 3.** Studie COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial)



**Obr. 4.** Studie CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study)



Studie CIRT (18) randomizovala 4 786 pacientů s anamnézou infarktu myokardu nebo mnohočetného koronárního postižení a zároveň s diabetes mellitus nebo metabolickým syndromem, s nezvýšenými hodnotami hs-CRP, do větve, které byl podáván methotrexát (užívaný takéž v léčbě zánětlivých onemocnění jako revmatoidní, psoriatická nebo juvenilní idiopatická artritida), v dávce 15 mg, po 4 měsících 20 mg/d, a větve placebové, celkem 2,3 roku. Kompozitním endpointem byl nefatální IM, nefatální CMP nebo kardiovaskulární úmrtí. Obě větve se v dosažení kompozitního endpointu nelišily, methotrexátová větev vykazovala nesignifikantně vyšší celkovou a KV mortalitu. Methotrexát navíc zvyšoval hodnoty jaterních enzymů, snižoval počet leukocytů a hematokrit, vykazoval vyšší frekvenci kožního karcinomu (ne bazaliomu), nesnižoval hodnoty IL-1beta, IL-6 a hsCRP.

### bb) Nové protilátky proti chemokinům

Zcela zásadní jsou výsledky studie CANTOS (19) publikované v roce 2017. Ta randomizovala 10 061 pacientů s anamnézou prodělaného infarktu myokardu a hodnotami CRP  $\geq 2$  mg/l a na standardní medikaci do 3 skupin pacientů, kterým byl podáván canakinumab (monoklonální protilátka proti interleukinu 1beta) v dávce 50, 150 a 300 mg subkutánně v tříměsíčních intervalech, a skupiny, které bylo injikováno placebo. Primárním složeným cílem byl nefatální IM, nefatální CMP nebo KV úmrtí. Sekundární cíl zahrnoval komponenty primárního složeného cíle a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris s urgentní revaskularizací. Podávání canakinumabu snížilo hodnoty CRP a interleukinu 6 v závislosti na podávané dávce, hodnoty lipidů se nezměnily. 150 a 300 mg canakinumabu snižovalo signifikantně incidenci primárního složeného cíle i sekundárního cíle, nesnižilo celkovou mortalitu, bylo spojeno s vyšší incidencí fatálních infekcí, ale se signifikantně nižší onkologickou mortalitou.

Jakkoliv není použití canakinumabu v klinické praxi předpokládáno – vzhledem k jeho vedlejším účinkům (fatální infekce), vysokým nákladům léčby a v komparaci s hypolipidemickou léčbou přeci jen menšímu efektu, výsledky studie CANTOS vedly k rozsáhlé diskuzi a úvahám o dalších cestách protizánětlivé léčby aterosklerózy. Je zdůrazňována klíčová role osy aktivní interleukin 1 beta interleukin-6, respektive aktivovaný interleukin 18 interleukin-6. Zvažován je i potenciál TNF-alfa antagonistů.

Dalším možným cílem jsou malé chemotaktické cytosiny, označované jako chemokiny, které regulují migraci a funkce mnoha imunitních buněk aktivních v progresi aterosklerózy – jejich blokáce vysoce afinitními protilátkami (20) nebo disrupce jejich heterofilních interakcí (21). Buňky aktivní v adaptivní i inatní imunitě mají specifický metabolismus (glykolýza, cyklus tricarboxylové kyseliny, oxidativní fosforylace, snížená oxidace mastných kyselin a další), intervence metabolických

dějů je dalším zvažovaným způsobem ovlivnění zánětlivých procesů v ateroskleróze (22).

### c) Nově zaváděné léky také s protizánětlivým efektem

Recentně do léčby nejen diabetiků, ale i kardiaků zavedené SGLT2 inhibitory (glifloziny) mají také protizánětlivý účinek – blokují např. IL 1 beta sekreci cytokinu a protizánětlivé působení by se mohlo podílet na jejich protektivním kardiovaskulárním efektu. Doporučuje se jejich podávání zejména u pacientů se srdečním selháním (23).

### d) Vakcinace

Snahy o vývoj vakcín proti LDL cholesterolu jsou dlouhodobé, úporné a sofistikované. V posledních letech je to zejména vývoj vakcín proti PCSK9 jako možný alternativní postup k podávání monoklonálních protilátek proti PCSK9 (24). V klinické praxi zatím vakcinace používána není.

Budoucí klinické studie se zřejmě zaměří na blokaci osy aktivní interleukin 1 beta – interleukin-6, respektive aktivovaný interleukin 18 – interleukin-6, blokaci vybraných proaterogenních cytokinů. Studie budou preferovat zařazení pacientů se známkami perzistujícího zánětu (nejčastěji užívaným markerem bude zřejmě hs-CRP), popřípadě s určením zánětlivé fáze (adaptivní či přesněji definované inatní imunity) a budou se snažit o přesný popis intervenované aterosklerotické léze (např. optická koherentní tomografie k posouzení vulnerabilního plátu). Komplikovanost imunitního systému si pravděpodobně vyžádá různé imunomodulační terapie, které ovlivní začátek a/nebo progresi aterosklerotického procesu, až po rupturu aterosklerotického plátu.

## Závěr

Doporučení KV prevence zvýšené markery zánětu do kalkulací odhadovaného KV rizika (SCORE a další) nezařazují. Přínos zvýšených hodnot hs-CRP a dalších zánětlivých markerů k odhadu celkového KV rizika (přidány k tradičním rizikovým faktorům) považují za relativně nízký a nepovažují je za důvod k reklasifikaci míry rizika. Přetrvává názor, že jde o ukazatele nespecifické, málo přesné a terapeuticky obtížně ovlivnitelné (25, 26). Také terapeutická doporučení (AIM, srdeční selhání a další) přiznávají některým zánětlivým markerům (hs-CRP, fibrinogen) sice určitou prognostickou cenu, ale jejich rutinní prognostické použití nedoporučují. V příslušných doporučeních dosud není protizánětlivá léčba do preventivních a léčebných postupů u kardiovaskulárních onemocnění zařazena. Lze však očekávat, že s dalším pokrokem klinických studií a s účinnými léky k supresi zánětu a proaterogenních imunitních procesů bude aktivní diagnostika a léčba zánětu u osob s KV rizikem akceptována.

## LITERATURA

1. Lutgens E, Atzler D, Döring Z et al. Immunotherapy for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2019; 40: 3937–3946.
2. Wolf D, Ley K. Immunity nad inflammation in atherosclerosis. *Circulation Research* 2019; 124: 315–327.
3. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res* 2018; 123: 1118–1120.
4. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll of Cardiol* 2018; 72: 2071–2081.
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–235.
6. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–1565.
7. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147.

8. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int. J. Cardiol* 2013; 168: 5126–5134.
9. Quispe R, Michos ED, Martin SS et al. High-sensitivity C-reactive protein discordance with atherogenic lipid measures and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the ARIC study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013600. doi: 10.1161/JAHA.119.013600.
10. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
11. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*. 2002; 109: 1125–1131.
12. Gurcel L, Abrami L, Girardin S et al. Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell* 2006; 126: 1134–1145.
13. Antonopoulos AS, Margaritis M, Lee R et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 1519–1530.
14. Sahebkar A, Giosia PD, Stamerra CA et al. Effect of monoclonal antibodies to PCSK9 on high sensitivity C-reactive protein levels: a metaanalysis of 16 randomised controlled treatment arms. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81(6): 1175–1190.
15. Cao YX, Li S, Liu HH, Li JJ. Impact of PCSK9 monoclonal antibodies on circulating hs-CRP levels: a systematic review and meta analysis of randomised controlled trials.
16. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019; 381: 2497–2505.
17. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1838–1847.
18. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A et al. Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019; 380: 752–762.
19. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
20. Abraham M, Wald H, Vanzel-Ohayon D et al. Development of novel promiscuous anti-chemokine peptidobodies for treating autoimmunity and inflammation. *Front Immunol* 2017; 8: 1432.
21. Hundelshausen von P, Agten SM, Eckardt V et al. Chemokine interactome mapping enables tailored intervention in acute and chronic inflammation. *Sci Transl Med* 2017; 9: eaah6650.
22. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologist. *Nat Rev Immunol* 2016; 16: 553–565.
23. Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1beta-stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanism. *Sci Rep* 2018; 8(1): 5276.
24. Chackerian B, Remaley A. Vaccine strategies for lowering LDL by immunization against proprotein invertase subtilisin/kexin type 9. *Curr Opin Lipidol* 2016; 27: 345–350.
25. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
26. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; 367: 1310–1320.



**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**

# 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

# Karcinoidový syndróm – diagnostika a manažment

Soňa Kiňová, Michal Koreň

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Neuroendokrinné tumory (NET) tvoria skupinu relatívne raritných nádorov s odhadovanou incidenciou 5 až 8 prípadov na 100 000 obyvateľov. NET majú predominantne indolentný priebeh počas mnohých rokov. Symptomatickými sa stávajú pri náraste veľkosti, alebo keď metastazujú do pečene, pľúc, kostí a iných lokalít. Približne u 30–40% pacientov s NETom sa vyvinie karcinoidový syndróm s prejavmi ako sú bronchospazmy, hnačky a kŕče v bruchu, flush, cyanóza, pellagra. Biele plaky na povrchu endokardu a štruktúrach srdca sú charakteristické pre karcinoidovú chorobu srdca. Liečba pacientov s karcinoidovým syndrómom je rozmanitá z dôvodu nutnosti simultánne riešiť systémové nádorové ochorenie a prejavy karcinoidového syndrómu. Pozostáva z chirurgickej resekcie a debulkingu nádorovej masy, podávania somatostatínových analógov a peptidovej receptorovej rádionuklidovej terapie. Komplexná liečba vedie k predĺženiu prežívania pacientov ako aj ku zlepšeniu kvality ich života.

**Kľúčové slová:** neuroendokrinné nádory, karcinoidový syndróm, somatostatínové analógy, peptidová receptorová rádionuklidová terapia, biologická liečba.

## Carcinoid syndroma – diagnosis and management

Neuroendocrine tumors (NETs, originally termed “carcinoids”) create a relatively rare group of neoplasms with an approximate incidence rate of 5 to 8 cases per 10 000 persons. NETs predominantly demonstrate indolent disease biology for many years. They become symptomatic when they are large enough or when they metastasize to the liver or the lungs, bones, or other sites. Roughly 30% to 40% of subjects with NETs develop carcinoid syndrome. Signs and symptoms of carcinoid syndrome are bronchospasm, flushing, diarrhea and cramping, cyanosis and pellagra. White plaque-like deposits on the endocardial surface of heart structures are characteristic for carcinoid heart disease. The treatment of patients with carcinoid syndrome is multi-faceted due to the necessity to manage simultaneously the systemic cancer disease as well as the signs of carcinoid syndrome and includes resection or debulking of tumor mass, biological treatment with somatostatin analogues and peptide receptor radionuclide treatment.

**Key words:** neuroendocrine tumors, carcinoid syndroma, somatostatin analogues, peptide receptor radionuclide treatment, biological treatment.

## Úvod

Neuroendokrinné nádory (NEN) predstavujú heterogénnu skupinu nádorov vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek. Najčastejšie sú lokalizované v tráviacom trakte a bronchopulmonálnom strome (1, 2). NEN na základe proliferáčného indexu a diferenciácie ich stratifikujeme na neuroendokrinné tumory (NET) a agresívnejšie neuroendokrinné karcinómy (NEC). Majú menlivý klinický obraz od incidentálneho odhalenia po endokrinné prejavy v závislosti od produkcie hormonálnych látok, ako napríklad karcinoidový syndróm či hypoglykémie. V minulosti boli považované za indolentné raritné tumory. Dnes vieme, že to tak nie je, pretože viac ako 50% nádorov má v čase stanovenia diagnózy metastázy, minimálne do lymfatických uzlín (2, 3). Viaceré štúdie de-

monštrovali nárast ročnej incidencie, ktorá sa udáva 5–8 prípadov na 100 tisíc obyvateľov a rok. Najvyšší výskyt NENov je v oblasti tráviacieho traktu (67,5%). V rámci neho je najviac tumorov lokalizovaných v tenkom čreve (41,8%), v rekte (27,4%) a v žalúdku (8,7%). Naopak klesla incidencia apendikálnych karcinoidov z 35% na 12% a stúpol výskyt nádorov v bronchopulmonálnom systéme zo 14% na 25,6%.

5-ročné prežítie v celej skupine pacientov bez ohľadu na primárnu lokalizáciu je 67,2%. 5-ročné prežítie pri solitárnom nádore bez metastáz je 71% pri lokalizácii v apendixe, 73,5% pri lokalizácii v pľúcach, 88,3% pri rekte, 60% pri nádore lokalizovanom v tenkom čreve (3, 4, 5). Prvá literárna zmienka o karcinoide bola publikovaná v roku 1888 Lubarschom (6). Klasickú symptomatológiu karcinoidového

syndrómu opísal o 2 roky neskôr Ranson na prípade pacienta s hnačkou a s bronchiálnymi piskotmi, u ktorého boli potvrdené metastázy karcinoidu ilea do pečene (7). Pozitívna farbenia enterochromafínych buniek tráviaceho traktu striebrom bola publikovaná Gossetom a Masonom v roku 1907 (8). Objavenie sérotonínu v 1948 roku bolo nasledované sériou správ referujúcich o endokrinnom potenciáli, karcinoidov. V roku 1955 Page referoval o vysokej sekrécii metabolitu serotonínu v moči u pacientov s karcinoidom. Karcinoidový syndróm bol popísaný Pernowom a Waldenstromom v 1957 roku (9).

## Symptomatológia karcinoidového syndrómu

Karcinoidový syndróm sa delí na typickú a atypickú variantu: typický, klasický karcinoidový syndróm tvorí asi 95 % prípadov a najčastejšími príznakmi sú flush (80 %), hnačka (76 %), kardiálne poškodenie pri fibróze endokardu (41–70 %), dušnosť, astma (25 %), pelagra (15 %). Atypický karcinoidový syndróm je menej častý, tvorí len 5 % prípadov a prejavuje sa prolongovaným flushom, lakrimáciou, bolesťami hlavy a bronchokonstrikciou (10, 11).

## Patogenéza karcinoidového syndrómu

Patogenéza symptómov karcinoidového syndrómu nie je dodnes presne známa. V patogenéze klasického, typického karcinoidového syndrómu zohrávajú rolu serotonín, kalikreín, tachykiníny ako substancia P a neuropeptid K a prostaglandíny. Pri atypickom karcinoidovom syndróme zohráva úlohu 5-hydroxytryptofan, histamín a ďalšie aktívne peptidy. Karcinoid produkuje nadmerné množstvo serotonínu, ktorý sa spolupodieľa na vzniku tzv. karcinoidového syndrómu. Karcinoidový syndróm sa môže vyvinúť u 10 až 18 % pacientov s karcinoidným nádorom (10, 11).

Účinok serotonínu je prevažne lokálny, pôsobí ako neurotransmiter. Vo vysokej koncentrácii je však obsiahnutý aj v trombocytoch, čo môže pri nadmernom vyplavení serotonínu z trombocytov vyvolať systémový účinok. Známe sú dva fyziologické účinky serotonínu: ovplyvnenie pochodu v centrálnom nervovom systéme a stimulácia motility čreva. Za fyziologických okolností serotonín nemá významnejšiu úlohu v pochodoch gastrointestinálneho traktu. Účinkuje cez 7 typov receptorov pre 5-hydroxytryptamín (HTR). Typ 5-HT<sub>2beta</sub> je lokalizovaný v kardiovaskulárnom systéme, v tráviacom trakte, v kostiach a v centrálnom nervovom systéme (CNS). Serotonín má mitogénny efekt na fibroblasty, hladké svalové bunky, osteoblasty ako aj endoteliálne bunky. V etiopatogenéze flushu zohráva dôležitú úlohu aj kalikreín-kinínový systém. Metastázy v pečeni obsahujú množstvo kalikreínogénu alebo kalikreínu a enzýmov kalidínu a bradykinínu, uvoľňujúcich v plazme kinín z kininogénu. Bradykinín vyvoláva flush a je tiež zodpovedný za vznik bronchokonstrikcie a kontrakcie črevných kľučiek. Pod vplyvom catecholamínov dochádza k zvýšenému uvoľňovaniu kalikreínogénu z nádorových buniek (12). Pri karcinoide žalúdka sa na vzniku flushu spolu podieľa aj zvýšená sekrécia histamínu.

Patogenéza srdcového postihnutia tiež nie je presne definovaná. Dochádza k vzniku endokardiálnej fibrózy, ktorá vedie k postihnutiu chlopňového aparátu. Etiologicky prichádzajú do úvahy účinky zvýšenej hladiny serotonínu, bradykinínu a cytokínov v sére, ktoré sú spúšťacími

faktormi fibrogenézy endokardu. TGF beta je zodpovedný za depozíciu plaku na endokarde a pulmonálnej artérii. Kardiálne a pľúcne prejavy napriek skutočnosti, že bývajú zriedkavejšie, často skracujú život pacienta. Medián prežívania pacientov s karcinoidovým syndrómom je 38 mesiacov od prvej epizódy flushu, s redukciami na 13 mesiacov, ak je odpad 5-HIAA v moči nad 250 umol/ 24 hodín a na 11 mesiacov pri neresekovateľných tumoroch (12).

Duodenálny vred vzniká na podklade zvýšeného uvoľňovania histamínu v žalúdku s následnou hypersekréciou kyseliny chlorovodíkovej a venostázy v splachnickej oblasti (13). Až 60 % pacientov s karcinoidom býva asymptomatických. Súvisí to so skutočnosťou, že hormonálne látky uvoľňované nádorom sa pri prvom prechode cez pečeň inaktivujú. Ku klinicky manifestným prejavom syndrómu preto dochádza v prítomnosti metastáz v pečeni, alebo ak je nádor lokalizovaný mimo gastrointestinálny trakt a uvoľňované hormonálne látky a pôsobky sú vyplavované priamo do cirkulácie – napríklad pri nádoroch v ovárii, testes alebo v pľúcach.

Klasický karcinoidový syndróm zahŕňa vazomotorické, kožné, gastrointestinálne a kardiálne prejavy.

**Kožné príznaky:** sú flush, telenagiektázie, pelagra a hyperkeratóza. Flush sa vyskytuje asi u 80 % pacientov s karcinoidovým syndrómom. Môže byť vyvolaný stresom, fyzickou námahou, ale aj konzumáciou čokolády, alkoholu, orechov, syra s modrou pliesňou, banánov. Rozlišujeme štyri typy flushu: a) difúzny erytematózny flush, b) fialový flush, c) prolongovaný flush, d) jasný, červený, bodkovitý flush.

**Gastrointestinálne príznaky:** sa vyskytujú asi v 75 %, objavujú sa často v spojení s flushom. Hnačka je epizodická, vodnatá, spojená s kolikovitými bolesťami brucha. Frekvencia môže byť veľmi vysoká – až 20x do dňa. Pri vzniku hnačky zohráva hlavnú úlohu serotonín, jeho antagonist metysergid účinne kontroluje tento symptóm. Môže byť prítomná steatorea a malabsorbčný syndróm (9, 11).

**Respiračné príznaky:** prebiehajú pod obrazom bronchospazmu až astmatického záchvatu, ktorý môže vyústiť do asfyxie. Astmatické ataky sa zvyčajne objavujú počas flushu, na ich vzniku sa spolu podieľa výdaj nadmerného množstva serotonínu a bradykinínu do krvi. Postihujú asi 25–30 % pacientov s karcinoidovým syndrómom.

**Kardiálne príznaky:** poškodenie srdca pri karcinoide prvý raz opísal Cassidy. Incidencia kardiálneho poškodenia detekovaného pri echokardiografickom vyšetrení kľúče medzi 60–70 % a zahŕňa zmeny na endokarde, trikuspidálnej a pulmonálnej chlopni, zväčšenie pravých srdcových oddielov a paradoxný pohyb septa. Tri najčastejšie srdcové poškodenia sú tvorené trikuspidálnou insuficienciou, pulmonálnou insuficienciou a trikuspidálnou stenózou. Kardiálne príznaky sa objavujú až v neskorých fázach ochorenia a zmeny sú ireverzibilné. Až polovica pacienta s maligným karcinoidom zomiera na pravostranné srdcové zlyhanie. Zdá sa, že nie je vzťah medzi závažnosťou kardiálneho poškodenia a prítomnosťou ostatných symptómov ako sú flush a hnačka, alebo dĺžkou a rozsahom nádorového ochorenia (11, 12, 13, 14). Karcinoidové srdce sa prejavuje zvýšenou náplňou jugulárnych vén a prítomnosťou systolického šelestu nad pulmonálnou a trikuspidálnou chlopňou, pravostranným srdcovým zlyhávaním (venostáza v pečeni a v tráviacom trakte, ascites, edémy dolných končatín, zhoršenie renálnych funkcií).

Existujú 3 typy kardiálneho poškodenia srdca pri karcinoidovej chorobe.

- I. typ zahŕňa kardiálne poškodenie na základe stimulačného účinku serotonínu ako aj ďalších hormonálnych komponentov na myokard. Zlyhanie srdca u tohto typu nereaguje na digitális a k zmiereniu príznakov zlyhávania dochádza pri poklese serotoninémie či už medikamentóznou terapiou alebo odstránením nádorovej masy produkujúcej serotónín.
- II. typ je charakterizovaný metastatickým postihnutím myokardu a perikardu. Metastázy v svalovine srdca môžu mať proarytmogénny účinok.
- III. typ je najčastejší, je spôsobený serotónom a vedie ku chlopňovým chybám. Ľavostranné postihnutie chlopní a angína pectoris asociovaná s koronárnymi vazospazmami sa vyskytuje u 10 % pacientov. Lézie v ľavom srdci sa nachádzajú u pacientov s defektom atriálneho alebo ventrikulárneho septa.

Karcinoidový syndróm výrazne skracuje prežívanie. Až 50 % pacientov zomiera na pravostranné zlyhanie. 2-ročné prežívanie sa udáva pri konzervatívnej liečbe 8 %, u pacientov po náhrade postihnutej chlope 40 %. Väčšina pacientov s postihnutím srdca má prejavy pravostranného srdcového zlyhania na podklade dysfunkcie pulmonálnej a trikuspidálnej chlopie. Vo veľkej štúdii z USA malo 97 % pacientov zo 74 postihnutie trikuspidálnej chlopie: 90 % malo strednú až ťažkú trikuspidálnu insuficienciu, menší počet mal súčasne trikuspidálnu stenózu. Postihnutie pulmonálnej chlopie: 88 % pacientov, z toho 81 % – pulmonálnu regurgitáciu a 53 % pulmonálnu stenózu. Len 7 % malo ľavostranné srdcové postihnutie, ľahkú až strednú mitrálnu regurgitáciu; systolická funkcia ľavej komory bola v norme (11, 13).

**Diagnostika:** Ako relatívne raritná diagnóza patria NENy medzi ochorenia, pri ktorých sa nerealizuje skrining a preventívne opatrenia. Pri stanovení diagnózy NET vychádzame z anamnestických údajov pacienta, klinických prejavov, fyzikálneho vyšetrenia, laboratórnych parametrov a výsledkov zobrazovacích modalít.

Inštrumentálne a zobrazovacie diagnostické metodiky.

- a) Endoskopické vyšetrenia tráviacej trubice: gastrofibroskopia, duodenoskopia a jejunoskopia, kolonoskopia, rektoskopia, endoskopická ultrasonografia, kapsulová endoskopia. Pri pľúcnych NEToch je dôležitou diagnostickou metódou bronchoskopické vyšetrenie.
- b) Z rádiodiagnostických vyšetrení využívame CT a HRCT hrudníka, CT a MR enteroklýzu, irigografiu alebo kolonografiu.

CT vyšetrenie predstavuje základnú rádiologickú metódu na primárnu diagnostiku NEN, staging, sledovanie po operačnom výkone a na monitoring účinnosti liečby.

Ultrasonografia (USG) sa vykonáva ako iniciálna diagnostika metastáz v pečeni, a USG s kontrastom je excelentná metodika na charakterizovanie pečenej lézie porovnateľná s CT a MR. USG je rovnako metódou voľby na vykonanie cieľenej biopsie z ložísk v abdominálnej dutine na histologické vyšetrenie. CT-navigovaná biopsia je indikovaná na biopsiu ložísk v hrudníku a v kostiach. Endoskopická ultrasonografia

(EUS) je najsenzitívnejšou metódou na diagnostiku pankreatického NET a tiež umožňuje cieľnú biopsiu z ložiska (5, 11).

### Scintigrafické zobrazovacie metódy:

Pozitronová emisná tomografia s computerovou tomografiou (PET/CT) s 68Ga-DOTA-somatostatinovým analógom má najvyššiu senzitivitu na zobrazenie väčšiny typov NET a je indikovaná na staging, predoperačné zobrazenie a restaging. Umožňuje zobraziť aj malé nádory, metastázy v lymfatických uzlinách a v kostiach. Lokalizácia primárneho nádoru sa darí v 60–86 % prípadov, prítomnosť metastatických ložísk v 86–95 %. Výnimku tvoria inzulinómy, kde je senzitivita len okolo 45–60 %. Senzitivnejším vyšetrením pre neuroendokrinné nádory hlavy a krku je PET CT so špecifickým prekursorom: 11C-5-hydroxy-L-tryptofán 18F-FDOPA-PET. Pozitronová emisná tomografia – PET/CT s 18-fluorodooxyglukózou nie je dostatočne senzitivnou modalitou pri dobre diferencovaných NEN, má naopak vysokú senzitivitu pri zle diferencovaných neuroendokrinných karcinómoch. Pozitívny nález pri 18 FDG PET/CT indikuje horšiu prognózu (11, 17).

- c) Biopsia: Cieľná biopsia z primárneho alebo metastatického ložiska, histologizácia a následná klasifikácia nádoru, vrátane gradingu a stagingu.
- d) Pri diagnostike karcinoidovej choroby srdca zohráva kľúčovú úlohu echokardiografické vyšetrenie s dopplerom zamerané na postihnutie endokardu a chlopní (najmä pulmonálnej a trikuspidálnej), a na známky pravostrannej srdcovej insuficiencie.

### Skrining kardiálneho postihnutia

Bazálny skrining – 12 zvodové ekg a rtg hrudníka majú len obmedzený význam. 30–50 % ekg kriviek je normálnych. Nešpecifické zmeny ST segmentu a sínusová tachykardia sú najčastejšími prejavmi. Príležitostne nachádzame P pulmonale alebo kompletnú blokádu pravého Tawarovho ramienka (RBBB). Rtg hrudníka je v 50 % prípadov normálny. Prínosom v diagnostike je transtorakálna echokardiografia. Moysakis vo svojej práci našiel pri echokardiografickom vyšetrení postihnutie srdca u 45 % pacientov s karcinoidovým syndrómom. Z postihnutých pacientov až 90 % malo skrútené, zhrubnuté a nepohyblivé cípy trikuspidálnej chlopie. U všetkých bola prítomná trikuspidálna regurgitácia stredného až ťažkého stupňa, aj trikuspidálna stenóza stredného stupňa. Postihnutie pulmonálnej chlopie zistil u polovice pacientov, pričom dominovala regurgitácia nad stenózou. Napriek tomu, že postihnutie pravých srdcových oddielov je pravidlom pri karcinoidovom syndróme, viacerí autori popisujú poškodenie chlopní ľavého srdca, ako aortálnu a mitrálnu regurgitáciu (14, 17).

Z biochemických markerov má stanovenie hladiny nátriuretického peptidu (NT-proBNP) vysokú senzitivitu a špecificitu, je dobrým predikčným faktorom srdcového prežívania pacientov. Pacienti s karcinoidovou chorobou srdca majú 10-násobne zvýšenú koncentráciu 5-HIAA v 24hodinovom moči. Predpokladá sa pozitívna korelácia medzi koncentráciou 5-HIAA v moči a progresiou ochorenia. U pacientov s obojstranným postihnutím srdca sú hodnoty 5-HIAA vyššie ako sú u pacientov s interatriálnym shuntom.

## Laboratórna diagnostika:

a) Stanovenie kyseliny 5-hydroxyindoloctovej v moči (5-HIAA): sérotonín sa metabolizuje na kyselinu 5-hydroxyindoloctovú (5-HIAA), ktorá sa vylučuje obličkami. Až 75 % pacientov s karcinoidným syndrómom vylučuje močom viac ako 50 mg 5-HIAA za 24 hodín. Špecifickosť vyšetrenia je za dodržania podmienok zberu moču prakticky stopercentná. Podmienky zberu moču: vylúčiť zo stravy banány, kofeín, orechy, avokádo, melón, slivky, kakao, syry s plesňou, z liekov paracetamol, kyselinu acetylsalicylovú, inhibítory monoaminoxidázy (20).

Pri karcinoidovej chorobe srdca je indikované vyšetrenie hladiny – N-terminal pro-brain natriuretického peptidu (NT-pro-BNP), ktoré má vysokú senzitivitu a špecifitu (87–90 %) v predikcii CHD u pacientov s NET a koreluje s prežívaním pacientov (11, 20).

b) Nádorové markery: Dnes je markerom 1. voľby stanovenie hladiny chromogranínu A. Je samostatným prognostickým faktorom nakoľko jeho vzostup hovorí o recidíve alebo progresii ochorenia. V rámci diferenciálnej diagnostiky je nutné si uvedomiť, že k zvýšeniu hladiny CGA vedie aj užívanie blokátorov protónovej pumpy, chronická atrofická gastritída, nešpecifické zápaly čreva, gravidita, renálna insuficiencia či myastenica gravis (11, 20).

## Terapia

Algoritmus liečby pacienta s karcinoidovým syndrómom vyžaduje multimodalitný prístup. Európska asociácia neuroendokrinných tumorov (ENETS) odporúča liečbu neuroendokrinných nádorov indikovať nielen podľa klasifikácie TNM, ale aj podľa štádia ochorenia. Zahrňuje chirurgickú a systémovú liečbu.

**Chirurgická liečba:** indikovaná je resekcia primárneho nádoru a metastáz. Rozsah chirurgického výkonu je vzhľadom na rozdielnu prognózu závislý od primárnej lokalizácie tumoru. Pokiaľ nie je možná resekcia celého tumoru alebo metastáz, prístupuje sa k „debulking“ terapii – embolizácii, chemoembolizácii, aplikácii koncentrovaného etanolu alebo 50% kyseliny octovej do metastatických ložísk.

**Systémová liečba** NEN pozostáva z biologickej liečby, cieľenej liečby a chemoterapie.

**Biologická liečba** zahŕňa liečbu somatostatínovými analógmi (SSA) a interferónom alfa.

SSA sú indikované na liečbu symptómov spôsobených nadprodukciou hormonálne aktívnych látok nádormi akými sú karcinoidový syndróm a syndrómy patriace k duodenálnemu alebo pankreatickému funkčnému NET (16, 18). SSA sú indikované aj pre svoje antiproliferatívne účinky na nádorovú bunku, ktoré boli potvrdené klinickými štúdiami PROMID (Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective Randomized Study of the Effect of Octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors) a CLARINET (randomizovaná, 2-slepá, placebom kontrolovaná štúdia Lanreotidom navodená antiproliferatívna odpoveď u pacientov s enteropankreatickými tumormi). Oktreotid LAR je registrovaný na midgut NETy a NETy neznámej primárnej lokalizácie, lanreotide autogel je registrovaný na intestinálne, pankreatické NETy a NETy neznámeho origa (11). Oktreotid je dostupný ako krátko

účinkujúca subkutánna forma a ako dlhodobou účinkujúca injekcia na i. m. podanie (oktreotide LAR 10, 20, a 30 mg). Lanreotid je dostupný len vo forme dlhodobou účinkujúcej injekcie v dávke 60 alebo 120 mg, aplikuje sa subkutánne raz za 28–56 dní. V prípadoch refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo nekontrolovaných iných špecifických symptómov (hnačka, ...) môžu byť SSA podávané v dávke vyššej ako odporúčená dávka alebo skrátením intervalu podávania zo 4-týždňového na 3 alebo 2 týždne alebo navýšením dávky. Alternatívne ak potrebujeme okamžitý efekt „rescue“, môžeme podať oktreotid 100–200 µg s. c. (11, 18).

**Liečba interferónom:** IFN-α 2b je v Európe registrovaný na liečbu NET-ov asociovaných s karcinoidovým syndrómom, funkčných pankreatických NETov na zlepšenie syndrómov z nadprodukcie amínov a peptidov. Vo všeobecnosti sa používa ako pridaná liečba u refraktérneho karcinoidového syndrómu alebo ak SSA nie sú preferovanou voľbou alebo sa zle tolerujú (5, 11, 18).

## Cieľená liečba

Nové cieľené liečivá ako inhibítor m-tor (mammalian target of rapamycin inhibitor) everolimus a inhibítor tyrozín kinázy sunitinib sú registrované na liečbu pokročilých NET-ov. Everolimus zlepšuje symptómy z endokrinnnej nadprodukcie. Podáva sa v dávke 10 mg/denne p. o. Nežiaduce účinky môžu viesť k prerušeniu liečby u 17–25 % pacientov a k redukcii dávky u 60% pacientov na 5 mg/denne alebo 5 mg ob deň. Liečba musí byť prerušená 2 týždne pred chirurgickým výkonom, ideálne je 3 až 4 týždne a 2 týždne po výkone. Everolimus sa podáva v monoterapii alebo v kombinácii s analógom somatostatínu – u pacientov s pokročilým/metastatickým ochorením (štúdia RADIANT-2, 3) (18).

## Systémová chemoterapia

Efektivita systémovej chemoterapie u dobre diferencovaných NETov (G1) je nízka, s klinickými odpoveďami menej ako 15 %. Preto je indikovaná na liečbu metastatických NET-ov G2 a NEC-ov G3 akejkoľvek lokalizácie. Streptozotocín a 5-FU alebo doxorubicín sa používajú pri nádoroch s nízkym proliferárnym indexom (Ki67 < 20 %). Protinádorové lieky (kapecitabín, dakarbazín, 5-fluorouracil a temozolomid) ako monoterapia alebo v kombinácii sa využívajú u pacientov pri progresii ochorenia (G1 a G2) po vyčerpaní iných možností liečby. Nepreukázali významné zlepšenie prežívania bez progresie alebo celkového prežívania. Chemoterapeutické režimy s oxaliplatinou sa zvažujú u dobre diferencovaných NETov ako záchranná liečba. Systémová chemoterapia (kombinácia streptozotocín a fluorouracil/doxorubicín alebo temozolomid v monoterapii alebo v kombinácii s kapecitabínom) je indikovaná u pacientov s inoperabilnými progredujúcimi hepatálnymi metastázami G1 a G2 NET-ov. Pri neuroendokrinných karcinómoch (NEC G3) je indikovaná kombinácia etopozid a cisplatina (19).

**Rádionuklidová terapia PRRT** (peptid receptor radionuclide therapy): je indikovaná v 2. línii po zlyhaní medikamentóznej liečby. Používa sa 90Y-DOTA-oktreotid alebo 177Lu-DOTA-oktreotate. Rádiofarmakum sa vychytáva cieľene v mieste nádoru. Podmienkou na indikáciu je dostatočná hustota somatostatínových receptorov 2. typu

pri somatostatínovej receptorovej scintigrafii a Ga68 DOTATOC PET/CT. Liečba vedie k symptomatickému zlepšeniu u pacientov s pokročilým ochorením. Zmiernenie symptómov je v 80–100%, objektivná odpoveď – regresia nádoru je medzi 20–40%. Lepšia odpoveď je u pankreatických NETov v porovnaní s nádormi čreva (11, 17).

**Symptomatická liečba karcinoidového syndrómu:** je indikovaná u pacientov, kde podávanie SSA nevedlo k dostatočnej úprave syndrómu. K dispozícii sú: kortikosteroidy, ktoré inhibujú účinok kalikreínu a bránia vzniku bradykinínu, podávame prednizon v dávke 20–40 mg/denne, ďalej antagonisti sérotonínu: cyproheptadín 6–30 mg/denne, metylsergid 3–8 g/denne, antagonisti 5HT<sub>3</sub> receptorov: alosentron 2 mg 2x/denne (9, 11).

## Terapia pacientov s karcinoidovou chorobou srdca

Pacienti s kardiálnym postihnutím majú podstatne vyššie cirkulačné koncentrácie serotonínu a pokročilejšie ochorenie. Liečba sa delí na: terapiu pravostranného srdcového zlyhávania, farmakoterapia na redukcii sekrécie 5-HIAA, chirurgická/intervenčná terapia chlopňových chýb. Liečba srdcového zlyhávania pozostáva z reštrikcie soli, podávaní diuretik a v indikovaných prípadoch aj digoxínu.

## Chirurgická a intervenčná liečba

U vybraných pacientov balónová valvuloplastika prináša symptomatické zlepšenie u pacientov s trikuspidálnou a pulmonálnou stenózou, napriek tomu, že môže dôjsť k recidíve.

Chirurgická náhrada chlopne je indikovaná u pacientov s pravostranným srdcovým zlyhaním.

Väčšina pacientov s karcinoidovou chorobou srdca zvyčajne zomrie skôr na pravostranné srdcové zlyhanie na podklade ťažkej trikuspidálnej regurgitácie než na karcinomatózu.

Aj pri metastatickom postihnutí pečene by pacient mal dostať šancu na výmenu chlopne. Metastázy bývajú najčastejším dôvodom na zamietnutie operačného výkonu.

Indikácia na výmenu chlopne by mala byť čo najskôr po vzniku kardiálnych symptómov, nakoľko odklad môže viesť k zhoršeniu pravostranného srdcového zlyhania a zvýšeniu operačného rizika (11, 16, 20).

Náhrada trikuspidálnej chlopne však nie je jednoduchá, nakoľko cípy a endokard sú výrazne tuhé a je veľký predpoklad, že zostane istý stupeň stenózy aj po náhrade. Prebiehajú debaty o optimálnom chirurgickom riešení pulmonálnej chlopne; valvektómii alebo náhrade chlopne.

Napriek tomu, že počet operovaných pacientov bol nízky – náhrada pulmonálnej chlopne redukuje riziko pooperačnej dilatácie pravého srdca (20).

V perioperačnej príprave je nutné podávať kontinuálne oktreotid v infúzii (50–100 µg/h, alebo viac), začína sa minimálne 2 hodiny pred operáciou a pokračuje nasledujúcich 48 hodín s pomalou redukcii dávky pred vysadením. Infúzia s oktreotidom redukuje uvoľňovanie serotonínu, čím redukuje perioperačné komplikácie ako hypotenzia, karcinoidová kríza a smrť pacienta. Antihistaminiká sa podávajú ako prevencia vzniku flushu a bronchospazmu, kortikoidy redukovávajú produkciu bradykinínu. Počas operácie sa odporúča minimalizovať podávanie liečiv ako opioidy, dopamín, adrenalin, noradrenalin, myorelaxans atracurium, nakoľko môžu viesť k uvoľneniu vazoaktívnych látok nádorom a zvýšiť riziko vzniku karcinoidovej krízy (11).

## Záver

GEP NEN-y patria medzi pomaly rastúce nádory, vyžadujúce multidisciplinárny prístup ako v diagnostike tak a v terapii. Prežívanie a kvalita života pacientov s karcinoidovým syndrómom závisí od včasnej a cielenej liečby ušitej na mieru pacienta (5, 11).

## LITERATÚRA

- Lawrence B, Gustafsson BI et al. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(1): 1–18.
- Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E et al. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology.* 2017; 104(1): 1–10.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer.* 2008; 113(10): 2655–2664.
- Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017; 3(10): 1335–1342.
- Kieran AC, Kidd M, Bodeic L et al. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology* 2020; 110: 444–476.
- Lubarsch O. Über den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch.* 1888; (111): 280–317.
- Ranson WB. A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet* II, 1890: 1020–1022.
- Gosset A, Masson P. Tumeur endocrines de l'appendice. *Presse Med.*, 1914; (22): 237–240.
- Kišňová S, Bulas J, Murín J et al. Postihnutie endokardu pri malignom karcinoid. *Kardiológia*, 2001; (10)2: 79–82.
- Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr. Probl. Surg.*, 1989 (26): 835–858.
- Glasberg SM, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid Heart Disease – From Pathophysiology to Treatment. "Something in the Way it moves". *Neuroendocrinology* 2015; (101): 263–273.
- Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors. Current management strategies. *Dis. Colon. Rectum*, 1997; 9(vol. 40): 1101–1118.
- Connolly HM, Hartzell VS, Mullany JCh et al. Carcinoid heart disease: Impact of Pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation*, 2002; (106) suppl. I: 51–56.
- Moyssakis IE, Rallidis LS, Guida GF. Incidence and evolution of carcinoid syndrome in the heart. *J. heart Valve Dis.*, 1997; 6(6): 625–630.
- O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4): 770–776.
- Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 201–211.
- Sundin A, Arnold B, Baudin E et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Methods. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 212–244.
- Pavel M, Valle JW, Eriksson B et al. The ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 266–280.
- Carbonero G, Rinke RA, Valle JW et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy – Chemotherapy. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 281–294.
- Davar J et al. Diagnosing and Managing Carcinoid heart disease in patients with Neuroendocrine tumors. *JACC*, 2017.

# Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 5

## 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 Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, Ph.D., 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 Jiša, jisa@solen.cz,  
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6  
tel: +420 734 567 855

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

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

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

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

## Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021  
je 1040 Kč.  
Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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](mailto:predplatne@abompkapa.sk), [www.ipredplatne.sk](http://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





Čas a zdraví jsou dvě drahocenná aktiva, která neuznáváme a neoceníme, dokud nebudou vyčerpána.

Denis Waitley

# TONANDA®

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum

## Jednodušší léčba pro Vaše pacienty

**1** měsíc po změně léčby  
**-14.4 / 9.0** mmHg  
 pokles TK

TK – krevní tlak

**Ve studii 83% pacientů dosáhlo cílových hodnot TK za 4 měsíce<sup>1</sup>**

**TONANDA**

**Základní informace pro předpis léčivého přípravku:**

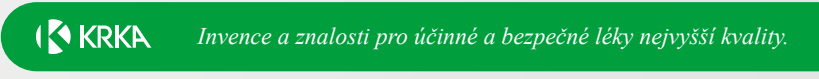
(přípraveno podle schváleného Souhrnu údajů o přípravku)

**Název přípravku:** Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Stožení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Přípravek Tonanda je indikován jako substitutivní terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podáványi současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato formu kombinace dávek není vhodná k zahajovací léčbě. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snižena. Proto bude obvykle lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu  $Cl_{cr} \geq 60$  ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravku Tonanda podávat opatrně. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Perorální podání: 1 tableta denně jako jednorázová dávka, užívání nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterkoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterkoli jiný sulfonamid, na amlodipin nebo na derivaty dihydropyridinu nebo na kterukoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Závážná hypotenze. Šok (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min); síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalémie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se tablety přípravku Tonanda nesmí používat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s nečleněným dekompenzovaným srdečním selháním. Současné užívání přípravku Tonanda s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby nebo hrtanu může být vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen inestetální angioedém. Analýzy klinické reakce během desenzibilizace: Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizace ledvím jedem bismokrydů (čeky vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během desenzibilizace vzhledem k nízké hustotě (DL) diestran-sulfátem prodláží vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a současně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními nedostatečnostmi. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčení se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtokového traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s inzulin-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ale i hypokalémie, snížené vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadotril. Sirolimus. everolimus, temsirolimus. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulín, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jina léčiva vyvolávající hypokalémii (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa). Srdcevní glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (solí). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteolýzy, azolová antimykotika, makrolidy jako erytromycin nebo klaritromycin, inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus), induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), Grapefruitová reakce. Dantrolen (infuze). Toluolimus. Simvastatin. Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetraokosaktid, jina antihypertenziva. Algorimol, cytotarke nebo immunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Diuretika. Symptomatika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Přípravek Tonanda je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzít v úvahu obznaný výskyt závratě nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující časté (<1/100 až <1/10) nežádoucí účinky: somnolence, závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, poruchy vidění, tinitus, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky vztahující se k hypotenzi), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, suchá v ústech, dysgeuzie, prouchná drůt, změna chuti, příjem, zácpa, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární erupce, otok kotníku, svalové křeče, edém, periferní edém, únava, astenie. **Balení:** všechny síly po 30 a 90 tabletek. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Datum poslední revize textu SPC: 24.7.2020.  
 Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d. d., Novo mesto, Slovinsko.  
 Registrační čísla: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: S8/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: S8/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: S8/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: S8/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: S8/350/14-C.  
 Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.  
 Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.  
 Neptejte žiada veřejný informační služba: tel. /zázn./fax: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/leiva-a-jine-produkty

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



SH Med. 5/2021, Czech Republic, 2021 E-H-AM-15

Reference: 1. Brguljan J, Chazova E, Gaicong Z, Simic D, Vajer P, Zelvelan, Jelakovik B. Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy. In: ESH/ISH Meeting Glasgow; April 11-14, 2021, p. 1.

# Vnitřní lékařství

# E-5

2021  
ROČNÍK 67



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Whippleova nemoc – systémová choroba s gastrointestinálními projevy

Preleukemické fúzne gény typické pre akútnu myeloidnú leukémiu

### PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Retrospektivní analýza výskytu plicní embolie v CT obraze u pacientů s pozitivní hodnotou D-dimerů

Věnujeme medikaci seniorů dostatečnou péči? (Případ Domova Vlčí mák ÚVN Praha)

Mortalita pacientů s covidem-19 na JIP – naše zkušenosti

### KAZUISTIKY / CASE REPORTS

D-laktátová acidóza – zriedkavá komplikácia syndrómu krátkeho čreva

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



# Obsah

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Whippleova nemoc – systémová choroba s gastrointestinálními projevy

Whipple disease – systemic disease with gastrointestinal manifestations

Leoš Chrudimský - - - - - E3

### Preleukemické fúzne gény typické pre akútnu myeloidnú leukémiu

Preleukemic fusion genes typical for acute myeloid leukemia

Daniela Klimová, Jakub Styk, Michal Svoboda, Simona Humplíková, Vanda Repiská - - - - - E9

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

### Retrospektivní analýza výskytu plicní embolie v CT obraze u pacientů s pozitivní hodnotou D-dimerů

Retrospective analysis of the incidence of pulmonary embolism in CT images in patients with a positive value of D-dimers

Vlastimil Válek jr., Vlastimil Válek, Michal Uher - - - - - E13

### Věnujeme medikaci seniorů dostatečnou péči? (Případ Domova Vlčí mák ÚVN Praha)

Do we care enough about the medication in the elderly? (Case of the geriatric care facility at Military University Hospital Prague)

Veronika Krejčí, Irena Murínová, Jana Mohoutová, Petra Staňková - - - - - E17

### Mortalita pacientů s covidem-19 na JIP – naše zkušenosti

ICU mortality of covid-19 patients – our experience

Radka Čapková, Stanislav Ševela, Hana Petrášková, Marie Ryšánková, Radan Brůha - - - - - E23

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### D-laktátová acidóza – zriedkavá komplikácia syndrómu krátkeho čreva

D-lactic acidosis – a rare complication of short bowel syndrome

Vladimír Podušel, Simona Morgošová, Pavol Majdák, Jurina Sadloňová - - - - - E28

## LAUDATIO / LAUDATIO

### K životnímu jubileu prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D., FESC

Prof. Lenka Špinarová, MD, Ph.D., FESC celebrates a big birthday

Jiří Vítovec - - - - - E34

## 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/>



# Whippleova nemoc – systémová choroba s gastrointestinálními projevy

Leoš Chrudimský

Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Jihlava, p. o.

Whippleova choroba je vzácné, potenciálně život ohrožující onemocnění se širokou škálou možných příznaků a z nich vyplývající rozsáhlou diferenciatně diagnostickou rozvahou. Lze se setkat jak s lokalizovanou formou postižení, tak se systémovými projevy. Původcem onemocnění je bakterie *Tropheryma whipplei*. Mezi nejčastější manifestace nemoci patří bolesti kloubů, horečky, průjemy, bolesti břicha, malabsorpční syndrom a váhový úbytek. Ve svém příspěvku přináším přehled literatury a kazuistiku pacienta s poměrně typickým průběhem choroby

**Klíčová slova:** intermitentní febrilie, malabsorpční syndrom, PAS pozitivní makrofágy, séronegativní artritida, *Tropheryma whipplei*, Whippleova choroba.

## Whipple disease – systemic disease with gastrointestinal manifestations

Whipple disease is rare, potentially life-threatening disease with broad scale of possible symptoms and therefore wide differential diagnosis. Localized forms as well as systemic manifestations are possible. Etiological agent is bacteria *Tropheryma whipplei*. The most common manifestations include arthralgias, fever, diarrhea, abdominal pain, malabsorption syndrome and weight loss. In my article I present literature review and a case report of the patient with relatively typical course of the disease.

**Key words:** intermittent fever, malabsorption syndrome, PAS positive macrophages, seronegative arthritis, *Tropheryma whipplei*, Whipple disease.

## Úvod

Whippleovu chorobu poprvé popsal v roce 1907 americký patolog George Hoyt Whipple na případu pacienta s váhovým úbytkem, neurčitou bolestí břicha a zvláštní artritidou (1). Onemocnění nazval intestinální lipodystrofií, protože ji, na podkladě patologického nálezu v tenkém střevě a mezenterálních lymfatických uzlinách považoval za poruchu lipidového metabolismu. Tato teorie byla opuštěna poté, co bylo na základě histologického speciálního barvení PAS (z anglického periodic acid-Schiff) zjištěno, že zde přítomné pěníte makrofágy neobsahují lipidy, ale glykoproteiny. Teprve v roce 1961 pak byla prokázána bakteriální etiologie. Do této doby zůstávalo onemocnění neléčitelné, končící zpravidla smrtí (2). Roku 1992 byla dále identifikována specifická bakteriální ribozomální RNA (3). Původce nemoci, aktinomyceta *Tropheryma whipplei*, bývala kdysi považována za vzácný druh, ukazuje se však, že je naopak druhem velmi rozšířeným (1). Často je uváděno, že jde o gram pozitivní bakterii (4), ve skutečnosti ale jde o bakterii gram variabilní, která se může prezentovat i jako gram negativní. Existuje také

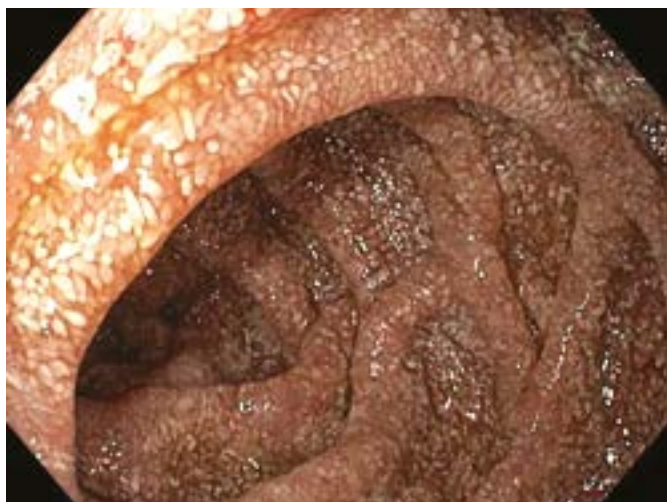
řada jejích subtypů. Mikrobiologická kultivace je mimořádně obtížná, neboť organismus pro chybění řady metabolických drah vyžaduje k růstu eukaryotickou buňku. První úspěšná kultivace na fibroblastech proto proběhla po mnoha marných pokusech až v roce 2000, v roce 2003 pak i na umělém kultivačním médiu. Jedná se o proces nesmírně zdoluhavý, trvající asi měsíc, neboť replikační doubling time mikroba je celých 18 dní, což je ještě mnohonásobně déle než například u fylogeneticky příbuzného *Mycobacterium tuberculosis* (18–54 hodin). Kultura navíc velmi ochotně přerůstá dalšími kmeny přítomnými ve vzorcích (např. stolice). To vše zatím činí kultivaci pro rutinní diagnostické účely prakticky nevyužitelnou. Dlouhodobé přežití organismu v prostředí je vysvětlováno hypotézou o možnosti tvorby spor, ty ale nebyly zatím přímo pozorovány (5).

Ve své klasické formě se choroba vyskytuje s běžně udávanou incidencí asi 1/milion obyvatel, nejvyšší výskyt je zaznamenáván ve Spojených státech a severní Evropě, až 8krát častěji bývají postiženi muži (4). Některé velké studie ve Spojených státech však nenacházejí

rozdíl v zastoupení obou pohlaví (6). Celkově bylo do roku 2018 v literatuře popsáno méně než 2 000 případů (7). Průměrný věk počátku onemocnění je 55 let (8). Vyšší věk nemocných je nejspíše dán také dlouhou prodlevou mezi nákazou, prvními symptomy a diagnózou (5). Je známa asociace s HLA B27 (2–3krát častější u postižených než u ostatní populace) (8) a dále alelami HLA DRB1\*13 a DQB1\*06 (4). Všeobecně se věří, že zvířata, na rozdíl od člověka, nepředstavují významný rezervoár infekce (5). Přítomnost bakterie ve stolici lze detekovat asi u 4 % běžné evropské populace, endemicky se může vyskytnout ale až u 40 %. Protilátky proti *Tropheryma whipplei* nacházíme u 70 % asymptomatických jedinců (4), předpokládá se primoinfekce již v dětství (5). Prevalence je vyšší u osob žijících v horších hygienických podmínkách, jako jsou bezdomovci, pracovníci kanalizací, pracovníci vystavení kontaktu s půdou, hnojem, fekáliemi (2) jako například zemědělci a stavební profese (9). Ještě častější je záchyť u příbuzných s chronickou Whippleovou chorobou, až 80 % příbuzných nosičů má pozitivní výsledek vyšetření stolice. Zda se jedná o interpersonální přenos, nebo následek nákazy ze stejného environmentálního zdroje, zůstává nejasné. Pravděpodobný je přenos orofekální, zřejmě je možný i přenos respirační cestou. U asymptomatických jedinců byla *Tropheryma* nalezena prakticky všude – ve slinách, moči, krvi, synoviální tekutině, bronchoalveolární tekutině, nitrooční tekutině, mozkomíšním moku, mozku, stolici, svalcích, uzlinách, plicích, játrech, slezině, žaludku, tenkém i tlustém střevě, hrtanu, maxilárních dutinách, na kůži a chlopních (5). Zásadní rozdíl mezi promořeností populace a incidencí choroby hovoří pro mírný defekt imunitní reakce specifický pro *Tropheryma whipplei*, protože obranyschopnost proti jiným patogenům nebývá narušena. Udává se snížený poměr CD4/CD8 lymfocytů společně s nízkou Th1 aktivitou a zvýšený počet T-regulačních lymfocytů, inhibujících funkci makrofágů, které pak nejsou schopny patogena přirozeně eliminovat. Za vlastní poškození tkání je zodpovědná spíše chronická zánětlivá odpověď než málo virulentní bakterie (4).

Onemocnění může být jak lokalizované, tak systémové, průběh akutní i chronický. Akutní infekce končí u zdravých jedinců úzdavou, u disponovaných může přecházet do chronicity. Většinou se jedná o gastroenteritidy, pravděpodobně mohou vznikat i pneumonie.

**Obr. 1.** Endoskopický obraz duodena se zvýrazněnou lymfatickou kresbou

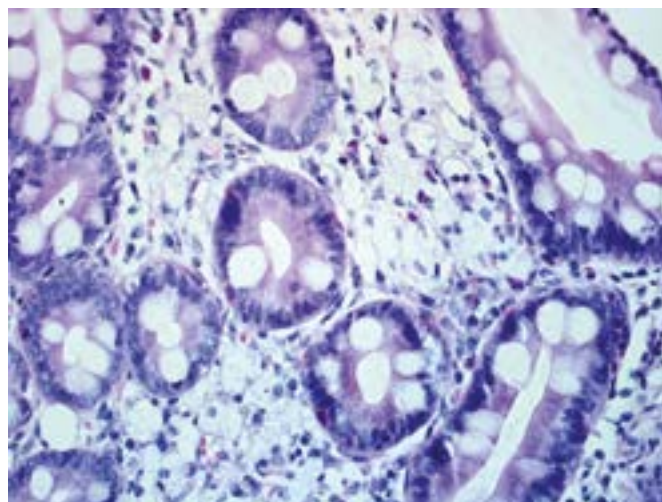


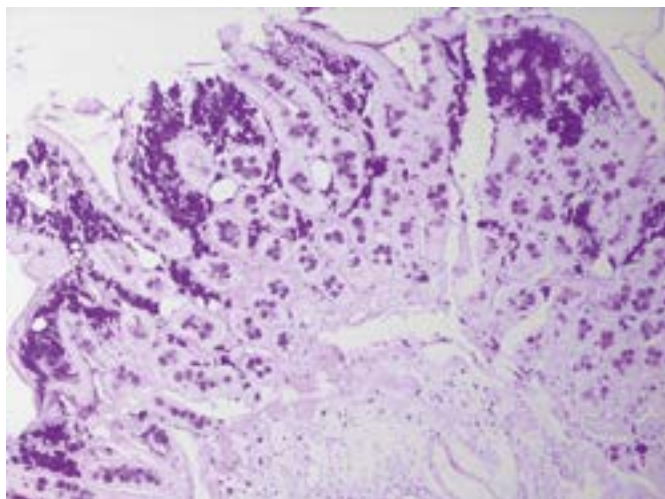
Chronická lokalizovaná forma se vyznačuje absencí postižení tenkého střeva či více orgánových systémů, nejčastěji jde o endokarditidu, encefalitidu, uveitidu (4) a synovitidu (2). Tvoří asi 20 % všech chronických forem onemocnění (10) a vykazuje nižší tendence k relapsu (4).

Chronická systémová infekce (klasická Whippleova choroba) má charakter vleklé sepse s plíživým začátkem. Objevují se subfebrilie, artralgie až artritidy, později febrilie (9). Kloubní obtíže bývají časté – až v 75 % případů (5). Artritidy jsou nedestruktivní (8), migratorní, intermitentní, oligo- i polyartikulární (2), nejčastěji jde o kolena, kotníky a zápěstí (5). Vznik bývá náhlý, trvání omezené na hodiny až dny, běžná je sakroiliitida (8). V pozdním stadiu se objevují bolesti břicha, hubnutí (2), průjem se steatoreou. Průjem však může být i vodnatý, někdy je zjevné krvácení, okultní bývá přítomno až v 80 % (8).

Název *Tropheryma* je odvozen z řeckých slov trophé = výživa a eryma = překážka (5), odkazující na malabsorpční syndrom, jehož hlavní příčinou je zřejmě blokáda lymfatické drenáže střeva. Postižení tenkého střeva je dominantním projevem klasické Whippleovy choroby, změny se projevují zejména v duodenu a jejunu, ale zasaženo může být stejně tak i tlusté střevo včetně rekta (11). Makroskopicky bývají patrné četné žlutobělavé slizniční plaky (Obr. 1), které mohou splývat ve větší plochy oddělené hyperemickými oblastmi (4), sliznice je křehká (2), atrofická s hemoragiemi (1), slizniční řasy ztlustělé (12). Histologickému obrazu dominuje masivní infiltrace sliznice pěními makrofágy (Obr. 2), vyplněnými srpkovitými tělísky, které se intenzivně fialově barví speciálním barvením PAS (Obr. 3 a Obr. 4). Barvení PAS je běžně dostupná histologická technika. Tělíška odpovídají fagolysosomům napěchovaným pohlčenými bakteriemi (11). Tyto pěníte makrofágy pak můžeme zastihnout i v ostatních postižených orgánech, od lymfatických uzlin až po CNS. Mesenterální lymfadenopatie je častá a biopsie lymfatických uzlin může vést k diagnóze. Stejně tak přítomnost PAS pozitivních makrofágů v periferních uzlinách může na Whippleovu chorobu poprvé upozornit (13). Periferní lymfadenopatie je však vzácná (3). Právě infiltrace lymfatických uzlin je z velké části zodpovědná za blokádu lymfatické drenáže střeva, což se ve sliznici na mikroskopické úrovni projevuje vznikem lymfangiektázií a extravazací tukových kapének se vznikem lipogranulomů (4). Sonograficky může být patrná drobná kavitace uzlin (2) a zesílení stěny střeva (12). Je popisováno i výhradně

**Obr. 2.** Detail duodenální sliznice v barvení hematoxylinem a eosinem



**Obr. 3.** *Obraz duodena v barvení PAS*

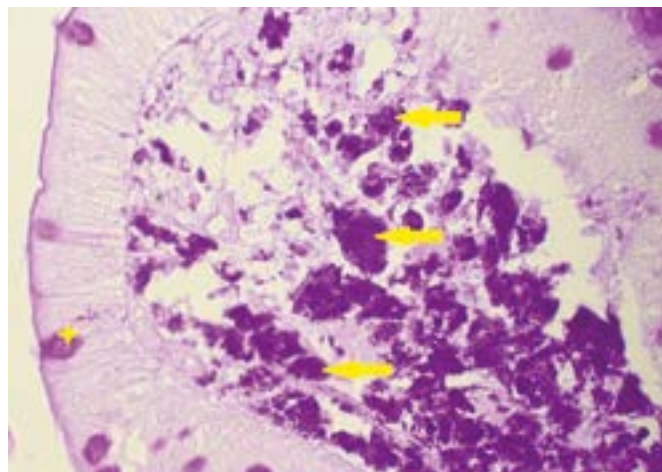
submukózní postižení, se kterým se lze také setkat po částečné eradikaci mikroba (12). V tomto případě nemusí být patrný ani mikroskopický, ani makroskopický nálezy na sliznici (13).

Základní laboratorní vyšetření odpovídá malabsorpčnímu syndromu jiné etiologie (9) a zánětlivé reakci. Bývá anémie (14), neutrofilie, mírná lymfopenie (8), zvýšená sedimentace erytrocytů (2), elevace zánětlivých markerů (10), pokles celkové bílkoviny v séru, nízká hladina vápníku, železa (14), transferinu (2), vitamínu K s přidruženou poruchou srážlivosti, deficit karotenoidů (15), folátu, vitamínu B12 (8). Mohou být periferní edémy s podílem protein losing enteropatie (8).

Průjmy a hubnutí se klasicky objevují s odstupem měsíců a let od iniciálních příznaků (4) a pacienti jsou tak původně vyšetřováni napříč medicínskými obory, zejména specialisty z oblasti revmatologie, neurologie, gastroenterologie, hematologie, praktického lékařství, kardiologie, oftalmologie, infekčního lékařství a endokrinologie. Někteří nemocní udávali související obtíže i 22 let před stanovením diagnózy (10). Neléčení pacienti umírají pod obrazem těžké karcenční kachexie a přidružených komplikací (14).

Jako třetí nejčastější orgánové manifestace se uvádějí poruchy CNS (5). Jsou zvláště nebezpečné kvůli hrozícímu trvalému postižení bez ohledu na proběhlou léčbu (2). Pitevní nálezy odhalují postižení v 90 % případů, jen malá část (10–40 %) je klinicky zjevná (8). Nejčastějším projevem je demence (1), příznaky jsou ale pestré. Jsou reportovány změny spánku, anorexie při postižení hypothalamu, korová slepota, bolesti hlavy, deprese, zmatenost (16), prefrontální syndrom, myoklonus, chorea (5), extrapyramidové syndromy (8), ataxie, neuropsychiatrické poruchy, epilepsie, spondylodiscitida (17). Mícha a periferní nervy bývají ušetřeny (16). Z neurologického hlediska existují dva patognomické stavy, a to okulomastikatorní myorrhythmie – mimovolní konvergenčně-divergentní oscilace očních bulbů synchronní s mimovolními kontrakcemi žvýkáčích svalů a okulofaciální skeletální myorrhythmie. Alespoň jeden z těchto příznaků se (většinou společně se supranukleární oftalmoplegií) objevuje asi u 20 % nemocných (15). Poruchy CNS mohou být často prvním příznakem relapsu onemocnění (8).

Srdce je chorobou zasaženo asi v jedné třetině případů (8). Běžně se vyskytuje jak endokarditida, tak myokarditida a perikarditida (2). U en-

**Obr. 4.** *Detail duodenální sliznice v barvení PAS (hvězdička označuje pohárkovou buňku, šipky makrofágy)*

dokarditid s negativní hemokulturou se jedná dokonce o 4. nejčastější příčinu (18). Většinou je postižena aortální a mitrální chlopeč (15). Setkat se lze s chronickým srdečním selháním i náhlou srdeční smrtí (16).

Kožní projevy se prezentují hyperkeratózou, změnami pigmentace, purpurami (8), vznikají uzly či puchýře podobající se dermatitis herpetiformis Duhring (16).

Oční infekce vyvolává uveitidy, vitritidy, chorioretinitidy (19).

Méně častými až vzácnými manifestacemi jsou pneumonie (15), pleuritida, polyneuritida, ascites (11), konstriktivní perikarditida (18), insuficience nadledvin (1), glositida, cheilitida, gingivitida (8), myopatie, postižení jater, žaludku, jícnu (5), infekce kloubních protéz (15). Jsou zaznamenány případy extraintestinálních maligních lymfomů (13).

Nejčastější orgánové manifestace choroby shrnuje tabulka (Tab. 1).

## Diagnostika

Zlatým standardem je bioptické vyšetření (7) aborálního duodena v počtu alespoň 5 vzorků (9). Senzitivita barvení metodou PAS je přes 70 % (3). Následuje definitivní konfirmace pomocí PCR se senzitivitou

**Tab. 1.** *Whippleova choroba – nejčastější orgánové manifestace*

Celkové příznaky	Pohybový systém
Febrilie	Artritidy
Hubnutí	<b>CNS</b>
Edémy	Demence
Lymfadenopatie (zejm. mesenteriální)	Bolesti hlavy
<b>Gastrointestinální trakt</b>	Epilepsie
Bolesti břicha	Deprese
Průjem	Anorexie
Krvácení do stolice	Poruchy spánku
Malabsorpční syndrom	Poruchy motoriky
Steatorea	Senzorické poruchy
<b>Srdce</b>	Neuropsychiatrické poruchy
Endokarditida	Spondylodiscitida
Myokarditida	Okulomastikatorní myorrhythmie
Perikarditida	Okulofaciální skeletální myorrhythmie
Chronické srdeční selhání	Supranukleární oftalmoplegie
Náhlá srdeční smrt	<b>Kůže</b>
<b>Oči</b>	Hyperkeratóza
Uveitida	Změny pigmentace
Vitritida	Purpury
Chorioretinitida	Puchýře a papuly

97% a specificitou 100% (1), kterou lze provádět i z klasických, ve formalínu fixovaných, do parafínu zalitých histologických vzorků (12). Může nastat situace, kdy je PCR vyšetření pozitivní při negativitě histologického nálezu. To lze mimo jiné vysvětlit například i nepravidelností léze, nízkou lokální infekční náloží či lokalizací infekce do submukózy střeva (15). Ani negativita biopsie a PCR vzorku duodena Whippleovu chorobu zcela nevylučuje. Při trvajícím klinickém podezření se doporučuje provést PCR z jiných tkání či tělesných tekutin (především synoviální tekutina, sliny, stolice). Při silné klinické suspekci u séronegativní artritidy, obzvláště s absencí systémových příznaků, může být diagnóza stanovena na základě PCR vyšetření synoviální tekutiny, pak teprve následuje klasické vyšetření gastrointestinálního traktu pro vyloučení systémového postižení. Provedení samostatného PCR z krve bez předchozí biopsie se považuje za málo senzitivní (20). Při neuroinfekcích je nutný odběr mozkomíšního moku na PCR vyšetření (7).

Průkaz přítomnosti *Tropherymy* je možné provést i imunohistochemicky (20), či díky charakteristické trojvrstevné stavbě buněčné stěny (8) i v elektronovém mikroskopu (3).

Po léčbě mohou typické makrofágy ve tkáních přetrvávat roky, PCR se ale stává negativní zpravidla do 12 měsíců (21).

## Diferenciální diagnostika

Z hlediska diagnostiky je nejdůležitější na Whippleovu chorobu vůbec myslet. Je třeba zbystřit tam, kde dosavadní léčba (např. imunosupresivní) dlouhodobě nevede k terapeutickým úspěchům. Chybně podaná imunosupresivní terapie (především anti-TNF alfa preparáty), může urychlit a zhoršit průběh onemocnění, ale také demaskovat chorobu manifestací gastrointestinálních příznaků (22). Zpozornět je nutno také všude tam, kde léčba jiného souběžného bakteriálního onemocnění vede ke zlepšení zejména kloubních obtíží. Nově je popsán subtyp choroby přímo vyvolaný podáním imunosuprese (zejména anti-TNF alfa preparátů) asymptomatickým nosičům (2).

Klinická diferenciálně diagnostická rozvaha je velice široká a zahrnuje mimo jiné například jednotky, jako je revmatoidní artritida, adultní Stillova choroba, polymyalgia rheumatica, chronická borrelióza, chronická meningitida (7), mykobakteriózy včetně TBC (4), HIV, hyperthyreóza, hyperparathyreóza, systémová onemocnění pojiva, nespecifické střevní záněty (1), celiakie, sarkoidóza, nádorové procesy včetně lymfomů, Addisonova choroba, Castlemanova choroba (3), amyloidóza, choroby žaludku, pankreatu, jater a všechny další příčiny malabsorpčního syndromu (11). K odlišení od revmatologického onemocnění může pomoci i přítomnost anémie, která u revmatismu není tak typická (5).

PAS pozitivní makrofágy jsou pro Whippleovu chorobu charakteristické, nejsou však zcela patognomické. Obvyklé mucifágy střevní sliznice se ve standardním histologickém barvení hematoxylinem a eosinem makrofágům u Whippleovy choroby velmi podobají. I ve zcela zdravých uzlinách lze nalézt makrofágy s PAS pozitivitou (12). Z patologických stavů přichází v histologickém obraze diferenciálně diagnosticky v úvahu zejména primární lymfangiektázie (Waldmannova choroba), sekundární lymfangiektázie (například u konstriktivní perikarditidy, po chirurgickém zákroku – typicky Billroth II, při obstrukci lymfatických uzlin tumorem či po radioterapii), lymfangiomy, gastrické xantomy (vyskytují se častěji po

resekcích, u gastritid, hypercholesterolemie, nejčastěji však z neznámého důvodu). Dále malakoplakie (12), makroglobulinemie, histiocytózy (18), abetalipoproteinemie, amyloidóza, autoimunitní enteritis, deficit zinku a vitamínu B12, alergie na proteiny jiné než gluten (vejce, mléko, sója) (13). Je třeba vyloučit difuzní karcinom žaludku z pečetičných buněk či metastázu světlobuněčného karcinomu ledviny (12), řadu infekčních agens, především mykobakterií, infekci *Rhodococcus equi*, *Histoplasma capsulatum* (12), *Bacillus cereus*, *Corynebacterium* (18), parazitární onemocnění (giardiáza, capillariáza, strongyloidóza, ankylostomóza) (13).

## Terapie

Je nutná dlouhodobá terapie antibiotiky dobře prostupujícími hematoencefalickou bariérou. Doporučován je ceftriaxon 2 g i.v. jednou denně po 14 dní, následně kotrimoxazol 960 mg dvakrát denně po dobu jednoho roku. U pacientů nesnášejících ceftriaxon lze využít meropenem, v případě kotrimoxazolu doxycyklin v kombinaci s hydroxychloroquinem (5). Odpověď na antibiotickou terapii je dobrá, relapsy však časté (13), uvádí se u 17–35% pacientů (19). Klinické zlepšení bývá patrné obvykle po 7–21 dnech, stav lze monitorovat sledováním hematokritu, tělesné hmotnosti, symptomů (15). Oční postižení může hůře reagovat na terapii (19). U patogena byla popsána rezistence na kotrimoxazol, spojená se selháním léčby (2).

Obvykle několik hodin po zahájení indukční terapie se může objevit Jarisch-Herxheimerova reakce (horečka, zimnice, bolesti hlavy, hypotenze, bolest břicha, výrazná bolest na hrudníku).

Asi 50% pacientů s Whippleovou chorobou je před stanovením správné diagnózy nejprve léčeno DMARDS, glukokortikoidy, inhibitory TNF alfa a jinými biologickými preparáty (5). Po jejich vysazení se v horizontu týdnů (15) asi u 10% pacientů (2) rozvíjí IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome = rebound fenomén při vysazení imunosupresivní terapie) s projevy, jako jsou horečka, artritida, pleuritida, erythema nodosum, perforace střeva (15). Neléčený syndrom může být fatální (5). Po vyloučení probíhající infekce je doporučeno podávání kortikoidů (2). Diagnózu IRIS je třeba přehodnotit v případě, pokud se zlepšení nedostaví ani do 24 hodin po nasazení steroidů (5). Hlavním rizikem pro vznik syndromu je dlouhodobá imunosupresivní terapie a postižení CNS (15).

Kontrola úspěšnosti léčby zahrnuje opakovanou endoskopii s biopsií (9) v intervalu 6 měsíců (5) a PCR periferní krve (9).

Do budoucna by se součástí léčebného postupu mohly stát vakcíny zaměřené proti původci onemocnění, zabraňující jednak znovuzplanutí choroby, jednak omezující nutnost dlouhodobé antibiotické terapie. V současnosti jsou již vytipovány některé antigenní epitopy pro tuto vakcínu (23).

## Kazuistika

Na doporučení praktického lékaře je pro intermitentní febrilie vzniklé po pobytu na Krétě **v červenci 2011** přijat **v únoru 2012** na infekční oddělení 49letý muž, kuřák, vysokoškolák žijící ve společné domácnosti s manželkou. Manželka i jeho 21letá dcera jsou zdravé, jeho rodinná anamnéza je bezvýznamná. V předchorobí pacient udává opakované angíny, jinak pouze běžná nachlazení, virózy, v dětství plané neštovice,

před lety prodělal salmonelózu. Nyní se s ničím neléčí, přísátí klíštěte neguje, nevyklučuje poštípání komárem. Na Krétě se stravoval jak v hotelové restauraci, tak mimo ni. Jedl místní sýry kupované v sýrárnách, tepelně upravené maso a ryby, zmrzlinu, navštívil pizzerii, vodu pil jen balenou. V okolí místa pobytu byla farma chovající ovce, kozy a slepice, do přímého kontaktu se zvířaty se však nedostal. Během deset dní trávající dovolené byl zcela bez obtíží.

Asi týden po návratu se objevila teplota v rozmezí 38–39 stupňů, zimnice, třesavka, bolesti hlavy, svalů, velkých i malých kloubů, zad. Nebyly patrné otoky kloubů ani vyrážka, chuť k jídlu byla dobrá, váhový úbytek pacient nezaznamenal. Teploty trvaly vždy maximálně 6 hodin, reagovaly na podání Paralenu, následovalo období bez příznaků v trvání asi 14 dnů, pak opět subfebrilie až febrilie kolem 38 stupňů. Pacient stav popisuje, jako by prodělal rychlou chřipku, kašel či rýmu neguje. Asi po roce těchto stále se opakujících obtíží se dostavuje vyrážka na horních a dolních končetinách (blíže nespecifikováno), kterou nikdy předtím neměl. Krevní obraz a biochemie vykazuje pouze mírnou elevaci CRP (14 mg/l). Pacient podstupuje zubní vyšetření, rtg vedlejších nosních dutin, hrudníku, sonografická vyšetření srdce, břicha, urologické vyšetření – vždy s negativním nálezem. Příčinu stavu neodhaluje ani kultivace moči a stolice včetně parazitologického vyšetření, hemokultury odebrané při horečce, sérologická vyšetření zaměřená na hepatitidy, listeriózu, tyfus, tularemii, toxoplazmózu, brucelózu, echinokokózu, leishmaniózu, CMV, EBV a další patogeny. Laboratorně je zachycena pouze mikrocytóza a pozitivní Widalova reakce, což je připisováno před lety prodělané salmonelóze. Negativní je vyšetření ASLO, RF, LD, beta-2-mikroglobulinu, výtěr z krku. Následuje spontánní zlepšení, exantém mizí, pacient je propuštěn.

Dále se opět objevují intermitentní febrilie, nemocný opakovaně navštěvuje praktického lékaře. Obtíže řeší Ibalginem. Gastroskopicky je zastižena lehká korporální hemoragická gastropatie, při kolonoskopii je vysloveno podezření z extramurální lymfadenopatie (nepravidelné vyklenutí céka při desulfaci), které CT vyšetření nepotvrzuje (zjišťuje pouze necharakteristické drobné uzliny paraaortálně). **V roce 2014** se při horečce začínají objevovat otoky různých kloubů (zápěstí, kotník...), intermitentní leukocytóza. Mimo základní vyšetření je proveden revmatologický screening (ANCA, dsDNA, ENA, CIK, HLAB7/27, RF), vyšetření nádorových markerů CEA, CA19-9, PSA, sérologie HIV1 a 2, EBV, CMV, Borrelie včetně Western blotu, ELFO, imunofixační elektroforéza, vyšetření hladiny imunoglobulinů, koagulace, opětovně kultivace z moči, výtěr z krku, z nosu, CT hrudníku. Zaznamenána je pouze zvýšená sedimentace. Výsledky nevedou k žádnému specifickému závěru. Konečně CT břicha prokazuje četnou drobnou lymfadenopatii retroperitonea s infiltrací tuku v okolí radix mesenterii, a to v progresi oproti předchozímu nálezu. Vyšetření PET je bez záhytu patologicky zvýšené akumulace FDG. Trepanobiopsie kostní dřeni je v mezích normy. Je prokázána oligoklonalita lymfocytů. Po splnění tří hlavních a dvou vedlejších kritérií (horečky nad 39 stupňů, artralgie, intermitentní leukocytóza, mezenterální lymfadenopatie, negativita ANA a RF) je pacient s diagnózou Stillovy choroby dospělých medikován kortikosteroidy a ponechán v péči revmatologa.

Do terapie je přidán metotrexát. Zpočátku dochází k ústupu potíží, CRP klesá. Postupně ovšem vyvstává nutnost navyšování dávek. Stav

pacienta vede k přiznání nároku na invalidní důchod II. stupně. Další vývoj choroby vyžaduje opakované hospitalizace. Mimo jiné prodělavá nemocný pásový opar. Metotrexát je dále zaměňován za azathioprin, cyklosporin, cyklofosfamid. Nakonec je **v dubnu 2017** schválena biologická léčba – etanercept (inhibitor TNF alfa), na které se po dobu několika měsíců pacient zlepšuje, zejména ohledně kloubního postižení. Přetrvávají však intermitentní febrilie, exantémy a elevace zánětlivých markerů. **Ke konci roku 2017** nastává selhání terapie a brzy nato nemocný přechází na kombinaci tocilizumab (inhibitor IL-6) + methotrexát, která u pacienta dobře ovlivňuje febrilie, ale ostatní obtíže neustupují. Pacient po celou dobu zůstává kortikodependentní, občas je nutná až hospitalizace s pulzy kortikoidů. Odpověď na antipyretika již začíná být proměnlivá.

Počátkem **roku 2018** se u pacienta objevuje výraznější hubnutí (10 kg za 9 měsíců), gastrointestinální symptomatika v podobě průjmů a zvracení, horní i dolní dyspepsie, občasná bolesti břicha, okultní krvácení do stolice, anemizace. V červenci je opětovně vyšetřena stolice (bez průkazu *Clostridium difficile*, virových agens a s negativní bakteriální kultivací). Gastroskopicky jsou patrná pouze netypicky intenzivní lymfatika bulbu až pars descendens duodena, považovaná nejspíše za variantu normy. CT enterografie neprokázuje patologické změny kliček tenkého ani tlustého střeva. Dále plánováno kolonoskopické vyšetření. Je zvažována příčina gastrointestinálních obtíží v rámci základního onemocnění Stillovou chorobou, etiologie poléková či psychogenní. Histologické vyšetření sliznice bulbu a pars descendens duodena však mezitím v 1. i 2. čtení přináší diagnózu Whippleovy choroby s obrazem rozšíření střevních klků, četnými PAS pozitivními pěníty makrofágy v lamina propria mucosae a nečetnými okrouhlými extracelulárními opticky prázdnými prostory, nejspíše odpovídajícími tukovým kapénkám. Diagnózu navíc potvrzuje i PCR vyšetření séra.

**Od srpna 2018** dochází k obratu v léčbě, za hospitalizace je vysazena imunosuprese, postupně detrahovány kortikosteroidy a nasazen i.v. ceftriaxon v dávce 2 g/den. Následuje ústup febrilií, průjmů, zlepšení kloubních obtíží a nutričního stavu. Po dvou týdnech pacient opouští nemocnici s plánem celoroční kontinuální terapie kotrimoxazolem (960 mg 2krát denně).

Ihned po propuštění je řešena, nejspíše steroidy indukovaná, katarakta. Pro náhodně zjištěný srdeční šelest v rámci předoperační přípravy je indikováno echokardiografické vyšetření, které odhaluje středně těžkou aortální a těžkou mitrální insuficienci s plicní arteriální hypertenzí. Je připravována kardiokirurgická intervence, ale pátý den od propuštění je stav komplikován opětovnými febriliemi se suspekci na akutní cholecystitidu. Následuje další antibiotická terapie s výhledem na provedení cholecystektomie a poté i kardiokirurgického výkonu. Mezitím pacient podstupuje transezofageální ultrazvuk srdce s nálezem endokarditidy aortální a mitrální chlopně. Provedená koronarografie je bez významných stenóz. Opakovaně odebrané hemokultury a lues aglutinace jsou negativní. Opět je zaveden i.v. ceftriaxon, pro alergickou reakci je však nutná záměna za doxycyklin. **V říjnu 2018** je provedena úspěšná mechanická náhrada aortální a mitrální chlopně. Pooperačně však u pacienta dochází k srdečnímu selhání NYHA II s hemodynamicky významnou trikuspidální

regurgitací. V tuto dobu pacienta též postihuje akutní flebitida pravé dolní končetiny. Znovu nastupuje hubnutí, průjmy, subfebrilie, CRP s oscilací kolem 100 mg/l. Pro podezření na IRIS jsou kombinována antibiotika, kortikosteroidy a plaquenil se zlepšením stavu. Zjišťujeme regresi histologického, endoskopického i PCR nálezu v duodenu.

Po vysazení kortikosteroidů **v lednu 2019** se i přes normalizaci nutričního stavu opět objevují artralgie, subfebrilie, CRP v řádu desítek, nechutenství, zhoršuje se hybnost kloubů. Po vyloučení běžných zánětlivých fokusů a opětovném nasazení kortikoterapie obtíže ustupují.

Antibiotika jsou vysazena **v listopadu 2019**. Trvá subjektivní, endoskopická a PCR remise onemocnění, stále je však nutné trvalé podávání malé dávky kortikoidů. Je přítomna periferní neuropatie s diplopií, v dostupné dokumentaci se objevuje antidepresivní a anxiolytická medikace. **V prosinci 2020** následuje ischemický iktus nejspíše kardioemboligené etiologie s rychle se upravující levostrannou hemiparézou. Vzhledem k riziku relapsu Whippleovy choroby bude pacient celoživotně gastroenterologicky dispenzarizován.

## LITERATURA

- Kozák P. Whippleova choroba – myslíme na ni? *Interní Med.* 2018; 20(5): 269–273. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.36290/int.2018.046>.
- Cardoso J, Gomes L, Santos S et al. Whipple's Disease: A Rare Cause of Malabsorption Syndrome. *GE Port J Gastroenterol.* 2020; 27(4): 283–289. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1159/000504760>.
- Saito H, Shiode J, Ohya S et al. Whipple's Disease with Long-term Endoscopic Follow-up. *Intern Med.* 2018; 57(12): 1707–1713. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.2169/internalmedicine.9631-17>.
- Ryška A, Dundr P, Zámečník J (ed) et al. *Patologie. LD s.r.o.–Prager Publishing: Praha 2019: 493–494. ISBN 978 80 270 6457 1.*
- Dolmans RA, Boel CH, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017; 30(2): 529–555. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00033-16>.
- Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, Cooper GS. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(5): 1305–1311. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1007/s10620-018-5393-9>.
- Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(7): ofy136. Published 2018 Jun 13. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1093/ofid/ofy136>.
- Antunes C, Singhal M. Whipple Disease. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441937/>
- Klener P, Česka R, Krejsek et al. *Vnitřní lékařství. 4<sup>th</sup> ed.* Triton: Praha 2010: 389. ISBN 978 80 7262 705 9.
- Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(7): ofy136. Published 2018 Jun 13. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1093/ofid/ofy136>.
- Povýšil C, Šteiner I, Dušek J et al. *Speciální patologie. 2nd ed.* Galén: Praha 2007: 160. ISBN 978 80 7262 494 2.
- Lauwers G, Montgomery E, Srivastava A et al. Diagnostic pathology: Gastrointestinal. 2<sup>nd</sup> ed. In: Greenon J (ed). *Diagnostic Pathology: Gastrointestinal.* Elsevier: Philadelphia 2016: 216–217, 240–2243, 264–2265, 434–2435. ISBN 978 0 323 37673 0.
- Goldblum J, McKenney J, Lamps L et al. *Rosai and Ackermans surgical pathology, 11<sup>th</sup> ed.* Elsevier: Philadelphia 2018: 576–2577, 1561. ISBN 978 0 323 26339 9.
- Lukáš K, Žák A, Jirásek V et al. *Gastroenterologie a hepatologie.* Grada Publishing: Praha 2007: 116. ISBN 978 80 247 1787 6.
- Lopes A, Santos AF, Alvarenga MJ, Mello E, Silva A. Whipple's disease: a rare case of malabsorption. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2017222955. Published 2018 Mar 5. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1136/bcr-2017-222955>.
- Chandra SR, Raj P, Pai AR, Reddy N. A Case of Whipple's Disease: A Very Rare Cause for Rapidly Progressive Dementia. *Indian J Psychol Med.* 2018; 40(3): 280–283. Dostupné z DOI: [http://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM\\_149\\_17](http://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_149_17).
- Kutlu O, Erhan SŞ, Gökden Y, Kandemir Ö, Tükek T. Whipple's Disease: A Case Report. *Med Princ Pract.* 2020; 29(1): 90–93. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1159/000498909>.
- Thornton CS, Wang Y, Köebel M et al. Another Whipple's triad? Pericardial, myocardial and valvular disease in an unusual case presentation from a Canadian perspective. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19(1): 312. Published 2019 Dec 23. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1186/s12872-019-1257-2>.
- Říhová E, Brichová M, Jeníčková D et al. *Uveitidy.* Grada Publishing: Praha 2009: 44. ISBN 978 80 247 2897 1.
- Quartuccio L, Giovannini I, Pizzolitto S, Scarpa M, De Vita S. Seronegative Arthritis and Whipple Disease: Risk of Misdiagnosis in the Era of Biologic Agents. *Case Rep Rheumatol.* 2019; 2019: 3410468. Published 2019 Oct 13. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1155/2019/3410468>.
- Mills S, Greenon J, Hornick J (eds) et al. *Sternbergs diagnostic surgical pathology. 6th ed.* Wolters Kluwer Health: Philadelphia 2015: 1453–1454. ISBN 978 1 4511 8875 2.
- Glaser C, Rieg S, Wiech T et al. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1): 99. Published 2017 May 25. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1186/s13023-017-0630-4>.
- Joshi A, Kaushik V. In-Silico Proteomic Exploratory Quest: Crafting T-Cell Epitope Vaccine Against Whipple's Disease [published online ahead of print, 2020 May 18]. *Int J Pept Res Ther.* 2020; 1–11. Dostupné z DOI: <http://doi.org/10.1007/s10989-020-10077-9>.

## Diskuze

Whippleova choroba představuje diagnostickou výzvu pro specialisty z mnoha různých medicínských oborů. Prezentovaný případ lze považovat za poměrně typický svým průběhem. Jedná se o onemocnění vzácné, obvykle bez specifických projevů, přesto by mělo být zahrnuto do diferenciálně diagnostické rozvahy. Po vyloučení častějších příčin obtíží má smysl na něj pomýšlet zejména u séronegativních artritid, horečky neznámého původu, malabsorpčního syndromu, endokarditid s negativní hemokultivací a u demence. Při včasné rozpoznání nemoci může cílená antibiotická léčba zabránit úmrtí a velmi efektivně a s minimálními náklady ovlivnit kvalitu života nemocných. Velkým problémem zůstává dlouhá prodleva od prvních příznaků ke stanovení správné diagnózy a dále také budoucí možný nárůst incidence Whippleovy choroby v souvislosti se stále častějším používáním moderní imunosupresivní terapie. I přes své limity, zejména v případě lokalizovaných extraintestinálních forem onemocnění, a přes dostupnost silně specifických a vysoce senzitivních molekulárně biologických diagnostických metod zůstává histologické vyšetření a role patologa zlatým standardem.

# Preleukemické fúzne gény typické pre akútnu myeloidnú leukémiu

Daniela Klimová<sup>1</sup>, Jakub Styk<sup>1</sup>, Michal Svoboda<sup>1</sup>, Simona Humplíková<sup>1,2</sup>, Vanda Repiská<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Bratislava

<sup>2</sup>Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny, Nemocnica Ružinov, Bratislava

Akútna myeloidná leukémia (AML) je značne heterogénny podtyp leukémie, ktorý predstavuje 25 % všetkých detských leukémií. Prítomnosťou genetických mutácií v kmeňových krvotvorných/progenitorových bunkách produkuje kostná dreň veľké množstvo abnormálnych nediferencovaných leukocytov (blastov), čo výrazne narúša správnu diferenciáciu buniek. AML je indukovaná dvomi zásahmi. Chromozomálna translokácia počas hematopoézy vnútromaternicového vývoja predstavuje prvý zásah. Tak vzniknú preleukemické fúzne gény (PFG), ktoré sa môžu neskôr transformovať druhým zásahom (bodová genetická mutácia – delécia, inzercia...) na funkčný maligný klon. Medzi charakteristické fúzne gény AML patria napríklad *AML1-ETO*, *PML-RARA* či *MLL-AF9*, ktoré následne produkujú hybridné proteíny so zmenenou funkciou. Viaceré štúdie poukazujú na to, že tieto PFG sú považované za dôležitý prognostický nástroj pri hodnotení ochorenia. Zatiaľ čo výskyt PFG charakteristických pre akútnu lymfoblastickú leukémiu (ALL) je relatívne dobre preskúmaný a odhadoval sa na 1 až 5 % v pupočníkovej krvi zdravých novorodencov, PFG relevantné pre AML stále nie sú dostatočne objasnené.

**Kľúčové slová:** akútna myeloidná leukémia, AML1-ETO, MLL-AF9, PML-RARA, preleukemické fúzne gény.

## Preleukemic fusion genes typical for acute myeloid leukemia

Acute myeloid leukemia (AML) is a highly heterogeneous subtype of leukemia, accounting for 25 % of childhood leukemias. By the presence of genetic mutations in hematopoietic/progenitor stem cells, the bone marrow produces a large number of abnormal undifferentiated leukocytes (blasts), which significantly impairs the proper differentiation of cells. AML is induced by two interventions. Chromosomal translocation during hematopoiesis of intrauterine development is the first intervention. This creates preleukemic fusion genes (PFG), which can later be transformed by a second intervention (point genetic mutation – deletion, insertion ...) into a functional malignant clone. Characteristic AML fusion genes include *AML1-ETO*, *PML-RARA* or *MLL-AF9*, which in turn produce hybrid proteins with altered function. Several studies suggest that these PFGs are considered an important prognostic tool in disease assessment. While the incidence of PFG characteristic of acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been relatively well studied by several research groups and has been estimated at 1 to 5% in the umbilical cord blood of healthy neonates, PFG relevant to AML are still not sufficiently clarified.

**Key words:** acute myeloid leukemia, AML1-ETO, MLL-AF9, PML-RARA, preleukemic fusion genes.

## Úvod

Detská leukémia má svoj pôvod v vnútromaternicovom vývoji. Na základe klinických prejavov alebo molekulárnych zmien sa delí na akútnu myeloidnú leukémiu (AML) a akútnu lymfoblastoidnú leukémiu (ALL). ALL je najbežnejšia forma detskej leukémie. AML sa vyskytuje prevažne u dospelých jedincov, je zriedkavejšia u detí, s pre-

valenciou u starších detí. Úspešnosť liečby AML u detí je v porovnaní s ALL nižšia, vylieči sa 40–50 % všetkých pacientov (70–90 % u ALL). Pre najefektívnejšiu liečbu AML je rozhodujúca správna a presná diagnóza. To si vyžaduje spoľahlivé morfológické, imunologické a cytogenetické vyšetrenia kostnej drene a periférnej krvi pacienta v čase stanovenia diagnózy.

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: Mgr. Daniela Klimová, daniela.klimova@fmed.uniba.sk  
Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta,  
Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e5): e9–e12  
Článek přijat redakcí: 18. 2. 2021  
Článek přijat po recenzích k publikaci: 14. 6. 2021

## Vznik a výskyt PFG

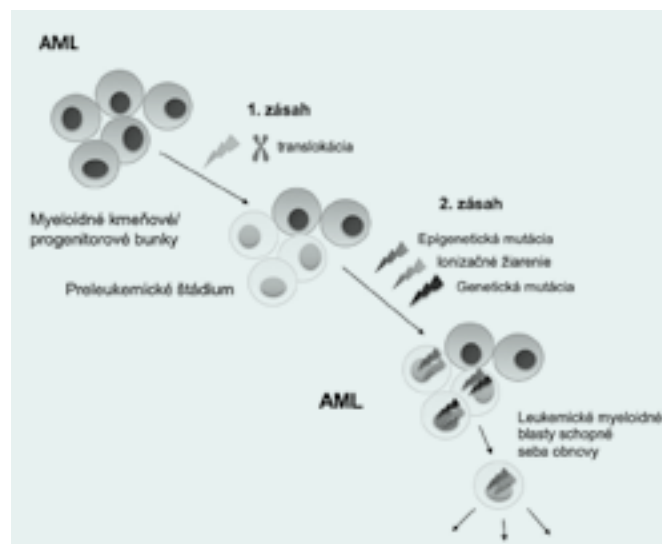
Viacero detských leukémií je pravdepodobne spôsobených tvorbou preleukemických klonov u novorodencov, ktoré vznikajú transformáciou hematopoetických kmeňových/progenitorových buniek (HSPC) (1). Vývoj akútnej detskej leukémie je viacstupňový proces, ktorý je riadený akumuláciou genetických abnormalít. Počiatková udalosť, ako je chromozomálna translokácia, často generuje preleukemický fúzny gén, ktorý nadobúda niektoré nové aktivity (často ovplyvnené transkripčné faktory alebo tyrozínkinázy) a blokuje diferenciáciu HSPC. Takáto udalosť sa nazýva „prvý zásah“ a primárne vzniká nesprávnym opravením dvojlákových zlomov DNA (DSB) počas fetálnej hematopoézy (2,3). Tento preleukemický fúzny klon môže prejsť konverziou na úplný malígny klon „druhým zásahom“, čo môže byť spôsobené bodovými mutáciami, akými sú napríklad delécie, inzercie alebo duplikácie (Obr. 1). Väčšina PFG je zvyčajne neskôr eliminovaná v postnatálnom vývoji (4).

Prítomnosť PFG u zdravých novorodencov sa uvádza vo viacerých štúdiách, a predpokladá sa, že majú pôvod už v maternici (5). Údaje o výskyte najčastejších AML PFG u novorodencov zatiaľ nie sú súhrnne opísané. Konkrétne sa odhadoval výskyt *AML1-ETO* vo veľmi širokom rozmedzí medzi 0,2 % a 40 % (3, 6). Táto variabilita bola spôsobená najmä rozdielmi vo veku, etnickej príslušnosti a metodickými problémami. Výskyt *PML-RARA* bol analyzovaný iba v jednej štúdiu, ktorá detegovala incidenciu tohto génu až na 70 % (7). Podľa dostupných informácií ešte neprebehla žiadna štúdia na stanovenie frekvencie génu *MLL-AF9*. Včasná detekcia PFG u zdravých novorodencov, rovnako aj špecifické zacielenie konkrétnej subpopulácie hematopoetických kmeňových buniek, môže významne pomôcť v prevencii a liečbe AML (8). Charakterizácia PFG u tehotných žien by bola výrazne nápomocná pri identifikácii a diferenciálnej diagnostike ostatných ochorení, akým je pri preeklampsii HELLP syndróm, nakoľko AML u tehotných žien s preeklampiou simuluje parametre krvi HELLP syndrómu (9).

### AML1-ETO

Fúzny gén *AML1-ETO* vzniká chromozomálnou translokáciou t(8;21)(q22;q22) a predstavuje jednu z najbežnejších cytogenetických abnormalít v AML, najmä v podtype M2. *AML1* funguje ako transkripčný faktor, ktorý aktivuje hematopoetické kontrolné gény a *ETO* sa naopak považuje za transkripčný korepresor (10). Tento typ translokácie nesie približne 10 % všetkých prípadov AML, zatiaľ čo v detstve je diagnostikovaných 10–15 %. Aj napriek priaznivej prognóze pacientov je päťročná

Obr. 1 Mutачné udalosti vedúce k vzniku preleukemických fúzných génov



prežitie iba 50 %. V rámci diagnostiky je táto translokácia vhodným markerom na detekciu leukémie. Terapia AML s translokáciou t(8;21) je v počiatkovom štádiu štandardne liečená antracyklínom a cytarabínom. V porovnaní s inými subtypmi je chemosenzitivita vyššia, čo môže byť zapríčinené aktiváciou kaskády p53, vedúcej v konečnom dôsledku k apoptóze bunky (11). Liečba môže byť pre zlepšenie výsledku doplnená o anti-CD33 protilátku gemtuzumab ozogamicín. Niektoré štúdie sa zameriavajú na degradáciu fúzneho génu na molekulárno-genetickej úrovni, a to vývojom modifikovaných molekúl schopných blokovat aktivitu abnormálneho génu (12).

### PML-RARA

Translokácia t(15;17)(q22;q21) je diagnostickým znakom akútnej promyelocytovej leukémie (APL) a vedie k fúzii génov *PML* a *RARA*. APL je podtriedou AML a podľa klasifikačného systému WHO je chromozomálna aberácia v 95 % prípadoch APL t(15;17)(q22;q21), ktorá zabraňuje správnej diferenciácii buniek (13). *PML* proteín dokáže vďaka svojmu zloženiu prechodne interagovať s viac ako 170 proteínmi, čím je zapojený v rôznych dráhach (regulujúcich genómovú instabilitu, apoptózu a senescenciu, samoobnovu kmeňových buniek či epigenetickú reguláciu a transkripciu hematopoetických kmeňových buniek). Väčšina týchto interakcií je sprostredkovaná jeho RBCC doménou, ktorou dokáže multimerizovať a vytvárať tzv. *PML* jadrové telieska, alebo inými, izoformovo špecifickými doménami (14–16). Izoformy proteínu *RARA*

Tab. 1 Najčastejšie vyskytujúce sa preleukemické fúzne gény u AML a ich charakteristika (22, 23, 25–30)

	translokácia	funkcia génov	funkcia fúzneho proteínu	výskyt
AML1-ETO	t(8;21)(q22;q22)	<b>AML1</b> – transkripčný faktor viažuci DNA, spolu s CBFβ tvorí CBF (z ang. core binding factor) <b>ETO</b> – transkripčný represor	onkogén špecifický pre konkrétny bunkový typ zvýšená samoobnova HPSC blokovaní diferenciácie buniek	~18 (30) % AML
PML-RARA	t(15;17)(q22;q21)	<b>RARA</b> – transkripčný faktor receptora alfa kys. retinovej, dôležitý pre správnu diferenciáciu bielych krviniek <b>PML</b> – tumor-supresor, kolokalizuje s mnohými proteínmi (p53, DAXX, CBP)	disrupcia <i>PML</i> teliesok ( <i>PML</i> proteín viazaný s inými proteínmi) dimerizácia s <i>PML</i> proteínom a jeho vyradenie z funkcie	~10 (90) % AML
MLL-AF8	t(9;11)(p22;q23)	<b>MLL</b> – viacero génov kódujúcich komplexný transkripčný faktor, regulácia <i>HOX</i> génov	mení myeloidné progenitorové bunky a suprimuje <i>HOX</i> gény	~11 (30) %

regulujú transkripciu v závislosti od prítomnosti ligandu. Bez potrebného ligandu interagujú s korepresorom, čím reprimujú transkripciu génov. Pomocou tohto mechanizmu proteínu možno rozlišovať medzi zdravými a abnormálnymi myeloidnými hematopoetickými bunkami (17). Prognóza pacientov je pri použití liečby ATRA (kyselina all-trans retinová, aktívny metabolit vitamínu A) a pri náležitej starostlivosti pomerne priaznivá. Liečba pomocou ATRA v kombinácii s ATO (oxid arzenitý) je vhodná pri počiatočných štádiách APL (18). Keďže gén *PML* má za normálnych okolností funkciu tumor supresora, vo fúzii s *RARA* je jeho funkcia blokována a bunka nemá kontrolovanú bunkovú smrť. ATRA je schopná degradovať fúzny gén *PML-RARA* a ATO podporuje nematurované leukocyty k samo deštrukcii. Liečba pomocou ATRA+ATO má oproti kombinácii ATRA+chemoterapia výrazne silnejšie a trvalejšie antileukemické účinky, pri vysoko rizikových pacientoch sa stále štandardne využíva kombinácia ATRA+chemoterapia (20, 21). Celkové prežitie pacientov dosahuje až 89 % (19).

## Fúzie génu MLL

Gén *MLL* je lokalizovaný na 11q23 a fúzuje s viac ako 60 rôznymi partnerskými chromozómami. Najbežnejšie translokácie v AML sú *MLL-AF9* t (9;11) a *MLL-AF6* t (6;11). Mutácie *MLL* vznikajú *de novo* a vedú u ľudí k vzniku AML (5–6 %) a ALL (5–10 %) (22). Prítomnosť prešmykov 11q23 je podstatne vyššia u pediatrickej ALL a dojčenskej AML. Asociácia medzi *MLL* translokáciami a jej dopadom na AML je oveľa komplikovanejšia ako u ALL. Uvádza sa, že najbežnejšia fúzia *MLL* v AML, *MLL-AF9*, je spojená s prechodnou až dobrou prognózou (23). Sľubnou cestou na liečbu AML indukovanvej *MLL* génom je inhibícia DOT1L (DOT1-podobná histón H3K79 metyltransferáza (24). Zhrnutie AML PFG a ich charakteristík je v Tabuľke 1.

## Výhody pupočníkovej krvi pre transplantáciu PFG+ detí

Pupočníková krv (UCB) predstavuje alternatívny zdroj, ktorý umožňuje spätnú analýzu prenatálneho potenciálneho PFG. Jednou z možností sú aj Guthrieho karty, ktoré ale zriedka obsahujú viac ako 10<sup>5</sup> buniek (31), preto je pri identifikácii detí s rizikom vzniku PFG+ leukémie vhodnejší skrining UCB. Všeobecne má UCB aj oproti kostnej dreni (BM) niekoľko výhod, medzi ktoré patrí bohatá a okamžitá dostupnosť, ľahký odber, darovanie bez rizika, znížené riziko infekcie prenášanej krvou a znížené riziko „graft-versus-host“ komplikácií. V porovnaní s dospelou BM sú bunky UCB menej zrelé, majú dlhšie teloméry a väčší proliferatívny potenciál. U pediatrickej ALL je transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (HSCT) bežná u detí s mimoriadne vysokými rizikovými vlastnosťami, napr. hypodiploidia, zlyhanie indukcie (32).

## LITERATURA

- Škorvaga M, Nikitina E, Kubes M et al. Incidence of Common Preleukemic Gene Fusions in Umbilical Cord Blood in Slovak Population. *PLoS ONE* 2014; 9(3).
- Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 639–649.
- Mori H, Colman SM, Xiao Z et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 8242–8247.
- Košík P, Škorvaga M, Belyaev I. Incidence of preleukemic fusion genes in healthy subjects. *Neoplasma* 2016; 63(5): 659–672.

Vďaka relatívne nízkej účinnosti chemoterapeutickej liečby detskej AML sa u detí v remisii bežne používa alogénna HSCT (33). Alogénna HSCT je navyše jedinou liečebnou metódou na terapiu zriedkavých detských leukémií, ako je chronická myeloidná leukémia, juvenilná myelomonocytová leukémia a myelodysplastické syndrómy (32). Autológna transplantácia UCB sa používa predovšetkým pri poraneniach mozgu (82 %) (34). Okrem toho sa jej prínosné terapeutické účinky prejavili najviac u detí s hemoglobínopatiami a dedičnými metabolickými chorobami, ako sú Hurlerov syndróm, Krabbeov syndróm a metachromatická leukodystrofia (35).

## Záver

Akútna myeloidná leukémia je charakterizovaná nekontrolovanou proliferáciou nediferencovaných blastov v periférnej krvi a kostnej dreni. Ak nie je včas diagnostikovaná, pacient umiera v priebehu niekoľkých týždňov až mesiacov. Inhibícia správnej tvorby krvných elementov je spôsobená génovými mutáciami, ktoré nastávajú **v génoch zodpovedných za reguláciu bunkového cyklu, rastu a delenia**. Leukemické bunky majú v svojej DNA špecifické miesta zlomu, vďaka ktorým sú leukemické klonov spoľahlivo detekovateľné. Protoonkogény často fúzujú so silnými promotormi, čo spôsobuje kaskádu udalostí vedúcich k tumorigenéze. Celosvetová incidencia tohto ochorenia je 2,5–4/100 000 ročne, a zvyšuje sa s pribúdajúcim vekom. Incidencia AML na Slovensku je približne 6–8 prípadov za rok. Pacienti pod 60 rokov dosahujú kompletnú remisiu v 60–80 %. Po dosiahnutí kompletnej remisie prežívajú dlhodobo 25–30 % pacientov. Prognóza AML je variabilná a závislá hlavne od molekulárno-genetických zmien. K nepriaznivým prognostickým faktorom patrí typ M0, M5 M6 a M6 AML, vyšší vek a celkový horší zdravotný stav, zlá reakcia na prvú indukciu, pridružená leukémia, či vysoká koncentrácia LDH. Terapie prebieha na špecializovaných pracoviskách, s cieľom maximálnej redukcie leukocytov, eradikácie leukemických klonov a obnovy hematopoézy. Pacienti mladší ako 60 rokov **sú liečení chemoterapiou podľa guidelineov, prípadne alogénnou transplantáciou kostnej drene**. V porozumení patobiológie AML sa postupne dosahujú veľké pokroky, najmä v oblasti molekulárnych technológií. Špecifikovali sa mutačné oblasti a ich úloha v leukemogénéze.

Preleukemické fúzne gény predstavujú spoľahlivý marker včasnej detekcie AML.

*Poďakovanie: Tento článok vznikol za podpory grantu SYNCYTÍN-1 ako nový marker preeklampsie, druhej najčastejšej príčiny úmrtia gravidných žien. MZSR (MZSR 2018/40-LKUK-14). Štúdium etiológie preeklampsie – druhej najčastejšej príčiny úmrtí gravidných žien. VEGA (1/0168/18).*

- Košík P, Škorvaga M, Durdík M et al. Low numbers of preleukemic fusion genes are frequently present in umbilical cord blood without affecting DNA damage response. *OncoTarget* 2017; 8: 35824–35834.
- Basecke J, Cepek L, Mannhalter C et al. Transcription of AML1/ETO in bone marrow and cord blood of individuals without acute myelogenous leukemia. *Blood* 2002; 100(6): 2267–2268.
- Song J, Mercer D, Hu X et al. Common leukemia- and lymphoma-associated genetic aberrations in healthy individuals. *J Mol Diagn* 2011; 13(2): 213–219.

8. Kosik P, Durdik M, Skorvaga M, Klimova D. Induction of AML Preleukemic Fusion Genes in HSPCs and DNA Damage Response in Preleukemic Fusion Gene Positive Samples. *Antioxidants* 2021; 10(3), 481.
9. Laguna-Olmos M et al. Leucemia mieloide aguda y pre-eclampsia coexistente. Algunas dificultades diagnósticas. A propósito de un caso. *Revista chilena de obstetricia y ginecologia* 2020; 85(2): 155–161.
10. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/AML1> [cit. 2021-02-18]
11. Krejci O, Wunderlich M, Geiger H. p53 signaling in response to increased DNA damage sensitizes AML1-ETO cells to stress-induced death. *Am. J. Hematol* 2008; 111(4), 2190–2199.
12. Oo Z M, Illendula A, Grembecka J. A tool compound targeting the core binding factor Runt domain to disrupt binding to CBF $\beta$  in leukemic cells. *Leukemia & lymphoma* 2018; 59(9), 2188–2200.
13. Zahedipour F, Ranjbaran R, Behzad A et al. Development of Flow Cytometry-Fluorescent In Situ Hybridization (Flow-FISH) Method for Detection of PML/RAR $\alpha$  Chromosomal Translocation in Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line. *Avicenna J. Med. Biotechnol* 2017; 9(2): 104–108.
14. Lallemand-Breitenbach, V. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(5).
15. Matt S, Hofmann T. G. Crosstalk between p53 modifiers at PML bodies. *Molecular & cellular oncology* 2018; 5(3).
16. Wang, G, Tian Y, Hu Q. PML/RAR $\alpha$  blocks the differentiation and promotes the proliferation of acute promyelocytic leukemia through activating MYB expression by transcriptional and epigenetic regulation mechanisms. *J. Cell. Biochem* 2019; 120(2): 1210–1220.
17. Zhu H H, Yang M C, Wang F. Identification of a novel NUP98–RARA fusion transcript as the 14<sup>th</sup> variant of acute promyelocytic leukemia. *Am. J. Hematol* 2020; 95(7): E184–E186.
18. Testi A M, Biondi A, Coco F L et al. Protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005; 106(2), 447–453.
19. Soignet S L, Maslak P, Wang Z et al. Complete Remission After Treatment of Acute Promyelocytic. *NEJM* 1998; 339: 1341–1348.
20. Burnett A K, Russell N H, Hills R K. Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015; 16(13): 1295–1305.
21. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute pro-

- myelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *Am. J. Clin. Oncol* 2017.
22. Bernard O, Berger R. Molecular basis of 11q23 rearrangements in hematopoietic malignant proliferations. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;13: 75–85.
23. Balgobind B V, Raimondi S C, Harbott J et al Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114(12), 2489–2496.
24. Kuntimaddi A, Achille N J, Thorpe J. Degree of recruitment of DOT1L to MLL-AF9 defines level of H3K79 di- and tri-methylation on target genes and transformation potential. *Cell Rep* 2015; 11: 808–820.
25. Rowley JD. The critical role of chromosome translocations in human leukemias. *Annu. Rev. Genet* 1998; 32(1), 495–519.
26. Tonks A, Tonks A J, Pearn L et al. Expression of AML1-ETO in human myelomonocytic cells selectively inhibits granulocytic differentiation and promotes their self-renewal. *Leukemia* 2004; 18(7): 1238–1245.
27. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RARA> [cit. 2021-02-18]
28. Nunes V S, Moretti N S. Nuclear subcompartments: an overview. *Cell biology international* 2016; 41: 2–7.
29. Wood A M, Garza-Gongora AG, Kosak A. A crowdsourced nucleus : understanding nuclear organization in terms of dynamically networked protein function, *BBA* 2014; ISSN 1874-9399.
30. Lang M, Jegou T, Chung I, Three-dimensional organization of promyelocytic leukemia nuclear bodies. *J. Cell. Sci* 2010; 123(3): 392–400.
31. Lausten-Thomsen U, Madsen HO, Vestergaard TR et al. Prevalence of t(12;21)[ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates. *Blood* 2011; 117: 186–189.
32. Wayne AS, Baird K, Egeler RM. Hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57: 1–25.
33. Oliansky DM, Rizzo JD, Aplan PD. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1–25.
34. Rosenthal J, Woolfrey AE, Pawlowska A et al. Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: an opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use. *Pediatr Blood Cancer* 2011.
35. Ballen K K, Verter F, Kurtzberg J. Umbilical cord blood donation: public or private? *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1271–1278.

## Rádi vám pomáhamo v on-line vzdelávaní

23

on-line kurzů a kongresů

160

přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



# Retrospektivní analýza výskytu plicní embolie v CT obraze u pacientů s pozitivní hodnotou D-dimerů

Vlastimil Válek jr., Vlastimil Válek, Michal Uher

Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN a LF MU Brno

**Cíl:** Analyzovat korelaci mezi hodnotami D-dimerů a pozitivním nálezem plicní embolie na CT-angiografii. Stanovení cut-off hodnoty D-dimerů, která by vedla ke snížení počtu vyšetření na CT-angiografii.

**Materiály a metody:** Do analýzy byli zařazeni pacienti, kteří měli v krevních testech prokázány pozitivní hodnoty D-dimerů a byly vyšetřeni na CT-angiografii z období prosinec 2019 až leden 2020. Analyzován byl vztah mezi hodnotou D-dimerů a nálezem plicní embolie na CT-angiografii. Do analýzy bylo zařazeno 91 konsekutivních pacientů (46 žen, 64,4 ± 18,8 let) vyšetřených od prosince 2019 do ledna 2020.

**Výsledky:** Průměrná hodnota D-dimerů u pacientů s prokázanou embolií na CT byla statisticky významně vyšší než u pacientů bez embolie (7,46 vs. 2,93 mg/l;  $p < 0,001$ ). Z celkového počtu pacientů vyšetřených na CT byla plicní embolie potvrzena u 21 (23 %). Neprokázali jsme statisticky významný rozdíl ve výskytu plicní embolie u jednoho z pohlaví (52 % ženy vs. 48 % muži;  $p = 1,000$ ), ani vztah věku a výskytu plicní embolie (64,2 vs. 64,5 let;  $p = 0,981$ ). Na základě ROC analýzy jsme stanovili vysokou pravděpodobnost negativní CT-angiografie při hodnotě D-dimerů do 1,7 mg/l (negativní prediktivní hodnota 95,7 %). Dále jsme stanovili hodnotu D-dimerů 3,5 mg/l, od níž je pravděpodobnost plicní embolie na CT vysoká (specifická 81,4 %).

**Závěr:** Na základě retrospektivní analýzy pacientů s naměřenými hodnotami D-dimerů a objektivizací nálezu plicní embolie na CT-angiografii jsme prokázali velmi nízkou pravděpodobnost plicní embolie při hodnotách D-dimerů do 1,7 mg/l. Zároveň jsme prokázali, že při hodnotách nad 3,5 mg/l je pravděpodobnost plicní embolie vysoká.

**Klíčová slova:** plicní embolie, D-dimery, CT-angiografie.

## Retrospective analysis of the incidence of pulmonary embolism in CT images in patients with a positive value of D-dimers

**Aim:** The analysis of the correlation between D-dimer and positive finding of pulmonary embolism on CT-angiography. Determination of the cut-off value of D-dimers, which would lead to a reduction in the number of examinations on CT-angiography.

**Materials and methods:** Patients who had positive D-dimer values in their blood tests and were examined using CT-angiography were included in the analysis. The relationship between the D-dimer value and the finding of pulmonary embolism on CT-angiography was analyzed. The analysis included 91 consecutive patients (46 women, 64,5 ± 18,8 years) examined from December 2019 to January 2020.

**Results:** The mean value of D-dimers in patients with proven pulmonary embolism on CT was statistically significantly higher than in patients without embolism (7,46 vs 2,93 mg/l;  $p < 0,001$ ). Of the total number of patients examined on CT, pulmonary embolism was confirmed in 21 (23 %). We did not show a statistically significant difference in the incidence of pulmonary embolism in one sex (52 % female vs 48 % male;  $p = 1,000$ ), nor the relationship between age and the incidence of pulmonary embolism (64,2 vs 64,5 years;  $p = 0,981$ ). Based on ROC analysis, we determined a high probability of negative CT-angiography at the value of D-dimers up to 1,7 mg/l (negative predictive value 95,7 %). We also determined the value of D-dimers 3,5 mg/l, from which the probability of pulmonary embolism on CT is high (specificity 81,4 %).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Vlastimil Válek, valek.vlastimil2@fnbrno.cz

Klinika radiologie a nukleární medicíny, FN Brno a LF MU

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e5): e13–e16

Článek přijat redakcí: 13. 10. 2021

Článek přijat po recenzích k publikaci: 8. 8. 2021

**Conclusion:** Based on a retrospective analysis of patients with measured values of D-dimers and objectification of the finding of pulmonary embolism on CT-angiography, we demonstrated a very low probability of pulmonary embolism at D-dimer values up to 1,7 mg/l. We also showed that at values above 3,5 mg/l, the probability of pulmonary embolism is high.

**Key words:** pulmonary embolism, D-dimer, CT-angiography.

## Úvod

Plicní embolie patří mezi tromboembolické nemoci (1), které jsou jedním z nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění (2). Dvě nejzávažnější formy tohoto onemocnění jsou hluboká žilní trombóza a plicní embolie (PE), která je častým důsledkem trombózy hlubokých žil dolních končetin (3). Při plicní embolii dochází k obstrukci kmene plicní tepny nebo jejích periferních větví z žilního systému (zdrojem jsou nejčastěji hluboké žíly dolních končetin) nebo z pravého srdce. Tento akutní stav významně ohrožuje pacienta na životě, a proto je jeho včasná a správná diagnostika důležitá (4).

Klinické známky tohoto onemocnění jsou velmi nespecifické (5), a proto se k přesnější diagnostice využívá několik pomocných metod (6). Tou nejčastější je angiografické vyšetření výpočetní tomografií (CT angiografie) (4). Tímto vyšetřením diagnostikujeme rozsah embolizace, což je prognosticky významné (7). Dual-energy CT s aplikací perfuzních iodových map přesnost vyšetření zvyšuje (8). Zásadním laboratorním vyšetřením, které nás může posunout v diagnostické rozvaze, je vyšetření D-dimerů (9). D-dimery jsou degradační produkt fibrinu, a uvolňují se při tromboembolických příhodách (10). Protože nemá hodnota D-dimerů pro diagnostiku PE vysokou specifitu, je vhodná jejich kombinace s dalšími diagnostickými metodami (4, 5). Rovněž existuje několik skórovacích systémů, které nám pomohou zhodnotit riziko PE u pacienta. Mezi ně patří především Wellsova hodnotící kritéria, Caprinioho či Geneva skóre (11).

Při diagnostice PE je zobrazovací metodou volby CT angiografie. Jejich výhodou je dostupnost, vysoká senzitivita i specifita. Můžeme přitom zobrazit jinou příčinu pacientových obtíží – muskuloskeletální poranění, pneumonii či onemocnění koronárních arterií (12). Kontraindikace k vyšetření souvisí s kontraindikacemi pro podání jodové kontrastní látky (13).

Rizika CT angiografie souvisejí jednak s podáním kontrastní látky. Do této skupiny patří především anafylaktoidní reakce. Její četnost je udávána mezi 0,2–0,7%. Dalším faktorem je ionizující záření, které zvyšuje riziko karcinomu v pozdějším věku. Toto riziko je vyšší pro ženy, konkrétně pak riziko vzniku karcinomu prsu, protože mléčná žláza patří mezi nejvíce radiosenzitivní orgány. Rovněž bylo prokázáno, že riziko vzniku karcinomu během života v důsledku ozáření při CT vyšetření je vyšší v mladším věku. Riziko rakoviny je udáváno jako přibližně jeden případ na 1 000 CT angiografií hrudníku (12, 14).

Ačkoliv je CT angiografie dostupná a velmi přesná diagnostická metoda k vyloučení PE, v celé řadě institucí se jako první volba u oběhově stabilních pacientů (po klinickém vyšetření) využívá laboratorní vyšetření D-dimerů (15). Díky vysoké senzitivitě je lze využít k dalšímu směřování diagnostické rozvahy i přes nízkou specifitu. V naší nemocnici jsou hodnoty pod 0,5 mg/l považovány za normální. V případě vyšších hodnot a podezření na plicní embolii s ohledem na kliniku je další volbou CT

angiografie. Zvýšené hodnoty však mohou být i u pacientů po operaci, nemocných s maligním onemocněním, infarktem myokardu, renální nedostatečností, jaterní cirhózou, nebo u pacientů v septickém stavu (16, 17). Protože u starších pacientů se specifita vyšetření D-dimerů snižuje, byla stanovena tzv. hraniční hodnota D-dimerů adjustovaná na věk (věk  $\times$  0,01 mg/l). Tato hodnota se používá u pacientů starších 50 let a měla by napomoci k vyloučení PE v této věkové skupině. Další variantou je kombinace hodnoty D-dimerů a klinické pravděpodobnosti vycházející z Wellsova skóre podle modelu YEARS.

Na základě doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2019 by na prvním místě v diagnostickém algoritmu PE mělo být klinické vyšetření a stanovení pravděpodobnosti PE pomocí skórovacích systémů. Na základě výsledků těchto vyšetření následuje stanovení hodnoty D-dimerů (při nízké nebo střední klinické pravděpodobnosti), respektive okamžité provedení CT angiografie (při vysoké klinické pravděpodobnosti). Při pozitivní hodnotě D-dimerů následuje CT angiografie (18).

V naší instituci je CT angiografie k vyloučení PE provedena při pozitivní hodnotě D-dimerů a klinickém podezření indikujícího lékaře na plicní embolii. Standardně však není stanovován stupeň pravděpodobnosti na základě některého ze skórovacích systémů. Primárním cílem naší studie bylo analyzovat korelaci mezi pozitivními hodnotami D-dimerů a nálezem PE na CT angiografii. Sekundárním cílem bylo určení hraniční hodnoty D-dimerů (pokud taková je), od které je počet pozitivních nálezů na CT statisticky významně vyšší.

## Materiály a metody

V retrospektivní studii jsme hodnotili 91 konsekutivních pacientů vyšetřených na našem pracovišti pro podezření na plicní embolii mezi prosincem 2019 a lednem 2020.

Vstupními kritérii bylo podezření na plicní embolii na základě klinického vyšetření a hodnoty D-dimerů nad 0,5 mg/l.

Vylučovacími kritérii bylo vyšetření na CT bez informace o provedeném vyšetření krve ke stanovení D-dimerů na žádance nebo v nemocničním informačním systému.

Pacienti byli indikováni k vyšetření CT angiografií z urgentního příjmu nebo z oddělení během hospitalizace na základě hodnoty D-dimerů vyšší než 0,5 mg/l. Vyšetření bylo provedeno za použití standardizovaného protokolu. Směr skenování byl zvolen kraniokaudálně při rozsahu skenování od horní hrudní apertury po bránici. Skenovací parametry byly: 100 kV (u pacientů nad 90 kg 120 kV), 200 mAs (u pacientů nad 90 kg 100 mAs), tloušťka řežů 0,9 mm, kolimace 64  $\times$  0,625 mm, pitch faktor 0,891, inkrement 0,45. Bylo aplikováno 60 ml jodové kontrastní látky rychlostí 4,5 ml/s.

Při hodnocení byl použit standardizovaný popis se zaměřením na sycení arteria pulmonalis, jejích segmentárních a subsegmentárních větví a případné defekty v kontrastní náplni. Dále byla popsána šíře

truncus pulmonalis a srdečních komor. Rovněž byly zmíněny případné patologické změny plic, pohrudničních dutin a mediastina.

Vyšetření krve ke zhodnocení hladiny D-dimerů proběhlo v laboratoři FN Brno Bohunice. V naší laboratoři je hraniční hodnota positivity D-dimerů 0,5 mg/l.

Sumarizace kategoriálních proměnných byla provedena pomocí absolutních a relativních četností. Testování statistické významnosti rozdílů v základních charakteristikách mezi skupinami bylo vyhodnoceno pomocí Mannova-Whitneyho testu (spojité proměnné) a Fisherova exaktního testu (kategoriální proměnné). Pro vyhodnocení koncentrace D-dimerů jakožto diagnostického kritéria byl vypočítán poměr šancí (OR) pomocí logistické regrese a hodnota plochy pod křivkou (AUC) s použitím ROC analýzy.

## Výsledky

V naší studii bylo na základě pozitivní hodnoty D-dimerů (větší než 0,5 mg/l) vyšetřeno na CT angiografii k vyloučení PE 46 žen a 45 mužů s průměrným věkem 64,4 ( $\pm$  18,8) let. Z těchto 91 osob byla u 21 (23,1 %) diagnostikována na CT (které bylo zvoleno jako zlatý standard) PE. Tato byla u 11 pacientů (52,4 %) centrální a u 10 (47,6 %) periferní. Nezaznamenali jsme statisticky významný rozdíl ve výskytu PE u jednoho z pohlaví – z celkových 21 pacientů s plicní embolií bylo 11 (52,4 %) žen a 10 (47,6 %) mužů, ze 70 pacientů bez PE byla polovina muži a polovina ženy ( $p = 1,000$ ). Rovněž jsme neprokázali statisticky významný rozdíl ve věku pacientů bez PE 64,5  $\pm$  18,5 let a s PE 64,2  $\pm$  20,3 let ( $p = 0,981$ ).

Z celkového počtu 70 pacientů, u kterých na CT nebyla prokázána PE, bylo nakonec 29 (41,4 %) propuštěno domů. U 18 (25,7 %) pacientů bez průkazu PE byl na CT vedlejší nález vysvětlující jejich potíže (8x obraz incipientní infiltrace až rozvinuté pneumonie, 3x obraz tumorózní infiltrace, 3x změny související s CHOPN, 5x jiné – srdeční selhání, výpotek, plicní fibróza atd.).

Průměrná hodnota D-dimerů byla naměřena 3,98  $\pm$  5,33 mg/l, při statisticky významném rozdílu mezi pacienty bez PE 2,93  $\pm$  4,40 mg/l a s plicní embolií 7,46  $\pm$  6,67 mg/l ( $p < 0,001$ ). Se stoupající hodnotou D-dimerů se rovněž zvyšuje pravděpodobnost PE (OR = 1,147 při  $p = 0,002$ , AUC = 0,802 při  $p < 0,001$ ). Na základě ROC analýzy se nám podařilo definovat dvě diagnostické cut-off hodnoty. U většiny pacientů s plicní embolií byla hodnota D-dimerů větší než 1,7 mg/l (senzitivita 90,5 %, specifická 62,9 %, pozitivní prediktivní hodnota 42,2 %, negativní prediktivní hodnota 95,7 %). Při této hodnotě by CT bylo provedeno u 45 pacientů, z nichž by bylo 26 vyšetření negativních (57,8 %). Tento počet se ještě sníží při druhé stanovené cut-off hodnotě 3,5 mg/l (senzitivita 61,9 %, specifická 81,4 %, pozitivní prediktivní hodnota 50,0 %, negativní prediktivní hodnota 87,7 %). Pokud bychom u pacientů nad 50 let brali jako hraniční hodnotu D-dimerů adjustovanou na věk, počet CT vyšetření by se snížil o 8 (9,9 %).

## Diskuze

CT angiografie zůstává v současné době metodou volby v diagnostice PE. Měla by však být indikována s rozvahou a ohledem na věk pacienta, anamnézu a klinický obraz (12).

V naší studii bylo velké množství negativních CT-angiografií u pacientů s podezřením na PE a hodnotou D-dimerů nad 0,5 mg/l. Abychom tento počet snížili, nabízí se dvě možnosti. Jednou z nich je stanovení vyšší hraniční hodnoty D-dimerů, nebo lepší využití testů klinické pravděpodobnosti (19).

Jako vhodné se jeví rozdělení pacientů do skupin podle rizika PE, které vychází ze základních klinických parametrů a pacientovy anamnézy. Vhodné je rovněž rozdělení podle věku. Podle rizika pacienta je možné provést CT-angiografii rovnou (vysoké riziko, tj. oběhově nestabilní pacient), nebo na základě hodnoty D-dimerů (nízké, střední riziko) (18).

V našem souboru jsme neprokázali statisticky významný rozdíl ve výskytu PE ve vztahu k pohlaví či věku ( $p = 1,000$ , respektive 0,981). Z celkového počtu 91 pacientů, kteří byli na CT angiografii vyšetřeni pro podezření na plicní embolii, byla prokázána u 21 (23,1 %). Ve skupině pacientů bez PE bylo po negativním CT, 29 (41,4 %) propuštěno domů bez stanovení jiné diagnózy. Ve skupině pacientů bez průkazu plicní embolie byla na našem pracovišti došetřována hluboká žilní trombóza pomocí ultrasonografie u 5 (7 %) pacientů. U žádného z nich nebyla prokázána.

Nabízí se otázka, zda je možné nějakým způsobem zlepšit triáž pacientů s podezřením na plicní embolii. Další otázkou je existence jiných diagnostických kritérií, které umožňují lepší predikci tohoto onemocnění. Podle doporučení Evropské kardiologické společnosti je vhodné stanovení klinické pravděpodobnosti PE za použití revidovaného ženevského skóre. U pacientů s vysokou klinickou pravděpodobností dle ženevského skóre je vhodné provedení CT angiografie bez vyšetření hladiny D-dimerů. U skupiny s nízkou nebo střední klinickou pravděpodobností je doporučeno indikovat CT-angiografii až na základě výsledku vyšetření D-dimerů, případně hodnoty D-dimerů adjustovaných na věk (18). Vhodná je kombinace široké škály klinicky hodnotitelných faktorů v kombinaci s hladinou D-dimerů, na základě které je indikována CT-angiografie (20).

Vyšetření hladiny D-dimerů je v dnešní době rutinním testem, který má nízkou specifitu (5). Jejich hladina je často zvýšena zejména u starších a polymorbidních pacientů z jiného důvodu než PE (nádorové onemocnění, pooperační stav, zánět, trauma, jaterní onemocnění a další) (21). V našem souboru jsme prokázali vyšší průměrnou hodnotu D-dimerů u pacientů s plicní embolií. Rovněž jsme prokázali vzrůstající riziko přítomnosti PE s rostoucí hodnotou D-dimerů. Na základě statistického vyhodnocení dat jsme stanovili dvě cut-off hodnoty. Při hodnotě pod 1,7 mg/l je riziko výskytu PE 4,3 % a většina pacientů s plicní embolií měla naměřené hodnoty vyšší. Při hodnotě nad 3,5 mg/l je PE prokázána na CT angiografii v polovině případů.

Použitím hraniční hodnoty D-dimerů adjustované na věk u pacientů nad 50 let bychom zachytili stejný počet plicních embolií jako při hraniční hodnotě 0,5 mg/l. Celkový počet vyšetření na CT by poklesl jen o 8 (9,9 %). Při použití naší stanovené hodnoty 1,7 mg/l by se počet vyšetření na CT snížil o 46 (50,5 %). Na druhou stranu bychom zachytili jen 19 pacientů s plicní embolií (90,5 %). Je zajímavé, že oba tyto falešně negativní pacienti jsou mladí (méně než 30 let). Jak jsme zmiňovali, ke zvýšené hladině D-dimerů může přispívat celá řada dalších komorbidit (maligní onemocnění, renální nedostatečnost atd.) (17). Jedním z vy-

světlení hodnoty D-dimerů pod 1,7 mg/l u těchto pacientů by mohla být nepřítomnost komorbidit v mladém věku. Toto by ale bylo třeba ověřit v další studii.

Srovnání rizik vyplývajících z CT angiografie a z nezachycení PE při nastavení vyšší cut-off hodnoty D-dimerů je obtížné, vzhledem k tomu, že obě jsou ovlivněny různými faktory. Snížení rizik vyplývajících z CT angiografie má význam především u mladších osob. Využití naší stanovené hodnoty D-dimerů 1,7 mg/l by vedlo ke snížení počtu vyšetření na CT angiografii, při zachování zachytu 90,5 % plicních embolií. Vzhledem k malému vzorku a retrospektivnímu charakteru naší studie nelze prokázat, že benefit nižšího počtu vyšetření na CT vyváží rizika vyplývající z nediodagnostikované PE. Toto by bylo třeba ověřit v další prospektivní studii, pracující s větším vzorkem pacientů a analyzující více faktorů. Druhou variantou je využití hodnoty D-dimerů adjustovaných na věk. U ní jsme však prokázali jen minimální pokles počtu vyšetření na CT. Limitací naší studie je vyhodnocování pouze pacientů s hodnotou D-dimerů nad 0,5 mg/l – tedy hodnocenou jako pozitivní. Není jasné, zda a případně v kolika případech se vyskytla PE na CT u pacientů s nižšími hodnotami. Do studie rovněž nebyli zařazeni pacienti s náhodným nálezem PE na CT. Další limitací je nemožnost srovnání výsledků CT angiografie a klinického vyšetření s využitím některého ze skórovacích systémů (např. Wellsovo skóre nebo revidované ženevské skóre). Jejich hodnoty nejsou v našem nemocničním informačním systému zaznamenány a nedají se tudíž

validně zhodnotit. Tento fakt souvisí mimo jiné i s retrospektivním charakterem studie, což je další limitací. Korelaci CT angiografie a výsledků skórovacích systémů by bylo vhodné ověřit v další studii s přihlédnutím ke dvěma stanoveným hodnotám D-dimerů z této studie. Limitací je rovněž malý soubor pacientů.

## Závěr

Plicní embolie patří mezi nejčastější kardiovaskulární onemocnění. Pokud není včas a adekvátně řešena, může být příčinou smrti. V diagnostice plicní embolie nám poslouží mimo jiné stanovení hodnoty D-dimerů nebo CT-angiografie, která je metodou volby.

Na základě našich zkušeností jsme prokázali, že pacienti s nálezem plicní embolie na CT angiografii mají pozitivní hodnotu D-dimerů a že průměrná hodnota je větší než u pacientů bez plicní embolie. Dále jsme prokázali, že posunutím hraniční hodnoty D-dimerů pro provedení CT angiografie na 1,7 mg/l lze snížit počet vyšetření na CT o polovinu (a zvýšit tak podíl pozitivních případů), při zachování vysoké senzitivity. Z našich výsledků vyplývá, že cut-off hodnota 0,5 mg/l není pro diagnostiku PE optimální a bylo by vhodné ji modifikovat. Její náhradu máme stanovenou hodnotou 1,7 mg/l vzhledem k výše zmíněným limitacím studie však doporučit nelze.

Další variantou k dosažení lepší korelace mezi hodnotou D-dimerů a CT angiografií by mohla být kombinace hodnocení klinické pravděpodobnosti podle skórovacích systémů s vyšetřením D-dimerů.

## LITERATURA

- Musil D. Rizika a prevence tromboembolické choroby. *Vnitr Lek.* 2009; 11(12): e544–e548. Dostupné z WWW: <<https://www.internimediceina.cz/pdfs/int/2009/12/04.pdf>>.
- Záňová M, Monhart Z. Regionální registr plicní embolie. *Vnitr Lek.* 2015; 61(12): e1010–e1014. Dostupné z WWW: <<https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2015/12/06.pdf>>.
- What is Venous Thromboembolism (VTE)? [www.heart.org](http://www.heart.org). [cit. 2020-07-13]. Dostupné z WWW: <<https://www.heart.org/en/health-topics/venous-thromboembolism/what-is-venous-thromboembolism-vte>>
- Gao H, Liu H, Li Y. Value of D-dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: An analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography. *Exp Ther Med.* 2018; 16(2): e1554–e1560. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3892/etm.2018.6314>>.
- Hajšadeghi S, Kerman SR, Khojandi M et al. Accuracy of D-dimer:fibrinogen ratio to diagnose pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units. *Cardiovasc J Afr.* 2012; 23(8): e446–e450. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.5830/CVJA-2012-041>>.
- Daruřová S, Stančík M, Galajda P et al. Význam hodnotenia EKG v diagnostike pľúcnej embólie. *Vnitr Lek.* 2013; 59(11): e1017–e1021. Dostupné z WWW: <<https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2013/11/12.pdf>>.
- Alonso Martinez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbieta Echezarreta MA et al. Central Versus Peripheral Pulmonary Embolism: Analysis of the Impact on the Physiological Parameters and Long-term Survival. *N Am J Med Sci.* 2016; 8(3): e134–e142. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.4103/1947-2714.179128>>.
- Grob D, Smit E, Prince J et al. Iodine Maps from Subtraction CT or Dual-Energy CT to Detect Pulmonary Emboli with CT Angiography: A Multiple-Observer Study. *Radiology.* 2019; 292(1): e197–e205. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1148/radiol.2019182666>>.
- Alhassan S, Bihler E, Patel K et al. Assessment of the current D-dimer cutoff point in pulmonary embolism workup at a single institution: Retrospective study. *J Postgrad Med.* 2018; 64(3): e150–e154. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_217\\_17](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_217_17)>.
- Widimský J. Diagnostika a léčba akutní plicní embolie v roce 2010. *Vnitr Lek.* 2011; 57(1): e15–e21. Dostupné z WWW: <<https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2011/01/01.pdf>>.
- Hlášenský J, Mihalová Z, Špinar J. Skórovací systémy u tromboembolické nemoci. *Kardiolog Rev Int Med.* 2015; 17(2): e126–e130. Dostupné z WWW: <<https://www.kardiologic-karevue.cz/casopisy/kardiologiccka-revue/2015-2/skorovaci-systemy-u-tromboembolicke-nemoci-52101>>.
- Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR et al. Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018; 8(3): e225–e243. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.21037/cdt.2017.12.01>>.
- Murphy A. CT angiography of the chest (technique) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [cit. 2020-07-18]. Dostupné z WWW: <<https://radiopaedia.org/articles/ct-angiography-of-the-chest-technique>>.
- Alkhorayef M, Babikir E, Alrushoud A et al. Patient radiation biological risk in computed tomography angiography procedure. *Saudi J Biol Sci.* 2017; 24(2): e235–e240. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.01.011>>.
- Stuppner S, Ruiu A. Correlation of acute pulmonary embolism with D-dimer levels and the diameter of the pulmonary trunk in thoracic multislice computed tomography. A single-centre retrospective analysis of 100 patients. *Pol J Radiol.* 2019; 84: e347–e352. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.5114/pjr.2019.88330>>.
- Altmann MM, Wrede CE, Peetz D et al. Age-Dependent D-dimer Cut-off to Avoid Unnecessary CT-Exams for Ruling-out Pulmonary Embolism. *Rofo.* 2015; 187(9): e795–e800. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1055/s-0035-1553428>>.
- Palacká P, Hirmerová J. Dva pohľady na venózný tromboembolizmus u onkologických pacientov. *Vnitr Lek.* 2017; 63(6): e431–e440. Dostupné z WWW: <<https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2017/06/12.pdf>>.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020; 41(4): e543–e603. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>>.
- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(8): e976–e990. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.061>>.
- Kearon C, de Wit K, Parpia S et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism with d-Dimer Adjusted to Clinical Probability. *N Engl J Med.* 2019; 381(22): e2125–e2134. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909159>>.
- D-Dimer: Reference Range, Interpretation, Collection and Panels. *MedScape.* [cit. 2020-09-12]. Dostupné z WWW: <<https://emedicine.medscape.com/article/2085111-overview#a2>>.

# Věnujeme medikaci seniorů dostatečnou péči?

## (Případ Domova Vlčí mák ÚVN Praha)

Veronika Krejčí<sup>1</sup>, Irena Murínová<sup>1,2</sup>, Jana Mohoutová<sup>1</sup>, Petra Staňková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddělení klinické farmacie, Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

<sup>2</sup>Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

**Cíl:** Komplexní zhodnocení medikací z pohledu klinického farmaceuta u klientů sociálně pobytového zařízení Domov Vlčí mák (DVM) s ohledem na zvláštnosti farmakoterapie ve stáří. Na základě vyhodnocení získaných dat dále odhalit případné lékové problémy a navrhnout konkrétní řešení jak na individuální, tak na systémové úrovni.

**Soubor klientů a metoda:** Medikace byla zhodnocena u 74 klientů DVM. Sledovaný soubor tvořilo 45 žen (61 %) a 29 mužů (39 %) průměrného věku 90 let. Projekt se uskutečnil v období od dubna do června 2020. Určení míry rizikovitosti medikace bylo provedeno v souladu s metodikou a koncepcí klinickofarmaceutické péče v ČR vypracované Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP. U všech klientů byla medikace zároveň posuzována i z hlediska rizika pádu.

**Výsledky:** Klientů ve stupni rizika 3 bylo celkem 62 (84 %), ve stupni 2 celkem 4 (5 %) a s nízkým stupněm 1 celkem 8 (11 %). Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie bylo provedeno celkem u 67 klientů formou farmakoterapeutického doporučení. Celkem bylo odhaleno 170 lékových problémů, u kterých byla provedena farmakoterapeutická intervence. Nejčastěji se doporučení týkala nasazení chybějícího léčiva do medikace z hlediska účelné terapie (42 % případů), ve 33 % bylo doporučeno vysazení léčiva převážně z důvodu rizika nežádoucího účinku, chybějící indikace nebo zbytnosti léčiva. Neadekvátnost dávky byla shledána v 15 % případů, nejčastěji byla doporučována redukce dávky na tzv. „seniorskou“. V 6 % případů bylo vhodné doplnit laboratorní vyšetření (např. stanovení renálních parametrů) a ve 4 % případů byla doporučena změna času podání léčiva.

**Závěr:** Řešené lékové problémy nepředstavovaly zásadní pochybení, která by mohla ohrozit klienty kvalitou či bezpečností poskytované péče. Jedním z důvodů pozitivních výstupů je fungující multidisciplinární spolupráce v tomto zařízení.

**Klíčová slova:** klinický farmaceut, lékové problémy, multidisciplinární spolupráce, polyfarmakoterapie, senior.

## Do we care enough about the medication in the elderly?

### (Case of the geriatric care facility at Military University Hospital Prague)

**Objective:** The aim of this paper is a complex evaluation of client's medication in the geriatric care facility Domov Vlčí mák (DVM) with regard to the most common drug related risk factors in elderly. The paper shows ways of identification, resolution and prevention of drug related problems from the perspective of a clinical pharmacist.

**Methods:** The medication was evaluated in 74 DVM clients. The sample consisted of 45 women (61 %) and 29 men (39 %) with an average age of 90 years. The project took place in the period from April to June 2020. Patient's pharmacotherapy was graded as low, medium or high risk in accordance with the methodology and concept of clinical pharmaceutical care in the Czech Republic developed by the Czech Professional Society of Clinical Pharmacy ČLS JEP. For all clients, medication was also assessed in terms of the risk of falls.

**Results:** There was a total of 62 (84 %) high, 4 (5 %) medium and 8 (11 %) low risk clients. A plan for medication adjustments was proposed for a total of 67 clients in the form of pharmacotherapeutic recommendations. A total of 170 drug related problems was identified and pharmacotherapeutic intervention was performed. The most common problem (in 42 % of cases) was a missing drug in terms of effective therapy. Medication discontinuation was recommended in 33 % of cases, mainly due

to the risk of side effects, missing indications or drug necessity. Inadequate dosing was found in 15 % of cases, usually it was recommended to reduce the dose to the so-called "senior dose". In 6 % of cases laboratory testing was indicated and in 4 % of cases timing of the drug administration was changed.

**Conclusion:** Identified drug related problems did not represent major errors that could endanger the quality or safety of the healthcare provided. One of the reasons for the good outcome is an established multidisciplinary cooperation in this facility.

**Key words:** clinical pharmacist, drug related problems, elderly, multidisciplinary cooperation, polypharmacy.

## Úvod

V současné době vzrůstá význam geriatrických aspektů účelné farmakoterapie. V obecném přístupu k seniorské tematice došlo pod tlakem demografických změn a v souvislosti se setrvalým zlepšováním zdravotního a funkčního stavu nově stárnoucích lidí k významnému posunu. Zvýrazňuje se heterogenita kalendářního stáří a přistoupilo se také k oddělení „zdravého, aktivního a úspěšného stáří“ od „stáří vetchého“, obvykle multimorbidního a funkčně závislého. V medicínské praxi se tak do značné míry oddělila oborová problematika „zdatného seniora“ jako „staršího dospělého“ od problematiky geriatrické křehkosti (frailty) (1). Pro účely tohoto článku bude seniorem myšlen křehký geriatrický pacient na nízké úrovni potenciálu zdraví (zdatnosti, odolnosti, adaptability), v režimu omezené soběstačnosti na zdravotně sociálním pomezí.

Mezi zvláštnosti farmakoterapie ve stáří patří především:

- polymorbidita a s ní související polyfarmakoterapie a lékové interakce,
- významné změny farmakokinetiky a farmakodynamiky léků,
- velmi časté či specificky modifikované nežádoucí účinky léků, na které by se obligátně mělo pomýšlet, které by měly být monitorovány a kterým by se mělo předcházet,
- identifikování léků obecně nevhodných u křehkých geriatrických pacientů, která by neměla být vůbec podávána, kromě zvláště odůvodněných případů.

Z běžných léků se závažné nežádoucí účinky často vyskytují např. u neuroleptik, benzodiazepinů a hypnotik (útlum, pády, zmatenost), u nesteroidních antirevmatik (krvácení do trávicího traktu, zmatenost), anticholinergních léků (deliria, poruchy paměti), anti-hypertenziv (nestabilita, pády). Komplexní negativní účinek vykazují diuretika (instabilita, pády, inkontinence, dehydratace, poruchy vnitřního prostředí). Je nutné zdůraznit, že nejde o vyřazení těchto nesporně účinných farmak z léčení křehkých seniorů, ale o pečlivé zvažování indikace, dávky a doby podávání s aktivním monitorováním nežádoucích účinků (2).

Farmakoterapie u seniorů se liší i kvalitativně. Často převládá léčba symptomů, ne příčiny. Zvláště důležitá je ve stáří individualizace léčby a schopnost posoudit pacienta jako celek, určit jeho priority a perspektivu. Geriatrickí pacienti jsou často léčení nevhodně – nevhodnými léky, v nevhodných dávkách i kombinacích. Nebezpečný je i schematicismus při aplikování guidelines pro léčbu jednotlivých chorob na multimorbidní křehké geriatrické pacienty, s nimiž většina velkých klinických studií, vytvářejících „evidence-based medicine“, vůbec nepracuje.

Farmakoterapie křehkých seniorů by měla být jednoduchá, individuální a účelná. Hodnocení optimálnosti preskripce ve smyslu racionální indikace, prevence duplicity, dávkování, počtu a kompatibility léků je obecný požadavek na léčbu pacientů každého věku. Ve stáří nabývá zvláštního významu vzhledem k polypragmazi.

Práce, které v poslední době hodnotily kvalitu a úroveň farmakoterapie u klientů domovů pro seniory v ČR, přinesly varující výsledky. Jedna studie, zaměřená na farmakoterapii v domovech pro seniory v oblasti Prahy a Středočeského kraje, potvrdila vysoký výskyt léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a rovněž vysoký výskyt potenciálních lékových interakcí (3). Další studie se zabývala mapováním problematiky farmakoterapie v domovech pro seniory v různých regionech ČR (4). Z výsledků vyplynulo, že problémem farmakoterapie v ústavní péči je mj. polypragmazi, podávání neadekvátních dávek léčiv nebo naopak chybění léčiv, která jsou při dané diagnóze jasně indikovaná a pro prognózu pacienta zásadní. Další studie, která hodnotila farmakoterapie u klientů náhodně zvolených domovů důchodců v Brně, došla k závěru, že největším problémem je polypragmazi, která byla nalezena u 92 % klientů (5).

Bylo tak vhodné zmapovat reálnou situaci v užívání léků i v našem zařízení Domov Vlčí mák (DVM) (6).

DVM je sociální pobytové zařízení, které je součástí Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha a nachází se v jejím areálu. Zahrnuje 2 typy sociálních pobytových služeb: Domov se zvláštním režimem, ve kterém jsou klienti nad 65 let s diagnózou demence, a Domov pro seniory, ve kterém jsou klienti se sníženou soběstačností. Pravidelné lékařské vyšetření je prováděno obvykle jednou měsíčně, případně častěji, vyžaduje-li to klinický stav klientů. Léky, pokud jsou indikovány ošetřujícím lékařem, jsou podávány v rámci poskytované zdravotní péče zdravotnickým personálem.

## Soubor klientů a metodika

Projekt se uskutečnil v období od dubna do června 2020, kdy byla komplexně zhodnocena medikace u jednotlivých klientů s ohledem na jejich aktuální zdravotní stav. Lékaři a střední zdravotnický personál byli s projektem předem seznámeni a uvítali ho.

Úskalím při realizaci projektu byla mimořádná epidemiologická situace (covid-19), během které byl omezen přístup na oddělení a kontakt s klienty DVM. Z tohoto důvodu byla převážná většina dat čerpána z nemocničního informačního systému (NIS).

Komplexní zhodnocení rizikovosti medikace proběhlo celkem u 74 klientů sociálního zařízení DVM, jednalo se o všechny klienty, nebyla použita žádná vylučovací kritéria, z toho bylo 30 klientů Domova

**Tab. 1.** Rozložení souboru klientů se zastoupením mužů a žen v jednotlivých věkových skupinách

Věková skupina	Celý soubor (N = 74)		Muži (N = 29)		Ženy (N = 45)	
	Počet	%	Počet	%	Počet	%
65–74 let	4	5,4	4	13,8	0	0
75–84 let	9	12,2	6	20,7	3	6,7
≥ 85 let	61	82,4	19	65,5	42	93,3

se zvláštním režimem a 44 klientů Domova pro seniory. Sledovaný soubor tvořilo 45 žen (61 %) a 29 mužů (39 %) průměrného věku 90 let (viz Tab. 1).

Určení míry rizikivosti medikace klientů DVM bylo provedeno v souladu s metodikou a koncepcí klinickofarmaceutické péče v ČR vypracované Českou odbornou společností klinické farmacie ČLS JEP (7,8) s cílem eliminace nedostatků v chronické medikaci, a dále s cílem identifikace rizikových faktorů, které mohou být příčinou současných lékových problémů. U všech klientů byla medikace zároveň posuzována i z hlediska rizika pádu.

Míra rizikivosti klientů byla stanovená na stupnici 1 až 3 podle následujících kritérií (9):

- **stupeň rizikivosti 1** – klienti v nízkém riziku výskytu lékového problému, kteří neměli identifikován žádný z rizikových faktorů ani žádné z rizikových léčiv a zhodnocená aktuální medikace nevyžadovala stanovení plánu racionalizace farmakoterapie klinickým farmaceutem,
- **stupeň rizikivosti 2** – klienti ve středním riziku výskytu lékového problému, u kterých byl identifikován jeden nebo více rizikových faktorů či rizikových léčiv, ale z kontextu dokumentace jasně vyplynulo, že aktuální medikace nevyžaduje změny vzhledem ke stavu klienta,
- **stupeň rizikivosti 3** – znamená vysoké riziko výskytu lékového problému, u klienta byl identifikován jeden nebo více rizikových faktorů nebo léčiv a/nebo zhodnocená aktuální medikace ukazuje na nutnost řešení zjištěného problému.

Při revizi medikací se kliničtí farmaceuti zaměřili mj. na nejčastěji se vyskytující lékové problémy u seniorů, jako je polyfarmakoterapie, zbytečná medikace, role preventivních léků, léčba neklidu u seniora, specifika léčby bolesti, léčiva nevhodná ve stáří (STOPP/START kritéria, Beersova kritéria) (10, 11), adekvátnost dávky a lékové formy pro seniora, dávkování léčiv s ohledem na stav eliminačních orgánů a rovněž na léky, které při revizi seniorských medikací často chybí, i přesto, že jsou potenciálně indikované s ohledem na zdravotní stav pacienta (tzv. START kritéria) (10).

Výsledná farmakoterapeutická doporučení (FTD) byla dokumentována v NIS a v klinickofarmaceutickém softwaru ClinicPharm, který usnadnil následnou statistickou analýzu získaných dat.

Zjištěné lékové problémy vyžadující komplexní řešení byly prezentovány ošetřujícím lékařům v rámci semináře a byly prodiskutovány možné způsoby implementace změn do systému péče o klienty DVM.

## Výsledky

Klientů ve stupni rizika 3 bylo celkem 62 (84%), ve stupni 2 celkem 4 (5%) a s nízkým stupněm 1 celkem 8 (11%) (Tab. 2).

**Tab. 2.** Stupně rizikivosti při komplexním hodnocení medikací (100% = 74)

Stupeň rizikivosti		Celkem	%
1	Nízká	8	11
2	Střední	4	5
3	Vysoká	62	84

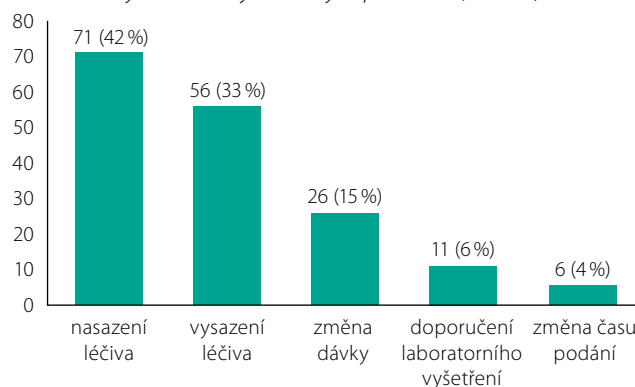
Stanovení plánu racionalizace farmakoterapie bylo provedeno celkem u 66 klientů (89%) formou FTD, což odpovídá souboru klientů s medikací ve stupni rizika 3 a 2. Medikace 8 klientů (11%) nevyžadovala stanovení plánu racionalizace farmakoterapie a byla vyhodnocena jako medikace s nízkým stupněm rizikivosti 1.

Celkem bylo odhaleno 170 lékových problémů, u kterých byla provedena farmakoterapeutická intervence. Nejčastěji se doporučení týkala nasazení chybějícího léčiva do medikace z hlediska účelné terapie (42% případů), ve 33% bylo doporučeno vysazení léčiva převážně z důvodu rizika nežádoucího účinku, chybějící indikace nebo zbytnosti léčiva. Neadekvátnost dávky byla shledána v 15% případů, nejčastěji byla doporučována redukce dávky na tzv. „seniorskou“. V 6% případů bylo vhodné doplnit laboratorní vyšetření a ve 4% případů byla doporučena změna času podání léčiva (viz graf 1).

Nejvíce nalezených lékových problémů se týkalo **substituce vitamínu D** (29%). Byla shledána jeho nedostatečná substituce u křehkých institucionalizovaných seniorů a jeho absence u pacientů s diagnostikovanou osteoporózou. Dále byla řešena volba neadekvátní formy vitamínu D u pacientů s chronickou renální insuficiencí.

Další skupinou léčiv s vysokou četností FTD (12%) byly **inhibitory protonové pumpy** (IPP). Problém se týkal nejasné indikace pro jejich dlouhodobé podávání nebo překročení doporučené denní dávky pro terapii VCHGD u seniora.

Optimalizace **léčby bolesti** u křehkých seniorů s ohledem na jejich přidružená onemocnění byla doporučena v 11%. Jednalo se mj. o nevhodné chronické podávání nesteroidních antiflogistik (NSA) u hypertoniků, pacientů s městnavým srdečním selháním, s chronickým

**Graf 1.** Analýza odhalených lékových problémů (N = 170)

renálním selháním. Dále chronické podávání karbamazepinu v indikaci léčby neuropatické bolesti při dostupnosti bezpečnějších a vhodnějších variant a optimalizace režimu podávání analgetik a jejich kombinace (tzv. „opioid šetřící efekt“ paracetamolu a metamizolu).

U skupiny **léčiv ovlivňujících CNS** (hypnotika, antipsychotika, antidepressiva atd.) byl v 11 % případů stanoven plán racionalizace farmakoterapie. U této rozmanité skupiny se jednalo spíše o racionalizaci a individualizaci jednotlivých medikací, žádný komplexnější problém nebyl nalezen.

V řadě případů byla objevena nedostatečná **suplementace vápníku** (9%). Buď vápník nebyl podáván vůbec, i přesto, že jeho podávání by bylo vhodné z hlediska účelné terapie, nebo byla doporučena optimalizace času pro jeho podávání vzhledem k metabolismu vápníku v těle v závislosti na cirkadiálních rytmech.

U heterogenní skupiny **léčiv ovlivňujících kardiovaskulární systém** (antihypertenziva, diuretika atd.) byl zásah klinického farmaceuta v 9 % případů. Většinou se jednalo o individuální doporučení. Např. zbytnost statinu v případech, kdy se z dostupné dokumentace nepodařilo zjistit důvod pro jeho podávání, neracionální volba antihypertenziv nebo jejich kombinace, doporučení monitoringu plazmatické hladiny digoxinu vzhledem k předpokládanému poklesu funkce eliminačních orgánů a riziku jeho kumulace ad.

Doporučení k **antiagregační terapii** bylo provedeno v 5 % případů. Jednalo se o případy, kdy se z dostupné dokumentace klienta nepodařilo zjistit indikaci pro podávání kyseliny acetylsalicylové, její zbytnost, případně volbu její enterosolventní formy s rizikem nedostatečné klinické účinnosti. Dále byla řešena potenciální léková interakce klopogrelu s omeprazolem z důvodu rizika snížení jeho antiagregační účinnosti apod.

Ve skupině **antihistaminik** byla doporučena úprava medikace ve 4 % případů. Nejčastějším problémem bylo jejich dlouhodobé podávání bez jasné indikace, volba sedativního antihistaminika s anticholinergním efektem u klientů s demencí či překročení doporučené denní dávky antihistaminik při chronickém podávání. U klientů s renální insuficiencí byla doporučena redukce dávky nebo volba jiné molekuly s odlišnou cestou eliminace.

Další zaznamenávané lékové problémy (např. duplicity, načasování podávání léčiv, neadekvátnost dávek léčiv vzhledem k funkci eliminačních orgánů ad.) se vyskytovaly pouze okrajově, v řádu jednotek klientů, s minimálním dopadem na jejich bezpečnost či účinnost terapie.

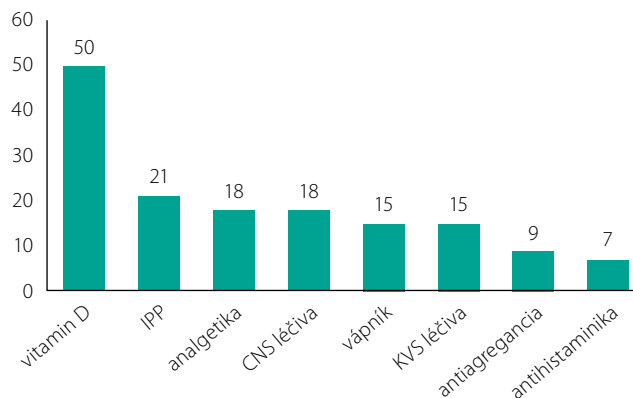
Při hodnocení medikací z hlediska **rizika pádu** se ukázalo, že i přesto, že pády jsou v tomto sociálním zařízení poměrně časté, dle statistiky nežádoucích událostí ÚVN činí v průměru přibližně 1 nahlášený pád za 2 dny, naprostá většina medikací byla při posuzování této problematiky vyhodnocena jako nízké riziková. Pády z polékových příčin jsou zde spíše vzácné.

Souhrnný přehled nejčastějších farmakoterapeutických doporučení ve vztahu ke skupině léčiv je uveden v grafu 2.

## Diskuze

Po vyhodnocení výsledků projektu vzešlo několik oblastí farmakoterapie, ve kterých by bylo vhodné nastavit v DVM systémové řešení.

**Graf 2.** Nejčastější farmakoterapeutická doporučení ve vztahu ke skupině léčiv (N = 153)



První oblastí je plošná **suplementace vitamínu D** u křehkých institucionalizovaných seniorů, která se jeví jako velmi přínosná vzhledem k jeho častému deficitu a pozitivním účinkům ve stáří. Jeho podáváním lze prevenovat např. řešení fraktur po pádu osteoporotického a sarkopenického pacienta, oddálení fyzické závislosti a zachování soběstačnosti. Z hlediska účelné farmakoterapie je suplementace vitamínu D součástí doporučených intervencí při řešení geriatrické křehkosti.

Laboratorním ukazatelem stavu zásob vitamínu D je měření koncentrace celkového 25-OH vitamínu D v krvi. Doporučované hladiny 25-OH vitamínu D se pohybují v rozmezí 50–250 nmol/l. Preferovaná je hladina nad 75 nmol/l, hladina nižší je považována za insuficienci vitamínu D. Podle studie byly průměrné koncentrace 74 nmol/l 25-OH vitamínu D asociované se snížením rizika zlomenin krčku femuru (12). Od zavedení rutinního vyšetření sérové hladiny vitamínu D se objevují zprávy o velmi nízké hladině vitamínu D u většiny populace středního zeměpisného pásu bez ohledu na kontinent. Například v Evropě mají obyvatelé sociálních a zdravotnických zařízení pro seniory nižší sérové koncentrace 25-OH vitamínu D (9–37 nmol/l) (13). Podle další studie byla pouze u šestiny nemocných sledovaného souboru zjištěna sérová hladina vitamínu D přesahující dolní hranici normy 50 nmol/l. Dvě třetiny probandů sledovaného souboru nedosahovali sérové hladiny vitamínu D nutné pro dostatečnou kostní remodelaci – 37,5 nmol/l (14). Monitorování hladin vitamínu D u klientů DVM je prováděno v současné době pouze výběrově. Rutinní monitorování je výhodné, ale není nezbytné. Vzhledem k častému deficitu vitamínu D v seniorské populaci je předávkování při suplementaci vitamínem D v doporučených dávkách velmi málo pravděpodobné.

Odlišná situace je u klientů se závažnou renální insuficiencí podstupujících pravidelnou hemodialýzu. Koncentrace metabolitů vitamínu D jsou u dialyzovaných pacientů výrazně sníženy a jejich suplementace se zdá být v podstatě žádoucí. Na druhou stranu je při podávání vitamínu D třeba velká opatrnost, neboť je prokázáno, že se zvyšuje kalcemie i fosfatemie, a tímto mechanismem se mohou u hemodialyzovaných pacientů akcentovat kardiovaskulární komplikace (kalcifikace cév aj.), nehledě na skutečnost, že stoupající koncentrace fosforu je nezávislým rizikovým faktorem mortality dialyzovaných pacientů. Proto by u této skupiny pacientů měla být suplementace vitamínu D individualizována a pečlivě zvažována.

Další snahou je racionalizovat nastavení **suplementace vápníku**. Ve stáří má metabolismus vápníku mnoho „nástrah“, které je nutno překonat k jeho patřičnému vstřebání. Celková absorpce vápníku se snižuje s věkem a je rovněž ovlivněna rozvojem hypoažachlorhydrie. Ve stáří chybí schopnost metabolické adaptace na snížený přívod vápníku dietou. Udržení normálních koncentrací vápníku v séru je výsledkem řady vzájemně souvisejících procesů, k nimž patří zmíněné snížené vstřebávání vápníku ze střeva, kostní metabolismus a vylučování v ledvinách. Pro všechny tyto procesy má zásadní význam rovněž vitamin D. Podle současných doporučení je optimální přívod vápníku pro dospělé muže i ženy nad 65 let 1 500 mg na den. Hlavním zdrojem vápníku pro organismus jsou mléčné výrobky. Suplementace vápníku je nutná u osob, které nemohou nebo nechtějí přijímat dostatečné množství vápníku v potravě. Denní příjem vápníku je vhodné rozdělit alespoň do dvou dávek, přičemž jednotlivá dávka nemá překročit 500 mg elementárního vápníku. Je vhodné jednu dávku vápníku podat večer před spaním, aby se snížil vrchol noční osteoresorpce (1, 15).

U seniorů by se měla věnovat pozornost dostatečnému přísunu vápníku i vitamínu D, což je podmínkou pro udržení kostní hmoty i ve vyšším věku. Nejde-li dosáhnout adekvátního příjmu stravou, je možností nasazení farmakologické suplementace. Jedná se o léčiva velmi levná, která však mohou významně ovlivnit prognózu pacienta a preventovat další komplikace.

Problematickou skupinou léčiv se ukázala být především skupina **IPP**. Podle STOPP kritérií by IPP neměly být podávány u seniorů v plné dávce pro léčbu VCHGD déle než 8 týdnů. Doporučuje se vysazení, nebo v případě nutnosti chronického podávání užívat nižší, tzv. „seniorské“ dávky vzhledem ke snížené aciditě žaludku vlivem stárnutí (10). Důvodem jsou rizika vyplývající z jejich dlouhodobého podávání ve vysokých dávkách u seniorů, která vedou prokazatelně k malabsorpci vitamínu B12, železa, vápníku a rizika následně plynoucí z jejich nedostatku jako anémie, osteoporóza apod. Při dlouhodobém podávání IPP je vyšší riziko infekce GIT (mj. vyvolané *Clostridium difficile*).

S lékaři byl diskutován problém adherence seniorů k vysazení IPP, případně ke snížení dávky, která je např. u omeprazolu výrazně finančně nákladnější (10 mg síla není hrazená z veřejného zdravotního pojištění na rozdíl od 20 mg). Jako možné řešení se nabízí switch na pantoprazol v seniorské dávce 20 mg, který je hrazen ze zdravotního pojištění, pokud s tím senior souhlasí. Pokud klient trvá na omeprazolu, lze využít možnosti intermitentního podávání síly 20 mg pouze v případě potřeby.

Další oblastí je volba vhodné **analgetické medikace** a zhodnocení poměru risk/benefit podávání NSA. Podávání NSA ve stáří vyžaduje obecně vyšší opatrnost. Je třeba vzít v úvahu změny farmakokinetiky NSA a potenciální orgánovou toxicitu, která je s věkem výrazně zvýšená. Z pohledu významu orgánové toxicity NSA jde především o gastrointestinální toxicitu (gastropatie, enteropatie, kolopatie), kardiovaskulární toxicitu (akcelerace hypertenze, dekompenzace městnavého srdečního selhání) a renální toxicitu (retence sodíku, vody, pokles glomerulární filtrace). Z hlediska gas-

trointestinální toxicity je třeba podávat NSA pouze v jednoznačné indikaci po minimální nutnou dobu a v co nejnižší účinné dávce (16). Preferujeme NSA s nízkým ulcerogenním potenciálem a krátkým biologickým poločasem, který není významně ovlivněn věkem (např. ibuprofen). U rizikových nemocných je vhodné zvážit podání IPP po dobu léčby NSA.

Často diskutovaným tématem je **terapie neklidu** u seniora. Počet klientů s demencí, kteří žijí v ústavních zařízeních sociálních služeb, se významně zvyšuje. Přes tuto skutečnost je dosud relativně málo známo o zdravotním stavu a stavu poskytování péče této skupině klientů. Například ve studii DEMDATA byly shromážděny údaje o zdravotním stavu a péči o lidi s demencí žijící v institucích typu domovy pro seniory v ČR. Studie zjistila, že v mezinárodním srovnání je v českých zařízeních pro seniory preskripce antipsychotik stále poměrně vysoká. Podle této práce je pravděpodobné, že vyšší preskripce antipsychotik je v českých domovech pro seniory způsobena poměrně častým předepisováním tiapridu, který je relativně dobře dostupný a je podáván i pro svůj mírný hypnotický a anxiolytický efekt (17). V terapii neklidu u klientů DVM nebyly nalezeny problémy vyžadující komplexní řešení. Preskripce antipsychotik byla vyhodnocena jako racionální. Tato skupina léčiv není z našeho pohledu nadužívána, terapie neklidu v DVM je řešena individuálně na základě doporučení psychiatra, který pravidelně dochází k vybraným klientům přibližně jednou za 3 měsíce, v případě akutní potřeby kdykoliv.

V rámci našeho projektu nebyly nalezeny problémy, které se často vyskytují v medikaci seniorů jako polypragmatie, vysoký výskyt léčiv nevhodných ve stáří či potenciální lékové interakce a které byly diskutovány v dříve publikovaných pracích (3–5). Naše studie ukázala, že farmakoterapie je v sociálním zařízení DVM nastavená na dobré úrovni. Nebyly nalezeny zásadnější lékové problémy nebo léková pochybení. Jednalo se spíše o individualizaci lékových režimů vzhledem ke komorbiditám a potřebám konkrétních klientů. Důvodem takto pozitivních výstupů může být i dlouhodobá spolupráce ošetřujících lékařů DVM s klinickými farmaceuty v rámci poskytování péče pacientům na standardních lůžkách ÚVN. Do budoucna je v plánu zajištění systematické komplexní klinickofarmaceutické péče klientům tohoto zařízení, které by mělo přinést další benefity.

## Závěr

Množství farmakologických i nefarmakologických faktorů, které ovlivňují výsledný efekt farmakoterapie ve stáří, klade vysoké nároky nejen na erudici, ale také na čas předepisujícího lékaře. Multidisciplinární spolupráce, proaktivní přístup, pravidelné přehodnocování farmakoterapie a aktualizace farmakologických anamnéz v kontextu klinického stavu seniora s ohledem na účinnost a bezpečnost by měla zajistit komplexní péči a optimální farmakoterapii.

Výsledky z prezentovaného projektu ukazují, že medikace seniorů v zařízení sociálních služeb může být při dobře fungující multidisciplinární spolupráci nastavená racionálně. Další nezastupitelný benefit přináší pohled na medikaci ze strany klinického farmaceuta se znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých léčiv a jejich změn ve stáří.

## LITERATURA

1. Marek J et al. Markova farmakoterapie vnitřních nemocí. 5. vydání, Grada Publishing: 2019. ISBN 978-80-247-5078-1.
2. Zrubáková K, Krajčík Š. Farmakoterapie v geriatрии. Grada Publishing: 2016. ISBN 978-80-247-5229-7.
3. Kalafutová S, Šulcová H, Jurášková et al. Farmakoterapie seniorů v domovech důchodců. Geri a Gero 2014; 3(2): 65–70.
4. Halačová M, Plechatá I, Sadilová K et al. Farmakoterapie v domovech pro seniory. Dostupné z [www: https://www.pruvodcepacienta.cz/download/co-delame/timeline-detail/farmakoterapie-v-domovech-pro-seniory\\_9.pdf](https://www.pruvodcepacienta.cz/download/co-delame/timeline-detail/farmakoterapie-v-domovech-pro-seniory_9.pdf).
5. Bartošiková L, Nečas J, Bartošik T et al. Zhodnocení farmakoterapie u geriatrických pacientů ve vybraných domovech důchodců v regionu Brno. Čes Slov Farm 2008; 57(4): 181–186.
6. Dostupné z [www: https://www.uvn.cz/cs/domov-vlci-mak-uvod](https://www.uvn.cz/cs/domov-vlci-mak-uvod).
7. Gregorová J, Langmaierová K et al. Metodika I: Práce na oddělení klinické farmacie, optimalizace farmakoterapie pacienta. AMCA: Praha, 2013, ISBN 978-80-905449-1-8.
8. Gregorová J, Langmaierová K et al. Klinickofarmaceutická péče v České republice: Popis aktuálního stavu a stanovení cílů. Maxdorf: Praha, 2019: 31–34, ISBN 978-80-7345-622-1.
9. Dostupné z [www: https://www.coskf.cz/deni-v-oboru/vykazy-vykony](https://www.coskf.cz/deni-v-oboru/vykazy-vykony).
10. O'Mahony D et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. Expert Rev Clin Pharmacol. 2020; 13(1): 15–22.
11. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, J Am Geriatr Soc. 2019; 67(4): 674–694.
12. Slíva J. Vliv suplementace kalcium a vitaminem D na kostní denzitu, na riziko osteoporotických fraktur a na výskyt pádů u seniorů. Medicína po promoci, 2016; 17(2): 151–152.
13. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006; 84: 18–28.
14. Matějovská Kubešová H, Matějovský J, Bielačková K. Může sérová hladina vitaminu D ovlivnit délku hospitalizace seniora? Geri a Gero 2016; 5(4): 181–189.
15. Bretšnajdrová M, Terrichová M, Závodný P. Kalcium a vitamin D u seniorů. Med. praxi 2011; 8(4): 163–166.
16. Topinková E. Racionální farmakoterapie ve stáří. Geriatrie pro praxi Praha: Galén, 2005: 13–19.
17. Šteffl M, Beránková A, Holmerová I et al. Preskripce antipsychotik v českých ústavních zařízeních sociálních služeb pro seniory – výsledky studie DEMDATA, Geri a Gero 2018; 7(3): 106–109.

## 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 probírány aktualizované kapitoly jako je epidemiologie a diagnostika HIV, patogeneze, klinika a léčba. Kniha je obohacena o nové, aktuální otázky jako je Pre- a Postexpoziční profylaxe či HIV v ordinaci praktického lékaře.

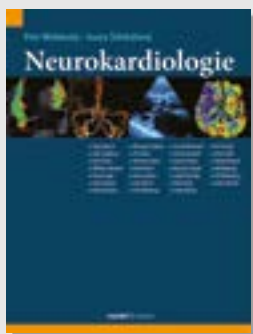
Text je bohatě doplněn přehlednými schémata, tabulkami a zajímavou obrazovou dokumentací.

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 Štětkářová a kol.

Mimořádná publikace připravená kolektivem špičkových kardiologů a neurologů v čele s prof. MUDr. Petrem Widimským, Dr.Sc., a prof. MUDr. Ivanou Štětkářovou, Ph.D., pojednává o nemocech s klíčovým 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

# Mortalita pacientů s covidem-19 na JIP – naše zkušenosti

**Radka Čapková, Stanislav Ševela, Hana Petrášková, Marie Ryšánková, Radan Brůha**

IV. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. LF UK, Praha

**Cíl studie:** Charakterizovat pacienty s covidem-19 hospitalizované na naší JIP, zjistit jejich mortalitu a výskyt komorbidit považovaných za rizikové faktory pro těžký průběh nemoci.

**Metodika:** Retrospektivní observační studie na JIP vyššího typu s 5–8 lůžky. Populace 91 dospělých pacientů s covidem-19 vyžadujících intenzivní péči.

**Výsledky:** Průměrný věk pacientů byl 67 let (38–88). Nejčastějšími komorbiditami byly hypertenze (56 pacientů, 61 %) a diabetes (35 pacientů, 38 %). 24 pacientů (26 %) bylo obézních s BMI 30–40, 10 nemocných (11 %) s BMI > 40. Průměrné SOFA skóre při příjmu bylo 3,5 (1–10). Jako maximální ventilační podpora byla použita HFNO (high flow nasal oxygen) terapie u 14 (15 %) pacientů (z nich 9 mělo limitaci terapie ve smyslu nezahajování invazivní plicní ventilace (D.N.I.)), neinvazivní plicní ventilace (NIV) u 17 (18 %) pacientů (z nich 9 mělo limitaci péče ve smyslu D.N.I.). Stav 37 (40 %) pacientů si vyžádal intubaci a připojení na UPV (umělou plicní ventilaci). Celková mortalita v našem souboru byla 37 % (34 pacientů). U pacientů s 2 a více komorbiditami byla mortalita 46 %, u nemocných bez komorbidit 44 % (jednalo se ale jen o 4 nemocné vysokého věku). Pokud jde o věkové rozložení, nejvyšší mortalita byla ve věkové skupině 80–90 let (89 %). Ve skupině pacientů mladších 50 let byla v našem souboru mortalita překvapivě vysoká (27 %), jednalo se ale celkem o 3 pacienty. Mortalita pacientů, jejichž stav si vyžádal invazivní umělou plicní ventilaci, byla 43 %.

**Závěr:** Mortalita pacientů s covidem-19 na naší JIP za sledované období byla 37 %, což je výrazně vyšší než za stejné období v letech 2019–2020 před začátkem pandemie. Mortalita stoupala se stoupajícím věkem. Téměř všichni pacienti měli některou z výše uvedených komorbidit.

**Klíčová slova:** covid-19, D.N.I. (do not intubate), high flow nasal oxygen (HFNO), jednotka intenzivní péče, mortalita, komorbidita, neinvazivní ventilace (NIV), umělá plicní ventilace (UPV), věk.

## ICU mortality of covid-19 patients – our experience

**Objectives:** To determinate characteristics of covid-19 patients in our ICU, to determinate mortality and presence of comorbidities considered as risk factor for severe course of disease.

**Methods:** Retrospective observation study in ICU with 5–8 beds. Population of 91 adults with covid-19 admitted to ICU.

**Results:** Median age was 67 years (38–88). Hypertension (56 patients, 61 %) and diabetes (35 patients, 38 %) were the most common comorbidities. 24 patients (26 %) were obese with BMI 30–40, 10 patients (11 %) with BMI > 40. Average SOFA score on admission was 3,5 (1–10). HFNO (high flow nasal oxygen) therapy was the highest ventilation support used in 14 (15 %) patients (while 9 (64 %) of them had limitation of therapy by order D.N.I.), NIV (non-invasive ventilation) in 17 (18 %) patients (9 of them (52 %) had limitation of therapy with order D.N.I.). Conditions of 37 (40 %) patients required intubation and invasive mechanical ventilation. Overall mortality in our cohort was 37 %. Mortality of patients with 2 or more comorbidities was 46 %, mortality of patients without comorbidities was 44 % (in total 4 patients with high age). The highest mortality was in the group of patients 80–90 years (89 %). Mortality in the group of patients younger than 50 years was surprisingly high (27 %), but these were 3 patients in total. Mortality of patients requiring IPV was 43 %.

**Conclusion:** Mortality of covid-19 patients in our ICU was 37 % which is much higher than mortality in the same period in 2019 and 2020 before the beginning of pandemic. Mortality increased with higher age. Almost all our patients had at least one of the comorbidities mentioned above.

**Key words:** age, comorbidities, covid-19, D.N.I. (do not intubate), high flow nasal oxygen (HFNO) therapy, intensive care unit (ICU), invasive mechanical ventilation, mortality, non-invasive ventilation (NIV).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Radka Čapková, radkao0@gmail.com

IV. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze a 1. LF UK

U Nemocnice 499, 128 00 Praha – Nové Město

Cit. zkr. Vnitř Lék 2021; 67(e5): e23–e27

Článek přijat redakcí: 16. 4. 2021

Článek přijat po recenzích k publikaci: 22. 6. 2021

## Úvod

Onemocnění covid-19 vedlo po celém světě ke zvýšení potřeby lůžek intenzivní péče. Odhaduje se, že zhruba 15–20% pacientů s onemocněním covid-19 vyžaduje hospitalizaci a 3–5% všech nemocných intenzivní péči (1). Naše pracoviště je JIP vyššího typu v rámci interní kliniky, která je zaměřena na gastroenterologii a hepatologii. Spektrum pacientů bylo před pandemií covid-19 podobné jako na jiných pracovištích tohoto typu (sepsa, respirační insuficience různé etiologie, metabolické rozvraty, intoxikace atd.) s vyšším podílem pacientů s gastroenterologickou problematikou (akutní pankreatitis, krvácení do GIT, dekompenzace jaterní cirhózy atd.). Podíl pacientů na UPV byl na naší JIP před nástupem SARS-Cov-2 pandemie malý a mortalita našich pacientů velmi nízká. (V období 10/2019–03/2020 zde bylo hospitalizováno 158 pacientů, z nich 13 na UPV, průměrná doba hospitalizace byla 5,4 dne (medián 3 dny, rozptyl 0–45) a celková mortalita byla 2%).

Vzhledem k nástupu „druhé vlny“ koronavirové epidemie v České republice a potřebě vyčlenění „covidových“ intenzivních lůžek ve Všeobecné fakultní nemocnici se naše oddělení na začátku října 2020 stalo JIP určenou pouze pro pacienty s covidem-19.

Údaje o mortalitě pacientů s covidem-19 vyžadujících intenzivní péči se v dostupné literatuře dost liší v rozmezí s mortalitou na JIP od 16% (3) po 78% (4) a mortalitou pacientů vyžadujících UPV od 24,5% (5) do 97% (4). Tato variabilita je pravděpodobně dána rozdílností jednotlivých souborů nemocných, kteří se liší především závažností stavu při příjmu na JIP. Toto je do značné míry závislé na zvyklostech jednotlivých nemocnic a oddělení. Jsou například pracoviště, kde je HFNO běžně užíváno u pacientů na standardním oddělení, což se na naší klinice děje jen výjimečně, a to u pacientů s limitací péče.

Jako nejčastější příčina úmrtí je v literatuře popisováno respirační selhání (69,5%), následováno multiorgánovým selháním při sepsi (28%), srdečním selháním (14%), krvácením (6%) a renálním selháním (4%) (6).

## Cíl studie

Charakterizovat pacienty s covidem-19 hospitalizované na naší JIP, zjistit jejich mortalitu a výskyt komorbidit považovaných za rizikové faktory pro těžký průběh nemoci.

## Metodika

Retrospektivní observační studie na JIP vyššího typu s 5–8 lůžky. Populace 91 dospělých pacientů s covidem-19 vyžadujících intenzivní péči přijatých na JIP IV. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a LF UK v období od 9. 10. 2020 do 5. 3. 2021. Studie byla provedena se souhlasem etické komise Všeobecné fakultní nemocnice. Zdrojem dat byla zdravotnická dokumentace pacientů.

## Výsledky

### Populace pacientů

Onemocnění covidem-19 bylo u pacientů potvrzeno pozitivním PCR testem na SARS-Cov-2 nebo pozitivním antigenním testem SARS-cov-2 následovaným pozitivním PCR.

Důvodem přijetí na jednotku intenzivní péče téměř všech našich pacientů (s výjimkou 5) byla respirační insuficience vyžadující ventilační podporu

s vysokým průtokem kyslíku maskou s rezervoárem, HFNO (high flow nasal oxygen), NIV (neinvazivní ventilace) nebo UPV (umělá plicní ventilace).

35 pacientů bylo na JIP přeloženo ze standardního oddělení, 45 přijato přímo od záchranné služby a 11 pacientů k nám bylo přeloženo z KARIM (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny) VFN.

Léčba těchto nemocných byla v souladu s Doporučeným postupem Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19 (2).

Pět SARS-Cov-2 pozitivních pacientů bylo na JIP přijato z jiného důvodu než významná respirační insuficience (minerálový rozvrat, alergická reakce, trombotická trombocytopenická purpura, intoxikace, krvácení do GIT).

Věkové rozložení i výskyt jednotlivých sledovaných komorbidit ukazuje Tabulka 1 a Obr. 1.

Průměrný věk pacientů byl 67 let (38–88), přitom 35% pacientů mělo 75 a více let.

Jako maximální ventilační podpora byla použita HFNO (high flow nasal oxygen) terapie u 14 (15%) pacientů, z nichž 9 mělo limitaci terapie ve smyslu nepřipojení na invazivní ventilaci (D.N.I.). Neinvazivní ventilace pak byla aplikována u 17 (18%) pacientů, přičemž 9 z nich jsme limitovali k nerozšíření na invazivní ventilační podporu. Stav 37 (40%) pacientů si vyžádal intubaci a připojení na UPV (umělou plicní ventilaci) (viz Obr. 2). Z těchto pak 21 bylo v horizontu několika dnů po intubaci přeloženo na Klinikou anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM). Naopak z KARIM bylo přeloženo na naši JIP 6 pacientů po odpojení od UPV.

## Terapie

29 pacientů bylo léčeno remdesivirem. Většinou jim byl tento lék nasazen na standardním oddělení, v menší míře se jednalo o pacienty, kteří byli na JIP přijati do 7 dnů od vzniku příznaků a splňovali tak kritéria pro zahájení této léčby. U 7 pacientů byla použita antivirová terapie favipiravirem. 37 pacientů dostávalo z důvodu lymfopenie (absolutní počet lymfocytů < 1) isoprinosine. Všichni pacienti byli od 7. dne od vzniku příznaků léčeni dexamethasonem v dávce 8 mg/den po dobu 7–10 dní.

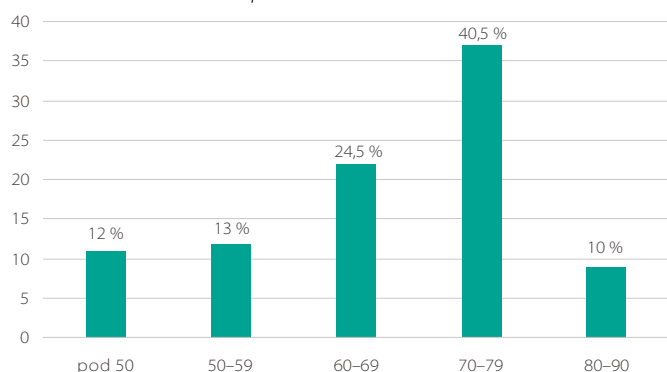
Léčba remdesivirem byla zahajována u všech pacientů, kteří splňovali následující kritéria – O<sub>2</sub> dependence, přítomnost infiltrátů v plicním parenchymu, doba od vzniku příznaků maximálně 7 dní, absolutní počet lymfocytů < 1, nepřítomnost chronické renální insuficience. Limitace pacienta ve smyslu neposkytování plné resuscitační péče neměla na rozhodnutí o zahájení léčby remdesivirem vliv.

## Délka hospitalizace

Průměrná doba hospitalizace na naší JIP byla 7,27 dne (medián 6 dní, rozptyl 1–27 dní). Tento údaj ale nevypovídá o skutečné potřebě pobytu na JIP u všech našich nemocných, protože jsme část z nich (32; 37%) přeložili na další lůžka intenzivní péče, a to v případě některých pacientů na UPV na covidové oddělení Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, nebo na jinou JIP naší nemocnice v případě nemocných s ukončenou potřebou izolace. Průměrná doba hospitalizace na naší JIP u nemocných přeložených na standardní oddělení, na oddělení následně intenzivní péče nebo těch, kteří na našem oddělení zemřeli byla 8,1 dne (1–26). Celkem 37 našich nemocných (40%) bylo do doby vzniku této práce dimitováno z některého ze standardních oddělení naší

**Tab. 1.** Charakteristika pacientů přijatých na JIP

Parametr	Všichni (n = 91)	Přeživší (n = 57)	Zemřelí (n = 34)
Věk, průměr	67 (38–88)	63 (38–81)	73 (47–88)
< 50	11 (12 %)	8 (15 %)	3 (9 %)
50–59	12 (13 %)	10 (17 %)	2 (6 %)
60–69	22 (24,5 %)	20 (35 %)	2 (6 %)
70–79	37 (40,5 %)	18 (32 %)	19 (56 %)
80–89	9 (10 %)	1 (2 %)	8 (23 %)
Muži	57 (62 %)	37 (64 %)	20 (58 %)
BMI > 40	10 (11 %)	7 (12 %)	3 (9 %)
BMI 30–40	24 (26 %)	15 (26 %)	9 (26 %)
Hypertenze	56 (61 %)	33 (58 %)	23 (67 %)
Diabetes	35 (38 %)	13 (22 %)	12 (35 %)
CHRI	16 (17,5 %)	8 (14 %)	8 (23 %)
CHOPN	18 (20 %)	11 (19 %)	7 (20 %)
Hematoonkologické onem.	11 (12 %)	5 (9 %)	6 (18 %)
Onkologické onem.	3 (3 %)	0	3 (9 %)
Chemoterapie	2 (2 %)	1 (2 %)	1 (3 %)
Steroidy	15 (16 %)	9 (16 %)	6 (18 %)
Biol. léčba/imunosup.	9 (10 %)	5 (9 %)	4 (12 %)
2 a více komorbidit	30 (33 %)	30 (53 %)	26 (76 %)
Bez komorbidit	9 (10 %)	5 (8 %)	4 (12 %)
D.N.I.	22 (24 %)	4 (7 %)	18 (53 %)
UPV	37 (40 %)	19 (33 %)	16 (47 %)
SOFA při příjmu průměr	3,6 (1–10)	3,19 (1–8)	4,2 (2–10)

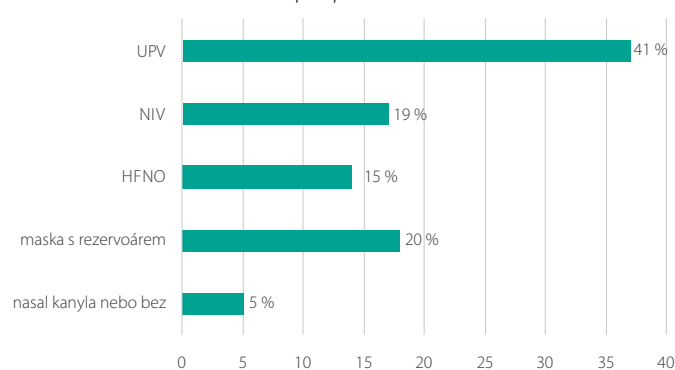
**Graf 1.** Věkové rozložení pacientů

nemocnice domů. Průměrná doba celkové hospitalizace byla u těchto nemocných 21,9 dne (1–52).

### Mortalita

Celkem zemřelo 34 pacientů (37%) z našeho souboru. Jedná se o nemocné, kteří zemřeli během hospitalizace ve Všeobecné fakultní nemocnici, ať už na naší JIP, nebo po překladi na KARIM, jinou JIP nebo na standardní oddělení. Z těchto pacientů mělo 18 (53%) stanovenou limitaci terapie ve smyslu nezahajování invazivní ventilace a stropem ventilační podpory u těchto nemocných bylo HFNO nebo NIV. Z 22 pacientů s touto limitací intenzivní péče přežili pouze 4 (18%), pro které byla dostačující terapie pomocí HFNO.

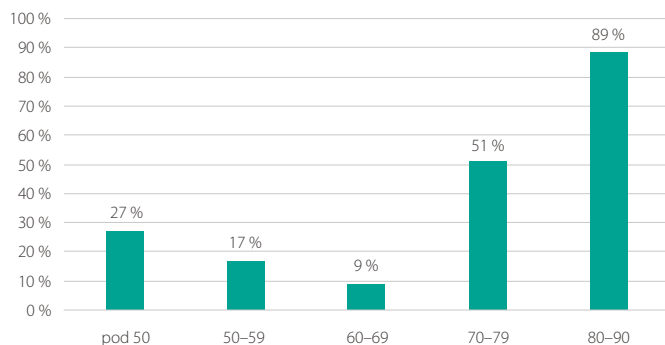
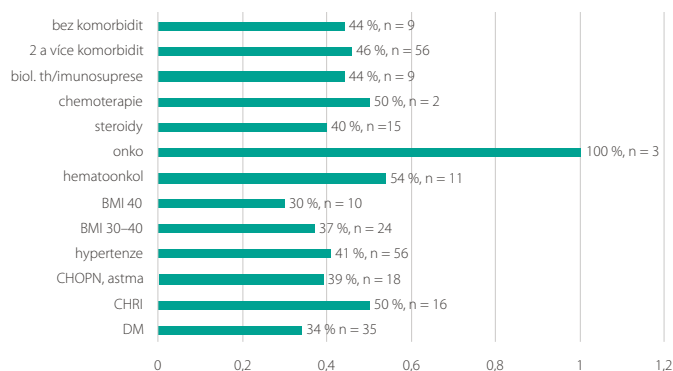
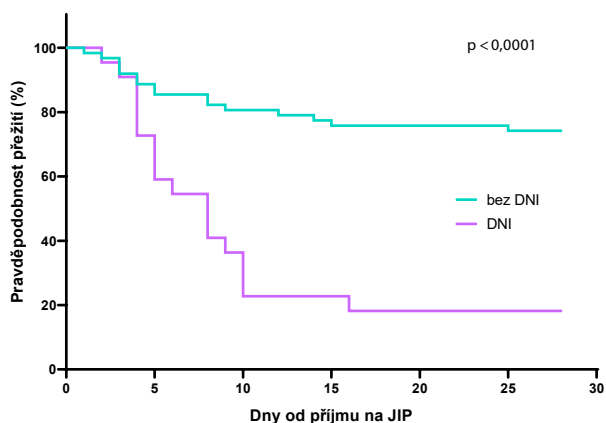
Pokud jde o věkové rozložení, pak nejvyšší mortalita byla ve věkové skupině 80–90 let (89%). Ve skupině pacientů mladších 50 let byla v našem souboru mortalita překvapivě vysoká (27%), jednalo se ale celkem o 3 pacienty (z toho 2 s hematoonkologickým onemocněním) (Obr. 3).

**Graf 2.** Maximální ventilační podpora

Onkologičtí pacienti z našeho souboru měli 100% mortalitu, nicméně jednalo se jen o 3 nemocné. Mortalita u dalších skupin pacientů byla 54% u hematoonkologických diagnóz, 50% v případě komorbidity chronické renální insuficience, 41% u nemocných s hypertenzí, s chronickou obstrukční plicní nemocí 38% a s diabetem 34%. U pacientů s 2 a více komorbiditami byla mortalita 46%, u nemocných bez komorbidit 44% (jednalo se ale jen o 4 nemocné vysokého věku) (Obr. 4).

Mortalita pacientů, jejichž stav si vyžádal invazivní umělou plicní ventilaci, byla 43%, a to jak u pacientů, kteří byli v řádu několika dnů po intubaci přeloženi na KARIM, tak u nemocných, kteří zůstali po celou dobu hospitalizace na našem oddělení. Všichni ventilovaní pacienti z našeho souboru, kteří zemřeli, měli limitaci terapie ve smyslu nepřipojování k ECMO. Důvodem limitace byla přidružená onemocnění, celkový stav v předchorobí, věk nebo délka UPV delší než 7 dní.

Soubor obsahuje celkem 91 pacientů. Osud jednoho z pacientů po překladi do jiného zdravotnického zařízení není znám. Pravděpodobnost přežití u pacientů ve skupině bez DNI statusu je signifi-

**Graf 3.** Mortalita v závislosti na věku**Graf 4.** Mortalita v závislosti na komorbiditách**Přežití ve vztahu k DNI statusu**

Počty pacientů:

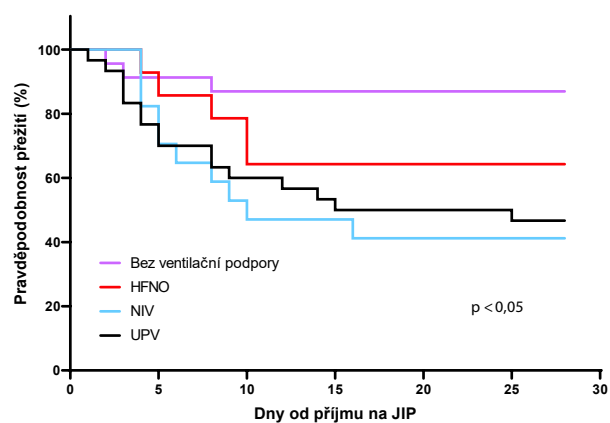
Den	0	7	14	21	28
bez DNI	68	61	55	54	51
DNI	22	13	8	5	4

kantně vyšší než u pacientů s DNI statusem (75 % vs. 18 %,  $p < 0,0001$ ). Pravděpodobnost přežití se výrazně liší u pacientů s různými úrovněmi ventilační podpory. U pacientů bez ventilační podpory byla 87 %, s HFNO 67 %, UPV 51 % a NIV 41 % ( $p < 0,05$ ).

## Diskuze

V našem souboru se jednalo především o starší pacienty s průměrným věkem 67 let (medián 70 let, 35 % nemocných bylo starších 75 let). Téměř všichni (90 %) měli některou z námi sledovaných komorbidit, 61 % trpělo 2 a více komorbiditami. Skladba pacientů se během doby měnila. Zatímco na podzim 2020 byla velká část pacientů přijímaných na JIP starší než 70 let, tak v únoru a březnu 2021 se zvýšil počet z věkové skupiny 60–70 let i mladších a více pacientů bylo intubováno a připojováno k UPV. Otázkou je, jestli to je způsobeno tím, že se těžký průběh onemocnění covid-19 začal z nějakého epidemiologického důvodu objevovat u mladších pacientů více než na podzim, nebo jen faktem, že celkově všech pacientů bylo víc (tedy i těch mladších). Je zde časová souvislost s převážením tzv. britské mutace SARS-Cov-2 v Praze, ale přímo tuto skutečnost potvrdit nemůžeme, protože naši pacienti nebyli stran přítomnosti této mutace viru vyšetřováni.

Značná část nemocných (24 %) přijatá na naší JIP měla v důsledku polymorbidit, křehkosti a nedobrého celkového stavu už v předchorobí stanovenou limitaci péče ve smyslu D.N.I. Tito pacienti byli na naší JIP přijímá-

**Přežití ve vztahu k ventilační podpoře**

Počty pacientů:

Den	0	7	14	21	28
Bez ventilační podpory	23	22	21	21	20
HFNO	15	14	12	12	10
NIV	17	12	9	8	7
UPV	35	28	22	21	18

ni k poskytnutí možnosti neinvazivní plicní ventilace. Všichni tito nemocní, kterým byla po selhání HFNO následně poskytnuta NIV jako maximální ventilační podpora, zemřeli. NIV se tedy podle našich zkušeností jednoznačně neosvědčila jako metoda umožňující překlenutí doby respiračního selhání u geriatrických nebo polymorbidních pacientů s covid-19. U všech těchto pacientů došlo postupně k progresi respiračního selhání v důsledku vyčerpání nebo přestali tolerovat přítomnost NIV masky na obličej. U pacientů, kteří neměli limitaci terapie ve smyslu nepřipojování k UPV a byli přechodně na NIV, došlo téměř u všech k selhání této metody s nutností následně intubace a zahájení umělé plicní ventilace. Pouze 2 pacienti, jejichž stav si vyžádal NIV, zvládli respirační selhání pomocí této metody. Jednalo se o 60leté muže s velmi dobrou svalovou silou a mentálním odhodláním zvládnout onemocnění bez nutnosti invazivní plicní ventilace.

Průměrné SOFA score při příjmu v našem souboru bylo 3,5. Kromě respirační insuficience, která byla v den příjmu často zvládnutelná HFNO nebo i vyšším průtokem kyslíku maskou s rezervoárem, u většiny nemocných v době příjmu nedocházelo k selhávání jiných orgánů.

Mortalita pacientů na UPV byla v našem souboru stejná bez ohledu na to, jestli zůstali i po intubaci na našem oddělení, nebo byli přeloženi na KARIM. Pouze jedna naše pacientka byla po překladi na KARIM napojena na ECMO.

9 pacientů (10%) bylo přeloženo na různá oddělení následné intenzivní péče v Praze nebo Středočeském kraji.

Po odeznění potřeby izolace (2× negativní detekce antigenu SARS-Cov-2 ve steru z nosohltanu a uplynutí minimálně 14 dnů od vzniku příznaků) byli někteří pacienti překládáni na „necovidové“ JIP nebo standardní oddělení, kde pokračovala jejich hospitalizace a často potřeba intenzivní péče, aniž by dále figurovali ve statistikách jako covid-19 pacienti. Ze zpětné vazby, kterou máme od příbuzných dimitovaných nemocných, vyplývá, že se řada z nich ještě zdaleka nevrátila do plnohodnotného života.

Rádi bychom srovnali naše výsledky s literaturou, ale v době vzniku této práce se nepodařilo dohledat publikovaná data z podobných pracovišť v ČR.

Jsme si vědomi limitace naší práce, která spočívá hlavně v malém heterogenním souboru nemocných, který neumožňuje víc než jejich popis a z našich výsledků nelze vyvodit jednoznačnou korelaci mezi rizikovými faktory a mortalitou.

## LITERATURA

1. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM et al. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48(9): e799–e804.
2. Kúmpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19, dostupné na <https://www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid29p.pdf>.
3. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.

## Závěr

Mortalita pacientů s covid-19 na naší JIP za sledované období byla 37%, což je ovlivněno také faktem, že více než polovina zemřelých (53%) měla limitaci péče ve smyslu D.N.I. Mortalita stoupala se stoupajícím věkem. Téměř všichni pacienti měli některou z výše uvedených komorbidit. Příčinou úmrtí bylo u většiny našich pacientů respirační selhání.

Ve srovnání se stejným obdobím v letech 2019–2020 (před začátkem SARS-Cov-2 pandemie) se výrazně zvýšila mortalita na naší JIP, počet pacientů na UPV i průměrná délka hospitalizace na JIP. Důsledkem byl menší obrat nemocných, ale zároveň nutnost dlouhodobější péče o kriticky nemocné často se špatným výsledkem. To nepochybně vedlo k výrazně vyšším nárokům na personál a jeho zatížení jak po fyzické, tak i psychické stránce.

*Práce byla podpořena grantem MZČR RVO-VFN64165/2020.*

4. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA – J Am Med Assoc.* 2020; 323(20): 2052–2059.
6. Zhang B, Zhou X, Qiu Y et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15(7): e0235458. doi: 10.1371/journal.pone.0235458. eCollection 2020. PMID: 32645044.

## ON-LINE KURZ

# FYTONEERING

přesně víme, co naše babičky jenom tušily

# Léčba fytofarmaky podle EBM

POČET  
KREDITŮ **3**

Registrace  
ZDARMA

TERMÍN

únor 2021 až  
leden 2022

dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER:



# D-laktátová acidóza – zriedkavá komplikácia syndrómu krátkeho čreva

Vladimír Podušel<sup>1</sup>, Simona Morgošová<sup>1</sup>, Pavol Majdák<sup>1</sup>, Jurina Sadloňová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interné oddelenie, NsP Prievidza so sídlom v Bojniciach

<sup>2</sup>1. interná klinika Jesseniovej lekárskej fakulty UK a Univerzitnej nemocnice v Martine

D-laktátová acidóza reprezentuje zriedkavú formu metabolickej acidózy, ktorá sa vyskytuje najčastejšie u pacientov so syndrómom krátkeho čreva. Ide o závažnú, niekedy až život ohrozujúcu komplikáciu. Príčinou je akumulácia D-laktátu v organizme, ktorý vzniká v nadmernom množstve fermentáciou nevstrebávaných sacharidov mikrobiotou hrubého čreva.

Predominantne býva postihnutý nervový systém, z čoho vyplýva aj klinická manifestácia. V klinickom obraze dominuje široká škála nešpecifických neurologických príznakov. Ochorenie sa môže niekedy manifestovať somnolenciou až kómou. Z aspektu laboratórnej diagnostiky ochorenie charakterizuje ťažká metabolická acidóza so zvýšenou aniónovou medzerou. V tejto kazuistike prezentujeme ojedinelý prípad 54-ročnej ženy s Crohnovou chorobou a syndrómom krátkeho čreva, ktorá bola v krátkom čase opakovane hospitalizovaná pre recidívu ťažkej metabolickej acidózy so závažnou poruchou vedomia. Na základe zhodnotenia anamnestických údajov, klinického obrazu a laboratórnych vyšetrení bola pacientke diagnostikovaná D-laktátová acidóza. V diskusii rozoberáme jednotlivé kroky, ktoré viedli k tejto diagnóze a porovnávame našu skúsenosť s údajmi vo svetovej literatúre.

**Kľúčové slová:** D-laktátová acidóza, encefalopatia, syndróm krátkeho čreva.

## D-lactic acidosis – a rare complication of short bowel syndrome

D-lactic acidosis represents a rare form of metabolic acidosis that occurs most commonly in patients with short bowel syndrome. This is a serious, sometimes life-threatening complication. The cause is the accumulation of D-lactate in the body, which is formed in excessive amounts by fermentation of unabsorbed carbohydrates by the intestinal microbiota. The nervous system is predominantly affected, which also results in clinical manifestations. The clinical picture is dominated by a wide range of non-specific neurological symptoms. The disease can sometimes manifest as somnolence to coma. From the aspect of laboratory diagnostics, the disease is characterized by severe metabolic acidosis with an increased anion gap. In this case report, we present a unique case of a 54-year-old woman with Crohn's disease and short bowel syndrome who in a short time was repeatedly hospitalized for recurrence of severe metabolic acidosis with severe impaired consciousness. Based on the evaluation of anamnestic data, clinical picture and laboratory tests, the patient was diagnosed with D-lactic acidosis. In the discussion we discuss the individual steps that led to this diagnosis and compare our experience with data in the world literature.

**Key words:** D-lactic acidosis, encephalopathy, short bowel syndrome.

## Úvod

Syndróm krátkeho čreva (short bowel syndrome, SBS) predstavuje sekundárny malabsorpčný syndróm, ktorý je dôsledkom funkčnej alebo anatomickej straty absorpčného povrchu sliznice tenkého čreva z rôznych príčin (1, 2). Z narastajúcej incidencie SBS rezultuje stúpajúci výskyt následných komplikácií. Závažnou a menej zná-

mou komplikáciou SBS je raritná forma metabolickej acidózy, tzv. D-laktátová acidóza (D-LA). Ide o acidózu spôsobenú D-laktátom, ktorý vzniká fermentáciou nevstrebávaných sacharidov mikrobiotou hrubého čreva (3, 4).

V ľudskom organizme sa laktát vyskytuje vo forme dvoch izomérov – D a L izomér (5, 6). V klinickej praxi sa štandardne využíva len vyše-

trenie hladiny L-laktátu, ktorý je markerom anaerobného metabolizmu (hypoxia, sepsa, multiorgánové zlyhanie, intoxikácia metformínom, šok a iné). Rutínne laboratórne testy na vyšetrenie hladiny D-laktátu nie sú k dispozícii vzhľadom na obmedzené klinické využitie. Z toho vyplýva aj nemožnosť priamej laboratórnej diagnostiky D-laktátovej acidózy v podmienkach bežnej klinickej praxe (7).

U pacientov so SBS sa v dôsledku rozsiahlej resekcii tenkého čreva dostáva veľké množstvo nevstrebávaných sacharidov do hrubého čreva, kde vytvárajú substrát pre črevné baktérie. Pôsobením črevnej mikrobioty dochádza k ich fermentácii za vzniku veľkého množstva organických kyselín (predovšetkým acetát, propionát a butyrát). Tieto organické kyseliny znižujú intraluminálne pH, čím dochádza k prerastaniu acidorezistentných baktérií v hrubom čreve, ktoré sú zodpovedné za produkciu laktátu, v prevažnej miere D-laktátu a ktorý sa následne absorbuje sliznicou čreva do krvi. Vzhľadom na obmedzené možnosti jeho metabolizovania v pečeni nastáva hromadenie D-laktátu v organizme (7). Akumulovaný D-izomér kyseliny mliečnej predilekčne poškodzuje CNS, zatiaľ nie presne známym mechanizmom. Predpokladá sa, že plní funkciu falošného neurotransmitera (8). Avšak nie u všetkých pacientov so SBS vznikne D-LA. Patomechanizmus je pomerne zložitý a existuje viacero predisponujúcich faktorov jej vzniku – množstvo a druh požitých sacharidov, metabolická aktivita a zloženie črevnej mikrobioty jednotlivca, individuálna schopnosť metabolizovať D-laktát, znížená motilita hrubého čreva, užívanie antibiotík (9, 10, 11). Rizikovým faktorom môže byť použitie niektorých probiotických kmeňov laktobacilov (tzv. D-laktát produkujúce probiotické baktérie), ktoré môžu u pacientov so SBS indukovať D-LA (12). V klinickom obraze dominuje pestrá neurologická symptomatológia a klinické prejavy acidózy. Základom diagnostiky je podrobná anamnéza, klinický obraz a laboratórne vyšetrenie krvi (13, 14). Klinický obraz je nešpecifický, neurologická symptomatológia môže byť prechodná a stanovenie D-laktátu v krvi v bežnej praxi nie je dostupné (15). V laboratórnej diagnostike sa preto opierame o nepriamu diagnostiku stanovením metabolickej acidózy (MAC) so zvýšenou aniónovou medzerou (marker nemerateľných aniónov ako sú napr. vyššie uvádzané organické kyseliny) (9, 16).

Nosným pilierom terapeutických opatrení je korekcia acidózy a odstránenie vyvolávajúcej príčiny. Dôležitá je parenterálna hydratácia, čím sa zvyšuje renálne vylučovanie D-laktátu. Treba sa vyhnúť aplikácii prípravkov obsahujúcich laktát (napr. Ringer laktát). Okrem farmakoterapie majú dôležité postavenie v liečbe dietetické opatrenia. V akútnom štádiu je potrebné úplne zastaviť alebo výrazne obmedziť podávanie sacharidov, obzvlášť jednoduchých cukrov s ohľadom na vyššie uvedené patofyziologické konzekvencie (17).

## Kazuistika

Vo februári roku 2020 bola na ambulanciu urgentného príjmu privezená posádkou RZP 54-ročná pacientka pre kvantitatívnu poruchu vedomia na úrovni soporu (Glasgow Coma Scale, GCS 5 bodov). Direktnú anamnézu nebolo možné od pacientky pre poruchu vedomia odobrať. Na základe heteroanamnézy od posádky RZP sme zistili, že pacientka mala v priebehu dňa trikrát riedku stolicu a trikrát zvracala žalúdočný obsah, bez prímеси krvi, následne sa u nej vyvinula v priebehu niekoľkých hodín porucha vedomia.

Pacientka mala od roku 1985 diagnostikovanú Crohnovu chorobu a bola po opakovaných operáciách tenkého čreva (r. 1994 – resekcii ilea v dĺžke cca 40 cm pre striktúru s vytvorením ileocekalnej anastomózy, r. 2014 – strikturoplastika pre recidivujúcu striktúru tenkého čreva). V novembri 2019 podstúpila ďalšiu resekčnú operáciu pre ileozny stav na podklade stenózy tenkého čreva s prítomnosťou tumoróznej masy v distálnom ileu (ponechaných cca 90 cm tenkého čreva). U pacientky bol diagnostikovaný dobre až stredne diferencovaný adenokarcinóm v teréne Crohnovej choroby s metastatickým postihnutím pečene. V decembri 2019 podstúpila jeden cyklus chemoterapie. V januári roku 2020 bola akútne hospitalizovaná na inom pracovisku pre kvantitatívnu poruchu vedomia. Stav bol záverovaný ako ťažká metabolická acidóza vs pri strate bikarbonátov pri SBS s poruchou vedomia (kompletný záznam z tejto hospitalizácie sme nemali k dispozícii).

V čase prijatia do našej nemocnice pacientka užívala perorálne kálium, magnézium, vitamín D, inhibitor protónovej pumpy, kyselinu maslovú a prípravok enterálnej výživy. Od roku 1994 bola v liečbe mesalazínom a azatioprinom, od roku 2014 v liečbe adalimumabom, od septembra 2019 jej bol nasadený pre exacerbáciu ochorenia prednizón s postupným znižovaním dávky. Biologická liečba spolu s ostatnou liečbou Crohnovej choroby jej bola ukončená po diagnostikovaní malignity.

Pri prijatí bola pacientka soporózná, tachykardická, afebrilná, s tachypnoe a prítomným Kussmaulovým dýchaním, kachektického habitu s hmotnosťou 47 kg a BMI (Body Mass Index) 17,1 kg/m<sup>2</sup>.

Vo vstupnom laboratórnom obraze bola prítomná závažná metabolická acidóza s ťažkou depléciou bikarbonátov a vysokou aniónovou medzerou (anion gap, AG). Prítomná bola ľahká hyperchlorémia, známky miernej hepatálnej dysfunkcie obštrukčného rysu, ktoré sme pripisovali metastatickému poškodeniu pečene. Laboratórne sme neregistrovali retenciu dusíkatých látok ani významnejší posun v mineralograme, zápalová humorálna aktivita bola len minimálne zvýšená. V rámci nízkej hodnoty pH pacientke bola vyšetrená hladina laktátu v sére, ktorá bola len mierne zvýšená čo nekorešpondovalo so závažnosťou metabolickej acidózy (Tab. 1).

Poruchu vedomia sme pripísali ťažkej metabolickej acidóze, preto akútne CT vyšetrenie mozgu ani neurologické vyšetrenie sme neindikovali. Pacientka okrem poruchy vedomia nejavila žiadnu inú neurologickú symptomatológiu ani známky traumatického poškodenia.

Pacientku sme s pracovnou diagnózou ťažkej metabolickej acidózy, s vysokou aniónovou medzerou a kvantitatívnu poruchou vedomia (sopor, GCS 5 bodov) v pokračujúcej diferenciálnej diagnostike hospitalizovali na jednotke intenzívnej starostlivosti. Pristúpili sme ku korekcii ťažkej metabolickej acidózy podávaním intravenózneho 4,2 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného, pacientku sme intenzívne rehydratovali fyziologickým roztokom a roztokmi glukózy, pozastavený bol u nej perorálny príjem.

Po úvodnej korekcii ťažkej metabolickej acidózy sme zaznamenali signifikantný vzostup hodnoty pH sprevádzaný poklesom hodnoty AG a úpravu poruchy vedomia. Avšak v priebehu prvých 3 dní sme opakovane zaznamenali nízke hodnoty pH s vysokými hodnotami AG, ktoré korelovali s recidivujúcimi epizódami ťažkej poruchy vedomia. Po úprave parametrov acidobázickej rovnováhy došlo k úprave poruchy

**Tab. 1.** Prehľad výsledkov biochemických vyšetrení u pacientky v deň prijatia a prepustenia

Parameter	Pri prijatí	Pri prepustení	Referenčné hodnoty
pH	7,076	7,480	7,360–7,440
pO <sub>2</sub> [kPa]	16,87	12,01	10,00–14,00
pCO <sub>2</sub> [kPa]	1,06	4,90	4,80–5,80
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/l]	2,3	24,1	22,0–26,0
Base excess [mmol/l]	-25,7	2,1	-2,5–2,5
L-Laktát [mmol/l]	2,91	2,12	0,50–2,22
Sodík [mmol/l]	141	140	135–145
Draslík [mmol/l]	4,0	4,9	3,8–5,0
Chloridy [mmol/l]	116	105	95–107
Anion gap [mmol/l]	26,7	15,8	8–16
Albumín [g/l]	31,3	33,0	35,0–52,0
Bilirubín [umol/l]	7	9	5–21
AST [ukat/l]	0,56	0,55	0,00–0,60
ALT [ukat/l]	0,44	0,52	0,00–0,60
GMT [ukat/l]	1,43	1,58	0,00–0,63
ALP [ukat/l]	4,31	4,85	0,00–1,67

vedomia. Klinický priebeh si vyžadoval intravenózne podanie vysokých dávok 4,2% roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

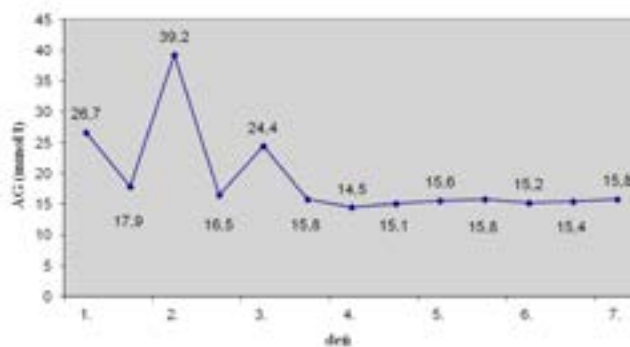
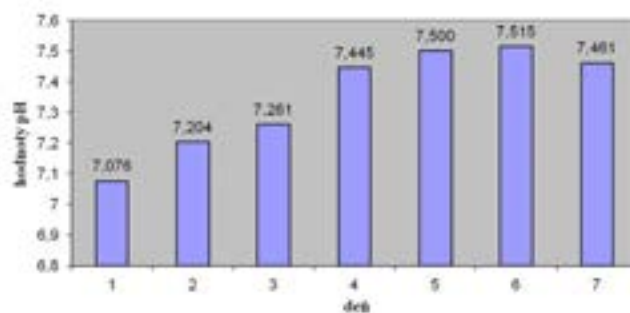
V ďalšom priebehu hospitalizácie sa už porucha vedomia neopakovala, kontrolné hodnoty pH a AG sa pohybovali v referenčných medziach. Vývoj zmien hodnôt AG a pH krvi počas hospitalizácie znázorňuje graf 1 a graf 2.

Súčasťou terapeutických opatrení bola parenterálna nutričná podpora, polyvitaminózna liečba (vitamín A, D, E, K, kyselina listová, tiamín a vitamín B12), podávanie minerálov a stopových prvkov (magnézium, kalcium, zinok, selén). Pacientka bola hospitalizovaná na internom oddelení sedem dní a následne dimitovaná do ambulantnej starostlivosti onkológa a gastroenterológa, odporúčaná jej bola konzultácia v centre pre domácu parenterálnu výživu nakoľko sa u pacientky predpokladala potreba dlhodobej nutričnej podpory. Pacientka bola poučená o dôslednom dodržiavaní dietetických opatrení. V rámci medikamentózneho liečby u pacientky naďalej pokračovala vyššie uvedená suplementácia vitamínov, minerálov a stopových prvkov, ako aj prípravok enterálnej výživy.

## Diskusia

D-LA predstavuje špecifickú a raritnú metabolickú poruchu, ktorá sa v bežnej praxi vyskytuje iba u pacientov so SBS. Prvýkrát toto ochorenie popísal Oh a kol. v roku 1979 u pacienta so SBS a encefalopatiou (3). Presná incidencia D-LA nie je známa, výsledky väčšiny publikovaných údajov z prospektívnych a retrospektívnych prác sa v tomto smere výrazne líšia a publikované práce nemali charakter robustných epidemiologických štúdií.

Diagnostika D-LA je v bežnej praxi problematická a môžeme hovoriť skôr o diagnóze per exclusionem, po vylúčení iných príčin metabolickej acidózy. V klinickom obraze dominuje neurologická symptomatológia, klinický nález sa môže vyvíjať od niekoľkých hodín až do niekoľkých dní. Vzhľadom na nemožnosť stanovenia plazmatickej hladiny D-laktátu v podmienkach bežnej klinickej praxe diagnózu je možné postaviť len na základe anamnestického, klinického a nepriameho laboratórneho vyšetrenia.

**Graf 1.** Priebeh zmien hodnôt aniónovej medzery (AGF, anion gap)**Graf 2.** Vývoj hodnôt pH krvi v závislosti od liečby

Diagnóza je založená v prvom rade na osobnej anamnéze, ktorá pacienta zaradí do rizikovej skupiny. Najrizikovejšiu skupinu tvoria pacienti po rozsiahlej črevnej resekcii pri zachovanom intaktnom hrubom čreve, kedy je možná fermentácia nevstrebávaných sacharidov mikrobiotou hrubého čreva za vzniku nadmerného množstva D-laktátu (9). Do tejto rizikovej skupiny patrila aj naša pacientka, ktorá sa 34 rokov liečila na Crohnovu chorobu a bola po opakovaných resekciiach tenkého čreva, s neporušeným hrubým črevom.

V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné zamerať pozornosť na eventuálnu renálnu príčinu ťažkej metabolickej acidózy. V prípade našej pacientky sa akútne obličkové zlyhanie laboratórne nepotvrdilo. V kontexte chronickej tubulointersticiálnej nefritídy a SBS sa síce môžeme stretnúť s hyperchloremickou MAC, avšak hodnoty AG sú

v medziach normy (18). Naša pacientka sa neliečila na cukrovku, sérová hladina glykémie bola v norme a preto diabetická ketoacidóza ako ďalšia možná príčina závažnej MAC bola vylúčená. U pacientky absentovala šoková cirkulácia, pri prijatí ako aj v priebehu celej hospitalizácie bola hemodynamicky stabilizovaná, bez významnejšej elevácie zápalových markerov, preto sme sepsu a šok v etiologickej súvislosti s MAC vylúčili. S prihliadnutím na chýbajúcu pozitívnu anamnézu a normálne hodnoty osmolálnej medzere v sére bola rovnako vylúčená intoxikácia alkoholom alebo inou noxou (metanol, etylénglykol, salicyláty) ako jedna z možných príčin MAC (19). Straty bikarbonátov stolicou, ktoré môžu participovať pri vzniku MAC, boli málo pravdepodobné, pretože pacientka negovala hnačky v predchorobí a hnačky neboli objektivizované ani počas hospitalizácie. Dôležitým údajom bola aj tá skutočnosť, že pacientka mala len mierne elevovanú hladinu laktátu, čo nekorelovalo s hodnotami ťažkej MAC a tým nevysvetľovalo závažnú poruchu acidobázickej rovnováhy. Po vylúčení vyššie uvedených možných príčin MAC zvažujeme raritnú diagnózu D-laktátovú acidózu.

Klinický obraz D-LA zahŕňa širokú škálu nešpecifických neurologických symptómov a zvyčajne aj prejavy malabsorpčného syndrómu v rámci zlyhania funkcie čreva u pacientov so SBS.

V dostupných literárnych zdrojoch sa uvádza, že u všetkých pacientov sa D-LA manifestuje určitou formou encefalopatie. Najčastejšie registrovanými klinickými prejavmi sú poruchy chôdze, ataxia, zrýchlená reč, v menšej miere bolesti hlavy, ospalosť, nystagmus, agresivita, depresia (20–24). U našej pacientky v klinickom obraze dominovala metabolicko-toxická forma encefalopatie s kvantitatívnou poruchou vedomia, ktorá oscilovala od somnolencie cez sopor až po kómu. V dostupnej literatúre nebol uvedený žiadny prípad, kde by D-LA prebiehala pod obrazom tak ťažkej poruchy vedomia ako v nami prezentovanej kazuistike. Vo väčšine prípadov, ktoré boli publikované, neurologické symptómy korelovali s hladinou acidémie (22, 25). Tak to bolo aj u našej pacientky. Jasne zreteľný vzťah medzi neurologickou symptomatológiou a acidózou bol preukázateľný počas prvých troch dní hospitalizácie, keď pacientka bola komatózna a somnolentná a v rámci laborat. vyšetrení sme zaznamenali opakovane nízke pH s vysokou hodnotou AG, s následnou úpravou vedomia po korekcii acidózy.

V rámci zvýšenia klinického suspcia D-LA má svoje opodstatnenie identifikácia precipitujúcich faktorov vzniku ochorenia. Jednou zo základných podmienok vzniku D-laktátovej acidózy je perorálny príjem sacharidov, predovšetkým jednoduchých cukrov. Údaje zistené od pacientov, ktoré sa týkajú množstva prijatých sacharidov často nemusia byť relevantné a presné. V tomto smere je vhodné pátrať, či sa uvedené ťažkosti opakujú a či recidíva ťažkostí nemá súvis s určitým druhom jedla, hlavne cukrov eventuálne potravín, ktoré obsahujú baktérie mliečneho kvasenia. Vzhľadom na to, že naša pacientka bola nedávno hospitalizovaná pre ťažkú metabolickú acidózu s rovnakým klinickým priebehom aký bol počas našej hospitalizácie, v ktorom dominovala kvantitatívna porucha vedomia, podporuje to fakt, že existoval u nej precipitujúci faktor, ktorý sa podieľal na vzniku acidózy. S vysokou pravdepodobnosťou mohlo ísť o diétnu chybu s vysokým príjmom cukrov. Medzi ďalšie rizikové faktory vzniku ochorenia patria poruchy pečene a obličiek, pretože tieto orgány sa podieľajú na metabolizme D-laktátu

(20, 23). Naša pacientka mala metastatické postihnutie pečene, čo mohlo facilitovať a zhoršovať klinický priebeh ochorenia. Ďalšími rizikovými faktormi vzniku D-LA je užívanie antibiotík, ktoré môžu meniť črevnú mikrobiotu v prospech prerastania baktérií produkujúcich D-laktát. V literatúre bolo opísaných niekoľko prípadov D-LA po podaní tetracyklínu, metronidazolu, trimetoprimu-sulfametoxazolu a vankomycínu (26–28). Tiež pacienti, ktorí užívali probiotiká obsahujúce baktérie produkujúce D-laktát majú zvýšené riziko vzniku D-LA (29). Naša pacientka neužívala v recentnom predchorobí žiadne antibiotiká, probiotiká a prebiotiká. V tejto súvislosti je potrebné mať na pamäti, že D-LA môže byť tiež veľmi zriedkavá komplikácia liečby laktulózou v dôsledku črevnej stázy alebo obštrukcie, kedy laktulóza nemôže byť eliminovaná a zostáva v čreve ako substrát pre metabolizmus baktérií (30).

Klinický obraz s dôkladne odobratou anamnézou a vedomosťou o tomto ochorení sú základom správnej diagnostiky, avšak k stanoveniu definitívnej diagnózy nestačia. Klinický obraz je veľmi nešpecifický. Priama laboratórna diagnostika v bežnej praxi nie je možná, pretože hladina D-laktátu v krvi sa štandardne nevyšetruje. Je možné stanoviť iba plazmatickú hladinu L-laktátu, ktorý je markerom anaeróbného metabolizmu a v diagnostike D-LA nemá veľký význam. Jeho hladiny môžu byť mierne zvýšené, keďže baktériami mliečneho kvasenia vzniká aj malé množstvo L-laktátu. Táto zvýšená hodnota je však nesignifikantná a nedokáže navodiť acidózu. Tak to bolo aj v prípade našej pacientky, ktorá mala ľahko zvýšenú hladinu L-laktátu (2,91 mmol/l), čo však nekorelovalo s ťažkou MAC. Pre nemožnosť priameho stanovenia D-laktátu v plazme sme diagnózu potvrdili indirektne potvrdením metabolickej acidózy so zvýšenou aniónovou medzerou (hlavný biochemický marker podporujúci diagnózu D-LA).

Prvoradým liečebným cieľom počas akútnej epizódy D-LA je korekcia acidózy, minerálového rozvratu, dostatočná hydratácia, zastavenie prívodu substrátu pre tvorbu D-laktátu a potlačenie mikrobioty produkujúcej D-laktát. V praxi to znamená obmedziť resp. pozastaviť perorálny príjem, predovšetkým jednoduchých cukrov a podávať eventuálne antibiotiká za účelom potlačenia bakteriálnej flóry. Indikácia antibiotík je však otázná a je predmetom odborných diskusií, keďže boli publikované prípady vzniku D-LA po antibiotickej liečbe (26–28). Manažment acidózy sa riadi podľa všeobecných odporúčaní pre liečbu metabolických acidóz. U našej pacientky sme postupovali podľa odporúčaní v svetovej literatúre. Acidózu sme korigovali intravenóznym 4,2% hydrogenuhličitanom sodným. Celková dávka podaného 4,2% hydrogenuhličitanu sodného bola 1 100 ml v priebehu troch dní. Hydrogenuhličitan sodný bol podávaný intermitentne podľa hodnoty pH krvi a klinického stavu pacientky. Takéto veľké množstvo ordinovaného hydrogenuhličitanu sodného vypovedá o závažnosti metabolickej acidózy. Okrem korekcie acidózy sme pacientku parenterálne hydratovali fyziologickými roztokmi a roztokmi glukózy, korigovali sme minerálové dysbalancie, bol jej pozastavený perorálny príjem. Po úprave vedomia sme ju postupne realimentovali. Na liečbu antibiotikami nie sú jednoznačné odporúčania, preto sme u našej pacientky boli opatrní a antibiotickú liečbu sme aj napriek recidíve závažnej metabolickej poruchy neindikovali. V závažných prípadoch do úvahy pripadá ako jedna z možností liečby hemodialýza (31). Táto eliminačná metóda v našom prípade nebola potrebná. Stav

bol zvládnutý konzervatívne kombináciou farmakologickej liečby a dietetických opatrení.

Prevenia ďalších epizód D-LA spočíva v obmedzení substrátu pre bakteriálnu produkciu D-laktátu, obmedzení exogénnych zdrojov D-laktátu, v podpore a udržiavaní črevnej mikrobioty neprodukujúcej D-laktát a v podpore metabolizmu D-laktátu (32). Potlačenie abnormálnej mikrobiálnej produkcie D-laktátu je najdôležitejší faktor pre dlhodobú prevenciu recidívy D-LA. Treba sa zamerať na zníženie perorálneho príjmu hlavne jednoduchých sacharidov, pretože tie sú najrýchlejšie metabolizované na D-laktát (33). Odporúča sa príjem sacharidov v častejších a menších porciách, pretože takto dochádza k zníženiu maximálnej sérovej hladiny D-laktátu. Pacienti by sa mali vyhýbať potravinám, ktoré obsahujú D-laktát. Sú to fermentované potraviny, ako napríklad kyslé mlieko, jogurty, nakladané potraviny (32).

Dlhodobé užívanie antibiotík sa môže zväziť u pacientov, ktorí mali opakovane epizódy D-LA za účelom potlačenia mikrobioty produkujúcej D-laktát. V tejto indikácii sa používajú minimálne vstrebateľné resp. nevstrebateľné ATB, ako napríklad klindamycín, tetracyklín, metronidazol, neomycín, vankomycín, trimetoprim-sulfametoxazol a v poslednom období preferovaný rifaximín, ktoré sú schopné modifikovať črevnú mikrobiotu (34). Vhodné je ich cyklické podávanie. Treba si však uvedomiť, že aj po užití niektorých týchto antibiotík, boli hlásené prípady vzniku D-LA (22, 35). Preto na antibiotickú liečbu zatiaľ nie sú štandardné odporúčania a k takejto liečbe treba pristupovať prísne individuálne.

Dôležitú úlohu zohráva aj rekolonizácia čreva, hlavne baktériami, ktoré neprodukujú D-laktát, ako sú *Bifidobacterium breve* a *Lactobacillus casei* (29). Na rekolonizáciu čreva môže mať pozitívny efekt užívanie vhodných probiotík a synbiotík. Treba sa vyhýbať probiotikám, ktoré obsahujú bakteriálne kmene produkujúce D-laktát, ako je *Lactobacillus acidophilus* (36–38). Synbiotiká, obsahujúce nielen probiotické bak-

terie, ale aj prebiotiká, ako napríklad galaktooligosacharidy, okrem rekolonizácie čreva podporujú syntézu SCFA (short-chain fatty acid, masťné kyseliny s krátkym reťazcom) intestinálnymi baktériami, ktoré majú pozitívny vplyv na proliferáciu intestinálneho epitelu a stimulujú intestinálnu motilitu (39). To znamená, že pri synbiotikách by bol D-laktát pravdepodobne odstránený stolicou skôr ako by sa absorboval v hrubom čreve (20). Pre túto liečebnú stratégiu je však potrebných ešte viac klinických údajov. Novinkou v liečbe SBS je teduglutid, rekombinantný GLP-2 (glukagon like peptide-2) analóg, ktorý zväčšuje absorpčnú plochu zvyšku tenkého čreva a umožňuje postupnú redukciu až ukončenie parenterálneho živenia (40, 41).

V zriedkavých prípadoch, keď zlyháva konzervatívna liečba prístupuje sa ku chirurgickej intervencii, ktorá zahŕňa všeobecné chirurgické postupy liečby SBS. V niektorých extrémnych prípadoch sa musí pristúpiť až ku kolektómii (9).

## Záver

D-LA je raritná, ale závažná metabolická komplikácia SBS. Najrizikovejšiu skupinu tvoria pacienti po rozsiahlej črevnej resekcii pri zachovanom intaktnom hrubom čreve, kedy je možná fermentácia nevstrebávaných sacharidov mikrobiotou hrubého čreva, pri ktorej sa tvorí ako vedľajší produkt D-laktát. V bežnej praxi sa nestanovuje plazmatická hladina D-laktátu, diagnóza je tak postavená na klinických, anamnestických a nepriamych laboratórnych vyšetreniach. Zobrazovacie modalities (CT mozgu, MR mozgu) nemajú diagnostický význam, využívajú sa na vylúčenie primárneho ochorenia mozgu vzhľadom k tomu, že D-LA sa manifestuje neurologickou symptomatológiou.

Je dôležité, aby klinik myslel na existenciu tejto závažnej komplikácie u rizikových skupín pacientov, nakoľko význam včasnej terapeutickú intervencie je nepopierateľný a môže zásadne ovplyvniť klinický priebeh, ako aj podstatne znížiť riziko mortality.

## LITERATÚRA

- Pironi L, Corcos O, Forbes A et al. Intestinal failure in adults: Recommendations from the ESPEN expert groups. *Clin Nutr.* 2018; 37: 1798–1809.
- O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM et al. Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure: Consensus Definitions and Overview. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 6–10.
- Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL et al. D-Lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med.* 1979; 301: 249–252.
- Mason PD. Metabolic acidosis due to D-lactate. *Br Med J.* 1986; 292: 1105–1106.
- Wright MR, Jamali F. Methods for the analysis of enantiomers of racemic drugs application to pharmacological and pharmacokinetic studies. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1993; 29: 1–9.
- Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms. *Medicine (Baltimore).* 1998; 77: 73–82.
- Petersen C. D-lactic acidosis. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20: 634–645.
- Spillane K, Nagendran K, Prior PF et al. Serial electroencephalograms in a patient with D-lactic acidosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994; 91: 403–405.
- Kowlgi NG, Chhabra L. D-Lactic Acidosis: An Underrecognized Complication of Short Bowel Syndrome. *Gastroenterol Res Pract.* 2015; 2015: 476215. doi: 10.1155/2015/476215.
- Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 839–842.
- Flourie B, Messing B, Bismuth E et al. D-lactic acidosis and encephalopathy in short-bowel syndrome occurring during antibiotic treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990; 14: 596–598.
- Yilmaz B, Schibli S, Macpherson AJ et al. D-lactic Acidosis: Successful Suppression of D-lactate-Producing *Lactobacillus* by Probiotics. *Pediatrics.* 2018; 142(3): e20180337. doi: 10.1542/peds.2018-0337.
- Day AS, Abbott GD. D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *N Z Med J.* 1999; 112: 277–278.
- Hudson M, Pocknee R, Mowat NAG. D-lactic acidosis in short bowel syndrome—an examination of possible mechanisms. *Q J Med.* 1990; 74: 157–163.
- Hyšpler R et al. Spektrofotometrická metóda stanovení D-laktátu v krvnej plazme a moči. *Klin. Biochem. Metab.* 2015; 23: 193–197.
- Weemaes M, Hiele M, Vermeersch P. High anion gap metabolic acidosis caused by D-lactate: mind the time of blood collection. *Biochem Med (Zagreb).* 2020; 30: 1–5.
- Mayne AJ, Handy DJ, Preece MA et al. Dietary management of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *Arch Dis Child.* 1990; 65: 229–231.
- Joyce E, Glasner P, Ranganathan S et al. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(4): 577–587.
- Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-Induced Metabolic Acidosis. *F1000Res.* 2015; 4: F1000 Faculty Rev-1460. Published 2015 Dec 16. doi:10.12688/f1000research.7006.1
- Takahashi K, Terashima H, Kohno K et al. A stand-alone synbiotic treatment for the prevention of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *Int Surg.* 2013; 98: 110–113.
- Fabian E, Kramer L, Siebert F et al. D-lactic acidosis – case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2017; 55: 75–82.
- Godey F, Bouasria A, Ropert M et al. Don't forget to test for D-lactic acid in short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 3675–3677.
- Bongaerts G, Tolboom J, Naber T et al. D-lactic acidemia and aciduria in pediatric and adult patients with short-bowel syndrome. *Clin Chem.* 1995; 41: 107–110.
- Narula RK, El Shafei A, Ramaiah D et al. D-lactic acidosis 23 years after jejuno-ileal bypass (case report). *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 1–4.
- Dahlquist NR, Perrault J, Callaway CW et al. D-lactic acidosis and encephalopathy after jejunoileostomy: response to overfeeding and to fasting in humans. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59: 141–145.
- Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 839–842.

27. Flourie B, Messing B, Bismuth E et al. D-lactic acidosis and encephalopathy in short-bowel syndrome occurring during antibiotic treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990; 14: 596–598.
28. White L. D-lactic acidosis: more prevalent than we think? *Practical Gastroenterology* 2015; 39: 26–45.
29. Uchida H, Yamamoto H, Kisaki Y et al. D-lactic acidosis in short-bowel syndrome managed with antibiotics and probiotics. *J Pediatr Surg.* 2004; 39: 634–636.
30. Mann NS, Russman HB, Mann SK et al. Lactulose and severe lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 637.
31. Jorens PG, Demey HE, Schepens PJ et al. Unusual D-lactic acid acidosis from propylene glycol metabolism in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42: 163–169.
32. Bongaerts G, Bakkeren J, Severijnen R et al. Lactobacilli and acidosis in children with short small bowel. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30(3): 288–293.
33. Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 320–330.
34. Ponziani FR, Scaldaferrri F, Petito V et al. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin. *Dig Dis.* 2016; 34(3): 269–278.
35. Scully TB, Kraft SC, Carr WC et al. D-lactate-associated encephalopathy after massive small-bowel resection. *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11: 448–451.
36. Satoh T, Narisawa K, Konno T et al. D-lactic acidosis in two patients with short bowel syndrome: bacteriological analyses of the fecal flora. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 324–326.
37. Ondriová I, Fertaľová T, Magurová D. Klinické využitie probiotík v prevencii a liečbe porúch tráviaceho traktu. *Klin Farmakol Farm.* 2015; 29(3): 116–118.
38. Gombošová L. Mikrobiota v etiopatogenéze a liečbe symptomatickej divertikulovej choroby hrubého čreva. *Gastroent Hepatol.* 2019; 73: 418–422.
39. Cherbut C, Aubé AC, Blottière HM et al. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997; 222: 58–61.
40. Pape UF, Iyer KR, Jeppesen PB et al. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020; 13: 1–18.
41. Křížová J, Trachta P, Kotlíková E et al. Syndrom krátkého střeva a možnosti jeho léčby. *Interná med.* 2017; 17(10): 405–408.

## KNIŽNÍ NOVINKY



### Perioperační zásady v kostce

Jaroslava Jedličková, Tomáš Svoboda, Jana Wichsová

Publikace dává strukturovaně nahlédnout do problematiky péče o pacienta na operačním sále napříč všemi zdravotnickými profesemi. Sestrám i lékařům umožní poznání vysoce specializované péče poskytované na operačních sálech. Myšlenka autorů vytvořit studijní materiál pro pregraduální a postgraduální vzdělávání lékařského i nelékařského personálu byla zcela naplněna a učebnice se stane pomocníkem a průvodcem po operačních sálech. Praktická kniha kapesního formátu obsahuje shrnutí perioperačních zásad a standardů k zajištění bezpečí pacienta i sálového personálu. Uplatnění najde u sester, mediků i lékařů.

ISBN: 978-80-271-1727-7

Cena: 269 Kč, 152 stran, vydáno 2021

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, [www.grada.cz](http://www.grada.cz)



### Zhoubné nádory močového měchýře

Alexandr Poprach a kol.

Kniha kolektivu autorů pod vedením onkourologa docenta Alexandra Popracha přináší souhrn informací o diagnostických i léčebných možnostech zhoubných nádorů močového měchýře. Snahou autorů je, aby čtenář nebyl zahlcen množstvím informací, ale aby se rychle orientoval v dané problematice.

Zhoubné nádory močového měchýře patří k nádorům se vzrůstající incidencí, samostatně zpracovaná tato problematika ale dosud u nás knižně nevyšla. Proto je nová monografie autorského kolektivu pod vedením zkušeného onkourologa z Masarykova onkologického ústavu významným počinem v domácí literatuře.

V oblasti zhoubných nádorů močového měchýře bylo dosaženo pokroku v oblasti diagnostiky i léčby. V rámci diagnostiky se vylepšují endoskopické možnosti, do klinické praxe se zřejmě brzy dostanou neinvazivní diagnostické techniky charakteru tekuté biopsie. Zdokonalují se také zobrazovací metody, nejenom výpočetní tomografie, ale také vizualizace nádorů pomocí magnetické rezonance. Velmi důležitá je subtypizace nádorů, která vypovídá o charakteru a chování dané histologické jednotky a má i svou prognostickou hodnotu. V rámci chirurgické léčby dochází k výraznému zlepšování operačních technik, používají se nové metody radioterapie, které snižují akutní a chronické nežádoucí účinky. Významné jsou též nové možnosti systémové léčby a imunoterapie checkpoint inhibitory. Všechny tyto aspekty reflektuje nová monografie.

Kniha je zajímavá pro onkology, urology, gynekology, chirurgy, lékaře oboru radiologie a zobrazovací metody, genetiky a praktické lékaře.

Cena: 399 Kč

Grada Publishing, a. s.

U Průhonu 22, 170 00 Praha 7, tel.: 220 386 511, 512, 603/26 20 18, fax: 220 386 400, [www.grada.cz](http://www.grada.cz)

## K životnímu jubileu prof. MUDr. Lenky Špinarové, Ph.D., FESC

V letošním roce se dožívá významného životního jubilea přednostka I. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny v Brně prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D. V roce 2013 převzala vedení kliniky ve velmi obtížné situaci – přesun kliniky do nové budovy, spolupráce s novým vedením ICRC a další obtížné úlohy, které bravurně zvládla.

Nyní něco stručného z životopisu paní profesorky pro ty, kdo ji méně znají po osobní stránce.

Paní profesorka Lenka, tehdy jako Pliczková, se narodila 6. srpna 1961 v rodině dvou lékařů v Brně. Gymnázium studovala s vynikajícím prospěchem a při olympiádě z biologie se poprvé sešla, i když na krátko, se svým budoucím manželem Jindřichem. V roce 1979 nastoupila na Lékařskou fakultu v Brně a zde se hned na počátku studia setkala podruhé s Jindřichem a jejich příkladný a následování hodný vztah trvá stále. V té době udivovala mnohé bezchybnou hrou mariáše a zápal pro odbíjenou. Se svým budoucím manželem, už jako medicí, se díky prof. Ivo Dvořákovi na II. interní klinice FN u sv. Anny začali věnovat kardiologii v rámci SVOČ a společně dosáhli významných výzkumných úspěchů nejen v rámci republiky, ale také mezinárodně. Rok 1984 byl jejich rokem svatebním. Lenka promovala v roce 1985 s červeným diplomem a obdržela cenou rektora UJEP za vynikající studijní i odborné výsledky. Po promoci nastoupila na interní oddělení nemocnice Ivančice. V roce 1987 se narodila dcera Monika. Po mateřské dovolené dostala Lenka nabídku pracovat na I. interní klinice FN u sv. Anny, kterou v té době vedl doc. MUDr. Z. Lupínek, a na této klinice je doposud. V roce 1989 složila úspěšně atestaci z vnitřního lékařství, v roce 1993 atestovala z kardiologie. Od roku 1994 do roku 2002 byla odbornou asistentkou LF MU. V roce 2000 dokončila postgraduální vědecké studium při LF MU Brno a získala titul Ph.D. Její doktorandská práce byla oceněna Cenou rektora za nejlepší doktorandskou práci v rámci MU. Dva roky poté habilitovala a v roce 2005 byla prezidentem republiky jmenována profesorkou vnitřního lékařství na LF MU. V letech 2002–2012 byla zástupkyní přednosty kliniky pro školství a od roku 2013 doposud je přednostkou 1. interní kardiologické kliniky LF MU a FN u sv. Anny. V České kardiologické společnosti byla pokladníkem výboru, dále pracovala či pracuje ve výborech pracovních skupin ČKS: jako předsedkyně výboru srdečního selhání a kardiiovaskulární farmakoterapie a jako členka výborů pro echokardiografii a KV rehabilitace. Dále je členkou České společnosti pro hypertenzi, České transplantáční společnosti, České internistické společnosti. Oceněním její odborné činnosti je jmenování Fellow of European Society of Cardiology – FESC a členství ve Working Group on Heart Failure of ESC, Working Group on Cardiac Rehabilitation of ESC, Working Group on Echocardiography of ESC. V roce 2018 jí bylo uděleno prestižní ocenění Lady Pro od Comenius-Panevropské

**Obr. 1.** Prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC



společnosti pro kulturu, vzdělávání a vědecko-technickou spolupráci a letos jí bylo uděleno čestné členství ČKS.

Je předsedkyní Oborové rady pro kardiologii Ph.D. studia LF MU a členkou Aprobační komise LF MU pro habilitační a profesorská řízení, školitelkou Ph.D. studentů, členkou zkušební komise pro atestace z kardiologie a členkou Vědecké rady LF MU Brno.

Je úspěšnou řešitelkou 7 grantů, publikovala přes 330 článků v české odborné literatuře, 81 článků v zahraniční literatuře, přednesla více než 329 domácích a 183 zahraničních sdělení. Je autorkou či spoluautorkou více než 15 interních a kardiologických učebnic. Má nadprůměrnou citovanost: Web of Science: 2 955, Scopus: 5 870, Hirschův index 25. Věnuje se transplantáčnímu programu spolu se srdečním selháním a také intenzivně echokardiografii.

Jako přednostka přední interní a kardiologické kliniky nejen garantuje odbornou péči o nemocné s kardiologickými či interními diagnózami, zajišťuje vysokou úroveň výuky mediků LF, aktivně podporuje vědeckou činnost členů kliniky, zajistila řadu odborných stáží mladších kolegů, což zvláště v současné covidové době nebylo vždy snadné.

**Obr. 2.** Prof. Špinarová s rodinou

Milá paní profesorko Lenko, jako Tvůj zástupce pro výuku, co mám ještě dodat při ohlédnutí více než 30 let? Po nástupu na I. interní (nyní kardiologické) klinice jsi se pomalu začala věnovat problematice srdečního selhání pod vedením budoucího přednosty prof. Tomana a zde začala naše odborná spolupráce. V té době začalo naše velmi úzké rodinné přátelství, které bylo a jest stále utvrzováno řadou našich společných dovolených a kongresových aktivit. Po mém nástupu na 1. interní kardiologickou kliniku jsi mi nesmírně pomohla při nelehkých začátcích mého přednostování a jsem velmi rád, že jsi kliniku po mě povznesla ještě na vyšší úroveň.

Tak Ti přeji hodně všeho dobrého, jak v práci, tak doma, abys byla nadále spokojená a měla velkou radost z vnučky Belinky, dcery Moničky, která je úspěšnou kardioložkou, zetě Petra, a hlavně s Jindrou, který je přední český internista a kardiolog.

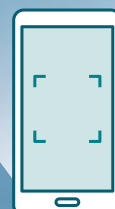
*Ad multos annos et dum vivimus vivamus  
Tvůj zástupce a přítel Jiří*

*prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC*

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

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



# Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo E-5

## 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:

SOLENE, 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:

Aneta Děrešová

## 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](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto: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](mailto:predplatne@abompkapa.sk), [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

## Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

## Časopis je indexován v:

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



# MORAVSKO-SLEZSKÉ pneumologické dny

# 29.

**1.–2. 10. 2021**

**CLARION CONGRESS HOTEL  
OSTRAVA**

## S námi máte jistotu konání akce



[www.dnypneumologie.cz](http://www.dnypneumologie.cz)

### AKCE SE USKUTEČNÍ

- prezenčně v **Clarion Congress Hotelu Ostrava**
- nebo on-line na [www.dnypneumologie.cz](http://www.dnypneumologie.cz)

### ODBORNÝ GARANT

- prim. MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.  
Nemocnice AGEL, Ostrava-Vítkovice

### POŘADATEL

- Česká pneumologická a fizeologická společnost ČLS JEP

### ORGANIZAČNÍ VÝBOR

- prim. MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.,  
MUDr. Kristián Brat, Ph.D., MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.,  
Mgr. Dana Dvořáčková, MBA, Hana Mikesková,  
Bc. Renata Zittová

### ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT:

- SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
- **Registrace:** Eliška Pančochová, DiS.,  
607 190 210, [registrace@solen.cz](mailto:registrace@solen.cz)
- **Organizační zajištění:** Mgr. Marta Boučková,  
770 194 701, [bouckova@solen.cz](mailto:bouckova@solen.cz)
- **Obchodní zajištění:**  
Jan Záruba, 606 603 257, [zaruba@solen.cz](mailto:zaruba@solen.cz)

### POPLATEK:

- **Lékař:** registrace do 31. 8. **1 100 Kč**, od 1. 9. **1 500 Kč**
- **Sestra:** registrace do 31. 8. **400 Kč**, od 1. 9. **500 Kč**

Vážení přátelé,

dovolujeme si vás pozvat k účasti na celostátní konferenci 29. moravskoslezské pneumologické dny. Akce proběhne, doufáme, již prezenčně ve dnech 1.–2. 10. 2021 v hotelu Clarion v Ostravě Vítkovicích. Příprava akce však současně počítá i s virtuální prezentací, a to v případě opravdu nepříznivých pandemických podmínek. Programovými prioritami budou především tato témata: jak jinak – doba covidová, nemoci s plicní obstrukcí a poruchy spánku, rehabilitace a následná péče o naše pacienty. Tradičně také aktuální pohled na tuberkulózu a léčbu rezistentních forem TBC z dnešního epidemiologického pohledu. Rádi bychom se zaměřili na záněty plic v jejich různých podobách, novinky v diagnostice a léčbě intersticiálních plicních procesů a vždy úspěšné kazuistiky v interaktivním workshopu. V neposlední řadě se budeme věnovat pneumoonkologické problematice se zaměřením na možnosti bronchoskopie a intervence v pneumologii a na nové léčebné postupy. Sledujeme trendy v intenzivní péči v pneumologii a nutnosti reflektovat tuto skutečnost s dopadem na denní praxi v multidisciplinárním přístupu. Nezapomenuty budou i prezentace specializované centrové péče.

Věříme, že vaše účast celou akci obohatí a pomůže vám v navázání nových kontaktů a přátelství s lékaři, zdravotními sestrami i obchodními partnery. Můžeme se také těšit na setkání na společenském večeru jako nezávislé akcí.

Všem, kteří na tradiční akci do Ostravy přijedou, přeji za organizační výbor příjemné zážitky ze všech odborných i společenských aktivit.

MUDr. Jaromír Roubec, Ph.D.

## PLÁNOVANÉ PROGRAMOVÉ BLOKY

- Doba covidová
- Nemoci s plicní obstrukcí a poruchy spánku
- Rehabilitace a následná péče o naše pacienty
- Aktuální pohled na tuberkulózu a léčbu rezistentních forem TBC z dnešního epidemiologického pohledu
- Záněty plic v jejich různých podobách
- Novinky v diagnostice a léčbě intersticiálních plicních procesů
- Kazuistiky v interaktivním workshopu
- Pneumoonkologická problematika se zaměřením na možnosti bronchoskopie a intervence v pneumologii a na nové léčebné postupy
- Trendy v intenzivní péči v pneumologii
- Prezentace specializované centrové péče

*Akce je v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání  
dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena kredity pro lékaře.*

# Vnitřní lékařství

[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)