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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

6

2021

ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

HLAVNÍ TÉMA: PNEUMOLOGIE

Respirační insuficience, chronická hyperkapnie a domácí neinvazivní ventilace z pohledu pneumologa

Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19

Nintedanib v terapii intersticiálních plicních procesů u systémových onemocnění pojiva

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Metabolický syndrom u pacientů po prodělané protinádorové terapii

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu)
Díl I. Patofyziologie, klinické příznaky a doporučený skríning cévních malforma

Špičkové technologie v medicíně – vliv nastavení hodnot alarmů u systém
monitoraci glykemie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: sys

Obsahuje i E-VERZI

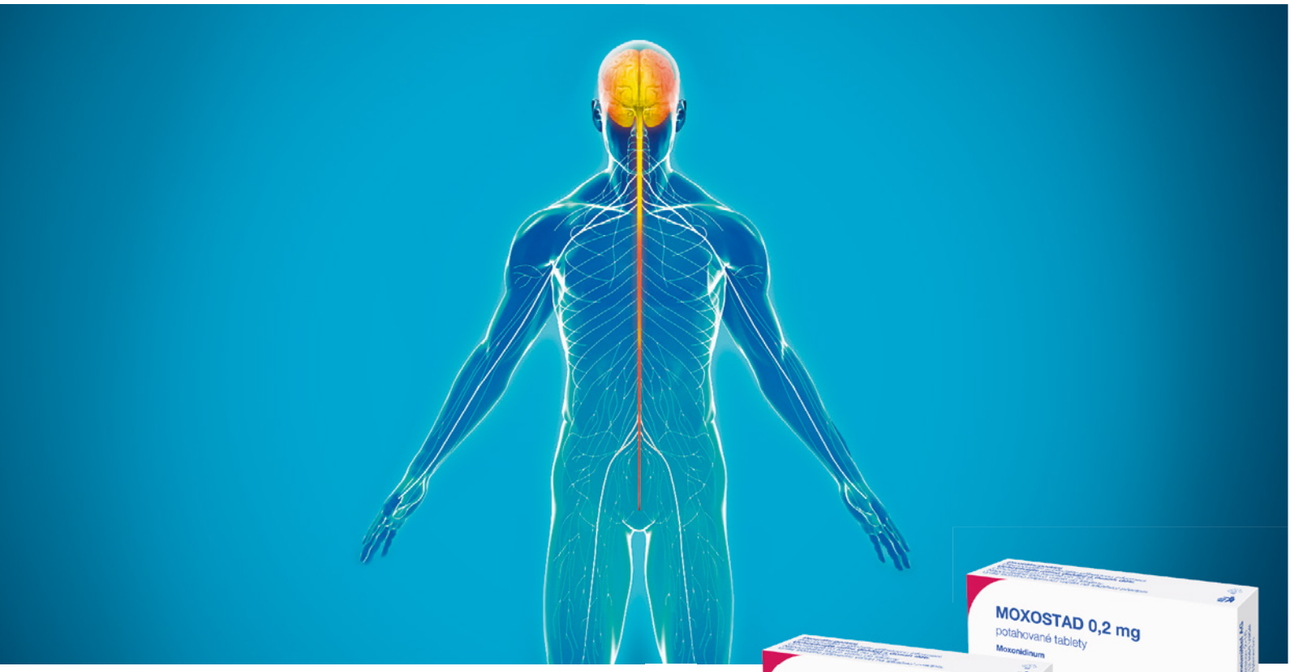
Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Moxostad

moxonidin



ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA

- Centrálně působící antihypertenzivum
- K léčbě lehké až středně těžké esenciální hypertenze
- Je metabolicky neutrální
- Prověřené antihypertenzivum vhodné pro monoterapii nebo do kombinace s jinými antihypertenzivy
- Je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Moxostad 0,2; Moxostad 0,3; Moxostad 0,4 mg potahované tablety

Složení: Moxonidinum 0,2 mg, 0,3 mg, 0,4 mg v 1 potahované tabletě. **Indikační skupina:** Antihypertenzivum. **Indikace:** Léčba lehké až středně těžké esenciální hypertenze. **Dávkování a způsob podání:** Dospělí: Úvodní denní dávka je 0,2 mg moxonidinu ráno. Jestliže léčebný efekt není dostatečný, lze po třech týdnech dávku zvýšit na 0,4 mg moxonidinu, a to buď v jedné dávce ráno nebo rozděleně do dvou dílčích dávek (ráno a večer). Není-li po dalších třech týdnech ani tato dávka dostatečná, je možné ji opět zvýšit na maximální možnou dávku 0,6 mg moxonidinu rozdělenou do dvou dílčích dávek ráno a večer. Jednotlivá dávka 0,4 mg moxonidinu a denní dávka 0,6 mg moxonidinu nemá být překročena. Moxostad lze užívat před, během i po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na moxonidin nebo kteroukoli pomocnou látku. Sick sinus syndrom. Bradykardie (klidová srdeční frekvence pod 50 úderů/min.). AV blok 2. nebo 3. stupně. Srdeční insuficience. **Upozornění:** Je-li moxonidin užíván u pacientů s AV blokem 1. stupně, má být věnována zvláštní péče tomu, aby nenastala bradykardie. Je-li moxonidin užíván u pacientů se závažnou ischemickou chorobou srdeční, nestabilní anginou pectoris nebo středně závažnou srdeční nedostatečností, má být pacientům věnována zvláštní péče, protože s touto skupinou pacientů jsou jen omezené klinické zkušenosti. Při podávání moxonidinu pacientům se zhoršením renálních funkcí je třeba opatrnosti, protože moxonidin se vylučuje především ledvinami. U těchto pacientů se doporučuje opatrné titrování dávky, a to zvláště na počátku léčby. Dávkování má začít 0,2 mg denně a pokud je to klinicky indikováno a léčba je dobře snášena, může být zvýšeno maximálně na 0,4 mg denně. Jestliže se moxonidin používá v kombinaci s -blokátorem, potom je v případě ukončení léčby nutné nejdříve vysadit -blokátor a až potom s odstupem několika dnů moxonidin, aby se zabránilo zvýšení krevního tlaku protiregulací. Pacienti se vzácnou dědičnou nesnášenlivostí galaktózy, deficitem laktázy, nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí by tento lék užívat neměli. **Těhotenství a kojení:** Moxonidin se v těhotenství nemá používat, pokud to není nezbytně nutné. Moxonidin se vylučuje do mateřského mléka, nesmí být užíván během kojení. Jestliže je léčba moxonidinem zcela nezbytná, je nutné kojení ukončit. **Významné interakce:** Současné podávání s jinými antihypertenzivy má za následek zvýšení hypotenzivního účinku moxonidinu. Tricyklická antidepresiva mohou snižovat účinnost centrálně působících antidepresiv. Moxonidin může potencovat účinek tricyklických antidepresiv, trankvilizérů, alkoholu, sedativ a hypnotik. Současné podání moxonidinu může zvyšovat sedativní účinek benzodiazepinů. Moxonidin středně silně negativně zesiloval zhoršené charakteristiky kognitivních funkcí u pacientů užívajících lorazepam. Nelze také vyloučit interakce s jinými léky vylučovanými tabulární sekrecí. Tolazolin může, v závislosti na dávce, snižovat účinek moxonidinu. **Nejčastější nežádoucí účinky:** bolest hlavy,vazodilatace, sucho v ústech, poruchy rovnováhy/závratě, astenie, spavost, ospalost, zácpa, průjem, nauzea,zvracení, poruchy trávení, vyrážka/svědění, bolest zad, změněné myšlenkové procesy, poruchy spánku včetně nespavosti, astenie. **Balení na trhu:** 30 a 100 potahovaných tablet. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 28. 5. 2020. **Registrační číslo:** Moxostad 0,2 mg 58/186/04-C; Moxostad 0,3 mg 58/187/04-C; Moxostad 0,4 mg 58/188/04-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

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

Literatura: 1. Karen I, Filipovský J. Arteriální Hypertenze. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. Novelizace 2014. Společnost všeobecného lékařství.

01/21

STADA

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

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE

Vážené kolegyně, kolegové,

pneumologie se za poslední dekády bouřlivě vyvíjí směrem od zažité představy tuberkulózní léčebny na okraji nemocnice směrem k moderní respirační medicíně založené na nových lécích, přístrojích a přístupech.

Je mou velkou ctí psát tento editorial právě pro časopis Vnitřní lékařství a mám nesmírnou radost z možnosti představit kolegům internistům, praktickým lékařům a dalším odbornostem, jaké máme nové možnosti například v terapii chronického respiračního selhání.

V článku MUDr. Lněničky naleznete ucelený přehled aktuálních doporučení týkajících se neinvazivní ventilace, a to nejen u pacientů s pokročilou chronickou obstrukční plicní nemocí. Tato léčba představuje pro pacienty významný benefit a neinvazivní ventilace je právě jedním z nových směrů, kterým se pneumologie ubírá.

Nejen nové léky, ale i nové indikace přicházejí k našim pacientům. Článek MUDr. Zely vás seznámí s aktuálními daty týkajícími se podávání nintedanibu u pacientů s plicním postižením v rámci systémového onemocnění pojiva. Zejména pro revmatology bude tento článek přínosný a jistě bude následovat navázání spolupráce s pneumology.

Epidemie covidu-19 silně zasáhla dění v celé společnosti a počáteční absence evidence based léčby znamenala zátěž pro všechny z nás. Glukokortikoidy se ukázaly jako efektivní terapie snižující mortalitu pacientů. Role inhalačních glukokortikoidů v terapii covidu-19 je náplní třetího z článků.

Věřím, že pneumologické číslo představilo novinky z pole respirační medicíny a bylo přínosem pro vaši klinickou praxi. Nezbývá mi než vám všem poděkovat za spolupráci a popřát úspěch nejen v medicíně.

doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.
Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno

Recenzované články na téma covid-19,

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

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

Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Pneumologie
Main topic – Pneumology
Milan Sova - - - 319

HLAVNÍ TÉMA – PNEUMOLOGIE / MAIN TOPIC – PNEUMOLOGY

Respirační insuficience, chronická hyperkapnie a domácí neinvazivní ventilace z pohledu pneumologa
Respiratory insufficiency, chronic hypercapnia and domiciliary non-invasive ventilation from the point of view of a pneumologist
Jaroslav Lněnička - - - 323

Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19
Inhaled glucocorticoids in treatment of covid-19
Milan Sova, Ondřej Zela - - - 328

Nintedanib v terapii intersticiálních plicních procesů u systémových onemocnění pojiva
Nintedanib in the treatment of systemic rheumatic disease-associated interstitial lung disease
Ondřej Zela - - - 330

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

24-hodinová mortalita seniorov akútne hospitalizovaných pre internistické ochorenie
24-hours mortality in seniors hospitalised with medical conditions
Martin Dúbrava, Soňa Kiňová, Jarmila Jánošiová

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Metabolický syndrom u pacientů po prodělané protinádorové terapii
Anti-cancer therapy-induced metabolic syndrome
Eva Řiháčková, Lubomír Elbl, Michal Řiháček, Mária Holická, Petr Kala - - - 334

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu) Díl I. Patofyziologie, klinické příznaky a doporučený skrínink cévních malformací
Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome)
Part I. Pathophysiology, clinical symptoms and recommend screening for vascular malformations
Zdeněk Adam, Dagmar Brančíková, Gabriela Romanová, Luděk Pour, Marta Krejčí, Jiří König, Tomáš Nebeský, Zuzana Adamová, Martin Štork, Martin Krejčí, Sabina Ševčíková, Michal Eid, Zdeněk Král - - - 339

Špičkové technologie v medicíně – vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykemie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review
High-rank technology in the medicine – the impact of continuous glucose monitoring system alarm settings values on glycemic control in type 1 diabetes patients: a systematic review
Jana Urbanová, Juraj Michalec, Jan Brož - - - 346

Syndrom post-intenzivní péče
Post-intensive care syndrome
Otakar Pšenička, Jarmila Křížová

Šokový stav a další komplikace po uštknutí jedovatým hadem
Schock and other complications after being bitten by a poisonous snake
Lenka Foltýnová Caisová, Vladimíra Caisová

NEČEKEJTE, AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ

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

TRIPLIXAM®
perindopril arginin / indapamid / amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: • SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindoprilu argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindoprilu argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. INDIKACE*: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ*: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. Pediatrická populace: přípravek by se neměl podávat. KONTRAINDIKACE*: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Clcr 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz. body Upozornění a Interakce). Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz. Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz. Upozornění). UPOZORNĚNÍ*: Zvláštní upozornění: Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS): duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. Renovaskulární hypertenze: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém: přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus): Pacienti užívající současně mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko výskytu angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**. Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jedem blanokřídlých. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vysaďte inhibitor ACE. Anafylaktoidní reakce během LDL-aferézy: před každou aferézou dočasně vysaďte inhibitor ACE. Hemodialyzovaní pacienti: zvažte použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenziv. Primární hyperaldosteronismus: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Těhotenství: nezahajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavit léčbu a zahájit vhodnou alternativní léčbu. Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jaterní kóma: ukončit léčbu. Fotosenzitivita: ukončit léčbu. Opatření pro použití: Renální funkce: U některých hypertoniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. Hypotenze a deplece vody a sodíku: riziko náhlé hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížené dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. Hladina sodíku: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a stupeň tohoto jevu je malý. Hladina draslíku: hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellius, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin**. Hypokalemie: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy**; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hladina vápníku: hyperkalcemie: před vyšetřením funkce příštitných tělísek ukončete léčbu. Renovaskulární hypertenze: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. Suchý kašel. Ateroskleróza: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. Hypertenzní krize. Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. Diabetici: V případě inzulin-dependentního diabetes mellitus zahajte léčbu iniciální nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. Černoši: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jiným rasami. Operace/anestezie: přerušte léčbu jeden den před operací. Porucha funkce jater: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. Kyselina močová: hyperurikemie: zvýšená tendence k záchvatům dny. Starší pacienti: před zahájením léčby vyšetřit renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. Hladina sodíku: v podstatě bez sodíku. Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze**. Sportovci: tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů**. INTERAKCE*: Kontraindikován: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimotělní léčba. Sakubitril/valsartan. Nedoporučuje se: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitorem ACE a blokátorem receptoru pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid,...), soli draslíku, dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. Vyžadující zvláštní opatrnost: baklofen, nesteroidní antiflogistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika), kalium-nešetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), racekadotril, inhibitory mTor (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes", amfotericin B (i.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy, alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivity na alopurinol), induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). Vyžadující určitou opatrnost: antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současné podávání s inhibitory ACE), cytostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyklosporin, simvastatin. Léky vyvolávající hyperkalemii**: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Prestance s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru**. TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. FERTILITA*: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoií u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*: Velmi časté: otoky. Časté: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dysgeusie, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nausea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava. Méně časté: rinitida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypoestezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospazmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zabarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. Vzácné: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy. Velmi vzácné: agranulocytóza, aplastická anemie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anemie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalcemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, akutní renální selhání, snížení hemoglobinu a hematokritu. Není známo: Deplece draslíku s hypokalemií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem**, choroidální efuze**, myopie, rozmazané vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost**, rhabdomyolýza**, možnost zhoršení stávajícího systémový lupus erythematodes, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. PŘEDÁVKOVÁNÍ*. VLASTNOSTI*: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. BALENÍ*: 30 a 90 tablet. Uchovávání: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 11. 6. 2021. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz *pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku; **všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam

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

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

SERVIER

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem
Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu
Complete remission of necrobiotic xanthogranuloma after disappearance of monoclonal immunoglobulin induced by bortezomib, lenalidomid and dexamethasone
Zdeněk Adam, Luděk Pour, Zdeněk Řehák, Klára Dvořáková, Renata Koukalová, Josef Feit, Petr Kameník, Marta Krejčí, Martin Štork, Martin Krejčí, Viera Sandecká, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král ----- 352

Lokalizované formy plicní amyloidózy
Localised forms of pulmonary amyloidosis
Eva Mnacakanová, Lenka Henzlová, Pavla Flodrová, Tomáš Pika ---------- 357

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Screening gestačního diabetes mellitus
Hypoglycemia in non-diabetic patients
Kateřina Anderlová ---------- 366

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Proč stále nedosahujeme cílových hodnot krevního tlaku
Why we still don't achieve blood pressure targets
Vladimír Tuka, Aleš Linhart ---------- 368

STŘÍPKY Z KONGRESŮ / FRAGMENTS FROM CONGRESSES

Aktuální témata kardiovaskulární prevence
Current cardiovascular prevention issues
Zuzana Zafarová ---------- 368

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Za doc. MUDr. Janem Malým, CSc.
Reflecting on the death of Assoc. Prof. Jan Malý, MD, CSc.
František Saudek

Připravujeme do Vnitřního lékařsví

2021 7

- **Hlavní téma:** Choosing wisely
- Expertní konsensus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí
- Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe
- Intoxikace muchomůrkou zelenou: mechanismus toxicity, klinické projevy a terapeutické postupy
- Hereditární hemoragická teleangiektázie 2

VYJDE V LISTOPADU

Respirační insuficience, chronická hyperkapnie a domácí neinvazivní ventilace z pohledu pneumologa

Jaroslav Lněnička
Klinika pneumologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Domácí neinvazivní ventilace je desítky let zavedená metoda léčby chronické hyperkapnické respirační insuficience. Její efektivita je podložena řadou klinických studií a prevalence užití celosvětově i v České republice narůstá. Článek nabízí stručný souhrn patofyziologie hyperkapnické respirační insuficience a její léčby v tuzemských podmínkách.

Klíčová slova: neinvazivní ventilace, domácí neinvazivní ventilace, NIV, respirační insuficience, hyperkapnie.

Respiratory insufficiency, chronic hypercapnia and domiciliary non-invasive ventilation from the point of view of a pneumologist

Domiciliary non-invasive ventilation has been an established method of treating chronic hypercapnic respiratory insufficiency for decades. Its effectiveness is based on a number of clinical studies and the prevalence of use worldwide and in the Czech Republic is increasing. The article offers a brief summary of the pathophysiology of hypercapnic respiratory insufficiency and its treatment.

Key words: non-invasive ventilation, domiciliary non-invasive ventilation, NIV, respiratory insufficiency, hypercapnia.

Úvod

Hlavní funkcí dýchací soustavy je dodávka kyslíku do tepenné krve a eliminace CO_2 z krve žilní. S určitým zjednodušením lze z funkčního hlediska dýchací soustavu rozdělit na dvě navzájem nezávislé části: plíce, zajišťující výměnu plynů mezi alveoly a kapilární krví neboli respiraci, a dechovou pumpu, zajišťující výměnu plynů mezi alveoly a zevním prostředím neboli ventilaci.

Porucha funkce plic vede k ***hypoxemické respirační insuficienci (RI)***, projevující se sníženou hladinou parciálního tlaku kyslíku v tepenné krvi (paO_2) s formálně stanovenou hranicí pod 8,0 kPa (60 mm Hg). Porucha funkce dechové pumpy vede k alveolární hypoventilaci a jejím důsledkem je ***hyperkapnická RI***, kdy dochází nejen k poruše oxygenace, ale i k nedostatečnému vylučování CO_2 z organismu a následné hyperkapnii s respirační acidózou. Formálně stanovená hranice pro hyperkapnii je parciální tlak CO_2 v tepenné krvi ($paCO_2$) nad 6,0 kPa (45 mm Hg).

K vyslovení podezření na diagnózu respirační insuficience a rychlému orientačnímu posouzení její závažnosti slouží měření saturace hemoglobinu kyslíkem prostřednictvím pulzní oxymetrie (SpO_2), kdy za patologické považujeme hodnoty SpO_2 pod 95 %. Klinický význam má pokles SpO_2 u dětí a těhotných pod 95 %, u zdravých dospělých pod 92 % a u pacientů s chronickým onemocněním plic pod 88 %. K potvrzení diagnózy a stanovení typu RI je zapotřebí vyšetření arteriálních krevních plynů.

Kompenzační terapeutické opatření k zajištění adekvátní funkce dýchací soustavy je v případě hypoxemické RI inhalace kyslíku. Navýšením frakce O_2 ve vdechovaném vzduchu a alveolech se zvýší koncentrační gradient na alveolo-kapilární membráně a tím i rychlost jeho přestupu do krve. U hyperkapnické RI však při samotné oxygenoterapii může docházet k progresi hyperkapnie a respirační acidózy, proto bývá k zajištění efektivní výměny plynů nutná mechanická ventilační podpora. Podle závažnosti RI a klinického stavu pak volíme mezi ventilační podporou invazivní a neinvazivní. Samozřejmostí je léčba základního onemocnění vedoucího k manifestaci RI a péče o stabilitu vnitřního prostředí.

V případě náhlého vzniku se RI označuje jako ***akutní***. Pokud je důsledkem pozvolného chronického procesu, bývají většinou rozvinuty

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jaroslav Lněnička, jaroslav.lnenicka@bulovka.cz
Klinika pneumologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha, Budova 4, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 323–327
Článek přijat redakcí: 2. 8. 2021
Článek přijat po recenzích: 1. 9. 2021

kompenzační mechanismy a jedná se o RI ***chronickou***. V případě, kdy se RI manifestuje pouze při zátěži, mluvíme o RI ***latentní***. Někdy bývá zvlášť označována ***akutní dekompenzace chronické*** RI. Toto dělení má význam při rozhodování o přístupu k pacientovi. Akutní poruchy respirace či akutní dekompenzace chronických stavů je nutno řešit bezodkladně, v závažnějších případech na lůžku intenzivní péče, stabilní chronické poruchy se většinou řeší elektivně na specializovaných pneumologických pracovištích. Následující text je zaměřen na problematiku chronické hyperkapnické RI.

Hyperkapnická RI vzniká důsledkem nerovnováhy mezi produkcí a eliminací CO_2. $PaCO_2$ je přímo úměrný míře produkce CO_2 a nepřímo úměrný alveolární ventilaci. Hyperkapnii tedy mohou způsobit či zhoršit procesy vedoucí ke zvýšené metabolické produkci CO_2 (horečka, sepse, thyreotoxikóza, nadměrný přísun glukózy a další – v praxi pouze u pacientů s již přítomnou poruchou dechové pumpy), snížení minutové ventilace (otrava sedativy, poruchy dechového centra/ventilačního drivu, nervosvalová onemocnění, obezita, deformity hrudního koše, svalové vyčerpání, obstrukce horních dýchacích cest…) nebo navýšení fyziologického mrtvého prostoru (chronická obstrukční plicní nemoc – CHOPN, masivní plicní embolie…). Pro úplnost nutno zmínit hyperkapnii způsobenou zvýšenou koncentrací CO_2 ve vdechovaném vzduchu, např. při špatně zapojeném ventilačním okruhu.

K prvotní manifestaci alveolární hypoventilace dochází zpravidla během REM spánku, následně i v NREM spánku a až v poslední řadě přechází porucha i do bdělého stavu. Screeningovým indikátorem pro hypoventilaci ve spánku je zvýšená hladina bikarbonátů v krvi při normální hodnotě $paCO_2$. Pro tento účel lze použít i krev žilní či kapilární. Orientačním ukazatelem možné hypoventilace může být též zvýšená doba spánku s SpO_2 pod 90 % (parametr T90), zjištěná během spánkové monitorace (měření flow a saturace, limitovaná polygrafie či polysomnografie).

Snížení alveolární ventilace vede prostřednictvím hyperkapnie k ***narušení acidobazické rovnováhy***. V případě akutní poruchy je spojeno s akutní respirační acidózou a acidemií (poklesem pH pod 7,35). Oproti tomu u chronických poruch je respirační acidóza metabolicky kompenzována především retencí bikarbonátů a pH bývá ve fyziologickém rozmezí. U těchto pacientů pak může docházet k epizodám akutního zhoršení, které jsou typické zvýšenou hladinou bikarbonátů i acidemií.

Mírné zvýšení $paCO_2$ spolu s poklesem pH má pozitivní vliv na ventilační drive prostřednictvím stimulace centrálních a periferních chemoreceptorů a následně dechového centra v mozkovém kmeni. Vyšší hladiny $paCO_2$ mají však opačný, tj. narkotický efekt a ventilační drive snižují. Neuvážená korekce hypoxie u hyperkapnické RI s sebou nese riziko ***kyslíkem indukované hyperkapnie*** a kvantitativní poruchy vědomí. Na patofyziologii tohoto jevu se podílí narušení ventilačně-perfuzní rovnováhy (absence hypoxické plicní vazokonstrikce vede k dysregulaci průtoku krve v hypoventilovaných alveolech), ztráta hypoxické stimulace dechového centra a tzv. Haldaneův efekt (deoxygenovaný karbaminohemoglobin po nasycení kyslíkem uvolňuje navázaný CO_2).

Klinické příznaky RI jsou dušnost, únava, intolerance námahy, poruchy spánku a poruchy nálady. Může být přítomno zapojování pomocných dechových svalů, tachypnoe, tachykardie, v pokročilejších fázích i cyanóza. U hyperkapnické RI můžeme navíc pozorovat ospalost, zmatenost, zpomalené psychomotorické tempo, v těžších případech sopor až kóma. Známky hyperkapnií navozené vazodilatace jsou ranní bolesti hlavy, hyperemie spojivek a periferní otoky. Všechny tyto příznaky bývají kombinovány s projevy základního onemocnění.

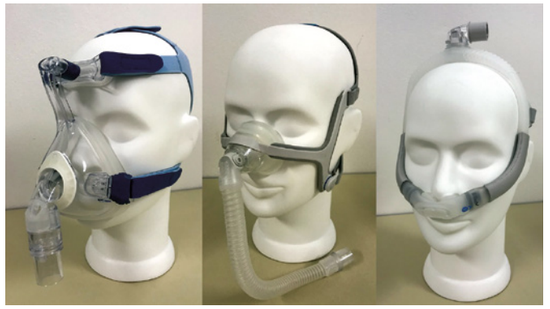
Domácí neinvazivní ventilace

Neinvazivní ventilace (NIV) je metoda mechanické podpory ventilace bez nutnosti invazivního zajištění dýchacích cest orotracheální kanylou či tracheostomií. Bývá používána především v léčbě akutní i chronické hyperkapnické RI, v indikovaných případech i u hypoxemické RI a kardiogenního plicního edému. NIV vede k vzestupu dechového objemu, snížení dechové frekvence, zlepšení výměny plynů, snížení poměru VD/VT (podíl fyziologického mrtvého prostoru a dechového objemu), snížení aktivity dýchacích svalů a dechové práce. V akutní péči tak snižuje riziko kritického vyčerpání pacienta, nutnosti intubace, zkracuje dobu hospitalizace a snižuje celkovou mortalitu (1).

NIV spočívá v aplikaci pozitivního přetlaku do dýchacích cest skrze masku, helmu či náustek. Aplikují se dvě úrovně přetlaku v průběhu dechového cyklu: vyšší IPAP (Inspiratory Positive Airway Pressure) během nádechu a nižší EPAP (Expiratory Positive Airway Pressure) od počátku výdechu do počátku dalšího nádechu. Rozdíl mezi oběma tlaky se nazývá tlaková podpora (PS – Pressure Support) a je hlavním parametrem navyšujícím dechový objem pacienta.

Domácí neinvazivní ventilace (dNIV) je již desítky let celosvětově využívaná terapeutická metoda pro pacienty s chronickou hyperkapnickou RI. Užívá se preferenčně během spánku, ideálně přinejmenším 5 hodin denně, u pacientů se závažnější poruchou ventilace pak dle potřeby i během dne. Při pravidelném užívání kromě přímé podpory ventilace v době aplikace též redukuje míru hyperkapnie v období bez NIV díky obnovení citlivosti chemoreceptorů na CO_2 (2). Důležitým mechanismem účinku dobře nastavené dNIV je též zajištění průchodnosti horních dýchacích cest během spánku u pacientů s komorbidní obstrukční spánkovou apnoí (OSA). Oproti invazivní domácí umělé plicní ventilaci nevyžaduje tracheostomii, umožňuje mluvení, je méně náročná z hlediska ošetřovatelského i finančního a pacienty je většinou preferována. Díky tomu v posledních letech doznala dNIV značného rozvoje. Stoupá počet pacientů léčených touto metodou a díky kombinaci s asistentem kašle se snížil počet indikací invazivní ventilace a prodloužila se doba přežití u pacientů s nervosvalovými chorobami jako např. Duchennova svalová dystrofie, spinální svalová atrofie, amyotrofická laterální skleróza, různé myopatie atd. (3). Prevalence domácí mechanické ventilace se v jednotlivých zemích značně liší, stejně jako podíl invazivní a neinvazivní formy. Dle studie EUROVENT z r. 2005, jíž se účastnilo 483 center z 16 evropských zemí, se prevalence na 100 tisíc obyvatel pohybovala mezi 0,1 v Polsku a 10 ve Švédsku, s odhadovaným celoevropským průměrem 6,6. Podíl invazivně ventilovaných byl 13 % (4). Pro ilustraci novější kanadská práce z r. 2015 uvádí prevalenci 12,9/100 tisíc a podíl invazivně ventilovaných 18 % (5) a lze předpokládat, že prevalence od té doby dále narůstá.

Obr. 1. *Příklad oronasální, nosní a nízkokontaktní masky*



Obr. 2. *Různé přístroje typu BPAP k dNIV*

Typy masek a terapeutických přístrojů k dNIV a jejich úhrada

Výběr vhodné masky je jedním z hlavních předpokladů úspěšné dNIV. Maska musí vytvořit vzduchotěsný uzávěr s pokožkou obličeje, být pohodlná, nesmí tlačit ani způsobovat jakoukoliv jinou formu pacientova diskomfortu. Proto je v současné době k dispozici široké portfolio masek různých typů od různých výrobců. Masky rozlišujeme na nosní, oronasální, celoobličejové a nízkokontaktní, přičemž každý typ má své výhody a nevýhody (Obr. 1). Novinkou posledních let je možnost neinvazivní ventilace brčkem či náustkem. Helmy se pro dNIV neužívají.

Podobně jako v případě masky je výběr vhodného typu terapeutického přístroje přísně individuální. K dispozici je škála zařízení od prostých CPAPů (CPAP – Continuous Positive Airway Pressure), poskytujících jednu úroveň přetlaku, po různé typy BPAPů (BPAP – Bilevel Positive Airway Pressure – Obr. 2). Léčba CPAPem v domácím prostředí slouží především k zajištění průchodnosti horních dýchacích cest u pacientů s OSA, přístroj na rozdíl od BPAPu neposkytuje podporu ventilace aplikací tlakové podpory (PS viz výše), nejedná se tedy o neinvazivní ventilaci v pravém slova smyslu.

Základní typy BPAPů i CPAPů jsou kategorizovány a v indikovaných případech plně hrazeny zdravotní pojišťovnou. Vyšší typy přístrojů disponující záložní baterií a umožňující ventilační podporu i mimo zdroj elektrické energie, případně ventilaci brčkem/náustkem – jinými slovy umožňující mobilitu pacienta vysoce dependentního na NIV (Obr. 3) zatím kategorizovány nejsou a jejich úhrada tedy probíhá dle § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění číslo 48/ 1997 Sb. po individuálním posouzení případu revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny.

Všechny přístroje ukládají terapeutická data na SD kartu, kterou lze následně podrobit analýze specializovaným softwarem a posoudit efektivitu domácí terapie, míru užití přístroje pacientem i odhalit a rozklíčovat případné potíže s léčbou. Většina distribuovaných přístrojů má též integrovaný či připojitelný modem a tím pádem i možnost vzdáleného sledování průběhu léčby, stejně jako případnou úpravu předepsaného nastavení.

Tab. 1. *Kontraindikace dNIV*

Neschopnost obsluhy přístroje bez spolehlivého zabezpečení takové péče jinou osobou
Nezájem o léčbu ze strany nemocného
Nespolupráce nemocného
Poranění či popáleniny obličeje a dýchacích cest
Fixní obstrukce horních cest dýchacích
Pneumothorax
Rekurentní sinusitidy a mediootitidy
Alergie na hmotu masky a jiné materiály přístroje
Neschopnost polykat, kopiozní sekrece
Nedávná operace obličeje, jícnu nebo žaludku
Intolerance NIV (anxieta, klaustrofobie, …)

Tab. 2. *Nežádoucí účinky a komplikace dNIV*

Suchost sliznic dýchacích cest
Zarudnutí, bolest, otlaky až dekubity pokožky obličeje
Fragmentace či narušení spánku
Otok nosní sliznice, zhoršení nosní průchodnosti, rýma, epistaxe
Nadýmání, distenze žaludku, nevolnost, flatulence
Podráždění očí, konjunktivitida
Otlaky až dekubity v týlní oblasti

Indikační kritéria k dNIV jsou definována doporučeným postupem odborné společnosti ČSVSSM (6) a spočívají převážně v průkazu chronické hyperkapnie, případně vzestupu $paCO_2$ během spánku. Indikace probíhá ve stabilizované fázi onemocnění, v případě akutní dekompenzace musí být prokázána chronicita ventilační insuficience. Úhrada léčby je stanovena metodikou prostředků zdravotní techniky zdravotních pojišťoven (7). Částečně hrazena je pak pravidelná roční obměna masek, filtrů a ventilačních okruhů. Kombinace s dlouhodobou domácí oxygenoterapií (DDOT) je možná díky zapojení přívodu kyslíku do adaptéru mezi masku a hadici nebo u některých typů přímo do hadice či terapeutického přístroje.

Kontraindikace dNIV jsou uvedeny v tabulce 1, nežádoucí účinky a komplikace v tabulce 2.

Specifika dNIV u jednotlivých skupin onemocnění

DNIV u pacientů s CHOPN se týká především vysoce pokročilého stadia onemocnění, kdy většina pacientů je již na DDOT z důvodu hypoxemické RI a přejdou do fáze chronické hyperkapnie. Charakteristická je těžká obstrukční ventilační porucha a navyšující odpor dýchacích cest. Dále bývá přítomen rozsáhlý plicní emfyzém způsobující jednak úbytek plochy alveolokapilární membrány, což vede k narušení okysličovací funkce plic, a jednak nárust fyziologického mrtvého prostoru, což zvyšuje poměr VD/VT a vede k alveolární hypoventilaci. Tu navíc potencuje slabost dýchacích svalů při kachexii a dysfunkce bránice způsobená plicní hyperinflací. Výše uvedené procesy vedou ke dvěma klinicky důležitým závěrům: většina těchto pacientů vyžaduje domácí

Obr. 3. *Mobilní ventilace brčkem*

oxygenoterapii i přes zavedení na dNIV a k zajištění fyziologicky efektivní ventilace je zapotřebí vysoké tlakové podpory.

To dokládají i závěry nedávných klinických studií. Na rozdíl od poměrně přesvědčivého průkazu efektivity akutní NIV v případě hyperkapnické exacerbace CHOPN (8) byl průkaz efektivity dNIV v této indikaci dlouhou dobu neúspěšný. Přelomem byla německá studie z roku 2014 (9), která díky přídavku dNIV ke standardní péči u pacientů s CHOPN a chronickou hyperkapnickou RI s $paCO_2$ > 7,0 kPa prokázala nejen zlepšení kvality života, krevních plynů, FEV1 a toleranci námahy, ale především nižší roční mortalitu proti kontrolní skupině s impresivním rozdílem 12 % vs. 33 %. Oproti předchozím studiím se lišila především v technice ventilace – aplikaci vysoké tlakové podpory za účelem snížení $paCO_2$ minimálně o 20 %, kdy průměrná hodnota IPAP byla 21,6 mbar, tedy téměř dvojnásobek v porovnání s některými z předchozích studií. Tato technika ventilace je nazývána „high-intensity NIV" (HI-NIV).

Důležitá je nejen technika ventilace, ale též načasování indikace. Nizozemská studie RESCUE, rekrutující pacienty po akutní exacerbaci CHOPN s hyperkapnií > 6,0 kPa přetrvávající 48 hodin po ukončení akutní NIV, i přes správnou techniku ventilace neprokázala benefit přídavku dNIV ke standardní péči (10). Vysvětlením je spontánní zlepšení $paCO_2$ v kontrolní skupině, tedy zjevně dNIV byla indikována i pacientům bez chronické formy hyperkapnické RI, kteří z této terapie nijak neprofitují. Oproti tomu pozdější britská studie, rekrutující též pacienty s hyperkapnickou RI přetrvávající po epizodě akutní exacerbace, ale s odstupem 14–28 dní od odeznění respirační acidemie a hranicí $paCO_2$ > 7,0 kPa, prokázala 17% redukci ročního rizika znovupřijetí či úmrtí. 80,4 % pacientů léčených pouze DDOT zemřelo či bylo znovu přijato do nemocnice, zatímco ve skupině pacientů s DDOT a dNIV to bylo pouze 63,4 % (11).

Tedy v souhrnu profit dNIV u pacientů s CHOPN lze očekávat v případě chronické hyperkapnie, ideálně nad 7,0 kPa. V případě akutní exacerbace provázené hyperkapnií je vhodné s indikací vyčkat alespoň 14 dní, zda nedojde ke spontánnímu odeznění hyperkapnie.

Aktuálně platná indikační kritéria k dNIV u CHOPN – nutno splnit minimálně jedno z kritérií (převzato dle 6):

- chronická denní hyperkapnie s $paCO_2 \geq 6,5$ kPa,
- noční hyperkapnie s $paCO_2 \geq 7,3$ kPa prokázaná vyšetřením krevních plynů bezprostředně po probuzení,
- chronická denní hyperkapnie s $paCO_2$ 6,0–6,5 kPa a zaznamenaný noční vzestup o ≥ 1,3 kPa při transkutánní kapnometrii,
- chronická denní hyperkapnie s $paCO_2$ 6,0–6,5 kPa a minimálně 2 akutní exacerbace s respirační acidózou vyžadující hospitalizaci v posledních 12 měsících,
- v přímé návaznosti na akutní exacerbaci vyžadující neinvazivní či invazivní ventilaci, pokud i po stabilizaci stavu přetrvává $paCO_2$ > 6,0 kPa.

DNIV z důvodu restriktivní poruchy ventilace je vhodné zvažovat u pacientů s deformitami hrudní stěny, páteře, restrikčními nemocemi plic nebo pohrudnice. Patofyziologickým podkladem hypoventilace je snížená vitální kapacita a snížená poddajnost plic či hrudního koše. Poměrně typická pro tyto choroby je stabilita či velmi pomalá progrese, výjimku tvoří idiopatická plicní fibróza. Hyperkapnie se objevuje nejdříve během spánku a až s postupem času i v bdělém stavu. K manifestaci ventilačního selhání pacientek s deformitou hrudníku či páteře může dojít i během těhotenství. Časná indikace ventilační podpory již v období hypoventilace ve spánku může zcela zabránit rozvoji RI. DNIV u této skupiny nemocí má pozitivní vliv na výměnu krevních plynů, kvalitu života, architekturu spánku, fyzickou výkonnost, plicní hemodynamiku, plicní funkce, sílu dechových svalů, četnost hospitalizací i mortalitu (12). Benefit dNIV v této indikaci byl přesvědčivě prokázán již před několika desetiletími prostřednictvím většinou nekontrolovaných klinických studií a dNIV se tak stala všeobecně uznávaným standardem léčby, proto již recentní randomizované klinické studie v této oblasti nevznikají.

Aktuálně platná indikační kritéria k dNIV u restriktivních onemocnění – nutno splnit minimálně jedno z kritérií (převzato dle 6):

- chronická denní hyperkapnie s $paCO_2 \geq 6,0$ kPa,
- noční hyperkapnie s $paCO_2 \geq 6,5$ kPa prokázaná vyšetřením krevních plynů bezprostředně po probuzení,
- normokapnie ve dne s vzestupem $PTcCO_2$ o ≥ 1,3 kPa v noci prokázaným transkutánní kapnometrií.

DNIV u pacientů s hypoventilací při obezitě (synonyma syndrom obezita-hypoventilace (OHS), Pickwickův syndrom) bývá indikována v případě nedostatečného efektu aplikace CPAPu ke korekci poruchy dýchání ve spánku. OHS je definován jako denní $paCO_2$ > 6,0 kPa, BMI > 30 a absence jiného vysvětlení pro hyperkapnii. Charakteristická pro tuto skupinu onemocnění je vysoká prevalence OSA, kterou lze prokázat až v 90 % případů (13). Neléčený OHS má 18měsíční mortalitu až 23 % ve srovnání s 9 % u eukapnické obezity (14). Velká část těchto pacientů má pravostranné srdeční selhání, plicní hypertenzi a polyglobulii. Patofyziologické mechanismy vedoucí k RI jsou komplexní. Důsledkem obezity je restriktivní porucha ventilace a snížená poddajnost hrudníku a břišní stěny. To vede ke zvýšené dechové práci, snížení funkční reziduální kapacity, dechových objemů a minutové ventilace. Hypoventilace je akcentována v poloze na zádech, během spánku a obzvláště v REM fázi, kdy jediný aktivní dýchací sval je bránice. Už tak narušenou mechaniku dýchání dále komplikuje komorbidní OSA, potencující opakovanými uzávěry dýchacích cest během spánku neefektivitu ventilace, míru hypoxie i hyperkapnie a zatížení myokardu. Následkem závažné poruchy dýchání během spánku je snížení citlivosti dechového centra na hypoxickou a hyperkapnickou stimulaci, což přispívá k hypoventilaci i během bdělosti (13). Závažnost RI úzce koreluje s BMI, závažností OSA a rozsahem restriktivní poruchy ventilace (15). Kromě RI a OSA mají pacienti s OHS četné metabolické a kardiovaskulární komorbidity spojené s obezitou, terapeutický přístup by tedy měl být také multioborový a komplexní. Základem léčby vždy musí být redukce hmotnosti, což představuje zároveň kauzální terapii OHS. Proto je vhodné vedení léčby obezitologem, případně zvážení možností bariatrické chirurgie. Efektivní léčba přetlakem v dýchacích cestách ve většině případů vede k ústupu RI, nutnost kombinace s DDOT tedy nebývá zdaleka tak častá jako v případě hyperkapnické CHOPN.

Aktuálně platná indikační kritéria k dNIV u OHS – nutno splnit minimálně jedno z kritérií i přes eliminaci respiračních událostí CPAPem (převzato dle 6):

- noční hyperkapnie s $paCO_2 \geq 7,3$ kPa prokázaná vyšetřením krevních plynů bezprostředně po probuzení,
- zaznamenaný vzestup $PTcCO_2$ o ≥ 1,3 kPa v noci při transkutánní kapnometrii,
- limitovaná polygrafie či polysomnografie prokazuje T90 > 30 %,
- při manuální titraci nebo polysomnografii je $SpO_2 \leq 90$ % po dobu 5 a více minut s minimem alespoň 85 %.

DNIV u pacientů s nervosvalovým postižením se v posledních letech stala důstojnou a vítanou alternativou k invazivní umělé plicní ventilaci, zejména u lehčích forem onemocnění. Nervosvalové poruchy vedoucí k hyperkapnické RI jsou charakterizovány oslabením dechových svalů a čistou hypoventilací, většinou při plně zachované respirační funkci plic. Povšechná svalová slabost kromě poruchy ventilace může v závislosti na diagnóze vést k celé řadě dalších komplikací, jako jsou neschopnost efektivně odkašlávat, imobilita, svalové kontraktury, deformity osového skeletu, poruchy polykání, poruchy dýchání ve spánku atd. Péče o tyto pacienty je tedy extrémně náročná, multioborová a většinou vyžaduje trvalou přítomnost pečující osoby. Nervosvalová onemocnění mohou být kongenitální (Duchennova svalová dystrofie) či získaná (amyotrofická laterální skleróza), etiologie infekční, poúrazové, autoimunitní, genetické či idiopatické. Mohou mít rychlou i pomalou progresi, některá infekční či autoimunní postižení dokonce mohou být i plně reverzibilní. Základem kompenzace funkce dechových svalů je zajištění ventilační podpory a toalety dýchacích cest. Toho lze v případě neinvazivní varianty dosáhnout kombinací dNIV a asistenta kašle. Pacienti jsou často mladšího věku s touhou trávit život aktivním způsobem, proto obzvláště v této skupině najdou uplatnění ventilátory s integrovanou baterií a možností ventilace náustkem během dne, které lze dle potřeby připevnit na invalidní vozík a zajistit tak mobilitu pacienta i 24hodinovou neinvazivní podporu ventilace.

Aktuálně platná indikační kritéria k dNIV u nervosvalových onemocnění – nutno splnit minimálně jedno z kritérií (převzato dle 6):

- chronická denní hyperkapnie s $paCO_2 \geq 6,0$ kPa,
- noční hyperkapnie s $paCO_2 \geq 6,5$ kPa prokázaná vyšetřením krevních plynů bezprostředně po probuzení,
- normokapnie ve dne s vzestupem $PTcCO_2$ o ≥ 1,3 kPa v noci prokázaným transkutánní kapnometrií,
- více než tři závažné infekce dolních cest dýchacích za rok,
- AHI > 10 a ODI >4.

Závěr

Chronická hyperkapnická RI je poměrně častou komplikací pokročilé fáze různých onemocnění zasahujících do mechaniky dýchání. Je zapotřebí na ni myslet zejména u pacientů s pokročilou CHOPN, morbidní obezitou, deformitami hrudníku nebo nervosvalovým postižením. Pokud není adekvátně léčena, pak kromě zhoršení kvality života přináší i zvýšené riziko hospitalizací pro akutní hyperkapnické respirační selhání a úmrtí. Samotná oxygenoterapie je v těchto případech přinejmenším riziková. V současné době je k dispozici efektivní léčba ve formě domácí invazivní či neinvazivní ventilační podpory, přičemž u netracheostomovaných spolupracujících pacientů je preferována forma neinvazivní. Indikace a zavedení na dNIV probíhá ve stabilizované fázi onemocnění na specializovaných pneumologických a neurologických pracovištích, případně v akreditovaných centrech spánkové medicíny I. a II. typu.

LITERATURA

1. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 2017; 50.
2. Windisch W, Dreher M, Storre JH, Sorichter S. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation: physiological effects on spontaneous breathing. Respir Physiol Neurobiol 2006; 150: 251–260.
3. Simonds AK. Home mechanical ventilation: an overview. Ann Am Thorac Soc 2016; 13: 2035–2044. doi: 10.1513/AnnalsATS.201606–454FR
4. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, Escarabill J, Farre R, Fauroux B, Robert D, Schoenhofer B, Simonds AK, Wedzicha JA. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J 2005; 25: 1025–1031.
5. Rose L, McKim DA, Katz SL, Leasa D, Nonoyama M, Pedersen C, Goldstein RS, Road JD. CANuVENT Group. Home mechanical ventilation in Canada: a national survey. Respir Care 2015; 60: 695–704.
6. Indikační kritéria pro domácí neinvazivní ventilační podporu (NIV) – k dispozici na https://www.sleep-society.cz/index.php/cs/doporucene-postupy-paticka.
7. Metodika PZT VZP – k dispozici na https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotnicke-prostredky.
8. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV et al. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2017; 7: CD004104.
9. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014; 2: 698–705.
10. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. Thorax 2014; 69: 826–834.
11. Murphy PB, Rehal S, Arbane G et al. Effect of home noninvasive ventilation with oxygen therapy vs oxygen therapy alone on hospital readmission or death after an acute COPD exacerbation: a randomized clinical trial. JAMA 2017; 317: 2177–2186.
12. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? Eur Respir J 2003; 22: 525–528.
13. Masa JF, Janssens J-P, Borel J-C, Pepin J-L. OHS: definition, diagnosis, pathophysiology and management; in: Obstructive Sleep Apnoea. European Respiratory Society, 2015: 137–152.
14. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med 2004; 116: 1–7.
15. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. CHEST J 2009; 136: 787–796.

Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19

Milan Sova[1, 2], Ondřej Zela[3]
[1]Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
[2]Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc
[3]Interní oddělení nemocnice ve Frýdku-Místku

Pandemie covidu-19 představuje významnou zátěž pro jednotlivé zdravotnické systémy. Zejména se jedná o nutnost hospitalizace velkého počtu pacientů, což je nebezpečné zejména v zemích s méně rozvinutou zdravotnickou infrastrukturou. Proto je v současné době věnována pozornost vývoji terapeutických postupů, které by riziko přechodu do těžších stadií onemocnění snižovaly. Jedním z možných kandidátů je terapie inhalačními glukokortikoidy. V tomto přehledném článku je největší pozornost věnována výsledkům studie STOIC, která je dosud největší publikovanou randomizovanou studií zabývající se vlivem terapie inhalačními glukokortikoidy na riziko hospitalizace v důsledku covidu-19.

Klíčová slova: glukokortikoidy, covid-19.

Inhaled glucocorticoids in treatment of covid-19

Covid-19 pandemic affects heavily different health care systems. The most important factor/aspect is high number of hospitalized patients in countries with low level of infrastructure. Because of this, many therapeutic methods reducing the risk of more severe course of disease are now under development. The key part of this review is the STOIC trial, which is the largest, randomized trial assessing the effect of inhaled glucocorticoid treatment on the risk of hospitalization due to covid-19.

Key words: glucocorticoids, covid-19.

Úvod

Pandemie covidu-19 představuje významnou zátěž pro jednotlivé zdravotnické systémy všech zemí světa. Od výskytu prvních případů v Číně (1) dochází k postupnému zlepšení diagnostiky a hlavně terapie tohoto onemocnění.

Počátek tohoto onemocnění je většinou mírný, což představuje potenciální terapeutické okno, kdy je možné zasáhnout do patofyziologického děje a tím zlepšit prognózu pacientů (2). Nejvíce se diskutuje o roli takzvané cytokinové bouře a nejpoužívanějším přístupem v terapii je imunosuprese či imunomodulace. Během uplynulých měsíců byla publikována celá řada studií, které se zabývaly terapií jednotlivými molekulami. Byly to léky z různých skupin imunosupresiv či protilátek. Ale nejekonomičtější se zdá být použití glukokortikoidů, které jsou ekonomicky dostupné a široce používané. Cílem tohoto článku je přinést aktuální informace o terapii glukokortikoidy u pacientů s covidem-19.

Systémová terapie glukokortikoidy

Již od publikace prvních kazuistik pacientů s covidem-19 probíhala diskuze, zda tyto pacienty pomocí systémového podání glukokortikoidů léčit, či nikoli. Vzhledem k absenci primárních zkušeností s tímto onemocněním bylo nejdříve nutné přihlédnout k dosavadním zkušenostem s touto léčbou u ostatních virových infekcí/pneumonií. Co se týká influenzy či předchozích infekcí koronaviry, jako je SARS či MERS, máme k dispozici poměrně konfliktní výsledky, které použití glukokortikoidů u pacientů nepodporují (3).

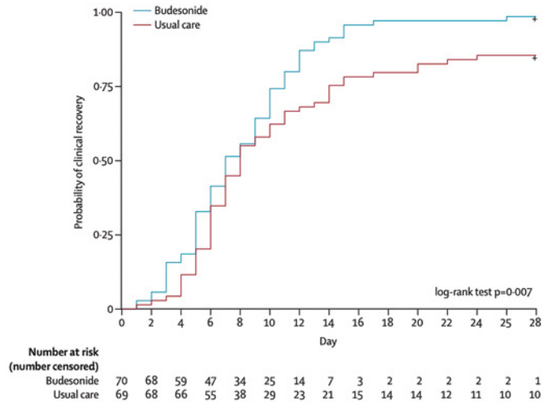
V rámci terapie covidu-19 se vstupně objevila série kazuistik a malých souborů, která prokazovala, že u pacientů léčených systémovými glukokortikoidy dochází ke snížení mortality (4).

Jednou z průlomových studií byla RECOVERY, která prokázala, že u pacientů se středně těžkým a těžkým průběhem covidu-19 dochází ke zlepšení mortality a morbidity (5). Následně se tato terapie stala součástí jednotlivých doporučených postupů terapie covidu-19. Další významnou studií, která byla publikována, je studie CoDEX (6). Do této randomizované, multicentrické studie bylo zařazeno 299 pacientů a primárním cílem byl rozdíl v počtu dnů bez nutnosti invazivní ventilace mezi skupinou léčenou dexametazonem a skupinou „standardní terapie", která glukokortikoidy neobsahovala. Studie vyšla pozitivně pro dexametazon, jehož podání významně (p = 0,04) snižovalo riziko progrese onemocnění a nutnosti mechanické ventilace. Otázkou je, jaký léčebný režim zvolit u pacientů s lehkým průběhem covidu-19 s cílem snížení rizika přechodu onemocnění do těžších forem. Jedním z možných přístupů je použití inhalačních glukokortikoidů.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D., Milan.sova@email.cz
Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 340/20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 328–329
Článek přijat redakcí: 19. 7. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 10. 9. 2021

Obr. 1. *Čas do primárního uzdravení per protocol population. Dle Ramakrishnan et al. (10)*



Inhalační glukokortikoidy v terapii covidu-19

Již z prvních reportů o covidu-19 z Itálie (2) a USA (7) bylo zřejmé, že pacienti s astma bronchiale jsou ve skupině hospitalizovaných pacientů zastoupeni méně často, než bychom očekávali. Jedním z možných vysvětlení bylo použití inhalačních glukokortikoidů u těchto pacientů (astma bronchiale nebo chronická obstrukční plicní nemoc). Efekt můžeme in vitro vysvětlit redukcí replikace SARS-CoV-2 v buňkách pod vlivem inhalačních glukokortikoidů (8) a downregulací exprese genů pro ACE2 a TMPRSS2, které jsou kritické pro vstup viru do buňky (9). Dosud největší randomizovanou studií terapie covidu-19 pomocí inhalačních glukokortikoidů je studie STOIC (10).

Studie STOIC byla designovaná jako randomizovaná, nezaslepená, paralelně uspořádaná studie fáze 2. Použitým inhalačním glukokortikoidem byl budesonid v dávce 1 600 µg/den (rozděleno do dvou dávek). Zařazeno bylo celkem 146 pacientů a tito byli rozděleni do dvou ramen podle statutu léčby. Jednalo se o pacienty během prvních 7 dní klinických příznaků. Primárním cílem byla nutnost hospitalizace či návštěvy pohotovosti. U ITT populace bylo primárního cíle (tedy hospitalizace) dosaženo u 15 % pacientů bez léčby a u pouze 3 % pacientů léčených budesonidem (relativní redukce 91 %, p = 0,009). Na obrázku 1 je uveden čas do udávaného vymizení příznaků u obou skupin pacientů.

Bezpečnostní profil budesonidu se nevymykal dosavadním zkušenostem a závažnější nežádoucí účinky terapie se neobjevily.

Limitací studie je její nezaslepený design a druhou pak její předčasné ukončení, které bylo způsobeno organizačně technickými aspekty organizace klinických hodnocení v Británii v době jednotlivých protiepidemických opatření.

Data z této studie vypadají impresivně, zejména vzhledem k významně pozitivnímu bezpečnostnímu profilu inhalačních glukokortikoidů a poměru rizika/přínosů. Na druhou stranu je vhodná jistá opatrnost. V budoucnu očekáváme data z dalších studií, které by měly zpřesnit počáteční poznatky o účinnosti inhalačních glukokortikoidů.

Diskutována je také potenciální zaměnitelnost jednotlivých molekul inhalačních glukokortikoidů. Dostupná data pro ostatní zástupce zatím nejsou, nicméně vzhledem k dosavadním zkušenostem s touto léčbou u pacientů s astma bronchiale a chronické obstrukční plicní nemoci nepředpokládáme významné rozdíly.

Závěr

Dle dostupných dat, zejména ze studie STOIC, se zdá terapie inhalačními glukokortikoidy vysoce efektivní u pacientů v časných stadiích covidu-19 s významným potenciálem ve smyslu redukce progrese onemocnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497–506.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18): 1708–20.
3. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197(6): 757–67.
4. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. Bmj. 2020;370:m2980.
5. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. medRxiv. 2020:2020.06.22.20137273.
6. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020; 324(13): 1307–16.
7. Kalyanaraman Marcello R, Dolle J, Grami S, Adule R, Li Z, Tatem K, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. PLoS One. 2020; 15(12): e0243027.
8. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The Inhaled Steroid Ciclesonide Blocks SARS-CoV-2 RNA Replication by Targeting the Viral Replication-Transcription Complex in Cultured Cells. J Virol. 2020; 95(1).
9. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, Christenson S, Rios CL, Montgomery MT, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2020; 202(1): 83–90.
10. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2021; 9(7): 763–72.

Nintedanib v terapii intersticiálních plicních procesů u systémových onemocnění pojiva

Ondřej Zela
Plicní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

Systémová onemocnění pojiva tvoří širokou paletu diagnostických jednotek s pestrým klinickým obrazem a různou mírou postižení vnitřních orgánů. Jednou z limitujících afekcí je oblast respiračního systému, která může postihovat jak plicní interstitium, tak pleuru, plicní cévy i dýchací cesty jako takové. V případě některých diagnóz (systémová sklerodermie, revmatoidní artritida) je plicní postižení a z něho plynoucí důsledky hlavní příčinou morbidity a mortality nemocných. Respirační potíže mohou být prvním příznakem revmatického onemocnění nebo se mohou objevit kdykoliv v jeho průběhu. Každý revmatolog by měl u svých pacientů aktivně pátrat po možném plicním postižení, naopak každý pneumolog by neměl zapomenout na možné mimoplicní projevy u pacientů vyšetřovaných pro respirační potíže. V současné době máme k dispozici data pro použití moderní antifibrotické léčby nejen u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (IPF), ale i u vybraných pacientů s non-IPF intersticiálním plicním procesem s progredujícím fenotypem. Klíčovou se stává spolupráce pneumologa a revmatologa ve společné identifikaci těchto nemocných a zvážení časného nasazení léčby.

Klíčová slova: systémová onemocnění pojiva, intersticiální plicní procesy, nintedanib, INBUILD, INPULSIS.

Nintedanib in the treatment of systemic rheumatic disease-associated interstitial lung disease

Systemic rheumatoid diseases form a large group of entities with variable clinical picture and different involvement and degree of organ impairment. Respiratory tract represents major site of damage, with lung interstitium, pleura, pulmonary vasculature and airways possibly affected. In systemic sclerodermia and rheumatoid arthritis, lung disease is the most significant cause of morbidity and mortality. Breathing difficulties may either present as first symptoms of underlying rheumatoid disease or may appear at any time during the course of the disease. Rheumatologists should routinely screen their patients for possible lung impairment. Similarly, extrapulmonal signs should be assessed by pulmonologists in patients referred for dyspnea. Currently, novel antifibrotic therapy is available not only for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), but also for selected group of patients with non-IPF progressive fenotype associated interstitial lung disease having solid evidence-based background. Interdisciplinary approach in terms of collaboration between pulmonologist and rheumatologist is of key importance as proper identification of possible candidates and early onset of therapy is crucial.

Key words: systemic rheumatic diseases, interstitial lung disease, nintedanib, INBUILD, INPULSIS.

Intersticiální plicní procesy a systémová onemocnění pojiva

Intersticiální plicní procesy (IPP) tvoří širokou skupinu více než 200 samostatných diagnóz, které spojuje podobný klinický obraz (dušnost, kašel, zvýšená únavnost) a obdobný nález při zobrazovacích vyšetřeních. IPP u systémových onemocnění pojiva tvoří jednu z podskupin, do kterých tato onemocnění dělíme (dále sem patří idiopatické intersticiální pneumonie, hypersenzitivní pneumonie, sarkoidóza a jiné IPP) (1). IPP se obzvláště často vyskytuje u pacientů se systémovou sklerodermií a je součástí diagnostických kritérií tohoto onemocnění. Incidence udávaná v literatuře je různá, ve studiích založených na datech z registrů je popisována přítomnost IPP na HRCT a rtg hrudníku u 64 %, resp. 22 % nemocných (Kanada) (2), ve studii 1374 nemocných ve Španělsku vykazovalo známky IPP na obou těchto zobrazovacích metodách 43 % (3). U revmatoidní artritidy je výskyt IPP relativně méně častý, celoživotní riziko rozvoje je odhadováno na 7,7 % (4). IPP u výše zmíněných systémových onemocnění pojiva jsou typicky asociovány s progredujícím fenotypem plicního postižení (1). Klinicky nejvýznamnější dopad má IPP u pacientů se systémovou sklerodermií, u kterých je hlavní příčinou mortality v přímé souvislosti se základním onemocněním (až 35 % úmrtí) (5). U revmatoidní artritidy je klinicky manifestní IPP asociovaný s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) na HRCT spojený s přežitím podobným jako u neléčené idiopatické plicní fibrózy (4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Ondřej Zela, MBA, ondrej.zela@gmail.com
Plicní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o., Elišky Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 330–333
Článek přijat redakcí: 14. 7. 2021
Článek přijat po recenzích: 30. 8. 2021

Idiopatická plicní fibróza jako modelový IPP

Modelovým, nejvíce studovaným příkladem intersticiálního plicního procesu je idiopatická plicní fibróza (IPF). Toto onemocnění (odhadovaná incidence v ČR dle registru EMPIRE 6–15/100 000) s prognózou přežití blížící se některým maligním onemocněním bylo v posledních desetiletích podrobeno intenzivnímu zkoumání (6, 7). Standardní léčbu všech IPP vč. IPF představovala donedávna imunosupresivní léčba (nejčastěji kortikoidy, dále pak azathioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil atd.), u pacientů s progredující formou onemocnění a rozvinutou respirační insuficiencí pak dlouhodobá domácí oxygenoterapie, event. u přísně selektovaných nemocných pak transplantace plic. Zásadní průlom v léčbě přineslo uvedení antifibrotických léčiv na trh, nejprve pirfenidonu v roce 2011 a o 4 roky později pak nintedanibu, který se ukázal jako slibný lék pro širší skupinu nemocných.

Nintedanib

Nintedanib je trikinázový inhibitor s efektem proti receptorům pro růstový faktor pro fibroblasty (FGF), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a růstový faktor z destiček (PDGF) (8). Užívá se perorálně v dávce 2 × 150 mg, jeho účinnost ve smyslu snížení poklesu plicních funkcí u nemocných s IPF byla prokázána ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2, které prokázaly benefit jak ve snížení roční míry poklesu forsírované vitální kapacity (FVC), tak výskytu akutních exacerbací IPF(9). Je hrazen u dospělých nemocných s vitální kapacitou (VC) v rozmezí 50–90 % náležitých hodnot a transferfaktorem (TLCO) > 30 % náležitých hodnot, kteří dodržují zákaz kouření. Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjmy (mírné až středně silné intenzity), ovlivnitelné podáním loperamidu, a zvýšení jaterních testů. Obojí lze eliminovat většinou přechodným snížením dávky na 2 × 100 mg, u pacientů se systémovými onemocněními pojiva je však třeba výskyt průjmů monitorovat pečlivěji, jejich dopad může být u těchto nemocných závažnější. Kontraindikaci představuje pouze těhotenství nebo hypersenzitivita na nintedanib, sóju či arašídy. Do poloviny roku 2020 byla úhrada z veřejného zdravotního pojištění ukončena při rychlejším poklesu plicních funkcí (definováno v 6měsíčním intervalu kontrol jako pokles VC o > 10 % a TLCO o > 15 %), toto omezení nyní již neplatí. Cena léčby činí přibližně 33 000 Kč na měsíc a v současné době bylo nintedanibem léčeno celosvětově již více než 80 000 nemocných.

Antifibrotická léčba u non-IPF intersticiálních plicních onemocnění

Zhruba u 18–32 % nemocných s IPP jiným než IPF dochází v čase k progresi plicního postižení ve smyslu podobném jako u IPF, tedy k postupnému zhoršení HRCT nálezu i plicních funkcí v důsledku fibrotizace plicní tkáně a rozvoji limitujících symptomů. Pacienti s tímto fenotypem onemocnění mají zhoršenou kvalitu života, častější exacerbace (10), vyžadují častěji kombinovanou imunosupresi, dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT) a jsou až 7× častěji transplantováni (11). Do skupiny IPP, u kterých se můžeme setkat s progredujícím fenotypem, patří i IPP v rámci systémových onemocnění pojiva. Přes rozdílný trigger je patofyziologický princip fibrotické představy u IPF a non-IPF ILD podobný, zahrnuje přeměnu fibroblastů v myofibroblastický fenotyp a excesivní depozici extracelulární matrix. Logicky byl tedy zkoumán potenciální efekt nintedanibu i u této široké skupiny nemocných. V roce 2019 byly publikovány výsledky studií SENSCIS a následně INBUILD, které se zabývaly účinností tohoto léku u skupiny nemocných s plicním postižením v rámci systémové sklerodermie, resp. u širší skupiny progredujících non-IPF ILD.

Studie Senscis

Studie SENSCIS (Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic Sclerosis), publikovaná v The New England Journal of Medicine v květnu 2019, byla designována jako randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, která porovnávala pokles forsírované vitální kapacity (FVC) v průběhu 52 týdnů mezi skupinou pacientů užívajících nintedanib vs. skupinou užívající placebo. Inkluzivní kritéria zahrnovala mj. rozsah fibrotického postižení na CT s vysokým rozlišením (HRCT) minimálně 10 %, FVC ≥ 40 % a TLCO v rozmezí 30–89 % predikovaných hodnot, povoleno bylo užívání prednisonu v dávce do 10 mg denně a mykofenolátu mofetilu či metotrexátu ve stabilní dávce v posledních 6 měsících, naopak těžká plicní hypertenze představovala jedno z hlavních vylučovacích kritérií. Do studie bylo randomizováno celkem 576 pacientů z 32 zemí. Průměrný věk činil 54,0 ± 12,2 let, ženy převažovaly v obou větvích (76,7 %, resp. 73,6 %). Průměrná hodnota FVC byla 72,5 ± 16,7 %, TLCO pak 53,0 ± 15,1 %. Téměř polovina pacientů neužívala před zahájením studie žádnou imunosupresivní léčbu, ostatní byli léčeni mykofenolát mofetilem. Studii dokončilo celkem 539 pacientů (z toho 275 v placebové větvi), průměrný roční pokles FVC ve skupině léčené nintedanibem činil – 52,4 ml, v placebové skupině pak – 93,3 ml (rozdíl 41,0 ml, 95 % CI 2,9–79,0, p = 0,04). V nintedanibové větvi byl u pacientů současně léčených mykofenolát mofetilem zaznamenán o něco mírnější roční pokles FVC (-40,2 ml vs. -63,9 ml). Průjem, nejčastější nežádoucí účinek, byl prokázán u 75,7 % pacientů v nintedanibové a u 31,6 % v placebové větvi. Nebyl prokázán žádný vliv na mimoplicní projevy systémové sklerodermie (12).

Studie Inbuild

Studie INBUILD byla publikována krátce po SENSCIS (říjen 2019) ve stejném prestižním periodiku. Design obou studií ve smyslu primárního endpointu byl velmi podobný – i zde byl sledován pokles FVC v průběhu 52 týdnů, zkoumanou skupinu tvořili pacienti s progredujícím IPP jiným než IPF (non-IPF IPP) léčení nintedanibem. Do této randomizované, dvojitě zaslepené studie byli zahrnuti pacienti s minimálně 10% postižením plic dle HRCT, FVC ≥ 45 % a TLCO 30–79 % predikovaných hodnot. Na rozdíl od studie SENSCIS byla inkluzivním kritériem doku-

Tab. 1. *Sekundární endpointy studie INBUILD v podskupině IPP asociovaných se systémovými onemocněními pojiva (14)*

	Nintedanib (n = 82)	Placebo (n = 88)	HR (99 % CI)
Úmrtí	8 (9,8 %)	11 (12,5 %)	0,80 (0,32, 1,98)
≥ 1 akutní exacerbace IPP nebo úmrtí	10 (12,2 %)	18 (20,5 %)	0,58 (0,27, 1,27)
progrese onemocnění (pokles FEV1 ≥ 10 %) nebo úmrtí	33 (40,2 %)	47 (53,4 %)	0,72 (0,46, 1,13)

mentovaná progrese onemocnění v posledních 24 měsících (definovaná poklesem plicních funkcí a/nebo progresí HRCT nálezu). Studie se zúčastnilo celkem 663 pacientů, průměrný věk v nintedanibové větvi činil 65,2 ± 9,7 let, v placebové 66,3 ± 9,8, v obou skupinách převažovali muži (53,9 %, resp. 53,5 %).

V nintedanibové větvi činil roční pokles FVC -80,8 ml, v placebové pak -187,8 ml, rozdíl činil 107,0 ml (95 % CI, 65,4–148,5, p < 0,001). U skupiny pacientů s obrazem UIP (usual interstitial pneumonia) činil pokles -82,9 ml, resp. -211,1 ml, rozdíl pak 128,2 ml (95 % CI, 70,8–185,6, p < 0,001). Nejčastějším nežádoucím účinkem byl opět průjem, zaznamenaný u 66,9 %, resp. 23,9 % pacientů. Zvýšení jaterních testů bylo rovněž častější u pacientů léčených nintedanibem než v placebové větvi.

Podskupinu pacientů s IPP asociovaných se systémovými onemocněními pojiva tvořilo celkem 170 nemocných (82 v nintedanibové a 88 v placebové větvi). Z jednotlivých diagnóz byly nejvíce zastoupeny IPP při revmatoidní artritidě (n = 89), systémové sklerodermii (n = 39), smíšeném onemocnění pojiva (n = 19), dále pak při ostatních onemocněních (n = 23) včetně Sjögrenova syndromu (n = 7), intersticiální pneumonie s autoimunními rysy (n = 5) a nediferencovaného onemocnění pojiva (n = 3). V této podskupině rozdíl poklesu FVC (nintedanib vs. placebo) činil 104,0 ml (95 % CI, 21,1–186,9), výsledky ve smyslu výskytu akutní exacerbace IPP, úmrtí nebo progrese onemocnění v průběhu studie viz tabulka 1 (13, 14).

Na základě výše uvedených dat bylo v rámci EU v únoru 2020 schváleno použití nintedanibu pro léčbu IPP u systémové sklerodermie, následně pak v červenci 2020 pro ostatní IPP s progredujícím fibrotizujícím fenotypem.

Dle národních doporučení pro diagnostiku a léčbu intersticiálního plicního postižení u systémových onemocnění pojiva České pneumologické a ftizeologické společnosti (aktualizace 2021) je v současné době léčba nintedanibem doporučena u nemocných s recentní diagnózou systémové sklerodermie a respiračními příznaky. Důvodem je fakt, že většina IPP u systémových onemocnění pojiva se vyskytuje v rozmezí 2–5 let od stanovení diagnózy. Další indikací léčby je nízké FVC a/nebo TLco, ≥ 10–20 % plicního postižení na HRCT hrudníku a progrese plicních funkčních parametrů v čase (15).

Monitoring pacientů

Aktuálně jsou diskutovány různé možnosti aktivního vyhledávání pacientů s IPP asociovaných se systémovým onemocněním pojiva. Celoplošný skríningový program dosud nefunguje, nicméně vzhledem k závažnosti tohoto onemocnění a dostupnosti léčby by v ideálním případě byli pacienti pravidelně vyšetřeni pneumologem. Protože však dostupnost vyšetření není v některých regionech zdaleka ideální, je doporučeno vyšetření všech pacientů, u kterých se vyvine námahová dušnost, kašel, krepitace nebo známky respiračního selhání.

Závěr

Intersticiální plicní onemocnění představuje závažnou orgánovou manifestaci systémových onemocnění pojiva. Ukázalo se, že nintedanib, lék původně vyvinutý pro léčbu IPF, vykazuje srovnatelnou účinnost u pacientů s jinými IPP s progredujícím fibrotizujícím fenotypem, kam patří i IPP v rámci systémového onemocnění pojiva. U pacientů s těmito onemocněními je zapotřebí na možnou přítomnost subklinické nebo klinické formy IPP pomýšlet a aktivně po ní pátrat. Klíčovou roli zde hraje mezioborová spolupráce mezi revmatologem a pneumologem, případně praktickým lékařem či jiným oborově relevantním specialistou. Plicní vyšetření umožní kvantifikovat tíži funkčního postižení, případně zpřesnit histopatologický nález a odeslat vhodného pacienta do Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních onemocnění, kde je možno provést finální diagnostiku a u indikovaných nemocných zahájit neprodleně antifibrotickou léčbu, u pokročilejších nálezů pak případně pacienta referovat do transplantačního centra FN Motol. Léčba nintedanibem je pro pacienty komfortní, není spojena se závažnými nežádoucími účinky a nemá zásadní kontraindikace. V současné době není antifibrotická léčba u non-IPF IPP standardně hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, o úhradu lze žádat pouze prostřednictvím mediálně dobře známého paragrafu 16. Podobně jako u IPF lze do budoucna očekávat postupnou integraci této léčby do standardních terapeutických modalit a tím i její úhradu.

LITERATURA

1. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018; 27(150). doi: 10.1183/16000617.0076–2018.
2. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(4): 519–524. doi: 10.1002/ACR.21583
3. Sanchéz-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. Rheumatol Int. 2018; 38(3): 363–374. doi: 10.1007/S00296–017–3916-X.
4. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasques YF et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2010; 62(6): 1583–1591. doi: 10.1002/ART.27405.
5. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis. 2010; 69(10): 1809–1815. doi: 10.1136/ARD.2009.114264.
6. Tran T, Šterzlová M, Mogulkoc N et al. The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2020; 21(1). doi: 10.1186/S12931–019–1271-Z.
7. Doubková M, Švancara J, Svoboda M et al. EMPIRE Registry, Czech Part: Impact of demographics, pulmonary function and HRCT on survival and clinical course in idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Respir J. 2018; 12(4): 1526–1535. doi: 10.1111/CRJ.12700.
8. Fukihara J, Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med. 2016; 10(12): 1247–1254. doi: 10.1080/17476348.2016.1249854.

9. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. BMC Pulm Med. 2020; 20(1). doi: 10.1186/S12890–019–1030–4.
10. Wuyts WA, Papiris S, Manalie et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. Adv Ther. 2020; 37(7): 3246–3264. doi: 10.1007/S12325–020–01384–0.
11. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res 2019 201. 2019; 20(1): 1–8. doi: 10.1186/S12931–019–1022–1.
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. https://doi.org/101056/NEJMoa1903076. 2019; 380(26): 2518–2528. doi: 10.1056/NEJMOA1903076.
13. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. https://doi.org/101056/NEJMoa1908681. 2019; 381(18): 1718–1727. doi: 10.1056/NEJMOA1908681.
14. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2020; 55(6). doi: 10.1183/13993003.00085–2020
15. Doubková M. Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva – doporučení diagnostiky a léčby. Aktualizace 2021. Dostupné online http://www.pneumologie.cz/upload/1612897353.6323.doc

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 intermediární 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 vyžití.

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

Metabolický syndrom u pacientů po prodělané protinádorové terapii

Eva Řiháčková[1], Lubomír Elbl[1], Michal Řiháček[2], Mária Holická[1], Petr Kala[1]
[1]Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno
[2]Biochemický ústav, LF MU, Brno

Zvyšující se počet dlouhodobě přeživších po onkologické terapii čelí pozdním následkům léčby včetně zvýšeného rizika rozvoje metabolického syndromu. V tomto článku se zabýváme patofyziologií rozvoje metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii a nastiňujeme možnosti prevence v rámci komplexní péče o pacienta. S ohledem na možnost prevence metabolického syndromu je vhodné pro pacienty ve zvýšeném riziku zajistit screening, efektivní sledování a časné zahájení terapie jednotlivých složek metabolického syndromu.

Klíčová slova: onkologie, metabolický syndrom, protinádorová terapie.

Anti-cancer therapy-induced metabolic syndrome

The increasing number of long-term survivors that underwent the anti-cancer therapy faces the late treatment-related adverse effects and the increased risk of developing metabolic syndrome. This article defines the pathophysiology that underlies development of anti-cancer therapy-related metabolic syndrome and outlines the possibility of optimisation of comprehensive care focusing on prevention. Considering the preventability of metabolic syndrome, effective screening and follow-up appropriate for patients at increased risk of related adverse events should be established. Subsequently, early initiation of therapy targeting the hallmarks of metabolic syndrome may ease its manifestation in long-term perspective.

Key words: oncology, metabolic syndrome, anti-cancer therapy.

Úvod

Díky efektivnější kombinované protinádorové léčbě a aplikaci moderních postupů se prodlužuje doba přežívání onkologických pacientů. Cílem toho článku je upozornit na rostoucí počet osob ve zvýšeném riziku rozvoje metabolického syndromu, kdy jejich identifikace, stratifikace dle režimu protinádorové terapie a cílené sledování by měly vést k redukci morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin.

Patofyziologie metabolického syndromu

Základ k současné klinické definici metabolického syndromu položil G. M. Raeven v roce 1998, když si v souvislosti s inzulinorezistencí všiml kombinace faktorů, které jej často doprovází: vyšší krevní tlak a typická dyslipidemie, tedy vyšší hladina triglyceridů a nižší hladina HDL cholesterolu (1).

Problematickou se v současné době jeví nomenklaturní nejednotnost definic metabolického syndromu od definic zažitých, jako jsou definice NCEP ATP III nebo WHO definice, až po novější, jako je „Lipid accumulation product", která je dle některých studií dobrým prediktorem rozvoje metabolického syndromu (2, 3).

Řada definic se liší v tom, který z faktorů je podmíněně obsažen, aby byla naplněna požadovaná kritéria pro jednotlivé definice. Nejčastěji používanou definicí v České republice je Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009, kde není ani jeden z faktorů podmíněný a k naplnění definice je postačující, aby byly splněny libovolné tři z pěti kritérií, viz tabulka 1.

Tab. 1. *Harmonizovaná definice metabolického syndromu z roku 2009 (4)*

Obvod pasu	> 102 cm (muži)	> 88 cm (ženy)
Triglyceridy (nebo specifická léčba)	> 1,7 mmol/l	
HDL-cholesterol (nebo specifická léčba)	< 1,0 mmol/l (muži)	< 1,3 mmol/l (ženy)
Krevní tlak (nebo specifická léčba)	> 130/> 85	
Glykemie na lačno (nebo diabetes mellitus)	>5,6 mmol/l	

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Ing. Eva Řiháčková, rihackova.eva@fnrbno.cz
Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 334–338
Článek přijat redakcí: 11. 4. 2021
Článek přijat po recenzích: 16. 7. 2021

Metabolický syndrom představuje protrombogenní, prozánětlivý stav a tuková tkáň je považována za biologicky velmi aktivní endokrinní orgán (5). V závislosti na hodnotě nutričního příjmu pak tuková tkáň podléhá hypertrofii, čímž se její cévní zásobení stává nedostatečným, dochází k hypoxii a atrakci makrofágů s produkcí prozánětlivých mediátorů, jako tumor nekrosis faktoru α, interleukinu 6 či inhibitoru aktivátoru tkáňového plazminogenu-1, jehož elevované hodnoty jsou asociovány s protrombogenním stavem (6, 7). Vysoké hladiny interleukinu 6 jsou asociovány s akcelerovanou aterosklerózou (8) a tumor nekrosis faktor α hraje roli v řadě kardiovaskulárních onemocnění včetně srdečního selhání (9).

U pacientů s metabolickým syndromem je naopak pozorována nižší hladina exprese protizánětlivě působícího adiponektinu, jehož hladiny negativně korelují s objemem pasu, množstvím viscerálního tuku a hladinou inzulinu (10). Adiponektin inhibuje proaterogenní molekulární cesty zahrnující adhezi monocytů k endoteliálním buňkám, vychytávání oxidovaných LDL částic prostřednictvím scavengerových receptorů a inhibici proliferace hladkosvalových buněk (11), zároveň inhibuje glukoneogenezi v játrech (12). Některé studie uvádějí asociace nízkých hladin adiponektinu s infarktem myokardu a progresí kalcifikací koronárních arterií (13, 14).

Epidemiologie metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii

Metabolický syndrom je na jedné straně spjat s vyšší pravděpodobností výskytu určitých druhů onkologických onemocnění, jako je kolorektální karcinom či karcinom prsu. Na druhou stranu po protinádorové terapii existuje vyšší pravděpodobnost rozvoje metabolického syndromu, což se s ohledem na délku přežívání pacientů po prodělané protinádorové terapii stává významným tématem (15, 16). Přežívání onkologických pacientů se liší v závislosti na druhu onemocnění, stadia v době diagnózy či pohlaví pacienta. Z analýzy dat českých registrů z let 2005–2008 vyplývá, že pravděpodobnost pětiletého přežití se u řady diagnóz zvyšuje a obecně dosahuje přes 50 % (až na výjimky, jako je karcinom pankreatu, plic apod.). Mezi onkologické diagnózy s nejvyšší pravděpodobností pětiletého přežití patří Hodgkinova choroba (87 %), karcinom prostaty (82 %), karcinom prsu (80 %) a testikulární karcinom (94 %). U dětí pak v průměru pětileté přežití, bereme-li v úvahu jakoukoliv z onkologických diagnóz, přesahuje 80 % (17–19).

Epidemiologická data stran výskytu metabolického syndromu po protinádorové terapii u dětských onkologických pacientů se různí v závislosti na typu onkologického onemocnění a druhu zvolené protinádorové terapie. Nicméně pro ilustraci zjištěná prevalence metabolického syndromu u pacientů po prodělané transplantaci hematopoetických buněk byla 32 %, což je signifikantně více než u běžné pediatrické populace (v závislosti na typu definice a vybrané věkové kategorie se prevalence metabolického syndromu pohybuje mezi 2–5 %) (20).

Velká analýza k epidemiologii metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii v dospělosti byla provedena v Asii v roce 2016, kde celková prevalence rozvoje metabolického syndromu u pacientů po absolvované protinádorové terapii byla 1,56× vyšší vůči kontrolám. Tato prevalence byla vyšší zejména u pacientů po prodělané terapii kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, plic, prostaty, močového měchýře a štítné žlázy (21). U pacientek, které byly léčeny pro karcinom prsu je sledován nárůst hmotnosti a také je v této skupině vyšší procento pacientek s diagnostikovaným metabolickým syndromem (50 % vs. 36 % v kontrolní skupině), která protinádorovou terapii neabsolvovala (22, 23).

Specifika patofyziologie metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii v dětství

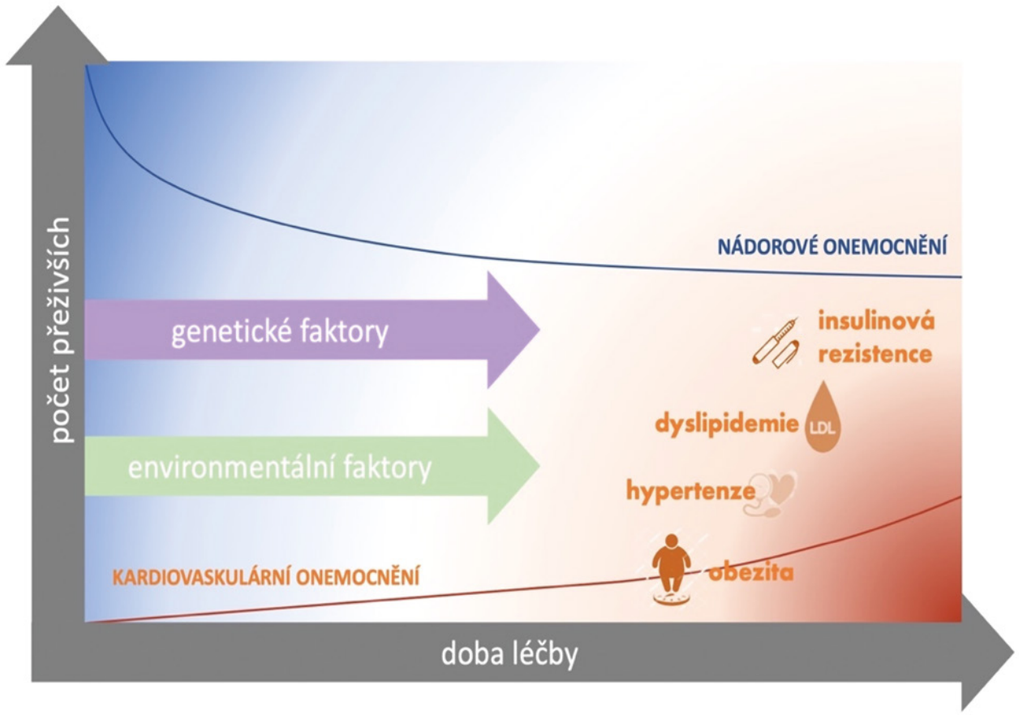
Jedny z prvních studií, které si všimly souvislosti rozvoje metabolického syndromu po protinádorové terapii, se týkaly zejména pacientů v dětském věku, poté se objevily i studie popisující podobné dopady protinádorové terapie u dospělých. Například pacienti po prodělané leukemii v dětském věku se častěji potýkali s obezitou a v roce 1996 Talvensaari a kol. popsali u těchto pacientů vyšší pravděpodobnost manifestace metabolického syndromu (24, 25).

U dětí se dominantně na rozvoji metabolického syndromu podílí narušení endokrinních systémů působením chemoterapie či radioterapie a tím zasažení drah metabolických a růstových. Dětští pacienti po absolvování ozáření hlavy pro ALL či tumor mozku mají vyšší riziko rozvoje obezity, např. po ozáření více než 20 Gy byl poměr šancí ve srovnání se sourozenci 2,5× vyšší (26, 27).

Radioterapie, a to zejména na oblast hlavy, je v korelaci se vzestupem BMI a předpokládá se, že tento efekt je způsoben poklesem hladin růstového hormonu, a to pravděpodobně přímým poškozením osy hypotalamus–hypofýza aplikovanou dávkou záření. Nedostatek růstového hormonu byl prokázán i v souvislosti s intrathékálně podaným metotrexátem, případně i po samostatně podané chemoterapii (28, 29). Jednou z funkcí růstového hormonu je stimulace proteosyntézy, vychytávání glukózy periferními tkáněmi a mimo jiné přispívá k lipolýze. Jeho nedostatek pak může přispívat k rozvoji atypické distribuce tuku, sarkopenii a tyto diskrepance pak mohou mít dopad na narušení metabolismu glukózy a ve finále vést k rozvoji metabolického syndromu (30–33). Prozatím existují jen velmi malé studie, kde u dětských pacientů po ukončené onkologické terapii podávali substituci růstovým hormonem. Jedná se například o malou studii s osmnácti pacienty po prodělané akutní lymfoblastické leukemii s prokázaným nedostatkem růstového hormonu, kdy po dvou letech substituce poukázali zlepšení ejekční frakce levé komory a sníženou incidenci metabolického syndromu (34).

Dále i přímý vliv radioterapie na oblast pankreatu se spolupodílí na rozvoji metabolického syndromu u dětských pacientů. Pacienti, kteří v dětství absolvovali celotělové ozáření, mají 12,6× vyšší riziko rozvoje diabetu mellitu oproti sourozencům a v případě radiace na oblast abdominální je to 3,4× vyšší riziko (35). I v dalších studiích byla prokázána na dávce závislá souvislost mezi radiací na oblast pankreatu a rizikem rozvoje diabetu – pravděpodobně tedy přímým působením radiačního záření. Obdobně souvislost prokázali i v případě abdominálního ozařování pro Hodgkinův lymfom (36). V malé analýze pacientů po prodělané RT na abdominální oblast v dětství neměl ani jeden z pacientů více než jeden typ protilátek proti beta buňkám pankreatu, zřejmě tedy etiologie rozvíjejícího se diabetu mellitu po RT nebude na autoimunitním podkladu (37).

Obr. 1. *Ilustrace nutnosti dlouhodobé dispenzarizace pacientů po prodělané protinádorové terapii pro rostoucí riziko rozvoje složek metabolického syndromu, inspirováno podle (48)*



A ačkoliv řada pacientů, zejména s hematoonkologickými malignitami, je léčena kortikosteroidy, původní teze stran jejich možného vlivu na nárůst tělesné hmotnosti však recentní studií ze Swiss Childhood Cancer nebyla prokázána (38).

Společné patofyziologické mechanismy rozvoje metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii v dětství a v dospělosti

Přesný způsob, kterým chemoterapie přispívá k rozvoji metabolického syndromu, stále není zcela objasněn. Použití alkylačních činidel (např. antracyklinů), chemoterapeutik narušují DNA replikaci (např. platinové deriváty), vede k narušení transkripci a syntézy proteinů, což vede v konečném důsledku k narušení buněčného růstu a regenerace. Chemoterapeutiky indukovaná anémie, apoptóza, hypoxie a zvýšení produkce volných radikálů vede k tvorbě prozánětlivého působení a aktivaci monocyto-makrofágového systému – obdobně jako v patofyziologii metabolického syndromu i u pacientů bez absolvované protinádorové terapie, jak je popsáno výše. Některá chemoterapeutika mohou indukovat inzulinorezistenci přímým působením (39, 40).

Moderní protinádorová terapie včetně checkpoint inhibitorů může taktéž vést k nežádoucím metabolickým dopadům, například skrze indukci autoimunitního DM I typu v kontextu generalizované imunitní odpovědi (41). Dále jsou popsány vlivy narušení cesty programované buněčné smrti a jsou asociovány s prozánětlivým působením a rozvojem aterosklerózy (42).

Mezi další možné mechanismy řadíme vznik deficitu hormonů štítné žlázy a hormonů pohlavních, přičemž narušení každého z těchto endokrinních systémů je asociováno s rozvojem metabolického syndromu včetně často podávané hormonální terapie u pacientek s karcinomem prsu a pacientů s karcinomem prostaty. Hormony štítné žlázy významně ovlivňují energetický metabolismus a narušení rovnováhy tohoto systému může vést k vychýlení energetické bilance. Thyreopatie jsou často diagnostikované u pacientů po absolvované radioterapii na oblast hlavy a krku, zejména u pacientů s diagnózou Hodgkinova lymfomu. Pravděpodobnost rozvoje hypothyreoidismu vzrůstá s věkem, podanou dávkou radiace a ženským pohlavím. Popisované riziko rozvoje hypothyreoidismu 20 let od terapie po podané dávce 45Gy a více bylo okolo 50 % (43, 44).

V rozvoji metabolického syndromu po prodělané protinádorové terapii mají vliv i snížené hladiny pohlavních hormonů. Ve studii od C. Bogeforse z roku 2017 sledovali autoři 92 pacientů po prodělané protinádorové terapii a analyzovali lipidogram, hladiny testosteronu, luteinizačního hormonu, glukózy a inzulinu. U pacientů s hypogonadismem po terapii ve srovnání s pacienty eugonandálními hodnotami prokázali vyšší hladiny inzulinu a zvýšené riziko rozvoje metabolického syndromu (45). Suprese androgrenů u pacientů s karcinomem prostaty je asociovaná s dyslipidemií a zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob a inzulinorezistencí. Antiestrogenová terapie u pacientek s karcinomem prsu taktéž ovlivňuje lipidogram, funkci jater a může zvyšovat kardiovaskulární riziko (46).

Dalším společným mechanismem může být nižší fyzická aktivita z důvodu sníženého performance statutu např. z důvodu handicapu po operaci pro Ewingův sarkom, osteosarkom apod.

Integrovaně se zde budou spolupodílet i další efekty onkologické terapie včetně endoteliálního poškození řadou chemoterapeutik. Například bleomycin a jeho endoteliální poškození působící rozvoj plicní fibrózy, vaskulární poškození cisplatinou, poškození autonomního nervového systému působením neurotoxickým, akcelerací aterosklerózy a kardiotoxicitou (39, 47).

Doporučení k prevenci rozvoje metabolického syndromu u pacientů po prodělané protinádorové terapii

U pacientů po prodělané protinádorové terapii, jak bylo shrnuto výše, dochází k rozvoji řady metabolických změn, přičemž jejich množství narůstá v čase a tito pacienti tak vyžadují dlouholeté sledování, jak ilustruje Obr. 1.

Mezi nejrizikovější pacienty stran rozvoje metabolického syndromu patří: dětští onkologičtí pacienti, pacienti po terapii testikulárního karcinomu, karcinomu prsu, prostaty a pacienti s hematoonkologickými malignitami. Přičemž ve velmi vysokém riziku jsou zejména pacienti po absolvované radioterapii na oblast hlavy, pankreatu či celotělovém ozáření v dětství a pacienti dlouhodobě užívající antiestrogenovou terapii či antiandrogeny.

Podrobná guidelines k dlouhodobému sledování stran prevence vzniku metabolického syndromu chybí. Dispenzarizace těchto pacientů a jejich pravidelné kontroly výživového statutu by měly dominantně být prací jejich sledujících praktických lékařů či internistů. Za vhodné považujeme u těchto pacientů každoročně kontrolovat lačnou glykemii, glykovaný hemoglobin, lipidogram, krevní tlak a včas zahájit terapii. Existují malé studie s preventivně podávaným metforminem u pacientů po androgenní deprivaci a porušenou glukózovou tolerancí, kteří ještě nesplňují kritéria diabetu, ač někteří autoři o jeho efektu spekulují (35, 49).

Obecně přijímaným faktem je prevence pomocí bezpečných a konzervativních metod, jako je změna životního stylu, aerobní aktivita třikrát týdně, vyrovnaná energetická bilance, které mohou zmírnit rozvoj metabolického syndromu a přispět tak k optimální komplexní péči této specifické skupiny pacientů (39, 50, 51).

Závěr

Pacienti po absolvované protinádorové terapii, zejména pacienti po prodělaném hematoonkologickém onemocnění, pacienti s karcinomem testikulárním, karcinomem prsu a prostaty představují kohortu pacientů ve vyšším riziku rozvoje metabolického syndromu. Metabolický syndrom i u této skupiny pacientů však představuje stav, kterému lze předcházet, a ke kterému je nutno prostřednictvím mezioborové spolupráce onkologů, pediatrů, praktických lékařů a internistů nastavit efektivní program k redukci rozvoje kardiovaskulárních příhod díky včasnému záchytu a terapii v době klinicky němých period.

LITERATURA

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37(12): 1595–607.
2. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16(1): 7–12.
3. Tellechea ML, Aranguren F, Martínez-Larrad MT et al. Ability of lipid accumulation product to identify metabolic syndrome in healthy men from Buenos Aires. Diabetes Care. 2009; 32(7): e85.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16): 1640–5.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112(17): 2735–52.
6. Lau DC, Dhillon B, Yan H et al. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288(5): H2031–41.
7. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. J Lipid Res. 2005; 46(11): 2347–55.
8. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE-/ – mice. Atherosclerosis. 2012; 221(2): 359–65.
9. Azzawi M, Hasleton P. Tumour necrosis factor alpha and the cardiovascular system: its role in cardiac allograft rejection and heart disease. Cardiovasc Res. 1999; 43(4): 850–9.
10. Ryo M, Nakamura T, Kihara S et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. Circ J. 2004; 68(11): 975–81.
11. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004; 24(1): 29–33.
12. Combs TP, Berg AH, Obici S et al. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. J Clin Invest. 2001; 108(12): 1875–81.
13. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. Circulation. 2005; 111(6): 747–53.
14. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004; 291(14): 1730–7.
15. Stocks T, Lukanova A, Johansson M et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. Int J Obes (Lond). 2008; 32(2): 304–14.
16. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(7): 2046–53.
17. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EUROCARE-4 data. Lancet Oncol. 2007; 8(9): 784–96.
18. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24(4): 653–63.
19. Pavlík T, Májek O, Büchler T et al. Trends in stage-specific population-based survival of cancer patients in the Czech Republic in the period 2000–2008. Cancer Epidemiol. 2014; 38(1): 28–34.
20. Paris C, Yates L, Lama P et al. Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. Pediatr Blood Cancer. 2012; 59(2): 306–10.
21. Kim M, Kim IH, Lim MK et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in adult cancer survivors: Asian first report in community setting. Cancer Epidemiol. 2019; 58: 130–6.
22. Buttros DeA, Nahas EA, Vespoli HeL et al. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. Menopause. 2013; 20(4): 448–54.
23. Kim SH, Cho YU, Kim SJ. Weight Gain and its Correlates among Breast Cancer Survivors. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 2013; 7(4): 161–7.
24. Zee P, Chen CH. Prevalence of obesity in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. Am J Pediatr Hematol Oncol. 1986; 8(4): 294–9.
25. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P et al. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1996; 81(8): 3051–5.
26. Gurney JG, Ness KK, Stovall M et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(10): 4731–9.
27. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA et al. Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2003; 21(7): 1359–65.

28. Hoffman KE, Derdak J, Bernstein D et al. Metabolic syndrome traits in long-term survivors of pediatric sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2008; 50(2): 341–6.
29. Haddy TB, Mosher RB, Nunez SB et al. Growth hormone deficiency after chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children who have not received cranial radiation. Pediatr Blood Cancer. 2006; 46(2): 258–61.
30. Sklar CA, Mertens AC, Walter A et al. Changes in body mass index and prevalence of overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: role of cranial irradiation. Med Pediatr Oncol. 2000; 35(2): 91–5.
31. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer. 2006; 107(6): 1303–1312.
32. Pietilä S, Mäkipernaa A, Sievänen H et al. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. Pediatr Blood Cancer. 2009; 52(7): 853–9.
33. Link K, Moëll C, Garwicz S, et al. Growth hormone deficiency predicts cardiovascular risk in young adults treated for acute lymphoblastic leukemia in childhood. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(10): 5003–12.
34. Follin C, Thilén U, Ahrén B et al. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivors of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(5) 1872–5.
35. Meacham LR, Sklar CA, Li S et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer. Increased risk associated with radiation therapy: a report for the childhood cancer survivor study. Arch Intern Med. 2009; 169(15): 1381–8.
36. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP et al. Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2014;32(29):3257–63.
37. Friedman DN, Hilden P, Moskowitz CS et al. Insulin and glucose homeostasis in childhood cancer survivors treated with abdominal radiation: A pilot study. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(11): e27304.
38. Belle FN, Kasteler R, Schindera C et al. No evidence of overweight in long-term survivors of childhood cancer after glucocorticoid treatment. Cancer. 2018; 124(17): 3576–85.
39. Westerink NL, Nuver J, Lefrandt JD et al. Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 108: 128–36.
40. Casco S, Soto-Vega E. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review. Horm Cancer. 2016; 7(5–6): 289–95.
41. Ryder M, Callahan M, Postow MA et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. Endocr Relat Cancer. 2014; 21(2): 371–81.
42. Bu DX, Tarrio M, Maganto-Garcia E et al. Impairment of the programmed cell death-1 pathway increases atherosclerotic lesion development and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31(5): 1100–7.
43. Sklar C, Whitton J, Mertens A et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(9): 3227–32.
44. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. Blood. 2009; 113(2): 306–8.
45. Bogefors C, Isaksson S, Bobjer J, et al. Hypogonadism in testicular cancer patients is associated with risk factors of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. Andrology. 2017; 5(4): 711–7.
46. Redig AJ, Munshi HG. Care of the cancer survivor: metabolic syndrome after hormone-modifying therapy. Am J Med. 2010; 123(1): 87.e1–6.
47. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. Chest. 2001;120(2):617–24.
48. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. Lancet Oncol. 2010; 11(2): 193–203.
49. Cohen P. Metformin for the prevention of androgen deprivation induced metabolic syndrome, obesity and type 2 diabetes. Med Hypotheses. 2009; 72(2): 227–8.
50. Tonorezos ES, Robien K, Eshelman-Kent D et al. Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia. Cancer Causes Control. 2013; 24(2): 313–21.
51. Mostoufi-Moab S, Seidel K, Leisenring WM et al. Endocrine Abnormalities in Aging Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2016; 34(27): 3240–3247.

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu)

Díl I. Patofyziologie, klinické příznaky a doporučený skrínink cévních malformací

Zdeněk Adam[1], Dagmar Brančíková[1], Gabriela Romanová[2], Luděk Pour[1], Marta Krejčí[1], Jiří König[3], Tomáš Nebeský[4], Zuzana Adamová[5], Martin Štork[1], Martin Krejčí[1], Sabina Ševčíková[4], Michal Eid[1], Zdeněk Král[1]
[1]Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2]Oddělení klinické hematologie FN Brno
[3]Oddělní krční, nosní ušní FN Brno
[4]Ústav patologické fyziologie LF MU a FN Brno
[5]Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT), známá také jako Osler-Weber-Rendu syndrom, je dědičné onemocnění, způsobující abnormální tvorbu cév. Pacienti mají četné teleangiektázie, z nichž mohou krvácet. S přibývajícím věkem se u nich rozvíjí arteriovenózní malformace, vedoucí k masivním arteriovenózním zkratům a poškození orgánů, v nichž tyto malformace vznikají. U pacientů je nutno provádět skríninková vyšetření s cílem včasné detekce arteriovenózních malformací a v případě jejich detekce jejich specializované obvykle multidisciplinární léčby. Pokroky farmakologické léčby jsou zmíněny v dalším článku.

Klíčová slova: hereditární hemoragická teleangiektázie, arteriovenózní malformace.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome)
Part I. Pathophysiology, clinical symptoms and recommend screening for vascular malformations

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Osler-Weber-Rendu syndrome, is an autosomal dominant disorder that causes abnormal blood vessel formation. Patients with HHT may have telangiectasias and later may develop arteriovenous malformations in various organs. Pacients suffer from many complications caused by the malformations and therefore by patients with HHT must by performed screening of this arteriovenous malformations. Optimal treatment of this malformations is best delivered throught a multidisciplinary approach. Farmacological treatment is described in next paper.

Key words: hereditary hemorrhagic teleangiectasia, arteriovenous malformations.

Úvod – charakteristika nemoci

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) je vrozené onemocnění s autosomálně dominantním přenosem. Prvním příznakem je krvácení z nosu, obvykle v druhé dekádě života. Teprve později, ve třetí či čtvrté dekádě, se vyvinou typické drobné cévní arteriovenózní malformace (AVM) velikosti špendlíkové hlavičky (o průměru 1–2 mm) – zvané teleangiektázie. Bývají na kůži a na sliznicích dutiny ústní a samozřejmě také v žaludku a v tenkém střevě. Krvácivé projevy nejen z oblasti nosu, ale také z oblasti trávicí trubice, způsobují v pokročilých případech těžkou anémii se závislostí na transfuzích. Pokročilejší formy HHT jsou provázeny rozvojem AVM v oblasti jater, plic a případně v mozku. Hepatální arteriovenózní malformace (HAVM) způsobují hyperkinetický oběh,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 339–344
Článek přijat redakcí: 5. 5. 2021
Článek přijat po recenzích: 31. 8. 2021

Tab. 1. *Diagnostická kritéria hereditární hemoragické teleangiektázie „Curaçao criteria" dle Shovlina (8) poprvé zveřejněná v roce 2000 a v roce 2021 stále platná*

Kritérium	Popis kritéria
Epistaxe	Spontánní a opakovaná
Teleangiektázie	Mnohočetné, charakteristická místa výskytu jsou: rty, dutina ústní, prsty, nos
Viscerální příznaky	Teleangiektázie v gastrointestinální trubici Arteriovenózní malformace v oblasti plic, jater, mozku, páteře – míchy
Rodinná anamnéza	U příbuzných prvního stupně se vyskytují hemoragické teleangiektázie a HHT odpovídající těmto kritériím
Pokud jsou přítomny tři či více příznaků, je diagnóza jednoznačná. Pokud jsou přítomna jen dvě kritéria, je diagnóza pravděpodobná	

který může vyústit do srdečního selhání. V plicních arteriovenózních malformacích (PAVM) obchází krev filtraci plicním kapilárním řečištěm, a tak se mohou infikované mikrotromby dostat z oblasti dolní duté žíly třeba do mozku. Cerebrální arteriovenózní malformace (CAVM) mohou způsobovat krvácení do mozku.

HHT je velmi vzácná choroba. I mezinárodní doporučení pro tuto nemoc vychází zřídka, první vyšlo v roce 2009, druhé a zatím poslední bylo vydáno až v roce 2020 (Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (1), které je dostupné na adrese: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894695/) a vroce 2021 se objevila jeho stručnější verze v časopise Blood (2).

Epidemiologie HHT

Údaje o prevalenci HHT se v jednotlivých publikacích liší. Mezinárodní doporučení pro léčbu HHT z roku 2020 uvádí prevalenci 1 případ na 5000 osob, neboli 20/100 000 (1). Jiná recentní epidemiologická studie z USA uvádí postupně se zvyšující prevalenci z 6,1/100 000 na 12,1/100 000 osob, přičemž nejvyšší nárůst pozorovali ve věkové skupině 18 až 29 let a pak u osob starších 60 (3).

Pokud bychom aplikovali výše uvedená epidemiologická data, tak by v ČR mohlo žít 1 200 až 2 000 osob mezi 10 mil. obyvatel. Vlastní data z ČR neznáme.

U pacientů bez odpovídajícího skríninku cévních malformací a jejich léčby tato choroba signifikantně zkracuje délku života. To dokládá retrospektivní studie z centra ve Winnipegu (Kanada), která zahrnuje 225 pacientů s HHT, z nichž 95 % neprošlo skríninkovými vyšetřeními pro postižení orgánů, a 225 kontrolních osob bez HHT. Jednalo se o stejně postižené rodiče pacientů s HHT sledovaných v centru ve Winnipegu. Medián délky života pacientů s HHT byl 73,3 roku, zatímco v kontrolní skupině byl 76,6 let. Osoby s ACVRLK1 mutací měly normální délku života, zatímco pacienti s mutací endoglinu zemřeli o 7,1 roku dříve než kontrolní osoby. (p = 0,024). Ženy s mutací endoglinu měly délku života o 9.3 roku kratší než ženy kontrolní skupiny (p = 0,04) (4). Hlavně neošetřené cévní malformace v mozku mohou způsobovat předčasnou smrt (5).

Pro další analýzu z Winnipegu byly vybrány osoby s HHT, které byly sledovány a léčeny ve specializovaných centrech pro tuto nemoc. V této skupině nepopisují statisticky signifikantní rozdíly v délce přežití, ve skupině s HHT byla očekávaná délka života 75,9 roku, v kontrolní skupině 79,3 roku. Uvádějí, že chronické gastrointestinální krvácení, anémie a symptomatické jaterní cévní malformace jsou stále asociovány se zvýšenou mortalitou oproti průměrné populaci. Naproti tomu při odpovídajícím skríninku a léčbě PAVM a CAVM již nezpůsobují zvýšenou mortalitu (6).

Patofyziologie a diagnostická kritéria HHT

HHT je charakterizována postupnou tvorbou nových a teleangiektázií, které postihují kůži, slizniční povrchy, plíce, mozek, celou trávicí trubici (gastrointestinální trakt) a játra, lze je však detekovat v kterémkoliv orgánu. Teleangiektázie vznikají z dilatovaných postkapilárních venul, které se rozšiřují a anastomozují se sousedícími arteriolami, takže nakonec krevní tok neteče přes kapiláry, ale rovnou přes nově vytvořenou arteriovenózní komunikaci. Tyto morfy mohou tvořit diskrétní izolované arteriovenózní malformace (AVM), nebo se mohou slévat do difúzních AVM či ploch s difuzními teleangiektáziemi.

Prvním příznakem nemoci obvykle bývá epistaxe. První ataky epistaxe přicházejí u postižených osob po dvanáctém roce života a ve 40 letech již trpí epistaxí 100 % postižených. Interval od první epistaxe do výsevu viditelných teleangiektázií v obličeji, v ústech a na končetinách se pohybuje mezi 5–30 roky. Pacienti často udávají, že viditelných teleangiektázií si všimli obvykle až ve třetí dekádě života (7).

AVM postihují individuálně v různé míře všechny orgány. Plicní parenchym (PAVM) bývá postižen u 33 % pacientů, trávicí trubice (jícen a gastrointestinální trakt) u 44 %) a játra (HAVM) u 17 % nemocných. Postižení mozku (CAVM) bývá diagnostikováno až u 15–23 % nemocných (7).

Pro stanovení diagnózy byla v roce 2000 přijata klinická kritéria uvedená v tabulce 1, která jsou stále platná i v roce 2021. V publikacích se označují jako „Curaçao criteria". Tato kritéria jsou založena čistě na klinice, nevyžadují genetickou či molekulárně biologickou analýzu, i když i tato možnost detekce nemoci existuje (8).

Genetická a molekulárně biologická klasifikace

HHT je autosomálně dominantě dědičná choroba. Sporadické mutace vedoucí k této nemoci jsou řídké. Většinu případů (87 %) tvoří dva typy níže popsaných genetických poruch, v současnosti je však známo pět genetických defektů, které mohou tento způsobit klinické projevy HHT:

- HHT typ 1 je důsledkem mutace genu pro *endoglin (ENG),*
- HHT typ 2 je důsledkem mutace genu nazvaného: *activin receptor-like kinase 1 gene (ACVRLK1).*

V současnosti je známo 470 variant mutací *ENG* a 375 variant mutací *ACVRLK1* genu. Pokud je vyšetření mutací *ENG* and *ACVRLK1* negativní, je třeba provést sekvenování *Smad4* genu (*SMAD4, MADH4*). Mutace v tomto genu jsou nalézány u 1 až 2 % případů HHT. Existuje totiž překryvný syndrom HHT a juvenilní polypózy (*juvenile polyposis-HHT overlap syndrome*) s mutací *Smad4* genu, který tvoří asi 1–2 % všech HHT případů v populaci. Tyto tři geny kódují proteiny pro signální cestu *transforming growth factor-beta (TGF-β).* Přesný mechanismus, jak tyto genetické defekty ovlivňují angiogenezi, není znám. Pravděpodobně naruší rovnováhu proangiogenní a antiangiogenní signalizace v cévách ve prospěch proangiogenní.

- HHT typ 3 je asociován s mutací v lokusu 5q31.3-q32,
- HHT typ 4 je asociován s mutací v lokusu 7p14.

U HHT typu 3 a 4 zatím nejsou definovány specifické geny, k jejich změně dochází při uvedené mutaci,

- HHT typ 5 je dáván do souvislosti s mutací „growth differentiation factor 2 gene (*GDR-2, BMP-9*), která se také podílí na angiogenezi, byla popsána u osoby s vaskulárními anomáliemi podobnými HHT (9, 10, 11).

PAVM a CAVM jsou častější u HHT typu 1 (HHT-1), zatímco HAVM a plicní hypertenze jsou častěji pozorovány u typu HHT typu 2 (HHT-2). V míře gastrointestinálního krvácení se HHT-1 a HHT-2 neliší (12). Analýza z roku 2020 uvádí, že PAVM jsou diagnostikovány asi u 60 % pacientů s HHT-1 a jen u 5–10 % pacientů s HHT-2. CAVM jsou diagnostikovány u 8–16 % pacientů s HHT-1 jen u 0,5–1,5 % pacientů s HHT-2. (10).

Znalost mutace, která způsobila HHT, nemá žádný vliv na rozsah skríninkových vyšetření a léčebných postupů u individuálních pacientů. Jedinou výjimkou z tohoto pravidla jsou pacienti s překryvným syndromem juvenilní polypózy a HHT, kteří vyžadují pravidelné kolonoskopické prohlídky (skrínink) kolorektálního karcinomu. Dále u nich byly popsány i další defekty, rozšíření kořene aorty, chlopenní insuficience a aortální disekce (1, 2, 10,12).

Orgánové projevy HHT

Anémie z nedostatku železa

Tento typ anémie běžně provází HHT. Příčinou jsou krevní ztráty krvácením ze sliznic zažívacího traktu, případně z nosní sliznice. Asi u 5 % pacientů dochází k závažným hemoragiím z uvedených sliznic. V krevním obraze je pak mikrocytární anémie s nízkou hladinou ferritinu i železa.

Ferritin však nemusí u těchto pacientů vždy spolehlivě odrážet dostatek či nedostatek železa v organismu, protože často tito pacienti mívají zánětlivou reakci organismu a tím i zánětem zvýšenou hladinu ferritinu (7).

Krvácející teleangiektázie v nosní sliznici

Nemoc obvykle začíná krvácením z nosu, které je způsobeno postižením nosní sliznice teleangiektáziemi. Krvácení zpočátku nenápadné se stále opakuje ve větší a větší intenzitě a v pokročilých stadiích nemoci může být tak intenzivní, že ohrozí život nemocného vykrvácením (1, 2, 7). Teleangiektazie sice jsou viditelné i na kůži rukou, ale kožní projevy obvykle nepůsobí komplikace. Podrobnosti uvádí Nevoralová (13).

Cerebrovaskulární a spinální arteriovenózní malformace (CAVM a SAVM)

CAVM mohou způsobit epilepsii, transitorní cévní mozkové příhody, případně závažné mozkové příhody anebo krvácivé komplikace v oblasti mozku a míchy. Mozek mimoto může být postižen vaskulárními emboly při PAVM, jak je dále uvedeno. V oblasti mozku a míchy bývají u pacientů s dlouhodobějším průběhem HHT detekovány CAVM a SAVM až v 15–23 %. Proto se doporučuje provádět u pacientů s klinickými příznaky této nemoci screeningové vyšetření pomocí magnetické rezonance (MR), případně MR angiografie (MRA) které může odhalit potenciálně léčitelné CAVM v CNS, které by při spontánním krvácení mohly poškodit svého nositele (způsobit krvácení či kompresi nervové tkáně, což způsobí bolest hlavy anebo další neurologické příznaky). CT zobrazení v této indikaci se již nepoužívá pro vyšší radiační dávku a nižší rozlišení). Konvenční katetrizační angiografie je nahrazena MR, snad s výjimkou takzvaných mikroAVM.

Riziko krvácení z CAVM se u těchto pacientů uvádí 0,5 % za rok. Standardním postupem pro diagnostiku je MR angiografie, případně s aplikací kontrastní látky (gadolinia).

Pokud se prokáže CAVM, která by mohla ohrozit svého nositele, pak je na zvážení neurochirurgická resekce, stereotaktické radiochirurgické ošetření, embolizace nebo kombinace těchto postupů (14, 15).

Plicní arteriovenózní malformace (PAVM)

PAVM se objevují asi u 33 % (7), jiné práce udávají jiné frekvence této komplikace (15–50 %) (1, 2, 3) pacientů s HHT . Ze všech diagnostikovaných PAVM je asi 70 % způsobeno touto nemocí, a proto by se u všech pacientů, u nichž se diagnostikují PAVM, mělo pomýšlet právě na tuto chorobu. PAVM mohou způsobit:

- septické či sterilní emboly směřující do mozku mozku a dalších orgánů s následujícím poškozením,
- hemoptýzu,
- dušnost,
- hypoxemii.

Tím, že cévní malformace umožní průtok krve přímo z arterioly do plicní žíly, bez nutnosti projití plicními kapilárami, se naruší filtrační efekt plicního kapilárního řečiště. Bakterie, ale i tromby, případně infikované mikrotromby mohou projít PAVM do systémového oběhu, aniž by uvízly v plicní kapilární síti a způsobit závažné komplikace. K typickým patří mozkové abscesy či uzávěr mozkových tepen s odpovídajícími neurologickými příznaky. Z tohoto důvodu se doporučuje u těchto pacientů antibiotická profylaxe při všech výkonech, kdy by mohla vzniknout bakteriemie.

Vzhledem ke své vzácnosti se pořád stává, že tato choroba zůstane dlouho nerozpoznána. Z toho důvpdu je diagnóza této nemoci někdy stavena až v době vzniku mozkových abscesů, jak popsal v naší literatuře Polák v roce 2012 a Hanoun v roce 2015 (16, 17).

Další komplikací, kterou mohou PAVM způsobit, je hemoptýza. V případě umístnění PAVM v blízkosti pleurální dutiny může vzniknout hemotorax (18, 19).

U pacientů s HHT s nebo bez průkazu PAVM může vzniknout plicní hypertenze, kterou lze jen obtížně řešit (20, 21).

V případě závažného zkratu může hypoxemie v oblasti ledvin způsobit polyglobulii, která se nesmí zaměnit s primární polycytemií.

Proto se má provést u nově diagnostikovaných pacientů s HHT vhodný dostupný skrínink AVM od horní hrudní apertury pod úroveň

bránice metodou CT zobrazení s cílem detekovat PAVM, a pokud jsou prokázány a pokud je průměr přívodné arterie do aneurysmatu nejméně 3 mm, zvážit lokální (embolizační) léčbu.

Zkušenosti s diagnostikou a léčbou PAVM se opakovaně publikovali i čeští autoři (22, 23, 24).

Kardiální problémy způsobené arteriovenózními malformacemi

Arteriovenózní spojky (nejčastěji HAVM) zkracují, a tedy zrychlují krevní oběh. Hyperkinetický oběh může vést k srdečnímu selhání. Klinické příznaky jsou podobné jako u srdečního selhání jiné etiologie: netolerance námahy, dušnost, únava. Laboratorním průkazem je srdeční výdej vyšší než 8 litrů/minutu, nebo kardiální index větší než 3,9 litrů/minutu/m^2, ejekční frakce větší než 50 % a saturace venózní krve kyslíkem větší než 75 %. V důsledku hyperkinetického oběhu může dojít i k dilataci vaskulárního řečiště. Pokles rezistence zvyšuje tepovou frekvenci a minutový srdeční výdej. A to vše může vyústit do srdečního selhání při zvýšeném minutovém výdeji. Anémie může přispět k akceleraci tachykardie a zvýšení minutového objemu a přispět tak k srdečnímu selhání (25, 26). V české literatuře byla popsána kvantifikace pravo-levého zkratu u pacientky s mnohočetnými PAVM (27).

Gastrointestinální krvácení

Asi 80 % pacientů s HHT má teleangiektázie v žaludku a v tenkém střevě. Jsou dobře viditelné při endoskopickém vyšetření. V klinické studii bylo také prokázáno, že značný přínos má vyšetření polknutou videokapslí (28), ale lze použít i další metody, jak je popisuje česká (29–32) i mezinárodní literatura.

Teleangiektázie v žaludku, duodenu a v tenkém střevě jsou častější než teleangiektázie ve střevě tlustém. Symptomatické krvácení ze zažívacího traktu se však udává jen u 30 % pacientů, a to obvykle až po začátku páté životní dekády. Před 40. rokem bývá krvácení do trávicího traktu vzácné, není však vyloučené. Ztráty krve do trávicí trubice obvykle bývají malé, takže na prstu lékaře vyšetřujícího per rectum obvykle nezůstává stolice charakteru melény. Ztráty jsou však trvalé, a proto jsou příčinou hypochromní anémie.

Krvácení do trávicí trubice z teleangiektázií obvykle nezpůsobuje jiné symptomy než hypochromní anémii. Zpočátku je anémie řešitelná substitucí železem, ať již perorálně nebo nitrožilní cestou. Pokud ale ztráty krve přesáhnou kompenzační schopnosti kostní dřeně, je nutné řešit tuto ztrátovou anémii krevními transfuzemi. Výjimečné je masivní krvácení do trávicí trubice, které může být příčinou smrti. Vhledem k rozsahu postižení trávicí trubice nelze vždy pro léčbu mnohočetných žaludečních a střevních teleangiektázií použít embolizační léčbu (33–35).

Hepatální arteriovenózní malformace (HAVM)

Zajímavé je, že játra bývají nejčastěji postižena vaskulárními malformacemi, které mohou způsobovat portovenózní, arteriovenózní a arterioportální zkratový krevní oběh (shunting). HAVM se popisuje u 17 % nemocných, ale opět rozptyl frekvence HAVM udávaný různými publikacemi je velký.

Cévní malformace v játrech mohou způsobit následující příznaky:

- selhání srdce při hyperkinetickém oběhu, neboli „hight output cardic failure“,
- portální hypertenzi i se selháním jater,
- biliární nekrózu.

Jaterní AVM jsou časté, ale nemusí vždy způsobovat nápadné symptomy. Klinické příznaky odvisí od typu AVM, zda se arterie spojí s jaterní žílou, odvádějí krev z jater směrem k srdci, nebo zda se arterie spojí s portální žílou, přivádějící krev z trávicího traktu do jater. Spojky mezi hepatálními arteriemi a hepatálními žílami způsobují hyperkinetický oběh. Naproti tomu spojky mezi hepatálními arteriemi a portálními žílami způsobují portální hypertenzi. Důsledkem je ascites a případně krvácení z portokaválních varixů. Arteriovenózní zkraty mohou způsobit ischemii biliárních cest s následnou nekrózou a sklerotizující cholangitidou.

Proto je důležité u pacientů s HHT po těchto AVM cíleně pátrat. Metodou volby je ultrazvukové vyšetření. Při podezření na tuto komplikaci vyšetření pomocí CT či MR s aplikací kontrastní látky anebo selektivní angiografií dále upřesní rozsah poškození a určí, zda se dominantně jedná o arteriální zkrat s hepatální nebo s portální žílou, což je klíčové pro typ vznikajících symptomů. Mohou tak být detekovány i další komplikace, jako je sekundární poškození žlučových cest (36, 37, 38).

Další komplikace HHT

K méně častým komplikacím patří tromboembolické komplikace, plicní hypertenze, poškození jater, rizikové gravidity a spinální komplikace. Riziko úmrtí v průběhu gravidity je 1 % na krvácení do plic či do mozku z existujících AVM. Pacienti také trpí psychicky, protože nekontrolovaná krvácení je stigmatizují ve společnosti. Proto mají problémy cestovat, mohou trpět sociofobií, izolací, anxietou a depresivními poruchami (7). Proto je nutno u nich vhodné při kontrole položit otázky cílené k rozpoznání psychické poruchy.

Základní diagnostická vyšetření a sledování nemocných

Koagulační vyšetření

Každý pacient musí mít kromě základního krevního obrazu (trombocyty) i podrobně vyšetřené koagulační parametry. Další krvácivá porucha by mohla výrazně zhoršit krvácivé projevy při této závažné diagnóze. Základem je: protrombinový čas (PT), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT), trombinový čas (TT) a vyšetření koncentrace fibrinogenu a k tomu vyšetření fibrinolýzy (euglobulinová lýza a retrakce koagula, případně tromboelastografické vyšetření. Došetřování koagulační aktivity jednotlivých koagulačních faktorů má význam v případě, že je prodloužený protrombinový nebo aktivovaný parciální tromboplastinový čas. V případě krvácivých komplikací má význam vyšetřování primární hemostázy – PFA 100, agregace trombocytů, vyloučení m. von Willebrand (vWF:RCO, AgvWF, FVIII), případně i FXIII. V případě patologické fibrinolýzy i vyšetření plazminogenu a alfa2antiplazminu (1, 2, 7).

Vyhledávání arteriovenózních malformací

Optimální péče a léčba pacientů s HHT by měla v sobě zahrnovat:

- skrínink přítomnosti arteriovenózních malformací v těle nemocného a jejich řešení,
- léčbu hemoragických a dalších komplikací HHT. Pokroky ve farmakologické léčbě uvedeme v dalším článku.

V tomto článku zmíníme pouze skrínink cévních malformací. Pro skrínink PAVM lze použít transtorakální kontrastní echokardiografii. Zlatým standardem detekce PAVM je počítačová tomografie. Klasická plicní angiografie není v dnešní době prováděna jako primární diagnostické vyšetření, je až součástí embolizační léčby PAVM.

Pro detekci HAVM se používá ultrasonografie, která má dostatečně vysokou senzitivitu pro detekci AVM. Blíže lze cévní malformace posoudit pomocí kontrastního CT. Z dalších metod lze použít selektivní angiografii jaterní tepny, tato však není pro svou invazivitu metodou první volby.

Pro skrínink CAVM je nutno MR a MRApoužít CT mozkovou angiografii, lépe však kontrastní MR mozku s možným provedením MR angiografie, stejně tak lze provést i klasickou angiografii mozkových tepen (1, 2, 7).

V ČR není publikováno doporučení pro skrínink pacientů s HHT odbornou společností. Proto zde uvedeme protokol, který používají specializovaná centra v Kanadě (6, 39).

- *Kontrola u lékaře obeznámeného s HHT 1× ročně. Kontrola má obsahovat klasické fyzikální vyšetření, doplněné cíleným hledání nových mukokutánních teleangiektázií, pátrání po epistaxích a po krvácení do trávicí trubice, cílené pátrání po dušnosti, úbytku fyzické tolerance a hemoptýze a také vyhledávání neurologických příznaků.*
- *Každoročně se má vyšetřit stolice na okultní krvácení.*
- *Každoročně vyšetření krevního obrazu, ale nejen krevní obrazu, ale i železa a ferritinu v séru a saturace transferinu s cílem odhalit nově nastupující anémii. Případně častější kontroly krevního obrazu dle anamnestických údajů o krvácivých projevech. Podrobnější vyšetření zažívacího traktu se indikují u pacientů s anémií nekorelující s tíží epistaxe.*
- *Vyšetření pulsním oxymetrem 1–2× ročně v dětství jako skrínink arteriovenózních malformací. Kontrastní echokardiografické vyšetření je doporučeno v případech, kdy saturace kyslíkem poklesne pod 97 %, a v případně nálezu patologie na echokardiografickém vyšetření má následovat CT hrudníku.*
- *Kontrolní echokardiografické vyšetření s cílem detekce PAVM u pacientů starších 10 let, s následným CT hrudníku, pokud je podezření na PAVM.*
- *U dospělých je saturace krve kyslíkem ovlivňována dalšími možnými patologiemi, a tak je doporučována transtorakální kontrastní echokardiografie (TTCE) v rámci skríninku pravolevého zkratu při PAVM. V případě středního či závažného zkratu dle TTCE pak CT hrudníku.*
- *V případně embolizace PAVM následuje vyšetření krevních plynů a CT po 6 měsících a pak se opakuje u embolizovaných pacientů po 3 až 5 letech cílem detekovat progresi původní PAVM nebo vznik nové PAVM.*
- *Skríninkové vyšetření hepatálních arteriovenózních malformací (HAVM) se v rámci rutinního sledování nedoporučuje, měl by se ale provést, pokud jsou odpovídající klinické příznaky. Skrínink HAVM indikují v případně zvýšených jaterních enzymů, případně dušnosti nebo symptomů spojených s poškozením jater nebo high-output srdečním selháním.*
- *V případně klinicky či geneticky potvrzené HHT se doporučuje u dospělých pacientů vyšetření cílené na případné CAVM pomocí MR mozku a následně pokud vznikne v průběhu let podezření. Citované doporučení neuvádí žádné časové intervaly pro opakování MR mozku, ale protože vše se vyvíjí, tak negativní nález na vstupním MR mozku neznamená, že za 10 či více let se nevyvine CAVM. V případě embolizační léčby CAVM se doporučuje reskrínink vždy po 5 letech.*
- *Screeningová vyšetření dalších orgánů se provádějí pouze v případech klinického podezření.*

Uvedené intervaly kontrolních vyšetření jsou vždy orientační, dle individuální závažnosti HHT se intervaly skríninkovými vyšetřeními upravují. HHT je spojena s rozvojem arteriovenózních cévních malformací, které ohrožují život svého nositele. Proto je nutné po nich cíleně pátrat a při jejich průkazu zvážit další kroky dle recentních léčebných doporučení (1, 2, 6, 39).

Skríninku arteriovnózních poruch je věnováno hodně literatury z Evropských zemí, jak ilustrují citace (40–47). Kilian zveřejnil v roce 2021 článek s názvem *„Screening for pulmonary and brain vascular malformations is the North American standard of care for patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)“* (41). A tak by skríninkarteriovenózích malformací bylo vhodné provádět i u našich pacientů. A pro nemocné by asi bylo přínosné, kdyby se ustanovila centra, která by systematicky poskytovala všestrannou péči těmto lidem, a to jak skrínink, tak i léčbu.

Závěr

HHT začíná velmi nenápadně. Je na ni nutno pomyslet u pacientů s opakovanou epistaxí, a pokud se ji podaří diagnostikovat, měli by tito nemocní mít systematickou péči, která sestává ze skrínigových vyšetření postupně vznikajících AVM a jejich léčby a pak z léčby akutních komplikací, obvykle krvácení.

LITERATURA

1. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW et al.Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 2020; 173(12): 989–1001. doi: 10.7326/M20–1443.
2. Al-Samkari H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: systemic therapies, guidelines, and an evolving standard of care. Blood. 2021;137(7):888–895. doi: 10.1182/blood. 2020008739.
3. Ferry AM, Wright AE, Baillargeon G et al. Epidemiology and Trends of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the United States. Am J Rhinol Allergy. 2020; 34(2): 230–237. doi: 10.1177/1945892419886756.
4. de Gussem EM, Edwards CP, Hosman AE et al. Life expectancy of parents with Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia. Orphanet J. Rare Dis. 2016; 11: 46. doi: 10.1186/s13023–016–0427-x.
5. Thompson KP, Nelson J, Kim H et al. Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group. Predictors of mortality in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16(1): 12. doi: 10.1186/s13023–020–01579–2.
6. de Gussem EM, Kroon S, Hosman AE et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) and Survival: The Importance of Systematic Screening and Treatment in HHT Centers of Excellence. J Clin Med. 2020; 9(11): 3581. doi: 10.3390/jcm9113581.
7. Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. Haematologica. 2018; 103(9): 1433–1443.
8. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) Am J Med Genet. 2000; 91: 66–67.

9. Snellings DA, Gallione CJ, Clark DS et al. Somatic Mutations in Vascular Malformations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Result in Bi-allelic Loss of ENG or ACVRL1. Am J Hum Genet. 2019; 105(5): 894–906.
10. Shovlin CL, Simeoni I, Downes K et al. Mutational and phenotypic characterization of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Blood. 2020; 136(17): 1907–1918. doi: 10.1182/blood.2019004560.
11. McDonald J, Wooderchak-Donahue W et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Front Genet. 2015; 6: 1. doi: 10.3389/fgene.2015.00001.
12. Garg N, Khunger M, Gupta A, Kumar N. Optimal management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Blood Med. 2014; 5: 191–206. doi: 10.2147/JBM.S45295.
13. Nevoralová Z. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica. Dermatologie pro praxi. 2007; 1(3): 130–131.
14. Brinjikji W, Iyer VN, Yamaki V et al. Neurovascular Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Consecutive Series of 376 Patients during 15 Years. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37(8): 1479–1486.
15. Chowdhury FN, Chandrarathne GS, Masilamani KD et al. Between Strokes and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Population-Based Study. Can J Neurol Sci. 2019; 46(1): 44–50.
16. Hanoun G, Vybíhal V, Sova M et al. Absces mozku jako první klinická manifestace hereditární hemoragické teleangiektázie – tři kazuistiky. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2015; 78(3): 348–353.
17. Polák P, Snopková S, Husa P. Polymikrobieller Hirnabszess bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (Morbus Osler). Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2012; 137(33): 1635–1638.
18. Tellapuri S, Park HS, Kalva SP. Pulmonary arteriovenous malformations. Int J Cardiovasc Imaging. 2019; 35(8): 1421–1428.
19. Dupuis-Girod S, Cottin V, Shovlin CL. The Lung in Hereditary HemorrhagicTelangiectasia. Respiration. 2017; 94(4): 315–330.
20. Yokokawa T, Sugimoto K, Kimishima Y e al. Pulmonary Hypertension and Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Related to an ACVRL1 Mutation. Intern Med. 2020; 59(2): 221–227.
21. Harder EM, Fares WH. Hospitalizations with hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary hypertension in the United States from 2000 to 2014. Respir Med. 2019; 147: 26–30.
22. Lischke R, Pafko P, Šimonek J et al. Bilateral pulmonary arteriovenous malformations in patient with Rendu-Osler-Weber disease European journal of cardio-thoracic surgery. 2004; 25(3): 461–463.
23. Takáč M, Koval Š, Klimčík J. Hereditárne hemoragické teleangiektázie s narastaním arteriovenóznych fistúl po 24 rokoch. Vnitřní lékařství. 1997; 43(9): 599–601.
24. Žurková M, Köcher M, Kolek V. Problematika plicních arteriovenózních zkratů. Studia pneumologica et phtiseologica. 2002; 62(1): 33–35.
25. Olsen LB, Kjeldsen AD, Poulsen MK et al. High output cardiac failure in 3 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic vascular malformations, evaluation of treatment. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1): 334. doi: 10.1186/s13023–020–01583–6.
26. Wu PR, Horwith A, Mai S et al. High-Output Cardiac Failure Due to Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: A Case of an Extra-Cardiac Left to Right Shunt. Int J Angiol. 2017; 26(2): 125–129.
27. Doležal J. Kvantifikace pravo-levého zkratu u pacientky s mnohočetnými plicními arteriovenózními malformacemi v rámci hemoragické hereditární teleangiektázie pomocí celotělové scintigrafies 99mTc-makroagregátem. Vnitřní lékařství. 2008; 54(2): 206–209.
28. Singh K, Zubair A, Prindle A et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy for small bowel arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2019; 7(2): E282-E289. doi: 10.1055/a-0799–9820.
29. Doležal J, Vižďa J, Kopáčová M et al. Lokalizace zdroje recidivujícího krvácení v tenkém střevě u hemoragické hereditární teleangiektazie pomocí scintigrafie s in vivo označenými erytrocyty pomocí 99mTc-pertechnetátu. Vnitřní lékařství. 2005; 51(5): 583–587.
30. Doležal J, Vižďa J, Bureš J. Přínos scintigrafie s autologními označeními erytrocyty k určení místa krvácení v tenkém střevě. Folia gastroentrerologica et hepatologica. 2004; 2(1): 13–20.
31. Doležal J, Vižďa J, Kopáčová J et al. Lokalizace zdroje recidivujícího krvácení v tenkém střevě u hemoragické hereditární teleangiektazie pomocí scintigrafie s in vivo označenými erytrocyty pomocí 99mTc-pertechnetátu Vnitřní lékařství. 2005; 51(5): 583–587.
32. Cihlář F, Laštůvka J, Krajina A et al. Multidetektorové CT v diagnostice zdroje recidivujícího gastrointestinálního krvácení. Česká radiologie. 2009; 63(2): 159–162.
33. Tortora A, Riccioni ME, Gaetani E et al.. Rendu – Osler-Weber disease: a gastroenterologist's perspective. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14(1): 130. doi: 10.1186/s1301
34. Welle CL, Welch BT, Brinjikji W et al. Abdominal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 333 patients over 15 years. Abdom Radiol (NY). 2019; 44(7): 2384–2391.
35. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN et al. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT): A Systematic Review of the Literature. Dig Dis Sci. 2017; 62(10): 2623–2630.
36. Harwin J, Sugi MD, Hetts SW et al. The Role of Liver Imaging in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. J Clin Med. 2020; 9(11): 3750. doi: 10.3390/jcm9113750.
37. Černý E, Hušek K, Studeník P et al. Uncommon vascular transformation in explanted liver. Scripta medica Facultatis medicae Universitatis Brunensis Masarykianae. 1999; 72(2/3): 97–102.
38. CURA MA, Postoak D, Speeg VK et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Variceal Hemorrhage due to Recurrent of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in a Liver Transplant. 2010; 21(1): 135–139.
39. Gran´Maison A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Canadian Medical Assotiation Journal Praktice 2009; 180(8): 833–835.
40. Soysal N, Eyries M, Verlhac S et al. Non-invasive CT screening for pulmonary arteriovenous malformations in children with confirmed hereditary hemorrhagic telangiectasia: Results from two pediatric centers. Pediatr Pulmonol. 2017; 52(5) :642–649. doi: 10.1002/ppul.23649.
41. Kilian A, Clancy MS, Olitsky S et al. Screening for pulmonary and brain vascular malformations is the North American standard of care for patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A survey of HHT Centers of Excellence. Vasc Med. 2021; 26(1): 53–55. doi: 10.1177/1358863X20974452.
42. Ribeiro E, Cogez J, Babin E et al. Stroke in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. New evidence for repeated screening and early treatment of pulmonary vascular malformations: two case reports. BMC Neurol. 2011; 11: 84. doi: 10.1186/1471–2377–11–84.
43. Buscarini E, Danesino C, Olivieri C et al. Doppler ultrasonographic grading of hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia – results of extensive screening. Ultraschall Med. 2004; 25(5): 348–55. doi: 10.1055/s-2004–813549.
44. Buscarini E, Buscarini L, Danesino C et al. Hepatic vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Doppler sonographic screening in a large family. J Hepatol. 1997; 26(1): 111–118. doi: 10.1016/s0168–8278(97)80017–7.
45. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen P et al. Pulmonary arteriovenous malformations: screening procedures and pulmonary angiography in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Chest. 1999; 116(2): 432–4399. doi: 10.1378/chest.116.2.432.
46. Folz BJ, Wollstein AC, Alfke H et al. The value of screening for multiple arterio-venous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a diagnostic study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004; 261(9): 509–516. doi: 10.1007/s00405–003–0719–3.
47. Parra JA, Cuesta JM, Zarrabeitia R et al. Screening pulmonary arteriovenous malformations in a large cohort of Spanish patients with hemorrhagic hereditary telangiectasia. Int J Cardiol. 2016; 218: 240–245. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.065.

ON-LINE KURZ

On-line kurz
Alergoforum

- Cesta sublinguální formy terapie v české imunoterapii – MUDr. Ester Seberová
- Léčba alergiků 2 SLIT tabletami u polyvalentní alergie – MUDr. Irena Krčmová, CSc.
- Homologie a sezona pylové alergie na stromy – MUDr. Martin Hospodka
- První SLIT tableta k léčbě alergie na pyly jarních stromů – doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc.
- Přehlížená ambrozie? – doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
- Zaznělo na XXXVII. sjezdu českých a slovenských alergologů a klinických imunologů – Nový horizont v léčbě stromové alergie na dosah

ODBORNÝ GARANT:
MUDr. Irena Krčmová, CSc.
Ústav klinické imunologie
a alergologie, FN Hradec Králové

POČET KREDITŮ 3

Registrace ZDARMA

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

PARTNER: ALK

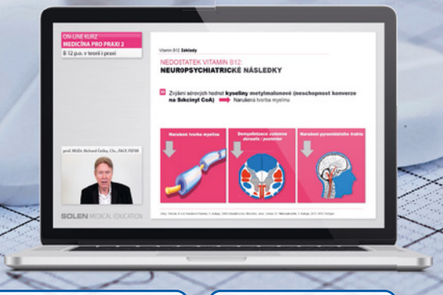
ON-LINE KURZ

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

ZLATÝ PARTNER: WÖRWAG PHARMA

STŘÍBRNÍ PARTNEŘI: SERVIER, Pierre Fabre Médicament, KRKA

Špičkové technologie v medicíně – vliv nastavení hodnot alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci glykemie na metabolickou kompenzaci u diabetiků 1. typu: systematické review

Jana Urbanová[1], Juraj Michalec[2], Jan Brož[2]
[1]Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha
[2]Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, Praha

Alarmy u systémů pro kontinuální monitoraci glykemie (CGM) představují velmi důležitý prvek, umožňující pacientům, kteří tyto systémy využívají, udržet glykemii v cílovém rozmezí a vyvarovat se případných exkurzí do hypoglykemie nebo hyperglykemie. Právě možnost upozornit pacienta na překročení hranice cílového pásma znamená pro CGM hlavní výhodu oproti selfmonitoringu glykemie pomocí osobních glukometrů, ale také (zatím) systému pro intermitentní scanování glykemie. Existuje však překvapivě velmi málo studií, které by se zabývaly specificky vztahem mezi konkrétním nastavením alarmů a glykemickou kompenzací. Proto nejsou momentálně k dispozici žádná doporučení ani návod, jak alarmy u CGM optimálně nastavit. Z omezeného množství studií vyplývá, že nastavení hranice alarmu pro hypoglykemii na hodnotu vyšší než 4,0 mmol/l je provázeno nižší frekvencí a dobou trvání hypoglykemií, přičemž u pacientů s poruchou rozpoznávání hypoglykemií může být vhodné tuto hranici dočasně navýšit až na hodnotu 6 mmol/l.

Klíčová slova: alarmy, CGM, diabetes, hyperglykemie, hypoglykemie.

High-rank technology in the medicine – the impact of continuous glucose monitoring system alarm settings values on glycemic control in type 1 diabetes patients: a systematic review

Alarms in continuous glucose monitoring systems (CGM) represent a very important feature enabling to patients with diabetes who use these systems to keep their blood glucose level in the target range and to avoid excursion to hypoglycemia or hyperglycemia. The possibility to warn the patient that the target range has been crossed means one of the main advantages of CGM over the selfmonitoring of blood glucose with personal glucometers, but also (so far) flash glucose monitoring systems. However, there is surprisingly few studies concerning specifically the relationship between the alarms settings and glucose control. Therefore, there are currently no recommendations nor guidelines for optimal settings of alarms in CGM. Limited number of studies suggest that the setting of the hypoglycemia alarm to a level higher than 4 mmol/L is associated with lower frequency and shorter duration of hypoglycemia, and may be temporarily increased to 6 mmol/L in patients with impaired hypoglycemia awareness.

Key words: alarms, CGM, diabetes, hyperglycemia, hypoglycemia.

Úvod

Kontinuální monitorace glykemie (Continous Glucose Monitoing – CGM) představuje pokročilý způsob kontroly glykemie u pacientů s diabetes mellitus. Podstatou systémů pro CGM je měření koncentrace glykemie v intersticiální tekutině pomocí senzorů zasahujících do podkoží, ze kterých je informace o aktuální hodnotě glykemie přenášena každých pět minut pomocí vysílače (transmiteru) do přijímacího zařízení (inzulinové pumpy, smartphonu, datamanageru, chytrých hodinek). Na těchto zařízeních se ze všech naměřených hodnot postupně skládá glykemická křivka (u většiny 288 hodnot měření za den), která vykresluje 24hodinový záznam vývoje glykemie. Senzor, v závislosti na své výrobcem deklarované životnosti, sbírá data kontinuálně po dobu 6–10 dní.

U tzv. zaslepených systémů jsou tyto záznamy pacientu skryty, vizualizují se až lékaři po stažení dat do počítače v příslušném kompatibilním softwaru. Naopak systémy pro kontinuální monitoraci v reálném čase (RT-CGM – real-time CGM) jsou k dispozici pacientům v daném okamžiku. Tradiční CGM zobrazují hodnoty glykemie automaticky, bez aktivního zapojení pacienta, naopak systémy pro intermitentní scanování glykemie (FGM – flash glucose monitoring) pouze po aktivním přiložení zařízení (čtečky) do blízkosti senzoru pacientem.

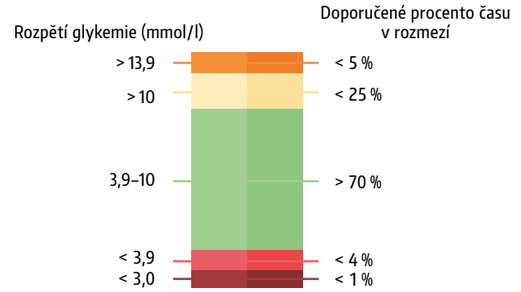
Zatímco lékař hodnotí retrospektivně dlouhodobé (nejčastěji dvoutýdenní) záznamy z CGM stažené z přijímacího zařízení a vygenerované příslušným softwarem, pacient využívající RT-CGM analyzuje neustále během dne denní glykemickou křivku – ***aktuální systémem naměřenou glykemii***, ***vývoj a sklon křivky a trendové šipky***. Pomocí těchto parametrů rozhoduje o inzulinové léčbě (dávce bolusu inzulinu před jídlem, korekčních bolusech při hyperglykemii, využití dočasné bazální dávky apod.) nebo prevenci vzniku či léčbě hypoglykemie (požití sacharidů, zastavení pumpy atd.). V neposlední řadě také reaguje na výstrahy CGM vydávané přijímačem na základě uživatelem přednastavených upozornění, často spolu s alarmy samotné inzulinové pumpy. Alarmy – zvukové a vibrační signály přijímače, upozorňující pacienta na překročení nebo riziko překročení cílového glykemického rozpětí – tzv. prediktivní alarmy (tab. 1) mají za úkol bránit výkyvům do hyperglykemie či hypoglykemie a pomáhat tak pacientovi udržet glykemie v doporučovaném cílovém rozmezí (obr. 1) (1).

Tab. 1. *Přehled nastavitelných alarmů u systémů pro kontinuální monitoraci*

Alarm – název	Definice
Výstraha při nízké/vysoké glykemii	Upozornění při dosažení uživatelem nastavené hodnoty nízké a vysoké glykemie (hypoglykemie/hyperglykemie)
Výstraha před nízkou/vysokou glykemií	Prediktivní výstraha upozorňující na riziko dosažení nastavené hranice pro hypoglykemii/hyperglykemii za uživatelem nastavený počet minut, při aktuální rychlosti klesání nebo stoupání glykemie
Opakování výstrahy nízké a vysoké glykemie (připomínka)	Možnost nastavení konkrétního času, během kterého dojde k opětovné výstraze, přetrvávají-li podmínky pro její zapnutí
Výstraha vzestupu/poklesu glykemie	Upozornění při rychlém vzestup/poklesu glykemie podle nastavené rychlosti změny

Výstrahy u pokročilých hybridních uzavřených okruhů se liší, některé bývají pevně dané (nelze je přenastavit)

Obr. 1. *Doporučení glykemických cílů podle posledního mezinárodního konsenzu (dle 1)*



Možnost využití alarmů je aktuálně důležitou výhodou RT-CGM v porovnání s (mezi pacienty jinak populárním) FGM, které jimi zatím nedisponují. Alarmy mohou pacienta včas upozornit, že se nachází nebo se bude v blízké době nacházet mimo zvolené cílové pásmo a umožňují mu včas zareagovat tak, aby zabránil dalšímu zhoršování výkyvu glykemie ať již do pásma hypoglykemie, či hyperglykemie. Alarmy představují první obrannou linii, která může zabránit vzniku hypoglykemií, včetně nerozpoznaných a nočních epizod (2). Druhou linii pak představuje prediktivní zastavení výdeje inzulinu pumpou při nízké glykemii (tzv. PLGS – predictive low-glucose suspend system).

Zlepšení metabolické kompenzace po zahájení používání CGM popisuje řada studií (2). Zabývali jsme se otázkou, zda existují data, která by zodpověděla, do jaké míry k této změně přispívá specificky funkce alarmů, popřípadě poskytuje-li úprava jejich nastavení prostor pro další zlepšení glykemické kontroly.

Cílem článku je analýza dostupných článků věnovaných vlivu nastavení alarmů na zlepšení glykemické kompenzace, včetně frekvence hypoglykemií, u pacientů s diabetem 1. typu využívajících CGM.

Metodika

Podle klíčových slov „continuous glucose monitoring“, „CGM“, „alarm“, „diabetes“ byly systematicky prohledány databáze Pubmed, Scopus a Web of Science. Úvodní hledání po vyřazení duplikací přineslo celkem 199 článků, na základě abstraktů bylo vyřazeno 172 článků. Analýzou zbylých článků jsme nalezli pouze dva originální články, které se věnovaly vlivu nastavení hodnot alarmů CGM na úroveň metabolické kompenzace a frekvenci hypoglykemií. Kontrola referencí ve vybraných článcích odhalila další dvě studie věnované tématu.

Výsledky

Vztah mezi konfigurací funkcí výstrah CGM a dosahovanou glykemickou kompenzací

V průřezové observační retrospektivní studii Lin a kolektivu (3) byla v průběhu dvou týdnů sbírána data o nastavení alarmů CGM a hladině glykemie od 95 dospělých pacientů s diabetem 1. typu (44,8 ± 15,8 let, 54 % žen, s trváním diabetu 22,4 ± 15,3 let) léčených inzulinovými pery nebo inzulinovou pumpou (32 % vs. 68 %), kteří aktivně (94,4 ± 4,4 % času) využívali CGM (Dexcom G4, G5 nebo G6) déle než tři měsíce. Data byla analyzována po stažení systémů v Dexcom Clarity.

Pacienti, kteří měli nastavenou výstrahu nízké glykemie (91 % účastníků studie) na hodnotě ≥ 4 mmol/l (průměrné nastavené hranici ve sledované kohortě) strávili procentuálně méně času v hypoglykemii (Time-Below-Range – TBR), tj. v pásmech hodnot < 3,9 mmol/l a < 3 mmol/l

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jana Urbanová, Ph.D., urbanovaj@fnkv.cz
Interní klinika FN Královské Vinohrady, Škrobárova 1 150/50, 100 00 Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e6): 345–350
Článek přijat redakcí: 20. 4. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 8. 9. 2021

Tab. 2. *Přehled hypoglykemických alarmů u nejpoužívanějších systémů CGM v České republice (dle 10, 11, 12, 13)*

Název CGM	Alarmy	Specifikace a nastavení
Dexcom G6	Urgentní alarm nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu ≤ 3,1 mmol/l; nelze nastavit ani vypnout
	Urgentní výstraha rizika nízké glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy klesne na ≤ 3,1 mmol/l během 20 min. bez ohledu na aktuální glykemii; lze vypnout
	Výstraha nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu pod cílovým rozmezí; lze nastavit a vypnout
Medtronic Guardian	Výstraha při nízké glykemii	Spustí se, pokud naměřené hodnoty glykemie senzorem klesnou na ≤ 3,0 mmol/l; nelze jej změnit
	Výstraha před nízkou glykemií	Výstraha 30 min. před dosažením limitu nízké glykemie (limit lze nastavit v rozmezí 2,8–5,0 mmol/l pro maximálně osm různých časových úseků), lze nastavit a vypnout
Medtrum S7	Výstraha nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu pod cílovým rozmezí; lze nastavit a vypnout
	Prediktivní alarm nízké glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy dosáhne nastaveného dolního limitu glykemie v nastaveném časovém rozmezí (5–30 min.); lze nastavit i vypnout
	Alarm rychlého poklesu glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy klesá rychleji než nastavený limit (0,065–0,275 mmol/l/min.)

(2,29 ± 2,35 % a 0, 53 ± 0,68 %) v porovnání s těmi, kteří měli výstrahu nízké glykemie nastavenou < 4 mmol/l (4,70 ± 5,03 %; *p = 0,005* a 1,5 ± 2,55 %; *p = 0,016*), avšak zároveň dosahovali vyšší průměrné glykemie (9,7 ± 1,8 mmol/l vs. 8,5 ± 1,8 mmol/l; *p = 0,002*) a menšího procenta času v cílovém rozmezí (Time-In-Range – TIR) (57,3 ± 18,7 % vs. 67,6 ± 16,2 %; *p = 0,005*). Podobný trend byl zaznamenán jak během dne, tak během noci. Nastavení výstrahy nízké glykemie na vyšší hodnotu (≥ 4,0 mmol/l) znamenalo zkrácení doby trvaní hypoglykemie < 3,9 mmol/l o 51 % a < 3,0 mmol/l o 65 % a zároveň se nezvýšilo množství výstrah.

Pacienti, kteří měli zapnutou (87 % účastníků) a nastavenou výstrahu při vysoké glykemii na hodnotě ≤ 11,4 mmol/l (průměrné nastavené hranici ve sledované kohortě), dosahovali nižší průměrné glykemie (8,6 ± 1,5 mmol/l) než ti, kteří měli tuto výstrahu nastavenou > 11,4 mmol/l (9,5 ± 2,2 mmol/l, *p = 0,020*). Zároveň také strávili méně času nad cílovými hodnotami glykemie (Time-Above-Range – TAR) > 10 mmol/l (30,0 ± 16,4 % vs. 37,1 ± 22,5 %; *p = 0,099*), > 13,9 mmol/l (8,36 ± 8,08 % vs. 14,5 ± 14,8 %; *p = 0,016*) a > 17,8 mmol/l (2,02 ± 3,21 % vs. 5,13 ± 7,02 %; *p = 0,007*). Výsledky byly obdobné během dne i noci. Rozdíl mezi dosahovaným TBR a TIR nebyl mezi těmito dvěma skupinami statisticky významný. Nastavení výstrahy vysoké glykemie na nižší hodnotu (≤ 11,4 mmol/l) zkrátilo dobu setrvaní nad hodnotami > 13,9 mmol/l o 42 % a > 17,8 mmol/l o 61 % (bez současného zvýšení TBR), ale zároveň se zvýšilo množství výstrah. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen v případě glykemické variability, resp. variačního koeficientu (CV – coefficient of variation) v žádné ze skupin.

Pomocí ROC analýzy a Youdenova indexu J byla také hledána optimální prahová hodnota pro nastavení výstrahy na nízkou a vysokou glykemii. Touto spodní hodnotou alarmu, při které TBR nepřesahoval 1 %, byla určena glykemie 4,2 mmol/l, horní hodnota alarmu (zkracující TAR na méně než 5 % času a zároveň snižující hodnotu HbA1c ≤ 53 mmol/mol) byla vypočtena na 9,4 mmol/l. Data neumožnila nalézt hodnotu alarmu pro konsenzuálně doporučovaný TBR < 4 %, ani TAR < 25 %. Studie se nezabývala prediktivními výstrahami před nízkou / vysokou glykemií.

Vztah mezi konfigurací funkcí výstrah CGM a hypoglykemií

Ve studii Ly a kolektivu (4) bylo zkoumáno, zda nastavení alarmů na konkrétní hodnotu glykemie může zcela zabránit vzniku hypoglykemie a tím zlepšit kontraregulační odpověď na hypoglykemii u pacientů s diabetem 1. typu s poruchou rozpoznávání hypoglykemií.

V této studii podstoupilo 11 diabetiků 1. typu (ve věku 12–18 let a průměrnou délkou trvání diabetu 5,8 let) s dokumentovanou poruchou rozpoznávání hypoglykemií (modifikovaný Clarkův dotazník se skórem ≥ 8) vyšetření kontraregulační hormonální odpovědi na hypoglykemii během hyperinzulinemického hypoglykemického clampu. Poté byli rozřazeni do dvou skupin, přičemž jedna z nich (n = 6) během čtyř týdnů využívala RT-CGM (Medtronic MiniMed) s nastaveným alarmem nízké glykemie na hodnotě 6 mmol/l, druhá (n = 5) pak využívala klasické měření pomocí osobního glukometru (instruovaná k měření minimálně 4–6× denně). Cílem bylo udržení glykemie nad 6 mmol/l. Před randomizací nebyl mezi skupinami v (oslabené) odpovědi adrenalinu na hypoglykemii rozdíl (procentuální změna plazmatické hladiny adrenalinu ve standardní skupině 288 ± 151 vs. 214 ± 72 % v CGM skupině; p = 0,688).

Po uplynutí čtyř týdnů bylo vyšetření během clampu zopakováno. Pacienti využívající CGM dosahovali lepší odpovědi (vyšší hladiny) adrenalinu při hypoglykemii než pacienti používající k měření glykemie glukometr (procentuální změna ve standardní skupině 114 ± 83 vs. 604 ± 234 %, v CGM skupině; p = 0,048), což představuje větší procentuální vzestup v koncentraci adrenalinu během hypoglykemie ve skupině s CGM (p = 0,375 ve standardní skupině vs. 0,031 v CGM skupině). Pacienti využívající CGM uváděli po skončení studie zlepšení adrenergrních příznaků (skóre adrenergních symptomů 5,4 ± 0,4 vs. 3,4 ± 0,2; p <0,001). Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl v hladinách kortizolu, růstového hormonu ani glukagonu.

Limitací studie byla malá kohorta studovaných subjektů. Vzhledem k tomu, že v době provedení této studie nebyla ještě dostupná funkce alarmu predikujícího nízkou glykemii, nebylo nastavení této výstrahy součástí studie. Význam tohoto alarmu s ohledem na snížení rizika hypoglykemie byl studován ve dvou real-world studiích Puhr et al.

V první z nich (5) bylo sledováno, jak se změní % času stráveného v hypoglykemii u pacientů přecházejících z RT-CGM systému Dexcom G5 (s alarmy na nízkou glykemii) na G6 (disponující prediktivním alarmem 20 minut před dosažením glykemie < 3,1 mmol/l). Zařazeno bylo 1424 pacientů, od kterých byla získána data alespoň z posledních 30 dní před přechodem z G5 na G6 a kteří měli následně nastavený prediktivní alarm na hodnoty 4,4 mmol/l nebo 3,9 mmol/l. Pacienti s prediktivním alarmem nastaveným na 4,4 mmol/l dostávali během dne méně výstrah než ti s alarmem nastaveným na 3,9 mmo/l (0,6 ± 0,6 vs. 0,9 ± 0,8 za den). Při používání prediktivních alarmů (G6) došlo k významnému snížení frekvence hypoglykemických epizod (< 3,9 mmol/l, včetně klinicky významných < 3,1 mmol/l), nezávisle na zvolené prahové hodnotě alarmu. Klinicky významné hypoglykemie se snížily o 40 % při prahové hodnotě 3,9 mmol/l a o 33,3 % při hodnotě 4,4 mmol/l. Celkově byl výskyt hypoglykemií lehce nižší u pacientů s vyšší prahovou hodnotou prediktivního alarmu. Významně se také mimo jiné snížilo procento času stráveného > 13,9 mmol/l, naopak rozdíl v čase v cílovém rozmezí (TIR), nad 10 mmol/l a průměrné glykemii nedosahoval statistické významnosti, ačkoliv TIR se zlepšil u pacientů používajících prahovou hodnotu alarmu 3,9 mmol/l (p = 0,05).

V následující studii (6) byla analyzována data ze senzoru Dexcom G6 a jeho mobilní aplikace (získaných za období nejméně 30 dní) od celkem 15 tisíc uživatelů. Srovnáváni byli tentokrát pacienti, kteří měli povolený nebo vypnutý prediktivní alarm před nízkou glykemií (výstraha 20 min před dosažením glykemie < 3,1 mmol/l), navíc v souvislosti s frekvencí aktivního zobrazování obrazovky mobilního telefonu pacientem (hodnocené jako časté při více než 8,25 zhlédnutí za den a jako méně časté při frekvenci < 3,30 za den). Výstrahu mělo aktivovanou více než 93 % pacientů a její použití bylo spjato se signifikantním snížením času stráveného v hypoglykemii (< 3,9 mmol/l i < 3,1 mmol/l), a to bez ohledu na frekvenci zobrazování obrazovky v aplikaci mobilního telefonu (při méně častém zobrazování dosahovalo % času < 3,9 mmol/l a < 3,1 mmol/l při zapnutém alarmu 2,6 % a 0,7 % vs. 4,3 % a 1,1% při jeho vypnutí; při častém zobrazování 2,5 a 0,6 % vs. 4,7 % a 1,2 %). Celkově došlo v porovnání s pacienty, kteří měli prediktivní výstrahu vypnutou k redukci času stráveného v hypoglykemii o 36 % (u pacientů s méně častým zobrazováním), až téměř o polovinu (u pacientů často zobrazujících aplikaci). Mezi pacienty s méně častým a častým sledováním aplikace, kteří využívali prediktivní výstrahu, byl zjištěn malý, ale statisticky významný rozdíl ve snížení času stráveného v klinicky významné hypoglykemii < 3,1 mmo/l (v průměru o méně než 2 minuty u těch, kteří se dívají do aplikace častěji; p < 0,005).

Diskuze

Využívání CGM je u pacientů s diabetem 1. typu jednoznačně spjato se zvýšením kvality života, zlepšením glykemické kompenzace ve smyslu zlepšení HbA1c, průměrné dosahované glykemie, TIR a snížení frekvence hypoglykemií (TBR), včetně závažných a nočních příhod (2, 3). Lze ovšem jen spekulovat, do jaké míry k tomuto zlepšení přispívá specificky funkce alarmů – typ aktivovaného alarmu (výstraha při / před nízkou / vysokou glykemií či výstraha rychlého poklesu / vzestupu glykemie) a jeho nastavení (prahová hodnota a čas do jeho dosažení), které jsou podstatnou součástí RT-CGM.

Ve studii zabývající se výhradně efektem nastavení alarmů na metabolickou kontrolu (3) bylo zjištěno, že prahové hodnoty pro výstrahu při nízké glykemii ≥ 4,0 mmol/l byly spojeny s významně nižším počtem hypoglykemických epizod, zkrátily dobu trvání hypoglykemie (včetně klinicky významné hypoglykemie), přičemž průměrné množství samotných zvukových signálů zůstávalo stejné. Na druhou stranu ovšem byly spojeny s vyšší průměrnou glykemií a nižším procentem TIR. Nastavení prahové hodnoty glukózy pro výstrahu vysoké glykemie ≤ 11,4 mmol/l naopak vedlo ke snížení průměrné dosahované glykemie (bez vzestupu počtu hypoglykemií) a zkrácení doby strávené ve velmi vysoké glykemii, avšak za cenu vzestupu množství zvukových signalizací a bez významnějšího navýšení TIR.

Jiné studie však naznačují, že vyšší prahové hodnoty pro hypoglykemii sice jsou spojeny s významně nižším počtem skutečných hypoglykemií, zároveň jsou ale provázeny vyšším počtem alarmů (při ještě normální glykemii), které se pak pro pacienta mohou stát obtěžujícími (7, 8). Tedy nastavíme-li například alarm na 5 mmol/l namísto 3,9 mmol/l dojde sice ke zvýšení detekce skutečných hypoglykemií (zvýší se senzitivita), zároveň se však zvýší množství alarmů při normální a stabilní glykemii (klesne specificita). Podobně je tomu i u prediktivních výstrah.

Analýza dat získaných z hypoglykemických clampových studií na 13 subjektech prokázala při nastavení výstrahy před hypoglykemií na 30 minut před prahovou glykemií přímo 3,9 mmol/l senzitivitu 90 % a specificitu 79 % (8). Tedy že aby došlo k predikci 90 % hypoglykemických epizod 30 minut před jejich dosažením, musí být tolerováno 21 % falešných upozornění. Zvyšování prahové hodnoty až do hodnoty 5 mmol/l bylo provázeno zlepšením senzitivity (dramaticky nižším počtem skutečných hypoglykemických epizod < 3,9 mmol/l), avšak na úkor specificity (významně vyššího počtu falešných výstrah). Zkrácení času predikce (z 30 minut na 20 a 5 minut) senzitivitu i specificitu významně zlepšovalo.

Najít optimální nastavení alarmů není jednoduché a neexistuje žádné univerzální doporučení. Alarmy je naopak nutné velmi pečlivě individualizovat s ohledem na potřeby konkrétního pacienta, jeho cíle léčby (snaha o minimalizaci hypoglykemie, zvýšení TIR apod.) a přítomnost dalších proměnných (věk, komorbidity, riziko hypoglykemie, přítomnost poruchy vnímání hypoglykemií atd.).

Prostor pro individualizaci nastavení alarmů, např. podle rizika hypoglykemie (jak naznačují výsledky výše zmíněné studie (8)), může představovat nastavování prahové hodnoty zároveň v kontextu predikčního času (doby před dosažením prahové hodnoty). V případě nízkého rizika hypoglykemie, kdy bude cílem minimalizovat počet falešných výstrah (zvýšit specificitu), lze nastavit kratší predikční čas (např. na 10 minut) spolu s těsnou prahovou hodnotou (např. na 4,2 mmol/l). Naopak při vyšším riziku hypoglykemie, kde je cílem zachytit co nejvíce skutečných hypoglykemií (zvýšit senzitivitu), bude zapotřebí zvýšit prahovou hodnotu a/nebo predikční čas s tím, že pacient bude muset tolerovat více falešných výstrah. To zřejmě platí zejména pro pacienty s poruchou rozpoznávání hypoglykemií, jak naznačuje výše zmíněná studie Ly a kolektivu (4).

V multicentrické kontrolované randomizované studii HypoCompaSS (9), srovnávající efekt léčby inzulinovou pumpou s injekcemi inzulinu a CGM s kontrolou glykemií pomocí glukometru u 96 dospělých pacientů s diabetem 1. typu a poruchou rozpoznávání hypoglykemií, mimochodem považovali její účastníci za nejúčinnější nástroj v prevenci těžké hypoglykemie spíše prediktivní alarm výstrahy před nízkou glykemií (48 %), méně pak výstrahu při nízké glykemii (34 %) a analýzu trendu (18 %). Po skončení studie 75 % účastníků považovalo CGM jako takový za užitečný nástroj v prevenci těžkých hypoglykemií, ale jen 28 % udalo, že je výhodný také v prevenci symptomatických / závažných hyperglykemií.

Prediktivní alarmy prokázaly vynikající schopnost dále snížit výskyt hypoglykemických epizod nad rámec alarmů varujících před nízkou glykemií (5, 6), a to nezávisle na zvolené prahové hodnotě alarmu (5). Ačkoliv při nastavení této hodnoty > 3,9 mmol/l (na 4,4 mmol/l) bylo zaznamenáno ještě méně hypoglykemií a s menším počtem oznámení během dne než při nastavení prediktivního alarmu na 3,9 mmol/l zřejmě proto, že pacienti s tímto nastavením dokázali lépe a časněji odvrátit blížící se hypoglykemii (5). Ke snížení výskytu hypoglykemií nedochází na úkor častějších hyperglykemií. Ve zmíněné studii (5) naopak došlo k neočekávanému snížení výskytu hyperglykemií > 13,9 mmol/l, zřejmě z důvodu včasnější prevence symptomatických hypoglykemií a vyvarování se jejich nepřiměřené léčby.

Prediktivní alarmy jsou dnes již neodmyslitelnou součástí systémů propojujících kontinuální monitoraci s inzulinovou pumpou umožňující včasné zastavení dodávky inzulinu před dosažením hypoglykemie (PLGS systémy – Basal IQ a SmartGuard) a hybridních uzavřených okruhů (Control IQ a SmartGuard), které mohou dále snižovat riziko hypoglykemie, potažmo i hyperglykemie.

Limitujícím faktorem využívání alarmů se může stát tzv. „alarm fatigue" – „únava z alarmů". Vhodné je proto využít pouze ty alarmy, které pacient skutečně potřebuje, a u některých systémů pro CGM třeba též odlišné nastavení v různých časových obdobích (těsněji např. jen na „nejnebezpečnější" úseky dne, tj. např. noc, sportování atd.). Zpočátku benevolentněji můžeme nastavit alarmy např. u pacientů, kteří teprve s RT-CGM začínají, následně je lze po osvojení dovedností při interpretaci glykemií zpřísnit pro dosažení co nejlepší kompenzace.

Nejrozšířenějšími systémy kontinuální monitorace používanými v České republice jsou Dexcom G6 a Medtronic Guardian, technické možnosti hypoglykemických alarmů těchto kontinuálních systémů uvádíme v tabulce 2.

Závěr

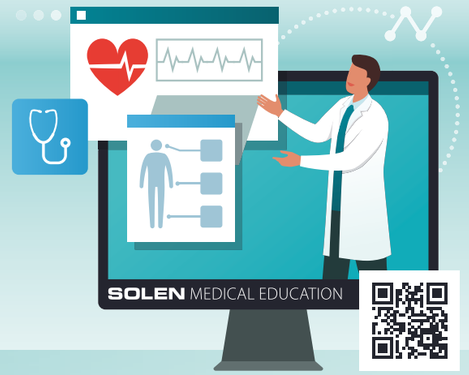
Funkce alarmů u systémů pro CGM může představovat účinný prostředek pro snížení frekvence hypoglykemických epizod a velmi vysokých glykemií a při správném nastavení může pomoci zlepšit glykemickou kompenzaci či kontraregulační odpověď na hypoglykemii. Podle modelové analýzy záznamů CGM v doposud jediné provedené studii sledující vliv konkrétního nastavení alarmů na metabolickou kompenzaci u pacientů s diabetes mellitus 1. typu se jako optimální dolní a horní prahové hodnoty, při kterých TBR nepřesahuje 1 % a TAR 5 % celkového času (s udržením HbA1c ≤ 53 mmol/mol) jeví hodnoty 4,2 mmol/l a 9,4 mmol/l. Limitem pro nastavení alarmů do těsného glykemického rozpětí je počet hlášených výstrah a riziko „vyčerpání" pacienta z nadbytečného množství alarmů. Jak konkrétně ovlivňují alarmy úroveň glykemické kontroly bude třeba ověřit ve vícero studiích. Přesto by kontrola nastavení alarmů a jejich pravidelná optimalizace (resp. individualizace) měla být standardní součástí péče o diabetiky využívající RT-CGM.

LITERATURA

1. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019; 42(8): 1593–1603.
2. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinci E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. Diabetic Medicine. 2021; 18.
3. Lin YK, Groat D, Chan O, Hung M, Sharma A, Varner MW, Gouripeddi R, Facelli JC, Fisher SJ. Alarm Settings of Continuous Glucose Monitoring Systems and Associations to Glucose Outcomes in Type 1 Diabetes. J Endocr Soc. 2019; 4(1): bvz005.
4. Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34(1): 50–52.
5. Puhr S, Derdzinski M, Welsh JB et al. Real-World Hypoglycemia Avoidance with a Continuous Glucose Monitoring System's Predictive Low Glucose Alert. Diabetes Technol Ther. 2019; 21(4): 155–158.
6. Puhr S, Derdzinski M, Parker AS et al. Real-World Hypoglycemia Avoidance With a Predictive Low Glucose Alert Does Not Depend on Frequent Screen Views. J Diabetes Sci Technol. 2020; 14(1): 83–86.
7. Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, Zisser H. "Turn it off!": diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future. J Diabetes Sci Technol. 2013; 7(3): 789–94.
8. Palerm CC, Bequette BW. Hypoglycemia detection and prediction using continuous glucose monitoring-a study on hypoglycemic clamp data. J Diabetes Sci Technol. 2007; 1(5): 624–9.
9. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). Diabetes Care. 2014;37(8): 2114–22.
10. LBL016357+Rev+001+G6+Using+Your+G6+OUS+CZ+mmolL_Web+(1).pdf
11. MM780G+IFU+CZ+-+M003192C021DOC_A_FINAL_PRINT (1).pdf
12. IFU_MiniMed_640G.pdf
13. S7_návod+k+použití_03.2020.pdf

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

Předplatné časopisu
Vnitřní lékařství
ROČNÍK 68
2022
OBJEDNÁVEJTE
www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz

Zdražujeme, ale vy nemusíte platit víc

PŮVODNÍ CENA
1 040 Kč
NOVÁ CENA
~~1 200 Kč~~

Při úhradě předplatného na rok 2022 do 15. 12. 2021
získáte časopis ještě za letošní cenu.

TIŠTĚNÝ ČASOPIS
6 čísel / rok

SUPPLEMENTA A ODBORNÉ PUBLIKACE

≤35
FANDÍME MLADÝM LÉKAŘŮM,
a proto předplatitelé do 35 let získají 50% SLEVU

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

FDG-PET/CT dokumentované vymizení nekrobiotického xantogranulomu při potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu bortezomibem, lenalidomidem a dexametazonem

Popis případu a přehled literatury o léčbě nekrobiotického xantogranulomu

Zdeněk Adam[1], Luděk Pour[1], Zdeněk Řehák[2], Klára Dvořáková[3], Renata Koukalová[2], Josef Feit[3], Petr Kameník[4], Marta Krejčí[1], Martin Štork[1], Martin Krejčí[1], Viera Sandecká[1], Ivanna Boichuk[1], Zdeněk Král[1]
[1]Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
[2]Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno
[3]Patologicko-anatomické oddělení, Nemocnice Jihlava
[4]Interní oddělení Nemocnice Jihlava

Nekrobiotický xantogranulom je vzácné chronické onemocnění, řazené do skupiny non-Langerhans cell histiocytóz. Může mít závažné mimokožní příznaky. Obvykle je asociováno s monoklonální gamapatií typu MGUS nebo s mnohočetným myelomem. V textu popisovaný případ nekrobiotického xantogranulomu byl diagnostikován rok po stanovení diagnózy asymptomatického myelomu. Po léčbě složené z bortezomibu, lenalidomidu a dexametazonu bylo dosaženo kompletní remise mnohočetného myelomu, což znamená, že byla potlačena tvorba monoklonálního imunoglobulinu, takže nebyl detekovatelný ani imunofixační elektroforézou a v téže době vymizela kožní i jaterní ložiska nekrobiotického xantogranulomu na FDG-PET/CT zobrazení. Tento případ dokumentuje kauzální souvislost mezi monoklonálním imunoglobulinem a nekrobiotickým xantogranulomem.

Klíčová slova: nekrobiotický xantogranulom, mnohočetný myelom, monoklonální gamapatie.

Complete remission of necrobiotic xanthogranuloma after disappearance of monoclonal immunoglobulin induced by bortezomib, lenalidomid and dexamethasone

Necrobiotic xanthogranuloma (NXG) is a rare chronic condition, belonging to the group non-Langerhans cell histiocytoses, which is relevant due to the possibility of extracutaneous involvement and association with systemic diseases, particularly monoclonal gammopathy, MGUS and multiple myeloma. The case reported here NXG was diagnosed after 1 years of evolution in patient with asymptomatic multiple myeloma. After treatment with bortezomib, lenalidomid and dexamethasone, there was evident abrupt decrease of monoclonal immunoglobulin to not measurable level (complete remission of multiple myeloma) and in the same time was evident disappearance of cutaneous and hepatic lesions of NXG on FDG-PET/CT.
The etiopathogenetic association of monoclonal immunoglobulin with NXG is documented in this case report with disappearance of NXG in the time of disappearance of monoclonal immunoglobulin.

Key words: necrobiotic xanthogranuloma, multiple myeloma, monoclonal gammopathy.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz
Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 352–356
Článek přijat redakcí: 21. 4. 2021
Článek přijat po recenzích: 26. 8. 2021

Úvod

Nekrobiotický xantogranulom (NXG) je vzácným, velmi pravděpodobně reaktivním histiocytárním onemocněním. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig) je popsána u velké většiny nemocných, ale přesná etiopatogenetická souvislost M-Ig s tímto nálezem není známa. Nicméně souvislost mezi NXG a M-Ig potvrzuje tento případ mnohočetných kožních, ale i hepatálních ložisek NXG, která vymizela při léčbě, vedoucí k poklesu M-Ig pod měřitelné hodnoty. Vývoj ložisek NXG byl sledován pomocí opakovaných FDG-PET/CT vyšetření. Tento popis případu může být stimulem pro vyvinutí maximální snahy o dosažení kompletní remise monoklonální gamapatie u pacientů s NXG. Nekrobiotický xantogranulom je uveden v histologické klasifikaci krevních chorob ve skupině histiocytárních onemocnění. V roce 2020 se poprvé objevila v odborné literatuře (1) kritéria této nemoci, která uvádí tabulka 1.

Tab. 1. *Diagnostická kritéria nekrobiotického xantogranulomu z roku 2020 (1)*

Velká kritéria
Kožní papuly, plaky a noduly často obvykle žluté nebo oranžové barvy.
Histopatologické znaky – palisádovité granulomy s lymfoplazmocytickým infiltrátem a zóny nekrobiózy, dále ložisky obsahujícími cholesterol a také obrovské mnohojaderné Toutonovy buňky.
Malá kritéria
Monoklonální imunoglobulin (paraproteinemie).
Periorbitální či kožní lokalizace.
Pro stanovení diagnózy je třeba obou velkých kritérií a nejméně jedno malé kritérium, ale je třeba vyloučit reakci kolem cizího tělesa anebo jinou zjistitelnou příčinu.

Popis případu

Muž, narozený 1957, byl do naší ambulance odeslán v dubnu roku 2019 z Hematologického oddělení nemocnice Jihlava, kam se dostal pro vysokou hodnotu celkové bílkoviny, která vždy budí podezření na zvýšenou koncentraci imunoglobulinů, ať již polyklonálních, nebo monoklonálního imunoglobulinu. V tomto případě se jednalo o vysokou koncentraci M-Ig typu IgG kappa v séru, dosahující hodnoty 32 g/l. V trepanobiopsii bylo popsáno 2–20 % klonálních plazmocytů. Vstupní rentgenové vyšetření skeletu neprokázalo žádné osteolytické změny, typické pro mnohočetný myelom. Koncentrace hemoglobinu byla 141 g/l a hodnoty kreatininu a kalcia v séru byly v normě. Diagnóza byla uzavřena jako asymptomatický myelom.

V rámci kompletnosti pohledu bylo v červnu 2019 provedeno první FDG-PET/CT vyšetření, které se na první pohled jevilo být bez patologického nálezu. Byla popsána mírně zvýšená akumulace fluorodeoxyglukózy (FDG) v retromandibulární uzlině vpravo a zvýšená akumulace FDG v podkoží pravého stehna, ale průměr ložiska byl menší než 1 cm. Kožní ložisko bylo považováno za drobnou kožní zánětlivou reakci a nijak jsme jej nekontrolovali. Ale jak se při dalším vyšetření ukázalo, šlo zřejmě o počínající nekrobiotický xantogranulom. Zobrazená retromandibulární uzlina nebyla ale tak velká, aby byla dobře hmatná.

Druhé FDG-PET/CT vyšetření bylo provedeno skoro o rok později, v květnu 2020, a toto vyšetření již přineslo překvapivý patologický nález několika ložisek zvýšené akumulace, ale ne v kostech. Byla popsána zvětšená jugulární uzlina vpravo velikosti 15 mm zvýšeně akumulující FDG (SUV_{max} 3,73). Dále pak byla v low-dose CT vyšetření popsána zvětšená játra. Pravý lalok kraniokaudálně měřil 16 cm a měl nehomogenní strukturu. Slezina se oproti přechozímu vyšetření také zvětšila. Na skeletu byla zřetelná osteoporóza a prolomená horní krycí ploška těla obratle L2. V kůži a podkoží femorální oblasti vpravo laterálně byl již na low-dose CT zřetelný infiltrát 24 × 24 × 12 mm. V PET obraze tohoto vyšetření bylo překvapivě více ložisek s patologickou akumulací FDG v obou lalocích jater s maximem kaudálně (SUVmax do výše 6,5). Izolovaně aktivní ložisko povrchově laterálně na pravém stehně intenzivně akumulovalo FDG, takže hodnota SUVmax dosáhla 12,15. Biochemické vyšetření v té době dokumentovalo normální bilirubin, z jaterních enzymů pouze AST bylo zcela nepatrně vyšší 1,01 μkat/l.

Domluvili jsme přešetření těchto ložisek na Interním oddělení Nemocnice Jihlava. V plánu bylo odebrat histologii z podkožního ložiska a případně provést biopsii ložiska v játrech. Odběr histologie proběl v nemocnici Jihlava a stejně tak i první histologické hodnocení podkožního ložiska.

Patoložka v excizi z kožního ložiska popsala rozsáhlý granulomatózní zánět, zasahující do tukové tkáně, s četnými velkými mnohojadernými histiocyty, se septy místy fibrotizujícími, místy se znakem nekrobiózy, ale bez pěnitých buněk. Plazmocyty byly jen místy a byly dle barvení kappa a lambda řetězců polyklonální. Histologický závěr: nekrobiotický xantogranulom bez pěnitých buněk.

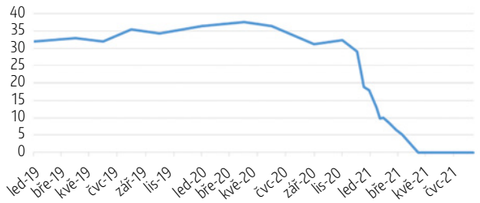
Tenkojehlová biopsie z jater nepřinesla diagnostický závěr. Ve FN Brno se zvažoval operační odběr vzorků z jater na histologii, ale chirurgové jej vyhodnotili jako extrémně rizikový a jeho provedení nedoporučili.

V listopadu 2020 se pacient i přes všechny tyto nálezy cítil stále zdráv, neměl pocit, že by byl svoji nemocí nějak omezován, jedinou novinkou byla přítomnost tlaku v pravém podžebří, když ležel v posteli, což dříve nemíval.

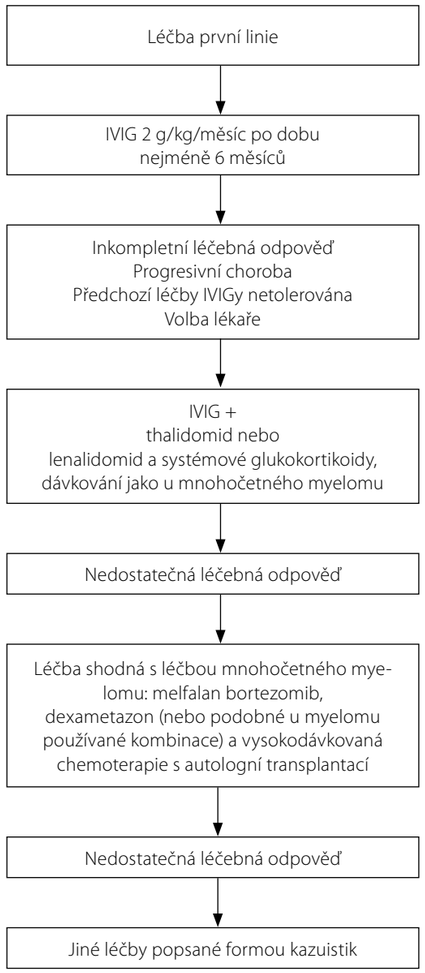
Třetí FDG-PET/CT vyšetření, jehož cílem bylo dokumentovat dynamiku procesu vzhledem ke zcela nejasnému vývoji, bylo provedeno v listopadu 2020. Toto vyšetření zjistilo, že akumulace v jugulární uzlině na krku vpravo se zvýšila, oproti předchozí hodnotě 3,73 SUV_{max} dosáhla hodnoty 7,72. V játrech se objevila nehomogenní struktura, byla patrna progrese hypodenzních ložisek a velké ložisko v segmentu S6 mělo nyní i centrální nekrózu. Průměr ložiska v S6 segmentu byl 5 cm, na předchozím vyšetření byl průměr jen 3,5 cm. Hepatosplenomegalie byla stacionární, pankreas a ledviny bez expanze. Na povrchu těla v kůži a podkoží byla nalezena vícečetná patologická ložiska ve shodě s PET zobrazením největší na proximálním předloktí, vpravo, laterálně na paži vpravo dále v polovině levé paže a další ložisko na DKK laterálně na pravém stehně a distální třetině pravého lýtka mediálně, všechna do průměru 1 cm. V PET obraze byla zřetelná splývající ložiska v játrech, největší v segmentu S6, toto ložisko bylo aktivní v povrchovém lemu a neaktivní centrálně (nejspíše nekrotizace).

Při porovnání s předchozím vyšetřením v květnu 2020 se míra akumulace FDG zvýšila v absolutních hodnotách SUV_{max}. Dále v játrech přibyly nehomogenity v rozložení farmaka, ale bez přesvědčivých ložisek. Povrchově v kůži a podkoží bylo popsáno 5 hypermetabolických ložisek, na proximálním předloktí SUV_{max} 10,03, laterálně na paži vpravo SUV_{max} 20,64, v polovině levé paže SUV_{max} 15,7, dorsálně na hrudníku SUV_{max} 4,48

Graf 1. *Vývoj koncentrace monoklonálního imunoglobulinu; koncem listopadu 2020 zahájena léčba, které vedla k rychlému poklesu jeko koncentrace*



Graf 2. *Léčebné schéma, které v roce 2020 publikoval Haber (28) na základě systematického přehledu literatury pro léčbu skleromyxedému je vlastně použitelné i pro léčbu NXG, protože v obou případech jsou změny způsobené reakcí monoklonálního imunoglobulinu s tělu vlastními autoantigeny, v jednom případně to způsobí skleromyxedém a v druhém nekrobiotický xantogranulom*



a další ložiska na dolních končetinách. Tedy oproti květnu se zvětšila četnost kožních a podkožních ložisek a zvýšila se akumulace FDG v nich. Tato zřetelná progrese si vyžádala zahájení léčby. Překvapivě, i když byl patologický nález na FDG-PET/CT v játrech, bilirubin i jaterní enzymy byly v mezích normy. A taktéž cholesterol a triglyceridy byly v normě.

Vzhledem k etiologické vazbě mezi NXG a monoklonální gamapatií byla koncem listopadu 2020 zahájena léčba kombinací lenalidomidu, bortezomibu a dexametazonu. Bortezomib a dexametazon dostával klasicky 1× týdně a lenalidomid 25 mg vždy 21 dní s následující týdenní pauzou.

Čtvrtý cyklus byl ukončen v březnu 2021. Pátý cyklus měl být zahájen koncem března 2021, jenže i přes všechna preventivní opatření ochořel onemocněním covid-19 způsobeným virem SARS-CoV-2, který se do ČR dostal v rámci globální pandemie z Číny. Na kovidovém oddělení nemocnice Jihlava dostal remdesivir a rekonvalescentní plazmu. Po této léčbě se zlepšil, byl propuštěn a pokračoval v započaté léčbě. Vzhledem k dosažení kompletní remise mnohočetného myelomu byla po sedmi cyklech ukončena léčba bortezomibem a dále pokračuje jen dlouhodobá perorální léčba lenalidomidem a dexametazonem. Vývoj monoklonálního imunoglobulinu ilustruje graf 1.

Kontrolní FDG-PET/CT bylo provedeno v únoru počátkem čtvrtého cyklu (měsíce) léčby. Při srovnání s vyšetřením z listopadu 2020 je vidět parciální regrese ložiska v játrech, prakticky úplná morfometabolická regrese minule aktivní jugulární uzliny a úplná morfometabolická regrese všech patologických infiltrátů kůže a podkoží. Tedy velmi rychlá léčebná odpověď, podobně jak rychlý byl pokles monoklonálního imunoglobulinu, jehož vývoj uvádí graf 1.

Diskuze

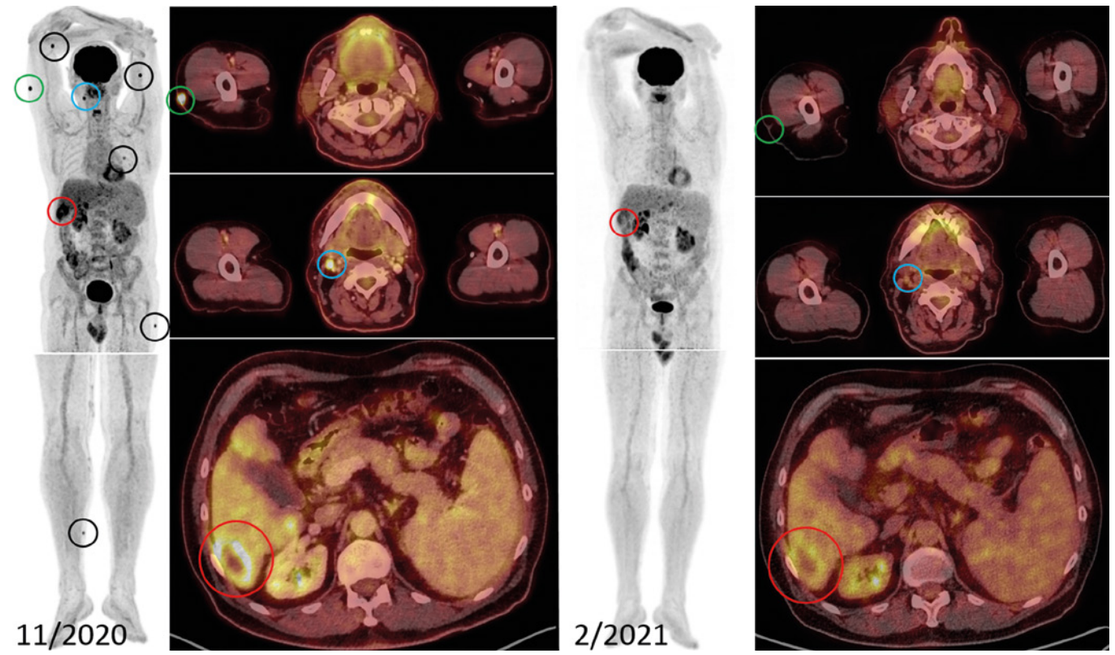
Předložený článek navazuje na předchozí publikace věnované této tematice (2–6). Jde o histiocytární onemocnění, které je ve většině případů diagnostikováno u pacientů s M-Ig, z čehož plyne, že M-Ig zde má něco společného s etiologií a patofyziologií vzniku NXG. Etiopatogenezi zkoumal Raphael Szalat a své výzkumy zveřejnil ve dvou publikacích. Dospěl k závěru, že příčinou je tvorba imunokomplexů a interakce mezi M-Ig a lipoproteiny, Ve svých publikacích uvádí jako důkaz etiopatogenetické souvislosti NXG a monoklonální gamapatie ústup NXG při potlačení tvorby M-Ig (7, 8).

Souvislost NXG a monoklonální gamapatií potvrzuje i naše pozorování, protože když M-Ig vymizel, tak vymizela současné i ložiska NXG. Podobný, poměrně rychlý ústup kožní patologie u pacienta po vymizení M-Ig po léčbě jsme pozorovali u jiné kožní patologie, související s M-Ig, u skleromyxedému. Vymizení M-Ig vedlo k vymizení skleromyxedému a recidiva gamapatie vedla k jeho obnovení. A stejně tak u pacientky s IgA-pemphigem a mnohočetným myelomem typu IgA vymizely kožní morfy po dosažení kompletní remise po léčbě a vrátily se v době recidivy. M-Ig může zřejmě dle zaměření své antigenní determinanty indukovat různá kožní, případně i jiná onemocnění.

Léčba NXG nemá vlastní pravidla charakteru léčebných doporučení, k dispozici je pouze několik přehledových prací, které vyšly v posledních pěti letech (1, 9–13). V poslední přehledové publikaci z roku 2020 je analyzováno celkem 235 pacientů s NXG z několika velkých nemocnic v USA (1).

Z těchto 235 pacientů mělo 193 (82,1 %) monoklonální imunoglobulin, nejčastější byl IgG-κ, a to u 117 z 235 pacientů (50,0 %), ale i ostatní

Obr. 1. *Rozsah nemoci před léčbou a po 4 měsících léčby*



typy M-Ig byly pozorovány. Není jasné, zda u případů bez monoklonálního imunoglobulinu byla prováděna imunoelektroforéza, protože tyto případy byly publikovány dermatology, kteří s monoklonálními gamapatiemi a jejich diagnostickými metodami nemají praxi.

Z celého souboru 235 pacientů mělo 59 (25,1 %) maligní onemocnění typu mnohočetného myelomu. Solidní tumory byly vzácné a vždy byly provázeny přítomností M-Ig. U některých pacientů s NTX byl pozorován postupný vývoj MGUS do mnohočetného myelomu. Morfy nabývaly různých forem. Nejčastější byly NXG morfy periorbitálně (u 60 %), v další části obličeje (22,8 %), na trupu (53 %), na končetinách (56 %). Naopak mezi výjimečné lokalizace pak patřil mozek, gastrointestinální trakt, srdce, játra, plíce, svaly a příušní žláza (1).

V odborné literatuře za posledních 10 let jsme nalezli pouze 2 popisy lokalizace NTX v játrech (14, 15). Přehledová práce z roku 2020 cituje jen ty terapeutické postupy, které vedly k léčebné odpovědi alespoň u tří pacientů. Léčba pomocí intravenózních imunoglobulinů dosáhla léčebné odpovědi u 9 z 9 léčených osob, antimalarika u 4 z 5 pacientů (80 %), nitroložisková léčba triamcinolonem acetátem u 6 z 8 léčených (75 %), chirurgický zákrok u 3 ze 4 operovaných (75 %), chemoterapie u 8 z 12 léčených (67 %) a léky ze skupiny IMIDs lenalidomid a thalidomid u 5 z 8 léčených (63 %). V literatuře jsme nalezli ještě další publikace, popisující léčebný účinek léků ze skupiny IMIDs, a to jak léčbu starším thalidomidem, tak novějším lenalidomidem (16–20). Pomalidomid zatím čeká na otestování v této indikaci. O něco více případů bylo léčeno nitrožilními imunoglobuliny (21–27). Nelze ale říci, co je účinnější léčba. Domníváme se, že existuje analogie s léčbou skleromyxedému, neboť u obou těchto chorob (NXG a skleromyxedému) je možné léčbu cílit na klonální plazmatické buňky s nadějí, že při senzitivitě monoklonální gamapatie poklesne koncentrace M-Ig a tedy ustoupí projevy NXG anebo skleromyxedému, které monoklonální imunoglobulin zřejmě vyvolává. Záleží ale na senzitivitě plazmocelulární dyskrazie k léčbě, zda je tato léčba účinná či není. V případě, kdy nelze cílenou léčbou odstranit tvorbu M-Ig, pomáhá léčba pomocí nitrožilních imunoglobulinů (IVIGů). IVIGy narušují vazbu M-Ig na cílové struktury, které tuto nemoc spouští. V případě NXG tedy zřejmě vazbu M-Ig na lipoproteiny a tvorbu imunokomplexů (5–8). A proto i u nekrobiotického xantogranulomu lze léčbu cílit oběma směry. Schéma léčby, které publikoval Haber v roce 2020 pro skleromyxedému, je vlastně shodné s léčebných schématem nekrobiotického xantogranulomu, protože v obou případech je vyvolávajícím momentem reakce monoklonálního imunoglobulinu s některými tělu vlastními autoantigeny, viz graf 2 (28).

Náš případ dokumentuje, že léčba úspěšně potlačující tvorbu M-Ig je spojena s regresí morf NTX, jak dokumentuje FDG-PET/CT, které je vhodné pro sledování této nemoci (29–31).

Závěr

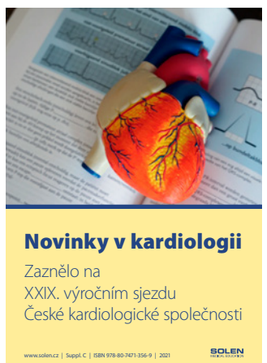
Na etiopatogenezi nekrobiotického xantogranulomu se podílí M-Ig vazbou na lipoproteiny a tvorbou imunokomplexů, případně dalšími zatím neznámými mechanismy. Námi popsaný případ dokumentuje s pomocí FDG-PET/CT zobrazení, že vymizení monoklonálního imunoglobulinu vede k ústupu ložisek nekrobiotického xantogranulomu. Obáváme se však, že případná recidiva myelomu bude spojena s recidivou xantogranulomu. Proto jsou oprávněné léčebné postupy zaměřené na potlačení tvorby monoklonálního imunoglobulinu. Nepodaří-li se potlačit tvorbu M-Ig, přicházejí do úvahy další v textu zmíněné léčebné postupy.

Vypracováno v rámci Institucionální podpory MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805).

LITERATURA

1. Nelson CA, Zhong CS, Hashemi DA et al. A Multicenter Cross-Sectional Study and Systematic Review of Necrobiotic Xanthogranuloma With Proposed Diagnostic Criteria. JAMA Dermatol. 2020; 156(3): 270–279.
2. Král Z, Krejčí M, Kynclová J et al. Nekrobiotický xantogranulom asociovaný s monoklonální gamapatií: popis případu a přehled léčebných možností. Transfuze a hematologie dnes. 2020; 26(4): 310–319.
3. Zahradová L, Adam Z, Fait J et al. Nekrobiotický xantogranulom – vzácná kožní komplikace u nemocného s mnohočetným myelomem. Vnitřní lékařství. 2010; 56(suppl. 2): 2S179–2S182.
4. Sýkorová T. Histiocytózy z non-Langerhansových buněk. Klinická dermatovenerologie. první vydání. Praha: Mladá fronta. 2019. 2019: 1027–1036.
5. Adam Z, Zahradová L,https://www.medvik.cz/bmc/refine.do?author=547627 Krejčí M. Difuzní plošná normolipemická xantomatóza a nekrobiotický xantogranulom, asociované s monoklonální gamapatií – přínos PET – CT pro stanovení rozsahu nemoci a zkušenosti s léčbou. Popis dvou případů a přehled literatury. Vnitřní lékařství. 2010; 56(11): 1158–1159.
6. Adam Z, Veselý K, Motyčková I et al. Oční víčka se žlutými granulomy a kašel – periokulární xantogranulom dospělých spojený s astmatem. Popis případu a přehled klinických forem juvenilního xantogranulomu a terapie Vnitřní lékařství. 2012; 58(5): 365–377.
7. Szalat R, Pirault J, Fermand JP et al. Physiopathology of necrobiotic xanthogranuloma with monoclonal gammopathy. J Intern Med. 2014; 276(3): 269–284.
8. Szalat R, Arnulf B, Karlin L et al. Pathogenesis and treatment of xanthomatosis associated with monoclonal gammopathy. Blood. 2011; 118(14): 3777–3784.
9. Miguel D, Lukacs J, Illing T et al. Treatment of necrobiotic xanthogranuloma – a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31(2): 221–235.
10. : Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Semin Diagn Pathol. 2019; 36(4): 211–228.
11. Hilal T, DiCaudo DJ, Connolly SM et al. Necrobiotic xanthogranuloma: a 30-year single-center experience. Ann Hematol.2018; 97(8): 1471–1479.
12. Khoschbin T, Löser C, Dippel E. Paraneoplastische Hauterkrankungen. Internist (Berl). 2019; 60(8): 775–782.
13. Weidenthaler-Barth B. Klinisches und histologisches Spektrum der Palisadengranulome: Granuloma anulare, Necrobiosis lipoidica, Rheumaknoten und nekrobiotisches Xanthogranulom Hautarzt. 2017; 68(7): 541s.
14. Nguyen BD. Hepatobiliary and Pancreatic: Hepatic necrobiotic xanthogranuloma. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32(10): 1667. doi: 10.1111/jgh.13858.
15. Santosaputri E, Ellis EJ, Nagiah S et al. A multisystem granulomatous disease: necrobiotic xanthogranuloma with hepatic involvement. Med J Aust. 2014; 200(8): 490–4903.
16. Mello RB, Vale ECSD. Necrobiotic xanthogranuloma associated with smoldering multiple myeloma: satisfactory response to cyclophosphamide, dexamethasone, and thalidomide. An Bras Dermatol. 2019; 94(3): 337–340.
17. Efebera Y, Blanchard E, Allam C et al. Complete response to thalidomide and dexamethasone in a patient with necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: a case report and review of the literature. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011; 11(3): 298–302.
18. Mahendran P, Wee J, Chong H et al. Necrobiotic xanthogranuloma treated with lenalidomide. Clin Exp Dermatol. 2018; 43(3): 345–347.
19. Dholaria BR, Cappel M, Roy V. Necrobiotic xanthogranuloma associated with monoclonal gammopathy: successful treatment with lenalidomide and dexamethasone. Ann Hematol. 2016; 95(4): 671–672.
20. Ghani S, Al Ustwani O, Khalid B et al. Periorbital necrobiotic xanthogranuloma treated successfully with novel multiple myeloma therapy. Clin Adv Hematol Oncol. 2013; 11(10): 678–680. PMID.
21. Olson RM, Harrison AR, Maltry A et al. Periorbital Necrobiotic Xanthogranuloma Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin. Case Rep Ophthalmol. 2018; 9(1): 70–75.
22. Goyal A, O'Leary D, Vercellotti G et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of necrobiotic xanthogranuloma. Dermatol Ther. 2019; 32(1): e12744. doi: 10.1111/dth.12744.
23. Lukács J, Goetze S, Elsner P. Periocular Necrobiotic Xanthogranuloma Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin. Acta Derm Venereol.2017; 97(6): 754–755.
24. Rubinstein A, Wolf DJ, Granstein RD. Successful treatment of necrobiotic xanthogranuloma with intravenous immunoglobulin. J Cutan Med Surg. 2013; 17(5): 347–350.
25. Liszewski W, Wisniewski JD, Safah H et al. Treatment of refraktory necrobiotic xanthogranulomas with extracorporeal photopheresis and intravenous immunoglobulin. Dermatol Ther. 2014; 27(5): 268–271.
26. Nambudiri VE, McLaughlin C, Lo TC et al. Successful multimodality treatment of recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma using electron beam radiation and intravenous immunoglobulin. Clin Exp Dermatol. 2016; 41(2): 179–182.
27. Pedrosa AF, Ferreira O, Calistru A et al. Necrobiotic xanthogranuloma with giant cell hepatitis, successfully treated with intravenous immunoglobulins. Dermatol Ther. 2015; 28(2): 68–70.
28. Haber R, Bachour, Gemayel ME. Scleromyxedema treatment: systemic reviewand update. Intern. J Dermatol 2020; 59(10): 1191–1201.
29. Eltilib M, Fenner J, Saramago I et al. Necrobiotic Xanthogranuloma on 18F-FDG PET/CT. Clin Nucl Med.2020; 45(12): 967–969.
30. Hou J, Long T, Hu S. Application of F-FDG-PET/CT in necrobiotic xanthogranuloma involving multiple organs. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021; 48(1): 321–322.
31. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z et al. FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra. Klin. Onkol. 2021; 34(2): 1–-8.

VĚRNÝM ČTENÁŘŮM



Pro věrné čtenáře Vnitřního lékařství
k tomuto výtisku přikládáme supplementum
NOVINKY V KARDIOLOGII
Zaznělo na XXIX. výročním sjezdu České kardiologické společnosti

Lokalizované formy plicní amyloidózy

Eva Mnacakanová[1], Lenka Henzlová[2], Pavla Flodrová[3], Tomáš Pika[1]
[1]Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
[2]Klinika nukleární medicíny Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
[3]Ústav klinické a molekulární patologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Amyloidózy patří mezi vzácná onemocnění spojená s ukládáním depozit amyloidu ve tkáních a orgánech vedoucí k jejich dysfunkci, eventuálně selhání. Rozlišují se dvě formy tohoto onemocnění – systémová, vyznačující se postižením více orgánů a tkání, a lokalizovaná (fokální). Lokalizované formy amyloidózy nejčastěji postihují močový měchýř, kůži a plíce. Plicní amyloidózy mohou mít buď lokalizovanou podobu, nebo se jedná o postižení při systémové amyloidóze, nejčastěji AL amyloidóze, jako je tomu u difuzního alveolo-septálního plicního postižení. Další dvě formy plicní amyloidózy jsou tracheobronchiální a nodulární. Všechny tři formy bývají často detekovány náhodně, a to při provedení zobrazovacích vyšetřovacích metod z jiných příčin. Jejich prognóza je oproti systémovým amyloidózám příznivější, 5leté celkové přežití činí 90,6 %. V naší kazuistice popisujeme tři pacienty, u kterých byly diagnostikovány plicní formy amyloidózy. Ve všech případech byla diagnóza stanovena po resekci postižené části plic, po které již nebyla nutná další terapie, a u pacientů nedošlo k recidivě onemocnění.

Klíčová slova: amyloidóza, alveolo-septální amyloidóza, lokalizovaná amyloidóza, nodulární plicní amyloidóza, tracheobronchiální amyloidóza.

Localised forms of pulmonary amyloidosis

Amyloidosis is a rare disorder caused by amyloid deposits in various organs and tissues resulting in vital organ dysfunction, eventually death. There are two forms of amyloidosis – systemic, characterized by multiple organs affected, and localized (focal). Localized forms of amyloidosis usually affect urinary bladder, skin and lungs. Pulmonary amyloidosis may be localized or systemic such as diffuse alveolo-septal pulmonary amyloidosis which usually accompanies systemic AL amyloidosis. Other two forms of pulmonary amyloidosis are tracheobronchial and nodular. All three forms are usually detected by accident when patients undergo chest examination for different reasons as most cases of pulmonary amyloidosis are asymptomatic. The prognosis of localized amyloidosis is good with 5-year overall survival being 90,6 %. In our case report we present three patients diagnosed with localized pulmonary amyloidosis at our center. In all cases the diagnoses were made following the resection of affected lung segments with no further treatment needed.

Key words: amyloidosis, alveolo-septal amyloidosis, localized amyloidosis, nodular pulmonary amyloidosis, tracheobronchial amyloidosis.

Úvod

Amyloidózy představují heterogenní skupinu onemocnění, která jsou charakterizována tvorbou patologické bílkoviny fibrilárního charakteru a jejím ukládáním ve tkáních a orgánech (1). Tato depozita se pozitivně barví Kongo červení, a to bez závislosti na typu amyloidu. V polarizovaném světle pak vykazují žlutozelenou barvu (dichroismus) a dvojlom (birefringence) (2). Rozlišují se dvě formy tohoto onemocnění – fokální a systémová, která se vyskytuje častěji. Dále se amyloidózy dělí podle příčiny vzniku na hereditární a získané. Každé dva roky vypracovává International Society od Amyloidosis klasifikaci udávající počet amyloidogenních prekurzorů, která z nejnovějšího přehledu z roku 2020 zahrnuje 18 proteinů asociovaných se vznikem systémové formy amyloidózy, 22 proteinů spojovaných s lokalizovanou formou a tři proteiny, které se mohou vyskytovat u obou forem amyloidózy (3).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Eva Mnacakanová, eva.mnacakanova@gmail.com
Hemato-onkologická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 357–364
Článek přijat redakcí: 23. 6. 2021
Článek přijat po recenzích: 30. 8. 2021

Obr. 1. *18F-FDG PET/CT vyšetření hrudníku před resekcí suspektního ložiska – zobrazuje se mírná akumulace FDG v nepravidelném cípatém ložisku v S4 pravé plíce velikosti 25 × 19 × 18 mm (SUV_{max} 5,2)*

Ze systémových amyloidóz se nejčastěji diagnostikuje AL amyloidóza, jejímž prekurzorem amyloidu jsou lehké řetězce monoklonálního imunoglobulinu či jejich fragmenty prokazatelné v séru a/nebo moči. Tvoří až 70 % případů všech amyloidóz, na rozdíl od její ložiskové formy představující 19 % případů (4). Její incidence je v USA odhadována na 10,8–15,2 nemocných na 1 milion obyvatel/rok. Prevalence výskytu AL amyloidózy se v roce 2015 zvýšila na 50,1 případů na 1 milion obyvatel/rok oproti údajům z roku 2007, kdy činila 20,1 případů na 1 milion obyvatel/rok (5).

Po AL amyloidóze je druhou nejčastější systémovou amyloidózou AA amyloidóza, u které je prekurzorovým proteinem sérový amyloid A, reaktant akutní fáze, jenž je syntetizován v hepatocytech po stimulaci prozánětlivými cytokiny. AA amyloidóza je spojována s chronickými zánětlivými procesy, nejčastěji revmatickými onemocněními. Dalším představitelem systémových amyloidóz je transthyretinová amyloidóza (ATTR), která může být jak získaná (senilní, wild-type), tak i hereditární. Jedná se o nejčastější typ hereditární amyloidózy, autozomálně dominantně dědičné onemocnění, jejímž prekurzorovým proteinem je transthyretin tvořený v játrech a v plexus choroideus v mozku a v retině (1).

Z lokalizovaných forem amyloidóz se nejčastěji vyskytuje AL amyloidóza, popsány byly i případy AA amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy. Jedná se o onemocnění s fokální produkcí amyloidových fibril ve tkáních, monoklonální komponenta v plazmě typicky nebývá přítomna. Podle studie Mahmooda et al. bývá medián věku při diagnóze 59,5 let. Odhadované 5leté celkové přežití činí 90,6 %, 10leté celkové přežití pak 80,3 %. Progrese onemocnění do systémové formy amyloidózy je velmi vzácná. Nejčastější orgány postižené amyloidem jsou močový měchýř, hrtan, kůže a plíce, postiženy mohou být ovšem kterékoliv tkáně či orgány (6). V ložiscích bývají často přítomny kalcifikace, které zejména při postižení prsu mohou připomínat nádorový proces (7).

Lokalizovaná a systémová amyloidóza se liší jak symptomy, tak klinickým průběhem, prognózou a léčbou. Terapeutické možnosti lokalizované formy amyloidózy zahrnují *watch-and-wai*t strategii, resekci ložiska, terapii laserem a radioterapii. Při diferenciální diagnostice je vždy důležité vyloučit přítomnost systémové amyloidózy, jejíž terapie převážně spočívá v chemoterapii s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (4). Etiologie fokálních forem amyloidózy je neznámá, roli mohou hrát chronická zánětlivá či infekční onemocnění (8).

Doposud byly publikovány tři rozsáhlé studie zabývající se lokalizovanou formou amyloidózy. National Amyloidosis Center (NAC) jako první publikovalo v roce 2015 studii hodnotící 606 pacientů, po které v roce 2017 následovala studie 413 pacientů z Mayo clinic. V roce 2020 byla prezentována studie zahrnující 293 pacientů s lokalizovanými formami amyloidózy z Heidelberg Amyloidosis Center, která hodnotila pacienty diagnostikované mezi léty 2000–2019. Z jejich souboru pacientů tvořily nejčastěji postižený orgán plíce, jednalo se zejména o multifokální postižení plic (62 %). Plíce byly častěji postiženy fokální formou amyloidózy u kuřáků (54 %). Oproti ostatním lokalizacím postižených amyloidem byli tito pacienti většinou asymptomatičtí (71 % vs. 23 %). U pacientů s postižením močového měchýře, kůže a gastrointestinálního traktu byla častější přítomnost lambda lehkých řetězců imunoglobulinu (> 75 %). U sedmi pacientů z celkového souboru byla přítomna koexistence B-buněčného lymfomu a ve 21 % případů (61 pacientů) bylo přítomno autoimunitní onemocnění. Medián 5letého celkového přežití byl 94 %, medián 10letého celkového přežití činil 92 %. Horší 5leté celkové přežití bylo zjištěno u pacientů s fokální plicní amyloidózou, které představovalo 79 %. Heidelberská studie se oproti předchozím dvěma studiím lišila ve výsledcích poměru volných lehkých řetězců kappa : lambda, který byl jak v případě NAC, tak i u Mayo clinic ve prospěch kappa lehkých řetězců. Heidelberg Amyloidosis Center ovšem zjistilo zvýšenou prevalenci lambda řetězců, a to v poměru kappa : lambda 1 : 3 (9).

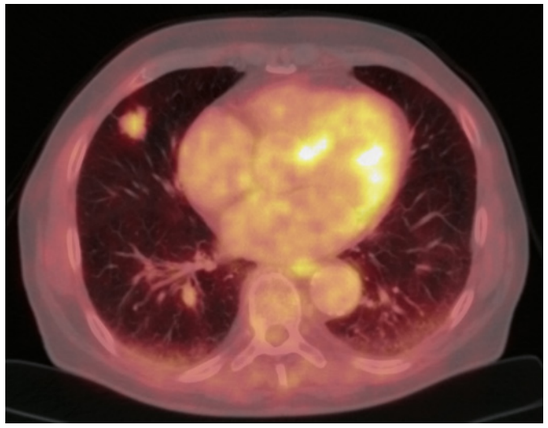
Kazuistika 1

79letý muž, nekuřák, byl pro významnou aortální stenózu provázenou dlouhodobou námahovou dušností indikován k výměně aortální chlopně cestou kardiologické kliniky naší nemocnice. U pacienta nebyly subjektivně ani objektivně přítomny jiné známky kardiálních či respiračních symptomů. V rámci předoperačních vyšetřovacích metod bylo mimo jiné provedeno i vyšetření výpočetní tomografií (CT), a to CT angiografie plicnice, kde jako náhodný nález bylo popsáno cípaté ložisko ve středním laloku pravé plíce o velikosti 23 × 20 mm s bilaterálním fluidotoraxem (vpravo šíře 26 mm, vlevo šíře 17 mm). O dva měsíce později, při CT angiografii aorty, byl nález stacionární. Pro suspektní tumorózní ložisko byl pacient odeslán na plicní kliniku k dalšímu došetření. Ke zhodnocení ložiska bylo provedeno vyšetření pozitronovou emisní tomografií a počítačovou tomografií s použitím 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glukózy (18F-FDG PET/CT), jež potvrdilo suspektní nález zvýšenou akumulací FDG v nepravidelném cípovitém ložisku pravé plíce v segmentu S4, velikosti 25 × 19 × 18 mm (SUV_{max} 5,2), provázené částečně opouzdřeným pravostranným fluidotoraxem šíře 28 mm (Obr. 1). Na základě tohoto výsledku byla posléze indikována resekce příslušné plicní tkáně k histologické verifikaci suspektního nádorového ložiska.

Morfologické zhodnocení tkáně přítomnost nádorového procesu vyloučilo. Prokázalo ovšem depozita amyloidu pozitivně se barvící

Obr. 2. *CT vyšetření hrudníku po resekci ložiska – zobrazuje se kombinace konsolidace a atelektázy pravého dolního laloku*

Obr. 3. *18F-FDG PET/CT vyšetření hrudníku před resekcí suspektního ložiska – zobrazuje se mírně zvýšená akumulace FDG v ložisku v S4 pravé plíce ventrálně velikosti 19 × 20 × 17 mm (SUV_{max} 3,3)*



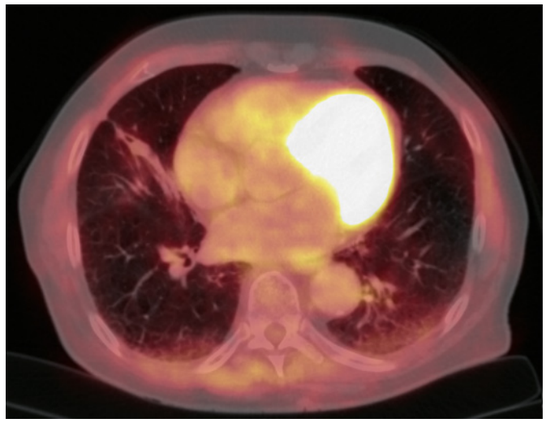
Kongo červení vykazující dichroismus a birefringenci v polarizovaném světle, která byla přítomna i ve stěnách několika přilehlých cév. V okolí ložiska byla navíc patrná fibróza s metaplastickou osifikací a bronchiektáziemi. Proto byl pacient odeslán na naši kliniku k provedení dalších vyšetření. Subjektivně pacient udával ponámahovou dušnost, jiné potíže negoval. Vstupní fyzikální vyšetření neodhalilo žádný patologický nález. Pro konečné stanovení diagnózy bylo nutné znát typ amyloidogenních peptidů, zda se jednalo o AL-, AA-, nebo jiný typ amyloidu, proto bylo následně provedeno imunohistochemické vyšetření, které ovšem neprokázalo přesvědčivě přítomnost kappa nebo lambda lehkých řetězců, ani přesvědčivou pozitivitu transthyretinu či SAA. Volné lehké řetězce byly symetricky elevované při renální insuficienci. Bioptovaný materiál byl proto podroben zhodnocení pomocí hmotnostního spektrometru, kdy proteomickým vyšetřením metodou LMD-LC/MS (*laser microdissection-liquid chromatography-tandem mass spectometry*) byla zjištěna přítomnost proteinů IgA, IgG a lg kappa.

Potvrzení amyloidového ložiska v plicích znamená nutnost dalšího kroku, a to sice určení, zda se jedná o lokalizovanou nebo systémovou formu amyloidózy – nejenom terapie, ale i prognóza těchto forem je odlišná. Přistoupili jsme tedy k provedení biopsie podkožního tuku, které však infiltraci amyloidem neprokázalo. Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v moči nebyla detekována. Postižení srdce nebylo možné echokardiograficky spolehlivě posoudit z důvodu pokročilé chlopenní vady. Stejně tak nebylo možné provést vyšetření magnetickou rezonancí (MRI) vzhledem k implantovanému MRI nekompatibilnímu pacemakeru. Jiné orgánové postižení nebylo rovněž pravděpodobné, proto byla diagnóza uzavřena jako fokální nodulární plicní AL amyloidóza s depozicí lehkých řetězců kappa.

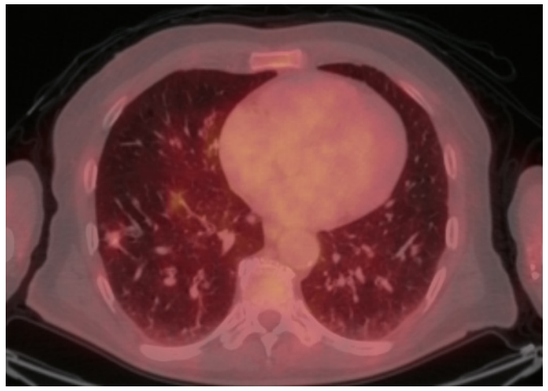
Kazuistika 2

76letý muž, kuřák, dlouhodobě sledovaný pro chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), měl v okresní nemocnici z důvodu námahové dušnosti provedeno rentgenové vyšetření (RTG) hrudníku s nálezem ložiskového zastínění pravé plíce. V rámci diferenciální diagnostiky byla provedena bronchoskopie, která ovšem nebyla přínosná a byla tedy následována biopsií ložiska pod CT kontrolou. V punktátu byla zjištěna přítomnost amyloidu a z tohoto důvodu byl pacient odeslán na naše pracoviště. Vstupně pacient udával pouze námahovou dušnost. Klinické vyšetření neprokázalo patologický nález. Následovalo provedení PET/CT vyšetření trupu s nálezem akumulace FDG v ložisku pravé plíce v segmentu S4 o velikosti 19 × 20 × 17 mm (SUV_{max} 3,3) a dále tři drobné nodulace vel. do 6 mm pod PET rozlišením (Obr. 3). V rámci vyloučení systémové amyloidózy bylo provedeno ultrazvukové vyšetření břicha, na kterém ledviny nevykazovaly charakteristické postižení při amyloidóze. Dále byl zhodnocen trepanobioptický vzorek kostní dřeně, který přítomnost amyloidu neprokázal. Doplněna byla i echokardiografie s nálezem lehké koncentrické hypertrofie nedilatované levé komory. Následně byla provedena MRI srdce, která byla bez známek svědčících pro amyloidózu. Transparietální punkce ložiska pravé plíce poté prokázala depozita pozitivně se barvící Kongo červení vykazující dichroismus a birefringenci v polarizovaném světle svědčící pro depozici amyloidu, bez zastižení plazmocytární populace. Imunohistochemické vyšetření bioptického vzorku prokázalo pozitivitu lehkých řetězců lambda. Na základě těchto nálezů byl pacient indikován k excizi postižené části pravé plíce. Histologické vyšetření resekovaného ložiska prokázalo přítomnost amyloidu pozitivitou barvení Kongo červení, birefringencí a dichroismem v polarizovaném světle. V okolí struktur byly přítomny fibróza a zánětlivý infiltrát tvořený B a T lymfocyty, plazmocyty a histiocyty. Rozsáhle byla v okolí amyloidu zjištěna i granulomatózní reakce. Depozita amyloidu byla prokázána i ve stěnách okolních cév, imunohistochemické vyšetření neprokázalo jednoznačnou restrikci kappa či lambda lehkých řetězců imunoglobulinů. Histologické vyšetření bioptovaných materiálů bylo uzavřeno jako difuzní parenchymatózní amyloidóza. Po vyloučení systémové amyloidózy byla tedy diagnóza uzavřena jako fokální nodulární, ale i difuzní amyloidóza. S odstupem šesti měsíců od excize ložiska bylo provedeno kontrolní PET/CT vyšetření trupu bez známek patologické akumulace radiofarmaka (Obr. 4). Následné PET/CT vyšetření po 18 měsících od stanovení diagnózy bylo stacionární. Při kontrolním vyšetření po třech letech od stanovení

Obr. 4. *18F-FDG PET/CT vyšetření hrudníku po resekci ložiska – zobrazují se pouze pooperační změny v pravé plíci*



Obr. 5. *18F-FDG PET/CT vyšetření hrudníku před resekcí suspektního ložiska – zobrazuje se mírná akumulace FDG v ložisku v dolním laloku pravé plíce vel. 14 × 13 × 10 mm (SUV_{max} 1,2)*

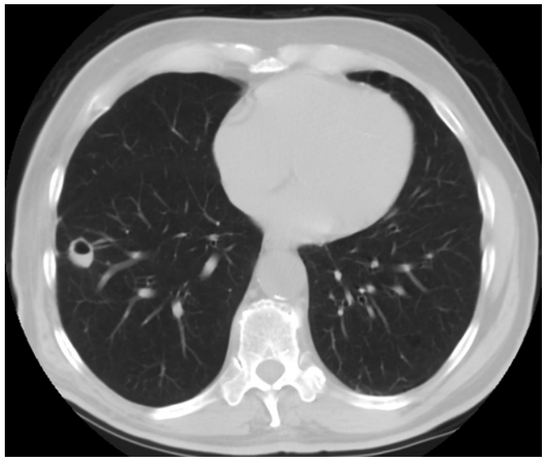


diagnózy byl pacient ve stabilním stavu, bez klinických a radiologických (CT) známek recidivy.

Kazuistika 3

68letý muž, kuřák, ze symptomů udávající pouze chronický kuřácký kašel, bez hemoptýzy, dušnosti či jiných dechových potíží, měl v rámci kontrolního vyšetření v okresní nemocnici provedeno RTG vyšetření hrudníku. Vzhledem k suspektnímu nálezu v pravé plíci bylo následně provedeno CT vyšetření plic. Na snímku byl přítomen emfyzém, v pravé plíci v segmentu S8 bylo přítomno ložisko maligního vzhledu, bilaterálně byly přítomny vícečetné nespecifikované noduly s mediastinální a hilovou lymfadenopatií. Na tomto základě následovalo bronchoskopické vyšetření s negativním cytologickým a histologickým nálezem. Spirometrické vyšetření a hladina nádorových markerů byly v mezích fyziologických hodnot. U pacienta byla indikována transparietální punkce ložiska, při pokusu o biopsii došlo ovšem k rozvoji pneumotoraxu. Následovalo tedy PET/CT vyšetření trupu, které prokázalo zvýšenou akumulaci FDG v uzlinách paratracheálně o velikosti 18×11 mm, pod pravým bronchem o velikosti 17 × 12 mm a dále v uzlinách obou hilů, výrazněji vpravo do velikosti 15 × 13 mm. Mírný hypermetabolismus FDG vykazovalo ložisko

Obr. 6. *CT vyšetření hrudníku po resekci ložiska – je patrná oválná formace s kavitací a hladinkou tekutiny*

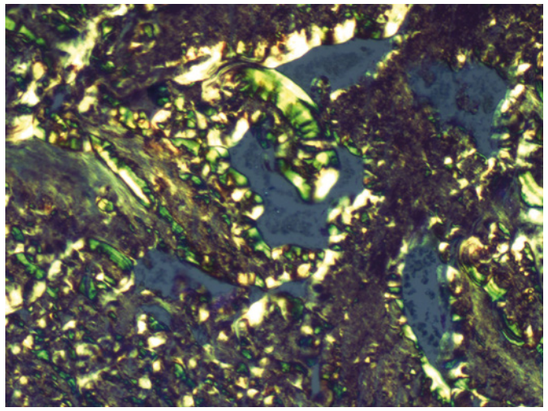


v pravém dolním plicním laloku o velikosti 14×13×10 mm (SUV_{max} 1,2) a byla tedy naplánována bronchoskopie s endobronchiálním ultrazvukem (EBUS) v celkové anestezii a odběrem vzorků pro histologické zhodnocení (Obr. 5). Ty neprokázaly nález suspektních buněk. Histologické vyšetření mediastinálních uzlin neprokázalo žádnou patologii, proto následovala extraanatomická resekce postižené části plíce. Histologické vyšetření resekované tkáně prokázalo Kongo pozitivní materiál s dichroismem v polarizovaném světle a birefringencí, depozita amyloidu se nacházela i ve stěnách cév v okolí hlavního ložiska. V blízkosti depozit byl přítomen řídký lymfoplazmocytární infiltrát. Hmotnostní spektrometrií byl zjištěn abundantní protein Ig kappa. Proteiny Ig lambda a transthyretin byly přítomny v minoritním množství. Pacient byl tedy odeslán na naši kliniku k dalšímu došetření. Vstupně pacient neudával žádné potíže, objektivní vyšetření bylo bez patologického nálezu. Laboratorní vyšetření neprokázala přítomnost paraproteinu v séru či moči. Hladiny lehkých řetězců kappa byly nadhraniční s normálním indexem klonality. Následně byla provedena biopsie podkožního tuku, která neprokázala přítomnost depozit amyloidu. U pacienta byla vyloučena systémová forma amyloidózy, diagnóza byla uzavřena jako ložisková plicní AL amyloidóza. S odstupem šesti měsíců bylo provedeno kontrolní CT vyšetření hrudníku s nálezem oválné formace v místě původního ložiska o velikosti 20×16×14 mm, nově s kavitací a hladinkou tekutiny (Obr. 6). Biopsie patologického ložiska pod CT kontrolou prokázala přítomnost fibrózy, centrální nekrózy koagulačního typu bez kaseózní morfologie a obliterované cévy, bez jednoznačného zastižení depozice amyloidu. V několika úsecích byl nalezen cizorodý materiál. Ložiskový nález odpovídal změnám po aspiraci s defenzivní/reparativní reakcí. Dále byla u pacienta provedena aspirace podkožního tuku, a to bez přítomnosti depozit amyloidu.

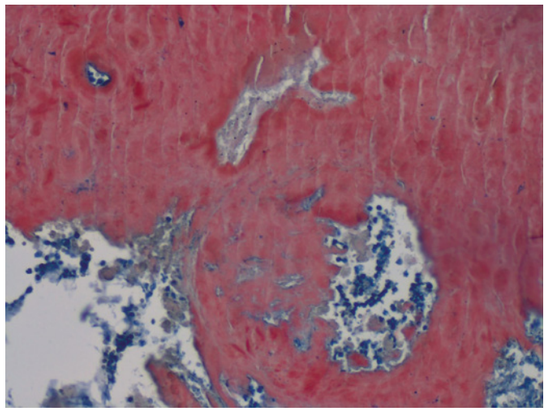
Diskuze

Plicní postižení amyloidem bylo poprvé popsáno v roce 1877 německým lékařem Adolfem Lesserem (10). V současnosti se rozděluje do tří forem: tracheobronchiální, nodulární a difuzní alveolo-septální plicní amyloidóza.

Obr. 7. *Amorfní depozita Kongofilního materiálu – amyloidu ve speciálním barvení Kongo červeň zcela setřela základní strukturu plicního parenchymu. V levém horním rohu při okraji snímku je patrná pouze drobná krevní céva, jejíž stěna je taktéž prostoupena amyloidem. V polarizačním vyšetření vykazují amyloidová depozita birefringenci a dichroismus, vlastnosti charakteristické pro amyloid. Původní zvětšení snímku 100×*



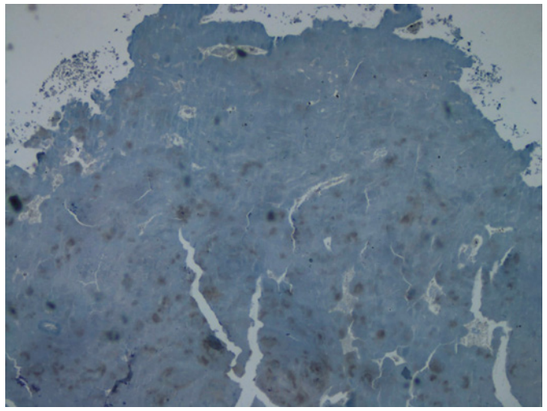
Obr. 8. *Amorfní depozita Kongofilního materiálu – amyloidu ve speciálním barvení Kongo červeň zcela setřela základní strukturu plicního parenchymu. V levém horním rohu při okraji snímku je patrná pouze drobná krevní céva, jejíž stěna je taktéž prostoupena amyloidem. V polarizačním vyšetření vykazují amyloidová depozita birefringenci a dichroismus, vlastnosti charakteristické pro amyloid. Původní zvětšení snímku 100×*



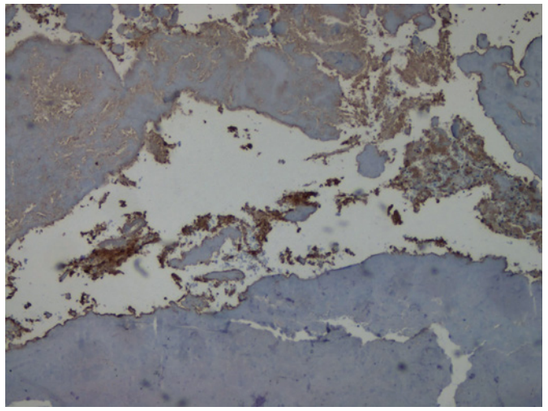
Tracheobronchiální amyloidóza

Tracheobronchiální amyloidóza je z plicních postižení amyloidem nejvzácnější. Medián věku při diagnóze činí 50–60 let. Symptomy provázející tuto formu plicní amyloidózy odpovídají lokalizaci postižení amyloidem (larynx, trachea, bronchy, bronchioly). Může se jednat o kašel, hemoptýzu, recidivující pneumonie, chrapot či stridor. Solitární ložiska mohou být zaměněna za endobronchiální neoplázii (11). Podle lokalizace submukózních multifokálních lézí se rozlišují 3 typy tracheobronchiální amyloidózy: postižení proximální, střední a distální části dýchacích cest. Depozita amyloidu jsou difuzní a typicky postihují zadní stěnu trachey. Při vyšetření plic výpočetní tomografií s vysokým prostorovým rozlišením (HRCT) bývají detekovány tumorózní noduly a zesílená stěna trachey či bronchů. Stenóza dýchacích cest může vést ke vzniku atelektáz, rekurentních infekcí, bronchiektázií nebo plicní

Obr. 9. *Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti amyloidu A bez známek pozitivity. Původní zvětšení snímku 40×*



Obr. 10. *Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti lehkým Ig kappa bez jednoznačné pozitivity v oblasti amyloidových depozit. Pozitivitu vykazuje část okolní plazmocelulární populace. Původní zvětšení snímku 40×*

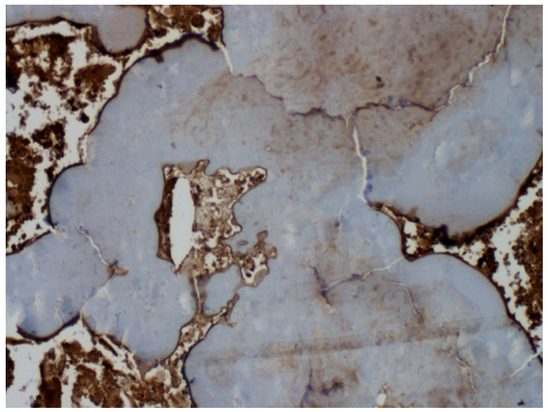


hyperinflaci (12). Studie Brandelika et al., která v roce 2020 hodnotila patologické změny plicního postižení amyloidózou při CT vyšetření, popsala přítomnost tracheálních a/nebo bronchiálních kalcifikací na CT snímcích u všech pacientů s tracheobronchiální amyloidózou (13).

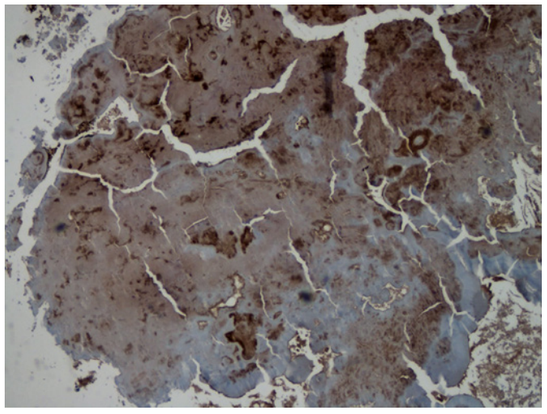
Diferenciální diagnostika zahrnuje granulomatózu s polyangiitidou (dříve Wegenerova granulomatóza), tracheobronchiální parakokcidioidomykózu, tuberkulózu, relabující polychondritidu či sarkoidózu (14, 15).

Jedinou možnost léčby představuje odstranění ložiska – bronchoskopickou nebo chirurgickou resekcí, laserovou ablací či radioterapií (16). Chirurgická resekce ložiska a terapie laserem bývají limitovány přístupem k lézím a jsou spojovány se zvýšeným rizikem krvácení (17). Ve studii Mayo clinic bylo sedm pacientů s tracheobronchiální amyloidózou léčeno zevní radioterapií (*external beam radiotherapy*, EBRT). Pacientům byly podány dávky 20 Gy (Gray) v 10 frakcích, po kterých bylo dosaženo příznivé léčebné odpovědi, a to v rozpětí od vymizení symptomů po objektivní zlepšení plicních funkcí. Subjektivní zlepšení nastalo v rozmezí jednoho měsíce až jednoho roku od podání terapie. Léčba byla pacienty dobře tolerovaná. U čtyř pacientů došlo k rozvoji

Obr. 11. *Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti lehkým Ig lambda pouze s fokální slabou až středně silnou pozitivitou v oblasti amyloidových depozit. Silnou pozitivitu vykazují plazmocytární elementy v okolí depozit. Původní zvětšení snímku 100×*



Obr. 12. *Imunohistochemické vyšetření v reakci s protilátkou proti transthyretinu vykazuje nepravidelnou fokální převážně středně silnou pozitivitou amyloidu. Původní zvětšení snímku 40×*



ezofagitidy 1. stupně, u jednoho pacienta k ezofagitidě 2. stupně (18). Moore et al. se zaměřili na možnost využití endobronchiální brachyterapie (EBB). U dvou pacientů byla kombinována terapie EBRT s EBB, u jednoho pacienta se jednalo pouze o terapii EBB. Dávky u terapie EBB byly v rozmezí 7,5–10 Gy, dávky u terapie EBRT byly u jednoho pacienta 48 Gy ve 4 frakcích, u druhého pacienta 60 Gy, bez uvedeného počtu frakcí. U všech pacientů došlo k rychlému vymizení symptomů, terapeutický efekt byl potvrzen opakovanými bronchoskopiemi (17).

Difuzní alveolo-septální amyloidóza

Difuzní alveolo-septální amyloidóza bývá na rozdíl od ostatních dvou forem plicní amyloidózy nejčastěji diagnostikována u systémové AL amyloidózy. Depozita amyloidu bývají detekována v cévních stěnách, parenchymu a interlobulárních septech. Přítomny mohou být i mediastinální lymfadenopatie, pleurální výpotek nebo jsou depozita zjištěna ve viscerální pleuře. Často jsou postiženy všechny plicní laloky (16). Vzhledem k obvykle asymptomatickému průběhu bývá plicní postižení amyloidem nejčastěji diagnostikováno *post mortem*, kdy bylo popsáno u 18 pacientů z 20 (90 %) se systémovou AL amyloidózou a u osmi pacientů z 24 (33 %) se systémovou AA amyloidózou (19).

Nálezy na HRCT plic zahrnují opacity mléčného skla, mnohočetné drobné dobře ohraničené noduly velikosti 2–4 mm, subpleurální konsolidace, ztluštění interlobulárních sept a změny retikulárního charakteru (12).

Diagnostiku plicního postižení amyloidem by mohlo usnadnit využití [18F]florbetapiru při PET/CT vyšetření (20). [18F]florbetapir patří mezi radiofarmaka detekující depozita β-amyloidu, u kterého americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (*Food and Drug Administration, FDA*) v roce 2012 schválil využití při diagnostice Alzheimerovy choroby (21). Jeho využití bylo potvrzeno i při diagnostice kardiálního postižení při systémové AL amyloidóze (22). Studie Wagnera et al., která se zaměřila na extrakardiální využití [18F]florbetapiru u pacientů se systémovou AL amyloidózou, přinesla zajímavé výsledky týkající se možného využití při difuzním parenchymálním postižením plic amyloidem vzhledem k výraznému vychytávání radiofarmaka v plicích u pacientů s plicním postižením při systémové amyloidóze (23).

Terapie difuzní alveolo-septální amyloidózy spočívá v co nejrychlejším snížení koncentrace volných lehkých řetězců u AL amyloidózy. Při volbě terapeutického postupu je nutné brát v potaz plicní postižení, kdy u pacientů s méně než 50 % difuzní kapacity pro oxid uhelnatý není možné provést autologní transplantaci krvetvorných buněk (16).

Diferenciální diagnostika zahrnuje pneumonii, intersticiální plicní procesy a neoplázie (24).

Fokální nodulární amyloidóza

Fokální nodulární amyloidóza, která se vyskytuje nejčastěji z uvedených plicních amyloidóz, bývá spojována s dobrou prognózou. Medián věku při diagnóze je 67 let, častěji se vyskytuje u mužů (16). Histologicky se jedná o dobře ohraničené noduly tvořené amorfním eozinofilním amyloidem často provázeným zánětlivým infiltrátem v okolí, lymfoplazmocytárním infiltrátem, granulomatózní reakcí, kalcifikacemi a metaplastickou osifikací (8). Lehké řetězce u nodulární amyloidózy jsou tvořeny častěji kappa než lambda řetězci a to v poměru 3 : 1, na rozdíl od typicky se vyskytujících lambda řetězců u systémové AL amyloidózy. Nejčastěji se detekuje náhodně zobrazovacími metodami hrudníku jako jedno nebo více ložisek v plicích. Obvykle se jedná o AL nebo AL/AH amyloidózu (smíšená přítomnost lehkých a těžkých řetězců imunoglobulinu) (25). Popsány byly i vzácné případy výskytu při systémové amyloidóze, fokální AA amyloidóze, fokální ATTR wild-type anebo fokální Aβ2M/AL amyloidóze (smíšená přítomnost β2-mikroglobulinu a lehkých řetězců imunoglobulinu) (26, 27, 28).

Nodulární plicní amyloidóza může vznikat v terénu lymfoproliferativního onemocnění, například MALT lymfomu (*mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*), u pacientů s autoimunitními onemocněními, jako je Sjögrenův syndrom, nebo při monoklonální gamapatii nejasného významu (MGUS) (19, 29). Studie Lim et al. prezentovala šest případů pacientů s plicní amyloidózou, u kterých byl potvrzen MALT lymfom. Ve všech případech se jednalo o ženy. U třech z nich byla prokázána depozita amyloidu z lehkých řetězců imunoglobulinu, které byly pravděpodobně produkovány nádorovými buňkami. Rozlišení nodulární plicní amyloidózy od primárního plicního lymfomu s depozity amyloidu spočívá v histologickém a imunohistochemickém vyšetření (19).

Milani et al. hodnotili mezi léty 2004–2016 49 pacientů s plicní nodulární AL amyloidózou. Medián věku byl 69 let, v 60 % se jednalo o muže. V 11 případech byla detekována přítomnost monoklonálního proteinu v séru či moči, u 13 pacientů byl přítomen abnormální poměr volných lehkých řetězců. U třech pacientů byl diagnostikován Sjögrenův syndrom a u dvou pacientů MALT lymfom.

Baumgart et al. v roce 2018 hodnotili 207 případů plicního postižení amyloidem. Medián věku při diagnóze byl 67 let, ve 117 případech (57,1 %) se jednalo o muže. U 100 pacientů (90,1 %) ze 111 případů AL amyloidózy se jednalo o lokalizovanou formu. U 10 pacientů (8,5 %) bylo přítomno lymfoproliferativní onemocnění. 10leté celkové přežití představovalo u systémové AL amyloidózy 45,7 %, u lokalizované formy AL amyloidózy činilo 79,5 % (20).

Při fokální nodulární amyloidóze je na HRCT plic možné prokázat charakteristické známky jako jsou periferní či subpleurální lokalizace ložisek, predominantně ve spodních lalocích plic, které jsou často bilaterální (30). Noduly mohou mít rozličné tvary a velikosti, nejčastěji od 0,5 do 15 cm, a bývají dobře ohraničené. Rostou pomalu, často několik let (31). Přítomny mohou být i kavitace (12). Brandelik et al. popsali souvislost mezi přítomností cyst na CT snímcích a autoimunitních onemocněních, kdy u pěti pacientů s nálezem cystických formací na CT ze 17 byl potvrzen Sjögrenův syndrom a u dalších dvou byl přítomen systémový lupus erythematodes. Stejně tak popsali i časté kalcifikace vyskytující se v plicních ložiscích, které byly přítomny u 17 pacientů ze 41 (13).

Diferenciální diagnostika zahrnuje primární nebo metastatické nádorové postižení plic. Dále je třeba vyloučit granulomatózní plicní onemocnění, tuberkulózu, histoplazmózu, kokcidiomykózu, blastomykózu a chondrom (24, 32). Mnohočetné plicní cysty a uzly mohou být přítomny i u Langerhansovy histiocytózy nebo lymfangioleiomyomatózy (33).

Terapii fokální nodulární plicní amyloidózy představuje nejčastěji excize ložiska (16).

Co se etiologie vzniku fokálních forem amyloidózy týče, profesor Per Westermark v roce 2012 prezentoval hypotézu určité schopnosti „sebevraždy" lokalizovaných depozit amyloidu a to na základě toxicity lehkých řetězců imunoglobulinu vůči plazmatickým buňkám. Jeho hypotéza vzniku lokalizované formy AL amyloidózy spočívá v přítomnosti malého benigního klonu plazmatických buněk v určité lokalitě, vznikající pravděpodobně na základě antigenní stimulace. Klonální plazmatické buňky produkují lehké řetězce imunoglobulinu, které jsou amyloidogenní. Ke vzniku samotného amyloidomu dojde ovšem pouze pokud je klon plazmatických buněk schopen aktivovat makrofágy, které následně vytvoří obrovské mnohojaderné buňky (*giant cells*) a ty poté volné řetězce fagocytují. K agregaci volných řetězců může docházet jak uvnitř těchto buněk, tak i na jejich povrchu, kdy se tato hypotéza vzniku amyloidu jeví jako pravděpodobnější. To by vysvětlilo přítomnost amyloidových fibril v blízkosti *giant cells* což je rozdíl oproti depozitům u systémové AL amyloidózy. Ve fokálním depozitu amyloidu bývá přítomno pouze malé množství plazmatických buněk na základě čehož se může předpokládat toxické působení amyloidových fibril, které vede k jejich apoptóze (34).

Toto vyhasnutí amyloidotvorného procesu prezentovali i Adam et al., kteří se zaměřili na využití PET/CT vyšetření při rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL amyloidózy. Ložiska amyloidu se při PET/CT vyšetření mohou zobrazit jako vysoce aktivní, podobně jako plicní metastázy. Při vyhasnutí amyloidotvorného procesu dochází k absenci akumulace fluorodeoxyglukózy v ložisku a jeho bezprostředním okolí, což autoři pozorovali i u jejich pacientky, u které po roce od stanovení diagnózy a provedení PET/CT vyšetření ustala metabolická aktivita buněk v okolí ložiska (35). Kazuistika Koukalové et al. prezentovala obdobný závěr u pacientky s polypem v pravé nosní dutině, u kterého bylo biopsií potvrzeno ložisko amyloidu. Vyšetření PET/CT potvrdilo metabolicky aktivní ložisko v dutině nosní. Po jeho resekci byla pacientka pravidelně sledovaná metodami magnetické rezonance (MRI) a PET/CT, opakovaně s negativními výsledky (36). Glaudeamus et al. ve své retrospektivní studii hodnotili výsledky PET/CT vyšetření u 21 pacientů s histologicky prokázanou lokalizovanou nebo systémovou formou amyloidózy. Z 11 pacientů s lokalizovanou amyloidózou byla přítomna hyperakumulace FDG u 10 z nich, u jednoho pacienta se jednalo o slabou akumulaci FDG. U žádného z 10 pacientů se systémovou amyloidózou nebyla akumulace FDG detekována (37). V retrospektivní studii Mekinian et al. byla ovšem přítomna akumulace FDG i u pacientů se systémovou amyloidózou, konkrétně ve čtyřech případech ze šesti byla akumulace FDG popsána ve svalech, kostech, plicích a nosohltanu (38). Jednou z možných příčin tohoto závěru může být to, že Glaudeamus et al. hodnotili akumulaci FDG ve svalech a nosohltanu jako nespecifický nález. PET/CT tedy může pomoci v diferenciální diagnostice oproti jiným plicním lézím a rovněž i v odlišení systémové a ložiskové formy amyloidóz (37).

V případě našich třech pacientů se vždy jednalo o náhodnou detekci ložiskového procesu v plicích zjištěnou při vyšetření RTG hrudníku, po kterých následovalo provedení PET/CT.

Pro vyloučení nádorového procesu byly ve všech případech provedeny resekce ložisek, jejichž histologická zhodnocení vedla ke stanovení diagnóz fokálních forem amyloidóz bez nutnosti dalších terapeutických intervencí.

Podpořeno grantem IGA_LF_2021_001.

LITERATURA

1. Kufová Z, Pika T, Jelínek T et al. Hereditární amyloidózy – etiologie, klinický obraz a léčba. Transfuze Hematol. dnes. 2015; 21(4): 184–192.
2. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Maxdorf: Praha 2013. ISBN 978–80–7345–341–1.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020; 27(4): 217–222.
4. Pika T, Hájek R et al. Diagnostika a léčba systémové AL amyloidózy: Doporučení vypracovaná Českou myelomovou skupinou (CMG) a Myelomovou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. Transfuze Hematol. dnes. 2019; 25(Supplementum 1): 35–70.
5. Quock TP, Yan T, Chang E et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. Blood Adv. 2018; 2(10): 1046–1053.
6. Mahmood S, Sachchithanantham S, Bridoux F et al. Risk Of Progression Of Localised Amyloidosis To Systemic Disease In 606 Patients Over 30 Years. Blood. 2013; 122 (21): 3143.

7. Krishnan J, Chu WS, Elrod JP et al. Tumoral presentation of amyloidosis (amyloidomas) in soft tissue. A report of 14 cases. Am J Clin Pathol. 1993;100(2):135–44.
8. Buadi F. Localized Amyloidosis. In: MA, Gertz a Rajkumar SV. Amyloidosis: Diagnosis and Treatment. Humana Press. 2010, s. 95–106. ISBN 978–1-61779–692–0.
9. Basset M, Hummedah K, Kimmich C et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. Am J Hematol. 2020; 95: 1158– 1169.
10. Lesser A. Ein Fall von Enchondroma osteiodes mixtum der Lunge mit partieller amyloid Entotung. Virchows Arch (Pathol Anat) 1877; 69: 404–408.
11. Clark JM, Weissler MC. Localized tracheobronchial amyloidosis: case report and review of the literature. Ear Nose Throat J. 2001; 80: 635–636.
12. Chung MJ, Lee KS, Franquet T. et al. Metabolic lung disease: imaging and histopathologic findings. Eur J Radiol. 2005; 54(2): 233–45.
13. Brandelik SC, Heussel CP, Kauczor HU et al. CT features in amyloidosis of the respiratory system – Comprehensive analysis in a tertiary referral center cohort. Eur J Radiol. 2020; 129: 109123.
14. Marchiori E, Escuissato DL, Souza AS Jr et al. Computed tomography findings in patients with tracheal paracoccidioidomycosis. J Comput Assist Tomogr. 2008; 32(5): 788–91.
15. Marchiori E, Pozes AS, Souza AS Jr et al. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings. J Bras Pneumol. 2008; 34: 47–54.
16. Milani P, Basset M, Russo F et al. The lung in amyloidosis. Eur Respir Rev. 2017; 26(145): 170046.
17. Moore A., Kramer MR, Silvern D et al. Endobronchial brachytherapy-A novel approach for the management of airway amyloidosis. Brachytherapy. 2018 Nov-Dec;17(6): 966–972.
18. Neben-Wittich MA, Foote RL, Kalra S. External beam radiation therapy for tracheobronchial amyloidosis. Chest. 2007 Jul;132(1): 262–7.
19. Lim JK, Lacy MQ, Kurtin PJ et al. Pulmonary margine zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. Journal of Clinical Pathology. 2001; 54: 642–646.
20. Baumgart JV, Stuhlmann-Laeisz C, Hegenbart U et al. Local vs. systemic pulmonary amyloidosis-impact on diagnostics and clinical management. Virchows Arch. 2018; 473(5): 627–637.
21. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al. Use of Florbetapir-PET for Imaging β-Amyloid Pathology. JAMA. 2011; 305(3): 275–283.
22. Dorbala S, Vangala D, Semer J et al. Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ^{18}F-florbetapir positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41(9):1652–62.
23. Wagner T., Page J., Burniston M et al. Extracardiac 18F-florbetapir imaging in patients with systemic amyloidosis: more than hearts and minds. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(7):1129–1138.
24. Urban BA, Fishman EK, Goldman SM et al. CT evaluation of amyloidosis: spectrum of disease. Radiographics. 1993;13:1295–1308.
25. Kaplan B, Martin BM, Boykov O et al. Co-deposition of amyloidogenic imunoglobulin light and heavy chaos in localized pulmonary amyloidosis. Virchows Arch. 2005;447:754–761.
26. Calatayud J, Candelas G, Gómez A et al. Nodular pulmonary amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2007; 26(10): 1797–8.
27. Yang MC, Blutreich A, Das K. Nodular pulmonary amyloidosis with an unusual protein composition diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: a case report. Diagn Cytopathol. 2009; 37(4): 286–9.
28. Roden AC, Aubry MC, Zhang K et al. Nodular senile pulmonary amyloidosis: a unique case confirmed by immunohistochemistry, mass spectrometry, and genetic study. Hum Pathol. 2010; 41(7): 1040–5.
29. Ikeda SI, Hineno A, Yoshinaga T et al. Sjögren syndrome-related plasma cell disorder and multifocal nodular AL amyloidosis: clinical picture and pathological findings. Amyloid. 2019; 26(4): 225–233.
30. Gillmore JD, Hawkins PN. Amyloidosis and the respiratory tract. Thorax. 1999; 54: 444–451.
31. Howard S, Jagannathan J, Krajewski K et al. Multimodality imaging in amyloidosis. Cancer Imaging. 2012;12:109–117.
32. Marchiori E, Souza AS Jr, Franquet T et al. Diffuse high-attenuation pulmonary abnormalities: a pattern-oriented diagnostic approach on high-resolution CT. Am J Roentgenol. 2005; 184: 273–282.
33. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. J Comput Assist Tomogr. 2004; 28: 776–781.
34. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? Ups J Med Sci. 2012; 117(2): 244–50.
35. Adam Z, Elleder M, Moulis M et al. Přínos PET-CT vyšetření pro rozhodování o léčbě lokalizované nodulární formy plicní AL-amyloidózy. Vnitř Lék 2012; 58(3): 241–252.
36. Koukalová R, Szturz P, Svobodová I et al. Ložisková amyloidóza v dutině nosní. Klin Onkol. 2016; 29(3): 216–9.
37. Glaudemans AW, Slart RH, Noordzij W et al. Utility of 18F-FDG PET(/CT) in patients with systemic and localized amyloidosis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jul; 40(7): 1095–101.
38. Mekinian A, Jaccard A, Soussan M et al. 18F-FDG PET/CT in patients with amyloid light-chain amyloidosis: case-series and literature review. Amyloid. 2012 Jun;19(2): 94-8.

KNIŽNÍ NOVINKA

Psychosociální adaptace ve stáří a nemoci

Hana Ptáčková, Radek Ptáček a kolektiv

Stáří a nemoc jsou integrální součástí našeho života, a týkají se tedy nás všech. Velmi často ovšem zapomínáme, že se nejedná o izolované fenomény, které lze vždy nějakým způsobem řešit a vyřešit. Naopak v řadě případů jde o stavy dlouhodobé a někdy i celoživotní.

Zcela ústřední otázkou pak zde je, jakým způsobem ovlivní negativní zdravotní stav jedince jeho celý život, tedy jaká je jeho schopnost přijmout skutečnost svého změněného zdravotního stavu, ale i fungovat v osobním a pracovním životě. O kvalitě života nemusí nutně rozhodovat charakter nemoci, ale naše schopnost poprat se s ní a psychicky se adaptovat. Pacientům s dlouhodobými zdravotními problémy často věnujeme maximální zdravotní péči, zanedbáváme nicméně péči psychosociální, přestože právě ta může rozhodovat o průběhu nemoci a kvalitě života.

Psychosociální adaptaci lze definovat jako schopnost integrace onemocnění nebo zdravotního postižení do jednotlivých oblastí života, identity, sebepojetí a vnímání těla. Předkládaná publikace systematicky shrnuje problematiku psychosociální adaptace ve stáří a nemoci. Věnuje se širším teoretickým souvislostem, popisuje současné modely psychosociální adaptace, ale poskytuje též konkrétní postupy v oblasti komunikace a hodnocení psychosociální adaptace. Obsahuje rovněž původní data ze studie o psychosociální adaptaci seniorů v ČR. Jedná se o první publikaci k tématu psychosociální adaptace ve stáří a nemoci v ČR.

184 stran, 595 Kč, ISBN: 978-80-271-0876-3, vydáno 2021, www.grada.cz

PRESTANCE®
perindopril arginin / amlodipin

DRŽÍ HYPERTENZI
POD KONTROLOU

ORIGINÁLNÍ
PRESTANCE
120 TBL.

Zkrácená informace o přípravku PRESTANCE® • **SLOŽENÍ*:** Tablety Prestance 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg obsahují 5 mg perindoprilum arginicum (per)/5 mg amlodipinu (amlo), 5 mg per/10 mg amlo, 10 mg per/5 mg amlo; 10 mg per/10 mg amlo. Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy. **INDIKACE*:** Substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze a/nebo k léčbě stabilní ischemické choroby srdeční u pacientů, kteří jsou již kontrolovaní perindoprilem a amlodipinem, podávaným současně v téže dávce. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** Jedna tableta denně v jedné dávce, ráno před jídlem. Prestance není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, může být dávka přípravku upravena nebo lze zvážit individuální titraci s kombinací obou látek samostatně. *Porucha funkce ledvin a starší pacienti:* časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. *Porucha funkce jater:* individuální titrace volné kombinace amlodipinu a perindoprilu. *Pediatrická populace:* použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiný inhibitor ACE či dihydropyridinové deriváty, nebo na kteroukoli pomocnou látku, anamnéza angioedému související s předchozí terapií inhibitory ACE, dědičný nebo idiopatický angioedém, 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body Upozornění**, Těhotenství a kojení*), současné užívání přípravku Prestance s přípravky obsahující aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body Interakce* a Farmakodynamické vlastnosti*), závažná hypotenze, šok včetně kardiogenního šoku, obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Prestance nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz body Interakce* a Zvláštní upozornění*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **UPOZORNĚNÍ*:** *Zvláštní upozornění: Hypersenzitivita/angioedém/intestinální angioedém:* vysadit a zahájit monitorování až do úplného vymizení symptomů. Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)** *. *Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):* vzácná, u pacientů s předchozími život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi, dočasně vysadit léčbu před vyšetřením. *Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:* dočasně vysadit léčbu před vyšetřením. Tyto reakce se znovu objevily po náhodném opětovném vystavení. *Souběžné užívání inhibitorů mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):* zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka s poruchou dýchání nebo bez ní). *Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:* extrémní opatrnost u pacientů s kolagenovým vaskulárním onemocněním, s imunosupresivní léčbou, léčbou alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů. *Renovaskulární hypertenze:* Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. *Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):* zvýšení rizika hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. *Těhotenství:* zastavit léčbu. V případě nutnosti zahájit alternativní léčbu. *Primární hyperaldosteronismus:* Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. *Opatření pro použití: Hypotenze:* u pacientů se zvýšeným rizikem symptomatické hypotenze sledovat krevní tlak, renální funkce a hladinu draslíku (se sníženým objemem nebo se závažnou renin-dependentní hypertenzí) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podávání dalších dávek, jakmile krevní tlak stoupl po zvýšení objemu. *Aortální a mitrální stenóza/hypertrofická kardiomyopatie:* podávat s opatrností. *Srdeční selhání:* používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním. *Renální poškození:* monitorování draslíku a kreatininu; individuální titrace dávky jednotlivých složek přípravku, pokud Qlcr < 60 ml/min). U pacientů se stenózou renální arterie může dojít ke zvýšení urey v krvi a kreatininu; v případě renovaskulární hypertenze existuje riziko závažné hypotenze a renálního selhání. *Renální selhání:* amlodipin není dialyzovatelný. *Hepatální selhání:* vzácné, podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí: ukončit léčbu v případě rozvoje žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů. *Porucha funkce jater:* při závažném poškození jater pomalu titrovat dávku a pečlivě monitorovat hodnoty pacienta. *Černošská populace:* perindopril může být méně účinný a způsobit vyšší procento angioedému ve srovnání s jinými rasami. *Neproduktivní kašel. Operace/anestezie:* vysadit léčbu den před zákrokem. *Hyperkalemie:* časté monitorování koncentrace draslíku v krvi v případě renálního selhání, zhoršení renálních funkcí, věk > 70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání kalium-šetřících diuretik a solí obsahujících draslík a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu** . U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin** . *Diabetici:* během prvního měsíce monitorovat glykemii. *Hypertenzní krize:* bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. *Starší pacienti:* dávku zvyšovat s opatrností. *Intolerance galaktózy/malabsorpce glukózy-galaktózy/ vrozený deficit laktázy:* lék nemá být užíván. **INTERAKCE*:** *Kontraindikace:* aliskiren u diabetiků nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin, mimotělní léčba, sakubitril/valsartan. *Současné užívání se nedoporučuje:* draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky obsahující soli draslíku, lithium, estramustin, . dantrolen (infuze), grapefruit nebo grapefruitový džus, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskiren (u jiných pacientů, než diabetiků nebo s poruchou funkce ledvin). *Současné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:* nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den, antidiabetika (inzulín, perorální antidiabetika), draslík nešetřící diuretika, draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), induktory CYP3A4 (rifampicin, třezalka tečkovaná), inhibitory CYP3A4, baklofen. *Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:* sympatomimetika, zlato, takrolimus, antihypertenziva, vazodilatancia, kortikosteroidy, tetrakosaktid, alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin), amifostin, tricyklická antidepresiva, antipsychotika, anestetika, cyklosporin, simvastatin, další léky s antihypertenzními vlastnostmi. *Léky vyvolávající hyperkalemii* **:* aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Prestance s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru** . **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Podávání není doporučeno v prvním trimestru těhotenství a během kojení. Podávání je kontraindikováno ve 2. a 3. trimestru těhotenství. **FERTILITA*:** U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů zaznamenány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. **ÚČINNOST NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Může být zhoršena v případě závratí, bolestí hlavy, únavy, malátností nebo nevolností. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* otok. *Časté:* somnolence, závratě, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, návaly, hypotenze, dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, svědění, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie. *Méně časté:* eozinofilie, tachykardie, vaskulitida, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie, hyponatremie, nespavost, poruchy nálady (včetně úzkosti), deprese, porucha spánku, třes, hypestezie, synkopa, rinitida, bronchospasmus, kašel, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace), sucho v ústech, angioedém tváře, končetin, rtů, slizníc, jazyka, glottis a/nebo hrtanu, alopecie, purpura, zabarvení kůže, hyperhidróza, kopřivka, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynekomastie, periferní otok, bolest na hrudi, bolest, malátnost, pyrexie, zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, pád. *Vzácné:* stav zmatenosti, zhoršení psoriázy, zvýšená hladina bilirubinu v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů. *Velmi vzácné:* leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, trombocytopenie, hemolytická anemie z defektu enzymů u pacientů s vrozenou nedostatečností G-6PDH, snížení hemoglobinu a hematokritu, hyperglykemie, hypertonie, periferní neuropatie, angina pectoris, infarkt myokardu, arytmie, cévní mozková příhoda - pravděpodobně sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů, eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, hepatitida buď cytolytická nebo cholestatická, zvýšení jaterních enzymů (v souvislosti s cholestázou), Quinkeho edém, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, akutní renální selhání. *Není známo:* Raynaudův fenomén, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), toxická epidermální nekrolýza. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH Zce považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **PŘEDÁVKOVÁNÍ*, VLASTNOSTI*:** Perindopril je inhibitor enzymu, který konvertuje angiotenzin I na angiotenzin II (angiotenzin konvertující enzym - ACE). Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů patřící do skupiny dihydropyridinů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonista kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ*:** Balení 30, 90 a 120 tablet Prestance v sáčcích 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **Uchovávání:** Uchovávejte v dobře uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci: LES LABORATOIRES SERVIER**, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: **58/203-206/08-C. Datum poslední revize textu:** 11.6.2021. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách a je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku* * všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Prestance*

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

SERVIER

Screening gestačního diabetes mellitus

Kateřina Anderlová
3. interní a gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Stručné shrnutí doporučeného postupu screeningu gestačního diabetes mellitus v těhotenství.

Klíčová slova: gestační diabetes, OGTT, screening GDM.

Screening for gestational diabetes mellitus

A brief summarization of guidelines for screening for gestational diabetes mellitus in pregancy.

Key words: gestational diabetes, OGTT, screening for GDM.

Definice GDM

Gestační diabetes mellitus (dále GDM) je porucha metabolismu glukózy různého stupně, která se objeví v těhotenství a spontánně odezní v průběhu šestinedělí (1). Incidence GDM celosvětově stoupá spolu se změnou životního stylu, nárůstem obezity a vyššího věku těhotných žen. Podle dosavadních údajů postihuje až 15 % těhotných žen (2).

Neléčený GDM ohrožuje správný vývoj plodu a může vést u matky a jejího plodu nejen k perinatálním komplikacím, ale způsobuje i řadu dlouhodobých komplikací, které ovlivňují budoucí zdraví dítěte a matky. Mezi perinatální komplikace patří diabetická fetopatie s makrosomií plodu a funkční nezralostí orgánů (novorozenecká hyperbilirubinemie, hypoglykemie, plicní nezralost až RDS (respiratory distress syndrom = sy dechové tísně) a iontová dysbalance) (3). Porody makrosomních plodů mohou být častěji komplikovány porodními komplikacemi a poraněními – dystokie ramének, zlomeniny klíční kosti, poranění brachiálního plexu (4). Diabetes v těhotenství navíc zvyšuje riziko rozvoje diabetu a metabolického syndromu v pozdějším období života ženy i dítěte (5).

Screening GDM

Screeningu GDM prošel v posledních letech řadou změn. Předchozí diagnostická kritéria pro GDM, platná v ČR do roku 2015, byla odvozena od kritérií pro poruchy glukózové tolerance všeobecné populace (6). Diagnostická kritéria a metody screeningu GDM byly navíc i mezinárodně nejednotné. Změny ve screeningu GDM vyvolala rozsáhlá multicentrická studie HAPO (The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), zahrnující přes 25 tisíc těhotných žen, která sledovala vliv mírných hyperglykemií nesplňujících kritéria zjevného diabetu na rozvoj komplikací matky i dítěte (7). Na základě výsledků studie HAPO mezinárodní organizace IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) zveřejnila v roce 2010 nová kritéria pro diagnózu GDM (8), která oproti předchozím vychází ze skutečných rizik mateřské hyperglykemie na rozvoj těhotenských a perinatálních komplikací. V následujících letech byla postupně přijata v řadě zemí i mezinárodními institucemi včetně WHO (9). Tato nová diagnostická kritéria byla v ČR v průběhu let 2014–2015 postupně přijata českými odbornými společnostmi a v roce 2018 pak byl vytvořen společný Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče GDM (10).

Metodika screeningu GDM v těhotenství (10)

Na přítomnost GDM by měly být vyšetřeny všechny těhotné, s výjimkou žen s již známou pregestačně vzniklou poruchou metabolismu glukózy. Vyšetření organizuje ambulantní gynekolog, který těhotnou ženu odesílá do ***certifikované laboratoře***, která se řídí doporučeným postupem České společnosti klinické biochemie ČLS JEP pro vyšetření glykemie nalačno z žilní krve a 75 g orálního glukózového tolerančního testu (dále také oGTT) standardní laboratorní metodou (11). Screening GDM je ***dvoufázový***. V první fázi má být u ženy na začátku těhotenství stanovena glykemie nalačno z žilní krve, a pokud je v normě, pak je u ní v druhé fázi mezi 24.–28. týdnem těhotenství proveden test oGTT (orální glukózový toleranční test). V případě pozitivního screeningu GDM je žena okamžitě odeslána ke sledování do diabetologické poradny.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Kateřina Anderlová, Ph.D., katerina.anderlova@vfn.cz
3. interní a gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 366–367
Článek přijat redakcí: 17. 6. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 19. 7. 2021

1. fáze screeningu

Metoda: ***glykemie nalačno z žilní krve***

Termín: do 14. týdne těhotenství

Provádí se na začátku těhotenství (ideálně do 14. týdne těhotenství) a slouží především k záchytu poruchy přítomné už před těhotenstvím.

Diagnostický postup:	
Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	glykemii není třeba opakovat
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l	glykemii nalačno je nutné opakovat co nejdříve, ale ne ve stejný den
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l a opakovaná glykemie < 5,1 mmol/l	doporučeno provedení 75 g oGTT

Hodnocení výsledků a další postup:		
Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	v normě	žena podstoupí II. fázi screeningu
Glykemie nalačno opakovaně 5,1–6,9 mmol/l	= GDM	žena je odeslána na diabetologii
Glykemie nalačno opakovaně ≥ 7,0 mmol/l	= zjevný DM	žena je odeslána na diabetologii

2. fáze screeningu

Metoda: ***tříbodový 75 g oGTT***

Termín: ve 24.–28. týdnu těhotenství

Test mají podstoupit všechny ženy, které měly glykemii nalačno na začátku těhotenství v normě nebo toto vyšetření z nějakého důvodu nepodstoupily. Test má být proveden v certifikované laboratoři za standardních podmínek:

- test se provádí v ranních hodinách po minimálně 8hodinovém lačnění (těhotná žena smí pít pouze čistou vodu),
- těhotná má být poučena, aby 3 dny před testem měla své obvyklé stravovací návyky (neomezovala příjem sacharidů) a den před testem vyloučila zvýšenou fyzickou námahu,
- všechny odběry musí být provedeny ze žíly, ***nelze použít kapilární krev z prstu***,
- jednotlivé glykemie musí být stanoveny standardní metodou:
  - ze standardní zkumavky nejpozději do 30 minut od odběru,
  - ze zkumavky s třísložkovým antiglykolytickým činidlem (fluorid sodný + EDTA + citrát sodný) nejpozději do 24 hodin od odběru,
- po celou dobu testu zůstává vyšetřovaná žena ve fyzickém klidu v laboratoři, před testem a během testu nesmí kouřit,
- pravidelné dávky léků s anti-inzulinovým efektem (zejména hydrokortizon, thyroxin, betasympatikomimetika, progesteron) lze užít v den testu až po jeho dokončení,
- důvodem k odložení testu je akutní onemocnění, např. viróza, hyperemesis gravidarum apod.

Diagnostický postup: nejprve je stanovena glykemie nalačno a podle výsledku se postupuje následovně:	
Glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	žena podstupuje 75 g oGTT: vypije roztok 75 g glukózy rozpuštěný ve 300 ml vody během 3–5 minut, další vzorek krve se odebírá v 60. a 120. minutě po zátěži glukózou
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l	glykemii nalačno je nutné opakovat co nejdříve, ale ne ve stejný den
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l a opakovaná glykemie nalačno < 5,1 mmol/l	žena podstupuje 75 g oGTT
Glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l a opakovaná glykemie nalačno ≥ 5,1 mmol/l	= GDM, žena nepodstupuje oGTT

Hodnocení výsledků a další postup:		
všechny výsledky glykemie jsou v normě: nalačno < 5,1 mmol/l v 60. min < 10,0 mmol/l ve 120. min < 8,5 mmol/l	= negativní screening	standardní péče
splněno kterékoliv z následujících kritérií: nalačno opakovaně ≥ 5,1 mmol/l v 60. min ≥ 10,0 mmol/l ve 120. min ≥ 8,5 mmol/l	= GDM	žena je odeslána na diabetologii

LITERATURA

1. WHO 2013. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
2. Krejčí H, Šimják P, Anderlová K, Benáková H, Pařízek A, Krejčí V, Škrha J. Výskyt gestačního diabetes mellitus před zavedením a po zavedení HAPO diagnostických kritérií. Česká gynekologie. 2019; 84(6).
3. Nold JL, Georgief MK. Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin N Am, 2004; 51: 619–637.
4. Stotland NE et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004; 87(3): 220–226.
5. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics, 2005; 115(3): 290–296.
6. Andělová K. Doporučený postup provádění screeningu poruch glukózové tolerance v graviditě. Čes. Gynekol., 2009; 74(1): 7.
7. The HAPO Study Cooperative Research Group, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med., 2008; 358: 1991–2002.
8. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care, 2010; 33: 676–682.
9. WHO 2013. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
10. Krejčí H, Andělová K, Anderlová K. Gestační diabetes mellitus. Mezioborová spolupráce. Čes. Gynek., 2018; 83(5): 397–406.
11. Friedecký B, Kratochvíl J, Springer D et al. Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Klin. Biochem. Metab., 2019; 27(48) No. 1: 32–47.

Proč stále nedosahujeme cílových hodnot krevního tlaku

Vladimír Tuka, Aleš Linhart
2. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK, Praha

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Prevalence hypertenze zůstává vysoká a její kompenzace je stále neuspokojivá. U většiny pacientů bychom se měli snažit dosáhnout hodnot krevního tlaku v ordinaci pod 140/90 mmHg a u těch, kteří léčbu dobře tolerují, i hodnoty okolo 130/80 mmHg, a to co nejdříve, ideálně do 3 měsíců od diagnózy. Zatímco režimová opatření jsou důležitá a neměli bychom je opomíjet, u většiny hypertoniků se nevyhneme farmakoterapii, převážně s využitím kombinace dvou a více antihypertenziv. Dosahování cílových hodnot krevního tlaku, které rozhodují o prognóze pacienta, stále není ideální. Na dosahování cílových hodnot TK se podílí faktory jak na straně lékaře, tak na straně pacienta. V předkládaném článku jsou nabízeny různé přístupy k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, např. použití fixních kombinací.

Klíčová slova: adherence k léčbě, arteriální hypertenze, fixní kombinace, perzistence v léčbě, terapeutická inercie.

Why we still don't achieve blood pressure targets

Arterial hypertension is one of the main modifiable risk factors for atherosclerotic cardiovascular disease. The prevalence of hypertension remains high, and its compensation is still unsatisfactory. In most patients, we should try to achieve office blood pressure values below 140/90 mm Hg, and in those who tolerate treatment well, values around 130/80 mm Hg, as soon as possible, ideally within three months of diagnosis. While lifestyle interventions are essential and should not be overlooked, most hypertensive patients cannot avoid pharmacotherapy, primarily using a combination of two or more antihypertensives. Achieving blood pressure targets, which determine the patient's prognosis, is still not ideal. Factors on both the physician's side and the patient's side contribute to achieving blood pressure targets. The review article offers various approaches to achieving blood pressure targets, such as using fixed combinations.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, therapeutic inertia, treatment adherence, treatment persistence.

Epidemiologie

Arteriální hypertenze je jedním z hlavních ovlivnitelných rizikových faktorů rozvoje a progrese aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) (1). Hypertenze je spojena s vysokou morbiditou a mortalitou. Ve studii INTERHEART bylo zjištěno, že téměř 22 % infarktů myokardu je způsobeno arteriální hypertenzí, což znamená, že pacienti s hypertenzí mají v porovnání s jedinci s normálním krevním tlakem (TK) téměř dvojnásobné riziko akutního koronárního syndromu (2).

Prevalence hypertenze zůstává stále poměrně vysoká. V rámci české větve šetření EHES (European Health Examination Survey) byla zjištěna hypertenze u 47 % mužů a 26 % žen a prehypertenze u dalších 15 % mužů a 8 % žen. Zarážející je, že o své hypertenzi nevědělo 40 % mužů a 24 % žen se změřenými hodnotami TK již v pásmu hypertenze (3).

Podobně vyznívá i studie Czech post-MONICA, která však přináší také některá pozitivní zjištění. Prevalence hypertenze u žen mezi lety 1985 a 2016/17 poklesla z 47,1 % na 41,5 %, ale zůstala stejná u mužů: okolo 50 %. Pokles TK byl významný ve většině věkových kategorií s výjimkou nejmladších jedinců mezi 24–34 roky (4). Za tuto dobu se také zvýšilo povědomí o tom, že má jedinec hypertenzi, a zvýšilo se množství nemocných s hypertenzí, kterým byla předepsána antihypertenziva (u mužů z 21 % na 61 % a u žen z 39 % na 65 %) (4).

Mohlo by se tedy zdát, že v boji s hypertenzí na tom nejsme špatně. Bohužel dosahování cílových hodnot TK, které rozhodují o prognóze pacienta, stále není ideální. V registru EUROASPIRE V v primárně preventivní větvi užívalo antihypertenzní medikaci 75,4 % pacientů, z toho ale celých 53 % mělo TK vyšší než 140/90 mmHg (5). Ve studii EUROASPIRE IV u pacientů v sekundární prevenci (tj. po koronární angioplastice, aorto-koronárním by-passu nebo po prodělaném infarktu myokardu) nebyly cílové hodnoty TK dosahovány také u více než poloviny pacientů (6).

Velkou neznámou budou dopady pandemie covidu-19 na diagnostiku a kontrolu arteriální hypertenze. Je nesporné, že opakované lockdowny a obavy z nákazy vedly a dále povedou ke stagnaci či propadu ekonomiky. Spolu s poklesem výkonnosti ekonomiky dochází k rozšiřování chudoby. Psychosociální faktory jsou stejně významné jako ostatní etablované rizikové faktory (7) a navíc se zhoršující se ekonomickou situací jedince klesá compliance s léčbou a vůbec schopnost dodržovat předepsanou léčbu (8).

Lze očekávat, že zvládání dosud nedostatečně kontrolované pandemie hypertenze se v následujících letech nemusí dařit tak, jak bychom si přáli. Přitom každé snížení systolického krevního tlaku (STK) o 10 mmHg vede k poklesu celkové mortality o 13 %, snižuje relativní riziko velkých kardiovaskulárních příhod o 20 %, relativní riziko srdečního selhání o 28 % (9). Čím více snížíme TK, tím většího benefitu dosáhneme. Ale jen do určité míry. Nejnižší riziko je u pacientů dosahujících na léčbě STK mezi 120–140 mmHg. Snaha o snižování STK pod 120 mmHg naopak vede ke zvyšování mortality (10).

Proto bychom se u většiny pacientů měli snažit dosáhnout TK v ordinaci pod 140/90 mmHg a u těch, kteří léčbu dobře tolerují, i hodnoty okolo 130/80 mmHg do 3 měsíců od diagnózy. U jedinců mladších 65 let můžeme snižovat STK až k hodnotám okolo 120 mmHg, ale další snižování již indikováno není (11).

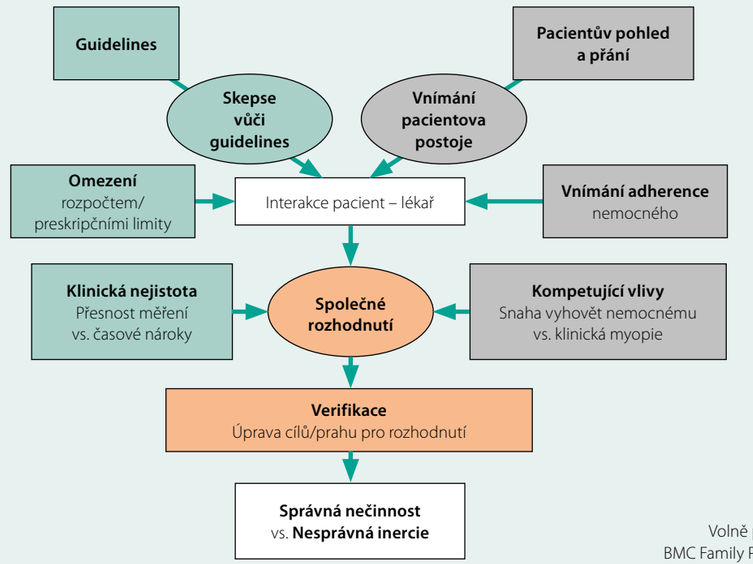
Základem léčby zůstávají režimová opatření, jejichž uplatnění se projeví nejen příznivým ovlivněním arteriální hypertenze, ale také ostatních rizikových faktorů a jsou zároveň prevencí onkologických onemocnění. Pravidelná pohybová aktivita u pacientů s hypertenzí snižuje TK dle způsobu zátěže: vytrvalostní aktivity snižují STK o 4,9–12,0 mmHg, diastolický TK (DKT) o 3,4–5,8 mmHg; odporový trénink („vytrvalostní posilování") snižuje STK o 1,7–5,7 mmHg a DKT o 1,1–5,2 mmHg; silový trénink (posilování s „velkými" zátěžemi) snižuje STK o 4,3–6,6 mmHg a DTK o 4,5–5,5 mmHg. U pacientů s prehypertenzí (TK mezi 130–139/85–89 mmHg) a normotenzních pacientů (TK < 130/84 mmHg) vede pohybová aktivita také k signifikantnímu poklesu TK, i když ne tak velkému jako u pacientů s hypertenzí (12).

Zatímco režimová opatření jsou důležitá a neměli bychom je vynechávat, u většiny hypertoniků se nevyhneme farmakoterapii, převážně s využitím dvou a více antihypertenziv (11). Bohužel léky, které pacient neužije, nemají šanci působit a k dosažení prospěchu z léčby je nutná dostatečná adherence k léčbě, která by měla být alespoň 80 % (11).

Přes možnosti, které dnes máme, kontrola hypertenze stále není optimální. Úspěšná léčba (kontrola) hypertenze byla zjištěna u 47 % léčených mužů a 66 % léčených žen (3). Přitom v kontrolovaných podmínkách je možno dosáhnout STK pod 140 mmHg u 90 % pacientů a DTK u více než 62 % (13).

Na dosahování cílových hodnot TK se podílí prvky jak na straně lékaře, tak na straně pacienta. Na straně lékaře se objevuje tzv. terapeutická inercie, neboli neochota měnit již nastavenou léčbu, v našem případě posilovat antihypertenzní medikaci. Příčin terapeutické inercie je vícero (viz obrázek 1). Na straně lékaře mohou vést k inercii relativně časté změny doporučených postupů, jejichž rozsah neustále narůstá, dále neochota měnit léčbu u asymptomatického pacienta. Ekonomické vlivy by v léčbě hypertenze neměly hrát zásadnější roli, protože z každé skupiny antihypertenziv je vždy možno nalézt léky, které jsou ekonomicky dosažitelné jak pro pacienta, tak pro rozpočet ordinace.

Obr. 1. *Komplexní schéma inercie v praxi (14)*

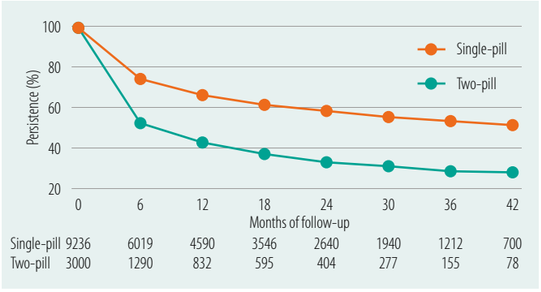


Volně podle: Lebeau et al. BMC Family Practice 2014; 15:130

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Vladimír Tuka, Ph.D., Vladimir.Tuka@vfn.cz
2. interní klinika – klinika kardiologie a angiologie VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(6): 368–371
Článek přijat redakcí: 28. 7. 2021
Článek přijat po recenzích: 6. 8. 2021

Obr. 2 *Fixní kombinace zlepšuje perzistenci na léčbě. Fixní kombinace oranžově vs. stejné léky ve stejných dávkách jako samostatné tablety (21)*



Na straně pacienta rozlišujeme perzistenci a adherenci k léčbě. Perzistence vyjadřuje délku trvání léčby od jejího zahájení k jejímu ukončení lékařem nebo pacientem. Adherence vyjadřuje míru, do jaké pacient předepsanou léčbu užívá. Vyjadřuje se jako podíl léků, které pacient skutečně užil za dané období, ku lékům, které mu byly v tomto období předepsány (15).

Hlavními důvody non-adherence je prosté neúmyslné zapomenutí užít tabletu v daný čas. U úmyslné non-adherence hraje významnou roli složitost dávkovacího schématu (užívání léků vícekrát denně) a množství užívaných tablet (s množstvím tablet klesá adherence) (15).

Otázkou je, co můžeme udělat pro to, abychom perzistenci i adherenci k léčbě zvýšili. Velmi důležité je vysvětlit důsledky dlouhodobě zvýšeného TK a důležitost kontroly hypertenze. Motivovat pacienta k dlouhodobému užívání léků na chorobu, která ho nebolí a nečiní mu žádné obtíže, může být stejně obtížné jako motivovat pacienta k dlouhodobému udržování režimových opatření (16).

Perzistenci i adherenci můžeme zvýšit použitím fixních kombinací antihypertenziv. Pacienti, kteří od začátku léčby dokázali užívat většinu předepsaných léků (více než 80 %), měli po roce téměř 60% perzistenci oproti 18% perzistenci u pacientů, kteří již od začátku užívali méně než 60 % předepsaných tablet (17). Současné doporučené postupy nabádají zahajovat léčbu fixní dvojkombinací antihypertenziv u většiny pacientů (zahrnující blokátory systému renin-angiotenzin v kombinaci buď s blokátorem kalciového kanálu, nebo s diuretikem) a při nedostatečné kontrole hypertenze přejít co nejrychleji na trojkombinaci, nejlépe fixní (zahrnující všechny tři výše uvedené třídy). V dalším kroku u rezistentní hypertenze, po vyloučení non-compliance s léčbou a vyloučením sekundární příčiny, přidáváme do terapie spironolakton. To znamená, že u pacientů můžeme mít kontrolovanou hypertenzi na jedné (max. dvou) tabletách (11). Ve fixních kombinacích by u pacientů bez komorbidit měly být obsaženy inhibitory ACE nebo inhibitory AT1 receptorů pro angiotenzin II, blokátory kalciových kanálů a thiazidová nebo thiazidům podobná diuretika (11). Z pohledu kardiovaskulární protekce se zdá, že před diuretiky by měly dostat v dvojkombinacích přednost blokátory kalciového kanálu, a to pro jejich metabolickou neutralitu (18). Ve druhém kroku se však bez diuretik již obejít nelze. Ukazuje se, že jednou z příčin neschopnosti korigovat TK k cílovým hodnotám je právě nezařazení diuretik do terapie. Česká doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze pak vyzdvihují výhody thiazidům podobných diuretik (indapamid, chlortalidon), která mají oproti běžně užívanému hydrochlorothiazidu větší antihypertenzní účinek i vliv na kardiovaskulární riziko (19). Ostatní lékové skupiny jsou v léčbě hypertenze indikovány v závislosti na komorbiditách (beta-blokátory u pacientů po recentním infarktu myokardu, u pacientů se sníženou systolickou funkcí levé komory (LK) s ejekční frakcí LK pod 40 %). Pro zahájení farmakoterapie fixní dvojkombinací hovoří fakt, že v porovnání s postupnou titrací antihypertenziv snižuje riziko kardiovaskulárních příhod o 55 % (20). Částečným vysvětlením může být fakt, že i při užití stejných látek se stejnými dávkami fixní kombinace dosahovala lepší perzistence (obrázek 2).

Paradoxně inercie k léčbě může být i výhodou fixních kombinací. Zahájíme-li léčbu fixní kombinací, je vyšší pravděpodobnost, že pacienti tuto léčbu budou dlouhodobě užívat (17).

Závěr

Hypertenze je ovlivnitelným rizikovým faktorem vzniku a progrese ASKVO. Její prevalence v populaci je vysoká a dosahování cílových hodnot stále není uspokojivé. Při dosahování cílových hodnot u pacientů s již diagnostikovanou hypertenzí nám často stojí v cestě terapeutická inercie lékaře na straně jedné. Na straně druhé pak nízká adherence pacientů k léčbě. Proto bychom měli jednat rychle a používat osvědčené postupy. Jedním z možných řešení je využívání fixních kombinací, které zvyšuje perzistenci i adherenci k léčbě a má prokazatelný vliv i na snížení incidence kardiovaskulárních příhod.

LITERATURA

1. Williams B et al. ESC CardioMed, in Epidemiology and pathophysiology of hypertension. 2020, Oxford University Press.
2. Yusuf S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 2004; 364(9438): 937–952.
3. Lustigová M, Čapková N. Prevalence rizikových faktorů srdečně-cévních onemocnění v Česku z pohledu demografických charakteristik – vybrané výsledky studie EHES. Demografie, 2017; 59(2): 162–170.
4. Cífková R et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985–2016/17. PLoS One, 2020; 15(5): p. e0232845.
5. Kotseva K et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. European Journal of Preventive Cardiology. 0(0): p. 2047487320908698.
6. Kotseva K et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. European Journal of Preventive Cardiology, 2020; 23(6): 636–648.
7. Anand SS et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. European Heart Journal, 2008; 29(7): 932–940.
8. Mnatzaganian G et al. Socioeconomic disparities in the management of coronary heart disease in 438 general practices in Australia. European Journal of Preventive Cardiology. 0(0): p. 2047487320912087.
9. Ettehad D et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet, 2016; 387(10022): 957–967.
10. Böhm M et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet, 2017; 389(10085): 2226–2237.
11. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal, 2018; 39(33): 3021–3104.
12. Hanssen H et al. Personalized exercise prescription in the prevention and treatment of arterial hypertension: a Consensus Document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the ESC Council on Hypertension. European Journal of Preventive Cardiology, 2021.
13. Kjeldsen SE et al. Physician (investigator) inertia in apparent treatment-resistant hypertension – Insights from large randomized clinical trials. Lennart Hansson Memorial Lecture. Blood Pressure, 2015; 24(1): 1–6.
14. Lebeau JP et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. BMC Fam Pract, 2014; 15: p. 130.
15. Souček M. Adherence a perzistence se zaměřením na léčbu hypertenzních pacientů. Vnitřní lékařství, 2013; 59(6): 482–485.
16. Tuka V jr, Tuka V. Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu? Vnitřní lékařství, 2020; 66(1): 60–61.
17. Vrijens B et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. Bmj, 2008; 336(7653): 1114–1117.
18. Jamerson K et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med, 2008; 359(23): 2417–2428.
19. Widimský J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitřní lékařství, 2018; 64(7): 771–796.
20. Gradman AH et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. Hypertension, 2013; 61(2): 309–318.
21. Simons LA. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience. Curr Med Res Opin. 2017 Oct; 33(10): 1783–1787.

Aktuální témata kardiovaskulární prevence

Nad otázkami „Proč Češi tráví v nemoci neúměrně mnoho let? Co za tím stojí a jak změnit tento negativní trend?“ diskutovali během 29. výročního sjezdu České kardiologické společnosti prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc., FESC, FCMA, a prof. MUDr. Jan Piťha, CSc. Přinášíme v hlavních bodech obsah jejich diskuze.

I přes pokroky medicíny v oblasti kardiovaskulárního (KV) zdraví tráví Češi mnoho let svého života s KV onemocněním. Českým ženám patřilo v roce 2016 z hlediska tohoto parametru druhé nejhorší místo v Evropě, českým mužům 6. nejhorší místo (Obr. 1) (1). Při střední délce života 81,9 roku tráví české ženy 20 let svého života s KV onemocněním, u mužů při střední délce života 76,1 roku představuje čas strávený s onemocněním 15 let. Spolu se stárnutím populace znamená tento fakt obrovské ekonomické náklady, zátěž pro zdravotní systém a snížení kvality života pacientů. Pojďme se na ilustračním příkladu pacienta zamyslet nad tím, proč je stav české populace z tohoto pohledu tak nepříznivý a jak lze tuto situaci změnit.

Jak by měl vypadat ideální zdravotní stav z hlediska kardiovaskulárního rizika?

Jako modelového pacienta pro ilustraci časného a dlouhodobého zvýšení KV rizika jsme zvolili 38letého muže. Jde o typického jedince dnešní doby se sedavým způsobem života, který každý den vypije průměrně 2 piva a vykouří 20 cigaret. Jeho BMI je 32,5 kg/m^2, krevní tlak 156/96 mm Hg, hladina LDL cholesterolu (LDL-C) 3,8 mmol/l, kyseliny močové 496 µmol/l a gamaglutamyltransferázy (GGT) 2,8 µkat/l.

Ideální situace by u tohoto muže znamenala: nekuřáctví, 30 minut přiměřené pohybové aktivity denně, BMI < 25 kg/m^2, obvod pasu < 102 cm (u žen < 88 cm), krevní tlak 130–140/80–90 mm Hg, glykemie nalačno < 5,6 mmol/l a hladina LDL-C < 1,4 mmol/l.

Opatření v době pandemie covidu-19 s sebou přinesla omezení pohybové aktivity a zvýšení tělesné hmotnosti u velké části populace spolu s vynecháváním preventivních prohlídek. Jedinců s ideálním profilem KV zdraví proto budeme nyní vídat méně a je třeba se připravit na nárůst počtu pacientů se zvýšeným KV rizikem.

Je u mladého pacienta na místě léčba hypertenze?

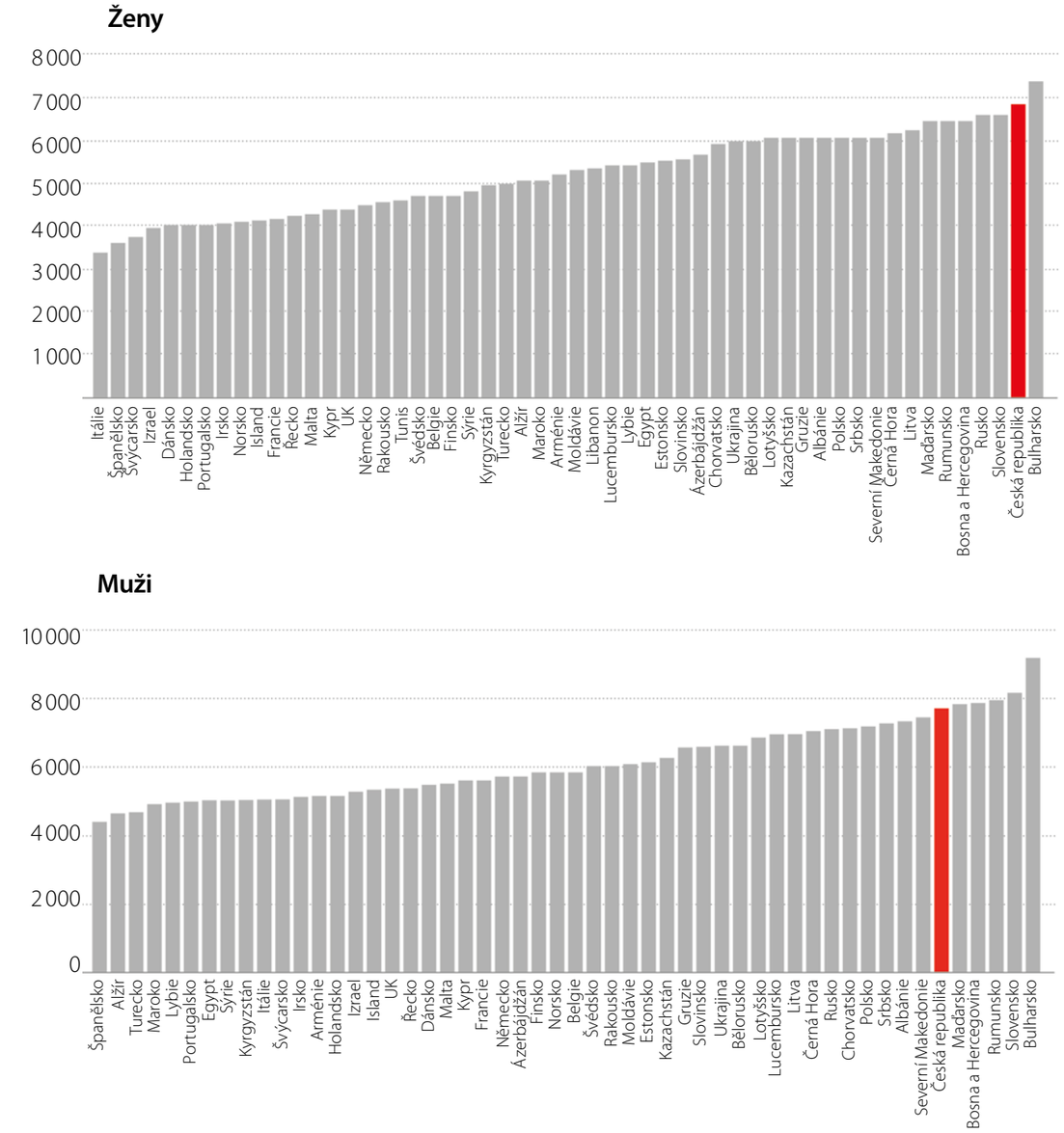
U popsaného pacienta jistě vyvstává otázka kompenzace krevního tlaku (TK). Metaanalýza 123 studií léčby hypertenze, které proběhly v letech 1966–2015 a zařadily 613 815 účastníků, prokázala významný pokles rizika výskytu velkých KV příhod, který odpovídá 20% snížení při poklesu TK o 10 mm Hg. Toto snížení TK bylo také spojeno s poklesem rizika vzniku ischemické choroby srdeční (ICHS), cévních mozkových příhod (CMP), srdečního selhání a celkové mortality (2). Proto je kompenzace hypertenze na místě již u našeho 38letého nemocného. Motivovat ho k léčbě hypertenze bude ale jistě nelehký úkol.

Je důležité si uvědomit, že snížení TK u osob s hypertenzí je spojeno se zachováním cévního zdraví. Vysoký krevní tlak nepříznivě působí na cévy po celou dobu svého trvání. Při výskytu hypertenze v mladším věku jsou cévy vystaveny mnohaletému nepříznivému vlivu vysokého krevního tlaku. Z tohoto pohledu jsou zajímavé výsledky projektu využívajícího data z UK Biobank (3) od 438 952 účastníků, kteří byli stratifikováni podle přítomnosti exomových variant spojených s hladinou LDL-C a s hodnotou systolického krevního tlaku (STK). Účastníci ve věku 40–80 let byli sledováni od roku 2006–2010 do roku 2018. Rozděleni byli do 4 skupin: s geneticky daným vysokým LDL-C (průměr 3,74 mmol/l) i TK (průměr 139,2 mm Hg), s geneticky daným vysokým LDL-C (průměr 3,78 mmol/l) a nízkým TK (průměr 136,3 mm Hg), s geneticky daným vysokým TK (průměr 139,2 mm Hg) a nízkým LDL-C (průměr 3,36 mmol/l) a s genetickou predispozicí k nízkému LDL-C (průměr 3,38 mmol/l) i TK (průměr 136,2 mm Hg). Ačkoliv rozdíly mezi hodnotami jednotlivých parametrů se zdají malé, dlouhodobá expozice nižšímu TK a nižší hladině LDL-C byla v porovnání se skupinou s geneticky danými vysokými hodnotami TK a LDL-C spojena s významným snížením rizika KV příhod o 39 %. Významné snížení KV rizika bylo pozorováno i u skupiny, která měla geneticky daný pouze nízký LDL-C (o 27 %), a také u skupiny, která měla geneticky daný pouze nízký STK (o 18 %). Snížení KV rizika spojené s celoživotně nižší hodnotou TK o 10 mm Hg a LDL-C o 1 mmol/l ukazuje Obr. 2: nižší TK znamená snížení KV rizika o 49 %, nižší LDL-C o 57 % a nižší TK i LDL-C o 78 % (3). Časnou kompenzací hypertenze u mladých pacientů tedy zabráníme mnohaletému nepříznivému působení tohoto KV rizikového faktoru.

Jak moc razantně je třeba TK snižovat?

Optimální hodnoty STK se pohybují mezi 120 a 140 mm Hg. Křivka závislosti KV rizika na hodnotě STK má tvar písmene U (4). Znamená to, že vyšší, ale i nižší hodnoty STK jsou spojeny s vyšším KV rizikem (KV mortalita, výskyt CMP, infarktu myokardu [IM], hospitalizace pro srdeční selhání). Víme tedy, že by krevní tlak neměl být snižován příliš razantně. Je ovšem třeba si uvědomit, že výsledky byly získány u populací pacientů obvykle starších 50 let, tedy nikoliv u mladších nemocných odpovídajících věkem našemu modelovému pacientovi. Observační

Obr. 1. *Roky strávené v nemoci z důvodu KV onemocnění (přepočteno na milion). Upraveno dle GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (1)*



studie, která hodnotila dopad kompenzace 5 KV rizikových faktorů u pacientů s diabetem 2. typu (glykemie, LDL-C, TK, kouření, albuminurie) na výskyt KV příhod, ukázala o 45 % vyšší riziko hospitalizace u pacientů, kteří neměli kompenzovaný žádný z těchto KV rizikových faktorů, ovšem v podskupině do 55 let věku bylo riziko hospitalizace vyšší 11násobně (5). Kompenzace TK a dalších KV rizikových faktorů již u pacientů mladšího věku by tedy mohla vést i ke snížení zátěže zdravotního systému. Nezapomínejme, že hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem KV mortality a 5. nejvýznamnějším rizikovým faktorem celkové mortality (6).

Je vhodné u mladšího pacienta s hypertenzí hodnotit změny cílových orgánů?

Hypertenze má samozřejmě nepříznivý dopad na strukturu stěny cév a myokardu. Stav cílových orgánů hypertenze je možné využít k motivaci pacientů. Aterosklerotické změny nelze podceňovat ani v mladším věku. Studie, která hodnotila stav koronárních tepen 262 zdravých kadavernózních dárců orgánů, ukázala výskyt aterosklerotických plátů u 17 % jedinců do 20 let, 37 % jedinců ve věku 20–29 let, 60 % jedinců ve věku 30–39 let, 71 % jedinců ve věku 40–49 let a 85 % jedinců starších 50 let (7).

Hlavní body
■ Češi tráví průměrně velkou část života s KV onemocněním.
■ Vzhledem k opatřením během pandemie covidu-19 je třeba se připravit na nárůst počtu pacientů se zvýšeným KV rizikem.
■ Kompenzace hypertenze je na místě i u mladších pacientů, u nichž lze využít mnohaleté příznivé působení nízkého krevního tlaku (STK 120–140 mm Hg) na zdraví cév.
■ U mladších pacientů s dyslipidemií je třeba využít i dlouhodobého přínosu snížení hladiny LDL-C.
■ Ultrasonografické zobrazení aterosklerotického plátu v a. carotis nebo zjištěnou zvýšenou tuhost cév dle PWV je možné využít k motivaci pacienta k léčbě.
■ Ignorování primární KV prevence vede u jedinců s hypertenzí a dyslipidemií k poškození cílových orgánů a důsledkem je časný výskyt aterosklerotických příhod ještě v produktivním věku a značná část života strávená v nemoci.
■ Cílem sekundární KV prevence je snížení rizika výskytu dalších aterosklerotických příhod důslednou kompenzací rizikových faktorů.
■ Pro dosažení účinku léčby je rozhodující adherence. Pro její zvýšení je třeba volit léčbu s ohledem na lékové interakce, doplatek a nežádoucí účinky, a to v jednoduchém dávkovacím schématu s využitím fixních kombinací.
■ Řešením, které nabízí zkrácení doby v nemoci, a tedy i zachování pracovní schopnosti a kvality života, je včasné zahájení preventivní KV léčby se současnou kompenzací všech rizikových faktorů. I malá příznivá změna, která působí dostatečně dlouho, znamená velké snížení KV rizika.

Dnes již mezinárodní doporučení nezahrnují měření tloušťky intima/media karotických tepen. Přesto ultrasonografie karotid, která ukáže přítomnost aterosklerotických plátů nebo zesílení tloušťky intima/media nad 1 mm, svědčí pro strukturální změnu stěny tepen. Těmto změnám předchází endoteliální dysfunkce. I ta je klinicky měřitelná. Jde o pletysmografické měření průtokem mediované vazodilatace, jejíž opoždění nebo oslabení může svědčit o poškození cév. Vyšetření je ale časově a metodologicky náročné a v běžné praxi se nevyužívá.

Měli bychom řešit hladinu LDL cholesterolu u mladšího pacienta?

U pacienta z modelové kazuistiky můžeme také velmi dobře využít snížení hladiny LDL-C v primární KV prevenci. Řada studií prokázala, že intenzivní hypolipidemická léčba může vést nejen ke zpomalení progrese aterosklerózy, ale dokonce k její regresi (8, 9). Podle studií REVERSAL, CAMELOT, ASTEROOD a ACZIVATE je možné dosáhnout snížení objemu aterosklerotických plátů při snížení hladiny LDL-C < 1,7 mmol/l (9). To je hodnota, která je u pacienta z naší kazuistiky dosažitelná nejspíše pouhým podáváním statinu v monoterapii. Regrese aterosklerózy koronárních tepen je přitom proces, který významně snižuje riziko úmrtí.

Je známo, že nepříznivý vliv KV rizikových faktorů se vzájemně nesčítá, ale násobí. Proto i kompenzací více KV rizikových faktorů dosáhneme násobného přínosu. Je doloženo, že dlouhodobé snížení hladiny LDL-C o 10 % a STK o 10 % vede během 10 let ke snížení KV rizika o 45 % (10). Dlouhodobého příznivého vlivu lze dosáhnout časnou kompenzací všech KV rizikových faktorů. U našeho modelového pacienta tedy včas zahájenou souběžnou léčbou hypertenze a dyslipidemie.

Jak reaguje pacient na doporučenou preventivní léčbu?

Pacientovi z naší kazuistiky určitě doporučíme zvýšení pohybové aktivity, zanechání kouření a léčbu hypertenze a dyslipidemie. Pacient slíbí, že přestane kouřit a zredukuje tělesnou hmotnost, ale farmakoterapii zatím odmítá.

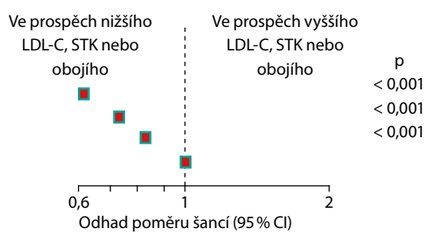
Na další kontrolu přichází po 7 letech ve věku 45 let. Stále je asymptomatický, ovšem nadále denně kouří 20 cigaret, konzumuje 2–3 piva a nevěnuje se žádné pohybové aktivitě. Jeho BMI dosáhl hodnoty 36 kg/m^2, TK 184/100 mm Hg, LDL-C 3,7 mmol/l, kyselina močová 680 µmol/l a GGT 3,1 µkat/l.

U takovýchto pacientů, se kterými se v praxi běžně setkáváme, dochází jednoznačně k cévním změnám. Kromě již zmíněné endoteliální dysfunkce a ztluštění vrstvy intima/media se rozvíjí tuhnutí stěny tepen, které lze dobře prokázat vyšetřením rychlosti šíření pulzní vlny (PWV). Jde o diagnostickou metodu zařazenou do mezinárodních doporučení pro léčbu hypertenze. Tato metoda přináší důležitou informaci o funkční změně cév ještě před rozvojem morfologické obliterující léze. Vysoké hodnoty ukazují zvýšenou tuhost cév, i když naměřená hodnota je ovlivněna výší krevního tlaku. Studie zahrnující přes 16 000 pacientů ukázala, že zvýšení PWV o 1 SD je spojeno s významným zvýšením rizika KV onemocnění, které je vyšší v mladším věku – konkrétně u pacientů do 50 let o 83 % (11). Vyšetření PWV je v běžné klinické praxi jistě dostupnější než hodnocení endoteliální dysfunkce, i když standardizace zatím není jednoznačná.

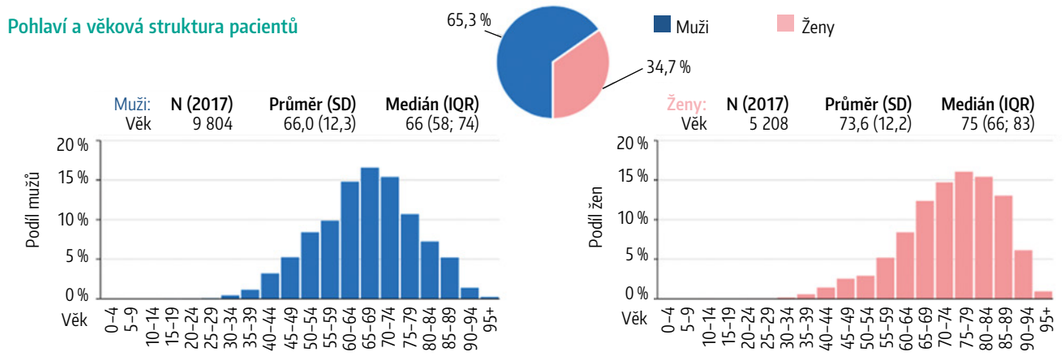
Zvýšená tuhost cév odpovídá časnému stárnutí tepen označovanému dnes jako EVA (early vascular ageing). Opakem je tzv. SUPERNOVA, tj. stav, kdy cévy stárnou pomaleji, než je průměr. Nůžky křivek tuhosti cév při EVA, při průměrné rychlosti stárnutí tepen a při SUPERNOVĚ se rozevírají již od dětského věku. Na snížení tuhosti tepen cílí léčba hypertenze. Podávání antihypertenziv je spojeno s významným poklesem PWV, přičemž nejvýraznější efekt byl prokázán u ACEI (12). S tuhostí tepen úzce souvisí centrální aortální tlak. Studie CAFE (podstudie ASCOT) ukázala, že při dvojkombinaci antihypertenziv atenolol + thiazidové diuretikum je dosaženo stejného snížení TK měřeného na paži jako při podávání dvojkombinace amlodipin + perindopril, ovšem pokles centrálního aortálního tlaku je významně větší při léčbě BKK + ACEI (13). Rovněž metaanalýza studií se statiny ukázala jejich významný příznivý vliv na snížení PWV (14).

Obr. 2. *Snížení KV rizika při celoživotně nízké hodnotě STK anebo hladině LDL-C (3)*

	Počet účastníků	Počet příhod	Rozdíl v LDL-C (mg/dl)	Rozdíl v STK (mm Hg)	Poměr šancí (95 % CI)
Nižší LDL-C a nižší STK	105 528	4 832	-13,9	-0,3	0,61 (0,59–0,64)
Nižší LDL-C	109 027	5 784	-14,7	-0,1	0,73 (0,70–0,75)
Nižší STK	111 097	6 515	1,6	-2,9	0,82 (0,80–0,85)
Vyšší LDL-C i STK	113 300	7 849			



Obr. 3. *Demografický profil pacientů hospitalizovaných v ČR pro akutní IM v roce 2017 (dle NRHZS rok 2017)*



Farmakologická intervence je u pacienta z naší kazuistiky určitě na místě. Ultrasonografické vyšetření karotických tepen u něj potvrdilo přítomnost aterosklerózy a vysoká hodnota PWV (karoticko-femorální PWV > 10 m/s) svědčí pro mnohočetné postižení tepenného řečiště.

Lze ovlivnit hypertenzí zprostředkované poškození orgánů?

Léčba antihypertenzivy dokáže určitě minimálně stabilizovat aterosklerotické postižení. Perindopril ve studii PRERSPECTIVE (podstudie EUROPA) dosáhl regrese nekalcifikovaných koronárních plátů v porovnání s placebem, což může být dáno nejen poklesem krevního tlaku, ale zřejmě i pleiotropními účinky tohoto ACEI (15).

Echokardiografie pacienta z naší kazuistiky ukázala hypertrofii levé komory (LVMi 65 g/m^2), dilataci levé síně a ejekční frakci 67 %. Pomocí antihypertenzní farmakoterapie je rovněž možné dosáhnout regrese hypertrofie levé komory. Metaanalýza 72 studií zahrnujících 2 925 nemocných se srovnatelným snížením TK ukázala, že inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), ale také vazodilatace navozená blokátory kalciových kanálů (BKK), vede v porovnání s β-blokátory (BB) k významnému snížení LVMi (16).

Hypertenzí zprostředkované poškození orgánů (HMOD) zahrnuje u asymptomatických pacientů zvýšení tepenné tuhosti, hypertrofii levé komory, ale také poškození funkce ledvin (mikroalbuminurie, pokles eGFR) a retinopatii.

Podle platných doporučení (17) je třeba farmakologicky ihned zasáhnout při hodnotě krevního tlaku >160/110 mm Hg. Cílem je kompenzace TK do 3 měsíců. U pacientů s TK 140–159/90–99 mm Hg je doporučeno zahájit farmakoterapii v případě vysokého KV rizika a přítomnosti HMOD.

Jak se staví pacient k doporučené léčbě?

U vysoce rizikového 45letého pacienta z naší modelové kazuistiky, který má vysoký BMI, kouří, pravidelně konzumuje alkohol, má hypertenzi, hypercholesterolemii, metabolický syndrom, prokázanou zvýšenou tuhost cév, hypertrofii levé komory a aterosklerózu karotických tepen, je zcela jistě indikována léčba hypertenze, léčba dyslipidemie, intervence zaměřená na zanechání kouření a na zvýšení pohybové aktivity. Adherence pacientů k preventivní KV léčbě bývá ale velmi nízká. Náš pacient opět slíbil, že přestane kouřit a že zhubne, nechal si předepsat ACEI a BKK, užívání statinu ale odmítl (protože se dočetl o jejich jedovatosti).

Kouření se mu podařilo omezit, ale po 6 měsících se nedostavil pro obnovení preskripce antihypertenziv. V následujících letech se u něj objevil dnavý záchvat a byl mu předepsán allopurinol.

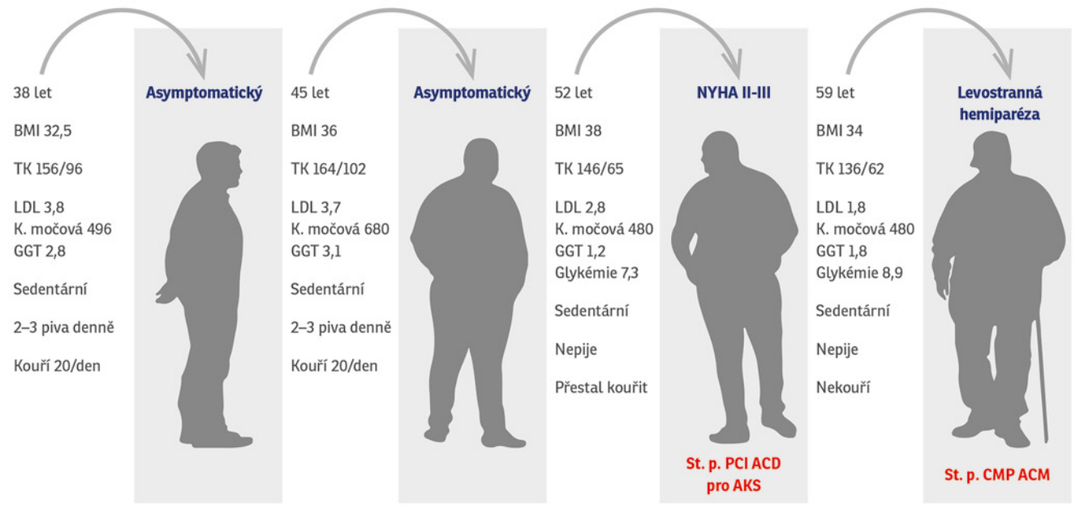
Na další kontrolu se dostavil po 7 letech, ve věku 52 let po angioplastice pro akutní koronární syndrom. Pacient již měl dušnost třídy NYHA II–III. Pohybové aktivitě se stále nevěnoval a jeho BMI stouplo na 38 kg/m^2. Přestal kouřit a pít alkohol a užíval antihypertenziva a allopurinol. TK měl 146/65 mm Hg, LDL-C 3,8 mmol/l, hladinu kyseliny močové 480 µmol/l, GGT 1,2 µkat/l a glykemii 7,3 mmol/l.

Jedná se tedy již o pacienta v sekundární KV prevenci. Takto časný IM není vzácná příhoda. Podle českých dat z roku 2017 prodělá 50 % pacientů s IM první příhodu před 65. rokem a rovněž u velké části žen dojde k IM ještě v produktivní věku (Obr. 3). To je důvodem, proč česká populace tráví 15–20 let svého života v nemoci, se sníženou kvalitou života. I když mortalita na KV choroby klesá, ICHS je stále hlavní příčinou smrti české populace.

Jak snížit mortalitu pacientů v sekundární KV prevenci?

Po IM dochází v lidském organismu ke kompenzačním mechanismům, jako je vyplavení kmenových buněk z kostní dřeně. Ty se ukládají na místech poškození tepen v celé cirkulaci, kde mají silné prozánětlivé účinky a mohou vést k destabilizaci ateromových plátů (18). Pacienti po IM s aterosklerotickým onemocněním postihujícím i další tepny (karotické, tepny dolních končetin) nejsou ohroženi jen dalším IM, ale také CMP a ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) (19).

Obr. 4. *Non-adherentní pacient s časně a dlouhodobě zvýšeným KV rizikem*



Pacient po IM bude mít jistě předepsanou duální protidestičkovou léčbu, ACEI, statin a podle ejekční frakce také BB. Jde o nemocného, který je kromě dalších aterosklerotických příhod ohrožen rozvojem srdečního selhání a poruchami rytmu. Jeho komplexní léčba znamená nemalou zátěž pro zdravotní systém i jeho rozpočet. U pacienta z naší kazuistiky byla po úspěšné akutní léčbě IM echokardiograficky prokázána porucha kinetiky srdeční stěny inferolaterálně.

Řada léků s příznivým vlivem na odvrácení remodelace myokardu prokázala také snížení mortality. Patří mezi ně i perindopril, který u pacientů po nedávno prodělaném IM se zachovanou ejekční frakcí (> 40 %) během 1 roku léčby ve studii PREAMI významně snížil celkovou mortalitu a odvrátil remodelaci myokardu (12). Prokázán byl také jeho synergický účinek s BB, kdy kombinace perindopril + BB v porovnání s perindoprilem + placebem významně snížila výskyt složeného sledovaného parametru zahrnujícího celkovou mortalitu, KV mortalitu, hospitalizace pro srdeční selhání a výskyt fatálního i nefatálního IM (21).

Proč jsou doporučeny tak nízké cílové hladiny LDL cholesterolu?

Intenzita snižování hladiny LDL-C vychází z KV rizika. U nízkého KV rizika je doporučená hodnota <3 mmol/l. Důležité je nezapomínat na potřebu snižování LDL cholesterolu již u mladších pacientů se středním KV rizikem (SCORE ≥ 1 a < 5 %), kde je cílová hodnota podle aktuálních doporučení < 2,6 mmol/l (22). A samozřejmě pacienti s vysokým (SCORE ≥ 5 a < 10 %) a s velmi vysokým KV rizikem (SCORE ≥ 10 %), kam spadají všichni nemocní v sekundární prevenci, nesmějí odcházet z ambulance bez agresivní hypolipidemické léčby. Cílové hodnoty LDL-C jsou u nich < 1,8 mmol/l, resp. < 1,4 mmol/l a snížení hladiny nejméně o 50 %. Pro pacienty s aterosklerotickým KV onemocněním a s druhou KV příhodou v průběhu 2 let při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu je doporučená cílová hladina LDL-C < 1,0 mmol/l. Moderní hypolipidemická léčba takové cílové hodnoty umožňuje a dosud nebyl zjištěn žádný nepříznivý dopad takto nízkých hladin LDL-C.

Podle posledních poznatků je ale mnohem výhodnější začít méně agresivní hypolipidemickou léčbou již v nižším věku u pacientů se středním KV rizikem, u nichž lze využít dlouhodobého příznivého působení nízkých hladin LDL-C.

Jak zvýšit adherenci pacientů k léčbě

Bohužel většina pacientů v sekundární KV prevenci nedosahuje cílových hodnot TK ani LDL-C. Podle dat z registru EUROASPIRE V z let 2016–2017 (23) nedosáhne 71 % pacientů léčených pro hypertenzi nebo dyslipidemii TK < 130/80 a LDL-C < 1,8 mmol/l.

Pacient z naší kazuistiky tak může dospět v 59 letech do stavu nejen po IM, ale i po CMP s levostrannou hemiparézou, ztrátou pracovní schopnosti a výrazným snížením kvality života ještě v produktivním věku (Obr. 4). Nevyužití možnosti časné a dlouhodobé kompenzace KV rizikových faktorů tak u mnoha pacientů vede k nepříznivým výsledkům i při pozdějším dosažení cílových hodnot TK a LDL-C a zvyšuje počet let života strávených v nemoci.

Studie, která hodnotila adherenci k léčbě statinů podle poklesu hladiny LDL-C (24), ukázala největší snížení KV rizika u pacientů s agresivní hypolipidemickou terapií, ovšem adherence k předepsané střední nebo nízké dávce statinů snížila KV riziko více než předepsaná vysoká dávka při non-adherenci. V ambulanci je možné vytipovat pacienty se zvýšeným rizikem non-adherence a upravit strategii léčby tak, aby se toto riziko minimalizovalo. Rizikové faktory non-adherence zahrnují:

- velice mladý věk či vysoký věk,
- aktivní kouření,
- vysokotučnou stravu,
- nedostatek pohybu,
- nově nasazený lék,
- nového pacienta,
- žádnou další léčbu,
- příliš mnoho dalších léků,
- nežádoucí účinky léku,
- finanční náklady,
- mediální zprávy negativního vyznění o dané terapii.

Především takovýmto pacientům by měl lékař vždy vysvětlit, co chceme podáváním léku docílit, a srozumitelnou formou mu sdělit, proč je třeba začít s farmakoterapií a úpravou životní stylu nyní a ne až později. Léky by měly být vhodně zvoleny s ohledem na lékové interakce, doplatek a případné nežádoucí účinky. Nutná je proto znalost interakcí a nežádoucích účinků a jejich vysvětlení pacientovi. Velkým přínosem z hlediska adherence je zjednodušení způsobu užívání léků, zejména co nejnižší počet užívaných tablet a co nejjednodušší schéma užívání. V tom mohou pomoci nové formy léků a fixní kombinace účinných látek v jedné tabletě.

Závěr

Máme k dispozici řadu prostředků, pomocí nichž jsme schopni snížit KV riziko pacientů, pokud je budeme využívat. V nejbližší době nás v důsledku opatření během pandemie covidu-19 pravděpodobně čeká „pandemie" zvýšení KV rizika z důvodu zanedbání primární i sekundární prevence. Úkolem lékařů bude přesvědčit pacienty o přínosu preventivní KV léčby a zvolit farmakoterapii v jednoduchém dávkovacím schématu s minimálním počtem předepsaných tablet. K edukaci pacienta lze využít i výsledky některých vyšetřovacích metod, jako je ultrasonografie karotických tepen znázorňující aterosklerotické pláty nebo vyšetření tuhosti tepen. V rámci edukace lze využít také cévní věk, kdy informace o stáří vlastních cév, které značně převyšuje jeho kalendářní věk, může být pro pacienta motivací k dodržování terapeutických opatření. Pacienty je třeba přesvědčit, že zodpovědnost za své zdraví mají ve vlastních rukou a že je třeba snažit se o zdravější životní styl a dodržování preventivní farmakoterapie. Změny mohou být relativně malé, pokud se uplatní včas, protože pak lze těžit z jejich dlouhodobého příznivého působení. I včas nasazená jednoduchá farmakoterapie hypertenze a dyslipidemie vede dlouhodobě k zachování cévního zdraví.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018 Nov 10; 3 92(10159): 1789–1858.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016 Mar 5; 387(10022): 957–967.
3. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al. Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. JAMA. 2019 Oct 8; 322(14): 1381–1391.
4. Böhm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. Lancet. 2017 Jun 3; 389(10085): 2226–2237.
5. Rawshani A, Rawshani A, Franzén et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018; 379(7): 633–644.
6. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 7; 395(10226): 795–808.
7. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001; 103(22): 2705–2710.
8. Ahmadi A, Narula J. Primary and Secondary Prevention, or Subclinical and Clinical Atherosclerosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017 Apr;10(4):447–450.
9. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA. 2007 Feb 7;297(5):499–508.
10. Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. Eur Heart J. 2004 Mar; 25(6): 484–491.
11. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol. 2014 Feb 25; 63(7): 636–646.
12. Ong KT, Delerme S, Pannier B et al. investigators. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. J Hypertens. 2011 Jun; 29(6): 1034–1042.
13. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006 Mar 7; 113(9): 1213–1225.
14. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. Int J Cardiol. 2017 Jan 15; 227: 338–341.
15. Bruining N, de Winter S, Roelandt JR et al. EUROPA/PERSPECTIVE Investigators. Coronary calcium significantly affects quantitative analysis of coronary ultrasound: importance for atherosclerosis progression/regression studies. Coron Artery Dis. 2009 Sep; 20(6): 409–414.
16. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Am J Med. 2003 Jul; 115(1): 41–46.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1; 39(33): 3021–3104.
18. Dutta P, Courties G, Wei Y et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. Nature. 2012 Jul 19; 487(7407): 325–329.
19. Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, Jones WS. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape. Circ Cardiovasc Interv. 2019 Dec; 12(12): e007385.
20. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Arch Intern Med. 2006 Mar 27; 166(6): 659–666.
21. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ et al. Perindopril and β-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J. 2015 Dec; 170(6): 1092–1098.
22. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1; 41(1): 111–188.
23. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. EUROASPIRE Investigators*. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019 May; 26(8): 824–835.
24. Khunti K, Danese MD, Kutikova L et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. JAMA Netw Open. 2018 Dec 7; 1(8): e185554.

Vnitřní lékařství Ročník 67, 2021, číslo 6

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, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

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

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

Grafická úprava a sazba:
DTP SOLEN, Lucie Šilberská

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

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena pouze s přímým souhlasem redakce. Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit či stylisticky upravovat. Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:
Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2021 je 1040 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:
Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2021 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrosso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:
EMBASE, Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Čechoslovaca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex

EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

Zkrácená informace o přípravku EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:
Složení*: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahují 10 mg atorvastatine (ator)/5 mg perindopril arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace***: Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání***: Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir nebo letermovir v profylaxi infekce cytomegalovirem**, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. Použití přípravku Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir souběžně podávaný s cyklosporinem**. *Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:* Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. *Pacienti s poruchou funkce jater:* Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. *Pediatrická populace:* Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace***: Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současné užívání s antivirotiky glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce*), současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, Euvascor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz bod Zvláštní upozornění* a Interakce*), mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění***: **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. Vliv na kosterní svalstvo: Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (> 5 × ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK (> 10 × ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky: Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, letermovir**, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM). Intersticiální plicní onemocnění: Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. Diabetes mellitus: U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. Hypotenze: monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie: Přípravek se má podávat s opatrností. Transplantace ledvin: Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. Renovaskulární hypertenze: Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. Porucha funkce ledvin: Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. U pacientů na hemodialýze: U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. Hypersenzitivita/angioedém: Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptinů**. Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL): Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace: Byly zaznamenány během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlých), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie: Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). Rasa: Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Kašel: neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. Operace/anestezie: Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. Hyperkalemie: Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin**. Kombinace s lithiem: Nedoporučuje se. Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS): Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Primární hyperaldosteronismus: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharaso-isomaltasy by přípravek Euvascor neměli užívat. Hladina sodíku: bez sodíku. **Interakce***: Kontraindikace: Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělní léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. Nedoporučované kombinace: Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruit nebo grapefruitová šťáva. Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost: Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). Kombinace vyžadující určitou opatrnost: Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení***: Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita*** **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje***: U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky***: Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nausea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spasmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi. Méně časté: Eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šije, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nález leukocytů v moči, pád. Vzácné: Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholestáza, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalu, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. Velmi vzácné: Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stavy zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom, akutní renální selhání, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu. Není známo: Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu, Raynaudův fenomén. **Předávkování***. **Farmakologické vlastnosti***: Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier,** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. Datum poslední revize textu: 11. 6. 2021. **Výdej:** Před předepsáním přípravků si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni. Další informace na adrese: Servier, s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku
** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku

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

EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

POLOVIČNÍ OCHRANA NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU

SERVIER

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

E-6

2021

ROČNÍK 67

E-VERZE DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

24-hodinová mortalita seniorov akútne hospitalizovaných pre internistické ochorenie

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Syndrom post-intenzivní péče

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Šokový stav a další komplikace po uštknutí jedovatým hadem

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Za doc. MUDr. Janem Malým, CSc.

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

SIS SLOVENSKÁ INTERNISTICKÁ SPOLOČNOSŤ

ČESKÁ LÉKAŘSKÁ SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

24-hodinová mortalita seniorov akútne hospitalizovaných pre internistické ochorenie
24-hours mortality in seniors hospitalised with medical conditions
Martin Dúbrava, Soňa Kiňová, Jarmila Jánošiová - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Syndrom post-intenzivní péče
Post-intensive care syndrome
Otakar Pšenička, Jarmila Křížová - - - E8

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Šokový stav a další komplikace po uštknutí jedovatým hadem
Schock and other complications after being bitten by a poisonous snake
Lenka Foltýnová Caisová, Vladimíra Caisová - - - E13

ZE SPOLEČNOSTI / LATEST FROM THE SOCIETY

Za doc. MUDr. Janem Malým, CSc.
Reflecting on the death of Assoc. Prof. Jan Malý, MD, CSc.
František Saudek - - - E17

24-hodinová mortalita seniorov akútne hospitalizovaných pre internistické ochorenie

Martin Dúbrava[1], Soňa Kiňová[2], Jarmila Jánošiová[1]
[1]I. klinika geriatrie LF UK a UN Bratislava
[2]I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Cieľ: Mortalita je najtvrdší výstup charakterizujúci závažnosť ochorení a výsledok zdravotnej starostlivosti. Je spájaná najmä so staršími pacientmi. Informácie o 24-hodinovej nemocničnej mortalite (M24) u seniorov hospitalizovaných na nechirurgických pracoviskách sú limitované.
Pacienti a metódy: V retrospektívnej observačnej štúdii sme skúmali M24 u 65-ročných a starších pacientov, ktorých hospitalizácia na geriatrickej klinike (geriatria) bola ukončená v rokoch 2016–2018. Určovanie chorôb, ktoré primárne spôsobili M24 a ich taxonomizáciu nezávisle vykonali autori z geriatrie a internistka z iného pracoviska.
Výsledky: Potvrdili sme, že M24 sú pomerne časté (2,3 % zo všetkých hospitalizovaných). Ich incidencia od veku 65–69 rokov po vek 90 a viac rokov vzrastá 2,4-násobne (z 1,4 na 3,3 %). Priemerný vek M24 zosnulých (n = 101) bol 80,8 rokov a nelíšil sa od veku zosnulých po 24. hodine hospitalizácie. Väčšina M24 (58,4 %) nastáva už v prvých 12 hodinách od prijatia pacienta. Ochorenia primárne vedúce k M24 boli početné (n = 25), dominovali kardiovaskulárne patológie (39,6 %), tesne nasledované infekčnými ochoreniami (33,7 %). Terapeuticky nezvratné pokročilé chronické ochorenia boli príčinou M24 až v 15,8 %. Medzi príčinami M24 bolo viac akútnych ochorení terapeuticky nezvratne dekompenzujúcich preexistujúce ochorenia (43,6 %) ako akútnych ochorení nezlučiteľných so životom (33,7 %).

Kľúčové slová: geriatria, mortalita, 24 hodín.

24-hours mortality in seniors hospitalised with medical conditions

Aim: Mortality is the hardest outcome characterising the severity of diseases and the result of the health care. It is connected mainly with elderly patients (pts.). Information on 24-hours hospital mortality (M24) in seniors admitted to nonsurgical departments is scarce.
Patients and methods: In a retrospective observational study, we investigated M24 in pts. of 65 years of age and older, who were discharged from an university geriatric department in years 2016–2018. The identification of diseases which primarily led to M24 and their classification was independently performed by authors from geriatric and internal medicine departments.
Results: We proved that M24 is rather frequent (2.3 % out of all hospitalised pts.). There was a 2.4-fold M24 incidence increase from the age 65–69 years up to ≥ 90 years (from 1.4 to 3.3 %). The average age of deceased M24 pts. (n = 101) was 80.8 years and was not different from the age of those who deceased later. The majority of M24 (58.4 %) occurred during the first 12 hours after the admission to the hospital. There were many diseases (n = 25) that primarily led to M24 with dominating cardiovascular pathologies (39.6 %), followed closely by infective diseases (33.7 %). Therapeutically irreversible advanced chronic diseases led to M24 in 15.8 %. There was a higher frequency of acute diseases therapeutically irreversibly decompensating pre-existing diseases (43.6 %) than that of acute diseases incompatible with survival (33.7 %).

Key words: geriatrics, mortality, 24-hours.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Martin Dúbrava, CSc., martin.dubrava@uniba.uniba.sk
1. klinika geriatrie UN a LF UK, Limbová 5, 833 05 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e6): e3–e7
Článek přijat redakcí: 26. 3. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 13. 7. 2021

Tab. 1. *Choroby primárne vedúce k 24-hodinovej mortalite*

	Choroba	n	%
1.	Akútny infarkt myokardu	18	17,8
2.	Bronchopneumónia	15	14,9
3.	Sepsa (nešpecifikovaná)	13	12,9
4.	Srdcové zlyhanie	12	11,9
5.	Náhla srdcová smrť	7	6,9
6.	Akútne renálne zlyhanie	5	5,0
7.	Krvácanie	5	5,0
8.	Náhla cievna mozgová príhoda	3	3,0
9.	Tracheobronchitída	3	3,0
10.	Karcinóm	2	2,0
11.	Cirhóza pečene	2	2,0
12.	Embólia do pľúcnice	2	2,0
13.	Hnačka	2	2,0
14.	Astma bronchiálna	1	1,0
15.	Anémia	1	1,0
16.	Aspirácia	1	1,0
17.	Dehydratácia	1	1,0
18.	Ileus	1	1,0
19.	Infekcia (nešpecifikovaná)	1	1,0
20.	Komorová tachykardia	1	1,0
21.	Multiorgánové zlyhanie	1	1,0
22.	Pankreatitída akútna	1	1,0
23.	Tubulointersticiálna akútna nefritída	1	1,0
24.	Respiračné zlyhanie	1	1,0
25.	Urosepsa	1	1,0
	Spolu	101	100,0

Východiská

Mortalita je „najtvrdší" výstup charakterizujúci závažnosť ochorení a výsledok diagnostického a liečebného úsilia zdravotníkov. Hodnotíme ju v rôznych časových oknách – môže byť včasná, nemocničná, jedno – a viacročná atď. Do skupiny včasných mortalít patrí aj 24-hodinová nemocničná mortalita (M24). Je spojená s veľkými nákladmi (tie sa koncentrujú do včasných fáz hospitalizácie), intenzívnymi emóciami pozostalých i personálu a patrí medzi možné indikátory kvality poskytovanej zdravotnej starostlivosti (ZS) (1). Úmrtnosť dospelých sa vo všeobecnosti zvyšuje s vekom. Napriek tomu sú informácie charakterizujúce M24 u seniorov hospitalizovaných na nechirurgických pracoviskách limitované.

Pacienti a metódy

V retrospektívnej observačnej štúdii sme skúmali úmrtnosť u 65-ročných a starších pacientov, ktorých hospitalizácia na I. klinike geriatrie LFUK a UN Bratislava (geriatria) bola ukončená v rokoch 2016–2018 (n = 4 361). Na klinike sú hospitalizovaní 65-roční a starší pacienti s dominujúcimi akútnymi internistickými ochoreniami. V sledovanom období zomrelo 648 pacientov priemerného veku 81,4 roka (65–99 rokov), z ktorých bolo 54,9 % žien. Primárnym cieľom štúdie bolo stanoviť frekvenciu úmrtí, ktoré boli konštatované do 24 hodín od prijatia, a to celkovo, s ohľadom na rod, domicil (doma alebo v zariadení dlhodobej starostlivosti žijúci senior) a v päťročných vekových kohortách počnúc 65-tym rokom života. V rámci sekundárneho cieľa štúdie sme analyzovali, ktoré choroby primárne viedli k M24, tie sme potom zaklasifikovali do nasledovných skupín: 1. oneskorená hospitalizácia (odôvodnený predpoklad, že pri včasnejšej hospitalizácii by bolo možné zvrátiť fatálny priebeh ochorenia), 2. akútne ochorenie nezlučiteľné so životom, 3. akútne ochorenie terapeuticky nezvratne dekompenzujúce preexistujúce ochorenie / ochorenia, 4. terapeuticky nezvratné pokročilé chronické ochorenie / ochorenia, 5. chyba pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti, 6. neklasifikovateľné. Pri klasifikácii príčin úmrtia bolo snahou určiť ich čo najpresnejšie, ak pacient zomrel napr. na respiračné zlyhanie vyvolané bronchiálnou astmou, medzi príčiny M24 bola zarátaná bronchiálna astma, ak nebolo zrejmé, čo respiračné zlyhanie spôsobilo, zarátané bolo respiračné zlyhanie. Určovanie chorôb, ktoré primárne spôsobili M24 a ich taxonomizáciu do skupín sme zrealizovali tak, že ich nezávisle vykonali autori z geriatrie a internistka z iného pracoviska – prednostka 1. internej kliniky LF UK a UN Bratislava (interna). Úmrtia, pri ktorých sa klasifikujúce strany nezhodli, potom diskutovali, prezentujúc argumenty opodstatňujúce ich zaradenie (prezentované výsledky sú rezultátom troch kôl negociácie geriatrie a interny), u pitvaných pacientov s prihliadnutím na výsledok sekcie. Prihliadnutie bolo v zmysle preferencie klinického pohľadu pred mechanickým prevzatím záveru patológa – napr. ak klinickému obrazu dominovala sepsa a patológ záveroval ako príčinu embóliu do pľúcnice, hoci nebola veľká, za chorobu, ktorá primárne spôsobila úmrtie sme považovali sepsu; ak mala pacientka so stenokardiami a rádovo zvýšenou troponinémiou hlboké negatívne vlny T v piatich zvodoch, patológ nenašiel čerstvý infarkt a ním záverovanou príčinou smrti bolo srdcové zlyhanie, za chorobu, ktorá primárne spôsobila úmrtie sme považovali akútny infarkt myokardu. Ak by obe posudzujúce strany nedosiahli zhodu, pacient by bol zaradený do kategórie „neklasifikovateľný". Terciárne nás zaujímala podrobnejšia časová mapa M24. Prvý a posledný deň pobytu na lôžku sme rátali ako jeden deň hospitalizácie. Na posúdenie významnosti rozdielov frekvencie kvalitatívnych dát sme použili CHI-kvadrát test, za hladinu štatistickej významnosti sme považovali $p \leq 0,05$.

Výsledky

M24 sme zaznamenali u 101 pacientov – v ***2,3 % zo všetkých hospitalizovaných***, resp. v **15,6 % zo všetkých úmrtí**.

U **žien** / **mužov** to bolo 2,2 (57/2594) / 2,5 (44/1767) % (p = 0,5) zo všetkých hospitalizovaných a 16,0 (57/356) / 15,1 (44/292) % (p = 0,7) zo všetkých úmrtí. Medzi M24 a ostatnými zosnulými bolo 56,4 (57/101) / 54,7 (299/547) % žien (p = 0,7).

Priemerný **vek** M24 a ostatných zosnulých bol 80,8 / 81,5 roka (p = 0,5). Informácie o vekovo špecifickej M24 v päťročných vekových kohortách poskytuje graf 1 (p rozdielu medzi maximálnou a minimálnou incidenciou = 0,02, inak rozdiely štatisticky nevýznamné).

Pri prvotnej klasifikácii **chorôb** / **klinických situácií spôsobujúcich M24** sa geriatria a interna zhodli v 65,3 %. M24 primárne spôsobilo 25 chorôb / klinických situácií s frekvenciou uvedenou v tabuľke 1. Kardiovaskulárnych (KV) ochorení bolo 5 (akútny infarkt myokardu, srdcové zlyhanie, komorová tachykardia, embólia do pľúcnice, náhla srdcová smrť), spolu sa vyskytli v 39,6 %. Infekčných ochorení bolo 6 (sepsa, urosepsa, bronchopneumónia, tracheobronchitída, tubulointersticiálna nefritída, nešpecifikovaná infekcia), spolu sa vyskytli v 33,7 %.

Tab. 2. *Príčiny spôsobujúce 24-hodinovú mortalitu*

	Skupina	n	%
1.	Oneskorená hospitalizácia	7	6,9
2.	Akútne ochorenie nezlučiteľné so životom	34	33,7
3.	Akútne ochorenie terapeuticky nezvratne dekompenzujúce preexistujúce ochorenie / ochorenia	44	43,6
4.	Terapeuticky nezvratné pokročilé chronické ochorenie / ochorenia	16	15,8
5.	Chyba pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti	0	0,0
6.	Neklasifikovateľné	0	0,0
	Spolu	101	100,0

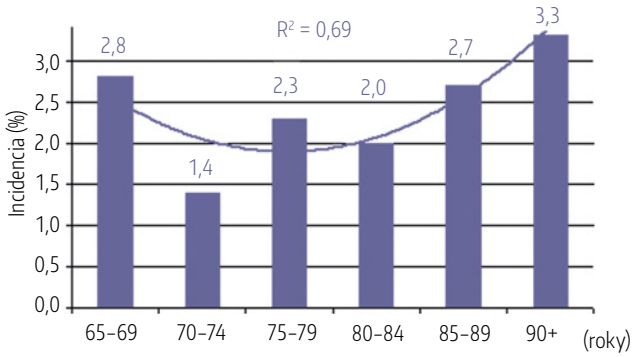
Orgánové zlyhania (okrem srdcového) boli troch druhov (renálne, respiračné, multiorgánové), a to v 6,9 %.

Pri prvotnej **skupinovej taxonomizácii chorôb / klinických situácií spôsobujúcich M24** sa geriatria a interna zhodli v 59,4 %. Túto skupinovú klasifikáciu chorôb / klinických situácií, ktoré primárne spôsobili M24, prezentujeme v tabuľke 2.

Dĺžka hospitalizácie pacientov zosnulých do 24 hodín bola od 10 minút do 23 hodín a 15 minút, priemerne 10 hodín a 2 minúty. M24 nastali v jednotlivých časových intervaloch takto: do jednej hodiny 8-krát (7,9 % M24), v intervale 1–3 hodiny 14-krát (13,9 % M24), 4–6 hodín 17-krát (16,8 % M24), 7–12 hodín 20-krát (19,8 % M24) a 13–24 hodín 42-krát (41,6 % M24). K viac ako polovici M24 (58,4 %) teda došlo počas prvých 12 hodín hospitalizácie.

Spomedzi M24 nastalo 59,4 / 40,6 % u **doma / v zariadení dlhodobej** starostlivosti žijúcich pacientov.

Graf 1. *Vekovo špecifická incidencia úmrtí do 24 hodín*



p – pre 70 až 74-roční vs. 90 a viacroční = 0,02, inak rozdiely štatisticky nevýznamné

Diskusia

Včasná mortalita nie je časovo striktne vymedzená, zvyčajne sa pohybuje medzi 24 hodinami a jedným mesiacom, ale neraz sa za ňu považuje aj mortalita do 6, ba až 12 mesiacov. Publikované sú informácie o včasnej letalite seniorov s konkrétnym ochorením – napr. infarktom myokardu (2–4), chlopňovými chybami (5–6), srdcovým zlyhaním (7–8), redukovanou funkciou obličiek (9–12), cievnou mozgovou príhodou (13–15), infekciami (16–17), zlomeninou (18–20), neopláziami (21–25), delíriom (26), pričom sú často viazané na konkrétny druh vykonanej liečby. Hodnotenie M24 je pritom publikované zriedkavejšie ako pri dlhších časových intervaloch, a to aj pri akútnych chorobách.

Vzhľadom na zvyčajnú navzájom interferujúcu polymorbiditu (môže sa premietnuť napr. aj do takých integrujúcich parametrov, ako sú anémia (27) alebo koncentrácie iónov v plazme (28–30) a krehkosť seniorov je užitočné analyzovať M24 aj celkovo (31–32), bez väzby na konkrétne ochorenie. Mortalita u chirurgických a internistických pacientov má, samozrejme, iné charakteristiky (33–34).

V našej práci sme sledovali M24 u seniorov hospitalizovaných s akútnym internistickým ochorením. Spôsob prijímania na geriatriu (bydlisko, resp. domicilný domov sociálnych služieb [DSS] v definovanom mestskom rajóne, vek ≥ 65 rokov a akútne internistické ochorenie) spolu s pomerne dlhým hodnoteným obdobím (3 roky) podľa nášho názoru vytvorili dostatočne reprezentatívny diagnosticky nebiasovaný „case-mix" pacientov. Ponúkame teda pohľad na M24 seniorov z reálneho života. Ten je ďalej posilnený aj legitímnou úvahou, či všetci M24 pacienti nemali byť prijatí na „anesteziologicko-resuscitačné oddelenie [ARO]" (bez ohľadu na to, či na geriatrii boli prijatí na jednotku intenzívnej starostlivosti [JIS] alebo na štandardné oddelenie, čo sme osobitne nesledovali; poznamenávame, že napr. u 133 966 pacientov priemerného veku 65 rokov, ktorí boli prijatí roku 2013 na JIS vo Francúzsku, bola hospitalizačná mortalita 19 %, pričom zreteľne a kontinuálne rástla s vekom, pričom od 80-teho roku presahovala 25 %: u 80 až 84-ročných to bolo 28 % a u 90-ročných a starších 37,9 % (35); v Argentíne nemocničná mortalita u 249 pacientov starších ako 65 rokov bez neurodegeneratívnych a iných limitujúcich ochorení prijatých na JIS v rokoch 2011–2012 dosiahla 52 % (36); v celom našom súbore bola mortalita 14,9 %). Nech sa však kritériá na prijatie na ARO, resp. rozhodovanie o ňom podľa lokálnych podmienok líšia akokoľvek, naši pacienti v reálnom živote na ARO prijatí neboli.

Hospitalizácia našich pacientov bola krátka – „ešte kratšia ako 24 hodín": priemerne trvala 10 hodín a 2 minúty, pričom temer tri pätiny M24 nastali počas prvých 12 hodín hospitalizácie. Časový faktor vidíme ako zásadný, pretože o.i. zvyšuje zložitosť diagnostickej situácie u zvyčajne polymorbídnych vážne chorých seniorov, obzvlášť s limitovanými diagnostickými možnosťami (pre schopnosť pacienta podstúpiť ich a pre ich rýchlu dostupnosť). Komplikovanosť takejto diagnostiky dokumentuje aj miera zhody, ktorú geriatria a interna dosiahli pri prvej klasifikácii chorôb spôsobujúcich M24, keď sa skúsení klinici, už so znalosťou všetkých realizovateľných vyšetrení, zhodli pri prvom nezávislom posudzovaní len v cca dvoch tretinách prípadov.

Intuitívne sme cítili, že M24 sú pomerne časté, čo bola jedna z motivácií, aby sme na objektivizáciu tohto predpokladu uskutočnili prezentovanú štúdiu. Ňou sme preukázali naozaj pomerne vysokú incidenciu M24 na akútnom geriatrickom pracovisku – nastala v 2,3 % zo všetkých hospitalizovaných, resp. tvorila 15,6 % všetkých úmrtí. Zaujímavou sa ukázala vekovo špecifická incidencia M24: u 65 až 69-ročných bola pomerne vysoká (2,8 %; prakticky ako u 85 až 89-ročných), u 70 až 74-ročných klesla na polovicu (1,4 %), aby potom vekom v zásade stúpala – na maximum u 90-ročných a starších, u ktorých dosiahla 3,3 %, t. j. 2,4-násobok oproti 70 až 74-ročným. Za iný povšimnutiahodný, k veku asociovaný fenomén, považujeme zistenie, že vek M24 a neskôr zosnulých sa významne nelíšili.

Početnosť príčin M24 bola vysoká (n = 25) a zrkadlí šírku geriatrie. Neprekvapilo nás, že ako najčastejšie príčiny M24 sa vyskytli KV ochorenia – v 39,6 %, pričom medzi piatimi najčastejšími príčinami M24 figurovali 3 KV situácie a akútny infarkt myokardu bol vôbec najčastejšou

príčinou zo všetkých (takmer u pätiny pacientov). Možno neprekvapuje ani druhé miesto infekčnými agens podmienených ochorení, celkom iste sme však nepredpokladali, že ich bude až tretina. Až po nich nasledovali situácie, ktoré by sme možno očakávali frekventovanejšie (napr. iné ako srdcové orgánové zlyhania), v niektorých prípadoch aj napriek tomu, že primárne patria do portfólia iných odborov, resp. na pomedzie geriatrie / internej medicíny a iného odboru (napr. krvácania či cievne mozgové príhody).

Pretože nami zistené choroby, ktoré viedli k M24, ju môžu spôsobiť pre rôzne okolnosti, pri ktorých sa uplatní ich letálny potenciál, vykonali sme aj klasifikáciu týchto okolností. Túto klasifikáciu považujeme za možno ešte dôležitejšiu ako identifikáciu chorôb spôsobujúcich M24, pretože odráža systémový stav. Neočakávali sme, že oneskorených hospitalizácií bude len 6,9 % a terapeuticky nezvratných pokročilých chronických ochorení až 15,8 %. Geriatrické špecifikum preexistujúcej polymorbidity a frekventovanej krehkosti pacienta podčiarkuje zistenie, že viac bolo akútnych ochorení terapeuticky nezvratne dekompenzujúcich preexistujúce ochorenia (43,6 %) ako akútnych ochorení nezlučiteľných so životom (33,7 %).

Po troch kolách negociácií sa geriatria a interna zhodli na diagnostických záveroch a ich skupinovej klasifikácii u všetkých pacientov. Aj malá početnosť literárnych zdrojov potvrdzuje, že prezentovať dáta o M24 znamená dobrovoľne „ísť s veľmi citlivou kožou na trh". Osobitne za tejto situácie je diskutovateľné, že sme ani v jednom prípade nekonštatovali chybu pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Faktom je, že geriatria si jej nebola vedomá a ani pri jednom pacientovi ju v klasifikačnom procese nezáverovala ani interna, resp. sekcia (prepitvanosť v skupine M24 dosiahla 15,8 %, čo bolo zreteľne viac, ako medzi všetkými zosnulými na klinike).

Za limitáciu štúdie by sme mohli považovať jej neveľký rozsah (101 pacientov, ktorí skonali v priebehu prvých 24 hodín hospitalizácie). To by do istej miery mohlo ovplyvňovať analýzu príčin / skupín úmrtí a podrobnejšiu vekovo špecifickú incidenciu M24. Pre získanie kvalifikovaného názoru na incidencie M24 však považujeme trojročné sledované obdobie s 4 361 hospitalizáciami za dostatočne spoľahlivé. Nepodarilo sa nám nájsť žiadnu publikáciu, ktorá by analyzovala M24 u porovnateľnej pacientúry.

Najpríbuznejšie boli zrejme nasledovné štúdie. V Holandsku bola 48-hodinová mortalita akútne internisticky hospitalizovaných pacientov (n = 2743, ≥ 65 rokov, priemerný vek 78 rokov) 2,2 % (37). Na univerzitnom pracovisku v Barcelone v rokoch 2015–2016 počas priemerne 11,1-dňovej hospitalizácie bola mortalita 843 priemerne 84-ročných (z nich malo 20 % opatrovateľa alebo bývalo v DSS), prijatých na internistické pracovisko špecializované na polymorbiditu, 18,1 % (38) (v našom súbore to pri 9,2-dňovej hospitalizácii bolo 14,9 %). Analýza 1 526 pacientov v New Yorku, ≥ 65-ročných, ktorí boli natoľko chorí, že síce vyžadovali intenzívnu starostlivosť, ale hospitalizáciu prežili, ukázala, že ich 6-mesačná mortalita po prepustení dosiahla 27 % (39). Približne by sme sa mohli porovnať aj so SAFES analýzou sledujúcou 6-týždňovú mortalitu (bola 10,6 %, pričom v najrizikovejšej skupine dosiahla 22,4 %) 1 306 akútne hospitalizovaných 75-ročných a starších seniorov priemerného veku 85 rokov, z ktorých bolo 17 % inštitucionalizovaných (40), prihliadnuť však musíme aj na rok hospitalizácie (v tejto analýze to boli roky 2001–2002), pretože pokrok v medicíne je veľmi rýchly a redukuje mortalitu.

Záver

Štúdium mortality môže priniesť nielen akademicky zaujímavé poznatky, ale aj klinicky aplikovateľné zistenia. Hoci náš súbor nie je mimoriadne rozsiahly, myslíme si, že z neho derivované výsledky sú do istej miery dostatočne informatívne a v našom priestore prioritné. Potvrdili sme, že M24 sú aj v podmienkach slovenskej akútnej geriatrie pomerne časté (2,3 % zo všetkých hospitalizovaných), ich incidencia od veku 70–74 rokov po vek 90 a viac rokov vzrastá 2,4-násobne (z 1,4 na 3,3 %). Väčšina M24 nastáva už v prvých 12 hodinách hospitalizácie. Ochorenia primárne vedúce k M24 sú početné, dominovali KV patológie nasledované infekčnými ochoreniami, na ktoré by teda mala byť sústredená pozornosť pri prevencii M24 seniorov. Predpokladali sme viac oneskorených hospitalizácií, ktoré viedli k M24 (bolo ich 6,9 %). Terapeuticky nezvratné pokročilé chronické ochorenia boli príčinou M24 až v 15,8 %. Medzi príčinami M24 bolo viac akútnych ochorení terapeuticky nezvratne dekompenzujúcich preexistujúce ochorenia (43,6 %) ako akútnych ochorení nezlučiteľných so životom (33,7 %).

LITERATÚRA

1. Dúbrava M. Indikátory kvality zdravotnej starostlivosti v geriatrii. Geriatria 2016; 22(1): 35–40.
2. Lazzeri C, Valente S, Chiostri M, Picariello C, Gensini GF. Predictors of the early outcome in elderly patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single center experience. Intern Emerg Med. 2011; 6(1): 41–46.
3. Claussen PA, Abdelnoor M, Kvakkestad KM, Eritsland J, Halvorsen S. Prevalence of risk factors at presentation and early mortality in patients aged 80 years or older with ST-segment elevation myocardial infarction. Vasc Health Risk Manag 2014; 10: 683–689.
4. Putthapiban P, Vutthikraivit W, Rattanawong P et al. Association of frailty with all-cause mortality and bleeding among elderly patients with acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. J Geriatr Cardiol 2020; 17(5): 270–278.
5. Gassa A, Borghardt JH, Maier J, et al. Effect of preoperative low serum albumin on postoperative complications and early mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Thorac Dis 2018; 10(12): 6763–6770.
6. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. Am J Cardiol 2019; 123(3): 446–453.
7. Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Fernández-Fernández M et al. Differential clinical characteristics and outcome predictors of acute heart failure in elderly patients. Int J Cardiol. 2012; 155(1): 81–86.
8. Herrero-Puente P, Marino-Genicio R, Martín-Sánchez FJ et al. Characteristics of acute heart failure in very elderly patients – EVE study (EAHFE very elderly). Eur J Intern Med 2014; 25(5): 463–470.
9. Otero-López MS, Martínez-Ocaña JC, Betancourt-Castellanos L, Rodríguez-Salazar E, García-García M. Two prognostic scores for early mortality and their clinical applicability in elderly patients on haemodialysis: poor predictive success in individual patients. Nefrologia 2012; 32(2): 213–220.
10. De La Higuera L, Riva E, Djade CD et al. Prognostic value of estimated glomerular filtration rate in hospitalized elderly patients. Intern Emerg Med 2014; 9(7): 735–747.
11. Thamer M, Kaufman JS, Zhang Y, Zhang Q, Cotter DJ, Bang H. Predicting Early Death Among Elderly Dialysis Patients: Development and Validation of a Risk Score to Assist Shared Decision Making for Dialysis Initiation. Am J Kidney Dis 2015; 66(6): 1024–1032.
12. Van Loon IN, Goto NA, Boereboom FTJ et al. Geriatric Assessment and the Relation with Mortality and Hospitalizations in Older Patients Starting Dialysis. Nephron 2019; 143(2): 108–119.
13. Poblete RA, Zheng L, Arenas M et al. Older Age Is Not Associated with Worse Outcomes Following Decompressive Hemicraniectomy for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019; 28(11): 104320.

14. Oliveira ADP, Andrade-Valença LPA, Valença MM. Factors Associated With In-Hospital Mortality in Very Elderly Patients With Ischemic Stroke: A Cohort Study. J Stroke Cerebrovasc Dis 2019; 28(10): 104281.
15. Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Early case-fatality rates in elderly stroke patients do not increase when age increases. Geriatr Gerontol Int. 2014; 14(4): 786–792.
16. Ewig S, Birkner N, Strauss R et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax 2009; 64(12): 1062–1069.
17. Retamar P, López-Prieto MD, Rodríguez-López F et al. Predictors of early mortality in very elderly patients with bacteremia: a prospective multicenter cohort. Int J Infect Dis 2014; 26: 83–87.
18. Kovar FM, Endler G, Wagner OF, Jaindl M. Basal haemoglobin levels as prognostic factor for early death in elderly patients with a hip fracture. A twenty year observation study. Injury 2015; 46(6): 1018–1022.
19. Lizaur-Utrilla A, Gonzalez-Navarro B, Vizcaya-Moreno MF, Lopez-Prats FA. Altered seric levels of albumin, sodium and parathyroid hormone may predict early mortality following hip fracture surgery in elderly. Int Orthop 2019; 43(12): 2825–2829.
20. De Groot R, Nijmeijer WS, Folbert EC, Vollenbroek-Hutten MMR, Hegeman JH. 'Nonagenarians' with a hip fracture: is a different orthogeriatric treatment strategy necessary? Arch Osteoporos 2020; 15(1): 19.
21. Boulahssass R, Gonfrier S, Ferrero JM et al. Predicting early death in older adults with cancer. Eur J Cancer 2018; 100: 65–74.
22. Chou WC, Chang H, Wang PN et al. Application of comprehensive geriatric assessment in predicting early mortality among elder patients with B-cell lymphoma receiving immunochemotherapy. Eur J Haematol 2020; 10.1111/ejh.13457 [published online ahead of print, 2020 May 30].
23. Liu CJ, Hong YC, Kuan AS et al. The risk of early mortality in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Cancer Med. 2020; 9(4): 1572–1580.
24. Sineshaw HM, Yabroff KR, Tsikitis VL, Jemal A, Mitin T. Early Postoperative Mortality Among Patients Aged 75 Years or Older With Stage II/III Rectal Cancer. J Natl Compr Canc Netw 2020; 18(4): 443–451.
25. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zebachi S, Zelek L, Paillaud E, Canoui-Poitrine F. Comparison of Mobility Indices for Predicting Early Death in Older Patients With Cancer: The Physical Frailty in Elderly Cancer Cohort Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(1): 189–196.
26. Avelino-Silva TJ, Campora F, Curiati JA, Jacob-Filho W. Association between delirium superimposed on dementia and mortality in hospitalized older adults: A prospective cohort study. PLoS Med. 2017; 14(3): e1002264.
27. Fonseca C, Araújo M, Moniz P et al. Prevalence and prognostic impact of anemia and iron deficiency in patients hospitalized in an internal medicine ward: The PRO-IRON study. Eur J Haematol 2017; 99(6): 505–513.
28. Dúbrava M, Németh F, Drobná T, Gerlich L. Kaliémia u seniorov s fibriláciou predsení. (Údaje zo štúdie SAFIS.). Geriatria 2018; 24(2): 43–50.
29. Lorenzoni G, Swain S, Lanera C et al. High – and low-inpatients' serum magnesium levels are associated with in-hospital mortality in elderly patients: a neglected marker?. Aging Clin Exp Res 2020; 32(3): 407–413.
30. Dúbrava M, Jánošiová J, Šuba J ml. Hyponatrémia u hospitalizovaných seniorov: prevalencia, závažnosť, dĺžka pobytu v nemocnici a nemocničná mortalita. Interná med 2020; 20(7–8): 341–343.
31. Kemp K, Mertanen R, Lääperi M, Niemi-Murola L, Lehtonen L, Castren M. Nonspecific complaints in the emergency department – a systematic review. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2020; 28(1): 6.
32. Haug N, Deischinger C, Gyimesi M, Kautzky-Willer A, Thurner S, Klimek P. High-risk multimorbidity patterns on the road to cardiovascular mortality. BMC Med 2020; 18(1): 44.
33. Vilches-Moraga A, Fox J, Paracha A, Gomez-Quintanilla A, Epstein J, Pearce L. Predicting in-hospital mortality in older general surgical patients. Ann R Coll Surg Engl 2018; 100(7): 529–533.
34. Ball IM, Bagshaw SM, Burns KE et al. Outcomes of elderly critically ill medical and surgical patients: a multicentre cohort study. Pronostics des patients âgés et gravement malades en médecine et en chirurgie: une étude de cohorte multicentrique. Can J Anaesth 2017; 64(3): 260–269.
35. Atramont A, Lindecker-Cournil V, Rudant J et al. Association of Age With Short-term and Long-term Mortality Among Patients Discharged From Intensive Care Units in France. JAMA Netw Open 2019; 2(5): e193215.
36. Giannasi SE, Venuti MS, Midley AD, Roux N, Kecskes C, San Román E. Mortality risk factors in elderly patients in intensive care without limitation of therapeutic effort. Factores de riesgo de mortalidad de los pacientes ancianos en cuidados intensivos sin limitación del esfuerzo de tratamiento. Med Intensiva. 2018; 42(8): 482–489.
37. Brouns SHA, Wachelder JJ, Jonkers FS, Lambooij SL, Dieleman JP, Haak HR. Outcome of elderly emergency department patients hospitalised on weekends – a retrospective cohort study. BMC Emerg Med 2018; 18(1): 9.
38. Almagro P, Ponce A, Komal S et al. Multimorbidity gender patterns in hospitalized elderly patients. PLoS One. 2020; 15(1): e0227252.
39. Baldwin MR, Narain WR, Wunsch H et al. A prognostic model for 6-month mortality in elderly survivors of critical illness. Chest 2013; 143(4): 910–919.
40. Drame M, Jovenin N, Novella JL et al. Predicting early mortality among elderly patients hospitalised in medical wards via emergency department: the SAFES cohort study. J Nutr Health Aging 2008; 12(8): 599–604.

KNIŽNÍ NOVINKA

Tajemství ve vaší hlavě
aneb Co nevíte, že víte

Lenka Šnajdrová

Snad každému se občas přihodí, že se cítí špatně a neví proč. Nebo moc nerozumí tomu, co se rozhodl udělat. A třeba se i trápí, protože navzdory svému úsilí nedokáže dosáhnout toho, oč se snaží. Za tím vším může stát nevědomí – část naší mysli, která většinou zůstává skryta, a přesto mocně ovlivňuje naše životy. Promlouvá k nám ve snech, prostřednictvím nemocí, předtuch – a řadou dalších způsobů. Jak jí porozumět a jak se naučit využívat to, co nám občas nabízí?

Kniha přináší řadu možností, které vám mohou pomoci. Nejprve zkoumá ty, jež si většina čtenářů běžně spojuje s psychologií, a potom i způsoby práce s myslí, které bývá zvykem dávat dohromady spíše s „nevědeckým" přístupem (např. věštění, předtuchy, strašidla), kniha je však umožňuje využívat takovým způsobem, aby bylo možné se nařčení z „nevědeckosti" vyhnout.

Nabízí tak nejrůznější způsoby, jak porozumět svému nevědomí – a jak toto porozumění využít ke zlepšení vlastního života.

224 stran, 299 Kč, brož.

Portál, s. r. o., Klapkova 2, 182 00 Praha 8, www.portal.cz, e-mail: naklad@portal.cz

Syndrom post-intenzivní péče

Otakar Pšenička, Jarmila Křížová
3. interní klinika, VFN a 1. LF UK v Praze

Díky pokrokům v intenzivní péči se zvyšuje počet pacientů propuštěných z jednotek intenzivní péče. Spolu s tím roste také zájem o sledování dlouhodobých následků prodělaného kritického onemocnění. Ukazuje se, že velká část pacientů po propuštění z jednotek intenzivní péče trpí postižením kognitivních, mentálních a fyzických funkcí. Soubor těchto následků je označován jako Post-intensive care syndrome (PICS). Spolu s pacienty jsou zvláště psychickými obtížemi často postiženy i jejich blízké osoby (PICS-Family, PICS-F). Dlouhodobé a trvalé následky po prodělání kritického onemocnění mohou vést ke ztrátě soběstačnosti, snížené kvalitě života, častým rehospitalizacím a četným dalším zdravotním a ekonomickým důsledkům. V předcházení rozvoje PICS je zásadní soubor preventivních opatření, uplatňujících se již během hospitalizace na JIP. Jedná se zejména o zamezení extenzivní sedace, management deliria a taktéž o časnou mobilizaci a důslednou rehabilitaci. Velmi diskutovaným tématem je také další ambulantní sledování propuštěných pacientů v různých zařízeních post-intenzivní péče.

Klíčová slova: intenzivní péče, kritické onemocnění, kvalita života, syndrom post-intenzivní péče.

Post-intensive care syndrome

Thanks to advances in intensive care, number of patients discharged from intensive care units is increasing. Along with that, there is also growing interest in long-term outcomes monitoring. A large proportion of patients suffers from cognitive, psychiatric and physical disabilities after discharge from intensive care unit. A set of these disabilities is called Post-intensive care syndrome (PICS). Along with patients, also their relatives could be affected, especially by mental disorders (PICS-Family, PICS-F). Long term or permanent consequences can lead to the loss of self-sufficiency, reduced quality of life, frequent rehospitalizations and numerous other health and economical consequences. A set of preventive procedures, applied during ICU hospitalization, is essential in preventing the development of PICS. In particular, prevention of extensive sedation, delirium management and early mobilization and thorough rehabilitation is needed. A much discussed topic is further outpatient monitoring of discharged patients in various post-intensive care facilities.

Key words: critical disease, Intensive care, quality of life, post-intensive care syndrome.

Úvod a definice

V posledních dekádách došlo k velkému pokroku v intenzivní péči o kriticky nemocné pacienty. Díky tomu roste počet těch, kteří kritické onemocnění přežijí, a do popředí zájmu se dostává sledování dlouhodobých zdravotních následků, přetrvávajících po propuštění z jednotek intenzivní péče. Soubor těchto následků je označován jako Post-intensive care syndrome (PICS).

Ačkoliv v současnosti neexistuje oficiální jednotná definice, nejčastěji je termínem PICS označována nově vzniklá porucha či zhoršení funkce v jedné či více ze tří základních domén: kognitivní funkce, duševní zdraví, fyzické funkce (Obr. 1) u pacientů po prodělání kritického onemocnění a přetrvávající po propuštění ze zařízení akutní péče (1). To se týká jak pacientů v domácím prostředí, tak i těch hospitalizovaných v různých zařízeních následné péče. Do příznakového souboru PICS naopak nejsou zahrnuti pacienti s traumatickým poškozením mozku či cévní mozkovou příhodou.

Termínem PICS-Family (PICS-F) jsou označovány příznaky u rodinných příslušníků či jiných blízkých osob, prožívané během kritického onemocnění, po propuštění nebo v případě úmrtí blízké osoby. Nejčastěji se jedná o symptomy spojené s úzkostí, depresí, post-traumatickou stresovou poruchou (PTSD) či tzv. komplikovaným zármutkem (complicated grief), ovlivňujícím běžné denní aktivity i po více než 6 měsících od ztráty blízké osoby (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jarmila Křížová, Ph.D., jarmila.krizova@vfn.cz
3. interní klinika, VFN a 1. LF UK v Praze, U Nemocnice 504/1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e6): e8–e12
Článek přijat redakcí: 30. 1. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 14. 7. 2021

Epidemiologie a rizikové faktory

Ačkoliv důsledky PICS představují obrovskou zátěž pro zdravotnictví a ekonomiku, jeho přesná prevalence není známa. Nejvíce dat z jednotek intenzivní péče pochází ze Spojených států amerických. V USA je na JIP každoročně přijímáno 5,7 milionů pacientů, z toho přibližně 4,8 milionů pobyt na ICU přežije. Odhaduje se, že nejméně polovina z těchto pacientů trpí některou z komponent PICS.

Relativně nejlépe jsou prozkoumány kognitivní příznaky, které se podle poměrně rozsáhlé studie BRAIN-ICU vyskytovaly po 3 měsících u více než poloviny sledovaných pacientů (oproti 6 % premorbidních kognitivních dysfunkcí) a u většiny pacientů kognitivní deficit přetrvával i po 12 měsících (3). Patogeneze rozvoje kognitivní dysfunkce je multifaktoriální. Nejvýznamnějším faktorem se zdá být přítomnost deliria. Dle prospektivních studií je doba trvání deliria na JIP nezávisle asociována s pozdějším rozvojem kognitivní dysfunkce (3). Dalšími rizikovými faktory jsou sepse a ARDS (4), předchozí kognitivní deficit či alkoholismus. Kognitivní poruchy může dále zhoršovat přítomnost hypoxemie (CHOPN, městnavé srdeční selhání, syndrom spánkové apnoe), hypotenze, dysregulace glukózového metabolismu, sedativní medikace a použití náhrady renálních funkcí (5).

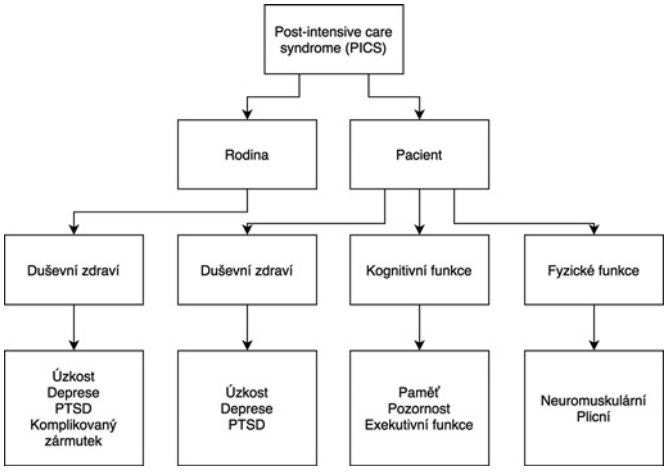
Psychiatrická onemocnění s příznaky deprese, úzkosti a posttraumatické stresové poruchy (PTSD) jsou u pacientů po prodělaném kritickém onemocnění taktéž velice časté. Dle různých studií jejich výskyt kolísá v širokém rozmezí od jednoho do dvaašedesáti procent. Ve zmíněné studii BRAIN-ICU vykazovalo symptomy deprese 37 procent pacientů (3). Systematické přehledy observačních kohort identifikovaly klinicky signifikantní depresivní symptomy v průměru u 28 procent a symptomy PTSD u 22 procent pacientů. Rizikové faktory pro jejich vývoj jsou podobné výše zmíněným rizikovým faktorům pro vývoj kognitivních dysfunkcí. Zahrnují tedy těžkou sepsi, ARDS, respirační selhání, trauma, hypoglykemii a hypoxemii. Riziko dále zvyšuje ženské pohlaví, věk < 50 let, nižší stupeň vzdělání či nezaměstnanost, sedativa a analgetika užívaná za hospitalizace na JIP (6).

Nejčastějším typem fyzického postižení u kriticky nemocných je polyneuromyopatie kriticky nemocných (ICUAW – intensive care unit acquired weakness), která postihuje více než 25 procent pacientů. Rizikovými faktory silně asociovanými s rozvojem ICUAW jsou prolongovaná umělá plicní ventilace (více než 7 dní) a delší čas strávený na lůžku („bedrest"), a dále sepse a MODS (7–9).

Klinické projevy

Klinické projevy zahrnují širokou škálu kognitivních, psychiatrických a fyzických dysfunkcí, s nutnou podmínkou nově rozpoznaného stavu či jeho zhoršení po prodělání kritického onemocnění. Mezi třemi hlavními komponentami PICS existuje komplexní vztah, kdy dominantní postižení jedné z komponent ústí v rozvoj nové dysfunkce či zhoršení funkce v jiné doméně (20). Vztah ale platí i naopak – rehabilitace fyzických funkcí vede taktéž ke zlepšení kognitivních funkcí a psychiatrické morbidity (10–11). V intervenční studii, ve které byl sledován vliv časné mobilizace a rehabilitace na outcome mechanicky ventilovaných pacientů, bylo prokázáno, že intervenovaná skupina má nejen lepší funkční nezávislost při propuštění, ale taktéž kratší trvání deliria, a tedy i nižší riziko neuropsychiatrické morbidity (10–11).

Obr. 1. *PICS diagram*



Volně podle Needham DM et al. (1)

Mezi běžné klinické projevy PICS patří poruchy paměti, pozornosti a koncentrace a taktéž postižení exekutivních funkcí. Tyto dysfunkce navíc negativně ovlivňují dodržování doporučené následné terapie (např. adherenci k doporučené medikaci, omezení v dietě, ambulantní kontroly atd.). Mezi další časté projevy PICS patří úzkosti, deprese a symptomy PTSD. Psychiatrická morbidita je asociována se sníženou kvalitou života jak u pacientů, tak i u jejich rodinných příslušníků (12). Typickými příznaky jsou podrážděnost, neklid, únava, nespavost a sexuální dysfunkce. V neposlední řadě trpí pacienti svalovou slabostí, jejíž projevy a závažnost může kolísat od obecného snížení mobility a výskytu opakovaných pádů, až po kvadruparézu (4, 7, 8). Všechny tyto projevy vedou ve svém důsledku k závažným omezením v činnostech běžného života, ztrátě soběstačnosti a snížené kvalitě života (12).

Diagnostika

Post-intensive care syndrom je velmi poddiagnostikován, zejména proto, že neexistuje žádný specifický screeningový test k jeho identifikaci. V diagnostice PICS se uplatňuje množství metod a testů. Pro diagnostiku kognitivní dysfunkce jsou používány dotazníkové metody (MMSE, The Mini-Cog, The Montreal Cognitive Assessement – MoCA), které jsou ověřeny v běžné populaci. K diagnostice PICS se jeví vhodnější MoCA (obr. 2), neboť lépe identifikuje mírné postižení kognitivních funkcí. Pro identifikaci psychických poruch existuje množství screeningových testů, z nichž však žádný není cílen specificky na PICS. Používány jsou sebeposuzující dotazníky (PHQ-2, PHQ-9) i dotazníky, které vyplňuje lékař (PRIME-MD, MINI). V diagnostice svalové slabosti se uplatňují metody vycházející z klinického hodnocení, například škála Medical Research Council (MRC), síla stisku ruky (hand grip strength), ultrazvukové vyšetření svalů, či vyšetření ke zhodnocení síly respiračních svalů (nejsnáze změřitelným parametrem je FEV1, tedy usilovně vydechnutý objem vzduchu za jednu sekundu) (13). Ke zhodnocení

Tab. 1. *Přístup ABCDE v prevenci PICS*

Awakening and **B**reathing **C**oordination	Optimalizace hloubky sedace, snaha o časný weaning, testy spontánní ventilace
Delirium	Monitorace a management deliria
Early mobility and **E**xercise	Časná mobilizace, rehabilitace

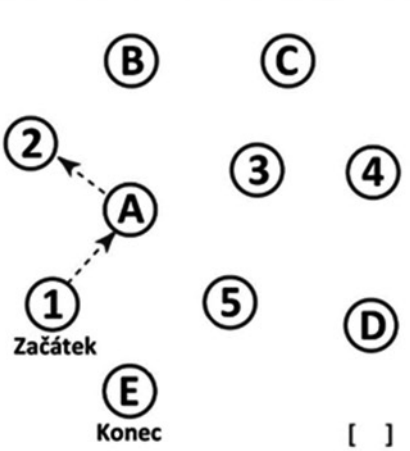
Volně podle Morandi et al. (14)

Obr. 2. *MoCA test*

MONTREALSKÝ KOGNITIVNÍ TEST (MoCA)
Verze 7.3 Paralelní verze

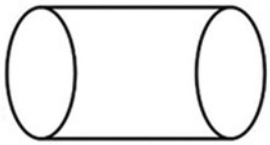
JMÉNO:
Vzdělání (počet let):
Pohlaví:
Datum narození:
DATUM:

ZRAKOVĚ-KONSTRUKČNÍ SCHOPNOSTI / EXEKUTIVNÍ FUNKCE — BODY



[ ] [ ]

Spojujte postupně střídavě čísla a písmena od začátku do konce.



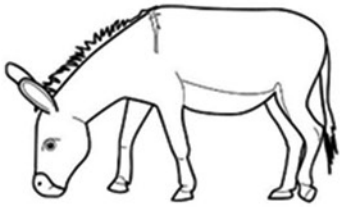
Překreslete válec

Nakreslete ciferník se všemi čísly a označte 9 hodin 10 minut (3 body)

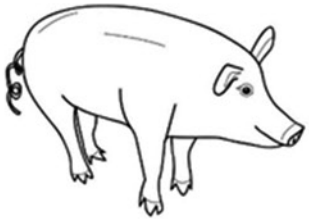
[ ] kontura [ ] číslice [ ] ručičky

__/5

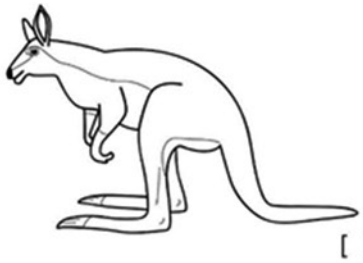
POJMENOVÁNÍ ZVÍŘETE



[ ]



[ ]



[ ]

__/3

PAMĚŤ

Přečtěte řadu slov (1/sekundu).
Zopakujte co nejvíce slov nehledě na pořadí.
Zopakujte je ještě jednou.

	vlak	vajíčko	klobouk	židle	oranžová
1. pokus					
2. pokus					

žádný bod

POZORNOST

Prečtěte řadu čísel (1/sekundu).
Testovaný je má zopakovat, jak šla za sebou [ ] **5 4 1 8 7**
Testovaný je má zopakovat pozpátku [ ] **1 7 4**

__/2

Čtěte řadu písmen (1/sekundu). Testovaný musí klepnout prstem pokaždé, když uslyší A.
Při 2 a více chybách nedostane žádný bod.
[ ] **F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B**

__/1

Množina odečtů 7 od 80 [ ] **73** [ ] **66** [ ] **59** [ ] **52** [ ] **45**
4-5 správných odečtů = **3 body** / 2-3 správně = **2 body** / 1 správný = **1 bod** / 0 správných = **0 bodů**

__/3

ŘEČ

Opakujte po mně: (přesně slovo od slova)
Prý by po té nehodě měla zažalovat jeho právníka. [ ]
Ty malé holky, které dostaly moc bonbónů, rozbolelo břicho. [ ]

__/2

Vybavování slov. Řekněte co nejvíce slov, která začínají písmenem P, během 1 minuty. [ ] _____ (N ≥ 11 slov)

__/1

ABSTRAKCE

Podobnost např. mezi banánem-pomerančem = ovoce [ ] oko-ucho [ ] trubka-piano

__/2

ODDÁLENÉ VYBAVENÍ SLOV

Vybavení slov **BEZ NÁPOVĚDY**	vlak [ ]	vajíčko [ ]	klobouk [ ]	židle [ ]	oranžová [ ]	Body se udělí pouze BEZ NÁPOVĚDY
Nepovinné Kategoriální nápověda						
Nápověda výběrem						

__/5

ORIENTACE

[ ] datum [ ] měsíc [ ] rok [ ] den [ ] místo [ ] město

__/6

Translated by: Ondrej Bezdicek, PhD., Hana Stepankova, PhD., Miloslav Kopecek, MD, PhD.
© Z.Nasreddine MD www.mocatest.org
Administrátor:

CELKEM __/30

(Zdroj: https://www.mocatest.org/)

funkční zdatnosti se používá například šestiminutový test chůze (6-MWT) či TUG test (Timed, Up & Go'). Při šestiminutovém testu chůzí je měřena vzdálenost, kterou pacient ujde za šest minut, při TUG testu je měřen čas, za který sedící pacient vstane ze židle, ujde tři metry, otočí se a sedne si zpět. Elektrofyziologické vyšetření (neurografie, EMG) není vzhledem k invazivitě a také časové a ekonomické náročnosti používáno rutinně v klinické praxi, uplatnění nachází spíše ve výzkumné oblasti (13).

Prevence vzniku PICS – přístup ABCDE a další management

Součástí adekvátního managementu pacientů s kritickým onemocněním, zvláště těch v rekonvalescentní fázi, je vždy myslet na možnost rozvoje PICS a snažit se předcházet jeho vzniku. Stejně jako u mnoha jiných diagnóz zde platí, že prevence je lepší než léčba. V prevenci rozvoje PICS se osvědčil soubor evidence-based postupů, označovaných jako **přístup ABCDE** (tab. 1). „**A**waking and **B**reathing **C**oordination" značí snahu o koordinaci hloubky sedace a mechanické ventilace pomocí cílených protokolů, za kombinace denních zkoušek spontánního probouzení a testů spontánního dýchání (14, 15). Písmeno „D" označuje monitorování a management **D**eliria. Dle výsledků klinických studií ovlivňuje hloubku a délku deliria již volba léčiv užívaných k sedaci a analgezii. Rizikové je zejména podání benzodiazepinů. Ve studii zkoumající různé klinické parametry u pacientů sedovaných midazolamem v porovnání s dexmedetomidinem měla skupina pacientů léčených dexmedetomidinem méně delirií a strávila méně času na mechanické ventilaci. V neposlední řadě je kladen důraz na časnou mobilizaci a cvičení (**E**arly mobility and **E**xercise) již během hospitalizace na JIP (14, 15).

Dále je nutné brát zřetel na časný záchyt a management hypoglykemie (dle některých studií je škodlivá zejména výraznější glykemická variabilita) a zajištění adekvátní výživy. Mezi důležitá preventivní opatření patří také snaha o zamezení spánkové deprivace pacienta. Studie zkoumající různé farmakologické i nefarmakologické metody však přinesly rozporuplné výsledky, optimální metody zajištění kvalitního spánku kriticky nemocných pacientů tedy nejsou známy. Podle některých prací může mít pozitivní efekt například použití ušních ucpávek či terapie melatoninem.

Zásadní je bezpochyby důkladná edukace pacienta a jeho blízkých o všech aspektech onemocnění a jeho léčby. Nápomocné mohou být také deníky z pobytu na JIP, vedené zdravotnickým personálem či rodinou pacienta. Ukazuje se, že vyplnění výpadků paměti z pobytu na JIP má efekt na redukci výskytu úzkostných poruch a příznaků PTSD (16).

Často diskutovaným tématem je další sledování pacientů v různých institucích post-intenzivní péče. V některých zemích, například ve Velké Británii, existují již řadu let kliniky post-intenzivní péče. Velký rozmach zažívá post-intenzivní péče ve Spojených státech amerických (17). Zatím jsou však data ze sledování přeživších velmi limitovaná a efektivita sledování je tedy otazná (18). Metodika prováděných kontrol navíc není standardizována. Nicméně studie, ve kterých jsou dotazováni přímo pacienti, ukazují, že je follow-up samotnými klienty vnímán velmi pozitivně (19).

Kromě péče o pacienty je důležitá také komplexní péče o jejich blízké. Nutná je dobrá komunikace mezi zdravotnickým personálem a rodinou pacienta. V redukci výskytu psychických poruch a dalších složek PICS-F se osvědčily i informační brožury či webové stránky (20).

Závěr

Zkušenosti poslední dekády ukazují, že další obrovskou výzvou pro obor intenzivní péče je zlepšení dlouhodobé prognózy a kvality života pacientů, kteří prodělali kritické onemocnění. Zvláště pro lékaře, zdravotní sestry a další personál jednotek intenzivní péče je velice důležité mít povědomí o souboru více či méně trvalých následků, kterými jejich pacienti po propuštění trpí, a snahu těmto následkům předcházet. Pacienti by neměli být přehnaně sedováni, naopak je důležitá jejich časná aktivizace, mobilizace a rehabilitace. Nutná je kvalitní komunikace s jejich rodinnými příslušníky a v ideálním případě i další ambulantní sledování.

LITERATURA

1. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Crit Care Med. 2012 Feb; 40(2): 502–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
2. Davidson JE, Jones C, Bienvenu OJ. Family response to critical illness: postintensive care syndrome-family. Crit Care Med. 2012 Feb; 40(2): 618–24. doi: 10.1097/CCM.0b013e318236ebf9.
3. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC et al. BRAIN-ICU Study Investigators. Long--term cognitive impairment after critical illness. N Engl J Med. 2013 Oct 3; 369(14): 1306–16. doi: 10.1056/NEJMoa1301372.
4. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA. 2010 Oct 27; 304(16): 1787–94. doi: 10.1001/jama.2010.1553.
5. Sakusic A, O'Horo JC, Dziadzko M et al. Potentially Modifiable Risk Factors for Long-Term Cognitive Impairment After Critical Illness: A Systematic Review. Mayo Clin Proc. 2018 Jan; 93(1): 68–82. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.005.
6. Wade DM, Howell DC, Weinman JA et al. Investigating risk factors for psychological morbidity three months after intensive care: a prospective cohort study. Crit Care. 2012 Oct 15; 16(5): R192. doi: 10.1186/cc11677.
7. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E et al. Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. Crit Care Med. 2014 Apr; 42(4): 849–59. doi: 10.1097/CCM.0000000000000040.
8. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness.A cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Aug 15; 190(4): 410–20. doi: 10.1164/rccm.201312–2257OC.
9. Needham DM, Wozniak AW, Hough CL et al. National Institutes of Health NHLBI ARDS Network. Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. Am J Respir Crit Care Med. 2014 May 15; 189(10): 1214–24. doi: 10.1164/rccm.201401–0158OC.
10. Hopkins RO, Suchyta MR, Farrer TJ et al. Improving post-intensive care unit neuropsychiatric outcomes: understanding cognitive effects of physical activity. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Dec 15; 186(12): 220–8. doi: 10.1164/rccm.201206–1022CP.
11. Bienvenu OJ, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA et al. Cooccurrence of and remission from general anxiety, depression, and posttraumatic stress disorder symptoms after acute lung injury: a 2-year longitudinal study. Crit Care Med. 2015 Mar; 43(3): 642–53. doi: 10.1097/CCM.0000000000000752.
12. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J et al. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. Crit Care. 2013 May 28; 17(3): R100. doi: 10.1186/cc12745.
13. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. Lancet Neurol. 2011 Oct; 10(10): 931–41. doi: 10.1016/S1474–4422(11)70178–8.

14. Morandi A, Brummel NE, Ely EW. Sedation, delirium and mechanical ventilation: the 'ABCDE' approach. Curr Opin Crit Care. 2011 Feb; 17(1): 43–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e3283427243.
15. Balas MC, Vasilevskis EE, Olsen KM et al. Effectiveness and safety of the awakening and breathing coordination, delirium monitoring/management, and early exercise/mobility bundle. Crit Care Med. 2014 May; 42(5): 1024–36. doi: 10.1097/CCM.0000000000000129.
16. Barreto BB, Luz M, Rios MNO et al. The impact of intensive care unit diaries on patients' and relatives' outcomes: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019 Dec 16; 23(1): 411. doi: 10.1186/s13054–019–2678–0. doi: 10.1186/s13054–019–2678–0.
17. Stollings JL, Caylor MM. Postintensive care syndrome and the role of a follow-up clinic. Am J Health Syst Pharm. 2015 Aug 1; 72(15): 1315–23. doi: 10.2146/ajhp140533.
18. Lasiter S, Oles SK, Mundell J et al. A Scoping Review of Interventions and Outcomes. Clin Nurse Spec. 2016 Jul-Aug; 30(4): 227–37. doi: 10.1097/NUR.0000000000000219.
19. Farley KJ, Eastwood GM, Bellomo R. A feasibility study of functional status and follow-up clinic preferences of patients at high risk of post intensive care syndrome. Anaesth Intensive Care. 2016 May; 44(3): 413–9. doi: 10.1177/0310057X1604400310.
20. Mistraletti G, Umbrello M, Mantovani ES et al. A family information brochure and dedicated website to improve the ICU experience for patients' relatives: an Italian multicenter before-and-after study. Intensive Care Med. 2017 Jan; 43(1): 69–79. doi: 10.1186/cc7769.

KNIŽNÍ NOVINKA

Klinická pankreatologie
2. přepracované a doplněné vydání
Jan Trna, Zdeněk Kala, Lumír Kunovský a kol.

Po pěti letech předkládáme čtenářům druhé aktualizované vydání monografie shrnující v ucelené a přehledné formě současné znalosti z oboru pankreatologie. Nemoci pankreatu a jejich léčba představuje pro mnoho lékařů i nadále oblast s řadou nejasností, a proto je nutné šířit moderní poznatky základního výzkumu, pokroky v možnostech zobrazovacích metod, rozvoji léčebných modalit a v neposlední řadě o vývoji na poli prevence a screeningu. Členění monografie zůstává v základech stejné, jednotlivé kapitoly však reflektují posun oboru za dobu pěti let od prvního vydání. Úvodem jsou shrnuta základní data anatomická, histomorfologická a fyziologická včetně regulačních mechanismů pankreatických funkcí. Následuje část knihy věnovaná akutní pankreatitidě reflektující moderní poznatky o etiopatogenezi, diagnostice a léčby. V kapitolách na téma chronické pankreatitidy jsou popsány základy patofyziologie nemoci, její klasifikace, diagnostika a diferenciální diagnostika a předloženy možné terapeutické přístupy. Onkologická část monografie shrnuje v přehledné formě základy diagnostiky a chirurgické léčby nádorů pankreatu, dále pak možnosti využití endoskopických metod u nemocí pankreatu. Nově jsou přepracována část týkající se cystických neoplázií pankreatu a v souladu s nejnovějšími poznatky je rozšířena kapitola o autoimunitní pankreatitidě. Nově je též zařazena kapitola popisující možnosti screeningu karcinomu pankreatu. Pro větší názornost je text bohatě doplněn dokumentací nálezů za použití zobrazovacích metod, řadou názorných grafů, schémat, tabulek a množstvím recentních citací.

Maxdorf 2021, 432 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, 595 Kč, 156 × 232 mm, vázaná
ISBN: 978-80-7345-697-9

Šokový stav a další komplikace po uštknutí jedovatým hadem

Lenka Foltýnová Caisová, Vladimíra Caisová
Interní oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

V kazuistice je prezentován případ 66leté ženy se šokovým stavem, těžkými celkovými a závažnými lokálními příznaky po uštknutí hadem do levé dolní končetiny. Druh útočícího hada nebyl jasně specifikován, nebyl zcela jasně spatřen, ale pravděpodobně se jednalo o zmiji obecnou, hada z čeledi zmijovitých, který se běžně vyskytuje v našich zeměpisných šířkách. Z důvodu nejasného původce uštknutí nebylo přistoupeno k podání specifického antiséra a léčba probíhala symptomaticky.

Klíčová slova: antisérum, hadí jed, terapie, uštknutí hadem.

Schock and other complications after being bitten by a poisonous snake

The case report presents the case od 66-year-old woman with schock, severe general and grave local symptoms after a snake bite into the left limb. The species of attacking snake was not clearly specific, it should not have been clearly seen, but it was propably a common viper, a snake of viper family, which commonly occurs in our latitude. Due to the unclear origin of the bite, no specific antiserum and symptomatic treatment were given.

Key words: antiserum, snake venom, therapy, snake bite.

Zmije obecná

Incidence uštknutí zmijí obecnou se v České republice pohybuje v řádu desítek případů ročně. Každé kousnutí zmijí obecnou však neznamená intoxikaci. Ve více než 50 % případů se jedná spíše o izolované lokální reakce (1, 2, 3, 5).

Jed zmije obecné obsahuje složky převážně enzymatické povahy s převahou cirkulačních toxinů s vazodilatačním účinkem a hemoraginů destruujících cévní stěnu a zvyšujících permeabilitu kapilár. Složky ovlivňující hemokoagulaci a látky cytotoxické obsahuje v minimálním množství, uplatní se tak většinou pouze lokálně. Z široké palety hadích toxinů neobsahuje jed zmije obecné paralyzující postsynaptické neurotoxiny, kardiotoxiny, mykotoxiny a látky nekrotizující. Slabé presynaptické neurotoxiny ovlivňující vegetativní aparát a inervaci svalů obličeje se vzácně vyskytují u některých poddruhů. Konkrétní složení jedu může být u některých poddruhů, vnitrodruhově, ale i v rámci ontogenetického vývoje hada, s jistou variabilitou (1, 3, 6, 10, 11). Na Univerzitě v Padově byl proveden rozbor jedu zmije obecné a zmije skvrnité (*Vipera aspis*). Oba vzorky obsahovaly enzymaticky aktivní A2 fosfolipázu, ale pouze u zmije skvrnité byla tato fosfolipáza neurotoxická (7). Množství sušiny jedu dospělé zmije obecné nepřesahuje 15 mg, což je asi 60 % odhadované letální dávky pro dospělého člověka. To však neplatí pro dítě (1, 3, 6).

Po plném zákusu čelisti zmije obecné se objeví dvě drobné většinou bolestivé ranky, nedokonalý zákus může mít pouze jednu ranku nebo škrábnutí. Známkou alespoň minimální aplikace jedu bývá lokální otok, někdy s centrálním vyblednutím, později progredující, případně hemoragický a doprovázený zduřením regionálních lymfatických uzlin, dosahuje maxima obvykle do 48 hodin. Ve výjimečných případech, spíše u dětí, může být velikost otoku extrémní a může přestoupit z končetiny přes lymfatický systém na trup, i na protilehlou polovinu těla. Ojediněle se mohou objevit infekční komplikace, flegmonózní postižení v místě vkusu a okolí. Ústup nekomplikovaných změn lze očekávat nejdříve za 3–4 dny po uštknutí, při významnějších postiženích za 1–2 týdny, lokálně zvýšená bolestivost přetrvává až měsíce (1, 2, 3, 6, 7).

Prvními příznaky systémové reakce bývají gastrointestinální problémy (nauzea, zvracení, abdominální bolesti charakteru koliky, průjem, vzácně inkontinence), objevuje se pocení, zvýšená teplota a žízeň. Tyto symptomy ukazují střední až závažnější míru intoxikace a mohou přetrvávat až 48 hod. (1, 2, 3, 6). Vzácněji se objeví anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce, které se projevují angioneurotickým edé-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Lenka Foltýnová Caisová, lenka.caisova@seznam.cz
Interní oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s., Radomyšlská 336, 386 29 Strakonice

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(e6): e13–e16
Článek přijat redakcí: 26. 4. 2021
Článek přijat po recenzích k publikaci: 25. 8. 2021

Tab. 1. *Klasifikační Reidovo schéma – zobecnění tíže celkové intoxikace jedem. Upraveno podle (1, 6)*

	Tíže celkové intoxikace jedem	Projevy
A	Minimální nebo žádná reakce	Lokálně otok, celkově bez reakce nebo pouze z leknutí.
B	Lehká reakce	Větší otok s nebo bez gastrointestinálních obtíží, ale bez dalších systémových postižení.
C	Střední reakce	Rozsáhlý otok. Šok trvající méně než 2 hodiny. Další známky mírného systémového postižení.
D	Těžká reakce	Šok trvající déle než 2 hodiny nebo opakující se šokové stavy. Další známky těžkého systémového postižení.
E	Fatální reakce	

mem s maximem v oblasti obličeje, případně dechovými obtížemi s bronchospastickou složkou. Klasickým a nebezpečným projevem závažnější intoxikace je pokles systémového tlaku, cirkulační kolaps až šok doprovázený tachykardií, studeným potem, bledostí, případně až alterací vědomí. Incidence oběhových změn je uváděna v rozmezí 20–40 % intoxikovaných.

Jed zmije obecné obsahuje komplex enzymaticky aktivních proteinů a má především účinky cytotoxické a hemotoxické. Narušuje výstelky endoteliálních buněk, může způsobit rabdomyolýzu a vést k selhání jater a ledvin. Byly popsány i srdeční účinky, jako je kardiotoxicita, změny ST segmentu, infarkt myokardu a AV blokáda I. stupně (8).

K zobecnění tíže celkové intoxikace jedem zmije obecné bývá používáno klasifikační Reiderovo schéma (Tab. 1) (1, 6).

Kazuistika

Žena, 66 let (153 cm, 55 kg), bez chronického onemocnění a bez alergií, nekuřačka, byla přijata na jednotku intenzivní péče v šokovém stavu pravděpodobně po uštknutí hadem. V den přijetí kolem 16:30 hod. byla nemocná se svým přítelem na procházce a při chůzi ve vysoké trávě byla uštknuta hadem do malíku levé dolní končetiny (LDK). Partnerem byla odnesena k silnici, kde následně zkolabovala. Výzva na Záchrannou zdravotnickou službu (ZZS) byla přijata v 16:51 hod., posádka byla na místě v 17:01 hod. Při příjezdu ZZS byla nemocná při vědomí, silně rozrušená, opocená, stěžovala si na bolesti břicha a pocity na zvracení, dýchání bylo neporušené, bez bronchospastického nálezu, srdeční akce byla pravidelná, tepová frekvence (TF) 80/min., krevní tlak (TK) byl měřen 70/50 mmHg, na malíku LDK byla drobná ranka a hematom. Pacientka byla na místě komplexně zajištěna pro rozvíjející se šokový stav (Solu-medrol, Adrenalin, Noradranlin, infuzní roztoky, kyslíková terapie) a byla transportována do nejbližšího zdravotnického zařízení. Během transportu došlo k opakovanému zvracení bez příměsi krve, stěžovala si na křečovité bolesti břicha, TK byl již stabilní kolem 110/80 mmHg, saturace kyslíkem 98 %, TF 80/min. Lokálně narůstal otok LDK. V 18:01 hod. byla přivezena do zdravotnického zařízení a předána do péče zdravotnického týmu jednotky intenzivní péče.

Při přijetí měla pocity na omdlení, udávala tlakové bolesti břicha, nucení na stolici a močení, stěžovala si na bolest v LDK. Byla somnolentní, anxiozní, opocená, opakovaně zvracela, břicho bylo měkké, palpačně difuzně citlivé, na LDK v oblasti malíku byla dvě tečkovitá poranění po kousnutí, v okolí nártu narůstal otok a tvořil se hematom. Ostatní klinický nález byl bez patologie.

Laboratorně byla pozoruhodná pouze leukocytóza (17,0 × 10^9/l) a výrazná trombocytopenie (7 × 10^9/l, MPV 11,9 fl, PDW 15,7). EKG záznam byl se sinusovým rytmem 96/min., PQ 0,14 s, minimální ST deprese v I, aVL, dále nespecifické změny. Echokardiograficky byla popsána nezvětšená levá komora s dobrou systolickou funkcí, ejekční frakce cca 70 %, stopová aortální regurgitace, nevýznamná mitrální regurgitace. RTG snímek hrudníku byl bez infiltrativních či ložiskových změn plicního parenchymu, srdce nezvětšené, normálně konfigurované, hily a mediastinum nerozšířené, bránice hladká, brániční úhly volné, stav po zavedení centrálního žilního katétru (CŽK) cestou vena jugularis vpravo.

Pacientka byla primárně léčena pro oběhovou nestabilitu v důsledku cirkulačního šoku s nutností inotropní podpory (Noradrenalin), protialergickou léčbou (Dithiaden, Solu-medrol) a dalšími podpůrnými léky (Calcium gluconas, Novalgin, Controloc).

Druhý den hospitalizace došlo k výrazné progresi edému a hematomu LDK, šestý den dosahoval až na stěnu břišní. Tím došlo k těžké anemizaci pacientky, hemoglobin (Hb) poklesl na hodnoty 66 g/l a byla nutnost opakovaného podávání krevních převodů, celkem jich bylo podáno pět. Nadále trval pokles krevních destiček, koagulační parametry zůstávaly v normě. Byla doplněna sonografie žil LDK s nálezem perivazálního edému vena safena magna za odstupem vena femoralis, hluboký žilní systém ve vyšetřovaném úseku byl volně průchodný, bez známek trombózy.

V dalším průběhu hospitalizace se klinický stav pacientky na zavedené léčbě zlepšoval. Laboratorně se Hb stabilizoval na hodnotách 80 g/l, hodnoty trombocytů se zcela znormalizovaly. Došlo k regresi otoku a hematomu LDK, hybnost a čití byly v normě. Jedenáctý den hospitalizace byla pacientka schopna samostatné chůze v chodítku.

Nemocná byla propuštěna do péče praktického lékaře po třinácti dnech pobytu na nemocničním lůžku. Další kontrola cestou interní ambulance neproběhla. Nemocná nevyhledala po propuštění specializovanou léčbu pro rozvoj pozdních komplikací. Kontrolní laboratorní testy provedené již cestou praktického lékaře byly zcela v normě.

Diskuze

Uštknutí zmijí obecnou neznamená většinou pro dospělého člověka závažné ohrožení, přesto je nutno k intoxikaci přistupovat s plnou vážností. U dětí a při rozvoji těžké anafylaxe je tento přístup naprostou samozřejmostí.

Při intoxikaci je nejdůležitější zachovat klid a zpomalit veškerou fyzickou aktivitu. Dále je důležité končetinu imobilizovat a přivolat zdravotnickou pomoc s transportem do zdravotnického zařízení. Z postižené končetiny je nutné odstranit prstýnky nebo jiné věci, aby se zabránilo zaškrcení končetiny při rozvoji otoku. Poraněná končetina by měla být imobilizována a udržována pod úrovní srdce, aby se zabránilo absorpci jedu a systémovému šíření (9). Rozřezávání rány, její vyplachování, vypalování, vysávání, ledování, stejně jako použití škrtidel je škodlivé a nedoporučuje se (1, 2, 3, 6, 9).

V časné fázi terapie je vhodné podání kortikosteroidů v dávce 2–4 mg/kg tělesné hmotnosti, a to hydrokortizonu nebo tomu odpo-

Tab. 2. *Reidova kritéria pro podání antiséra – nález jednoho ze symptomů; upraveno podle (1, 6)*

Přetrvávající nebo opakovaná hypotenze
Leukocytóza vyšší než 20 × 10^9/l
Acidóza
EKG změny
Zvýšená hodnota sérové CK
Extenzivní otok

Tab. 3. *Stokholmská kritéria pro podání antiséra; upraveno podle (1, 6)*

Hypotenze a oběhový šok
Protrahovaná těžká gastrointestinální symptomatologie
Otoky sliznic s nebezpečím bronchiální obstrukce
Rychlé rozšíření otoku na celé končetiny a trup
Neurologická symptomatologie s depresí CNS, periferními a ventrálními parézami
V hraničních případech při nedostatku klinických známek: leukocytóza více než 15–20 × 10^9/l, metabolická acidóza, hemolýza, EKG změny, poruchy hemokoagulace

Tab. 4. *V Evropě dostupná antiséra; upraveno podle (4, 6, 12, 13)*

Antitoxinum vipericum Biomed, Polsko Dovoz do ČR	Koňské antisérum proti jedu zmije obecné *V. berus*
European viper venom antiserum Isntitut of Immunology, Chorvatsko Dostupné ve většině evropských toxikologických centrech	Koňské antisérum proti jedům evropských zmijí Vipera: růžkaté *V. ammodytes*, skvrnité *V. aspis*, obecné *V. berus*, stepní *V. ursini*, turecké *V. xanthina*.
Viperfav Aventis Pasteur, Francie Výroba omezena nebo zastavena, dostupné v několika evropských toxikologických centrech	Koňské antisérum proti jedům evropských zmijí Vipera: růžkaté *V. ammodytes*, skvrnité *V. aspis*, obecné *V. berus*.
Ipser europe Pasteur Merieux, Francie Výroba zastavena. Zbylá antiséra dostupná v několika evropských toxikologických centrech	Koňské antisérum proti jedům evropských zmijí Vipera: růžkaté *V. ammodytes*, skvrnité *V. aspis*, obecné *V. berus*.
Viperatab Protherics,UK Dostupné v některých evropských toxikologických centrech, dovoz do ČR	Ovčí antisérum na bazi Fab proti jedům evropských zmijí Vipera: růžkaté *V. ammodytes*, skvrnité *V. aspis*, obecné *V. berus*

vídající dávky metylprednisolonu, i.v. nebo i.m., k oslabení případné anafylaktické reakce. Lékař musí sledovat respirační frekvenci, krevní tlak, srdeční frekvenci, funkci ledvin, rovnováhu a stav srážlivosti krve (9). Rozvoj těžké alergické reakce nebo anafylaktického šoku se řeší podle obecných zásad adrenalinem, kortikoidy, doplněním cirkulujícího objemu, případně zajištěním dýchacích cest s umělou plicní ventilací (1, 6). Transport pacienta je prováděn do nejbližšího zdravotnického zařízení.

Terapie vlastní intoxikace zmijím jedem je v zásadě dvojího typu, symptomatická, léčí vzniklé komplikace klasickými postupy, a specifická imunoterapie, snaží se odstranit příčinu intoxikace, neutralizovat složky jedu (6).

Zahájení specifické imunoterapie by mělo být ve všech případech, kde došlo k rozvoji celkových příznaků intoxikace, u dětí při přítomnosti závažných příznaků lokálních (5). Při rozhodování o podání antiséra mohou pomoci Reidovo kritérium pro podání antiséra (Tab. 2), případně přísnější tzv. Stokholmská kritéria (Tab. 3). Vydání antiséra podléhá konzultaci a schválení Toxikologického centra Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Všeobecné fakultní nemocnice 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1, 4, 5). Léčba antisérem může být však v některých případech kontraproduktivní.

Tab. 5. *Klinická kritéria diagnostiky anafylaxe; upraveno podle (14, 15, 16)*

Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud je splněno jedno ze 3 kritérií:
1. Akutní vznik symptomů (v průběhu minut až několik hodin) s postižením kůže a/nebo sliznic (např. generalizovaná kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů, jazyka, uvuly) + alespoň jeden z následujících příznaků:
A) náhlé respirační symptomy (např. dušnost, sípání, kašel, stridor, hypoxemie)
B) náhlý pokles krevního tlaku nebo s tím spojené příznaky (např. kolaps, inkontinence)
nebo
2. Dva nebo více následujících příznaků, které se objevily náhle (minuty až několik hodin) po expozici pacienta pravděpodobnému alergenu:
A) náhlé kožní nebo slizniční projevy (např. generalizovaná kopřivka, svědění nebo zarudnutí, otok rtů, jazyka, uvuly)
B) náhlé respirační symptomy (např. dušnost, sípání, kašel, stridor, hypoxemie)
C) náhlý pokles krevního tlaku nebo s tím spojené příznaky (např. kolaps, inkontinence)
D) perzistující gastrointestinální projevy (např. křeče a/nebo bolest v břiše, zvracení)
nebo
3. Náhlý pokles krevního tlaku po kontaktu pacienta s jeho známým alergenem (minuty až několik hodin):
A) u kojenců a dětí pokles systolického tlaku o více než 30 % normy (nízký systolický tlak u kojenců do 1 roku: < 70 mm Hg, u dětí 1–10 let nižší než 70 + 2 × věk, u dětí 11–17 let pod 90 mm Hg)
B) u dospělých systolický tlak pod 90 mm Hg nebo jeho pokles o nejméně 30 % obvyklé hodnoty

Běžně dostupné antisérum Antitoxinum Vipericum je vyrobené na bázi koňského séra a jeho aplikace může vyvolat těžké alergické reakce. Další použitelné sérum, nealergizující ovčí sérum ViperaTAb, je vyrobené na bázi čištěného Fab fragmentu protilátek ovčího séra. Antisérum dostupné v České republice VIPERATAB je dostupné v Toxikologickém informačním středisku Kliniky nemocí z povolání 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze nebo Kliniky pracovního lékařství Fakultní nemocnice Olomouc (Tab. 4) (12, 13).

Antisérum se podává pomalou, asi 30minutovou intravenózní infuzí naředěnou do 500 ml roztoku, dle klinického stavu pacienta lze podání antiséra opakovat. U dětí se dávka neredukuje. Před podáním se pacient premedikuje kortikosteroidy a antihistaminikem, při výskytu alergické reakce se podání přerušuje (1, 4, 6).

Antibiotika se podávají pouze v případě bakteriálně podmíněného zánětu. Součástí léčby je kontrola nebo zajištění antitetanické prevence. Laboratorní obraz případně přetrvávající protrombotické aktivity je vhodné zajistit do normalizace minihepariniazací. Do domácího ošetření může být pacient propuštěn po odeznění celkových příznaků a stabilizaci těžších lokálních změn (1, 4, 6).

Ve více než 50 % případů bývá průběh uštknutí zmijí obecnou nekomplikovaný.

V uvedené kazuistice byl prezentován případ pacientky, která byla hospitalizována s těžkými celkovými příznaky projevujícími se vazomotorickým kolapsem a poklesem systémového tlaku s alterací vědomí i rozsáhlými příznaky lokálními po intoxikaci hadím jedem. Jed zmije obecné obsahuje především cirkulační toxiny a hemoraginy. Účinek

těchto toxinů měl vliv na rozvoj perivazálního edému vena saphena magna a zvýšená permeabilita cévní stěny v kombinaci s těžkou trombocytopenií vedla k sekundární anémii. U pacientky se velmi pravděpodobně jednalo o anafylaxi, dle klinických kritérií diagnostiky anafylaxe (Tab. 5) (14, 15, 16). Laboratorní diagnostika anafylaxe spočívá v průkazu zvýšené koncentrace sérové tryptázy, která vrcholí do 60–90 minut a normalizuje se do 24 hodin po epizodě (15, 16). Stanovení koncentrace tryptázy v séru by v dané kazuistice bylo nápomocno v diferenciální diagnostice anafylaktického šoku. Na pracovišti, kde byla pacientka přijata a léčena, nepatří odběr tryptázy do standardních postupů, obvykle bývá vycházeno z klinických projevů pacienta. Vzhledem k nejistému původci nebyla nemocné podávána specifická imunoterapie. Na zavedené symptomatické léčbě se klinický stav pacientky stabilizoval, zlepšoval a následně zcela upravil.

LITERATURA

1. Valenta J. Co dělat při uštknutí zmijí obecnou. Interní Med. 2011; 13(5): e222–e224. Dostupné z WWW: < http://www.solen.cz/pdfs/int/2011/05/10.pdf>.
2. Toxikologické informační středisko. Klinika pracovního lékařství Všeobecné fakultní nemocnice Praha. Uštknutí zmijí obecnou, Laická veřejnost. Dostupné z WWW: <http://www.vfn.cz/tis/zivo-ichove.html>.
3. Patočka J, Valášek M. Jak je to s jedovatostí zmije obecné?. 2006. Dostupné z WWW: <http://www.toxicology.cz/modules.php?name=News&file=article&sid=64>.
4. Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. LF UK Všeobecné fakultní nemocnice. Uštknutí zmijí obecnou. Dostupné z WWW: <http://www.karim-vfn.cz/cz/nase-klinika/toxinologicke-centrum/ustknuti-zmiji-obecnou-vipera-berus.html>.
5. Valenta J (ed.), Stach Z, Stříteský M et al. Common Viper Bites in the Czech Republic – Epidemiological and Clinical Aspects during 15 Year Period (1999–2013). Prague Med. Rep. 2014: 115: 120–127. Dostupné z WWW: <http://pmr.lf1.cuni.cz/115/3/0120/>.
6. Farmakoterapeutické informace. Měsíčník pro lékaře a farmaceuty. Citace 5/2008. Dostupné z WWW: http://www.sukl.cz/uploads/Publikacni_cinnosti/FI/FI05_08.pdf.
7. Zanetti G, Duregotti E, Locatelli CA et al. Variability in venom composition of European viper subspecies limits the cross-effectiveness of antivenoms. Sci Rep 8, 9818 (2018). Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1038/s41598–018–28135–0>.
8. Pałgan K, Kuźmiński A, Janik A, Gotz-Żbikowska M, Bartuzi Z. Snake (Vipera berus. bite: The cause of severe anaphylactic shock and hepatocellular injury. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. March 2015: 119–121. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1177/0394632015572566>.
9. Adukauskienė D, Varanauskienė E, Adukauskaitė A. Venomous snakebites. Medicina (Kaunas). 2011; 47(8): 461–7. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22123554. Dostupné z WWW: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123554/>.
10. Moravec J et al. Fauna ČR Plazi – Reptilia. Academia: Praha 2015: 398–427. ISBN 978–80–200–2416–9.
11. Julian White, Snakebites worldwhite: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Reprint. [last updated 2019–03–06]. Dostupné z WWW: <http://www.uptodate.com/contents/snakebites-worldwide-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
12. TIS. Antidotová lékárna KPL při VFN a 1. LF UK v Praze. Konsignační sklad FN Olomouc. Oddělení urgentního příjmu. [stav k 19.4.2021]. Dostupné z WWW:< http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/antidota_Olomouc.pdf>.
13. TIS. Antidotová lékárna TIS při KPL VFN a 1. LF UK v Praze. [stav k 19.4.2021]. Dostupné z WWW: <http://www.tis-cz.cz/images/stories/PDFs/antidota_praha.pdf >.
14. Cardona et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020; World Allergy Organization Journal. Epub 2020 Oct 30. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
15. Petrů V. Doporučený postup léčby anafylaktické reakce. Česká společnost alergologie a klinické imunologie ČLS JEP z.s. Update 2019. Dostupmé z WWW: <https://www.csaki.cz/dokumenty/Dop_postup_Anafylaxe.doc>.
16. Vachová M. Anafylaxe – akutní a dlouhodobý management. Vnitr Lek. 2020; 66(6): 335–339. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.36290/vnl.2020.098>.

KNIŽNÍ NOVINKA

Karcinom rekta
od diagnózy po multidisciplinární léčbu
Peter Ihnát

Publikace nabízí ucelený přehled aktuálních poznatků medicíny založené na důkazech. Prezentovány jsou různé aspekty problematiky karcinomu rekta – od historického přehledu přes etiopatogenezi a diagnostiku onemocnění, jednotlivé léčebné modality s důrazem na chirurgické techniky až po problematiku střevních stomií.
Důraz je kladen na problematické oblasti léčebného managementu: postavení radioterapie v multimodální terapii karcinomu rekta, laparoskopickou a robotickou resekci rekta, transanální totální mezorektální excizi, funkční poruchy po nízké resekci rekta (LARS syndrom), moderní léčebné strategie typu „watch and wait" nebo „liverfirst", perioperační péči ERAS (enhanced recovery after surgery), kvalitu života a komplikace související se střevními stomiemi, adekvátní histopatologické vyšetření resekátu rekta atd.
V monografii jsou přehledně zpracovány indikace, benefity a limitace jednotlivých terapeutických modalit v managementu různých stadií onemocnění (techniky transanální a transabdominální resekce, radioterapie, systémová léčba, lokálně ablační techniky). Publikace identifikuje klíčové faktory ovlivňující výsledky léčby a pomáhá pochopit zásadní význam úzké mezioborové spolupráce.
Text je doplněn 140 instruktážními schématy, obrázky a tabulkami. Monografie má ambici odpovědět na aktuální odborné otázky týkající se karcinomu rekta a předložit poznatky umožňující prosazovat ta nejlepší klinická rozhodnutí ve prospěch nemocných s karcinomem rekta.

272 stran, 595 Kč, ISBN: 978-80-271-3219-5, vydáno 2021, www.grada.cz

Za doc. MUDr. Janem Malým, CSc.

Dne 31. srpna 2021, nedlouho poté, co Institut klinické a experimentální medicíny oslavil 50 let svého trvání, jsme se dozvěděli smutnou novinu, že zemřel doc. MUDr. Jan Malý, CSc., muž, jehož jméno je s historií IKEM neodlučně spjato od samého počátku.

Doc. Malý byl v letech 1996 až 2007 zástupcem ředitelů IKEM Karla Filipa, Rudolfa Poledne a Štefana Vítka, aby posléze zúročil svoje řídící zkušenosti a byl do roku 2011 ředitelem této instituce. Pro tuto funkci byl řádně připraven. Během svého dlouhého odborného i lidského působení prošel postupně mnoha pozicemi od začínajícího mladého lékaře a vědeckého aspiranta, později zkušeného vědce, nefrologa a učitele, až k pozici v institutu nejvyšší. Na vlastní kůži se potkával s úsilím svých spolupracovníků i v jiných oborech a stupních a rozuměl jejich snaze. Snad právě proto se zasadil o stabilizaci a úspěšný rozvoj všech hlavních léčebných a výzkumných programů v IKEM, aniž by podlehl tlaku preferovat pouze některé z nich na úkor druhých anebo rušit úspěšně se rozvíjející projekty nové. Patří mu za to dík. Když totiž svoji funkci předával dále, byl již IKEM dostatečně připraven na postupnou ekonomickou transformaci, kterou žádala doba a prosazovalo nové vedení. Koncepce dalšího rozvoje byla již jasně vytýčena a díky tomu zůstaly zachovány pro IKEM charakteristické a v mnoha směrech jedinečné programy transplantační, kardiologické, diabetologické a hepatogastroenterologické. A to zdaleka nejen na úrovni léčebně-preventivní. Přídomek „experimentální" v názvu institutu byl posílen rekonstrukcí stávajícího a výstavbou nového moderního experimentálního pracoviště, které obstojí v mezinárodní konkurenci nejen odborně, ale také architektonicky.

Milý pane docente, Milý Honzo, za to Ti děkujeme a vzpomínáme na Tebe.

Obr. 1. *Doc. MUDr. Jan Malý, CSc.*

Doc. Malý se narodil 10. 5. 1943 v Praze. Jeho otcem byl významný antropolog a první poválečný přednosta Antropologického ústavu UK, který byl v roce 2000 za svoje vědecké zásluhy i občanský postoj během války oceněn posmrtně Řádem T. G. Masaryka, který za něho převzal syn Jan. Ten po absolvování lékařské fakulty v roce 1966 pracoval krátce v Thomayerově nemocnici a poté byl přijat jako vědecký aspirant v oboru nefrologie do Výzkumného ústavu experimentální terapie, který vedl prof. Otakar Šmahel. Jeho důsledným školitelem byl renomovaný nefrolog prof. Otto Schück, který doc. Malého směřoval k vědeckému studiu metabolismu aminokyselin a kyseliny močové při chronické nedostatečnosti ledvin a efektu medikamentózní a dietní léčby. Titul kandidáta věd obhájil v roce 1973, tentokrát již v IKEM, který v roce 1971 vznikl sloučením původně samostatných výzkumných ústavů v pražské Krči. Podílel se na rozvoji programu transplantací ledvin a jeho originální poznatky přispěly k prevenci závažné leukopenie, která vzniká lékovou interakcí antimetabolitu kyseliny močové alopurinolu a imunosupresiva azathioprinu. Pracoval tehdy na III. interní výzkumné základně IKEM, jež byla zaměřena především na nefrologii a transplantační léčbu. Zejména v rámci Institutu pro další vzdělávání lékařů a farmaceutů (dnešní Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví) se věnoval výuce nefrologie a vnitřního lékařství a titul docenta obhájil v roce 1985. Tématem jeho habilitační práce bylo studium frakční exkrece a renální clearance kyseliny močové za podmínek zvýšené diurézy či podávání různých farmak. Mezi tím stihnul doc. Malý také odborný a výukový pobyt v Severním Jemenu, kde se zasloužil o vybudování nefrologického oddělení v Sanná.

Organizační schopnosti doc. Malého a jeho znalosti v oboru nefrologie a vnitřního lékařství využil v roce 1987 tehdejší ředitel IKEM prof. Kočandrle, když jej jmenoval do funkce přednosty I. interní výzkumné základny (I. IVZ). Úkolem tehdy bylo integrovat problematiku intermediárního metabolismu při inzulinové rezistenci (a diabetu 2. typu) a nově se rodícího programu transplantační léčby diabetu 1. typu. Dialyzační léčba byla v této době u pacientů s diabetem pro svoji náročnost a špatné výsledky opomíjena a I. IVZ byla v tomto směru průkopníkem. Doc. Malý pomohl vytvořit odborné, technické a organizační podmínky, aby se mohl v praxi rozvinout program kombinovaných transplantací ledviny a pankreatu, který experimentálně i klinicky připravil prof. Vladimír Bartoš. Tím se také otevřela možnost dialyzační přípravy pacientů s diabetem, jež se teprve se zpožděním přenášela do jiných dialyzačních center.

Péče o náročné kandidáty transplantace, kteří kromě selhání ledvin trpěli diabetickou polyneuropatií, retinopatií a syndromem diabetické nohy, vyžadovala formování odhodlaného multidisciplinárního kolektivu. Bylo nutné vybudovat týmy zaměřené na prevenci progrese diabetického onemocnění ledvin, intenzifikovanou léčbu inzulinem (jež byla tehdy novinkou), na léčbu syndromu diabetické nohy a také na edukaci diabetických pacientů jako nedílné součásti terapie. Díky kolektivnímu úsilí chirurgů, diabetologů a nefrologů se později kombinovaná transplantace ledviny a pankreatu stala standardním způsobem léčby pacientů s diabetem 1. typu, kteří dospěli do konečného stadia chronické nedostatečnosti ledvin a neměli kontraindikaci k chirurgickému výkonu. V době, kdy byl doc. Malý přednostou I. IVZ, působila na pracovišti také hepatogastroenterologická skupina, která se již připravovala na budoucí program transplantací jater.

Nutno podotknout, že na diabetologii doc. Malý nezapomněl ani po svém přechodu do vyšších manažerských funkcí. Vždy byl ochoten vyslechnout své spolupracovníky a přispíval k rozvoji diabetologického programu i později. Pomáhal např. razit cestu pro výzkum transplantace izolovaných Langerhansových ostrůvků, který se tehdy v IKEM rodil.

Na doc. Malého vzpomínáme i jako na milého společníka a milovníka umění. Pamatujeme třeba na tradici koncertů České filharmonie pro IKEM, které doc. Malý zaštiťoval a pomáhal organizovat. Rád užíval radostí života, pokud mu to jeho pracovní a rodinné povinnosti a starosti dovolovaly, a rád také dopřával tyto radosti druhým. Není divu, že jeho odborný a osobní příklad následoval také jeden z jeho synů, který je dnes profesorem a úspěšným kardiochirurgem.

I když byl často kritický a různá pochybení si dlouho pamatoval, měl pochopení pro lidské slabosti, neodsuzoval na první pohled a pomáhal hledat východiska. Vývoj jde rychle kupředu a mladí často nevědí, čím prošla či musela projít předchozí generace. Je ale důležité ohlížet se zpět. Je třeba ocenit ty, kteří vytrvali a vytvořili podmínky pro práci druhých.

Tak tedy ještě jednou: milý pane docente, Milý Honzo, za to Ti děkujeme a vzpomínáme na Tebe.

prof. MUDr. František Saudek, DrSc.
Centrum diabetologie IKEM

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

SOLEN MEDICAL EDUCATION

SLEDUJTE NÁS NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH

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

@SolenMedicalEducation

https://twitter.com/MedicalSolen

@MedicalSolen

Vnitřní lékařství Ročník 67, 2021, číslo E-6

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, PhD.,
MPH, doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D., prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA,
prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.

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

Adresa redakce:
SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

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

Grafická úprava a sazba:
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,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:
Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2021 je 9,50 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrosso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:
EMBASE/Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Čechoslovaca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz