

Vnitřní lékařství

7

2021
ROČNÍK 67

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: CHOOSING WISELY

Cesty ke správnému rozhodování ve všeobecné interně, nefrologii a revmatologii

Kdy nadbytek péče může poškodit nemocné v oblasti zájmu generalistů?

Metabolické a endokrinní choroby – je náš přístup vždy racionální?

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

Kardiovaskulární prevence: časná a důsledná prevence versus pozdní intervence, komplexní přístup k léčbě ovlivnitelných rizikových faktorů: hypertenze a dyslipidemie

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu) –

Medikamentózní léčba a mezinárodní doporučení pro léčbu z roku 2020

Adekvátní a neadekvátní terapie u pacientů s implantabilním kardioverterem

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Metamizol STADA



CELÁ RODINA BEZ BOLESTI

- Analgetikum a antipyretikum s mírným protizánětlivým a spasmolytickým účinkem
- Vhodný pro děti (bez omezení věku), mladistvé i dospělé
- Neopioidní analgetikum pro léčbu bolesti a horečky s relativně nízkou pravděpodobností výskytu možných lékových interakcí a s minimem nežádoucích účinků na GIT
- Ve formě tablet a perorálních kapek s malinovou příchutí



Zkrácená informace o přípravku: METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok, METAMIZOL STADA 500 mg tablety

Indikační skupina: Jiná analgetika a antipyretika, pyrazolony. **Složení:** Kapky: 1ml (20 kapek) obsahuje metamizolum natriicum monohydricum 500mg, 1 kapka obsahuje metamizolum natriicum monohydricum 25 mg. **Tablety:** Jedna tableta obsahuje metamizolum natriicum monohydricum 500 mg. **Indikace:** k léčbě: akutní silné posttraumatické nebo pooperační bolesti, bolestivých kolik, nádorové bolesti, jiné akutní nebo chronické silné bolesti, pokud je jiná léčba kontraindikována, vysoká horečka, která neodpovídá na jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** **Kapky:** Dětem a dospívajícím do 14 let může být podána jednotlivá dávka 8–16 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. V případě horečky u dětí je obvykle dostačující dávka 10 mg metamizolu/kg tělesné hmotnosti. Dospělí a dospívající od 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivou dávku podat až 4× denně v intervalech 6–8 hodin. **Kapky se užívají nakapané do trochy vody. Tablety:** Dospělí a dospívající ve věku 15 let (> 53 kg) mohou jednorázově užít až 1000 mg metamizolu. V závislosti na maximální denní dávce lze jednotlivé dávky užít až 4× denně v intervalu 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4000 mg. Tablety se polykají vcelku a zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, na pyrazolony nebo pyrazolidiny, např. léčivé přípravky obsahující sodnou sůl metamizolu, propyfenazon, fenazon nebo fenybutazon, nebo na kteroukoli pomocnou látku, analgetické astma nebo intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, pacienti reagující bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, např. diklofenak, ibuprofen, indometacin nebo naproxen, porucha funkce kostní dřeně, vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, akutní hepatická porfyrie, třetí trimestr gravidity, pro Metamizol STADA 500 mg tableta- děti mladší než 15 let. **Významné interakce:** Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání metamizolu s bupropionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazmatických koncentrací s možným snížením klinické účinnosti. Souběžné podání metamizolu a chlopromazinu může mít za následek těžkou hypotermii. Léčivé látky ze skupiny pyrazolonů mají známý potenciál způsobit interakce s perorálními antikoagulanty, kaptoprilem, lithiem, methotrexátem a triamterenem a ovlivnit účinnost antihypertenziv a diuretik. **Hlavní nežádoucí účinky:** souvisejí s hypersenzitivními reakcemi. Nejvýznamnějšími jsou šok a agranulocytóza. Tyto účinky se vyskytují velmi vzácně, ale jsou život ohrožující. **Těhotenství a kojení:** Obecně se užívání metamizolu během prvního a druhého trimestru nedoporučuje. Užívání během třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. Během kojení je nezbytné vyhnout se zejména opakovanému použití metamizolu. **Upozornění:** Agranulocytóza a pancytopenie. Pokud se objeví známky agranulocytózy, trombocytopenie nebo pancytopenie musí být přípravek ihned vysazen a krevní obraz je třeba monitorovat až do doby, než se normalizuje. **Anafylaktické/anafylaktoidní reakce:** U pacientů s následujícími onemocněními je riziko vzniku potenciálně těžkých anafylaktoidních reakcí výrazně zvýšené: syndrom analgetického astmatu, intolerance analgetik typu urtikarie/angioedém, bronchiální astma, zejména u pacientů se souběžně probíhající rinosinuitidou a nosními polypy, chronická kopřivka (urtika), intolerance některých barviv (např. tartrazin) nebo konzervačních látek (např. benzoátů), intolerance alkoholu. **Těžké kožní reakce:** byly hlášeny život ohrožující kožní reakce. **Hypotenze reakce:** Přípravek může vyvolat hypotenzní reakce. Jejich riziko je zvýšené u pacientů s preexistující hypotenzí, hypovolémií nebo dehydratací, pacienti s nestabilním oběhem, s počátečním oběhovým selháním nebo s vysokou horečkou. **Balení na trhu:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: 20 ml a 100 ml, METAMIZOL STADA 500 mg tablety: 20 a 60 tablet. **Podmínky uchování:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: Chraňte před mrazem a chladem. METAMIZOL STADA 500 mg tablety: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Datum poslední revize textu:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok, METAMIZOL STADA 500 mg tablety: 4. 2. 2021. **Registrační číslo:** METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok: 07/456/13-C. METAMIZOL STADA 500 mg tablety: 07/521/15-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo.

Před předepsáním přípravku se seznámte s úplným souhrnem údajů o přípravku. METAMIZOL STADA 500 mg/ml perorální kapky, roztok je vydáván pouze na lékařský předpis a je částečně nebo úplně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. METAMIZOL STADA 500 tablety je vydáván pouze na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Co přináší pro klinickou praxi mezinárodní aktivita Less is more a Choosing wisely?

V moderním pojetí medicíny se stále zpřesňuje diagnostika, rozšiřuje definice chorob a to indukuje stále narůstající zátěž pro zdravotní systémy, ale i pro celou populaci. Ukazuje se, že ne všechen posun, realizovaný díky novým vyšetřovacím metodám a léčebným postupům, je pro nemocné přínosem. V editorialech vysvětlují, v čem spočívají hnutí Less is more a Choosing wisely, která se snaží některé nadužívané postupy ve prospěch pacientů racionalizovat.

Koncept Less is More byl iniciován v USA v roce 2010. Jeho úkolem bylo upozornit na potenciální rizika nadbytečného užívání diagnostických a terapeutických postupů, které mohou nemocným přinášet větší poškození než předpokládaný užitek. Tím se zpochybnil často mylně předjímaný předpoklad, že více péče je vždycky přínosem. Jako reakce se objevily aktivity jednotlivých odborných společností, nazývané Choosing wisely (tedy volně – Rozumná volba), kde většina odborných společností vytipovala několik nejvíce nadužívaných postupů z oblasti své odbornosti, které je třeba volit přinejmenším uvážlivě. Nicméně implementace těchto aktivit do praxe naráží zejména v evropských zemích na překážky, které jsou historicky ve společnosti zakořeněny a těžko se překonávají. Pacienti mají vysoká očekávání a tomu se přizpůsobuje chování lékařů podporované často i finančními zájmy z nejrůznějších stran. Studie například prokazují, že lékaři často indikují vyšetření dalším specialistou, krevní testy, zobrazovací metody a předepisují léky přímo na přání pacientů, kterým ve vysoce převažujícím procentu případů raději vyhoví. Vše pak má negativní dopad na možnost omezení nadužívání některých diagnostických a léčebných metod. I v nejbohatších státech Evropy jsou již problémy profinancovat takto vedenou zdravotní péči a situace se bude se stárnutím populace a nárůstem obezity a tedy i s ní spojené morbiditě dále zhoršovat. V současné době kvalifikované odhady upozorňují, že 22–30 % zdravotní péče může být považováno za nadbytečnou.

Po celé roky je společnosti vštěpována idea, že zdravotní péče je klíčem k udržení zdraví a čím více prohlídek, tím lépe. Navíc pacienti nechápou, že každá diagnostická a léčebná aktivita má svá úskalí a často je lepším lékařem ten, který na základě zhodnocení přínosů a rizik nepodnikne žádnou aktivní diagnostickou a léčebnou intervenci. Nicméně nemocní si spíše cení lékaře, který aktivně, často zbytečně, vyšetřuje. Menší aktivita lékaře je spíše vykládána jako nezáměr nebo zanedbávání, či snaha ušetřit náklady. Je totiž stále laikům zdůrazňována nutnost včasné diagnózy, ale nehovoří se o častých negativních důsledcích falešně pozitivních nálezů. Lékaři mají spíše tendenci nesdělovat nemocným plný rozsah rizik diagnostických a léčebných postupů, což vede k nadhodnocení přínosu aktivního postupu a je to také již nazýváno „Therapeutic illusion“. Klíčové je tedy s nemocným hovořit o rizicích a přínosech plánované aktivity a dojít s ním

ke konsenzuálnímu závěru a k určitému rozdělení zodpovědnosti za přijaté řešení.

Roste množství důkazů, že medicína škodí zdravým lidem tím, že se snaží o stále dřívější detekci onemocnění a rozšiřování definice patologií. Vědecké studie přináší důkazy, že mnoho osob je „přeléčeno“, předávkováno a „předdiagnostikováno“ (overtreated, overdosed and overdiagnosed). Síly, které za tímto trendem stojí, jsou hluboce zakořeněny jak v medicíně, tak ve společnosti. To významně ztěžuje zastavení tohoto nezdravého vývoje. Klíčovým faktorem je také technologický pokrok. Schopnost zjistit malé abnormality vede ke zvýšení prevalence určitých onemocnění. Léčba těchto nezávažných forem chorob pak vede k nadhodnocení účinků příslušné terapie a tak je bludný kruh uzavřen. Skrínigové programy detekují časná stadia nádorů, které by nikdy nebyly symptomatrické ani nezkrátily život, citlivé diagnostické metody identifikují abnormality, které by zůstaly benigní. Rozšiřování definice patologií snižováním hranic, kdy je stav již prohlášen za onemocnění, vede k tomu, že mnoho osob s velmi nízkým rizikem dostává trvalou nálepku určité choroby a medikaci, která jim nijak neprospívá. Toto rozšíření hranic pro diagnózu chorob schvaluje panel expertů, kteří jsou úzce propojeni s farmaceutickým průmyslem. Je odhadováno, že taková zbytečná léčba stojí v USA ročně 200 miliard dolarů a navíc působí nemalé zdravotní škody.

Z randomizovaných studií je patrné, že osoby, které se podrobily skrínigování některých malignit, z léčby neprofitují a ve srovnání s ostatní populací není žádný mortalitní rozdíl. Autopsie také ukazují, že v populaci je velký rezervoár subklinických forem onemocnění, zejména nádorů prostaty, prsu a štítné žlázy, které zůstaly asymptomatické. Podobně užití moderních diagnostických metod v kardiologii u nízkorizikových nemocných vede k předdiagnostikování koronární aterosklerózy a k řadě revaskularizací, které nemají žádný význam. Diagnostické zobrazovací metody břicha, malé pánve, hrudníku a páteře mohou objevit náhodné abnormality. Jen velmi malý počet osob může profitovat z časného odhalení zhoubných nádorů, ale mnohem větší část trpí zbytečnou úzkostí a nežádoucími reakcemi během dalších indukovaných diagnostických a léčebných metod.

Objektivní analýzy v ambulantní praxi ukazují, že lékaři spíše zavádějí nové přístupy k diagnostice a léčbě, ale doporučení k opuštění zbytečných postupů není respektováno. Velkou roli v nadužívání metod hraje obava ze stížností nebo dokonce žaloby pacienta nebo jemu blízkých osob. V nemocniční péči hrají roli i nově zavedené akreditace, kde se s využitím všech možných metod nemocnice snaží obhájit svou pozici špičkového pracoviště. Částečně na vině jsou i doporučené postupy, které jsou často založeny na studiích souborů vybraných pacientů, kteří neodpovídají běžné klinické praxi, a pak jsou závěry zobecněny

na mnohem širší okruh nemocných. Někdy je podkladem doporučení jen mínění expertů. Byly mnohokrát přineseny důkazy, že v USA, kde se jich většina formuluje, byly doporučené postupy výrazně ovlivňovány finančními dary farmaceutických firem členům expertních komisí a tak jsou často guidelines odkloněny od medicíny založené na důkazech.

Lékaři věnující se určitým specializacím mají zájem rozšiřovat okruh svých pacientů a těžko přijímají výsledky studií, které zpochybňují prospěšnost jimi používaných postupů. Svoji roli v mysli lékařů hrají i nezodpovědná expertní rozhodnutí soudních znalců posuzujících případy často ne zcela blízké jejich specializaci. Je tendence případ posuzovat ex post, tedy znalec již zná závěrečnou diagnózu a nepostupuje v diagnostické rozvaze s lékařem, množstvím a kvalitou jeho informací v okamžik, kdy činil určité rozhodnutí. Expert má pak pocit, že diagnóza nebyla včas nebo správně stanovena, a vyslovuje neodůvodněný závěr o postupu non lege artis. Poškození z „předdiagnostikování“ se většinou naopak neřeší, protože v tomto případě stížnost většinou není podána. Intuitivní víra, že časná detekce onemocnění je jednoznačně prospěšná je v centru problému.

LITERATURA

1. The challenge of implementing Less is More medicine : A European perspective. Omar Kherad, Nathan Peiffer-Smajda, et al. Eur J Intern Med. 2020 Jun; 76: 1–7. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.014.
2. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy Ray Moynihan, Jenny Doust and David Henry. BMJ 2012; 344: e3502, doi: 10.1136/bmj.e3502.

Dalším důvodem k neefektivnímu nadužívání zdravotní péče je její fragmentace. Vyhraňující se specializace vede k tomu, že o jednoho polymorbidního nemocného často pečují řada specialistů, což vede nejen k nadbytečným klinickým vyšetřením, duplicitnímu použití vyšetřovacích metod a často i nebezpečné polypragmazií vedoucí k lékovým interakcím. Zdravotnické systémy založené na bazi „fee for service“, tedy odměny za odvedenou práci, finančně více motivují k nadužívání metod. Na druhé straně fixní platy lékařů nebo pevná sazba za klinické vyšetření vytváří pozitivnější atmosféru k omezení zbytečných výkonů.

Primárním cílem kampaně „Less is More“ však není především omezení nákladů zdravotnických systémů, ale racionální užití současných možností moderní medicíny tak, aby její nadužívání nepoškozovalo pacienty, což se nyní již „bohužel“ často děje. Seznámení naší odborné veřejnosti s tímto tématem považujeme za velice přínosné. Konkrétní, důležité a časté příklady pohledu na problematiku „Méně je více“ a „Rozumnou volbu“ z oblasti interního lékařství přináší 3 sdělení v rámci hlavního tématu tohoto čísla.

MUDr. Luboš Kotík, CSc.

Interní klinika Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

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

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

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



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**



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

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsah

EDITORIAL / EDITORIAL

Co přinášejí pro klinickou praxi mezinárodní aktivity Less is more a Choosing wisely?

What do the international activities Less is more and Choosing wisely bring to clinical practice?

Luboš Kotík - - - - - 383

HLAVNÍ TÉMA – CHOOSING WISELY / MAIN TOPIC – CHOOSING WISELY

Cesty ke správnému rozhodování ve všeobecné interně, nefrologii a revmatologii

Ways to make the right decisions in internal medicine and some specialized fields

Pavel Havránek - - - - - 390

Kdy nadbytek péče může poškodit nemocné v oblasti zájmu generalistů?

In general medicine surplus of care can harm the patients

Luboš Kotík - - - - - 394

Metabolické a endokrinní choroby – je náš přístup vždy racionální?

Metabolic and endocrine diseases – is our approach always rational?

Ludmila Brunerová, Jana Urbanová, Jan Brož - - - - - 399

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Monitoring a analýza rizikových faktorů pádů pacientů hospitalizovaných v nemocnicích

Monitoring and analysis of fall risk factors in hospitalized patients

Iva Brabcová, Hana Hajduchová, Valérie Tóthová, Sylva Bártlová, Jiří Holý, Martin Doseděl, Josef Malý, Jiří Vlček

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

Expert consensus on the practical aspects of the cooperation of cardiologist and diabetologist in the management of the patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

Martin Haluzík, Markéta Kubičková, Jiří Veselý, Aleš Linhart, Martin Prázný, Jan Škrha,

Miloš Táborský, Filip Málek - - - - - 404

Kardiovaskulární prevence: časná a důsledná prevence versus pozdní intervence, komplexní přístup k léčbě ovlivnitelných rizikových faktorů: hypertenze a dyslipidemie

Cardiovascular prevention: early and consistent prevention versus late intervention, complex approach to the treatment of modifiable risk factors: hypertension and dyslipidemia

Lukáš Zlatohlávek - - - - - 412

Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu) – Díl II. Medikamentózní léčba a mezinárodní doporučení pro léčbu z roku 2020

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) – Part II. Pharmacological therapy and international guidelines for the therapy 2020

Zdeněk Adam, Dagmar Brančíková, Gabriela Romanová, Luděk Pour, Marta Krejčí, Jiří König,

Tomáš Nebeský, Zuzana Adamová, Martin Štork, Martin Krejčí, Sabina Ševčíková, Michal Eid,

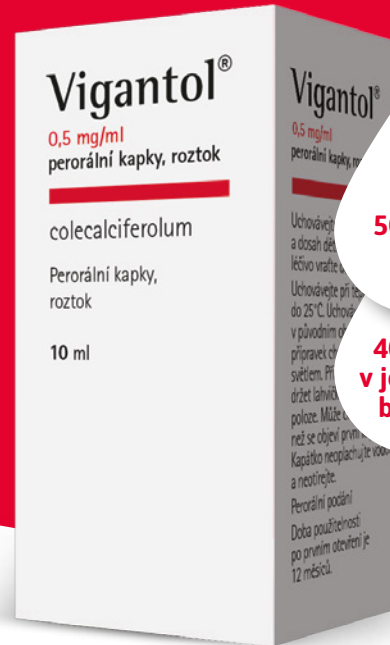
Viera Sandecká, Zdeněk Král - - - - - 419

Adekvátní a neadekvátní terapie u pacientů s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem

Appropriate and inappropriate therapies of implantable cardioverter-defibrillators

David Kiss, Milan Kozák, Milan Sepší, Petr Kala - - - - - 426

PREVENCE A LÉČBA PRO DĚTI I DOSPĚLÉ



1 gtt
500 I.U.

400 gtt
v jednom
balení

- **Optimální sérová hladina kalcidiolu 75 nmo/l (30 ng/ ml)¹**
- **Při prevenci nedostatku vitamínu D3 1-2 kapky denně²**

Zkrácená informace o přípravku Vigantol 0,5 mg/ml, perorální kapky, roztok.

Složení: 1 ml roztoku (40 kapek) obsahuje 0,5 mg colecalfiferolum (20 000 IU vitamínu D3); 1 kapka obsahuje 500 IU vitamínu D3). **Indikace:** Prevence křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, prevence křivice u předčasně narozených novorozenců, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem, prevence deficitu vitamínu D u dětí a dospělých s malabsorpcí, léčba křivice a osteomalacie u dětí a dospělých, léčba hypoparatyreózy a pseudohypoparatyreózy, podpurná léčba osteoporózy u dospělých. **Dávkování:** Prevence křivice u zdravých novorozenců a dětí do 1 roku věku (kojenci): 1 kapka denně od 2. týdne věku do konce prvního roku věku; předčasně narození novorozenci: 2 kapky denně od 2. týdne věku. Prevence nedostatku vitamínu D u dětí a dospělých s identifikovaným rizikem: 1–2 kapky denně; prevence nedostatku vitamínu D spojená s malabsorpcí: 6–10 kapek denně; léčba křivice a osteomalacie: 2–10 kapek; léčba hypoparatyreózy a pseudohypoparatyreózy u dospělých: 10 000–200 000 IU vitamínu D; podpurná léčba osteoporózy: 2–6 kapek denně. Při dlouhodobé léčbě denní dávkou vitamínu D nad 1 000 IU musí být monitorovány sérové hladiny kalcia zejm. u novorozenců a kojenců. **Těhotenství a kojení:** Během těhotenství a kojení je potřebný dostatečný příjem vitamínu D. Nejsou údaje o akutní a chronické toxicitě vitamínu D u těhotných žen. **Způsob podání:** U kojenců a malých dětí nakapat na lžičku kaše nebo mléka, u starších dětí a dospělých na lžičku s tekutinou. Při kapání držte lahvičku ve svislé poloze. **Kontraindikace:** Při přecitlivělosti na složky přípravku, při hyperkalcémii, hypervitaminóze D, renální osteodystrofií s hyperfosfatemii. Neměl by být užíván při anamnéze ledvinových kamenů a sarkoidóze. **Nežádoucí účinky:** Jsou následkem hyperkalcémie po předávkování až s akutními následky (srdeční arytmie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolesti hlavy, bolesti břicha a dehydratace, poruchy vědomí) a chronickými následky (polyurie, polydipsie, nechutenství, ztráta hmotnosti, tvorba ledvinových kamenů, nefrokalcinóza, extraoseální kalcifikace). U pseudohypoparatyreózy musí být věnována zvláštní pozornost známám intoxikace. **Interakce:** Současné užívání přípravku Vigantol a thiazidových diuretik zvyšuje riziko hyperkalcémie. Kombinace s metabolity či analogy vitamínu D možná jen ve výjimečných případech a při současném monitorování hladin kalcia. Vitamin D zvyšuje činnost a toxicitu kardiotonik. Vysoké dávky vitamínu D mohou způsobit hyperkalcémii, zvýšit cholesterolémii, snížit aktivitu alkalických fosfatáz, vyvolat sklon k alkalóze. V průběhu léčby se nedoporučuje podávat léky s obsahem hořčičku a hliníku. Současně by se neměly podávat perorálně vysoké dávky kalcia a cholestyraminu a další látky snižující resorpci liposolublních látek (hydantoiny, rifampicin). **Předávkování:** ukončit užívání přípravku a zahájit rehydrataci. **Druh obalu:** kapací lahvička z hnědého skla (10 ml). **Podmínky uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** P&G Health Germany GmbH, Sulzbacher Strasse 40, 65824 Schwalbach am Taunus, Německo. **Registrační číslo:** 86/1140/93-C. **Datum poslední revize textu:** 3. 8. 2020

Výdej léčivého přípravku pouze na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtete úplnou informaci o přípravku. Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Procter & Gamble Czech Republic s.r.o., Ottova 402, 269 01 Rakovník.

MAT-CZ-VIGANTOL-21-000010

1. van Groningen L et al. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2010 Apr;162(4):805–11.
2. Vigantol 0,5 mg/ml perorální kapky, roztok, SmPC. Datum poslední revize textu 3. 8. 2020.

E **Odporúčania bezpečného odberu venózneho krvi uzavretým odberovým systémom**

Recommendations for safe collection of venous blood by a closed collection system

Beáta Bolerázská, Anna Birková, Beáta Čižmarová, Beáta Hubková

E **Intoxikace muchomůrkou zelenou: mechanismus toxicity, klinické projevy a terapeutické postupy**

Amanita phalloides intoxication: mechanism of toxicity, clinical manifestations and therapeutic approaches

Eva Kieslichová

KAZUISTIKY / CASES REPORTS**První bezkontrastní PCI vedená intrakoronárním ultrazvukem v České republice**

First zero contrast PCI guided by intracoronary ultrasound in the Czech Republic

Marek Sůva, Roman Štípal, Martin Poloczek, Jan Kaňovský, Otakar Boček, Petr Jeřábek, Martin Hudec,

Vojtěch Brázdil, Petr Kala ----- 433

E **Amiodaronem indukované poškození plic u pacienta s fibrilací síní**

Amiodarone induced pulmonary toxicity

Martin Hudec, Petra Vysočanová, Vojtěch Brázdil, Martin Poloczek, Martin Hetmer, Jiřina Little,

Martina Doubková, Petr Kala

E **Úskalí diagnostiky autoimunitní pankreatitidy**

Pitfalls of diagnosing autoimmune pancreatitis

Denisa Frajerová

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2021

8

- Problematika antibiotické léčby u pacientů s covidem-19
- Renoparenchymatózní hypertenze – aktuality v diagnostice a léčbě
- Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci. Klinické projevy, diagnostika a léčba
- Management kalemie u pacientů se srdečním selháním
- Proč potřebujeme klinický doporučený postup pro syndrom diabetické nohy

VYJDE
V PROSINCI

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021



Cesty ke správnému rozhodování ve všeobecné interně, nefrologii a revmatologii

Pavel Havránek

Interní oddělení Nemocnice České Budějovice

V článku je prezentován přístup Choosing wisely (CHW) k vybraným problémům interní medicíny, jak ho zpracovaly odborné společnosti v USA, Velké Británii, Kanadě, Austrálii a v Německé spolkové republice. Detailněji se věnuje otázkám a postupům ve specializovaných oborech nefrologie a revmatologie. Jsou uvedena negativní, ale i některá pozitivní doporučení, jak na ně přístup CHW pohlíží.

Klíčová slova: screening, prostatický specifický antigen, multivitaminy, nootropika, antipsychotika, antidepressiva, autoantikétilátky, Lymeská nemoc, kolchicin, glukokortikoidy, „low back pain“, densitometrie, selhání ledvin, proteinurie, bakteriurie.

Ways to make the right decisions in internal medicine and some specialized fields

The article presents the Choosing wisely (CHW) approach to selected problems of internal medicine, as developed by professional societies in the USA, Great Britain, Canada, Australia and the Federal Republic of Germany. It deals in more detail with issues and procedures in specialized fields of nephrology and rheumatology. There are negative, but also some positive recommendations on how the CHW approach views them.

Key words: screening, prostate specific antigen, multivitamins, nootropics, antipsychotics, antidepressants, autoantibodies, Lyme disease, colchicine, glucocorticoids, low back pain, densitometry, renal failure, proteinuria, bacteriuria.

Úvod

V rámci interní medicíny i jednotlivých specializovaných oborů je kritický pohled na nedostatečnou či častěji nadměrnou péči o pacienta hodně diskutovaným problémem. Výsledek léčby bývá skutečně dobrý tehdy, když je dobře zvolená indikace vyšetření i terapeutický plán. V USA jde o 50 odborných společností, které se vyjadřují především k situacím, kdy je navrhované vyšetření či terapeutický postup pro nemocného zbytečný nebo škodlivý. Jednotlivé společnosti sestavily a aktualizují tzv. Top-five lists, uvádějící ta zásadní negativní doporučení v každém oboru. Podobná národní doporučení, ze kterých tento článek čerpal, existují i v Kanadě, Austrálii a na Novém Zélandu. Německá internistická společnost ve svých inovovaných materiálech Klug entscheiden jmenuje i pozitivní doporučení, tedy postupy, které jsou využívány málo nebo nedokonale, přestože nemocným prokazatelně prospívají. V níže

uvedeném výběru z oblasti všeobecné medicíny i dvou specializací jsou citována i takto formulovaná doporučení.

Přestože máme řadu doporučení odborných společností ve formě guidelines, dojde často k tomu, že se v obsáhlém textu ztratí to důležité. Čtenář je zahlcen řadou tabulek a údajů, kde se objeví i doporučení neurčitá či dvojznačná a nepřehledná. Internisté i další odborníci žijí ve světě, který požaduje udělat vše, co je možné. Negativní doporučení bývají odsunuta do pozadí už od studia na lékařské fakultě. Projekt CHW oslovuje i pacienty, snaží se jim vysvětlit, že nadměrná péče pro ně není vždy optimální a že jejich lékař může mít pravdu, když v dané situaci neudělá nic. I v citovaných doporučeních jde o konsenzus národních odborných společností, postavený na důkladném vědeckém zkoumání. Jednotlivé formulace jsou založeny vždy na několika adekvátních klinických studiích, zhodnocených oborovými komisemi ve výše uvedených státech.

I. Nejprve bude uvedeno několik postupů, se kterými se internista setkává denně.

Velmi často jsme postaveni před úkol, urychlit diagnostický proces, reagovat rychle na množící se otázky pacienta. Zkratkovitým řešením bývá „celotělové“ přehledné vyšetření.

Pravidlo pro tuto situaci zní: Neprovádějte celotělový scan jako časnou detekci skrytých nádorů. Tím jsou myšleny všechny typy vyšetření z této oblasti: CT (počítačová tomografie), PET (pozitronová emisní tomografie), MSCT (multi-spirálová počítačová tomografie), EBT (electron beam tomography) i SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography). Je doloženo, že k pozitivnímu záchytu asymptomatických nádorů vedou tato vyšetření jen ve 2 % případů. Daleko častější jsou výsledky falešně pozitivní nebo vedoucí k celé řadě následných kroků, laboratorních odběrů apod. Jde například o nálezy incidentalomů, malých, subsegmentárních plicních embolií. Tato vyšetření nesplňují kritéria pro skrínigovou diagnostiku. Nemohou efektivně odlišit zdravé lidi od těch, kteří mají skrytou chorobu. Negativní výsledek pacientovi nezaručí, že je zdravý a bez rizika. Kromě zbytečných finančních nákladů jde v neposlední řadě o radiační zátěž. Efektivní dávka záření může podle jednotlivých typů vyšetření kolísat od 5 do 15 mSv. (Pro srovnání – roční přírodní radiační zátěž je kolem 1,2 mSv.) V této souvislosti se hodně diskutuje o facilitaci vzniku nového nádorového onemocnění. Opakované CT scany zvyšují celoživotní mortalitu hlavně u mladých 20–40letých pacientů. Případný nález „incidentalomů“ nadledvin ovšem musí ale vést k endokrinologickému vyšetření k vyloučení hormonální aktivity, a posouzení případné souvislosti s hypertenzí. Nálezy expanzivního procesu pod 4 cm a s denzitou menší než 10 Hounsfieldových jednotek nemají být dále předmětem CT morfologického sledování.

Další negativní doporučení se týká laboratorního vyšetření, které je častou součástí „příjmových souborů“ na interním oddělení.

Mnoho národních společností uvádí toto trochu kontroverzní doporučení jednoznačně: Neprovádějte rutinně vyšetření PSA (prostatický specifický antigen) jako screening rakoviny prostaty. Doporučení bylo v USA uvedeno v r. 2012 s odůvodněním, že převažuje riziko a vysoké náklady. Důsledkem nadvyšetřování jsou zbytečně provedené biopsie prostaty, zhoršená kvalita života. Časté jsou přeceněné pozitivita u hypertrofie a zánětů. Výjimkou z doporučení nevyšetřovat je indikace u muže s pozitivní rodinnou anamnézou. Publikace doporučení v USA vedla k výraznému poklesu tohoto typu skrínigu. Ovšem – stále platí, že PSA je nejlepší marker solidních tumorů, že incidence rakoviny prostaty narůstá a že vyšetření může mladým mužům zachránit život. Náhled na význam screeningu se během posledních let změnil. Nové randomizované studie ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) a PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) z roku 2012 dokazují, že screening vede k poklesu mortality u mužů. Evropská urologická asociace uveřejnila již v roce 2013 doporučení odlišné od toho amerického, v USA v r. 2018 také změnili názor. Dnešní cestou je screening PSA individualizovaný, jistě ne u mužů starších 70 let, na obzoru

jsou nové molekulární testy, ke správnému postupu patří provádění mpMRI (multiparametric magnetic resonance imaging) před biopsií.

Celá řada negativních doporučení se týká terapie, zejména u polymorbidních nemocných, se kterými se v interně běžně setkáváme.

Nelze podpořit užívání volně prodejných potravinových doplňků, multivitaminů, E vitamínu a beta-karotenu v prevenci ischemické choroby srdeční a nádorů. Nejenže jde o nehorázný byznys, hlavně ale neexistují doklady o tom, že by tato intervence vedla k poklesu incidence těchto onemocnění. Souvislost užívání beta-karotenu s výskytem nádorů plic u kuřáků už bývá pozapomenuta.

Nepředepisujme zbytečně nootropika, inhibitory acetylcholinesterázy a antagonisty receptoru NMDA (N-methyl D-aspartate receptors) – donepezil, memantin) nemocným s pokročilou demencí, s MMSE (Mini-Mental-Status-Test) hodnotou 3–14. Léčba může být úspěšná u lehké, snad středně těžké demence, u těžších forem nefunguje, život neprodlužuje. Doporučuje se pravidelně efekt léčby zvažovat a včas sáhnout k depreskribci, hlavně u nemocných v institucích. Inhibitory acetylcholinesterázy vedou často k anorexii, antagonisté receptoru NMDA jsou kontraindikovány u pokročilé renální insuficience, která je u starších, polymorbidních nemocných častým problémem.

Četná NE se týkají geriatrických nemocných. V popředí je varování před anticholinergickými léky. 5x zvyšují riziko zhoršení demence, hrozí vznik deliria. Často jsou uváděna Beersova kritéria v doplněné variantě z r. 2019, jejichž respektování by mělo vést k revizi zavedené léčby. Sem patří i minimalizace medikace benzodiazepiny i hypnotiky jiného složení. Jen tak lze dospět ke snížení rizika pádů a fraktur kyčelních kloubů, vedoucích k hospitalizaci a zvýšení mortality. Počet starších nemocných, které musíme léčit, abychom zlepšili u jednoho nespavost, je 13, zatímco stačí podávat tyto léky 6 seniorům, abychom jim uškodili. Týká se to rovněž myorelaxancií a antipsychotik. Antipsychotika, včetně atypických, nemají být užívána bez rozmyslu k potlačení některých symptomů demence. Příčina neklidu, agresivního chování často mívá definovanou příčinu, jako je např. bolest. Antipsychotika jsou u těchto pacientů indikována tehdy, když jinak neuspějeme a jsou nebezpeční sobě a svému okolí. Důležité je varovat i před anticholinergickými medikamenty u žen, starších sedmdesáti let s inkontinencí a hyperaktivním močovým měchýřem.

V negativním světle je třeba vidět i některé lékové kombinace, na příklad citalo- a escitalopramu s makrolidy. Může dojít k závažnému prodloužení QTc intervalu a vzniku život ohrožujících komorových dysrytmií. Podobně závažné je varování před komedikací blokátorů RAS (renin-angiotenzinové osy) a nesteroidních antirevmatik se zvýšeným nefrotoxickým potenciálem. Nebezpečí poškození ledvin zvyšuje dále trojkombinace s diuretiky, s nejhorším dopadem u pacientů starších 75 let. Nové a významné je také varování před kombinací některých opioidů, jako fentanyl, tramadolu a oxykodonu s inhibitory cytochromu 3A4, jako je příkladně klaritromycin. S tím, že respektujeme opatrný a rezervovaný přístup k dlouhodobému podávání inhibitorů protonové pumpy, si kombinace nesteroidních antirevmatik a glukokortikoidů zaslouží vždy tuto gastroprotektici.

II. Jako příklad jsou dále citována doporučení z jednotlivých specializovaných oborů, kde pravidla vytvořily jejich odborné společnosti. Podívejme se nejprve na doporučení v revmatologii.

První se snaží omezit neindikovaná a drahá laboratorní vyšetření. Formulováno je to následovně:

1. Nevyšetřujte panely autoprotilátek, pokud nejsou pozitivní ANA (antinukleární protilátky) a symptomy revmatického onemocnění. Muskuloskeletální bolesti jsou běžné v celé populaci. Komplexní laboratorní vyšetření je velmi nákladné. Jednotlivé specifické protilátky (DS-DNA, RNP, SSA, SSB, Scl-70) jsou v takovém případě většinou negativní.

Výjimkou je anti-Jo1 (protilátka specifická pro myositidy) u podezření na myositidu a anti-SSA/Ro (protilátky specifické pro určité autoimunní choroby) při suspekci na lupus či Sjogrenův syndrom. Přitom není správné vyšetřovat ANA jako skrínigový test u nemocných, u kterých nejsou příznaky systémového lupusu (SLE) či jiného systémového onemocnění poji, tedy artritidy, polyserozitidy, postižení ledvin, srdce a dalších vnitřních orgánů. Je také chybou léčit jen na základě laboratorního vyšetření, tedy „onemocnění RF+, ANA +“ (situace definovaná jen laboratorním průkazem protilátek a revmatického faktoru). ANA jsou přítomny u mnoha nerevmatických onemocnění, u chronických infekcí, jiných zánětlivých onemocnění, jako je autoimunní thyreoiditida, hepatitida, ale také po léčbě, u nádorových onemocnění a ve 20 % u zdravých lidí. Toto vyšetření je vysoce senzitivní, ale málo specifické, má tedy nízkou prediktivní hodnotu.

2. Neměli bychom provádět testy na Lymeskou chorobu bez odpovídajícího klinického obrazu. Klinický obraz by měl odpovídat – mono- či oligoartrtida velkých kloubů, hlavně kolen. Difúzní artralgie, myalgie, fibromyalgie nejsou klinická kritéria muskuloskeletální Lymeské nemoci. Je třeba také zvážit vysoký stupeň promóření populace a velký výskyt anamnestických protilátek. Při nesprávném postupu může pacienta poškodit dlouhé a nepřijemné léčení a opakovaná, drahá vyšetření.

3. Není indikováno provádět kostní denzitometrické vyšetření, DEXA scany (dual-energy x-ray absorptiometry) častěji než jednou za dva roky. Svou roli hraje kritická citlivost k rozlišení vývojových změn. Je-li kostní denzita (BMD, bone mineral density) stabilní, stačí kontrolní vyšetření za 5–10 let. Pacientů s osteoporózou se také týká doporučení pro léčbu bisfosfonáty. Nejprve bychom měli posoudit riziko fraktur a neindikovat je u pacientů s nízkým rizikem, ochránit je před závažnými vedlejšími účinky, jako je osteonekróza čelisti.

4. Častým, zbytečně ordinovaným vyšetřením je také test na HLA-B27. Nesmí jít o screening pro nemocné s bolestmi v zádech. Vyšetření by mělo být založeno na klinickém podezření na spondylartritidu. Základem musí být zhodnocení zánětlivého charakteru bolestí v zádech, případně přítomnosti dalších symptomů, jako je entezitida, daktylitida, artritida, ale i zánětlivé střevní onemocnění, uveitida nebo psoriáza. Typická zánětlivá bolest v zádech by měla trvat déle než tři měsíce a v přítomnosti dalších příznaků by měla být potom podpořena buď zobrazovací metodou s prokázáním sakroileitidy nebo průkazem

HLA-B27. Od podezření na diagnózu zánětlivého revmatologického onemocnění na podkladě klinického obrazu nás nesmí odvést chybění pozitivita laboratorních markerů. Tyto nemoci sice často mívají zvýšený C reaktivní protein (CRP) a sedimentaci, hodnoty mohou být, zejména na počátku onemocnění, i v normě. CRP tak může být nízké u 17 % pacientů s revmatoidní artritidou, u 35 % pacientů s ankylozující spondylitidou a až u 50 % nemocných s psoriatickou artritidou. I revmatoidní faktor a anti-CCP protilátky (Anti-cyclic citrullinated peptide antibody) mohou být až u třetiny nemocných s revmatoidní artritidou na počátku chorobného procesu negativní. Také jsme si zvykli na to, že jednotky jako polymyalgia rheumatica, psoriatická artritida nemají žádný specifický laboratorní marker.

5. Po záchvatu dny bychom neměli zahajovat léčbu snižující hladinu kyseliny močové, bez nízkodávkované léčby kolchicinem. Léčba 2x 0,5 mg denně by měla trvat asi 6 měsíců. Při intoleranci kolchicinu je na místě pokus o prevenci záchvatů nízkou dávkovanými glukokortikoidy nebo nesteroidními antirevmatiky. Protizánětlivé působení kolchicinu zažilo renesanci i v jiných oborech, při léčbě perikarditidy, pleuritidy a snad i u ischemické choroby srdeční, když je na pozadí vysoká zánětlivá aktivita.

6. Pozitivním doporučením je klinická urgence – potřeba zahájit neprodleně léčbu u podezření na obrovskobuněčnou arteritidu. Jde o nejčastější vaskulitidu vyššího věku a včasná léčba glukokortikoidy v dávce 1 mg/kg váhy dokáže zabránit závažným komplikacím, jako je ztráta zraku.

7. V dalším z novějších pozitivních doporučení je kladen důraz na nový pohled na revmatoidní artritidu jako na rizikový faktor. Tito nemocní mají stejnou pravděpodobnost kardiovaskulárního onemocnění jako vysoce riziková diabetici. Mají dvakrát větší četnost periferního cévního postižení i srdečního selhání. Všechny symptomy možného poškození srdce a cév máme tedy u revmatiků brát velmi vážně, včas indikovat cílená vyšetření a důsledně kontrolovat rizikové faktory.

8. Na rozhraní specializovaného oboru revmatologie, všeobecného lékařství a neurologie je jedno negativní doporučení, jehož dodržáním ušetříme mnoho peněz a našim nemocným mnoho času a trápení. Týká se pacientů s bolestmi v zádech, nebo, chcete-li, spíše „low back pain“. Varuje před rutinním používáním zobrazovacích metod (bez ohledu na trvání symptomů), nejsou-li přítomny známky vedoucí ke klinickému podezření na závažný patologický proces, tzv. „red flags“. Těch velmi závažných patologií, jako je fraktura obratle, spondylitida nebo spinální absces, cauda equina syndrom a malignita, je mezi nemocnými s bolestmi v zádech jen asi 1 %. K podezření na zlomeniny musí vést dlouhodobá léčba steroidy, vyšší věk, závažné trauma. Na infekční etiologii upozorňuje horečka, třesavka, klidová bolest, potíže vzniklé u nemocného s imunosupresí nebo intravenózního toxikomana, ale i nedávné stomatologické ošetření. Na maligní etiologii upozorní anamnéza, váhový úbytek ve věku nad 50 let.

Další skupinu tvoří pacienti s radikulopatií, kořenovou bolestí, stenózami páteřního kanálu. Tady už není většinou akutní použití zobrazovací metody nutné, lze postupovat cestou rehabilitace, psychoterapie a analgetické léčby. Výjimkou je jistě motorický deficit a narůstající slabost končetiny, víceetážové kořenové postižení, s přechodem do obrazu

syndromu kaudy. Pak se zobrazovací metody samozřejmě uplatní jako vyšetření nutné před zákrokem.

Již dříve zmiňovanou axiální spondylartritidu zvažujeme jako příčinu bolesti v zádech u bolesti zánětlivého charakteru, trvající více než 3 měsíce, pacientů mladších než 45 let, a hlavně s přidruženými periferními a extraartikulárními projevy, s pozitivní rodinnou anamnézou.

Velká většina bolestivých syndromů „low back pain“ tedy nemá vážnou příčinou, takové postižení lze léčit konzervativně. Zobrazovací metody u těchto nemocných mohou přinést víc škody než užítu, vhodnější je edukace, uklidnění, rehabilitace, cvičení, léčba bolesti.

III. Dalším oborem, který bude uveden jako příklad doporučení CHW, je nefrologie.

1. Základním pozitivním doporučením pro vyšetřování nemocných s chronickým onemocněním ledvin je účelné a cílené zhodnocení laboratorních nálezů a včasné předání pacienta do péče odborníka. Vede nás k tomu, abychom při pravidelných kontrolách hodnotili vždy kromě renální funkce, eGFR (CKD-EPI) i proteinurii, poměr albumin/kreatinin k posouzení stavu nemocného a aktuálního rizika. Dle KDIGO (Guidelines Kidney Disease Improving Global Outcomes) zásad má být pacient vyšetřen nefrologem při nekontrolované hypertenzi, při rychlém poklesu renální funkce a morfologických změnách na ledvinách, hematurii od stadia CKD (Chronic kidney disease) G3a, nekomplikovaní od stadia 3b. Je kladen důraz na vyšetření poměru albumin/kreatinin z ranního vzorku moči jako na optimální metodu, zachycující albuminurii s vysokou výpovědní hodnotou. Jde také o jedno ze základních vyšetření u všech diabetiků. Kromě stanovení míry rizika vede zhodnocení tohoto ukazatele k zavedení správné nefroprotektivní léčby, včasnému nasazení RAS (renin angiotenzinový systém) blokujících léků, k přísnějším cílům terapie hypertenze. Správné posouzení pacienta dle glomerulární filtrace a albuminurie nás orientuje přímo o jeho kardiovaskulárním riziku. U pacientů v CKD stadiu G3B je žádoucí stanovit fosfát v séru, hladinu parathormonu a 25-OH D3 vit. a dospět k včasnému nasazení vhodné léčby (Renagel, Mimpara, Zemplar, Rocaltrol).

2. S klesající funkcí ledvin je také třeba stále znovu revidovat účelovou farmakoterapii, vyhnout se nesteroidním antirevmatikům včetně

inhibitorů cyklooxygenázy 2. Neměli bychom neúčelně podávat erythropoetin (ESAs) u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hladinou hemoglobinu nad 100 g/l. V rámci účelného vyšetřování se vyvarujeme zbytečných nákladů také tehdy, když nebudeme usilovat o angioplastiku aterosklerotického zúžení renální tepny u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí. Studie Coral (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) a Astral (The Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions) dokládají, že tento postup nevede ke zlepšení prognózy pacienta. Invazivní zásah má smysl tehdy, když krevní tlak není kontrolován ani při dodržení zásad léčby rezistentní hypertenze, v případě rychlého poklesu renálních funkcí a při vzniku plicního edému při převodnění.

3. Za zmínku stojí i negativní doporučení pro akutní renální selhání: Neužívat neadekvátní množství tekutin s kličkovými diuretiky k „propláchnutí ledvin“ s cílem „zlepšení“ renální funkce. U akutního selhání ledvin podle AKIN (Acute Kidney Injury Network) stadia 1 a 2 se můžeme pokusit o furosemidový „stress test“, při negativním výsledku ale dále s podáváním vyšších dávek kličkového diuretika nepokračovat.

4. Dalším „negativním“ doporučením je: Neléčit antibiotiky asymptomatickou bakteriurii. S několika málo výjimkami nejde o chorobný proces, antibiotika nezabrání případné progresi do symptomatického onemocnění a vedou k řadě vedlejších účinků. Zmíněnými výjimkami je bakteriurie v graviditě a po urologických vyšetřeních s poraněním sliznice močových cest. Maximálně opatrní musíme být jistě u diabetiků. U těch raději opakovaně moč na kultivaci pošleme a případnou antibiotickou léčbu volíme dle bakteriologického nálezu. Důsledným dodržením tohoto pravidla můžeme přispět ke snížení rizika vzniku antibiotické rezistence.

Podobně jsou strukturována doporučení v dalších i neinterních oborech. Kromě zásady Less is More uvedla německá internistická společnost i již výše zmíněná pozitivní doporučení s cílem využití ušetřené prostředky na správném místě.

K rozšíření povědomí o CHW sloučí dnes internetové aplikace, které jsou snadno ke stáhnutí pro iPhone i zařízení Android. Zjednodušují a urychlují přístup v každodenní praxi.

LITERATURA

1. <https://www.choosingwisely.org/getting-started/lists/>
2. <https://www.choosingwisely.org.au/recommendations>
3. <https://choosingwiselycanada.org/>
4. <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/choosing-wisely.html>
5. https://www.klug-entscheiden.com/fileadmin/user_upload/2021_Sammelband_Klug_entscheiden_Web_final
6. DataBrief: findings from a national survey of physicians. Available at: <http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2017/09/2017-Research-Report-Topline-Results.pdf>. Accessed October 26, 2018.
7. Morden NE, Colla CH, Sequist TD, Rosenthal MB. Choosing wisely – the politics and economics of labeling low-value services. *N Engl J Med.* 2014; 370(7): 589–592.
7. Admon AJ, Gupta A, Williams M et al. Appraising the evidence supporting Choosing Wisely recommendations. *J Hosp Med.* 2018; 13 (10): 688–691.
9. Sipilä, R., Mäkelä, M. & Komulainen, J. Highlighting the need for de-implementation – Choosing Wisely recommendations based on clinical practice guidelines. *BMC Health Serv Res.* 19, 638 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4460-z>
10. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med* 2005;165:808-13. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.808>
11. https://www.amboss.com/de/wissen/DGIM_-_Klug_entscheiden_in_der_Inneren_Medizin
12. Yazdany J, Schmajuk G, Robbins M, Daikh D, Beall A, Yelin E, Barton J, Carlson A, Margaretten M, Zell J, Gensler LS, Kelly V, Saag K, King C; American College of Rheumatology Core Membership Group. Choosing wisely: the American College of Rheumatology's Top 5 list of things physicians and patients should question. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013 Mar; 65(3): 329–39. doi: 10.1002/acr.21930. PMID: 23436818; PMCID: PMC4106486.
13. Choosing Wisely: The Canadian Rheumatology Association's List of 5 Items Physicians and Patients Should Question
14. Shirley L. Chow, J. Carter Thorne, Mary J. Bell, Robert Ferrari, Zarnaz Bagheri, Tristan Boyd, Ann Marie Colwill, Michelle Jung, Damian Frackowiak, Glen S. Hazlewood, Bindee Kuriya and Peter Tugwell on behalf of the Canadian Rheumatology Association Choosing Wisely Committee *The Journal of Rheumatology* February 2015, jrheum.141140; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.141140>
15. <https://www.choosingwisely.org/societies/american-society-of-nephrology/>

Kdy nadbytek péče může poškodit nemocné v oblasti zájmu generalistů?

Luboš Kotík

Interní klinika, Fakultní Thomayerova nemocnice Praha

Článek přináší několik vybraných okruhů, kde v léčbě a diagnostice by bylo často méně více a s jejichž řešením se setkávají především lékaři „generalisté“, tedy experti, kteří by měli mít v medicíně široký rozhled. Za takové lze považovat především praktické lékaře a internisty.

Klíčová slova: antikoagulace, inhibitory protonové pumpy, lékové interakce, plicní embolie, polypragmázie, zánětlivé biomarkery.

In general medicine surplus of care can harm the patients

Article brings several chosen topics, where in therapy and diagnostic would less be more, that are very often dealt by so called generalists, experts with broad knowledge in medicine. Those are first of all internists and general practitioners.

Key words: anticoagulation, biomarkers of inflammation, proton pump inhibitors, pharmacological interactions, polypragmasia, pulmonary embolism.

Méně je více hlavně v oblasti farmakologické léčby

Jako lékaři bychom měli mít stále na mysli, že farmaka jsou většinou toxické látky podávané v malých dávkách. Nejvíce nežádoucích komplikací tak vzniká na základě vedlejších účinků farmak, zvláště při nevhodné kombinaci léků. Měli bychom se držet některých obecných zásad.

Nezačínejme léčit nové symptomy pacienta, dokud se nezamyslíme, zda příznaky nejsou nežádoucí reakcí podávané medikace

Riziko nežádoucích účinků léků a z toho často i rezultujících hospitalizací stoupá s věkem, přítomností komorbidit a stále narůstající polypragmazií. Léčba nově vzniklých obtíží, které jsou nežádoucím projevem současné medikace, podáním dalšího léku se trefně označuje jako preskripční kaskáda. Například kalciové blokátory jsou často předepisovány jako léčba hypertenze a vedou potenciálně k periferním edémům. Jestliže jsou tyto edémy interpretovány jako projev srdečního selhávání a jsou předepsána diuretika namísto vysazení léčby zodpovědné za tuto komplikaci, je to chyba

poškozující pacienta. Příkladů může být nespočet. Kašel způsobený ACE inhibitory, gastrointestinální obtíže působené digoxinem, blokátory cholinesterázy podávané jako velmi dubiozní léčba demence, zvracení po antibioticích, aminophyllinu, kardiotonických a řadě dalších farmak, torsades de point po antiarytmicích, retence moči po spasmolyticích. Dramatický pokles renálních funkcí vyvolaný kombinací ACE inhibitorů a nesteroidních antirevmatik, symptomatická hyponatremie způsobená thiazidovými diuretiky, lékové horečky s klasickou symptomatologií teplot nejasného původu a takto je možno jmenovat celou řadu dalších nežádoucích účinků farmak a jejich kombinací. Některé řídké se vyskytující komplikace si lékař u široké jím používané medikace nemůže pamatovat. Při nové symptomatologii vzniklé v časové souvislosti s nově nasazenou medikací je vhodné si prostudovat nežádoucí účinky podaného léku.

Studie prokazují, že pacient užívající více než 5 druhů léků již nedokáže chápat důvod podávání jednotlivých farmak a výrazně klesá jeho adherence k jejich užívání. Jednoznačně se doporučuje při úvaze rozšířit medikaci nad tento počet preparátů se zamyslet, jaké jsou priority jednotlivých medikací, zvážit, zda lze některou vysadit nebo zda je opravdu nutná další lék do medikace přidat (1).

Inhibitory protonové pumpy – nejčastěji zbytečně podávaná farmakoterapie

Klasickou skupinou snad nejvíce nadužívaných léků jsou inhibitory protonové pumpy (dále PPI). Nadužívání PPI se objevuje v nemocnicích i v ambulantní sféře. U pacientů přijatých k hospitalizaci bylo zjištěno zbytečné užívání PPI v 57 % a podrobným zkoumáním indikací došli experti k závěru, že PPI jsou zbytečně podávány u 50 % nemocných v ambulantní sféře. Nemocní si také často tuto léčbu indikují sami, protože řada preparátů je dostupná bez lékařského předpisu (2).

Objevují se data z experimentálních studií in vitro ukazující, že PPI zvyšují oxidativní stres, zhoršují endoteliální funkci, zrychlují zkracování telomer a stárnutí lidských endoteliálních buněk. Tato experimentální data přinášejí údaje o možném patofyziologickém mechanismu vzniku nežádoucích reakcí při chronickém užívání PPI.

Hlavním důvodem nadbytečného užívání PPI je neodůvodněné podávání jako prevence vzniku vředové choroby u pacientů s nízkým rizikem krvácení na jednotkách intenzivní péče, při antiagregační nebo antiagregační léčbě u pacientů bez rizikových faktorů gastroduodenální choroby. Lékaři považují PPI za relativně bezpečné léky bez vedlejších účinků. Vytvořil se mylný názor, že PPI mohou být použity pro jakýkoliv problém objevující se v zažívacím traktu nebo jako základní protekce proti možnému narušení sliznice žaludku jakoukoliv podávanou noxou. Pokud je s podáváním započato z určitého důvodu v nemocnici, často se v něm pokračuje i po propuštění bez trvajících zjevných důvodů.

V průběhu léčby PPI by měly být opakovaně zvažovány následující otázky:

- Musí pacient užívat léky denně, aby předešel symptomům?
- Má pacient i v průběhu léčby alarmující obtíže budící podezření na gastroduodenální onemocnění?
- Zvládá pacient symptomy skutečně jen s pomocí PPI?

Pokud jsou odpovědi na tyto otázky negativní, je třeba se zamyslet, zda nebude lepší léčbu omezit nebo zcela ukončit.

PPI totiž nejsou bez vedlejších účinků. Byly publikovány práce, které je obviňují ze zvýšení mozkových i kardiovaskulárních příhod (3), zcela jistě tyto léky zvyšují pravděpodobnost onemocnění infekcí *Clostridium difficile* (4), komunitních pneumonií, způsobují hypomagnezémii, hovoří se o jejich potenciální karcinogenitě (5), zhoršují průběh chronických renálních onemocnění (6) a urychlují vznik demence. Bylo popsáno i zvýšení mortality o 20 % a toto navýšení bylo závislé na době užívání (7). Několik observačních studií též spojilo užívání PPI se zvýšeným rizikem osteoporotických fraktur.

V současné době se uznává přibližně následující indikace k podávání PPI:

- refluxní choroba a její komplikace, a to denní podávání jen v dočasném režimu,
- léčba *Helicobacter pylori* v kombinaci s antibiotiky,
- krátkodobě při léčbě *H. pylori* negativního peptického vředu,
- dyspepsie způsobená nesteroidními antirevmatiky a prevence vzniku vředu při nutném vyšším dávkování NSA,
- u nemocných na dlouhodobé umělé plicní ventilaci,
- krátkodobě u pacientů s dyspepsií.

Terapie inhibitory protonové pumpy by měla být podávána jen ve výše uvedených indikacích a při dlouhodobé terapii by jejich indikace měla být periodicky kriticky přezkoumána (8).

Podávání PPI není snadné po delším užívání ukončit. Při náhlém vysazení se objevuje rebound fenomen a zvýšená produkce kyselé žaludeční sekrece, která může být provázena relapsem příznaků, pro které byla medikace zahájena. Vede to k chybnému závěru, že nemocný PPI potřebuje trvale. Je tedy třeba tuto medikaci vysazovat postupně, snižováním dávky i po několik týdnů (9).

Jak nejlépe přesvědčit pacienta k ukončení ne zcela nutné medikace

U starších pacientů je vhodné se zamyslet nad složením jejich medikace, která je často tak rozsáhlá, že nelze ani teoreticky vysledovat všechny interakce a možné vedlejší účinky. Racionalizace medikace je tedy velmi důležitým úkolem. Nemocní se však někdy s obtížemi přesvědčují, že je vhodnější část léků vysadit. Může se to týkat zejména analgetik, nesteroidních antirevmatik, benzodiazepinů, hypnotik, SSRI antidepresiv apod. Pokud chceme takovou medikaci ukončit, je vhodné znát optimální metodologii, jak to udělat. Lékaři však nemají ověřené důkazy, jaké argumenty zvolit, které nejlépe přesvědčí pacienta ke spolupráci. V argumentaci je především třeba eliminovat pacientův dojem, že omezení medikace je motivováno ekonomickými zájmy.

Studie zkoumala na náhodně vybraných 835 osobách vyššího věku (průměr 73 let a 49,6 % ženy) různou argumentaci k vysazení léčby ve dvou modelových situacích. První představovala podávání statinu v primární prevenci osobě s těžkým funkčním poškozením a polypragmazií. Druhá situace představovala užívání hypnotika Zolpidem, který byl podáván pro nespavost u osob s jinak dobrým funkčním stavem.

Pro vysazení statinů bylo vyzkoušeno sedm typů argumentace s tímto výsledkem: nejpřesvědčivější argument byl – „S ohledem na váš věk a další zdravotní problémy mám strach, že čelíte zvýšenému riziku nežádoucích účinků tohoto léku.“ Toto zdůvodnění bylo určeno jako 5,8x účinnější než nejméně efektivní prohlášení: „Užívání tohoto léku je pro vás zatěžující, je to další pilulka k polykání, stojí vás to peníze a potřebujete kvůli tomu periodickou kontrolu krevních testů.“ Dalším účinným argumentem bylo: „Myslím si, že by vám mohlo škodit tolik léků dohromady,“ nebo: „Příznivý účinek této léčby jasně nevyvažuje jeho rizika pro pacienty, jako jste vy.“

Pro ukončení podávání hypnotika byla neúčinnější varianta zdůvodnění: „Tento lék je spojen s vedlejšími účinky, zejména s problémy s pamětí, koncentrací, udržením rovnováhy a pády s rizikem zlomenin, zvýšeným rizikem hospitalizace a úmrtím starších osob.“ Tato argumentace byla 8,6x účinnější než nejméně efektivní zdůvodnění: „Tento lék vám asi nepomůže se cítit lépe.“ Na druhém místě účinnosti bylo vyjádření: „Tento lék pro vás není do budoucna vhodný, pojďme pomalu snižovat jeho dávku a zkusit ho vysadit v průběhu času,“ nebo: „Myslím si, že tento lék vám spíše uškodí než pomůže.“ Již málo účinná byla argumentace: „Na tento lék může být závislost, takže v budoucnu byste bez něj nemohl usnout,“ nebo: „Nespavost je možno léčit jinak než prášky. Chce to čas určité úsilí, ale naučte se usnout bez tablet.“ Omezení medikace tedy vyžaduje od lékaře určitou psychickou a ča-

sovou investici, která je však pro pacienta často důležitější než nasazení nového léku (10).

Antikoagulační léčba je hitem současné medicíny

Antikoagulační léčba se významně zjednodušila zavedením přírodních orálních antikoagulancií. Problémem začíná být narůstající frekvence krvácivých komplikací při stálém rozšiřování indikací k podávání antikoagulační léčby, jejíž propagaci je v posledních letech věnováno kromě odborné argumentace i velké marketingové úsilí. V myslech lékařů tedy začala převládat spíše obava nenasadit preventivní antikoagulační léčbu tam, kde je z nejrůznějších důvodů zvýšeno riziko tromboembolických komplikací. Potencionálně invalidizující nebo smrtící tromboembolická komplikace totiž hrozí žalobou za nedodržení současných doporučení k zahájení antikoagulace. Naopak závažná krvácivá komplikace se dá lépe obhájit jako „řídce se vyskytující a těžko předvídatelný“ nežádoucí účinek léčby. Proto je často antikoagulační léčba nasazena z obavy o bezpečnost lékaře, ačkoliv riziko krvácení u nemocného je vyšší než potencionální profit antikoagulace, tedy se jedná spíše o tzv. defenzivní medicínu.

Samozřejmě všichni víme, že kombinace direktních antikoagulancií nebo warfarinu s jedním nebo dvěma antiagregancii dramaticky zvyšuje riziko krvácení, a to dvakrát až čtyřikrát. Proto se v poslední době začíná u rizikových pacientů ustupovat ze striktní dlouhodobé indikace tzv. trojterapie, tedy podávání jednoho antikoagulancia a dvou typů antiagregancií po implantaci stentů do koronárního řečiště (11).

Již méně si uvědomujeme potenciaci rizika krvácení v kombinaci s dalšími, velmi často podávanými farmaky. Jedná se zejména o nesteroidní antirevmatika, která výrazně zvyšují riziko krvácení z horní části zažívacího traktu, samozřejmě stejně působí steroidy a nově také běžně předepisovaná SSRI antidepressiva. Ta totiž zvyšují příjem serotoninu i trombocyty, vedou k poruše jejich agregace, a tím potencují riziko krvácení. SSRI antidepressiva také zvyšují sekreci kyseliny solné v žaludku, což navíc potencuje riziko vzniku peptického vředu (12).

Warfarin zatím zůstal jediným antikoagulanciem pro prevenci tromboembolických komplikací na mechanických srdečních chlopních, které jsou rizikové pro vznik infekční endokarditidy. Při dlouhodobé antimikrobiální léčbě se objevují často mykotické infekce a do terapie se přidávají azolová antimykotika, která blokují metabolismus warfarinu na cytochromu P 450/2C9, což vede k dramatickému nárůstu INR. Koagulace se může při podávání azolových antimykotik zhoršovat i po úplném vysazení warfarinu, kdy se očekává již pokles INR, ale opak může být pravdou a při dalším nárůstu INR jsou popsána fatální mozková krvácení. Azolová antimykotika by se tedy neměla nasazovat preventivně, ale až léčebně. V případě jejich podání se doporučuje ještě před nasazením azolových antimykotik dávku warfarinu raději ihned snížit na polovinu, a poté denně monitorovat INR, nebo antikoagulaci warfarinem raději nahradit po dobu podávání azolových antimykotik nízkomolekulárním heparinem (13).

Při indikaci antikoagulační léčby se bohužel dosti zanedbává porovnání možného benefitu s rizikem krvácení, a to nejspíše i s použitím některého ze skórovacích systémů. Klasickým skórem je The IMPROVE Bleeding Risk Score pro zhodnocení rizika krvácení při nasazení pre-

vence trombózy a plicní embolie u hospitalizovaných nemocných a HAS-BLED Score (acronym pro anglické Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs or alcohol), které se hodí spíše pro rozhodnutí zahájení antikoagulace u fibrilace síní. Srovnání možného benefitu antikoagulace s rizikem krvácení by mělo častěji vést k rezignaci na podání antikoagulancií nebo omezení jejich kombinace s antiagregancii nebo s farmaky nepřímými mechanismy potencujícími riziko krvácení. V chorobopise je to však třeba zaznamenat a nenasazení antikoagulace zdůvodnit.

Na druhém pólu chyb při léčbě stále častěji se objevujících vážnějších krvácivých komplikací s poklesem hemoglobinu je zbytečné podávání velkého množství transfuzí. Pokud je pacient klinicky stabilizován, nepokračují krevní ztráty, nemocný nemá ischemickou chorobu srdeční a jeho hemoglobin dosáhl úrovně alespoň 80 g/l, není třeba v substituční léčbě transfuzemi pokračovat. U krvácení do GIT se spíše při substituci na hladinu Hb přes 100 g/l zvyšuje pravděpodobnost recidivy, pacient je ohrožován dalšími zbytečnými komplikacemi transfuzní léčby a terapie se zbytečně prodražuje (14).

Diagnostická síla určitých vyšetření nemusí být tak velká, jak jí přisuzujeme

Vývoj v diagnostice plicní embolie

Frekvence antikoagulační léčby narůstá nejen širokým zavedením prevence žilní trombózy a plicní embolie u rizikových pacientů při hospitalizaci, ale i nadhodnocením frekvence plicní embolie s pokrokem diagnostických metod. Zavedení CT angiografie do diagnostiky plicní embolie v USA v r. 1998 vzbudilo očekávání, že tato citlivá metoda detekce zlepší výsledky léčby tohoto onemocnění, protože budou léčeny i případy, které dříve nebyly diagnostikovány. Metoda rychle pronikla do klinické praxe a v USA v letech 2001–2006 vzrostlo užití CT v diagnostice (PE) jedenáctkrát. Incidence PE po zavedení CT epidemicky stoupla o 81 % ze 62 na 112 případů na 100 000 osob/rok (< 0,001). Naproti tomu mortalita klesla jen o 3 %, z 12,3 na 11,9 úmrtí na 100 000 (P = 0,02). Současně po zavedení CT stouply ve stejném období sledované vážné komplikace antikoagulace o 71 % (z 3,1 na 5,3 případů na 100 000, P < 0,01) (15).

Jak tedy hodnotit tyto výsledky? Navýšení incidence PE je téměř alarmující, jako by vznikla epidemie. Navíc v tomto období bylo možno spíše předpokládat pokles incidence PE vzhledem k širokému zavedení prevence PE v chirurgických a interních oborech. Spíše než epidemií PE jsou tedy tyto trendy vysvětlitelné „předdiagnostikováním“ PE v období zavedení CT. Podílet se na tom mohou jednak zastižené případy PE, které by bez léčby proběhly zcela benigně, a také falešně pozitivní nálezy. Například u nemocných, kteří se podrobí CT vyšetření hrudníku z jiných příčin než podezření na PE, je PE diagnostována ve 4 %, u osob starších než 80 let dokonce v 17 %. Hodnocení CT je také značně subjektivní a u subsegmentálních plicních embolií byla například ve studii doložena interindividuální shoda v hodnocení rtg obrazu PE jen 45 % (16).

Otázka, zda má být subsegmentální plicní embolie bez prokazatelné současné žilní trombózy léčena antikoagulací, je hodně rozporuplná, doporučuje se například nechat nález zhodnotit dalším zkušeným

nezávislým radiologem. Je pochybnost, že léčba subsegmentální PE je přínosnější než riziko krvácivých komplikací (17).

U diagnostiky plicní embolie se nepochybně manifestuje obava z možných forenzních konsekvencí při podcenění nálezu a tak i tam, kde jsou nálezy nepřesvědčivé pro plicní embolii, je nemocný raději léčen, než aby byla diagnóza zpochybněna. Opět následky zbytečné antikoagulační terapie jsou snáze obhajitelné než nepodání antikoagulace u ne zcela jistě prokázané plicní embolizace. V tomto ohledu by nemělo raději být vyslovováno podezření na PE, když je pravděpodobnost této diagnózy s použitím skórovacích systémů velmi nízká. K tomu je možno použít Wellsovo skóre nebo revidované Ženevské skóre. Také by nemělo být rutinně indikováno vyšetření D dimerů, jejichž nespecifické zvýšení je někdy těžké vysvětlit a vzniká již důvod k dalšímu zbytečnému vyšetřování.

Vzestup CRP je v poslední době značně přeceňován jako indikace k antibiotické léčbě

CRP patří mezi reaktanty akutní fáze zánětu a lékaři ho v klinické praxi rádi používají jako pomoc k rozhodnutí, zda nemocný potřebuje, nebo nepotřebuje nasazení antibiotické léčby. V poslední době se CRP stává nadhodnoceným, rádoby objektivním faktorem, podle kterého se řada lékařů nekriticky řídí. Samozřejmě vyšetření hladiny CRP je užitečnou informací, ale musí se s ní nakládat s vědomím úskalí jeho klinického použití. Toho je možno dosáhnout jen prohloubením znalostí o biologické povaze tohoto biomarkeru.

CRP je proteinový anulárně uspořádaný pentamer. Je přirozeným nespecifickým faktorem vrozené imunity a jeho zvýšení časově významně předchází specifickou imunitní odpověď organismu a tedy cílenou produkci IgM a IgG immunoglobulinů. CRP se nespecificky váže na fosfocholin na povrchu bakterií a nekrotických buněk, aktivuje komplement a urychluje opsonizaci těchto v organismu nežádoucích struktur, a tak urychluje jejich fagocytózu, destrukci a eliminaci z organismu. Také zmenšuje adhezivitu neutrofilů k endotelii a umožňuje tak jejich vycestování do tkání.

CRP je převážně syntetizován v játrech, ale v omezené míře i dalších buňkách v organismu, například v neuronech, monocytech a lymfocytech. Po stimulaci začíná stoupat jeho hladina v séru za 6 hodin, zdvojnásobuje se každých 8 hodin a vrcholí za 36 až 50 hodin. Eliminační poločas je asi 19 hodin. O výši dosažené hladiny rozhoduje tedy převážně rychlost jeho syntézy, nicméně vzhledem k dosti dlouhému poločasu může hladina přetrvávat určitou dobu po odeznění zánětlivé stimulace. Při používání CRP v diferenciální diagnostice je třeba si uvědomit, že je řada jiných onemocnění spojených s aseptickou zánětlivou reakcí v organismu a dramatickým navýšením CRP, které vůbec nesignalizuje bakteriální infekci, a zvýšení CRP není tedy v řadě případů indikací k nasazení antibiotika. Již bylo uvedeno, že CRP se zvyšuje při buněčné nekróze, protože je třeba také tyto buňky rychle z organismu odstraňovat. Příkladem je klasicky používaná hladina CRP k odhadu závažnosti akutní pankreatitidy, kde vzestup přes 200 mg/l již budí závažné podezření na nekrotizující formu tohoto onemocnění a není přesto indikací k nasazení antibiotické léčby. Stejným mechanismem dochází k navýšení CRP u polytraumat a nekróza je důvodem zvýšení CRP i u rozsáhlého infarktu myokardu. K vzestupu

CRP do stovkových hodnot dochází také u chorob spojených často s vysokými febriliemi, na první pohled působícími jako sepse, které jsou pak dlouhé týdny léčeny na základě CRP antibiotickou léčbou a správná diagnóza dlouho uniká. Jedná se zejména o revmatickou polymyalgii, velkobuněčnou artritidu a Stillovu chorobu. Nespecifické zvýšení je také u revmatoidní artritidy a u řady zhoubných nádorů, zejména jsou-li spojeny s buněčnými nekrotizacemi. Zvýšení CRP provází též nespecifické střevní záněty, různé formy vaskulitid a Behcetovu chorobu. Z nejasných důvodů se CRP navyšuje i u renálního selhávání. Nelze se tedy divit, že pro bakteriální infekci je senzitivita vzestupu CRP udávána v rozmezí 68 až 90 %, tedy je poměrně vysoká, ale specifita je relativně nízká, a to 40 až 67 %. Z této specifity plyne závěr, že až 50 % zjištěného navýšení CRP u dospělých osob může mít jiný původ než bakteriální infekci. Je tedy možno shrnout, že zejména u starších dospělých osob, které mohou trpět řadou komorbidit spojených s nespecifickým navýšením CRP, není tento biomarker tak spolehlivý jako v pediatrické praxi, kde důvodů k nespecifickému nárůstu CRP je relativně málo. Z nízké specifity vzestupu CRP u dospělých vyplývá, že není zvýšení CRP bez dalších klinických důvodů signálem k bezpodmínečnému nasazení antibiotika (18).

Máme k dispozici další biomarker bakteriálního zánětu, a to prokalcitonin. Není tak rutinně používán, protože jeho stanovení je dražší než CRP a ve srovnání s cenou CRP je stanovení prokalcitoninu asi 2,5x vyšší. Prokalcitonin je prekurzor kalcitoninu. Je složen ze 116 aminokyselin a není produkován jen v parafolikulárních buňkách štítné žlázy, ale po zánětlivém stimulu řadou dalších buněčných struktur. Prokalcitonin stoupá na prozánětlivý stimul, zvláště bakteriálního původu. Je uvolňován 3 až 4 hodiny po stimulaci a k vrcholu produkce dochází již po 24 hodinách. Je velmi důležité, že jeho hladina se nezvyšuje u virových infekcí a na rozdíl od CRP ani u neinfekčních zánětů. Antibiotická léčba založená na sledování prokalcitoninu snížila použití antibiotické terapie až o 75 %, a to jak v primární péči, tak na příjmových odděleních nemocnic. Nebyly zaznamenány žádné změny v mortalitě nebo selhání léčby u pacientů, u kterých byl prokalcitonin použit jako vodítko pro nasazení antibiotické léčby. Všechny studie s prokalcitoninem dokládají, že jeho stanovení se z hlediska nákladů vyplatí, protože úspora na straně antibiotik je mnohem větší.

Biomarkery nemohou být používány jako izolované magické známky jasně rozlišující pacienty potřebující antibiotickou léčbu, jsou však užitečnou pomůckou kliniků pro optimalizaci nasazení antibiotické léčby. V naší medicíně jsem však často svědkem následujícího přístupu. V rutinním skriningu je nabráno také CRP a jeho zvýšení, bez dalších klinických příznaků infekce, je samo o sobě důvodem k nasazení antibiotika. Započetí nebo trvání antibiotické terapie však nemůže záviset jen na biomarkerech, antibiotická léčba musí odrážet komplexnost infekce a musí být založena na celkovém klinickém hodnocení, mikrobiálních datech, zdroji a místě infekce a předpokládané imunokompetenci organismu pacienta (19).

Závěr

Výše uvedené úvahy na téma „Choosing wisely – Less is more“ jsou jen malým zlomkem problémů, nad kterými je třeba přemýšlet a věnovat pozornost správnému rozhodnutí. O dalších aspektech hovoří další příspěvky.

LITERATURA

1. American Society of Health-System Pharmacists. Five Things Physicians and Patients Should Question. Choosing wisely, Released June 1, 2017; #1, 3 & 4 updated June 20, 2019. www: <https://choosingwisely.org/societies/american-society-of-health-system-pharmacists/>
2. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 2018; 378: 2506–2516, DOI: 10.1056/NEJMr1605507.
3. Nigam H Shah, Paea LePendu. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population Published: June 10, 2015, *Plos One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124653> DOI: 10.1371/journal.pone.0124653.
4. Amit S Chitnis, Stacy M Holzbauer et al. Epidemiology of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection 2009, Through 2011. *JAMA Intern Med* 2013; 173(14): 1359–1367. doi:10.1001/jamainternmed.2013.7056.
5. Shao YHJ, Chan TS, Tsai K, Wu SY. Association Between Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48(4): 460–468.
6. Antoniou T, Macdonald EM et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population based cohort study. *CmajOpen*, doi: 10.9778/cmajo.20140074 cmajo April 16, 2015 vol. 3 no. 2 E166–E171.
7. Yan Xie, Bowe M et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019; 365:l1580, doi:org/10.1136/bmj.l1580 (Published 30 May 2019).
8. Savarino V, Dulbecco P et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur. J. of Internal Med.*, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.10.007>.
9. Lee CT, McDonald EG. Deprescribing Proton Pump Inhibitors: Overcoming Resistance. *JAMA Intern Med*. Published online February 24: 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0040.
10. Green AR, Aschmann H et al. Assessment of Patient-Preferred Language to Achieve Goal-Aligned Deprescribing in Older Adults. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e212633. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.2633.
11. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* (2020) 135 (10): 724–734. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001605>.
12. Hoirisch-Clapauch S, Nardi AE. Antidepressants: bleeding or thrombosis? *Trombosis research*. September 01 2019; 181 (Supplement 1): S23–S28. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(19\)30362-7](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(19)30362-7).
13. De Filette J, Cichiels V. Bleeding interaction between fluconazole and warfarin. *Lancet* Published: September 29: 2018. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32217-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32217-7).
14. Villanueva C, Colomo A, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21 January 3, 2013 DOI: 10.1056/NEJMo1211801.
15. Soylemez W, Schwartz LM, Woloshin S. Time Trends in Pulmonary Embolism in the United States Evidence of Overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011; 171(9): 831–837. doi:10.1001/archinternmed.2011.178.
16. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SR. Effect of Anatomic Distribution of Pulmonary Emboli on Interobserver Agreement in the Interpretation of Pulmonary Angiography *AJR* 1998;171:1085
17. Baumgartner C, Tritschler T. Clinical significance of subsegmental pulmonary embolism: An ongoing controversy. *Rpth*, First published: 09 December 2020, <https://doi.org/10.1002/rth2.12464>
18. Chandrashekhara T. C-reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis *IJRCI*. 2014; 2(S1): SR3.
19. Nora D, Salluh J et al. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Ann Transl Med*. 2017 May; 5(10): 208. doi: 10.21037/atm.2017.04.04.

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 léčbě. 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 je přepracována část týkající se cystických neoplazií pankreatu a v souladu s nejnovějšími poznatky je rozšířena kapitola o autoimunitní pankreatitidě. Nově je též zařazena kapitola popisující možnosti screeningu karcinomu pankreatu a kapitoly popisující problematiku úrazů pankreatu a chorob pankreatu v dětském věku.

Vzhledem k anatomické blízkosti je zařazena i kapitola zabývající se nádory Vaterské papily. Pro větší názornost je text bohatě doplněn dokumentací nálezu za použití zobrazovacích metod, řadou názorných grafů, schémat, tabulek a množstvím recentních citací.

Maxdorf 2021, 432 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-697-9, Cena: 595 Kč, Formát: 156x232 mm, vázaná

Metabolické a endokrinní choroby – je náš přístup vždy racionální?

Ludmila Brunerová¹, Jana Urbanová¹, Jan Brož²

¹Interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

²Interní klinika FN Motol a 2. LF UK Praha

Choosing wisely v rámci metabolických a endokrinních chorob ukazuje neúčelnost některých, v klinické praxi často používaných, postupů. V oblasti diabetologie je velmi kontroverzním tématem rutinní doporučení selfmonitoringu glukózy u diabetiků 2. typu neléčených inzulinem. Shoda naopak panuje v racionální volbě cílové kompenzace diabetu u starších a křehkých osob s omezenou očekávanou délkou života. V oboru endokrinologie se v rámci této iniciativy brojí hlavně proti nadužívání laboratorních vyšetření a sonografie. Komentována jsou také doporučení o racionálních indikacích denzitometrie. Tato doporučení v rámci iniciativ Choosing wisely různých odborných společností obvykle vycházejí z expertních názorů, podpořených výsledky relevantních studií. Nejsou závazná, ale představují určitý návod a impulz k zamyšlení o racionálním managementu péče.

Klíčová slova: Choosing wisely, diabetologie, endokrinologie, hyperlipidemie.

Metabolic and endocrine diseases – is our approach always rational?

Choosing wisely in metabolic and endocrine diseases shows the inutility of some, in clinical practice often used, ways of management. In diabetology, the routine recommendation for selfmonitoring of type 2 diabetic patients not treated with insulin represents a controversial issue. On the contrary, there is a consensus on rational targets of glycemic control in elderly frailty patients with limited life expectancy. In endocrinology (thyroid diseases), the initiative fights against the overuse of some laboratory examinations and ultrasonography. The recommendations on the rational indications of densitometry are discussed. In conclusion, these recommendations within Choosing wisely initiative of different professional associations usually arise from expert views, supported by relevant clinical studies. They represent a challenge to think over rational management of care.

Key words: Choosing wisely, diabetology, endocrinology, hyperlipidemia.

Úvod

Choosing Wisely (nebo také „Less is more“) představuje iniciativu založenou odbornými společnostmi před více než dekádou, jejíž snahou je upozornit na neracionální (často zbytečné, nepřínosné, drahé, někdy také potenciálně nebezpečné) diagnostické a terapeutické aktivity v různých oblastech medicíny (1). Tato iniciativa stojí v určitém protikladu s trendem, jehož rozmachu v medicíně jsme svědky v posledních několika desetiletích. Z různých důvodů (alibismus, ekonomická motivace, obava ze stížností pacientů, které mohou končit až soudním postihem, klientelismus apod.) je někdy volen tak extenzivní management pacientů, že ho lze označit termíny overdiagnosis či overtreatment. Tyto termíny

také užíváme, obvykle v původním znění. Choosing Wisely lze přeložit jako racionální voba, less is more jako méně je více, overdiagnosis jako naddiagnostikování (protiklad poddiagnostikování) a overtreatment jako zbytečně excesivní léčba. Iniciativa obvykle využívá expertních názorů zkušených kliniků, podpořených výsledky relevantních studií. Doporučení v rámci iniciativy Choosing wisely nejsou závazná, měla by však vést k zamyšlení nad možnostmi racionalizace péče.

V následujícím textu jsme vybrali některá témata, která v zahraničí (obvykle anglosaské) odborné literatuře rezonují v rámci iniciativy Choosing wisely v oblasti metabolických chorob (dominantně diabetologie) a endokrinologie.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ludmila Brunerová, Ph.D., brunerova@seznam.cz
Diabetologické centrum, Interní klinika FNKV a 3. LF UK
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): 399–403
Článek přijat redakcí: 16. 9. 2021
Článek přijat po recenzích: 12. 10. 2021

Rutinní selfmonitoring glykemie u diabetiků 2. typu bez inzulinoterapie

V rámci iniciativy Choosing wisely je často uváděnou aktivitou, kterou by bylo vhodné redukovat, pravidelný selfmonitoring pacientů s diabetem 2. typu neléčených inzulinem. Na tomto doporučení se shodují Americká akademie rodinných lékařů (2), Endokrinnologická společnost/Endocrine Society (3) i Kanadská společnost pro endokrinologii a metabolismus (4).

Zatímco u diabetiků 1. typu tvoří selfmonitoring glykemie (SMG) integrální část léčby s jasně prokázaným benefitem, u diabetiků 2. typu bez inzulinoterapie (případně jiné léčby spojené s rizikem hypoglykemie) tato strategie sice dle metaanalýz studií z posledních let naznačila možné přínosy (5–9), výsledky podporující dlouhodobé používání selfmonitoringu však rozhodně nejsou tak přesvědčivé jako u diabetiků léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem, především u pacientů léčených v primární péči (10–13). Selfmonitoring glykemie by ve skupině diabetiků bez inzulinu měl být rezervován pouze pro pacienty, u nichž se nasazuje či upravuje léčba (dávky či změna antidiabetik apod.) nebo při změně diety a pohybové aktivity (doporučení Americké akademie rodinných lékařů) či u těch, u kterých lze díky vysoké motivaci předpokládat (a doložit) jejich efekt. Endokrinnologická společnost ve své poslední revizi z roku 2021 také uvádí, že v okamžiku dosažení cílové kompenzace, nepřináší u většiny pacientů jejich opakované potvrzování pomocí selfmonitoringu další benefit. Samozřejmě je však třeba respektovat výjimky jako akutní onemocnění, úprava léčby, fluktuace hmotnosti, apod. Význam selfmonitoringu vidí tyto společnosti hlavně v situacích, kdy se pacienti učí efekt terapie na glykémii či dochází k úpravě terapie na základě dat ze selfmonitoringu.

Zajímavé je stanovisko odborných diabetologických společností. Americká diabetologická asociace (ADA) ve svých posledních Guidelines jednoznačně doporučuje SMG u pacientů léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem, u pacientů neléčených inzulinem uvádí, že SMG nekonzistentně prokázalo klinicky významný pokles HbA1c a může tak být nápomocný v úpravě diety, pohybové aktivity a medikace (zvláště hypoglykemizující). Nemáme k dispozici dostatečné důkazy pro rutinní doporučení SMG u pacientů léčených perorálními antidiabetiky (PAD), ačkoli SMG může poskytnout vhled na vliv diety, fyzické aktivity, identifikaci hypoglykemie, monitoraci glykemie během akutního interkurentního onemocnění, případně při diskrepanci mezi SGM a HbA1c (glykovaný hemoglobin). Metaanalýzy publikované v posledních letech prokázaly, že SMG může snížit HbA1c o 0,25–0,3 % do 6 měsíců (nekonzistentně dle analýzy i v dlouhodobém horizontu – více než 12 měsíců) (14).

Česká diabetologická společnost naopak ve svých doporučeních pro léčbu pacientů s diabetem 2. typu (15) uvádí, že selfmonitoring glykemií tvoří nedílnou součást dobře vedené péče (po diagnóze diabetu umožní pochopení léčebných opatření, včetně dietních a zvyšuje motivaci; v dalším průběhu choroby je pak intermitentní SMG vhodným nástrojem pro reedukaci).

Cílová kompenzace diabetu starších, křehkých osob

Dalším navrhovaným opatřením v rámci Choosing wisely, doporučovaný Americkou geriatrickou společností (AGS,16) je vyhnout

se těsné kompenzaci, tj. pod 53 mmol/mol u většiny starších osob (nad 65 let). Za racionální považuje u těchto nemocných cíle kompenzace diabetu mezi HbA1c 53–58,5 mmol/mol pro zdravé osoby s dlouhou očekávanou délkou života, 58,5–64 mmol/mol pro osoby se středním počtem komorbidit a omezenou očekávanou délkou života a 64–75 mmol/mol u polymorbidních osob s velmi omezenou životní prognózou (16).

Dle doporučení odborných společností respektujeme individuální cíle kompenzace diabetu (15). Retrospektivní studie na 48 000 pacientech s diabetem starších 50 let zkoumala mortalitu s ohledem na dosaženou kompenzaci diabetu. S nejnižším rizikem byl spojen HbA1c 58 mmol/l, nejnižší dosažený decil HbA1c (46 mmol/mol) ve srovnání s tímto referenčním zvyšoval celkovou mortalitu o více než 50 % (poměr rizik, HR = 1,52; 95 % konfidenční interval, CI 1,32 – 1,76); v nejvyšším decilu (medián HbA1c 91 mmol/mol) byla celková mortalita zvýšená téměř o 80% (HR = 1,79; 95% CI 1,56 – 2,06). Mortaltní křivka vykazovala tvar písmene U, s nejnižší dosaženou mortalitou právě kolem hladina HbA1c 58 mmol/mol (17). Na negativní vliv těsné kompenzace (s vyšším rizikem hypoglykemií, kardiovaskulární a celkové mortality) upozornila např. studie ACCORD (18, 19).

Pokud by bylo toto pozorování o zvýšené mortalitě starších osob ve vztahu ke kompenzaci diabetu potvrzeno (ideálně) v prospektivních studiích, bude jistě velmi žádoucí upravit současná odborná doporučení ve smyslu stanovení dolní doporučené hranice HbA1c. Prokázané hypoglykemické epizody by u pacientů měly být brány velmi vážně, a pokud je HbA1c pod 53 mmol/l u křehkého pacienta užívajícího z hlediska hypoglykemií rizikovou medikaci, měl by ošetřující diabetolog, internista či praktický lékař zvážit její úpravu (redukcii) (20).

Vysazení antidiabetické medikace u osob na konci života je často diskutovaným tématem, dosud však žádná jasná doporučení vydána nebyla. Tématem se recentně zabývala retrospektivní dánská studie, která mapovala v reálné klinické praxi používané postupy redukce antidiabetické medikace u pacientů v poslední dekádě svého života (21). Z dánského registru byli vybráni pacienti, kteří zemřeli ve věku nad 80 let. Studijní populace zahrnuje více než 50 000 osob s diabetem 2. typu (medián trvání diabetu 9 let) a studie prokázala, že během období 10 let před smrtí došlo k významné redukci antidiabetické léčby (v okamžiku smrti bylo léčeno 52 % osob, zatímco 10 let před smrtí 89 %). Stran volby antidiabetik došlo k významnému poklesu hlavně rizikových derivátů sulfonylurey a naopak nárůst bezpečné léčby gliptiny. K deeskalaci antidiabetické léčby přistupovali lékaři častěji u osob polymorbidních a u žen, méně často u diabetiků léčených inzulinem. Toto téma souvisí s tématem výše diskutovaným, tedy racionalizovat antidiabetickou léčbu u křehkých pacientů na konci jejich života s důrazem na prevenci hypoglykemií volbou bezpečných antidiabetik s cílem dosažení racionální kompenzace (bez symptomatických hyperglykemií).

Flexibilní dávky inzulinu dle aktuálních glykemií u institucionalizovaných pacientů s diabetem

Společnost AMDA (22) na základě dat (23, 24) nedoporučuje používání flexibilních dávek inzulinu dle aktuální hodnoty glykemií

jako strategii chronické léčby diabetiků v zařízeních s ošetřovatelskou péčí. Jedná se o reaktivní způsob léčby hyperglykemie (v okamžiku, kdy se objeví), spíše než způsob, jak jí předejít. Použití této strategie je spojeno s nutností častější monitorace glykemie a častěji podávaného inzulínu, zvyšuje dyskomfort pacienta a zvyšuje náklady. Logickým rizikem je obvykle vysoká glykemická variabilita a také vyšší riziko hypoglykemií (typicky při nekonstantním perorálním příjmu) (20).

Vyšetřování lipidogramu, léčba statiny

V oblasti hyperlipidemií doporučují Americká společnost klinické patologie (25), aby v rámci skríníngových testů kardiovaskulárních onemocnění nebyly indikovány extendované lipidogramy (stanovení malých denzních LDL částic, stanovení apoproteinů apod.). Standardní lipidový profil zahrnuje hladinu celkového, LDL a HDL cholesterolu a triglyceridů a je zcela dostačující v rámci skríníngu kardiovaskulárních rizikových faktorů. Specifické testy, jak bylo zmíněno výše, jsou doplňkovým nástrojem specializovaných ambulancí a měly by být rezervovány pro vysoce rizikové pacienty.

Podle recentních doporučení ESC/EHS na prevenci kardiovaskulárních onemocnění (26) se léčba statiny doporučuje v primární prevenci u zjevně zdravých osob k redukci rizika ischemického cévního onemocnění, budou-li z této léčby pravděpodobně profitovat. Jedná se o osoby s LDL cholesterolem nad 4,9 mmol/l, osoby ve věku pod 50 let s 10letým rizikem ischemického cévního onemocnění nad 7,5 % dle SCORE-ZOP (ve věkové kategorii 50–69 let jsou za osoby s takto vysokým rizikem, u kterých je léčba indikována, považovány osoby s rizikem ≥ 10 %, v kategorii nad 70 let pak s rizikem ≥ 15 %). Racionální strategií tedy určitě není indikovat léčbu statiny u mladých osob bez jiných rizikových faktorů jen s mírnou hypercholesterolemíí.

Americká společnost postakutní a chronické péče (AMDA, 27) důrazně nedoporučuje rutinní předepisování statinů (či jiné hypolipidemické medikace) u pacientů s omezenou délkou života. Hypercholesterolemie je jedním z klíčových rizikových faktorů kardiovaskulární morbidity a mortality. Nicméně studie v populaci starší 70 let ukázaly, že starší pacienti v nejnižším pásmu hladiny cholesterolu mají nejvyšší mortalitu (po adjustaci na další rizikové faktory), v tomto případě je jistě hypocholesterolemie marker celkově těžkého stavu.

U pacientů velmi vysokého věku nad 85 let, není benefit léčby statiny prokázán (většina studijní populace z provedených studií byla významně mladší) a potenciální rizika léčby statinem (kognitivní poškození, pády, neuropatie, myopatie apod.) mohou narůstat (28–30). Recentní ESC/EHS guidelines doporučují přistupovat v otázce léčby statiny ke starším pacientům (v těchto doporučeních jsou za starší označeni pacienti nad 70 let věku) s aterosklerotickým ischemickým onemocněním obdobně jako k mladším pacientům. Zahájení léčby statiny v primární prevenci starších osob by mělo být zváženo v případě vysokého rizika. Pokud je léčba statinem zahájena, je třeba začít nízkou dávkou zvláště v případě přítomného renálního poškození či potenciálních lékových interakcí (26).

Vyšetřování hladiny vitamínu D

Celopopulační skríníng hypovitaminózy D se nedoporučuje (25). Vzhledem k výsledkům prevalenčních studií je zjevné, že v oblastech naší zeměpisné šířky má zvláště v zimních měsících deficit naprostá většina populace. Pro většinu jinak zdravých osob stačí pro doplnění zásob expozice slunci v létě a substituce vitamínem D (volně prodejnými preparáty) v průběhu zimních měsíců. Laboratorní testování doporučuje Americká společnost klinické patologie pouze u rizikových osob (s chronickým onemocněním ledvin, malabsorpcí, u obézních apod.), u nichž mohou výsledky ovlivnit léčbu (agresivnější dávkování v rámci substituce). Také Endokrinologická společnost doporučuje skríníng pouze u rizikových pacientů (3). Pro skríníng by se měla volit hladina 25-OH vitamínu D (25OHD), nikoli aktivního metabolitu 1,25-OHD, jehož poločas je krátkodobý a nereflektuje stav zásobení organismu vitamínem D. Naopak je primárně regulovaný parathormonem. Při deficitu vitamínu D mechanismem relativní/absolutní hypokalcemie, následného zvýšení PTH (parathormonu) jsou hladiny 1,25OHD naopak zvýšené. Stanovení aktivního metabolitu 1,25OHD je rezervováno pouze pro diferenciální diagnostiku pacientů s hyperkalcémií (hyperkalcemie s nízkým PTH např. při sarkoidóze či jiných granulomatózách), v indikovaných případech (z indikace specialisty) pak u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (31–33).

Laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy

Americká společnost klinické patologie nedoporučuje rutinní roční skríníng TSH/tyreostimulační hormon (25) v rámci preventivních prohlídek u asymptomatických osob bez ohledu na věk (34).

Endokrinologická společnost (3) zásadně nedoporučuje stanovení celkového či volného trijodthyroninu (T3) k posouzení efektivity substituce levothyroxinem (T4) u pacientů s hypothyreózou. T4 je konvertován na T3 pomocí dejodáz prakticky ve všech tkáních, hladina intracelulárního T3 reguluje sekreci TSH) a je zodpovědná za vlastní působení tyroidálních hormonů. Nicméně sérová hladina T3 není spolehlivým indikátorem intracelulární koncentrace T3. K monitoraci efektu substituce zcela postačuje stanovení TSH. Určitou výjimku mohou představovat pacienti na kombinované substituci T4 a T3, kde obvykle volný T3 k monitoraci efektu léčby používáme, ač chybí jasná data prokazující korelaci mezi hladinou T3 a klinickou odpovědí (35).

Americká společnost klinické patologie (25) doporučuje neordinovat v rámci skríníngu funkční tyreopatie celou baterii testů (celkové a volné hormony, autoprotilátky), pro skríníng je zcela dostatečné stanovení hladiny TSH. Normální TSH prakticky vylučuje periferní poruchu funkce štítné žlázy (jeho výpovědní hodnota je nízká u pacientů s centrálními formami, u kterých se bez stanovení volných hormonů fT3 a fT4 neobejdeme). Při nálezů hraničního TSH se doporučuje kontrola s odstupem měsíce (s výjimkou těhotných), protože TSH může být ovlivněno i netyroidálními stavy. Při přetrvávající hodnotě mimo doporučené meze pak dovyšetření (36).

Kanadská společnost endokrinologie a metabolismu (4) důrazně nedoporučuje rutinní vyšetřování anti-TPO protilátek (protilátky proti tyroidální peroxidáze). Jejich pozitivita v „normální“ populaci není vzácná

a jejich význam je diagnostický (pomůže potvrdit diagnózu autoimunitní tyreopatie/AIT). Jakmile je diagnóza AIT stanovena, nemá smysl opakovaně titry anti-tyroidálních protilátek stanovovat. U těhotných eutyreózních žen v riziku rozvoje tyreopatie (v rámci doporučeného skríníngu TSH, FT4, anti-TPO) může pozitivita anti-TPO ovlivnit frekvenci skríníngu hypothyreózy graviditě. Stanovení protilátek v naprosté většině případů neovlivní management pacienta (36).

Brazílská endokrinologická společnost se na základě shody expertů také vyjádřila proti opakovanému vyšetřování antityroidálních protilátek u pacientů se známou autoimunitní tyreoiditidou (37).

Sonografie štítné žlázy

Americká radiologická společnost (38) nedoporučuje rutinně indikovat sonografické vyšetření u nízkorizikových pacientů s incidentálním nálezem uzlu ve štítné žláze, který nesplní doporučená rozměrová kritéria či nejeví suspektní známky malignity, při CT vyšetření či sonografickém vyšetření krku primárně nezaměřeném na štítnou žlázu (typicky sono karotid). Tato vyšetření velmi často odhalí ložiskovou strukturální patologii štítné žlázy, naprostá většina těchto lézí je benigních, a pokud jsou maligní, často s indolentním průběhem. Následná FNAC (aspirační cytologie) v nemalé části případů nevyjde benigně (vyšetření má své limity) a pacient je pak zbytečně indikován k lobektomii či totální tyroidektomii. Pacienti bez rizikových faktorů, kterým byl náhodně při CT, MR či netyroidálním ultrazvuku/US krku zjištěn uzel, by měli být odesláni k diagnostickému ultrazvuku štítné žlázy pouze v případě, že se jedná o osobu mladší 35 let s normální očekávanou délkou života a velikostí uzlu nad 1 cm či osoby starší 35 let s uzlem nad 1,5 cm. Studie publikované na toto téma prokázaly, že při dodržování tohoto algoritmu dojde k poklesu počtu odeslaných pacientů o 35–46 %. Za CT, MR či US suspektní lézi považujeme uzel se známkami lokální invaze či při přítomnosti abnormálních lymfatických uzlin (zvětšené nad 1,5 cm v krátké ose pro jugulodigastrické uzliny a nad 1 cm v krátké ose pro všechny ostatní uzliny; uzliny cysticky změněné, kalcifikované či postkontrastně se sytící; patologické uzliny ve skupině IV. a VI. jsou suspektní z metastázy tyroidálního karcinomu). Za klinické rizikové faktory jsou považovány radiace v oblasti hlavy, krku či hrudníku, rodinná anamnéza tyroidální malignity, či přítomnost onemocnění, která zvyšují riziko tyroidální malignity (39–44).

Také Endokrinologická společnost (3) a Kanadská společnost endokrinologie a metabolismu (4) nedoporučuje rutinně indikovat sonografii u pacientů s patologickou funkcí štítné žlázy, pokud současně není hmatná struma či uzel. Náhodný nález uzlu je velmi častý, extenzivní indikace sonografie jistě často povede k odhalení uzlu, které však nejsou spojeny s funkcí štítné žlázy.

Supresní léčba u pacientů s tyroidální malignitou

V recentních doporučeních ATA (American Thyroid Association) se uvádí, že doporučená suprese TSH < 0,1 mIU/l je indikována pouze u pacientů po operaci karcinomu štítné žlázy s vysokým (extratyroidální šíření, nekompletní resekce tumoru, vzdálené metastázy či uzliny

nad 3 cm) a středním rizikem (malé extratyroidální šíření, agresivní histologie, cévní invaze, více než 5 uzlinových metastáz (0,2–3 cm)). Zatímco u nízkorizikových pacientů (intratyroidální karcinom, méně než 5 uzlinových mikrometastáz pod 0,2 cm) bychom měli TSH cílit na hodnoty při či lehce pod dolní hranici normy (0,1–0,5 mIU/l) (45). Recentně publikovaná práce, která zkoumala, jak odborní lékaři reflektují tato doporučení, zjistila, že 48,8 % lékařů doporučuje supresi TSH pod 0,5 mIU/l u nízkorizikových pacientů s papilárním karcinomem a téměř 30 % u pacientů velmi nízké rizikových (46).

Přitom suprese TSH u nízké a středně rizikových pacientů s papilárním karcinomem byla spojena s vyšším rizikem osteoporózy (47).

Vyšetření a léčba mužského hypogonadismu

Další aktivitou, proti které je v rámci endokrinologické iniciativy Choosing wisely brojeno, je předepisování testosteronu bez ohledu na biochemické známky jeho deficitu (3).

Příznaky mužského hypogonadismu zahrnují i projevy, které jsou velmi nespecifické a mohou být průvodním jevem celé řady jiných patologických stavů, ale také fyziologického stárnutí. Terapie testosteronem není prostá rizik a měla by být indikována pouze u pacientů s jasně prokázaným hypogonadismem (opakovně sníženou hladinou celkového testosteronu při standardním ranním odběru). Navíc s rostoucí incidencí obezity a diabetu pravděpodobně poroste počet mužů s nižší hladinou testosteronu, kteří zcela nesplní diagnostická kritéria hypogonadismu. Diagnóza hypogonadismu by dle současných doporučení měla být založena na konzistentních symptomech v kombinaci s nízkou hladinou testosteronu. Hladina testosteronu by měla být měřena pouze u pacientů, kteří jasně symptomy androgenního deficitu udávají (48, 49).

Denzitometrie

V rámci iniciativy Choosing wisely je uváděno doporučení, že by se u nízkorizikových pacientů neměl provádět denzitometrický skríníng osteoporózy. Dle Společnosti metabolických onemocnění skeletu a Mezinárodní společnosti klinické denzitometrie (50, 51) by měla být denzitometrie indikována u postmenopauzálních žen a mužů při anamnéze atraumatické či nízkotraumatické zlomeniny (s výjimkou fraktur lebky, hlezna, drobných kostí končetin a prstů rukou a nohou), kumulaci rizikových faktorů zlomenin, anamnéze onemocnění s negativním vlivem na kostní hmotu, probíhající nebo plánované léčbě glukokortikoidy a při poklesu tělesné výšky o ≥ 2 cm (srovnání s předchozím pravidelným měřením) nebo o ≥ 6 cm (srovnání s maximální dosaženou výškou v mládí).

Závěr

Doporučení v rámci iniciativy Choosing wisely nejsou závazná, spíše nás, nejen v rámci metabolických a endokrinních onemocnění, nutí zamyslet se nad racionalizací péče, hlavně nad omezením diagnostických či léčebných postupů, které prokazatelně nepřinášejí žádný benefit, naopak jsou často spojeny s vyššími náklady a někdy i vyšším rizikem pro pacienta.

LITERATURA

1. Redberg Grady RF. Less is More: how less health care can result in better health Arch Intern Med 2010; 170(9): 749–750.
2. American Academy of Family Physicians. Choosing wisely 2018. <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/aafp-daily-home-glucose-monitoring-for-patients-with-type-2-diabetes/>
3. Endocrine Society. Five Things Physicians and Patients Should Question. Poslední revize 2021. <https://www.choosingwisely.org/societies/endocrine-society/>
4. Canadian Society of Endocrinology and Metabolism. Five Things Physicians and Patients Should Question. Poslední revize 2020. <https://choosingwiselycanada.org/endocrinology-and-metabolism/>
5. Zhu H, Zhu Y, Leung S. Is self-monitoring of blood glucose effective in improving glycaemic control in type 2 diabetes without insulin treatment: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2016;6:e010524. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010524
6. Yingqi Xu, David Hsien Yung Tan, Joyce Yu-Chia Lee. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: A systematic review and meta-analysis Int J Clin Pract 2019; 73(7): e13357. doi: 10.1111/ijcp.13357.
7. Satoshi Ida, Ryutaro Kaneko, Kazuya Murata. Utility of Real-Time and Retrospective Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Diabetes Res 2019; 15:4684815. doi: 10.1155/2019/4684815.
8. Sarah Pühr, Peter Calhoun, John B Welsh, Tomas C Walker. The Effect of Reduced Self-Monitored Blood Glucose Testing After Adoption of Continuous Glucose Monitoring on Hemoglobin A1c and Time in Range. Diabetes Technol Ther 2018; 20(8): 557–560. doi: 10.1089/dia.2018.0134.
9. Rafael Vaz Machry, Dimitris Varvaki Rados, Guilherme Ribeiro de Gregório, Ticiania Costa Rodrigues. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract 2018; 142: 173–187. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.037.
10. Davidson MB, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self monitoring of blood glucose concentrations on glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. Am J Med 2005; 118: 422–425.
11. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman Rury, Kinmonth AL, Neil A. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomized trial. BMJ 2007; 335: 132–140.
12. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomized controlled trial. BMJ. 2008; 336: 1174–1177.
13. Young LA, Buse JB, Weaver MA et al. Glucose Self-monitoring in Non-Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care Settings: A Randomized Trial. JAMA Intern Med 2017; 177(7): 920–929. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1233.
14. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. American Diabetes Association. Diabetes Care 2021 Jan; 44(Supplement 1): S85–S99. <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>.
15. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Za ČDS: J. Škrha, T. Pelikánová, M. Prázný, M. Kvapil Revize ze dne: 31. 5. 2020. Dostupné online: <https://www.diab.cz/standardy>.
16. American Geriatrics Society. Ten Things Clinicians and Patients Should Question. Poslední revize 2021. <https://www.choosingwisely.org/societies/american-geriatrics-society/>
17. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, Zagar T, Poole CD. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet. 2010; 375(9713): 481–489. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61969-3.
18. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2008; 258(24): 2545–2559.
19. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Eng J Med 2011; 364(9): 818–828.
20. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Nunshi MN, Odegaard PS, Pratley RE, Swift CS. Diabetes in older adults: A consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012 Oct; 60(12): 2342–2356.
21. Kosjerina, Vanja et al. Discontinuation of diabetes medication in the 10 years before death in Denmark: a register-based study. The Lancet Healthy Longevity 2021; [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00170-7](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00170-7).
22. AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine™ Fifteen Things Physicians and Patients Should Question. Poslední revize 2021. https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AMDA_2020-Updates_Draft-2.pdf
23. Hirsch IB. Sliding scale insulin—time to stop sliding. JAMA 2009; 301(2): 213–214.
24. Golightly LK, Jones MA, Hamamura DH, Stolpman NM, McDermott MT. Management of diabetes mellitus in hospitalized patients: efficiency and effectiveness of sliding-scale insulin therapy. Pharmacotherapy 2006; 26(10): 1421–1432.
25. American Society for Clinical Pathology. Choosing wisely. <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-clinical-pathology-expanded-lipid-panels-to-screen-for-cardiovascular-disease>
26. Frank L J Visseren, François Mach, Yvo M Smulders, David Carballo, Konstantinos C Koskinas, Maria Bäck, Athanase Benetos, Alessandro Biffi, José-Manuel Boavida, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Journal 221; 42 (34): 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
27. AMDA – The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine. Choosing wisely. Poslední revize. <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/amda-lipid-lowering-medications/>.
28. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. Drugs Aging. 2012; 29(10): 829–837.
29. Schiattarella GG, Perrino C, Magliulo F, Ilardi F, Serino F, Trimarco V, Izzo R, Amato B, Terranova C, Cardin F, Militello C, Leosco D, Trimarco B, Esposito G. Statins and the elderly: recent evidence and current indications. Aging Clin Exp Res. 2012 Jun; 24(3 Suppl):47–55.
30. Maraldi C, Lattanzio F, Onder G, Gallerani M, Bustacchini S, De Tommaso G, Volpato S. Variability in the prescription of cardiovascular medications in older patients: correlates and potential explanations. Drugs Aging 2009 Dec; 26 Suppl 1: 41–51.
31. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 357: 266–281.
32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul; 96(7): 1911–1930.
33. Sattar N, Welsh P, Panarelli M, Fouchi NG. Increasing requests for vitamin D measurement: Costly, confusing, and without credibility. Lancet [Internet]. 2012 Jan cited 2012 Oct 12]; 379: 95–96.
34. Lefevre ML. Screening for Thyroid Dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine 2015 May; 162(9): 641.
35. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012; Sep 11: 1–207.
36. Garber JR, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012 Nov–Dec; 18(6): 988–1028.
37. de Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. Management of endocrine disease: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. Eur J Endocrinol 2018; 178(6): R231–R244.
38. American College of Radiology. Ten Things Physicians and Patients Should Question. Poslední revize 2019. <https://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-radiology/>.
39. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. N Engl J Med. 2016; 375(7): 614–617. doi: 10.1056/NEJMp1604412. PubMed PMID: 27532827.
40. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD, Wu CC, Hammers LW, Cronan JJ, Tessler FN, Grant EG, Berland LL. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. J Am Coll Radiol. 2015; 12(2):143–150. doi: 10.1016/j.jacr.2014.09.038.
41. Ahmed S, Horton KM, Jeffrey RB Jr, Sheth S, Fishman EK. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. AJR Am J Roentgenol. 2010;195(5):1066–71. doi: 10.2214/AJR.10.4506.
42. Tanpitukpongse TP, Grady AT, Sosa JA, Eastwood JD, Choudhury KR, Hoang JK. Incidental thyroid nodules on CT or MRI: Discordance between what we report and what receives workup. AJR Am J Roentgenol. 2015; 205(6): 1281–1287. doi: 10.2214/AJR.15.14929.
43. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, Furio Pacini, Gregory W. Randolph, Anna M. Sawka, Martin Schlumberger, Kathryn G. Schuff, Steven I. Sherman, Julie Ann Sosa, et al. Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016. 1-133. <http://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>.
44. Maria Papaleontiou, Debbie W Chen, Mousumi Banerjee, David Reyes-Gastelum, Ann S Hamilton, Kevin C Ward, Megan R Haymart. Thyrotropin Suppression for Papillary Thyroid Cancer: A Physician Survey Study. Thyroid. 2021 Apr 23. doi: 10.1089/thy.2021.0033.
45. Laura Y. Wang, Andrew W. Smith, Frank L. Palmer, R. Michael Tuttle, Azhar Mahrous, Iain J. Nixon, Snehal G. Patel, Ian Ganly, James A. Fagin, and Laura Boucai. Thyrotropin Suppression Increases the Risk of Osteoporosis Without Decreasing Recurrence in ATA Low- and Intermediate-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Thyroid. Mar 2015.300-307. <http://doi.org/10.1089/thy.2014.0287>.

Další literatura u autorky
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí

Martin Haluzík¹, Markéta Kubíčková², Jiří Veselý^{2,3}, Aleš Linhart⁴, Martin Prázný⁵, Jan Škrha⁵, Miloš Táborský⁶, Filip Málek^{7,8}

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha

²III. interní gerontometabolická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova – Lékařská fakulta v Hradci Králové

³EDUMED, s. r. o., Náchod

⁴II. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

⁵III. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

⁶I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty Univerzity Palackého, Olomouc

⁷Kardiologické oddělení Nemocnice na Homolce, Praha

⁸Interní klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání a přítomnost diabetu zároveň zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Jednou z významných novinek v léčbě srdečního selhání jsou glifloziny, které blokadou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu díky inhibici sodíko-glukózového kotransporteru 2 vedou ke snížení glykemie navozením glykosurie. Glifloziny byly a stále jsou primárně využívány jako účinná antidiabetika, která kromě zlepšení kompenzace diabetu snižují tělesnou hmotnost a krevní tlak bez zvýšení rizika hypoglykemie. Studie z posledních let prokázaly, že glifloziny u diabetiků významně snižují riziko kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace pro srdeční selhání. Nedávno ukončené studie s dapagliflozinem a empagliflozinem navíc ukázaly významné snížení kombinace smrti z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Cílem tohoto článku je formou expertního konsenzu shrnout praktické aspekty spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí v kontextu současných doporučení a dalších léčebných možností.

Klíčová slova: srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, glifloziny, kardiovaskulární komplikace, diabetes mellitus 2. typu.

Expert consensus on the practical aspects of the cooperation of cardiologist and diabetologist in the management of the patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction

Diabetes mellitus is an important risk factor for the development of heart failure and presence of diabetes significantly worsens heart failure outcome. Introduction of gliflozins to the therapy of heart failure is one of the most important novelty. Gliflozins reduce glucose level by the sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in proximal tubulus in the kidney. Gliflozins are used as effective antidiabetic drugs with improvement of glycemic control without risk of hypoglycemia, gliflozins decrease blood

pressure and patients weight. Recent studies have shown that gliflozins significantly reduce risk of cardiovascular complications and heart failure hospitalizations in diabetic patients. Clinical trials with dapagliflozin and empagliflozin have shown reduction of the risk of cardiovascular death and heart failure hospitalization in the patients with heart failure and reduced ejection fraction both in the patients with diabetes and in the patients without diabetes. The aim of the expert consensus is to summarize practical aspects in the cooperation of cardiologist and diabetologist in the management of the patients with heart failure and reduced ejection fraction in the context of the current guidelines and other treatment options.

Key words: heart failure with reduce ejection fraction, gliflozins, cardiovascular complications, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem rozvoje srdečního selhání. Výskyt diabetes mellitus u pacientů s chronickým srdečním selháním je častý. Diabetes mellitus je významnou komorbiditou chronického srdečního selhání, zhoršuje prognózu pacientů (1).

Farmakoterapie srdečního selhání je základním pilířem léčby. Dosud bylo identifikováno pět hlavních patofyziologických cest, jejichž modulací dochází k modifikaci průběhu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí HFrEF. Mezi hlavní cíle léčby HFrEF patří: angiotenzin II, noradrenalin, aldosteron, neprilysin a nově sodíko-glukózový ko-transporter 2 (SGLT2). Mezi hlavní čtyři lékové skupiny, které tyto patofyziologické cesty modulují, patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI), blokátory receptoru angiotenzinu II (ARB) a antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), dále betablokátory, antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory SGLT2 – glifloziny (1, 2).

Inhibice sodíko-glukózového ko-transporteru 2 pomocí gliflozinů je jednou z novinek léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF). Glifloziny jsou novým směrem v léčbě pacientů se srdečním selháním. Blokádou reabsorpce glukózy v proximálním tubulu vedou tyto léky ke snížení glykemie navozením glykosurie a byly testovány u pacientů s diabetes mellitus druhého typu (DM2) a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Studie kardiovaskulární bezpečnosti prokázaly snížení kardiovaskulární mortality a snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (3–5). Na základě těchto pozitivních výsledků byly zorganizovány studie iSGLT2 u pacientů s HFrEF. V roce 2019 byly publikovány výsledky studie DAPA-HF, ve které byla testována účinnost dapagliflozinu u pacientů s HFrEF (EF LK ≤ 40 %) NYHA II-IV bez ohledu na přítomnost DM2 (6). Dapagliflozin v dávce 10 mg per os ve srovnání s placebem snížil u pacientů s HFrEF riziko KV úmrtí a zhoršení průběhu srdečního selhání (hospitalizace nebo mimořádné návštěvy ambulance) o 26 % (snížení relativního rizika) a tento rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,001$).

Efekt dapagliflozinu byl významný i na jednotlivé složky kombinovaného výsledku: snížení relativního rizika zhoršení průběhu srdečního selhání o 30 % ($p = 0,00003$) a snížení relativního rizika úmrtí z KV příčin o 18 % ($p = 0,029$). Kromě snížení rizika celkové mortality a zhoršení srdečního selhání ve srovnání s placebem dapagliflozin zlepšil kvalitu života nemocných. Pozitivní efekt iSGLT2 na průběh srdečního selhání byl potvrzen ve studii EMPEROR-Reduced, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020 (7). Empagliflozin snížil významně relativní riziko primárního kombinovaného výsledku: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání o 25 % ($p < 0,001$) a snížil relativní riziko

sekundárního výsledku: první a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % ($p < 0,001$), ačkoliv nedošlo k signifikantní redukci KV mortality. Na základě pozitivních výsledků byl dapagliflozin i empagliflozin schválen pro léčbu HFrEF (8). Schválení úhrady dapagliflozinu můžeme očekávat v blízké budoucnosti.

Pro které nemocné jsou glifloziny určeny?

Cílovou populací pro léčbu glifloziny jsou z pohledu terapie srdečního selhání pacienti se stabilním HFrEF na optimální farmakoterapii, u kterých přetrvávají symptomy srdečního selhání. Glifloziny jsou efektivní jak u pacientů s DM2, tak u nediabetických pacientů s HFrEF. Nejvíce důkazů o prospěšnosti gliflozinů máme pro pacienty ve funkční třídě NYHA II a III, a to bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce (8). Konkomitantní terapie neovlivňuje účinnost gliflozinů. Léčba by měla být zahájena co nejdříve, pozitivní efekt gliflozinů na snížení rizika úmrtí a zhoršení srdečního selhání byl pozorován již během prvního měsíce léčby. Glifloziny se tak stávají standardní součástí optimální léčby pacientů s HFrEF a jsou zařazeny do algoritmu léčby dle doporučení odborných společností (9, 10).

Spolupráce diabetologa a kardiologa při léčbě glifloziny

Zavedení nové léčby srdečního selhání pomocí gliflozinů – tedy léků ze skupiny antidiabetik, vyžaduje těsnou spolupráci diabetologa a kardiologa hned v několika oblastech.

Spolupráce v oblasti diagnostiky srdečního selhání v ordinaci diabetologa

Diagnóza srdečního selhání je podle aktuálního dokumentu Pracovní skupiny Univerzální definice srdečního selhání založena na přítomnosti subjektivních a/nebo objektivních příznaků způsobených poruchou srdeční struktury a/nebo funkce. Další podmínkou je buď zvýšená koncentrace natriuretických peptidů, nebo objektivní průkaz plicní nebo systémové kongesce (11). Diagnostika srdečního selhání má přes zdánlivě jednoduchou definici svá úskalí. Příznaky srdečního selhání nejsou specifické, mohou se vyskytovat u jiných chorobných stavů. Důležitá je kombinace subjektivních příznaků a objektivních známek spolu s laboratorním vyšetřením a zobrazovacími metodami. Základním principem je na možnost srdečního selhání u pacienta s diabetem mellitem myslet. Zejména u pacientů s nově vzniklou námahovou nebo záchvatovitou noční dušností, se zhoršením tolerance zátěže, případně s rozvojem otoků dolních končetin a změnou hmotnosti v krátkém časovém úseku bychom měli o možnosti srdečního selhání uvažovat.

U mladších jedinců mohou být příznaky srdečního selhání atypické (vzestup nebo naopak pokles hmotnosti, dyspeptické obtíže, tlak v pravém podžebří, a podobně). Důležitá je anamnéza, nejvyšší pravděpodobnost srdečního selhání mají například pacienti s DM2 a anamnézou ischemické choroby srdeční (zejména po infarktu myokardu), pacienti s arteriální hypertenzí, obézní jedinci a kuřáci. Z objektivních známek, které můžeme zjistit pečlivým fyzikálním vyšetřením, jsou pro srdeční selhání více typické: zvýšená náplň krčních žil, hepatojugulární reflux, kardiomegalie, zvýšená tepová frekvence a přítomnost třetí ozvy při auskultaci srdce. Elektrokardiografie má v případě diagnostiky srdečního selhání významnou negativní prediktivní hodnotu, normální EKG se u pacientů se srdečním selháním prakticky nevyskytuje. Na druhou stranu, EKG může odhalit jinak němý patologický proces, ischemie a infarkt myokardu nemusí být u pacientů s diabetem mellitem provázeny bolestí na hrudi, ale dušností. U srdečního selhání jsou časté poruchy srdečního rytmu, včetně raménkových blokad. V dalším kroku je užitečné pacienta odeslat k echokardiografickému vyšetření a vyšetření natriuretických peptidů (NP). Vyšetření BNP nebo NT-proBNP může být provedeno i v režii praktického lékaře. Opět je důležitá interpretace výsledku, koncentrace BNP nebo NT-proBNP mohou být zvýšeny kromě srdečního selhání i u jiných srdečních chorob (infarkt myokardu, plicní embolie, myokarditida, fibrilace síní atd.) a extrakardiálních onemocnění (cévní mozkové příhody, chronická obstrukční choroba plicní, chronické onemocnění ledvin, jaterní choroby atd.).

Nižší než očekávaná koncentrace BNP nebo NT-proBNP může být nalezena u obézních pacientů (12). Vyšetření NP má vysokou negativní prediktivní hodnotu: koncentrace NT-proBNP < 125 pg/ml (nebo BNP < 35 pg/ml) u dosud neléčeného pacienta prakticky vylučují diagnózu srdečního selhání. Naopak pacient s výrazným zvýšením natriuretických peptidů (BNP ≥ 500 ng/l nebo NTproBNP ≥ 2000 ng/l)

Tab. 1. Kdy je vhodné odeslat pacienta s DM 2. typu ke kardiologovi (13, 18)

Subjektivní příznaky	Nově vzniklá námahová dušnost Noční dušnost Únavnost, snížení tolerance zátěže Palpitace, synkopa
Objektivní známky	Zvýšená náplň krčních žil Kardiomegalie Zvýšená tepová frekvence 3. ozva při auskultaci srdce Hepatojugulární reflux Otoky dolních končetin
Anamnéza	Ischemická choroba srdeční, stav po infarktu Arteriální hypertenze Kouření cigaret Rodinná anamnéza srdečního selhání a náhlé srdeční smrti Změny hmotnosti v krátkém časovém úseku Chemoterapie, radioterapie nádorových onemocnění Abúzus kardiotoxických látek
Zobrazovací metody	Patologické EKG Poruchy rytmu Kardiomegalie na rtg hrudníku Rtg známky plicní kongesce, fluidothorax
Laboratorní vyšetření	NT-proBNP ≥ 1 000 ng/l Vyšetření – echokardiografie – do 6 týdnů NT-proBNP ≥ 2 000 ng/l Urychlené vyšetření (do 2 týdnů)

by měl být urychleně referován k echokardiografickému vyšetření a vyšetření kardiologem (nejpozději do dvou týdnů) (13). V praxi se nyní dává přednost vyšetření NT-proBNP. Na možnost srdečního selhání jako příčinu obtíží nemocného nás může upozornit i prostý rentgenový snímek hrudníku. Kardiomegalie a známky plicní kongesce podezření na srdeční selhání významně zvyšují. Kardiologické vyšetření včetně echokardiografie je tedy vhodné indikovat u pacientů s více specifickými symptomy srdečního selhání, u kterých je navíc přítomna některá z objektivních známek, pozitivní anamnéza, případně patologické EKG nebo rtg hrudníku a zvýšená koncentrace NT-proBNP (viz Tab. 1). Vyšetření BNP nebo NT-proBNP může být provedeno i v režii praktického lékaře. V budoucnu může být přínosné jeho stanovení i v ambulanci diabetologa.

Spolupráce v oblasti diagnostiky diabetes mellitus v ordinaci kardiologa

Diabetes mellitus je velmi časté onemocnění, podle epidemiologických údajů Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) bylo v České republice k 31. 12. 2018 hlášeno celkem 1 018 283 diabetiků, z nichž u 92 % bylo klasifikováno jako diabetiků 2. typu (14).

Vzhledem k tomu, že onemocnění probíhá v počátečních fázích velmi často asymptomaticky, existuje v naší populaci značná část diabetiků nepoznaných. Srdeční selhání a diabetes mellitus se nezdá objevují společně, což je spojeno s nepříznivou prognózou (9).

Časná diagnostika a screening diabetu v kardiologických ordinacích má velký význam, protože přispěje k včasnému nastavení správné terapie. Může též příznivě ovlivnit prognózu nemocných zejména nasazením antidiabetik s prokázaným kardioprotektivním efektem, mezi něž patří glifloziny a GLP1 analoga (15).

K vyhledávání diabetu se používá hodnocení glykemie, eventuálně v kombinaci se stanovením glykovaného hemoglobinu. Doporučená frekvence screeningového vyšetření je 1x ročně u asymptomatických nemocných a ihned u pacientů se zjevnými příznaky diabetu (žízeň, polyurie, polydipsie, vystupňovaná únava).

Screeningové vyšetření poruch glukóзовé homeostázy

(diabetu + prediabetu) je pozitivní v případech, kdy je:

- náhodná glykemie (stanovená kdykoliv během dne a nezávisle na jídle) v žilní plazmě ≥ 7,8 mmol/l
nebo
 - glykemie nalačno v žilní krvi stanovená v laboratoři (nikoliv na glukometru) ≥ 5,6 mmol/l
nebo
 - glykovaný hemoglobin (HbA1c) stanovený v laboratoři) ≥ 39 mmol/mol (fakultativně) (6 cit dop. postupy diab.cz)
- Podezření na diabetes mellitus je nutno potvrdit standardním způsobem.

Diabetes mellitus je potvrzen, pokud je:

- náhodná glykemie v žilní plazmě vyšší než 11,0 mmol/l a jsou současně přítomny klinické příznaky diabetu
- nálezy glykemie v žilní plazmě za 2 hodiny při oGTT vyšší než 11,0 mmol/l

- glykemie v žilní plazmě nalačno rovná nebo vyšší než 7,0 mmol/l po osmihodinovém lačnění (ověřit aspoň dvakrát) – a to i bez příznaků diabetu
- HbA1c vyšší než 48 mmol/mol

Pacienta s potvrzeným diabetem a současně srdečním selháním nebo jinou formou kardiovaskulárního onemocnění je vhodné následně předat do péče diabetologa k dokončení vyšetření přítomnosti cévních komplikací a nastavení optimální terapie.

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii srdečního selhání HFrEF

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii HFrEF u pacientů s DM

Glifloziny patří mezi velmi účinná antidiabetika, která je díky unikátnímu mechanismu účinku možné kombinovat prakticky se všemi dalšími antidiabetickými léky včetně inzulínu. Z hlediska diabetologického jsou dalšími zásadními pozitivy jejich nasazení snížení hmotnosti a krevního tlaku a prokázaná nefroprotektivita. Zásadní jsou však indikační omezení gliflozinů. Úhrada z veřejného pojištění je možná při preskripci diabetikům druhého typu lékaři specializací vnitřní lékařství, endokrinologie, diabetologie za těchto podmínek:

- **v dwojkombinaci s metforminem** u pacientů, u nichž použití maximálních tolerovaných dávek metforminu po dobu alespoň 3 měsíců společně s režimovými opatřeními nevedlo k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA1C nižší než 60 mmol/mol**.
- **v kombinaci s metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným** u pacientů, u nichž terapie metforminem a inzulinem nebo inzulinem samotným po dobu alespoň tří měsíců společně s režimovými opatřeními nevedla k uspokojivé kompenzaci diabetu definované hladinou **HbA1C nižší než 60 mmol/mol**.

Pokud pacient nespĺňuje tato kritéria může diabetolog glifloziny předpsat pouze na úhradu pacientem. Je vhodné, pokud by kardiolog žádal preskripci gliflozinu po diabetologovi, aby pacienta v případě nespĺnění kritérií na nutnost úhrady pacientem upozornil.

Indikace gliflozinů v terapii HFrEF – praktické aspekty

Ovlivnění hemodynamiky a krevního tlaku

Glifloziny příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání u pacientů s DM2 i bez DM2. Dosud byly SGLT-2 inhibitory předepisovány diabetology. Na základě nové indikace srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí může být dapagliflozin i empagliflozin předepisován kardiologem (zatím na plnou úhradu pacientem). Pro kardiology je proto nezbytné seznámit se s mechanismem účinku, s potenciálními interakcemi, možnými nežádoucími účinky a postavení této lékové skupiny v algoritmu léčby srdečního selhání HFrEF. K tomu je možné použít praktické návody a doporučení odborných společností (16, 17).

Glifloziny snižují glykemii navozením glykosurie. Samy o sobě však nezvyšují riziko hypoglykemie. Mechanistický účinek gliflozinů u srdečního selhání spočívá ve zvýšení diurézy. Glykosurie je spojená

s osmotickou diurézou. Diuretický efekt se projeví na začátku léčby a pak se snižuje. U pacientů s HFrEF bez DM2 je diuretický efekt srovnatelný s pacienty s DM2. V této fázi po zahájení je někdy nutné redukovat dávku kličkových diuretik k zábránění hypovolemie. Je vhodné kontrolovat hmotnost a symptomy pacienta (stačí edukovat pacienta). Hemokonzentraci je možné monitorovat například změnou hematokritu před léčbou a v průběhu léčby glifloziny. Glifloziny nemají efekt na koncentraci natria a kalia, není nutná jejich monitorace nad rámce běžných laboratorních kontrol, které se u pacientů s HFrEF provádějí.

Glifloziny mírně snižují krevní tlak, tento rozdíl je však velmi malý (například jen 3–4 mmHg ve srovnání se stavem před léčbou). U pacientů s HFrEF a nízkým krevním tlakem (TK) není vhodné léčbu glifloziny zahajovat. U pacientů s normálním TK je vhodné v průběhu léčby TK kontrolovat (domácí monitorace TK). Vhodným krokem je také vyloučit antihypertenzní léky, které nemají prognostický dopad na HFrEF (blokátory kalciových kanálů, centrálně působící léky, alfa blokátory).

Ovlivnění funkce ledvin a použití gliflozinů u pacientů s onemocněním ledvin

Po zahájení terapie glifloziny dochází k přechodnému poklesu glomerulární filtrace (eGFR). Je vhodné znát hodnotu eGFR před zahájením terapie. Snížení eGFR je obvykle přechodné a mírné, glifloziny mají i u HFrEF zachovaný významný nefroprotektivní potenciál. Velkou výhodou gliflozinů je, že není nutná úprava jejich dávky podle funkce ledvin. Další výhodou je, že jejich použití není limitováno při pokročilejších stadiích onemocnění ledvin (dapagliflozin je možné použít až do hemodialýzy a empagliflozin při eGFR \geq 20 ml/min). Glifloziny tedy nelze použít pouze u pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin a na hemodialýze (SPC Forxiga, SPC Jardiance).

Nežádoucí účinky léčby glifloziny

Hlavním nežádoucím účinkem léčby glifloziny je riziko genitálních infekcí, zatímco výskyt infekcí močových cest nebyl ve většině studií zvýšen. U nediabetických pacientů s HFrEF bylo toto riziko nižší než při podávání SGLT-2 inhibitorů u pacientů s DM2T a vysokým KV rizikem v prevenci srdečního selhání. Přesto je nutné pacienty na toto riziko upozornit a pacienty edukovat ke zvýšené osobní hygieně. Při výskytu genitální infekce obvykle postačí lokální antimykotická léčba a není nezbytně nutné podávání gliflozinu přerušovat.

U diabetiků je třeba pamatovat na možnost rozvoje euglykemické ketoacidózy, a to zejména při těžších infekcích, horečnatých stavech a sepsi, kdy je vhodné přerušit léčbu glifloziny.

Postavení gliflozinů v algoritmu léčby HFrEF

Podle doporučení odborných společností jsou glifloziny považovány za jeden ze čtyř hlavních pilířů léčby HFrEF (kromě ACEI/ARB/ARNI, BB a MRA) (1). Léčba iSGLT2 je vhodná i pro pacienty, kteří z nějakého důvodu netolerují nebo mají kontraindikaci pro některou z výše uvedených lékových skupin. Výhodou gliflozinů je výborná tolerabilita. Efekt na morbiditu a mortalitu u HFrEF není závislý na dávce (6, 7).

Tab. 2. Praktická doporučení pro léčbu SGLT2 inhibitory u pacientů s chronickým srdečním selháním (1)

PROČ?
Ke zmírnění symptomů, ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a KV úmrtí
KOMU a KDY?
Indikace: Dospělí pacienti se symptomatickým srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí
Kontraindikace: Prokázaná přecitlivělost na lék
Nedoporučuje se: 1. Těhotné a kojící pacientky 2. Pacienti s DM 1. typu 3. Pacienti s anamnézou ketoacidózy vzniklé bez zjevných precipitujících faktorů 4. Nasazovat dapagliflozin pacientům při eGFR < 25 ml/min/1,73m ² , v léčbě lze však pokračovat až do dialýzy (platí pro všechny indikace). Nasazovat ani užívat empagliflozin při eGFR < 20 ml/min/1,73m ² (platí pouze pro srdeční selhání)
Skupiny pacientů vyžadující speciální pozornost 1. Pacienti s hypotenzí 2. Pacienti s ketoacidózou v anamnéze 3. Pacienti léčení inzulinem či inzulinovými sekretagogy 4. Pacienti léčení diuretiky 5. Pacienti s ICHDK a zvýšeným rizikem vývoje diabetické nohy 6. Pacienti s recidivujícími močovými či genitálními infekcemi
JAKÉ SGLT2 INHIBITORY A V JAKÉ DÁVCE?
Dapagliflozin 10 mg 1x denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové) Empagliflozin 10 mg 1x denně (počáteční dávka odpovídá dávce cílové)
KDE ZAHÁJIT A DÁLE VÉST LÉČBU?
U většiny pacientů lze zahájit ambulantně (i s přihlédnutím k úhradovým podmínkám nejčastěji na kardiologické, interní či diabetologické ambulanci). U pacientů se sklonem k hypoglykemiím či na kombinované hypoglykemizující léčbě vhodná konzultace s lékařem, u něhož je pacient léčen pro DM (diabetologem, internistou, praktickým lékařem) U pacientů s těžším srdečním selháním, se sklonem k hypotenzii, se sníženou eGFR či léčených vyššími dávkami diuretik vhodná konzultace s lékařem se zkušenostmi v léčbě srdečního selhání U pacientů hospitalizovaných pro CHSS lze léčbu zahájit již v nemocnici
JAK VÉST LÉČBU
Před zahájením léčby Změřit TK, hmotnost, stanovit eGFR Věnovat dostatečnou pozornost poučení pacienta (viz CO KOMUNIKOVAT S PACIENTEM) Pravidelné sledování stavu hydratace a TK v průběhu léčby Zvážit úpravu hypoglykemizující léčby (zejména při častějším výskytu hypoglykemií a u pacientů léčených inzulinem či inzulinovými sekretagogy) Zvážit úpravu antihypertenzivní léčby (zejména u pacientů s hypotenzí) Zvážit úpravu diuretické léčby (zejména u pacientů bez hypervolemie či se sníženou renální funkcí)
V průběhu léčby Pravidelné sledování TK a stavu hydratace, pravidelné kontroly eGFR (vždy před zahájením souběžné léčby léčivými přípravky potencionálně snižujícími funkci ledvin, nejméně 1x/rok u pacientů s normální renální funkcí a nejméně 2x až 4x ročně u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²)
ŘEŠENÍ PROBLÉMŮ
Hypotenze – pokles tlaku po zahájení léčby glifloziny je u většiny pacientů nevýrazný – asymptomatická hypotenze není důvodem k vysazení léčby glifloziny – u symptomatické hypotenze je vhodné zvážit redukci ostatních antihypertenzivně působících léků, v první řadě těch, které nemají příznivý vliv na prognózu a symptomy srdečního selhání
Hypohratace – při mírné volumové depleci redukce diuretik, zvýšení perorálního příjmu tekutin – zvýšená diuréza navozená glifloziny je akcentována u diabetiků s výraznými hyperglykemiemi, napomoci pak může i úprava antidiabetické terapie
Pokles eGFR – po nasazení gliflozinů dochází díky ovlivnění renální hemodynamiky k mírnému poklesu eGFR (obvykle o 3–5 ml/min/1,73 m ²), tento pokles není důvodem k vysazení gliflozinu (jen pokud neklesá pod 20 ml/min/1,73 m ² při léčbě empagliflozinem, u dapagliflozinu není dolní hranice) – při významnějším poklesu je potřeba zvážit redukci diuretik a léků ovlivňujících systém renin–angiotenzin–aldosteron
Hypoglykemie – úprava antidiabetické léčby, úprava příjmu potravy
Interkurentní infekční/horečnaté onemocnění s omezeným příjmem potravy (sick days), větší chirurgický výkon v celkové anestezii – u diabetiků při nemožnosti pravidelného příjmu potravy gliflozin přechodně vysadit (19)
Genitální infekce – u nezávažných balanitid a vulvovaginitid není nutno léčbu přerušovat, ve většině případů dostačuje lokální antimykotická terapie (19)
Močové infekce – u závažnějších infekcí přerušit léčbu gliflozinem, standardní antibiotická léčba (19)

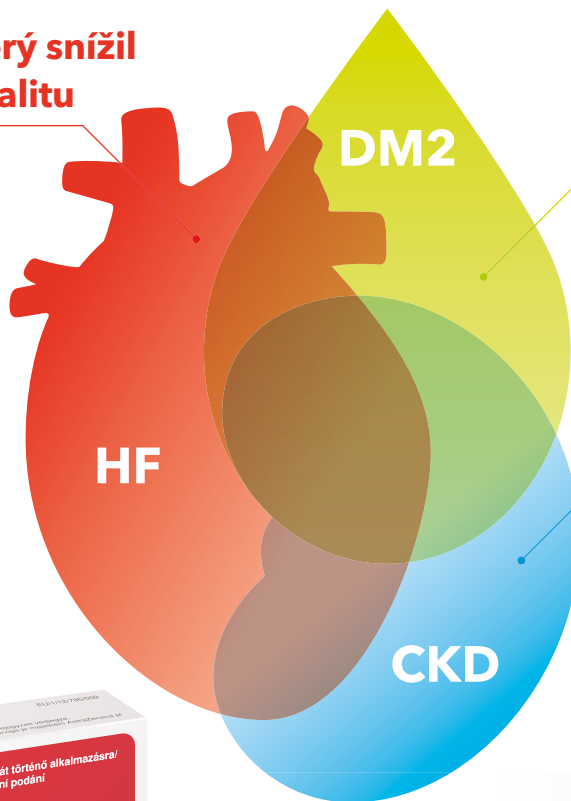
OCHRAŇTE SRDCE A LEDVINY, ZACHRAŇTE ŽIVOT^{1*}

JEDINÝ GLIFLOZIN SCHVÁLENÝ PRO 3 INDIKACE^{1-4*}

forxiga
(dapagliflozin)

**Jediný gliflozin, který snížil
KV a celkovou mortalitu**

**u pacientů s HFrEF
bez ohledu na
přítomnost DM2^{1-4,6-8}**



**Chrání
srdce a ledviny
před komplikacemi¹**

NOVINKA

**První a jediný gliflozin
schválený pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2¹⁻⁵**



NOVINKA

**Nově možné nasadit u pacientů
s eGFR \geq 25 ml/min ve všech indikacích¹**

* Forxiga je indikována: - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, - k léčbě dospělých pacientů při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - k léčbě chronického onemocnění ledvin.

CKD - chronické onemocnění ledvin; SGLT2i - SGLT2 inhibitor; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání; KV - kardiovaskulární; HFrEF - srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrace.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR \geq 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. SPC Invokana. 3. SPC Jardiance. 4. SPC Steglatro. 5. Tisková zpráva AstraZeneca, publikováno 9.8.2021, dostupné: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/forxiga-approved-in-the-eu-for-ckd.html>. 6. McMurray JJV et al. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. 7. Zannad F. et al. The Lancet, Published Online August 30, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9). 8. Packer M., et al. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424, DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolum monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů - jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přidavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Forxiga 10 mg se nedoporučuje k léčbě SS a CKD u pacientů s DM1. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolat dapagliflozinem představit riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem u léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (\geq 65 let) mohou být rizikověji z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmocoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrat, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. Dapagliflozin 10 mg se nemá používat k léčbě pacientů s DM1. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** Al/Al blister, 28 potahovaných tableť v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/1/12/795/007-008, EU/1/12/795/009-010. **Datum revize textu:** 5. 8. 2021. © AstraZeneca 2021. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 05082021API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-2627 | Datum přípravy: 9/2021

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

CO A JAK KOMUNIKOVAT S PACIENTEM**Vysvětlit očekávaný benefit (viz PROČ)****Vysvětlit možné nežádoucí účinky, poradit, jak jim předcházet a co dělat v případě jejich výskytu****1. Zvýšené riziko genitálních infekcí**

- riziko lze snížit důsledným dodržováním osobní hygieny
- při známkách infekce (svědění, výtok, vyrážka) nutno stav konzultovat s lékařem

2. Zvýšené riziko močových infekcí

- riziko lze snížit důrazem na pitný režim, bránit se prochlazením
- při známkách močové infekce (pálení či řezání při močení, bolesti v bedrech, zvýšení tělesné teploty) vyhledat lékaře

3. Zvýšené riziko Fournierovy gangrény

- vzácné onemocnění, ale život ohrožující, riziko vyšší u diabetiků
- při známkách budících podezření na toto onemocnění (bolest, citlivost, zarudnutí nebo otok v oblasti genitálií nebo hráze provázený horečkou nebo malátností) bezodkladně kontaktovat lékaře

4. Zvýšené riziko hypotenze a hypohydratace

- riziko lze snížit důrazem na pitný režim
- při závratích či slabosti stav konzultovat s lékařem

5. Zvýšené riziko hypoglykemie

- riziko je relevantní u diabetiků léčených další hypoglykemizující léčbou, při nasazení gliflozinu je vhodné pacienty reedukovat o příznacích a léčbě hypoglykemie

6. Zvýšené riziko diabetické ketoacidózy

- riziko je vyšší při přerušení léčby inzulinem – případné úpravy léčby vždy konzultovat s lékařem
- riziko zvyšuje nadměrná konzultace alkoholu – pokud k ní dojde, je vhodné následující den zvážit vynechání dávky
- riziko zvyšuje dieta s výrazným omezením příjmu sacharidů – před jejím zahájením je vhodné tento záměr konzultovat s lékařem
- při známkách ketoacidózy (nucení na zvracení, zvracení, bolest břicha, malátnost, dušnost) bezodkladně kontaktovat lékaře

Návrh úhradových podmínek pro glifloziny v léčbě HFREF

V době přípravy tohoto dokumentu není dosud uzavřené řízení ke stanovení úhrady pro glifloziny na úrovni Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). V současné době jsou navrhované podmínky úhrady definovány pro první molekulu této lékové skupiny v rozsahu oborů kardiologie a vnitřní lékařství takto:

Dapagliflozin je hrazen u pacientů s chronickým srdečním selháním s EF menší nebo rovnou 40 % a eGFR větší než 25 ml/min/1,73 m², u kterých i přes optimální léčbu přetrvává symptomatologie třídy NYHA

II až III. Optimální léčbou se rozumí léčba alespoň jedním inhibitorem ACE nebo inhibitorem AT1 receptoru a zároveň beta blokátorem a antagonistou mineralokortikoidního receptoru. Optimální léčba je podána v cílové dávce dle doporučení nebo v maximální tolerované dávce.

Pro definitivní úhradové podmínky je nutno vyčkat zveřejnění souhlasného stanoviska SÚKLu a dohody držitelů molekul s plátcí. Úhradové podmínky pro empagliflozin budou vysoce pravděpodobně identické. Další molekuly, jako například sotagliflozin, mohou v budoucnosti tuto indikaci dále doplnit.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021.
- Lam CSP, Butler J. Victims of Success in Failure. *Circulation* 2020; 142(12): 1129–1131.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380(4): 347–357.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 644–657.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413–1424.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200.
- PM, Ponikowski P, Anker SD et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(10): 1169–1186.
- Writing C, Maddox TM, Januzzi JL, Jr. et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(6): 772–810.
- B, Coats AJS, Tsutsui H et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of

Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23(3): 352–380.

- F. Patofyziologie a diagnostika srdečního selhání. In: Táborský M KJ, Linhart A et al. Kardiologie, IV. Srdeční selhání. Česká kardiologická společnost, z.s. 2021: 634.
- UK NICE guideline 106: Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (12/12/2018), <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106>.
- Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu Za ČDS: J. Škrha TP, M. Prázný, M. Kvapil Revize ze dne: 31. 5. 2020 https://www.diab.cz/dokumenty/Standardy_DM.pdf.
- American Diabetes A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl 1): S111–S124.
- Honigberg MC VO, Vaduganathan M. Practical Considerations for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020 Feb; 13(2):e006623. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006623. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32059632; PMCID: PMC7543063.
- Špinar J, Málek F, Špinarová L, Vítovec J, Táborský M, Linhart A. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021 *Cor et Vasa* 2021; 63(2): 264–270 | DOI: 10.3367/cor.2021.033.
- Málek F, Melenovský V, Krejčí J et al. Stanovisko výboru České asociace srdečního selhání ČKS k organizaci ambulancí srdečního selhání. *Cor Vasa* 2020; 62: 309–313.
- Engelhardt K, Ferguson M, Rosselli JL. Prevention and Management of Genital Mycotic Infections in the Setting of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Ann Pharmacother* 2021; 55(4): 543–548.
- Táborský M, Skála T, Lazárová M et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Failure* 2021, DOI:10.1002/ehf2.13559.



17.

Interní medicína pro praxi

10.–11. 3. 2022
OLOMOUC

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

POŘADATEL

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2022: **1 300 Kč**
- při registraci od 1. 2. 2022: **1 700 Kč**
- 50% sleva** pro lékaře do 35 let

KONTAKT

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



ON-LINE POUZE V PŘÍPADĚ
ŠPATNÉ EPIDEMICKÉ SITUACE

PREZENČNÍ VZDĚLÁVACÍ AKCE

Po více než roční „covidové pauze“ se těšíme na tradiční a oblíbenou olomouckou konferenci (nejen) pro ambulantní internisty snad už opět v prezenční podobě.

Připravujeme aktuální a prakticky zaměřený program, jehož témata vybíráme na základě přání účastníků vyjádřených v anketách.

V předjarní Olomouci se budeme těšit na všechny, kdo chtějí využít možnosti setkání s kolegy a dozvědět se novinky v oboru.

Pokud by přece jenom ještě nějaká protiepidemická opatření znemožňovala prezenční formu akce, uskuteční se konference v on-line podobě jako 16. ročník.

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- Nefrologie**
- Novinky v diabetologii**
- Hematoonkologie**
- Zkušenosti s pacienty s covidem-19**
- Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa**
- Blok Sdružení ambulantních internistů**

REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE NA www.kongresinterna.cz

Kardiovaskulární prevence: časná a důsledná prevence versus pozdní intervence, komplexní přístup k léčbě ovlivnitelných rizikových faktorů: hypertenze a dyslipidemie

Lukáš Zlatohlávek

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Kardiovaskulární onemocnění (pomiňme t. č. infekci covid-19) patří stále mezi nejčastější příčiny mortality a morbidity u nás a ve vyspělých zemích. Dnes nikdo nezpochybňuje intervenci všech rizikových faktorů aterosklerózy po proběhlé kardiovaskulární příhodě, i když ani v tomto případě často není dosaženo doporučených cílových hodnot rizikových faktorů. Opomíjena zůstává intervence rizikových faktorů v prevenci primární. Víme, že ateroskleróza je proces dlouhodobý, vyvíjející se již od dětství. Jedná se o proces kontinuální a vlastní příhoda je jen završením tohoto procesu. Proto je nutno intervenovat klíčové rizikové faktory již v časném věku. Existuje dostatek důkazů, že i časná farmakologická intervence má jasný pozitivní vliv na zpomalení či zastavení procesu aterosklerózy.

Klíčová slova: rizikové faktory aterosklerózy, dyslipidemie, arteriální hypertenze, časná intervence.

Cardiovascular prevention: early and consistent prevention versus late intervention, complex approach to the treatment of modifiable risk factors: hypertension and dyslipidemia

Cardiovascular diseases (not including COVID-19 infection) are still one of the most common causes of mortality and morbidity in our country and in developed countries. Today no one questions the intervention of all risk factors for atherosclerosis after a cardiovascular event, although unfortunately even in this case the recommended target values are often not achieved. However, the intervention of risk factors in primary prevention is often neglected. Atherosclerosis is a long-term process, developing since the childhood. It is a continuous process and the event itself is only the culmination of this process. Therefore, it is necessary to intervene in key risk factors early in life, and we have ample evidence that even early pharmacological intervention has a clear effect on slowing or stopping the process of atherosclerosis.

Key words: risk factors of atherosclerosis, dyslipidemia, arterial hypertension, early intervention.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) patří mezi nejčastější příčiny mortality a morbidity ve vyspělých zemích. Nicméně za posledních 30 let došlo k regresi kardiovaskulární mortality ze zhruba 60 % na současné zhruba 40 % (následované onkologickými onemocněními s přibližně 25 %) (1). Tohoto úspěchu bylo dosaženo cílenou a správnou intervencí všech rizikových faktorů aterosklerózy. Kromě efektu

farmakoterapie musíme zdůraznit i efekt režimových opatření. Mezi ně patří zejména „boj“ s kouřením, dále má jistě svou velkou zásluhu opakovaná, ač často laicky nevědecká a nepřesná diskuze o dietních opatřeních.

Prevalence diabetu sice vzrůstá, ale dochází k jeho stále lepší kompenzaci. Je nutné si uvědomit, že diabetik neumírá na hyper-

event. hypoglykemii, ale umírá zejména na makrovaskulární komplikace diabetu, tedy kardiovaskulární onemocnění. A proto u diabetiků musíme dbát jednak na včasné zahájení terapie, jednak na dosažení cílových hodnot rizikových faktorů KVO.

Arteriální hypertenze je již několik desetiletí v hledáčku cílových kompenzačních stran poklesu prevalence kardiovaskulárních onemocnění, identicky jako dyslipidemie.

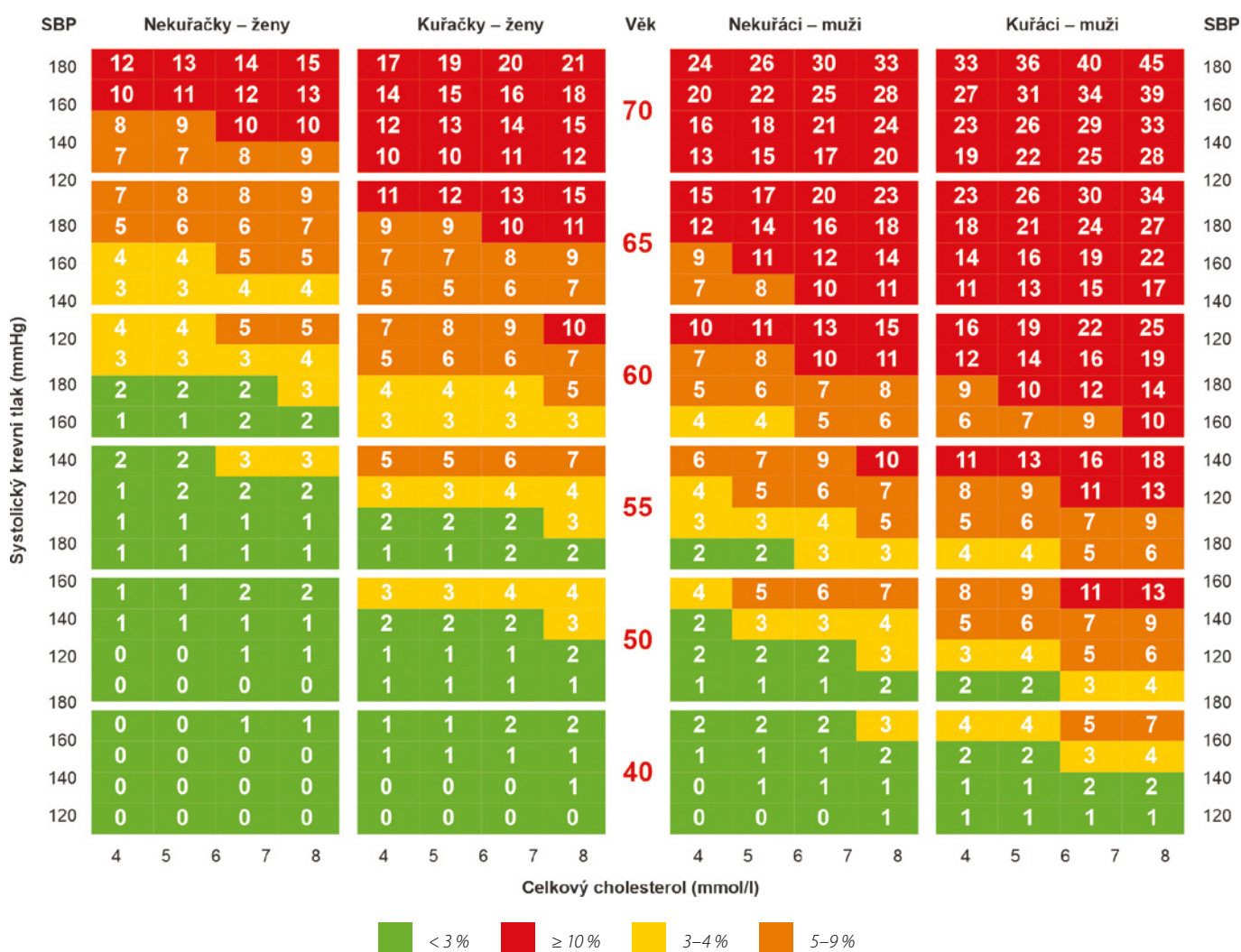
Pokud si uvědomíme předchozí text, tak abychom dosáhli co nejnižšího kardiovaskulárního rizika pacienta, musíme intervenovat několik rizikových faktorů. Stran primární prevence vyhrává na první čáře kouření, jelikož boji s kouřením v primární prevenci je dnes věnována velká pozornost a řada odborníků i laické veřejnosti toto akceptuje. Dalším faktorem, kterému je věnována velká pozornost, je obezita, kdy sice řada pacientů svůj boj s obezitou příliš nevyhrává, ale o obezitě se ví, mluví a stále se pokoušíme ji intervenovat. Při primodiagnostice diabetu je dnes prakticky ihned farmakoterapie volbou číslo jedna, dokonce i v době prediabetu, a nikdo neváhá při nově diagnostikovaném diabetu léky nasadit. Kupodivu zcela rozdílný je postup při nové diagnostice arteriální hypertenze a zejména dyslipidemie. Opakovaně vidáme, že do ambulance přijde pacient s arteriální hypertenzí, který je několik let bez farmakoterapie. Často

ještě horší konstatování je u pacientů s dyslipidemií. Velice často pacienti splňují jasně kritéria pro zahájení farmakoterapie, zejména v časném věku, ale jsou i několik let bez farmakoterapie. Přitom ateroskleróza je proces dlouhodobý a teprve při klinické manifestaci je tato farmakoterapie zahájena. Je často až nepochopitelný tento přístup z řad lékařů, přitom důkazů pro časné zahájení farmakoterapie, viz další text, je velké množství.

A k tomuto cíli musíme kromě důležité nefarmakologické intervence použít poměrně silnou farmakoterapii s velice častou kombinací terapií jednoho rizikového faktoru. Jak víme, s přibývajícím počtem tablet klesá compliance našich pacientů k farmakoterapii. Proto je výhodná fixní kombináční terapie, ať na poli diabetologie či lipidologie či stran terapie arteriální hypertenze. Dnes máme na trhu i fixní kombinaci antihypertenziva s hypolipidemikem. Tím lze dosáhnout nejen dosažení doporučených cílových hodnot, ale i další KV protekce našeho pacienta.

Zhang et al. (2) sledoval 36 030 amerických občanů, u kterých byl při vstupu ve věku 18–39 let po dobu 17 let sledován vliv arteriální hypertenze (SBP \geq 130 mmHg oproti pod 130 mmHg, DBP \geq 80 mmHg oproti pod 80 mmHg) a dyslipidemie (LDL \geq 2,6 mmol/l oproti pod 2,6 mmol/l) na rozvoj srdečního selhání, ICHS a iCMP. Zjistil, že zvýšená

Obr. 1. Stanovení KV rizika dle ESC/EAS 2019



hladina cholesterolu zvyšuje o 64 % riziko ICHS, nezávisle na další expozici. Vyšší SBP byl asociován s 37% rizikem srdečního selhání a DBP s 21% zvýšením rizika srdečního selhání.

K identickým závěrům došel Ference (3) u 438 952 britských probandů, kdy expozice nízkým hladinám LDL cholesterolu a nízkým hodnotám systolického i diastolického krevního tlaku byla asociována s nižším kardiovaskulárním rizikem.

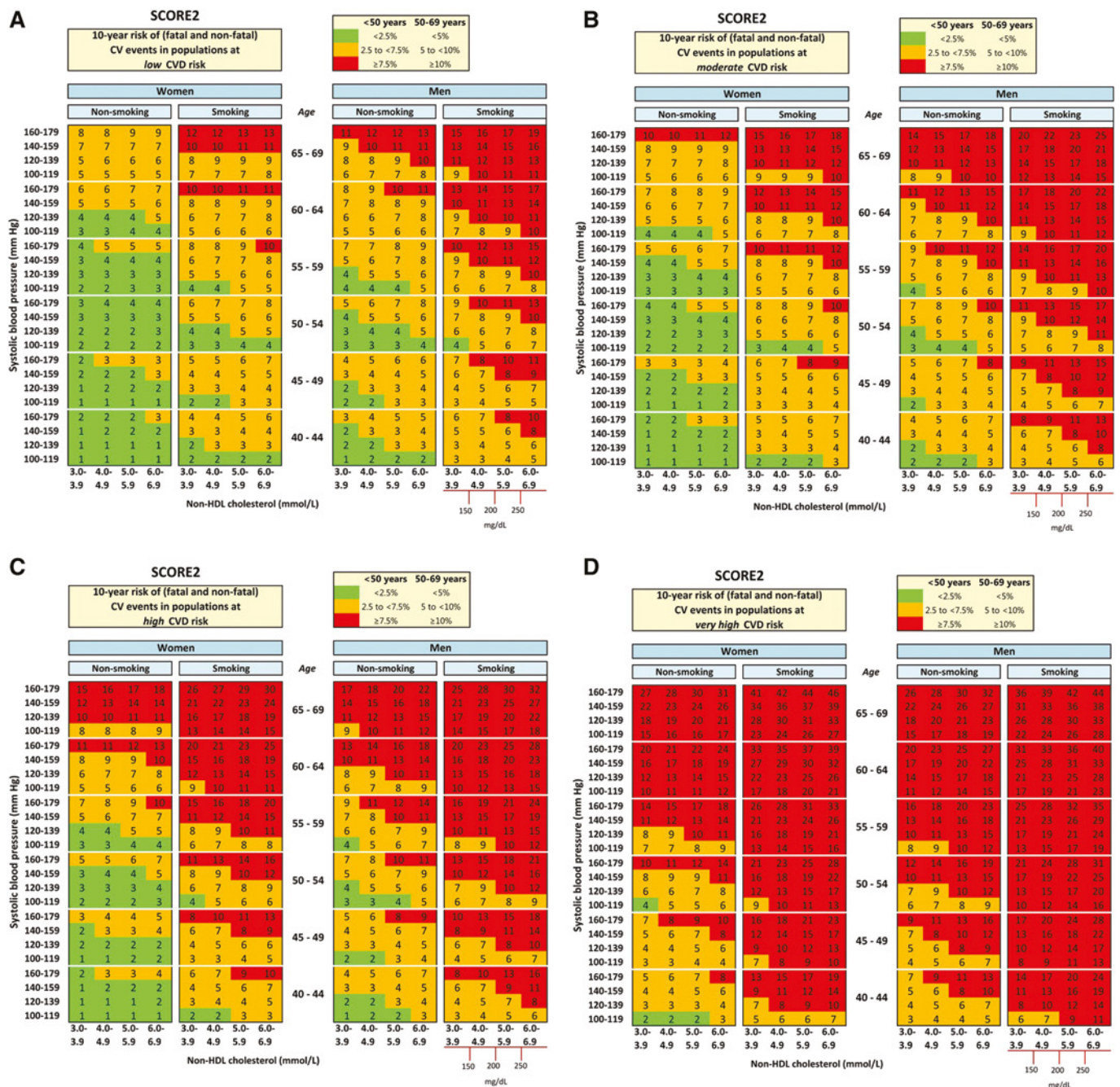
Lipidologie a kardiovaskulární (KV) riziko

V České republice vycházíme ze společných doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2019 (4). Pacienti jsou stratifikováni dle rizika, jednak dle platných tabulek SCORE pro daný region, a dále dle přítomnosti dalších

rizikových faktorů na kategorie v nízkém, středně zvýšeném, vysokém, velmi vysokém a nově dokonce extrémním riziku. Na recentním sjezdu ESC byly prezentovány nové tabulky SCORE2 (Obr. 2), kdy SCORE2 zohledňuje nejen riziko fatálních infarktů myokardu a mozkových příhod, ale i riziko nefatálních příhod, což je změna oproti původnímu systému SCORE (5). Dále je k dispozici samostatný nástroj SCORE 2-OP pro „starší osoby“ (ve věku 70 let a více), který zohledňuje konkurenční riziko úmrtí z jiných příčin (6).

Do nízkého rizika patří jedinci s rizikem dle SCORE (Obr. 1) pod 1 %, dále jsou to pacienti ve středním riziku (mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu do 10 let, bez dalších rizikových faktorů či vypočteným rizikem fatální KV příhody pomocí SCORE $\geq 1\%$ a $< 5\%$). Do kategorie vysokého rizika

Obr. 2. Grafy SCORE2 pro odhad KV rizika ve čtyřech evropských rizikových regionech



patří pacienti s významně izolovaně zvýšeným rizikovým faktorem, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK \geq 180/110 mmHg, dále pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů či pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM \geq 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem, pacienti s CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m²) či vypočteným rizikem fatálních KV příhod pomocí SCORE \geq 5 % a < 10 %. Pacienty s velmi vysokým rizikem se rozumí pacienti s klinicky anebo zobrazovací metodou prokázaným KV onemocněním aterosklerotické etiologie (ASKVO). ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK. Za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou 2 velkých epikardiálních tepen (> 50 %), nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově, dále pacienty s DM s orgánovým postižením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF, pacienty a časné vzniklým DM 1. typu s dobou trvání > 20 let, jedince s CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) či vypočteným rizikem fatální KV příhody pomocí SCORE \geq 10 % a v neposlední řadě pacienty FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem. Nově je zde skupina pacientů s extrémním rizikem, což jsou jedinci s ASKVO a s druhou příhodou v průběhu dvou let při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu.

Dle rizika se řídíme i cílovými hladinami LDL cholesterolu. U pacienta se středním KV rizikem je to pod 2,6 mmol/l, u pacientů s vysokým KV rizikem se hranice posunula pod hodnotu 1,8 mmol/l a s doporučením snížení hladiny LDL o nejméně 50 % hodnoty před léčbou a u pacientů ve velmi vysokém riziku je to nyní pod 1,4 mmol/l a nejméně 50% snížení vstupní hodnoty LDL cholesterolu. U pacientů v extrémním riziku je doporučená cílová hladina LDL-C pod 1,0 mmol/l.

Víme, že každým snížením LDL cholesterolu o 1 mmol/l dojde ke snížení kardiovaskulárního rizika o zhruba 21 %. A dle výsledků posledních nejnovějších klinických studií s PCSK-9 inhibitory (7) jsou tyto na první pohled nízké hodnoty bezpečné a profitující pro naše pacienty.

Ovšem ne u všech pacientů se lze striktně řídit hladinou LDL cholesterolu. Například u diabetiků či pacientů s metabolickým syndromem, či ještě lépe u pacientů s hypertriglyceridemií je hodnota LDL cholesterolu „de facto“ falešně nízká. Všimněme si, že proto není LDL ani součástí kritérií metabolického syndromu, ale je zde hladina triglyceridů a HDL cholesterolu. V tomto případě platí jako nejpřesnější marker kardiovaskulárního lipidového rizika hladina apolipoproteinu B. Ta by měla u pacientů v primární prevenci být do 1 mmol/l a u pacientů ve vysokém (pod 0,8 g/l) či dokonce velmi vysokém riziku pod 0,65 g/l.

Statiny jsou kompetitivními inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, jejichž působením dojde k poklesu intracelulární koncentrace cholesterolu a následně ke zvýšenému vychytávání LDL cholesterolu z plazmy.

Kromě hlavního hypolipidemického účinku jsou známy i jiné účinky statinů. Jedná se především o zlepšení funkčních schopností endo-

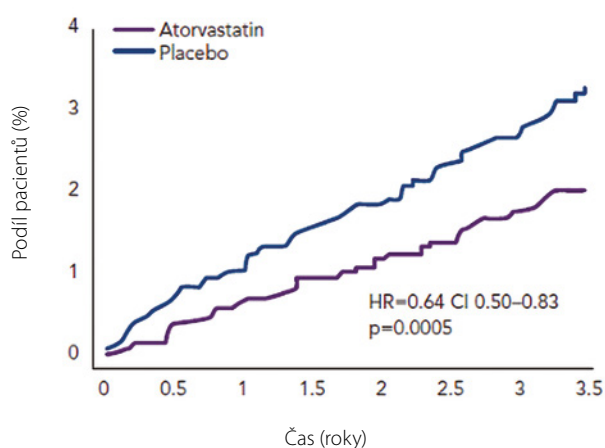
telu. Dysfunkce endotelu je v těsném vztahu s lokálním nedostatkem oxidu dusnatého (NO) uvolňovaného endotelem a zvýšenou produkcí superoxidových aniontů, které degradují NO. V experimentech bylo prokázáno, že statiny zvyšují produkci NO přibližně dvojnásobným zvýšením aktivity endotelální NO syntázy (8), čímž zesiluje relaxaci cévní stěny zprostředkovanou oxidem dusnatým.

Význam pro antiaterogenní účinky statinů má i stabilizace aterosklerotických plátů. Akutní příčinou příhod u pacientů s ICHS je nejčastěji ruptura nestabilního aterosklerotického plátu, kde hraje zásadní roli jeho infiltrace zánětlivými buňkami. Statin inhibuje infiltraci aterosklerotického plátu zánětlivými buňkami a také tlumí migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Redukuje též akumulaci cholesterolu v makrofázích, čímž zabraňuje jejich aktivaci.

Pokles hladiny LDL cholesterolu odpovídá zhruba poklesu pozorovaného ve studii CURVES (9), kde došlo např. po podání atorvastatinu (ve stoupající dávce 10, 20, 40, 80 mg) k poklesu LDL cholesterolu o 38, 46, 51 a 54 %, celkový cholesterol se snížil o 28–42 %.

Velké klinické důkazy přináší studie ASCOT (10). Tato randomizovaná studie s 2 x 2 designem byla dvojitě slepá, multicentrická, primárně zaměřená na ověření antihypertenzní léčby. Zde se budeme zabývat větví LLA (Lipid Lowering Arm). Celkem 10 305 pacientů s hypertenzí a celkovým cholesterolem do 6,5 mmol/l bylo rozděleno do dvou skupin, užívali atorvastatin (10 mg), nebo placebo. Sledování trvalo v průměru 3,5 roku, studie musela být předčasně ukončena pro příliš velký pozitivní rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Výsledky je možno shrnout následovně: atorvastatin v dávce 10 mg snížil výskyt kardiovaskulárních příhod a cévních mozkových příhod u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí a normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu. Ve studii použitá dávka je velmi reálná z hlediska každodenní praxe. Pozitivní výsledky byly prokazatelné ve všech podskupinách (diabetici, nediabetici, mladí pacienti, pacienti vyššího věku, metabolický syndrom...) (Graf 1).

Graf 1. Kumulativní výskyt nefatálního infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční, ASCOT-LLA



Rizikovost								
Placebo	5,137	5,085	5,042	5,007	4,964	4,603	3,259	1,801
Atorvastatin	5,168	5,134	5,103	5,063	5,035	4,679	3,263	1,801

ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid-Lowering Arm; HR = úroveň nebezpečí (Sever, et al. 2003)

V roce 2018 byla publikována analýza studie ASCOT-Legacy, které se účastnilo 4 605 pacientů z větve z LLA a byla u nich po dobu 15,7 roku (medián) sledována celková a kardiovaskulární mortalita. Po tuto dobu zemřelo v placebové větvi 39,5 % pacientů a 37,3 % v atorvastatinové větvi (HR 0,85; 95 % CI 0,72–0,99; $p = 0,0395$). Tento výsledek potvrzuje dlouhodobý přínos terapie statiny ve snižování rizika úmrtí na kardiovaskulární choroby. Mechanismus tohoto dlouhodobého účinku může být dle autorů studie založen na iniciální stabilizaci aterosklerotického plátu v průběhu původní studie. Vyhodnocení studie ASCOT po 10 letech od jejího skončení ukazuje dlouhodobý přínos léčby hypercholesterolemie z hlediska mortality. Přínos léčby s časem rostl, a to dokonce i u pacientů, kteří léčbu ukončili (11).

Arteriální hypertenze a KV riziko

Prevalence arteriální hypertenze v České republice ve věkové kategorii 25–64 let se pohybuje kolem 40 % s výrazným nárůstem ve vyšších věkových kategoriích (ve věku nad 55 do 64 let má art. hypertenzi 72 % mužů a 65 % žen) (12). Etiopatogeneticky se zhruba z 90 % jedná o arteriální hypertenzi esenciální, cca 10 % se přisuzuje sekundární etiologie. Nicméně toto číslo je velice pravděpodobně vyšší, proto nemalá část sekundární art. hypertenze je nediodagnostikovaná. Nedílnou součástí péče o hypertonika je i screening event. orgánových komplikací a přidružených onemocnění. Ke stratifikaci KV rizika používáme opět tabulky SCORE (viz Obr. 1).

Nedílnou součástí terapie jsou nefarmakologická opatření: zanechání kouření, omezení příjmu alkoholu až plná abstinence, zvýšený příjem ovoce a zeleniny, omezení příjmu soli na 5 g, pravidelná pohybová aktivita 3–4x týdně 30–45 minut, redukce tělesné váhy. Většina pacientů, pokud k tomu mají vůli, reaguje na tato režimová opatření pozitivně. Nemusí to ale platit pro všechny. Víme, že někteří pacienti (nositelé alel GG genu pro angiotenzinogen) jsou necitliví na dietní omezení příjmu soli (13).

Mezi léky první volby při zahájení farmakologické terapie patří: ACE-inhibitory, AT1 blokátory, dlouhodobě působící blokátory kalciových kanálů, diuretika a β -blokátory. β -blokátory patří mezi léky volby zejména u pacientů s manifestní ICHS a u pacientů se zvýšenou sympatickou aktivitou (tachykardie...). Blokátory kalciových kanálů patří mezi metabolicky neutrální antihypertenziva a jsou skupinou vhodnou do kombinačních terapií. Princip jejich antihypertenzivního účinku je systémová vazodilatace a jejich poměrně častým nežádoucím účinkem jsou zejména periferní otoky. Diuretika jsou skupina léků s širším efektem na ledviny, nicméně jejich řekněme společným jmenovatelem je „odpuštění“ tekutiny ze systému cév. Jejich nežádoucím účinkem může být dehydratace a poruchy metabolismu minerálů. Jsou také vhodnými léky do kombinace s ostatními antihypertenzivy. AT-1 blokátory jsou léky s podobnými indikacemi jako ACE-inhibitory a jsou používány, pokud dojde k nežádoucímu účinku při terapii ACE-I, zejména kašlí. ACE-I inhibitory jsem dnes nejvíce používanou skupinou antihypertenziv pro své četné nejen antihypertenzní účinky, ale i pro svou velkou škálu pozitivních „vedlejších“ účinků, a to kardioprotektivních, nefropotektivních, vazoprotektivních a současně patří mezi tzv. metabolicky pozitivní antihypertenziva.

Renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Renin štěpí angiotenzinogen na angiotenzin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na angiotenzin II (A II). Výsledkem je pokles cévní rezistence, krevního tlaku a předtížení (preloadu) a dotížení (afterloadu) (14). Protože cestou ACE je degradován také bradykinin, dochází ke zvýšení jeho koncentrace, která se podílí na vazodilatačním účinku inhibitorů ACE.

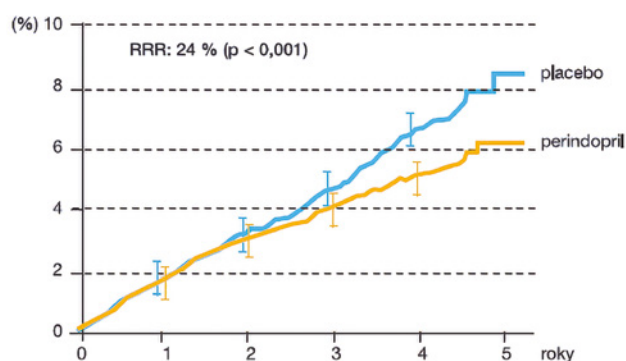
Ze všech antihypertenziv právě inhibitory ACE prokázaly u hypertoniků schopnost účinně snížit krevní tlak a zároveň zvrátit proces kardiovaskulární remodelace. V experimentální studii perindopril prokázal schopnost snížit progresi aterosklerózy a zamezit akcelerovanému rozvoji aterosklerotických lézí (Candido C et al. 2002). Základní mechanismy jsou četné: protekce endotelu, antimitogenní a antitrombotické účinky stabilizující plát a pravděpodobně i antioxidační účinek, přičemž mnohé z nich jsou zprostředkovány právě angiotenzinem II a bradykininem.

ACEi jsou indikovány k léčbě arteriální hypertenze, v rámci základních 4 skupin terapie arteriální hypertenze. ACEi jsou indikovány zejména k terapii: při hypertrofii levé komory, při srdečním selhání a dysfunkci levé komory, u stavů po infarktu myokardu, u stavů po CMP, při ischemické chorobě dolních končetin, při diabetické a ne-diabetické nefropatii, při proteinurii, dále kde je žádoucí nezhoršit metabolické poměry při diabetes mellitus a při dyslipoproteinemii. Kontraindikovány jsou v těhotenství.

Jednoznačně průlomovou studií byla studie EUROPA s perindoprilem (15). Do této studie bylo randomizováno více než 12 000 pacientů se stabilní ICHS bez známek srdečního selhání a s poměrně nízkým rizikovým profilem. Pacienti byli randomizováni do dvou větví buď k perindoprilu 8 mg denně, nebo k placebo. Primární souhrnný sledovaný cíl (úmrtí z KV příčin, nefatální IM a zástava srdce s úspěšnou resuscitací) byl při léčbě perindoprilem během průměrné doby sledování 4,2 let snížen o 20 %, výskyt infarktu myokardu o 24 % (Graf 2). Výsledky nebyly závislé na vstupní hodnotě krevního tlaku a již užívané medikamentózní léčbě.

U 118 pacientů zařazených do studie EUROPA byl proveden intrakoronární ultrazvuk (studie PERSPECTIVE). Plochy cév, plaků a lumen

Graf 2. Rozdíl v incidenci fatálního a nefatálního infarktu myokardu ve studii EUROPA



byly měřeny v 711 (perindopril 360, placebo 351) 5mm koronárních segmentech. Každý jednotlivý intrakoronární ultrazvukový průřez byl označen, zda je kalcifikován (ano/ne), a dle stupně postižení rozdělen do tří skupin: 0–25 %, 25–50 % a 50–100 % kalcifikace. Koronární pláty bez nebo s nízkým obsahem vápníku (0–25 %) regredovaly při terapii perindoprilem a nezměnily se na placebo ($-0,33 \pm 1,74$ vs. $-0,03 \pm 1,66$; $P = 0,04$). Plaky obsahující střední množství vápníku (skupina 25–50 %) se nezměnily a plaky se závažným množstvím kalcifikace (skupina 50–100 %) progredovaly. Nekalcifikované plaky tedy mohou regredovat při terapii ACE inhibitory, resp. v tomto případě perindoprilem (16).

Další klinickou studií je studie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease). Tato studie hodnotila účinnost podávání kombinace perindoprilu s indapamidem u diabetiků 2. typu nezávisle na počátečním krevním tlaku a vstupní antihypertenzní léčbě. Kombinační léčba byla dobře tolerována a po 4,3 roku došlo ke statisticky významnému snížení rizika závažné vaskulární příhody (o 9 %) včetně úmrtí. Účinnost léčby se výrazně nelišila v závislosti na krevním tlaku a konkomitantní léčbě na začátku studie (17).

Kromě sledování kardiovaskulární mortality sledujeme i celkovou mortalitu, kdy odpověď na tuto otázku nám přinesla metaanalýza sedmi studií, zahrnující 71 401 pacientů užívajících ACE- I. Studie byly vybrány tak, aby byli zařazeni pacienti s hypertenzí léčení moderní terapií včetně statinů a antiagregační terapií. Jednalo se o studie ALLHAT, ANBP-2, pilot HYVET, JMIC- B, ASCOT- BPLA, ADVANCE a HYVET. Podávání ACE-inhibitorů ve srovnání s kontrolní léčbou (jinými antihypertenzivy nebo placebem) souhrnně snížilo celkovou mortalitu pacientů o 10 % (95 % CI 0,84–0,97, $p = 0,004$) (18). V následné analýze byl zjištěn rozdílný účinek jednotlivých ACE-inhibitorů na snížení celkové mortality, přičemž pouze léčba obsahující perindopril (studie ASCOT- BPLA, ADVANCE a HYVET) byla spojena se statisticky významným poklesem celkové mortality (snížení relativního rizika o 13 %; $p < 0,001$).

Komplexní účinná terapie KVO, časná intervence, adherence k terapii

Představme si typického pacienta s metabolickým syndromem, který má diabetes mellitus, dyslipidemii, arteriální hypertenzi a hyperurikemii. Dle odborných doporučení má tento pacient užívat jistě metformin + další antidiabetikum, statin, fibrát, ACE-inhibitor, blokátor kalciových kanálů, event. i diuretikum a antiuratika, tj. minimálně 8 tablet, a pokud by to bylo v sekundární prevenci, tak dále 1–2 antiagregancia a β -blokátor. Jak víme, tak se stoupajícím počtem tablet klesá adherence našich pacientů k farmakoterapii. A proto i z tohoto důvodu se opomíjejí některé klíčové rizikové faktory, jako např. dyslipidemie, ale i art. hypertenze, které jsou klíčové pro další progresi aterosklerózy a z toho plynoucí klinické manifestace v podobě kardiovaskulárních příhod.

A proto je nutné si uvědomit časnost zahájení farmakoterapie. Již se vryly klasické věty: „za chyby, které uděláme nyní, zaplatíme později“ či „on cholesterol do prvního infarktu či mrtvice nebolí“. Tímto je ale nutné se zejména řídit. Často opomínáme nebo oddalu-

jeme farmakoterapii „relativně“ mladých pacientů, např. čtyřicátníků. Často tolerujeme lehkou hypertenzi u těchto pacientů, a to nemluvíme o dyslipidemii. Vyšší TK alespoň přivede pacienty k lékaři s bolestí hlavy, ale jak je napsáno výše: „cholesterol dlouho nebolí“ a velice často jej opomíjíme léčit včas. A právě včasnou farmakoterapii v tomto věku dokážeme předejít rozvoji aterosklerotických plátů jako takových a dokonce předejít komplikacím aterosklerózy, tj. kardiovaskulárním chorobám.

Dnes je již běžně používán pojem „cévní věk“ oproti biologickému či reálnému věku pacienta. Určení, resp. vyjádření tohoto cévního rizika pacienta dokazuje i nově zaváděný pojem supernormální cévní věk (19): Pokud odečteme od skutečného věku dle tabulek SCORE určený cévní věk pacienta a tento výsledek rozdělíme do časného ($< -5,7$ let), normálního ($-5,7$ až $6,8$ let) a supernormálního cévního věku ($>$ než $6,8$ let). Rozdíl věku byl inverzně a signifikantně ($P < 0,01$) asociován s kardiovaskulárními příhodami. Supernormální cévní věk měl nižší KV riziko oproti normálnímu (HR 0,59 [95 % CI, 0,41–0,85]) a časný vaskulární věk vyšší KV riziko (HR 2,7 [95 % CI, 1,55–4,70]). Toto sledování probíhalo v rámci Malmo Diet and Cancer Study kohortě (2 642 účastníků). Tyto asociace nebyly pozorovány na celkové mortalitě.

Pozdní intervence

Ano, pokud dojde pacient do stadia klinické manifestace aterosklerózy, tedy infarktu myokardu či ischemické cévní mozkové příhody, nikdo nezpochybuje indikaci antiagregace, plné antihypertenzní terapie, maximální tolerované dávky statinů, terapii diabetu atd. Nicméně pokud bychom vyčíslili tuto léčbu a nepočítali revaskularizační terapii (stent, PCI či bypass), dopočítáme se jistě ohromných částek. Ale zde přeci jen nejde o ekonomiku (i když o ni samozřejmě jde), ale primárně o našeho pacienta. Proč on musel ke kardiovaskulární příhodě dojít? Na základě naší liknivosti. To přece v 21. století a v rozvinuté středoevropské zemi není nutné. Proto je třeba se zamyslet a opravdu nepodceňovat skutečné skryté riziko našeho pacienta a s farmakologickou intervencí započít včas.

Závěr

Kardiovaskulární onemocnění patří mezi nejčastější příčiny mortality a morbidit v našich zemích. Za posledních 30 let došlo k výraznému poklesu jejich prevalence zejména díky důsledné intervenci všech rizikových faktorů, zejména kouření, optimálnější terapii diabetes mellitus a zejména cílené intervenci největších rizikových faktorů: arteriální hypertenze a dyslipidemie. Nicméně za posledních 5 let došlo k mírnému vzestupu těchto příhod, pomineme pandemii covidu-19. To je dáno nedůslednou intervencí těchto rizikových faktorů v časném věku a oddalování nástupu farmakoterapie, která je zahájena až při klinické manifestaci kardiovaskulárních příhod. Proto je nutné apelovat na včasné zahájení farmakoterapie těchto klíčových rizikových faktorů aterosklerózy.

Dle posledních prezentovaných doporučení ESC/EAS je kladen důraz právě na celoživotní přístup ke snížení KV rizika s časným zahájením intervence a terapeutickou celoživotní intervencí s cílem dosáhnout poklesu hladin LDL cholesterolu u všech úrovní rizika.

LITERATURA

1. www.czso.cz
2. Zhang Y et al. Associations of Blood Pressure and Cholesterol levels During Young Adulthood With Later Cardiovascular Events, *J Am Coll Cardiol* 2019 July 23; 74(3): 330–341.
3. Ference 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*, 2/2019, E 1–11.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, *European Heart Journal* (2019) 00, 1–78.
5. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration: SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454.
6. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration: SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2455–2467.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, for the FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, *N Engl J Med* 2017; 376:1713–1722.
8. Feron O, Dessy C, Desager JP et al. Hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveoline abundance. *Circulation* 2001; 103: 113–118.
9. Jones P, Kafonek S, Laurora I et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin vs. simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582–587.
10. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5; 361(9364): 1149–1158.
11. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A et al. ASCOT Legacy study. *Lancet* 2018; 392: 1127–1137.
12. Widimský J Jr, Filipovský J, Ceral F et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017, Hypertenze a kardiovaskulární prevence, Supplementum, 2017.
13. Zlatohlávek L et al. Klinická dietologie a výživa, CurrentMedia, Praha, 2016.
14. McAreavey D, Robertson JIS. Angiotensin converting enzyme inhibitors and moderate hypertension. *Drugs* 1990; 40: 326–345.
15. Fox KM. The EUROpean Trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
16. Bruining N, deWinter S, Roelandt JR et al. The Perspective study, Coron Artery Dis 2009, 20: 409–414.
17. Špinar J, Vítovec J. Studie ADVANCE. *Remedia* 2008; 18: 168–170.
18. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–2097.
19. Bruno et al. Early and Supernormal Vascular Aging, *Hypertension*, 2020; 76: 1–9.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Hereditární hemoragická teleangiektázie (syndrom Osler-Weber-Rendu) – Díl II. Medikamentózní léčba a mezinárodní doporučení pro léčbu z roku 2020

Zdeněk Adam¹, Dagmar Brancíková¹, Gabriela Romanová², Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Jiří König³, Tomáš Nebeský⁴, Zuzana Adamová⁵, Martin Štork¹, Martin Krejčí¹, Sabina Ševčíková⁴, Michal Eid¹, Viera Sandecká¹, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení klinické hematologie FN Brno

³Oddělení krční, nosní, ušní FN Brno

⁴Klinika radiologie a nukleární medicíny – FN Brno

⁵Ústav patologické fyziologie LF MU a FN Brno

⁶Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) je choroba s abnormální tvorbou cév, což vede ke krvácivým komplikacím. Zmenšit jejich intenzitu či zcela jim zabránit mohou antiangiogenní léky, jako je bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenalidomid a další ze skupiny antiangiogenních inhibitorů tyrosinkináz. Jsou účinné jak při systémovém, tak při lokálním podání. Tyto nové léky přibýly ke klasické terapii, jako je suplementace železa, antifibrinolytika a hormonální léčba. Tento přehled se koncentruje na nové antiangioproliferativní léky účinné u HHT, které mohou být dnes použity pro léčbu, ale naznačuje i které léky se možná po ověření klinickými studiemi dostanou brzy do praxe.

Klíčová slova: bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenalidomid, antiangiogenní tyrosinkinázové inhibitory, sirolimus, takrolimus.

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome) – Part II. Pharmacological therapy and international guidelines for the therapy 2020

Hereditary hemorrhagic telangiectasia also known as Osler-Weber-Rendu syndrome, is an disorder that causes abnormal blood vessel formation with bleeding. Inhibition of angiogenesis ameliorates bleeding complication. Anti-angiogenic agents such as bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenadomid and other new anti-angiogenic tyrosinkinase inhibitors, as well as sirolimus and takrolimus have emerged as a promising systemic or local therapy in reducing bleeding complications but are not curative. Other pharmacological agents include iron supplementation, antifibrinolytics and hormonal treatment. This review concentrates on new anti-angioproliferative drugs with effect in HHT- discusses the new biology of HHT, management issues that face the practising hematologist, and considerations of future directions in HHT treatment.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasia, bevacizumab, aflibercept, thalidomid, lenadomid anti-angiogenic tyrosinkinase inhibitors, sirolimus, tacrolimus.

Úvod

Tento text navazuje na předchozí s názvem Hereditární hemoragická teleangiektázie (HHT) neboli syndrom Osler-Weber-Rendu. Klinické projevy nemoci a z nich plynoucí nutnost skríninku arteriovenózních malformací. Tato část se soustředí pouze na léčbu a informuje o závěrech mezinárodního doporučení pro léčbu HHT (1, 2).

HHT je spojena s krvácením, a tak je pochopitelné, že pacienti se obracejí na hematologa s prosbou o pomoc (3). Důležitá role připadá ORL lékařům s jejich metodami lokální léčby epistaxe (4, 5). Na léčbě HHT se však musí podílet lékaři mnoha specializací (3).

Ale kdo z lékařů má vést medikamentózní léčbu a organizovat kontrolní zobrazovací vyšetření, případně domlouvat zákroky s intervenčními radiology? Naše pracoviště pečuje o tyto pacienty nejméně již dvě desetiletí. První léky s antiangiogenním potenciálem byly používány pro léčbu mnohočetného myelomu (interferon alfa, thalidomid a lenalidomid), proto péči o tyto nemocné převzali lékaři ambulance pro mnohočetný myelom. V pozdějších letech se nově a ještě účinnější léky inhibující neoangiogenezi (bevacizumab a další) dostaly do rukou lékařům pracujícím v ambulancích solidní onkologie, a proto léčba těchto pacientů přešla do rukou lékařů zaměřených na medikamentózní léčbu solidních tumorů. Literatura vždy doporučuje multidisciplinární přístup, to je sice pravda, ale vždy musí být nějaký lékař tím motorem, který pacienta přes multidisciplinární přístup aktivně protlačí a který bude o tyto nemocné po dlouhé roky pečovat. Následující text navazuje na naše již dříve publikované zkušenosti s léčbou této choroby u našich pacientů (6) a na nedávno publikovaný stručný přehled nových léků pro tuto nemoc (7), v němž jsou umístěny i obrázky našich pacientů.

Cílem tohoto textu je předložit závěry mezinárodních doporučení z roku 2020 (1–5), stručně formulované ve třech tabulkách a s podrobnějším vysvětlením v textu. Doporučení, které bylo publikováno v časopise Blood v roce 2021, sumarizuje tabulka 1.

Léčba epistaxe

V první fázi nemoci, kdy dominujícím problémem jsou ztráty krve epistaxí, je léčba lokální. Jako prevence se doporučuje udržování sliznice ve vlhkém stavu aplikací fyziologického roztoku či gely anebo krémy pro nosní použití. Při krvácení tampon s antifibrinolytikem. Pokud přesto dochází k častému krvácení, je dalším doporučeným krokem použití tamponády. Dále je pak na ORL specialstech, zda použijí elektrokoagulační krvácejících cévek, nebo stavění krvácení s pomocí laseru. Náročnější metodou je pak embolizace nazální arterie. Při refrakterních epistaxích lze aplikovat do nosních průchodů balonkovou tamponádu, výjimečně se provádí i ligatura arteria karotis externa, a to nad odstupem arteria thyroidea superior. Dalším operačním řešením je náhrada fragilní nazální sliznice bukalní sliznicí (dermoplastika, septodermoplastika) (1–5). Lokální postupy při léčbě opakované epistaxe byly opakovaně shrnuty českými ORL specialisty (8–10).

V randomizované studii vedlo podávání kyseliny tranexamové v dávce 1 g 3x denně ke snížení počtu epistaxí o 54 % ve srovnání s placebem, ačkoliv neměla statisticky signifikantní vliv na zvýšení hemoglobinu (11).

Pokud lokální léčba selhává, je doporučována aplikace bevacizumabu, který se osvědčil v četných studiích, a tuto léčbu uvádějí i citovaná guidelines pro léčbu krvácení z nosu (1, 4). Tabulka 2 shrnuje doporučení pro léčbu epistaxe (1).

Tab. 1. Léčba krvácení při HHT – sumarizované léčebné postupy publikované v časopise Blood v roce 2021 (1)

Léčebné kroky	Epistaxe		Gastrointestinální krvácení
Primární léčba	Preparáty na zvlhčování nosní sliznice		Laserová koagulace aktivně krvácejících ložisek
Druhá linie léčby	Perorální léčba kyselinou tranexamovou	Lokální ablativní léčba	Perorální kyselina tranexamová při mírném krvácení
Třetí linie léčby	Systémová antiangiogenní léčba	Septodermoplastika nebo další operativní výkony v oblasti nosu	Systémová antiangiogenní léčba při mírném, středním i velkém krvácení
Specifická léčba	Silné důkazy pro léčbu laserem či skleroterapii	Méně silné důkazy pro elektrokoagulaci či radiofrekvenční ablací	
Antiangiogenní léčba	Velmi četné studie podporují bevacizumab a thalidomid	Méně četné důkazy – zatím v rámci klin. studií: pomalidomid, pazopanib, nintedanib a další	

Tab. 2. Léčebná doporučení pro pacienty s epistaxí při HHT publikovaná v časopise Blood 2021 (1)

Doporučení	Klinické poznámky k realizaci doporučení
V případě, že samotné lokální zvlhčování nosní sliznice nepomáhá, doporučuje se podat kyselinu tranexamovou.	Kyselinu tranexamovou zahájit v dávce 500 mg 2x denně, s postupným navyšováním na 1000 mg 4x denně nebo 1500 mg 3x denně. Kontraindikací jsou recentní trombózy, relativní kontraindikací je fibrilace síní a prokázaná trombofilie.
V případech, kdy lokální zvlhčování nebo lokální ablativní terapie nemá dostatečný efekt a ani kyselina tranexamová nemá dostačující efekt, je doporučována antiangiogenní léčba.	Nitrožilní bevacizumab se podává v rámci indukční léčby 5 mg/kg v počátečním intervalu 2 týdnů celkem 4–6x. Následně je doporučována udržovací léčba 5 mg/kg v intervalech 1–3 měsíců. Rizika dlouhodobé léčby nejsou známa. Při léčbě nutno pátrat po hypertenzi, proteinurii, infekci, zpomaleném hojení ran. Perorální thalidomid je možno také zvážit, ale jeho nežádoucí účinky obvykle po čase limitují délku podávání. S pacientem nutno probrat rizika a přínosy antiangiogenní léčby a porovnat s alternativami, jako je septodermoplastika či podobné výkony.

Léčba krvácení z gastrointestinálního traktu (GIT)

Na krvácení z GIT je nutno vždy myslet při anemizaci bez epistaxe či jen s mírnou epistaxí. Pak je na místě vždy vyšetření zažívacího traktu endoskopickými metodami jak s diagnostickým, tak léčebným cílem. K diagnostice lze použít také videokapsli. Teleangiektázie mohou být přítomny v jícnu, žaludku, ale i v tenkém střevě a tlustém střevě. Pokud je možné, provádí se lokální léčba. Při změnách většího rozsahu, které nelze ošetřit lokální léčbou, je pak indikována farmakologická léčba. Na prvním místě je nutno zmínit oktreotid, který dle citovaných prací snižuje krevní ztráty (12–15). Dále pak podobně jako u epistaxe antifibrinolytika a antiangiogenní léky (1–4). A pokud se podaří lokalizovat krvácení, lze použít laserovou koagulaci. Operační výkony jsou výjimečné, ale nelze je vyloučit (16). Postup léčby shrnuje tabulka 3 (1).

Léčba arteriovenózních malformací (AVM)

Pro lokální léčbu AVM se používají embolizační techniky, lze použít ale také operační řešení či radioterapii, pokud je ložisko dobře radioterapeuticky ošetřitelné. To je nutné provádět ve spolupráci se specialisty na jednotlivé orgány a specialisty na intravaskulární výkony a případně probrat s odborníky na radioterapii. Zásadní je však provádění skříninových vyšetření na tyto AVM u všech pacientů s HHT (1–3). Nejčastěji způsobují komplikace HAVM, a proto stručně zmíníme jejich léčbu. Pro léčbu HAVM lze použít angiografie. Angiografie a selektivní embolizace má však nepřehlédnutelné komplikace (17, 18). Jako nejčastější z nich se popisuje ischemické poškození jater (19). Intravaskulárním léčebným postupům se již roky velmi intenzivně věnují na Radiologické klinice v Hradci Králové v čele s profesorem Krajínou (20–23). Operační řešení je výjimečné (24).

A proto další alternativa je transplantace jater. Metaanalýza všech údajů publikovaných v anglické literatuře byla zveřejněna v roce 2017. Autoři z Oxfordu našli v anglické medicínské literatuře údaje od 57 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater z těchto důvodů. Zjistili, že desetiletí přežití pacienta i graftu bylo dosaženo u 82,5 %. Proto doporučují zvážit tuto alternativu léčby u vhodných pacientů

(25). K podobným závěrům došla i recentní analýza pacientů z USA (26). Překvapivě byla však popsána i recidiva v transplantovaných játrech (27). Pokud již je rozvinutá plicní hypertenze, zvyšuje to riziko transplantační léčby, a proto je vhodné k tomuto kroku přistoupit ještě před rozvinutím této komplikace (18). Játra k transplantaci však nejsou ihned k dispozici, a proto je třeba interval do transplantace jater překlenout vhodnou léčbou. Literatura uvádí, že pravidelné aplikace bevacizumabu, který bude podrobněji zmíněn v dalším odstavci, snížily průtok jaterními cévními malformacemi, snížily plicní hypertenzi a umožnily tak pacientovi dožít se transplantace jater (29, 30).

Léky snižující krevní ztráty u HHT

Rutin a kyselina askorbová

Bioflavonoid je důležitý pro normální funkci kapilár. Je obsažen v mnoha kompozitních preparátech, z nichž nejznámější je asi Ascorutin (3). Vitamin C je důležitý pro normální permeabilitu kapilár. Obě látky, rutin a vitamin C, účinně upravují zvýšenou fragilitu a permeabilitu kapilár. V případě krvácivých potíží lze podávat preparát Ascorutin v dávce až 3× dvě tablety, toto lze i dlouhodobě. Mimo krvácení je udržovací dávka 2–3× denně jednu tabletu (3).

Etamsylát (Dicynone)

Je syntetická látka s antihemoragickým a angioprotektivním účinkem, zvyšuje adhezivitu trombocytů a zkracuje dobu krvácení. Nemá vazokonstrikční účinek. V případě krvácení se podávají 2 ampulky nitrožilně po 4–6 hodinách, v případě perorálního podání 1 tobolka à 500 mg à 4–6 hodin, případně udržovací léčba 1 tableta 2–3× denně (3).

Kyselina tranexamová (Exacyl)

Antihemoragický účinek kyseliny tranexamové spočívá v inhibici fibrinolytické aktivity plazminu. Indikací podání jsou krvácení z gastrointestinálního traktu, dolních cest močových, ORL a stomatologické oblasti. K inhibici fibrinolytické aktivity jsou dostatečné dávky 2 g po 8 hodinách (11).

Tab. 3. Léčebná doporučení pro pacienty s HHT a ztrátami krve gastrointestinálním traktem, publikovaná v časopise *Blood* 2021 (1)

Doporučení	Klinické poznámky k realizaci doporučení
<p>Panel expertů doporučil vyjádřit závažnost ztrát krve gastrointestinálním traktem dle tohoto schématu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Mírné krvácení – pacient udržuje cílovou hodnotu hemoglobinu pouze s perorální substituací železa. ■ Středně intenzivní krvácení – pacient udrží cílenou hodnotu hemoglobinu s pomocí nitrožilně podávaného železa. ■ Velmi intenzivní krvácení – pacient neudrží cílovou hodnotu hemoglobinu ani s pomocí nitrožilní aplikace železa a potřebuje transfuze. 	<p>Za cílovou hodnotu hemoglobinu se považuje hodnota dostačující vzhledem k věku, pohlaví, komorbiditám a symptomům. Ve většině případů koreluje s normální hodnotou hemoglobinu. Nutnost opakovaného podávání železa nitrožilně definuje pacienty se středně intenzivním krvácením. Antifibrinolytickou léčbu je možné podávat společně se systémovou antiangiogenní terapií.</p> <p>Kyselinu tranexamovou zahájit v dávce 500 mg 2× denně, s postupným navyšováním na 1000 mg 4× denně nebo 1500 mg 3× denně. Kontraindikací jsou recentní trombózy, relativní kontraindikací je fibrilace síní a prokázaná trombofilie.</p>
<p>V případě mírného krvácení přidání perorálních antifibrinolytik k perorální substituaci železem.</p> <p>V případě středně intenzivního či velmi intenzivního krvácení se doporučuje intravenózní léčba bevacizumabem nebo jiná systémová antiangiogenní léčba.</p>	<p>Nitrožilní bevacizumab se podává v rámci indukční léčby 5 mg/kg v počátečním intervalu 2 týdnů celkem 4–6×. Následně je doporučována udržovací léčba 5 mg/kg v intervalech 1–3 měsíců.</p> <p>Při léčbě nutno pátrat po hypertenzi, proteinurii, infekci, zpomaleném hojení ran.</p> <p>Perorální thalidomid je možno také zvážit, ale jeho nežádoucí účinky obvykle limitují délku podávání.</p> <p>S pacientem nutno probrat rizika a přínosy antiangiogenní léčby a porovnat s alternativami.</p>

Substituce železa

Pokud lokální léčba epistaxe přestane plnit svůj cíl, epistaxe způsobí hypochromní anémii. Příčinou hypochromní anémie jsou však také ztráty střečným traktem. Prvním léčebným krokem je perorální substituce železa. A pokud podávání perorálních preparátů železa nestačí, lze zvážit nitrožilní aplikaci nových bezpečných nitrožilních preparátů železa, které mohou ušetřit transfuze erytrocytů (3). V roce 2021 jsou v ČR dostupné tyto preparáty železa:

- Ferinject, což je carboxymaltosum ferricum (komplex železa a maltózy), může dodat celkovou potřebnou dávku 1000 mg železa v jedné 15minutové infuzi.
- Venofer, což je ferri oxidatum saccharatum (oxid železitý se sacharózou).
- Ferlecit, což je ferri natrii gluconas. Ferlecit a Venofer jsou určeny k i.v. injekci 200 mg železa v jedné dávce.

Estrogeny a antiestrogeny

V předchozích desetiletích lékaři marně hledali léky, které by zpomalily progresi této nemoci a snížily krevní ztráty. První účinnou léčbou, dle limitovaných zkušeností staršího data, byla aplikace kombinované hormonální léčby estrogen–progesteron (etinylestradiol 0,05 mg + 1 mg noretisteron). Ve srovnání s placebem snížila tato hormonální léčba počet potřebných transfuzí v prospektivní randomizované kontrolované studii (1). Hormonální léčba deriváty estrogenu a progesteronu však může způsobit komplikace, zvláště pokud je podávána mužům. Proto je tato hormonální léčba dnes považována za vhodnou pro ženy, které jsou po menopauze a po hysterektomii.

Hypotéza, že stimulace estrogenních a progesteronových receptorů může zmenšit míru krevních ztrát, je však stále živá. V posledních letech byl v této indikaci testován raloxifen (31). Dále se objevily výsledky prospektivní randomizované klinické studie, v níž byl se stejným cílem použit antiestrogen tamoxifen. Výsledkem této prospektivní studie bylo snížení krevních ztrát ve skupině dostávající pravidelně tamoxifen (32).

Preparáty ze skupiny antiestrogenů mají svoji slabou vnitřní aktivitu (intrinsic activity), a proto u žen, které po menopauze užívají tamoxifen, dochází k hypertrofii endometria, ale také ke zpomalení progresu HHT. Dříve se používal v této indikaci také danazol 200 mg 3–4x denně, tamoxifen 20 mg denně nebo raloxifen 60 mg denně (3). Dnes se však objevily účinnější antiangiogenní léky, a proto již estrogeny a antiestrogeny nejsou tak často používány (1, 3).

Thalidomid

Thalidomid je lék, který výrazně potlačuje angiogenezi (33), stimuluje maturaci cév a brzdí novotvorbu cév nových. Thalidomid ovlivňuje expresi jednotlivých komponent signálních cest angiogeneze, včetně tvorby vaskulárního endoteliálního růstového faktoru – VEGF. Thalidomid velmi intenzivně působí na endoteliální buňky nezralých cév a indukuje jejich maturaci, a tím zmenšuje jejich křehkost. Jedním z problémových účinků thalidomidu je prokoagulační efekt, který zodpovídá za tromboembolické komplikace.

Díky svému inhibičnímu vlivu na angiogenezi a díky indukci maturace již vytvořených cévních struktur se thalidomid osvědčil

u léčby cévních malformací. Trávicí trakt může být postižen drobnými angiodyplaziemi, které způsobují krvácení. Tyto střeční angiodyplazie mohou být projevem HHT, ale mohou vzniknout i bez genetického podkladu HHT, jako vícečetné střeční angiodyplazie. Střeční angiodyplazie mohou být součástí poměrně agresivně se chovající angiomatózy.

U všech těchto nemocných s angiodyplaziemi různé morfologické klasifikace byl použit thalidomid s pozitivním výsledkem. Obvyklá dávka používaná pro léčbu pacientů s angiodyplaziemi, hemangiomy a angiomatózou je stejná dávka jako u mnohočetného myelomu, tedy 100 až 200 mg denně, tedy 1–2 tablety večer (34–36).

Lenalidomid

Lenalidomid je novější derivát thalidomidu. Na rozdíl od thalidomidu nezpůsobuje neurotoxicitu, ale zato způsobuje myelosupresi. Antiangiogenní účinek si lenalidomid ponechává, udává se však, že v menší intenzitě než thalidomid. Zatím o indikaci lenalidomidu v této indikaci je podstatně méně publikací než o thalidomidu. Lze z nich usoudit, že lenalidomid určitý klinicky zjevný antiangiogenní efekt má a je možné jeho indikaci v těchto případech otestovat (37–39).

Bevacizumab

Bevacizumab je monoklonální protilátka namířená proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru – VEGF. Tento lék je pod názvem Avastin používán u některých karcinomů. Tím, že v nádoru zablokuje novotvorbu cév, zastaví růst nádoru.

Z cévních novotvarů jsou to právě malformace typu HHT, u nichž byl popsán pozitivní účinek bevacizumabu u poměrně velkého počtu pacientů. A pro jeho značný přínos jej zahraniční autoři nazvali blessing for the bleeder (40).

Při nitrožilní aplikaci se obvykle používal bevacizumab v dávce 5–10 mg/kg v nitrožilní infuzi v intervalu 2–4 týdnů obvykle do 6 cyklů. Dle farmakokinetických studií byla suprese vaskulárního endoteliálního růstového faktoru prokazatelná i při dávce 0,3 mg/kg.

Autoři, kteří popisují léčbu HHT bevacizumabem, podávali tento lék obvykle jen po několika měsících, do dosažení klinické léčebné odpovědi, pak jeho aplikaci přerušili. V případě recidivy potíží se k léčbě bevacizumabem vrátili. Důležité je, že v popisech případů HHT léčených bevacizumabem se uvádějí jeho obvyklé nežádoucí účinky: hypertenze, proteinurie, tromboembolické komplikace a zhoršené hojení ran. Paradoxně epistaxe, která je zmiňována jako vedlejší nežádoucí účinek tohoto léku, nebyla problémem při jeho aplikaci pacientům s HHT. Přínos bevacizumabu u pacientů s HHT se však neomezuje pouze na zmenšení krevních ztrát. V průběhu léčby bevacizumabem došlo ke zmenšení průtoku krve cévními malformacemi v játrech a zmenšila se tak intenzita hyperkinetického oběhu. Léčba bevacizumabem v některých popisovaných případech odstranila nutnost transplantace jater. Samozřejmě je možná synergická kombinace bevacizumabu a thalidomidu (41–44). Našli jsme jednu práci, kde se popisuje i jeho podání pediatrickým pacientům (45).

Poměrně hodně je prací, které popisují značný přínos bevacizumabu při lokální aplikaci v nazálním spreji (46–49). Větší množství citací má

za úkol dokreslit, že účinek bevacizumabu byl prověřen v této indikaci opravdu na velkém počtu pacientů.

Interferon alfa

Interferon alfa se často používá pro léčbu hemangiomů. V celosvětovém písemnictví jsou pouze dvě publikace popisující pozitivní účinek interferonu alfa na HHT u pacientů, u nichž byl interferon podán z jiného důvodu (50). S interferonem alfa je tedy u HHT podstatně méně zkušeností, než je tomu s hormonální léčbou, thalidomidem a bevacizumabem.

Aflibercept

Nejvýznamnějším růstovým faktorem cévního endotelu je vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), který se váže na receptory na povrchu cévních endotelových buněk (VEGFR) a podporuje tak vznik nových cév. Dalším faktorem je placentární růstový faktor (Placental Growth Factor – PlGF), který přispívá k růstu cév. Aflibercept je uměle vytvořená bílkovina, jejímž základem je lidská protilátka, na kterou jsou přidány vazebné části receptorů VEGFR a PlGFR. Aflibercept „vychytává“ VEGF a PlGF, váže je na sebe a brání tak jejich účinkům na endotelové cévní buňky, proto bývá označován jako VEGF-TRAP (past). Podání tohoto léku pacientům s nádorem vede k regresi nádorové cévní sítě, normalizuje přetrvávající cévní síť a brání vzniku nových nádorových cév, a tím inhibuje růst nádoru. V případě HHT aflibercept brání tvorbě nových teleangiectatických morf a také brání rozvoji A-V malformací.

V léčbě malignit je aflibercept účinný prakticky u stejných diagnóz jako bevacizumab. Jsou s ním i pozitivní zkušenosti s léčbou angiodysplazií (51). V indikaci HHT je o afliberceptu méně publikovaných zpráv než o bevacizumabu. Ale v databázi PubMed jsou velmi četné publikace popisující jeho úspěšné použití antiangiogenního účinku afliberceptu v oftalmologii, takže lze očekávat, že bude fungovat i u HHT.

Tyrozinkinázové inhibitory (TKI) s antiangiogenním účinkem

Také některé léky ze skupiny TKI mají antiangiogenní účinek, inhibují signální dráhu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF). Tyto látky se podávají perorálně. Některé TKI již byly testovány u pacientů s HHT anebo testovány alespoň na zvířecím modelu této nemoci (52). Sorafenib a pazopanib vedly ke vzestupu koncentrace hemoglobinu. Dalším TKI, zvažovaným pro použití v této indikaci, je nintedanib, který působí na platelet-derived growth factor, fibroblast growth factor a vascular endothelial growth factor receptors, a byl již použit u dvou pacientů s HHT. Ve Francii probíhá ověřování účinku nintedanibu v rámci klinické studie (52).

Pazopanib patří mezi TKI, které mimo jiné blokují i rodinu VEGFR. Jedná se o perorálně podávaný preparát, který je vyzkoušen jako velmi úspěšný v léčbě metastatického renálního karcinomu a v léčbě některých sarkomů měkkých tkání. Tento preparát byl odzkoušen v multicentrické studii s pacienty s krvácením při hereditární teleangiectázii na sedmi pacientech, kteří byli předléčeni bevacizumabem, a již při dávce 50 až 400 mg pro die byla zjištěna redukce krvácení u všech pacientů bez závažných nežádoucích účinků. Dalšími preparáty s vyzkoušeným efektem na snížení počtu a intenzitu epistaxí jsou sunitinib a buparlisib (53–58).

Systémové podání malých dávek TKI bude pravděpodobně vhodnou léčebnou variantou pro snížení krvácení obecně i epistaxí. V průběhu několika dalších let by měly být publikovány výsledky klinických studií.

Sirolimus a takrolimus

K testovaným lékům patří také sirolimus a takrolimus, které byly používány jako imunosupresiva po alogenních transplantacích. Při použití po transplantacích byla pozorována regrese cévních malformací, pokud u těchto pacientů před transplantací existovaly (59), a tato zkušenost vedla k podání těchto léků pacientům s HHT a dalšími cévními malformacemi, zatím je ale podstatně méně publikací o jejich účinnosti u HHT, než je o účinku bevacizumabu u HHT. Byla popsána i úspěšná lokální aplikace do nosu (60–64). Nově testované nadějně léky shrnuje tabulka 4.

Tab. 4. Nové léky použité pro pacienty s hereditární hemoragickou teleangiectázií

Autor	Léčba	n (HHT typ)	Věk	Symptomy	Léčba	Účinek
Sommer 2019 (61)	Takrolimus	1 (HHT2)	51	epistaxe GIT krvácení	dávka neuvedena	↓ epistaxe
Parambil 2018 (56)	Pazopanib	1 (HHT2)	61	epistaxe, anémie	50 mg/d 1 měsíc Pak 100 mg/d	↓ epistaxe
Faughnan 2019 (55)	Pazopanib	7 (3 HHT1, 3 HHT2, 1 JP/HHT)	—	anémie, epistaxe	50 mg /d v průběhu 12 týdnů	↓ epistaxe ↗ Hb ↗ Fe
Kovacs-Sipos 2017 (57)	Nintedanib	1 (HHT2)	70	epistaxe, teleangiectázie	300 mg/d	↓ epistaxe teleangiectázie
Droege 2016 (58)	Sunitinib	1 (typ neuveden)	68	epistaxe, četné metastázy	37,5 mg/d	↓ epistaxe ↓ teleangiectázie v obličejí
Geisthoff 2014 (54)	Buparlisib	1 (HHT2)	49	epistaxe	100 mg/d	↓ frekvence epistaxe

Tromboembolické komplikace a jejich léčba

HHT je sice krvácivá choroba, ale sama o sobě nechrání proti trombotickým komplikacím. Riziko tromboembolických komplikací může být u těchto pacientů mírně zvýšené, je spojené se snížením hladin železa a vzestupem koncentrace faktoru VIII (65, 66). V případě nutnosti je prokázáno, že pacienti s HHT tolerují antikoagulační a antitrombotickou léčbu (67, 68). V případě nutnosti současná léčebná doporučení upřednostňují heparin a případně antagonisty vitamínu K před přímo působícími novými antikoagulancii.

Závěr pro praxi

HHT je vzácná choroba a její léčba se postupně vyvíjí a spektrum léků pro tyto nemocné se v posledním desetiletí podstatně rozšířilo. Před rokem 2000 bylo možné použít pouze antifibrinolytika, při krvácení z GIT sandostatin. Z léků, které alespoň mírně inhibovaly angioneogenezi, byly k dispozici jen estrogeny, případně antiestrogeny, danazol a interferon alfa. Po roce 2000 se spektrum léků výrazně rozšířilo.

LITERATURA

- 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.
- 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.
- Kritharis A, Al-Samkari H, Kuter DJ. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective. *Haematologica* 2018; 103(9): 1433–1443.
- Tunkel DE, Anne S, Payne SC et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 162(1_suppl): S1–S38. doi: 10.1177/0194599819890327.
- Kühnel T, Wirsching K, Wohlgemuth W et al. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018; 51(1): 237–254.
- Adam Z, Chlupová G, Neuman A et al. Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica – syndrom Osler-Weber-Rendu. *Popis případu a zkušeností s léčbou. Vnitřní lékařství* 2012; 58(6): 477–489.
- Brančíková D, Eid M, Král Z et al. Hereditární hemoragická teleangiectázie nebo syndrom Oslerův-Renduův-Weberův Klinický obraz a léčba. *Acta Medicinæ* 2021, 3.
- Kastner J, Betka J, Kuchyňková Z-Youngova modifikovaná operace v terapii recidivující epistaxe u hereditární hemoragické teleangiectázie (Kazuistika). *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2001; 50(4): 253–255.
- Knížek Z, Vodička J, Vincent O et al. Hereditární hemoragická teleangiectázie – naše zkušenosti. *Otorinolaryngologie a foniatrie* 2020; 69(4):166–171.
- Štastrný B, Krošlák M. Skúsenosti s chirurgickou liečbou epistaxy pri m. Osler-Rendu-Weber. *Československá otolaryngologie* 1981; 30(1): 53–56.
- Geisthoff UW, Seyfert UT, Kubler M et al. Treatment of epistaxis in HHT with tranexamic acid- double blind placebo controlled cross over phase IIIB study. *Thromb Res* 2014; 134:565–571.
- Kroon S, Snijder RJ, Mager JJ et al. Octreotide for gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A prospective case series. *Am J Hematol* 2019; 94(9):E247–E249. doi: 10.1002/ajh.25563.
- Houghton KD, Umar B, Schairer J. Successful Treatment of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia With Octreotide. *ACG Case Rep J* 2019; 6(6): e00088. doi: 10.14309/crj.0000000000000088.
- Jeanneret S, Regazzoni L, Favrat B. Rendu-Osler disease: treatment with oestrogen/progestagen versus octreotide. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr1120103534. doi: 10.1136/bcr.11.2010.3534
- Lee BL, Turner J, Hurley J et al. Two for the price of one: a dual treatment benefit of long-acting octreotide in occult bleeding and diuretic intractable ascites. *Frontline Gastroenterol* 2011; 2(4): 226–229.
- Kopáčková M, Bureš J, Vykouřil L et al. Intraoperative enteroscopy: ten years' experience at a single tertiary center. *Surgical endoscopy* 2007; 21(7):1111–1116.
- 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.
- Ernes J, Kramplová V, Charvát F. Oční komplikace po embolizaci v povodí arteria carotis interna – kazuistika. *Česká a slovenská oftalmologie* 2008; 64(5): 202–206.

Přibýly dva léky ze skupiny IMIDs, thalidomid, lenalidomid a pak nové léky s antiangiogenním účinkem, které se používají pro léčbu solidních tumorů: bevacizumab, aflibercept, dále pak nové léky ze skupiny tyrozinkinázových inhibitorů s antiangioproliferativním efektem. Nově bylo také zjištěno, že léky, které se používají s imunosupresivním účinkem u pacientů po orgánových transplantacích, sirolimus a takrolimus, lze s úspěchem použít také u pacientů s HHT. Tyto léky lze však použít v této indikaci zatím pouze se schválením plátce zdravotní péče.

U pacientů s HHT se nepoužívají glukokortikoidy, které se podávají u dětských hemangiomů. Důvod je jasný, anemičtí pacienti s HHT obvykle mají teleangiectázie v žaludku a proliferativní efekt glukokortikoidů by zvyšoval riziko krvácení ze žaludečních teleangiectázií. Nicméně názory na léčbu se v posledních rocích rychle vyvíjejí. Testován byl nový nosní gel, přibývá zkušeností jak postupovat při plicní hypertenzi, znovu se ověřuje efekt tamoxifenu, upřesňují se medikace při mozkových AVM. To vše je třeba zohlednit u pacientů, kteří jsou v ČR léčeni s touto chorobou (69–74).

- Lantz KE, Armstrong SQ, Butt F et al. Arteriovenous Malformations in the Setting of Osler-Weber-Rendu: What the Radiologist Needs to Know. *Curr Probl Diagn Radiol* 2021 Mar 11;S0363-0188(21)00046-3. doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.03.009. Epub ahead of print.
- Krajina A, Koblížek V, Lojík M et al. Endovaskulární léčba plicních arteriovenózních zkřatů. *Česká radiologie* 2012; 66(2): 125–132.
- Krajina A, Peregrin JH. Intervenciální radiologie: miniinvasivní terapie. vyd. Hradec Králové 2005; 835.
- Krajina A, Nožička J, Malý J. Embolizace plicní arteriovenózní malformace. *Intervenciální radiologie. Hradec Králové: Radiodiagnostická klinika* 1996; 173–175.
- Krajina A, Lojík M, Česák T et al. Endovaskulární léčba intrakraniálních aneurysmat – metodika, indikace, komplikace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2012; 75(5): 552–560.
- Ozawa H, Ohki T, Kanaoka Y et al. Open arterial reconstruction of multiple hepatic artery aneurysms in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(46): e5430. doi:10.1097/MD.0000000000005430.
- Felli E, Addeo P, Faitot F et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2017; 19(7): 567–572. doi: 10.1016/j.hpb.2017.03.005.
- Iyer VN, Saberi B, Heimbach JK et al. Liver Transplantation Trends and Outcomes for Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in the United States. *Transplantation* 2019; 103(7): 1418–1424.
- Dumortier J, Dupuis-Girod S, Valette PJ et al. Recurrence of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia After Liver Transplantation: Clinical Implications and Physiopathological Insights. *Hepatology* 2019; 69(5): 2232–2240.
- Ejiri K, Akagi S, Nakamura K et al. H. Liver transplantation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2019; 9(4): 2045894019896677. doi 10.1177/2045894019896677.
- Chavan A, Schumann-Binarsch S, Schmuck B et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Am J Hematol* 2017; 92(11): E641–E644. doi: 10.1002/ajh.24878.
- Vázquez C, Gonzalez ML, Ferraris et al. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. *PLoS One* 2020; 15(2): e0228486. doi: 10.1371/journal.pone.0228486.
- Albiñana V, Bernabeu-Herrero ME et al. Estrogen therapy for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT): Effects of raloxifene, on Endoglin and ALK1 expression in endothelial cells. *Thromb Haemost* 2010; 103(3): 525–534.
- Yaniv E, Preis M, Shevro J et al. Anti-estrogen therapy for hereditary hemorrhagic telangiectasia - a long-term clinical trial. *Rhinology* 2011; 49(2): 214–2146.
- D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 4082–4085.
- Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):28. doi: 10.1186/s13023-018-0982-4.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity



On-line vzdělávání pro odborníky ve zdravotnictví na online.solen.cz

Proč?

- Kurzy jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**
- Přístup na všechny kurzy je **zdarma**
- Můžete se vzdělávat **z pohodlí domova**
- Kurzy jsou připravovány ve spolupráci s významnými osobnostmi medicíny a farmacie

**ALERGOLOGIE
A IMUNOLOGIE**

On-line kurz Alergoforum

ODBOBNÁ GARANTKA: MUDr. Irena Krčmová, CSc.
PARTNER: **ALK**
POČET KREDITŮ: 3
AKTIVNÍ DO: únor 2022

**VPL, INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ,
KARDIOLOGIE**

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

Partner kurzu: **SERVIER**
Mediální partneri: **Medicína pro praxi**, **Vnitřní lékařství**, **LABORATORNÍ LÉKAŘSTVÍ**

ODBOBNÁ GARANTKA: prof. MUDr. Rosolová Hana, DrSc.
POČET KREDITŮ: 3
AKTIVNÍ DO: prosinec 2021

**NEUROLOGIE, VPL,
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ**

On-line kurz Závratě 2

Partner kurzu: **VIATRIS**
Mediální partneri: **Neurologie pro praxi**, **Medicína pro praxi**, **Vnitřní lékařství**

ODBOBNÝ GARANT: doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
POČET KREDITŮ: 3
AKTIVNÍ DO: leden 2022

LÉKÁRENSTVÍ

FYTONEERING přesně víme, co naše babičky jenom tušily Léčba fytofarmak podle EBM

MEDIÁLNÍ PARTNER: **Praktická lékařství**

ODBOBNÝ GARANT: prim. MUDr. Michal Jurovčík
PARTNER: **SCHWABE**
POČET BODŮ ČLNK: 6
AKTIVNÍ DO: únor 2022

VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

Medicína pro praxi 2 2021

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI: **Medicína pro praxi**, **Vnitřní lékařství**

ODBOBNÝ GARANT: doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
ZLATÝ PARTNER: **PHARMA**
POČET KREDITŮ: 3
AKTIVNÍ DO: prosinec 2021

VPL, INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

1. podzimní on-line kongres Medicína pro praxi

ZLATÍ PARTNEŘI: **SERVIER**, **PharmaSwiss**

ODBOBNÝ GARANT: prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc.
POČET KREDITŮ: 12
AKTIVNÍ DO: listopad 2021

PEDIATRIE

1. podzimní on-line kongres Pediatrie pro praxi

ZLATÍ PARTNEŘI: **NUTRICIA**, **LAROCHE-POSAY**, **SANOFI PASTEUR**

ODBOBNÍ GARANTI: MUDr. Ivan Pechl, doc. MUDr. Sylva Skálová, Ph.D.
POČET KREDITŮ: 12
AKTIVNÍ DO: listopad 2021

VŠECHNY ODBORNOSTI

Jak efektivně zvládat stres a přetížení v „době covidové“

ZLATÍ PARTNEŘI PŘEDNÁŠKY: **Roche**, **MERCK**

ODBOBNÝ GARANT: PhDr. Ing. Martin Pospíchal, Ph.D.
AKTIVNÍ DO: únor 2022

Adekvátní a neadekvátní terapie u pacientů s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem

David Kiss^{1,2}, Milan Kozák^{1,2}, Milan Sepší^{1,2}, Petr Kala^{1,2}

¹Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

²Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory (ICD) snižují mortalitu pacientů s rizikem náhlé srdeční smrti v primární i sekundární prevenci. U pacientů indikovaných k implantaci se vyskytují adekvátní i neadekvátní terapie s různou incidencí v obou indikačních skupinách. Existují faktory, na jejichž základě je možné u pacientů předvídat výskyt adekvátních a neadekvátních terapií. U některých pacientů se vyskytují terapie s vyšší incidencí, a to může negativně ovlivňovat kvalitu jejich života. Jako faktory predikující vyšší výskyt adekvátních terapií jsou v literatuře diskutovány: snížená ejekční frakce levé komory, body mass index, chronická renální insuficience, mužské pohlaví, vyšší věk a časté hospitalizace pro akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání. Mezi faktory zvyšující pravděpodobnost neadekvátních terapií jsou diskutovány: supraventrikulární arytmie v anamnéze a jednodutinový implantabilní kardioverter-defibrilátor. Článek shrnuje indikace k implantaci ICD, incidenci adekvátních i neadekvátních terapií a faktory, které ji mohou ovlivnit. V závěru shrnuje možné terapeutické ovlivnění ICD terapií.

Klíčová slova: implantabilní kardioverter-defibrilátor, náhlá srdeční smrt, adekvátní terapie, neadekvátní terapie.

Appropriate and inappropriate therapies of implantable cardioverter-defibrillators

Implantable cardioverter-defibrillators (ICD) reduce mortality of patients with risk of sudden cardiac death in primary and secondary prevention. Patients with implanted ICD can receive appropriate and inappropriate therapies with different incidence in both indication groups. There are some factors which can predict the incidence of ICD therapies. In some cases higher incidence of ICD therapies could negatively impact quality of patients lives. As predictive factors for higher incidence of appropriate therapies are discussed: reduced left ventricular ejection fraction, body mass index, chronic renal failure and frequent hospitalization for acute decompensation of chronic heart failure. As predictive factors for higher incidence of inappropriate therapies are discussed supraventricular tachycardia in patients history and single-chamber implantable cardioverter-defibrillator. The article summarizes indication criteria, incidence, predictive factors and treatment of appropriate and inappropriate therapies.

Key words: appropriate therapy, implantable cardioverter-defibrillator, inappropriate therapy, sudden cardiac death.

Úvod, definice

Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) je v klinické praxi užíván již přes 30 let jako účinná prevence náhlé srdeční smrti, přičemž prodlužuje očekávanou délku života u pacientů, u nichž je vyšší riziko náhlé srdeční smrti (1). Implantace ICD je obdobná jako implantace kardiostimulátoru, avšak hmotnost a velikost ICD je větší. Skládá se z vlastního přístroje a elektrod zaváděných žilním přístupem do srdečních oddílů. ICD může být buď jednodutinový (Obr. 1 a 2), což znamená,

že má jednu elektrodu v pravé komoře. Další možností je dvoudutinový systém, kdy jsou na přístroj napojeny dvě elektrody, z nichž jedna je zavedena do pravé síně a druhá do pravé komory. Poslední možností je kombinace ICD s CRT (cardiac resynchronization therapy – srdeční resynchronizační terapie), kdy je třetí elektroda zavedena do oblasti koronárního sinu. Tato možnost je vhodná u pacientů s významnou dyssynchronií a potřebou nefarmakologické terapie chronického srdečního selhání (CHSS) pomocí biventrikulární stimulace. Přístroj se

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Milan Sepší, Ph.D., sepsi.milan@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU, FN Brno

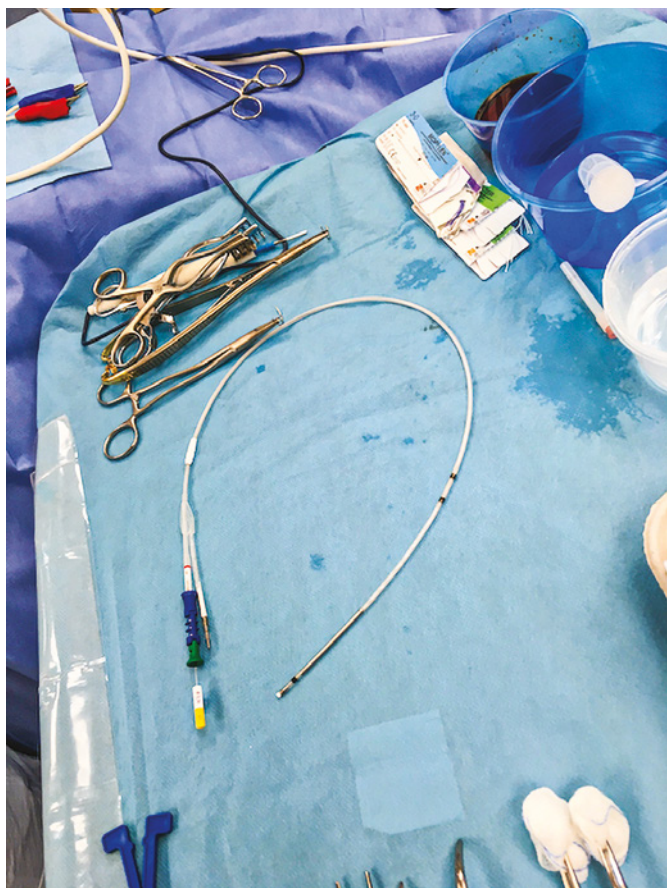
Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): 426–432

Článek přijat redakcí: 12. 8. 2021

Článek přijat po recenzích: 12. 10. 2021

Obr. 1. Defibrilační komorová elektroda k jednodutinovému ICD, schopná snímání signálu i z pravé síně díky ringu v proximální části elektrody



Obr. 2. Zavádění komorové elektrody cestou v. subclavia



implantuje do kapsy subkutánně, nebo submuskulárně (do kapsy uvnitř m. pectoralis major). Mezi komplikace implantace řadíme chirurgické (pneumothorax, hemothorax), infekční (infekce kapsy, bakteriální endokarditida), technické (dislokace elektrody, neadekvátní sensing, infrakce elektrody), trombózu žíly a mnohé další. Dle dostupných studií z posledních let ICD významně snižuje riziko náhlé srdeční smrti ve srovnání se standardní antiarytmickou léčbou (1–5).

U pacientů s problematickým cévním přístupem je možno zvážit implantaci subkutánního ICD, který však není vhodný pro pacienty s potřebou stimulace pro bradykardie. U subkutánního ICD není možná ani funkce antitachykardické stimulace (ATP). Další alternativou u pacientů s vyšším rizikem náhlé srdeční smrti je tzv. nositelný kardioverter-defibrilátor, fungující jako externí defibrilátor s elektrodami, které jsou připojeny k vestě. Tento je možno použít u pacientů s redukovanou systolickou funkcí levé komory (LK) než dojde k její úpravě (např. po infarktu myokardu) (3).

Indikace k implantaci ICD

Indikaci k implantaci ICD dělíme na primární a sekundární. Primárně preventivní implantace je doporučena u pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním (CHSS) s redukovanou ejekční frakcí levé komory (EF LK pod 35 %) při optimální farmakoterapii. U pacientů s CHSS ischemické etiologie je implantace indikována, pokud více než 6 týdnů po proběhlém infarktu myokardu nedojde k dostatečnému zlepšení nebo úpravě systolické funkce LK. Indikace k implantaci ICD je taktéž u pacientů s CHSS neischemické etiologie, z nichž je nejčastější dilatační kardiomyopatie (1, 3). Primárně preventivní implantace je dále doporučena u hypertrofické obstrukční kardiomyopatie, arytmogenní kardiomyopatie pravé komory a u hereditárních arytmiických syndromů (long QT, Brugada, katecholaminergní polymorfni komorová tachykardie) na základě rizikové stratifikace u jednotlivých diagnóz (3).

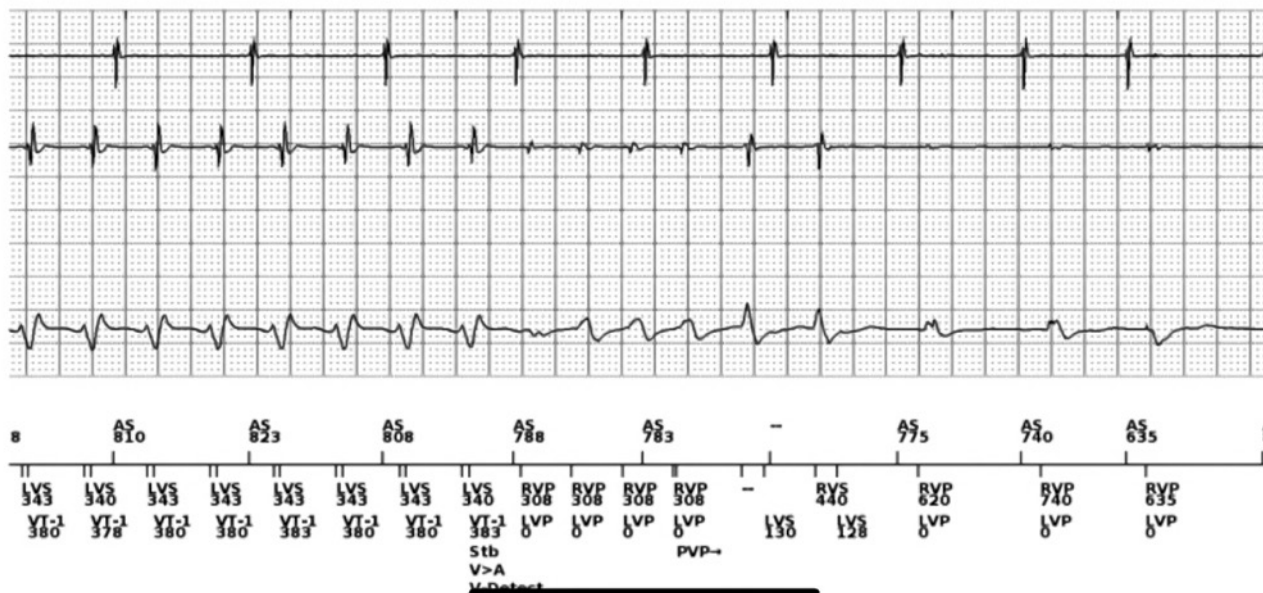
Sekundárně preventivní implantace je doporučena u pacientů s dokumentovanou fibrilací komor či hemodynamicky netolerovanou komorovou tachykardií, pokud její příčina není odstranitelná, mají optimální farmakoterapii a epizoda nevznikla do 48 h od akutního infarktu myokardu (3, 6). Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti by implantace ICD sekundárně preventivně měla být zvážena u pacientů s opakovanou setrvalou komorovou tachykardií (při normální EF LK, optimální farmakoterapii) (3). Implantace ICD by měla být také provedena u pacientů s recidivujícími synkopami na podkladě komorových tachykardií (KT) a u pacientů se synkopou s elektrofyziologicky vyvolatelnou hemodynamicky netolerovanou KT. U pacientů s CHSS, dle EKG s obrazem blokády levého Tawarova raménka a QRS širším než 120 ms, je možno zvážit kombinaci ICD se srdeční resynchronizační léčbou (ICD-CRT) (1, 3). Dle studie MADIT-CRT, která porovnávala pacienty s ICD a pacienty s ICD-CRT, byla prokázána významná redukce mortality u pacientů s ICD-CRT oproti pacientům s běžným ICD (7).

Adekvátní a neadekvátní ICD terapie

U pacientů s implantovaným ICD se vyskytují dva typy terapií: adekvátní a neadekvátní. Incidence adekvátních terapií se v literatuře uvádí mezi 13–22 % u pacientů v primární prevenci a 31–58 %

Tab. 1. Souhrn citovaných studií hodnotících výskyt adekvátních a neadekvátních terapií u pacientů s ICD

autor	počet pacientů	indikace	% adekvátních terapií	% neadekvátních terapií
Weeke et al. (5)	1609	primární prevence	13,5	2,6
Providencia et al. (10)	5539	primární prevence	22	6,7
Ruwald et al. (8)	1873	primární prevence	15	
	2461	sekundární prevence	31	
Greenlee et al. (9)	2540	primární prevence	20	11
Boulé et al. (6)	239	sekundární prevence	58	17,5

Obr. 3. Komorová tachykardie (VT) přerušená ATP – adekvátní terapie u pacienta s ICD-CRT

Popis: 1. řádek: signál z pravé síně, 2. řádek: signál z pravé komory, ve spodní části markrovací kanál ICD (LVS – left ventricular sensing, VT-1: tachykardie spadá do zóny VT-1), zachyceno 8 komplexů VT, následně aktivace ATP (LVP a RVP – left ventricular, resp. right ventricular pacing) v detekční zóně VT-1, přerušeni maligní arytmie a následuje biventrikulární stimulace. V síňovém kanálu běží sinusový rytmus (AS-atrial sensing).

u pacientů v sekundární prevenci. Incidence neadekvátních terapií je 2–17 % v obou skupinách v souvislosti s délkou sledování (5, 6, 8, 9). Data z francouzského registru, který zahrnoval 5539 pacientů s implantovaným ICD z primární prevence, vykazují výskyt adekvátních terapií u 22,3 % pacientů, zatímco neadekvátních terapií u 6,7 % (Tab. 1) (10).

Jako **adekvátní** ICD terapii rozumíme terapii, která má být podána. Sem řadíme antitachykardickou stimulaci (ATP) a terapii výbojem při výskytu fibrilace komor (VF) či komorové tachykardie (VT). Antitachykardická stimulace je snaha přístroje zastavit maligní arytmii pomocí overdrive stimulace a uplatňuje se zejména u pravidelných maligních arytmií (Obr. 3). ATP nemusí být pacientem nijak vnímána, je nebolestivá, a proto je v poslední době tendence k použití i u vyšších frekvencí během nabíjení k redukci bolestivých výbojů. V terapii výbojem rozlišujeme CV (kardioverze) a CD (defibrilace). K CV výboji dochází při maligní arytmii v detekční zóně pro VT, k CD výboji dochází v detekční zóně pro VF a má energii maximálně 40 J. Podle nastavení přístroje a parametrů epizody VT se většinou přístroj nejprve pokusí zastavit maligní arytmii antitachykardickou stimulací (ATP), pokud maligní arytmie trvá, je podán výboj (Obr. 4). Při maligní arytmii s vyšší frekvencí (> 240/min) je podán většinou přímo výboj. Více než 90 % všech epizod komorových tachykardií je ukončeno ATP (4). Největší pravděpodobnost výskytu adekvátních terapií je obvykle v prvních měsících a letech po implantaci (6, 11). Adekvátní terapie jsou častější

u pacientů indikovaných ze sekundární prevence. U těchto pacientů byla implantace ICD následována významnou redukcí mortality (6).

Neadekvátní terapie je taková terapie, která by neměla být podána. Neadekvátní terapie zhoršují celkovou kvalitu života, prognózu těchto pacientů a jsou příčinou vyšších nákladů na péči o pacienty (12). K jejich vzniku dochází v případech, že přístroj chybně detekuje arytmii a spustí ATP či udělí výboj. Neadekvátní ATP nebývá pacientem nijak vnímána, markerem signifikantně horší kvality života je obdržení ICD výboje při hemodynamicky tolerované tachyarytmii. Příčin vzniku neadekvátních terapií je celá řada. Mezi nejčastější příčiny řadíme supraventrikulární tachykardie (nejčastěji fibrilaci síní, flutter síní, jiné supraventrikulární tachykardie SVT) (Obr. 5). Další příčinou je elektromagnetická interference, infrakce elektrody, oversensing T vlny, jiné artefakty (5, 13, 14). Ve výskytu neadekvátních terapií není obvykle signifikantní rozdíl mezi pacienty s implantací z primární a sekundární prevence (4). Všechny arytmie s udělenou terapií jsou uloženy v paměti ICD přístroje ve formě intrakardiálního EKG a rozhodovacího postupu, takže je lze zpětně podrobit analýze.

Prediktivní faktory výskytu adekvátních a neadekvátních terapií

Ačkoli se výskyt jednotlivých rizikových faktorů v jednotlivých studiích liší (11) a v některých studiích nebyl význam komorbidit ve

Obr. 4. Adekvátní terapie komorové tachykardie (VT) výbojem

Popis: 1. řádek: pravidelná síňová aktivita, 2. řádek: komorová tachykardie, řešená výbojem (41 J) jako adekvátní terapie, následuje stimulace (AP: atrial pacing, RVP a LVP: right ventricular pacing, resp. left ventricular pacing).

výskytu adekvátních terapií signifikantní (8), většina autorů rizikové faktory identifikuje. Ahmed et al. zaznamenali u pacientů z primární prevence vyšší výskyt adekvátních terapií u pacientů s vyšším body mass indexem (nad 28 kg/m³) a metabolickým syndromem a u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Dalším faktorem, který signifikantně zvyšoval výskyt adekvátních terapií, byla snížená ejekční frakce levé komory (EF LK pod 20 %). Tito pacienti mohou být více riziková stran vzniku maligních arytmií pro pokročilou remodelaci myokardu, a tudíž i riziko výskytu adekvátních terapií je vyšší (15). Podle Weeke et al. byla redukovaná EF LK taktéž prediktorem vyššího rizika adekvátní i neadekvátní terapie (5). Odlišné výsledky uvádí Boulé et al., kde u pacientů v sekundární prevenci nebyl nárůst adekvátních terapií v závislosti na EF LK (6). Mezi další rizikové faktory vyššího výskytu ICD terapií řadíme i vyšší věk a mužské pohlaví. Benefit z implantace ICD se tak u mužů zdá vyšší (9, 11). Ve studii Wu et al. bylo vyšší riziko výskytu adekvátní ICD terapie u pacientů opakovaně hospitalizovaných pro akutní dekompenzace chronického srdečního selhání. Podkladem toho může být zřejmě pokročilejší proarytmogenní mechanická a elektrická remodelace myokardu u těchto pacientů. Naopak redukce výskytu adekvátních terapií nastala u pacientů po zlepšení systolické funkce levé komory po současném zavedení srdeční resynchronizační terapie (ICD-CRT) (16). Při rozboru pacientů implantovaných ze sekundární prevence byl vyšší výskyt recidiv arytmií u pacientů, u nichž byla primární arytmií setrvalá komorová tachykardie (6). Z jiných komorbidit byl zaznamenán signifikantně vyšší počet adekvátních terapií u pacientů s fibrilací síní v anamnéze (8–9).

V neposlední řadě závisí výskyt terapií na naprogramování přístroje. V nastavení přístroje je podstatné nastavení detekčních zón, délky detekčního intervalu, SVT diskriminační algoritmy a nastavení ATP. Tyto parametry jsou odlišné u jednotlivých pacientů a závislé jak na anamnéze pacienta, tak i například na typu přístroje. Delší detekční intervaly snižují riziko terapie pro nesetřvalé KT a dochází ke snížení vý-

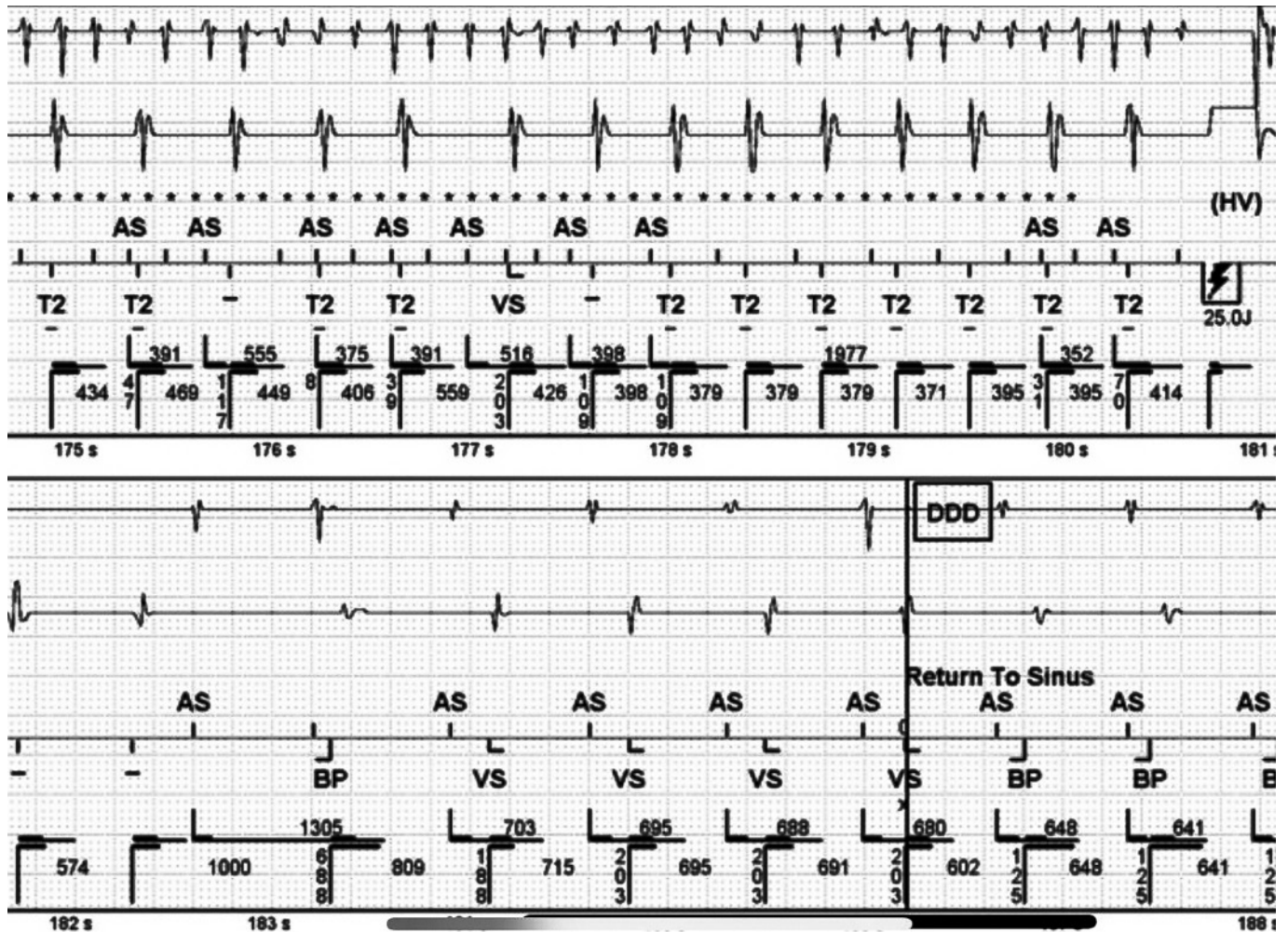
skytu adekvátních i neadekvátních terapií. SVT diskriminační algoritmy (Obr. 6) pracují většinou na principu analýz:

- náhlého začátku arytmiie s velkou pravděpodobností vylučující sinusovou tachykardii,
- kritéria stability (odliší supraventrikulární tachykardie s nepravidelným atrio-ventrikulárním převodem),
- srovnání rytmu v pravé síni a v komorách (u vícedutinových přístrojů),
- morfologie rytmu (srovnání vzoru intrakardiálního EKG při základním sinusovém rytmu se vzorem při běžící arytmií, u vícedutinových i morfologické srovnání intrakardiálního EKG v síni a komoře) (9, 17–19).

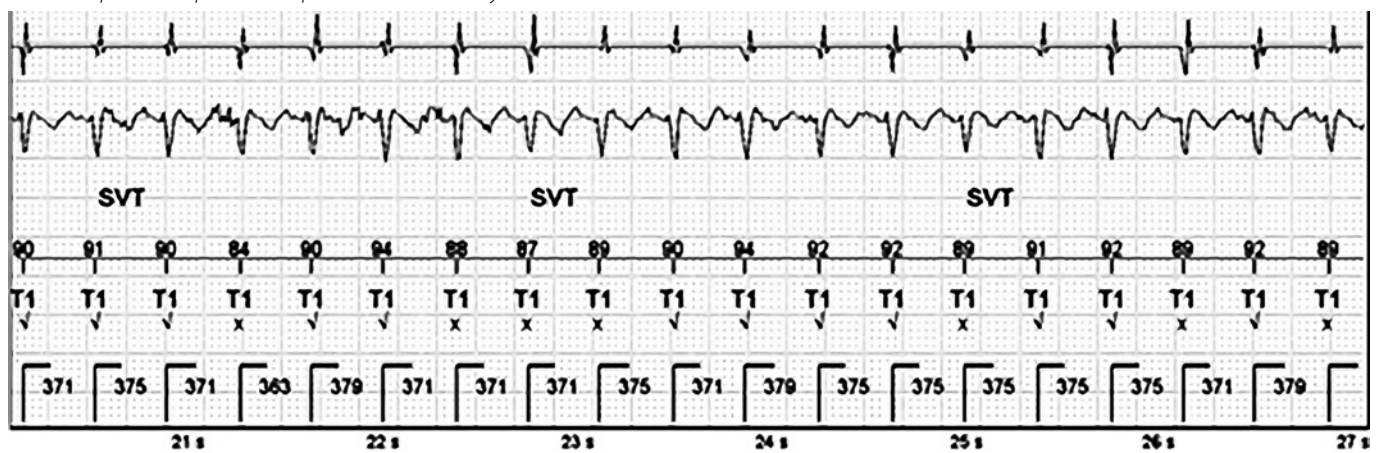
Dle Greenlee et al. byl u pacientů s implantovaným ICD-CRT výrazný rozdíl v množství adekvátních terapií vzhledem k pozici elektrod (vyšší u pravokomorové elektrody uložené apikálně ve srovnání s non-apikální pozicí, v pozicích ostatních elektrod nebyl signifikantní rozdíl) (9). Podle výsledků studie MADIT-RIT nejsou rozdíly ve výskytu adekvátních i neadekvátních terapií mezi pacienty s ischemickou kardiomyopatií a neischemickou kardiomyopatií (19).

Výskyt jednotlivých rizikových faktorů se v jednotlivých studiích liší a mnohdy jsou i protikladné (11). V některých studiích nebyl význam komorbidit ve výskytu adekvátních terapií signifikantní (8).

Vyšší riziko vzniku neadekvátní terapie mají pacienti se supraventrikulárními arytmiemi v anamnéze (u fibrilací síní až 2× vyšší). U ICD-CRT je nižší riziko vzniku neadekvátní terapie než u běžného ICD (9, 20). Při srovnání výskytu neadekvátních terapií u pacientů s jednodutinovým a dvoudutinovým ICD se předpokládalo, že dvoudutinové ICD bude mít nižší riziko vzniku pro lepší diskriminaci supraventrikulární arytmiie, což se však v některých studiích jednoznačně nepodařilo prokázat (21, 22). Jiné studie (DECREASE, Burger et al.) naopak benefit dvoudutinového přístroje oproti jednodutinovému potvrdily (17, 19, 20).

Obr. 5. Neadekvátní terapie výbojem při fibrilaci síní s tachykardií

Popis: 1. řádek: nepravidelná rychlá síňová aktivita při fibrilaci síní, 2. řádek: nepravidelná rychlá komorová aktivita (nepravidelný RR interval). V závěru horního intrakardiálního EKG záznamu vidíme výboj 25 J generovaný nesprávně při fibrilaci síní s tachykardií, následuje kardioverze v sinusový rytmus na spodním EKG záznamu.

Obr. 6. Správně rozpoznaná supraventrikulární tachykardie

Popis: pravidelná komorová aktivita, stabilní RR interval 364–379 ms. Pod označením T1 morfologický diskriminační algoritmus (QRS komplexy tachykardie odpovídají z 87–94% vzorku normálního rytmu). Závěr: Sinusová tachykardie.

Prevence a řešení adekvátních a neadekvátních terapií

Adekvátní terapie jsou hlavním cílem implantace ICD, nicméně pokud jsou příliš časté, tak výrazně ovlivňují kvalitu života pacienta, morbiditu i mortalitu, a proto by se mělo uvažovat o dalších postupech (12). Na prvním místě by měla být možnost reprogramace ICD, která se uplatňuje v redukci zejména neadekvátních terapií (23). Další volbou je nastavení antiarytmické terapie (betablokátory, sotalol, amiodaron), což je jisté s výhodou u pacientů, kteří trpí i neadekvátními terapiemi ze supraventrikulárních tachykardií. Sotalol je indikován u pacientů se zachovalou systolickou funkcí a ukázal se jako účinný u těchto pacientů, avšak jeho účinnost je nižší než u amiodaronu. V jeho prospěch mluví méně nežádoucích účinků z léčby ve srovnání s amiodaronem (12, 24). Další možností je radiofrekvenční ablace arytmogenního substrátu. Dle studie VANISH, která zkoumala význam ablace u pacientů s ischemickou kardiomyopatií a implantovaným ICD a studie VTACH, vede ablace k významné redukci výskytu arytmiických bouří a adekvátních terapií u pacientů s ICD (12, 24, 25).

U pacientů s ischemickou chorobou srdeční a rekurentními komorovými tachykardiemi by měla být dále zvážena rekonarografie, eventuálně revaskularizace myokardu (3, 12).

Jednou z obávaných komplikací je arytmiická bouře, která je definována jako 3 a více epizod setrvalé komorové arytmie, nebo ICD výbojů během 24 hodin (6, 12). V případě arytmiické bouře u pacienta s implantovaným ICD je vhodné dočasně vypnout terapeutické funkce přístroje (magnet), identifikovat příčinu a podle možností ji odstranit. V terapii arytmiické bouře je dále podstatné, zda jsou tyto výboje adekvátní, či neadekvátní (23). Takový pacient by měl být hospitalizován, monitorován, měla by být korigována iontová dysbalance, dále korekce jiných odstranitelných faktorů a zahájení, popřípadě akcentace antiarytmické léčby (betablokátory, sotalol, amiodaron) (23, 25). Další možností je overdrive stimulace (stimulace o vyšší frekvenci). Metodou volby je dle evropských doporučení i urgentní katetrizační ablace, která je účinnější u pacientů s VT z jizvy po infarktu myokardu než u neischemických kardiomyopatií (3). Dále se v terapii uplatňují výše uvedené postupy,

kteří by měly být uplatňovány na pracovištích, které mají s těmito pacienty zkušenosti.

U neadekvátních terapií nás nejprve zajímá etiologie. Jak již bylo výše zmíněno, nejčastější příčinou je fibrilace síní s rychlou komorovou odpovědí. U těchto pacientů se prokázal benefit optimalizace SVT diskriminujících algoritmů v nastavení přístroje. Studie MADIT-RIT a DECREASE se zabývaly redukcí neadekvátních terapií pomocí reprogramace detekčních zón VT s nastavením vyšších detekčních zón, se statisticky významnou redukcí neadekvátních terapií u pacientů a zároveň bez nárůstu mortality či synkop; celková mortalita byla naopak redukována (17, 19). Další možností v prevenci neadekvátních výbojů je neselektivní ablace AV (atrioventrikulárního) uzlu u neovlivnitelných supraventrikulárních arytmií (fibrilace síní, flutter síní, jiné SVT), které nelze řešit antiarytmickou terapií ani selektivní radiofrekvenční ablací. Ablací AV uzlu je dosaženo úplné AV blokády s následnou nutností trvalé kardiostimulace.

V prevenci neadekvátních terapií musí být pacienti poučeni o možnosti elektromagnetické interference a neadekvátních terapií v blízkosti vysokovoltážních zařízení. Důležité je i poučení pacientů o riziku poškození elektrod při mechanickém poranění. Při podezření na neadekvátní terapii, poškození nebo poruchu funkce elektrody by měl pacient neprodleně navštívit svého ambulantního arytmologa.

Závěr

Pacient s implantabilním kardioverterem-defibrilátorem (ICD) v ordinaci internisty není v dnešní době žádnou vzácností. Vzhledem k jednoznačnému přínosu pro pacienty v rámci primární i sekundární prevence a pokroku v diagnostice a terapii kardiologických pacientů bude množství těchto pacientů dále přibývat. V některých případech je u pacientů s implantovaným ICD možné detekovat faktory zvyšující pravděpodobnost adekvátních i neadekvátních terapií. Vyšší četnost ICD terapií může negativně ovlivnit kvalitu života pacientů, a proto analýza rizikových faktorů může vést k optimalizaci léčebného procesu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

LITERATURA

- Kozák M. [Therapy with implantable cardioverter-defibrillators (ICD) in the early of third millenium]. *Vnitř Lék* 2010; 56(8): 860–864.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an Implantable Cardioverter–Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005; 352(3): 225–237. doi:10.1056/NEJMoa043399
- Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36(41): 2793–2867. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
- Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K et al. Appropriate and Inappropriate Ventricular Therapies, Quality of Life, and Mortality Among Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients: Results From the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial. *Circulation* 2005; 111(22): 2898–2905. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526673
- Weeke P, Johansen JB, Jorgensen OD et al. Mortality and appropriate and inappropriate therapy in patients with ischaemic heart disease and implanted cardioverter-defibrillators for primary prevention: data from the Danish ICD Register. *Europace* 2013; 15(8): 1150–1157. doi:10.1093/europace/eut017
- Boulé S, Sévichon M, Guédon-Moreau L et al. Long-term outcome of implantable cardioverter-defibrillator implantation in secondary prevention of sudden cardiac death. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109(10): 517–526. doi:10.1016/j.acvd.2016.02.008
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *N Engl J Med* 2009; 361(14): 1329–1338. doi:10.1056/NEJMoa0906431
- Ruwalid AC, Vinther M, Gislason GH et al. The impact of co-morbidity burden on appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy and all-cause mortality: insight from Danish nationwide clinical registers: ICD implantation and co-morbidities. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(3): 377–386. doi:10.1002/ejhf.685
- Greenlee RT, Go AS, Peterson PN et al. Device Therapies Among Patients Receiving Primary Prevention Implantable Cardioverter–Defibrillators in the Cardiovascular Research Network. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(7). doi:10.1161/JAHA.117.008292
- Providência R, Marijon E, Lambiase PD et al. Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) Therapy in Women—Data From a Multicenter French Registry. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(2). doi:10.1161/JAHA.115.002756
- Schaer B, Kühne M, Reichlin T, Osswald S, Sticherling C. Incidence of and predictors for appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with a secondary preventive implantable cardioverter-defibrillator indication. *Europace* 2016; 18(2): 227–231. doi:10.1093/europace/euv188

12. Sapp JL, Wells GA, Parkash R et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *N Engl J Med* 2016; 375(2): 111–121. doi:10.1056/NEJMoa1513614
13. Sweeney MO, Wathen MS, Volosin K et al. Appropriate and Inappropriate Ventricular Therapies, Quality of Life, and Mortality Among Primary and Secondary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillator Patients: Results From the Pacing Fast VT Reduces Shock Therapies (PainFREE Rx II) Trial. *Circulation* 2005; 111(22): 2898–2905. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526673
14. Tompkins CM, Mcnitt S, Polonsky B et al. Sex Differences in Inappropriate ICD Device Therapies: MADIT-II and MADIT-CRT: Sex Differences in Inappropriate ICD Device Therapies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28(1): 94–102. doi:10.1111/jce.13102
15. Ahmed I, Nelson WB, House CM, Zhu DW. Predictors of appropriate therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention of sudden cardiac death. *Heart Int* 2010; 5(1): e4. doi:10.4081/hi.2010.e4
16. Wu KC, Wongvibulsin S, Tao S et al. Baseline and Dynamic Risk Predictors of Appropriate Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(20). doi:10.1161/JAHA.120.017002
17. Moss AJ, Schuger C, Beck CA et al. Reduction in Inappropriate Therapy and Mortality through ICD Programming. *N Engl J Med* 2012; 367(24): 2275–2283. doi:10.1056/NEJMoa1211107
18. Biffi M. ICD programming. *Indian Heart J* 2014; 66: S88–S100. doi:10.1016/j.ihj.2013. 11. 007
19. Schwab JO, Bonnemier H, Kleemann T et al. Reduction of inappropriate ICD therapies in patients with primary prevention of sudden cardiac death: DECREASE study. *Clin Res Cardiol* 2015; 104(12):1021–1032. doi:10.1007/s00392-015-0870-z
20. Burger AL, Schmidinger H, Ristl R, Pezawas T. Appropriate and inappropriate therapy in patients with single- or multi-chamber implantable cardioverter-defibrillators. *Hellenic J Cardiol*. Published online April 2020:S1109966620300609. doi:10.1016/j.hjc.2020. 03. 001
21. Hu Z-Y, Zhang J, Xu Z-T et al. Efficiencies and Complications of Dual Chamber versus Single Chamber Implantable Cardioverter Defibrillators in Secondary Sudden Cardiac Death Prevention: A Meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016; 25(2):148–154. doi:10.1016/j.hlc.2015. 07. 008
22. Kronborg MB, Johansen JB, Haarbo J et al. Association between implantable cardioverter-defibrillator therapy and different lead positions in patients with cardiac resynchronization therapy. *EP Eur* 2018; 20(9): e133–e139. doi:10.1093/europace/eux296
23. Zarse M, Bogossian H, Lemke B. Elektrischer Sturm bei ICD-Patienten: Prävention und Behandlung. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2014; 25(2): 66–72. doi:10.1007/s00399-014-0307-9
24. Parkash R, Nault I, Rivard L et al. Effect of Baseline Antiarrhythmic Drug on Outcomes With Ablation in Ischemic Ventricular Tachycardia: A VANISH Substudy (Ventricular Tachycardia Ablation Versus Escalated Antiarrhythmic Drug Therapy in Ischemic Heart Disease). *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018; 11(1). doi:10.1161/CIRCEP.117.005663
25. Kuck K-H, Schaumann A, Eckardt L et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2010; 375(9708): 31–40. doi:10.1016/S0140-6736(09)61755-4

KNIŽNÍ NOVINKY



Imunodeficiencie – 3., přepracované a doplněné vydání

Bartůňková Jiřina, Šedivá Anna a kolektiv

Poruchy imunity – ať již vrozené, nebo získané – patří mezi medicínsky, společensky a ekonomicky velmi závažnou problematiku. Stoupající trend výskytu těchto stavů vede k tomu, že prakticky každý lékař jakékoliv specializace se s těmito pacienty setkává. Jako imunodeficiencie v klinice stále označujeme stavy, které vedou především k poruše jedné ze základních funkcí imunity, a to obranyschopnosti proti mikroorganismům.

Kniha poskytuje všeobecný přehled o mechanismech imunity, základních jednotkách vrozených imunodeficiencí a stavech, které nejčastěji vedou k sekundárním imunodeficiencím. Knihu ocení zejména internisti, pediatři a praktičtí lékaři pro děti i dospělé.

240 stran, 499 Kč, ISBN: 978-80-271-1273-9, vydáno 2021



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 problematiku 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 schémata, 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

První bezkontrastní PCI vedená intrakoronárním ultrazvukem v České republice

Marek Sůva^{1,2}, Roman Štípal^{1,2}, Martin Poloczek^{1,2}, Jan Kaňovský^{1,2}, Otakar Boček¹, Petr Jeřábek¹, Martin Hudec^{1,2}, Vojtěch Brázdil^{1,2}, Petr Kala^{1,2}

¹Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Kontrastem indukovaná nefropatie je asociována s horšími klinickými výsledky u pacientů podstupujících koronární intervence. Největší riziko je pak u pacientů s pokročilou chronickou renální insuficiencí. Vzhledem k rostoucí četnosti intervenčních zákroků i u výrazně polymorbidních pacientů je snaha najít moderní přístupy redukcí množství podané kontrastní látky téměř na absolutní minimum. Autoři zde prezentují kazuistiku 68letého pacienta s chronickou renální insuficiencí vyžadující elektivní perkutánní koronární intervenci (PCI) pro nález významné léze na ramus interventricularis anterior. Důraz při této intervenci byl kladen na maximální redukci množství kontrastní látky během PCI, při které bylo využito přesného posouzení koronárního postižení pomocí intrakoronárního ultrazvuku jako alternativy konvenčně vedené intervence („IVUS-zero PCI“). Dle našeho průzkumu literatury se jednalo o první takovou intervenci na území České republiky.

Klíčová slova: PCI s použitím velmi nízkého množství kontrastu, kontrastem indukovaná nefropatie, IVUS-guided PCI, akutní ledvinové poškození, chronická ledvinová insuficience.

First zero contrast PCI guided by intracoronary ultrasound in the Czech Republic

Contrast induced nephropathy is associated with worse clinical outcome in patients undergoing coronary intervention. The most profound risk factor is advanced chronic renal insufficiency. Due to the increasing number of coronary interventions on severally ill patients, there is a need of modern therapeutic approach that could reduce the volume of contrast media to minimum or even zero. Herein, the authors present a case report of a 68-year-old patient with chronic kidney disease, who required elective coronary intervention (PCI) due to a significant lesion of the left anterior descending coronary artery. During this intervention, maximum emphasis was given on reduction of contrast media. To the best of our knowledge, this was the first similar intervention performed in the Czech Republic. Minimum contrast PCI guided by the intracoronary ultrasound, i.e. the IVUS-guided zero-contrast PCI may serve as a potential alternative to standard, angiography-guided PCI.

Key words: ultralow contrast PCI, contrast induced nephropathy, IVUS-guided PCI, acute kidney injury, chronic kidney insufficiency.

Úvod

Podání kontrastní látky může u rizikové populace vyvolat kontrastem indukovanou nefropatii. V některých specifických podtypech populace, například u pacientů akutně hospitalizovaných na lůžku intenzivní péče, může incidence této choroby dosahovat až 16 % (1). Základním preventivním opatřením je hydratace fyziologickým roztokem či jiným roztokem z řady balancovaných roztoků před výkonem a po něm, vysa-

zení nefrotoxických léčiv, jakými jsou diuretika, nefrotoxická antibiotika či metformin, a případně odložení výkonu do období relativní renální stability. Největší redukce incidence kontrastem indukované nefropatie lze však docílit výběrem správné kontrastní látky (nízko-osmolární nebo iso-osmolární) a zvláště pak maximální redukcí množství kontrastní látky. V nedávné době byly publikovány možné přístupy využívající intrakoronární zobrazovací metody namísto kontrastní látky. V této

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Petr Kala, Ph.D., FESC, FSCAI, kala.petr@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika FN a LF MU Brno

Jihlavská 340/20, 625 00 Brno-Bohunice

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): 433–437

Článek přijat redakcí: 29. 8. 2021

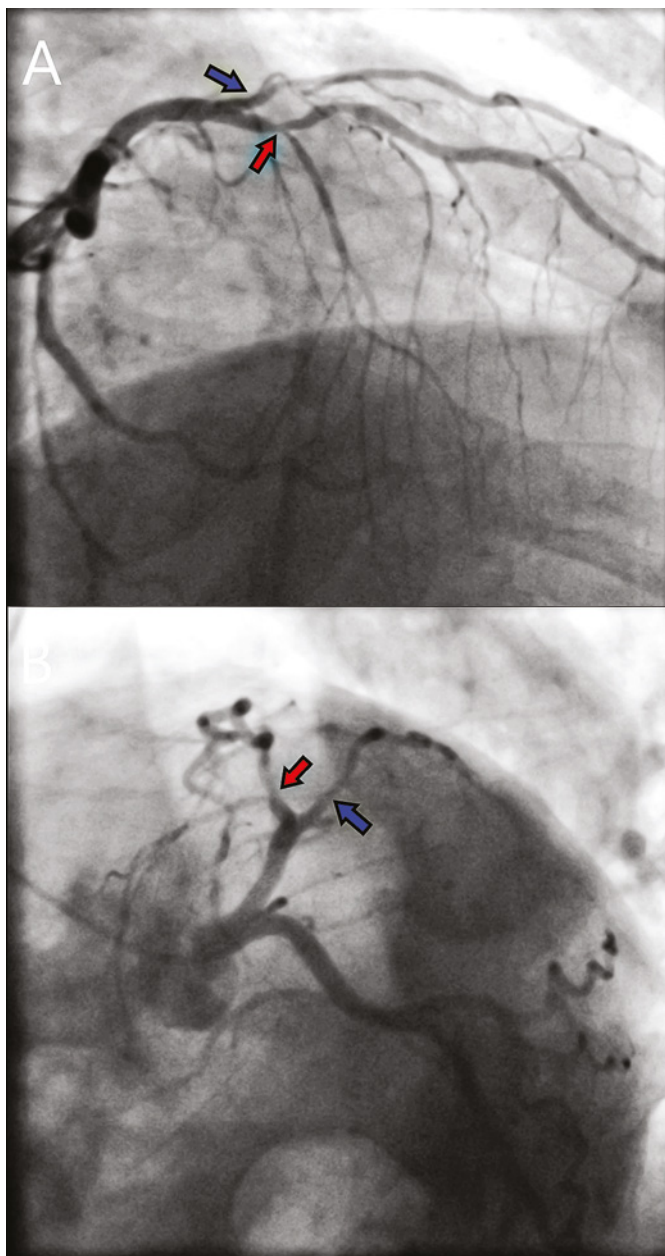
Článek přijat po recenzích: 20. 10. 2021

práci sdílíme naši první zkušenost s metodou PCI (perkutánní koronární intervence) řízené intravaskulárním – intrakoronárním ultrazvukem (IVUS), a to s užitím minimálního množství kontrastní látky.

Popis případu

V naší kazuistice se jednalo o 68letého pacienta s anamnézou diabetes mellitus 2. typu na inzulinovém intenzifikovaném režimu a s terminální renální insuficiencí na podkladě diabetické nefropatie a solitární ledviny v důsledku komplikované urátové lithiázy. Dialyzován je pro terminální renální insuficienci od roku 2015 2x týdně se zbytkovou průměrnou diurézou mezi dny dialýzy 200 ml. Pacient byl odeslán na naši kliniku pro klinické obtíže bolestí na hrudi charakteru anginy pectoris 2. stupně dle kanadské klasifikace trvajících tři měsíce s dobrou reakcí na sublinguální nitráty. Pro tyto obtíže byla dne 27. 9. 2018 prove-

Obr. 1A, 1B. Nativní koronarogram ACS, ukazující angiograficky hraniční tubulární stenózu proximální RIA (červená šipka) a proximální RD (modrá šipka)

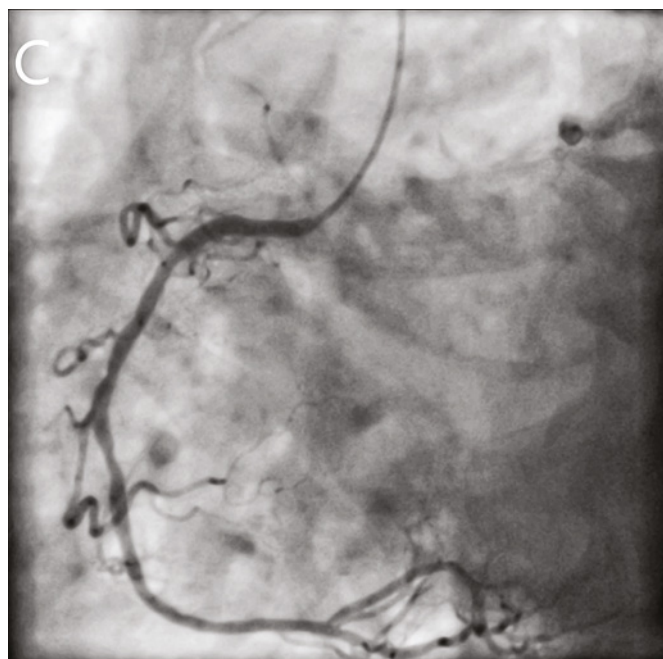


dena invazivní selektivní koronarografie (SKG) s obrazem významného difuzního poškození proximálního a středního segmentu ramus interventricularis anterior (RIA) (Obr. 1A, 1B). Při samotné SKG byl použito 100 ml kontrastní látky. Vzhledem k poškození prognosticky významné tepny a trvající angině pectoris navzdory optimální farmakoterapii byl pacient indikován k provedení elektivní IVUS-guided PCI s užitím minimálního množství kontrastní látky. V České republice se jednalo o první takto provedený výkon, a to dne 11. října 2018. Očekávaným výsledkem byla kompletní revascularizace RIA s ústupem symptomatologie a především zachování reziduálních renálních funkcí (zbytkové diurézy 200 ml/den mezi jednotlivými dialýzami) a stávajícího počtu 2 dialýz týdně. Po předlčení duální protidestičkovou terapií (kyselina acetylsalicylová + clopidogrel) byl pacient s odstupem 2 týdnů od SKG pozván k provedení elektivní PCI.

Vlastní průběh zákroku

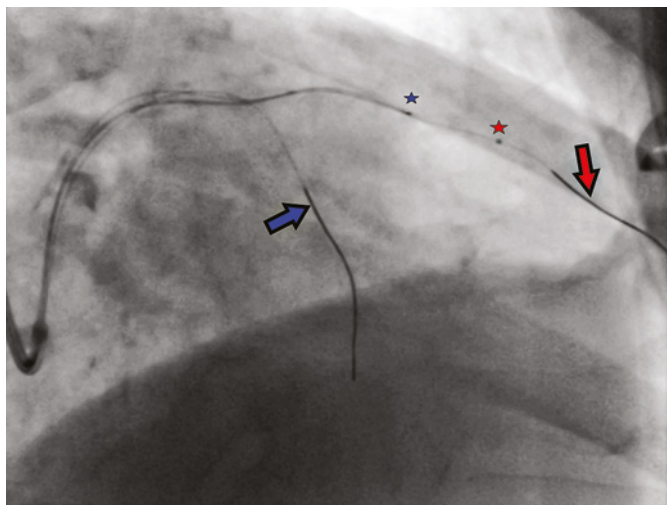
Výkon byl netypicky proveden cestou společné femorální tepny z důvodu nadměrného vinutí a. radialis. Ústí levé koronární tepny bylo selektivně nasondováno 6 French vodičím katétre (guidingem) typu Judkins left 4. Správná poloha guidingu byla ověřena pomocí nástřiku koronární tepny fyziologickým roztokem, který byl provázen změnami ST úseku na EKG. Předcházející koronarografické snímky byly použity jako reference a po celou dobu intervence byly přítomny na obrazovce před intervenčním lékařským týmem. Do povodí RIA byly následně zavedeny dva koronární vodiče – první do periferie RIA a druhý do septální větve (Obr. 2). Vodič v RIA byl využit pro zavedení IVUS katétru Opticross s mechanickou sondou (Boston Scientific corp, NY, USA). Následně byl pořízen obrazový záznam intravaskulárního ultrazvuku při automatickém stahování katétru rychlostí 0,5 mm/s. Pohyb IVUS katétru byl sledován pod kontinuální flurosopií, a to až do guidingu. Distální referenční

Obr. 1C. ACD s neobturující nástěnnou aterosklerózou



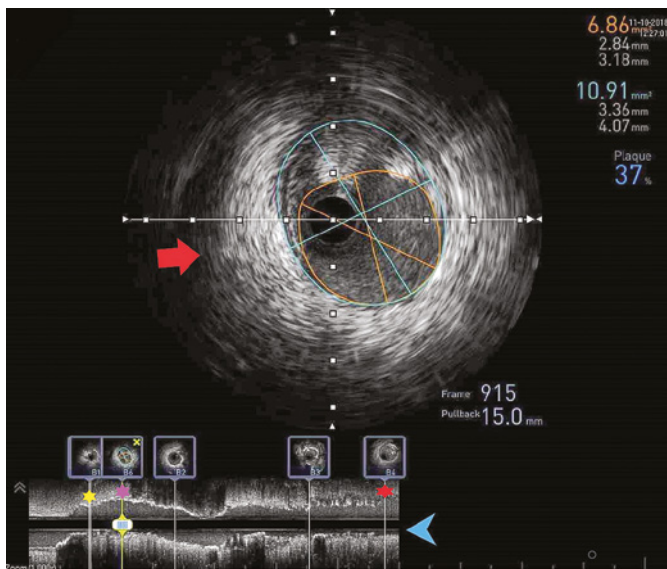
Pozn. ACS – arteria coronaria sinistra, ACD – arteria coronaria dextra, RIA – ramus interventricularis anterior, RD – ramus diagonalis

Obr. 2. IVUS katétre zavedený do RIA (červená šipka), vodič v septální větvi (modrá šipka) slouží jako orientační bod při absenci kontrastní látky. Červená a modrá hvězdička značí distální bod IVUS katétru, resp. IVUS sondu, která je místem začátku IVUS záznamu



Pozn.: IVUS – intrakoronární ultrazvuk; RIA ramus interventricularis anterior

Obr. 3. IVUS záznam umožňující analýzu rozsahu koronárního postižení, referenčního diametru tepny a délky postiženého úseku. Červená šipka značí příčný řez koronární tepnou, modrá šipka značí záznam z řezu podélného. Červenou hvězdou je pak označen nejdálší bod, fialovou místo zájmu zobrazené i na příčném řezu a žlutou oblast proximální



Pozn.: IVUS – intrakoronární ultrazvuk

diametr pro bezpečné umístění koronárního stentu byl změřen na 3 mm, difúzní postižení proximálně zasahovalo až nad odstup silné diagonální větve (RD), jejíž vlastní odstup nebyl postižen. Po tomto zjištění byl zaveden třetí „chránící“ koronární vodič do RD a vodič ze septální větve byl přemístěn do ramus circumflexus (RC) (ilustrační Obr. 3). Po predilataci celého úseku non-kompliantním balonkem (NC) 2,75 × 18 mm až na 18 atmosfér (Obr. 4A, 4B) byl technikou tzv. buddy-wires úspěšně implantován everolimem potažený lékový stent 3,0 × 48 mm (Obr. 4C). Stent byl poté postdilatován NC balonkem 3,0 × 22 mm na 18–20 atmosfér a proximálně od odstupu RD byla provedena proximální optimalizace stentu (POT) NC balonkem 3,5 × 6 mm na 18 atmosfér.

Jediný nástřik 4 ml kontrastní látky na konci výkonu potvrdil optimální výsledek v intervenované tepně zjevný i z IVUS se zachovaným tokem do odstupujících tepen (Obr. 5A, 5B, ilustrační Obr. 6). Pacient byl propuštěn do domácího ošetřování bez nutnosti akutní hemodialýzy či zhoršení renálních funkcí v průběhu dvoudenní hospitalizace. V odstupu několika měsíců proběhla ambulantní kontrola s vymizením symptomatologie anginy pectoris a zachováním reziduální diurézy 200 ml. V průběhu psaní článku pak proběhla telefonická kontrola pacienta a HD centra kam dochází. Zbytková diuréza nyní je maximálně 100 ml se stávající frekvencí hemodialýz 2x týdně. Pacient se stran kardiovaskulárního systému těší dobrému zdraví s tolerancí běžné zátěže. Zhoršení zbytkové diurézy bylo bohužel v rámci těžké virové infekce respiračního traktu, etiologie SARS-CoV-2, pro kterou byl pacient hospitalizován na jednotce intenzivní péče.

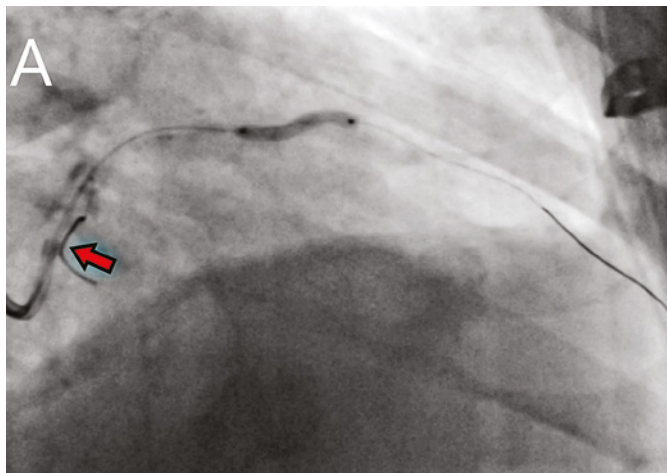
Diskuze a závěr

Kontrastem indukovaná nefropatie (CIN) je aktuálně intenzivně řešenou problematikou. Je tomu tak pro zvýšenou četnost intervenčních zákroků na poli intervenční kardiologie či intervenční radiologie, tak také pro zvýšenou frekvenci užívání kontrastní látky na poli diagnostickém. Dle základní a nejčastěji používané definice vytvořené pracovní skupinou „The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)“ se jedná buď o akutní nárůst hodnoty kreatininu o 26,4 μmol/l v horizontu 48 hodin, nebo elevaci kreatininu nad 1,5–2,0násobek bazální hodnoty, případně pokles diurézy pod hodnotu 0,5 ml/kg/h (2). K vyslovení podezření na kontrastem indukovanou nefropatii pak musejí být tato kritéria splněna do 7 dnů od podání kontrastní látky. Riziko CIN je zvýrazněné zvláště u pacientů s chronickou renální insuficiencí. Jako další rizikové faktory působí především diabetes mellitus, akutní srdeční selhání v čase intervence či výrazná anémie. Po podání kontrastní látky dochází typicky k elevaci kreatininu, jehož maximálních hodnot je dosaženo 4. až 7. den po výkonu. Většina postkontrastních akutních renálních poškození se v rámci několika týdnů spontánně upraví. Nicméně u malého procenta pacientů dochází k přetrvávajícímu renálnímu poškození a rozvoji chronické renální insuficience, v některých případech dokonce k nutnosti zahájení dialyzační léčby (3).

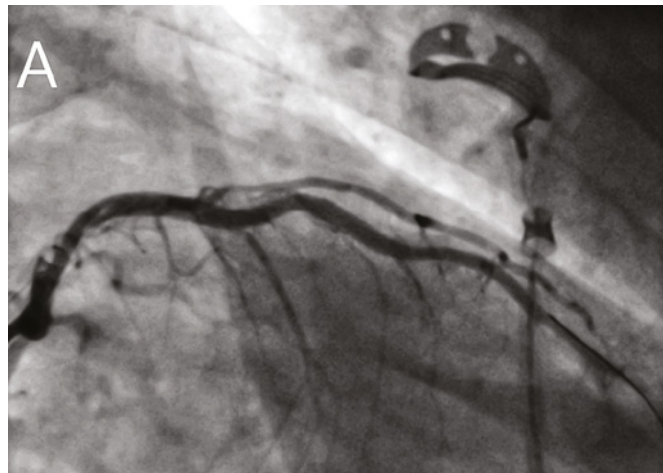
V patofyziologickém procesu CIN figurují alespoň tři významné procesy na úrovni celulárního a makrocelulárního metabolismu. Jedná se o vazokonstrikci v oblasti dřeně ledviny, která způsobí medulární hypoxii. Kontrastní látka zároveň působí přímou toxicitu na renální tubulární buňky, a nakonec dochází k narušení rovnováhy mezi vazodilatačními a vazokonstrikčními působky (4). Posouzení individuálního rizika CIN je velmi obtížné. V zásadě se lze opřít o nejdéle působící stratifikační model rizik od Mehranové et al. (5), který byl také využit ve velkých multicentrických studiích. Jedná se o aditivní skórovací systém sestávající z přítomnosti hypotenze, akutního srdečního selhání, chronické renální insuficience, diabetu, anémie, věku nad 75 let, užití kontrapulzace a množství kontrastní látky.

Jedinou prokázanou farmakologickou prevencí CIN je dle doporučení ESC (European society of cardiology) hydratace izotonickým fyziologickým roztokem (1–1,5 ml/kg/h po dobu 3–12 hodin před

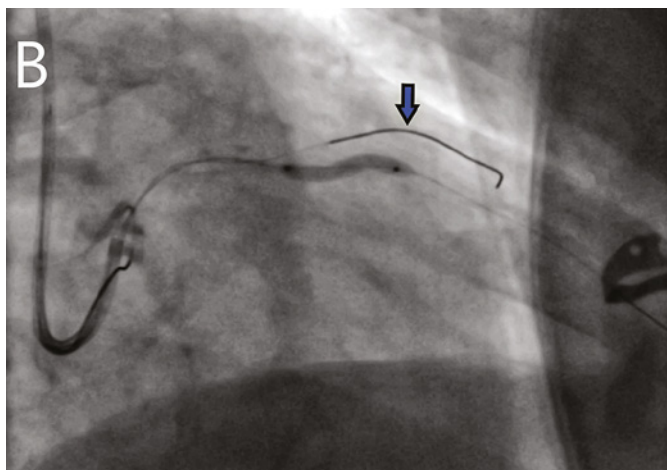
Obr. 4A. Predilatace úseku proximálního RIA NC balonkem se zavedeným vodičem v RC (červená šipka)



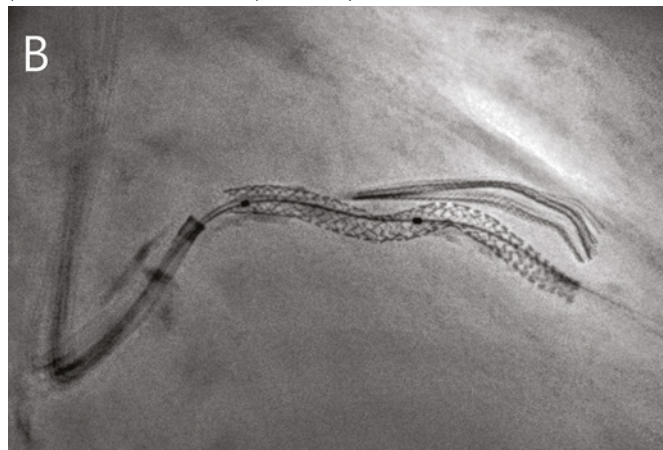
Obr. 5. Finální angiografie RIA po PCI
5A. Angiografie



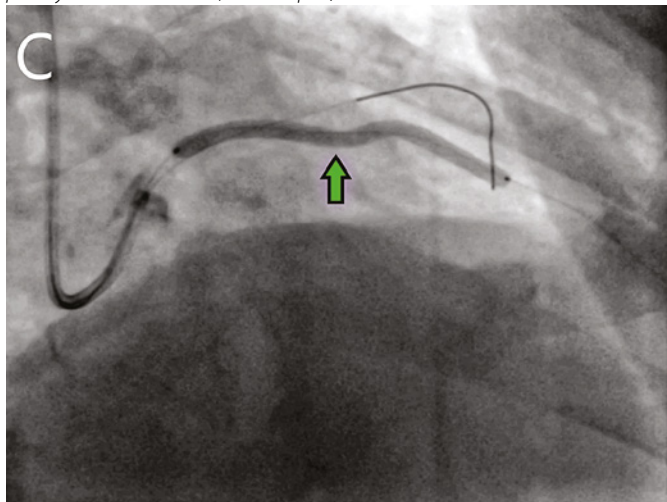
Obr. 4B. Predilatace středního úseku NC balonkem 2,75 × 18 mm



5B. Plná expanze stentu s využitím ClearStent technologie (Siemens Healthcare GmbH, Německo)

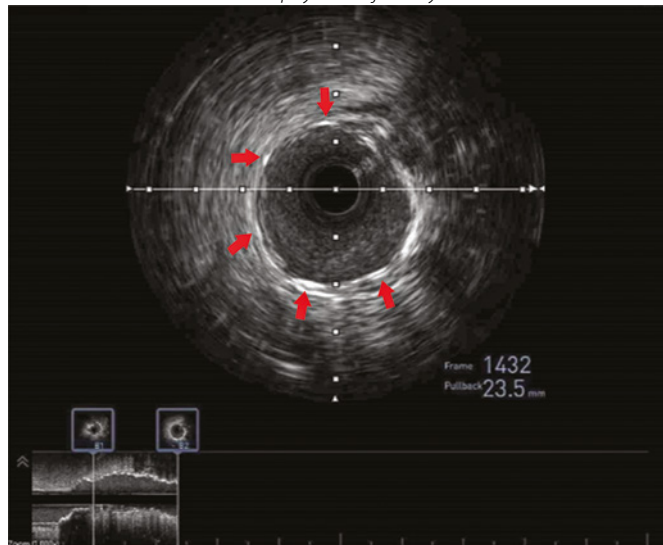


Obr. 4C. Implantace everolimem potaženého lékového stentu 3,0 × 48 mm, patrný vodič v RD větvi (zelená šipka)



Pozn. NC – non compliantní, RIA – ramus interventricularis anterior, RC – ramus circumflexus, RD – ramus diagonalis

Obr. 6. Kontrolní IVUS s vizualizací optimálního uložení, expanze a apozice koronárního stentu. Červené šipky ukazují struty koronárního stentu



Pozn. IVUS – intrakoronární ultrazvuk

výkonem a následně 1–1,5 ml/kg/h po dobu 12–24 hodin po výkonu). Toto dávkovací schéma lze urychlit při ad hoc výkonu na 3 ml/kg/h po dobu 1–3 hodin před výkonem a stejného množství po dobu 4–6 hodin po výkonu. Dávku fyziologického roztoku je však třeba upravit na 0,5 ml/kg/h při HFrEF s EF ≤ 35 % (6, 7). Jistou úpravou dávkování tekutin vyžaduje i přítomnost samotné chronické renální insuficience, zvláště pak v terénu end stage renal disease (ESRD). Dávkovací schéma by pak mělo vzniknout ve spolupráci s nefrology a dialyzačním centrem. Tato doporučení jsou souznačná s aktuálními doporučeními francouzské nefrologické a radiologické společnosti z roku 2021, liší se pouze v tom, že se klaní spíše k rychlejší aplikaci roztoku, případně v aplikaci NaHCO₃ jako alternativa fyziologického roztoku (8).

Paušální podávání acetylcysteinu nelze dle výsledků studie PRESERVE a ACT doporučit, neboť nebyl prokázán klinický benefit ani po tříměsíčním sledování pacientů (9, 10). Profylaktické předléčení rosuvastatinem ve vysoké dávce prokázalo v některých studiích (PRATO-ACS) (11) významné snížení incidence kontrastem indukované nefropatie, naopak ve studii PROMISS (12) tento efekt prokázán nebyl. Není-li tedy jiná indikace pro léčbu statinem, paušálně jejich podání před SKG/PCI nelze doporučit. Preventivní hemodialýza u pacientů podstupujících SKG/PCI je také bez efektu, a to i u pacientů s CHRI ve stadiu G4. Není tedy nutné koordinovat dialýzu a výkon se zatížením kontrastní látkou (13, 8).

LITERATURA

- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care [Internet]*. Srpen 2004; 8(4): R204–R212. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312219>
- Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *British Journal of Radiology*. 2003.
- Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. Ingelfinger JR, editor. *N Engl J Med [Internet]*. 30. květen 2019; 380(22): 2146–2155. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1805256>
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. Říjen 2004; 44(7): 1393–1399. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109704014457>
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal* 2019.
- Victor S, Sankardas MA. Contrast Induced Nephropathy – An update. *e-journal ESC Counc Cardiol Pract Vol13 No4*. 2014.
- de Laforcade L, Bobot M, Bellin M-F, Clément O, Grangé S, Grenier N et al. c. Diagn Interv Imaging [Internet]. Březen 2021; 102(3): 131–139. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211568421000280>
- Berwanger O. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: Main results from the randomized acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial (ACT). *Circulation*. 2011
- Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin S-S et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med*. 2018.
- Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage). *J Am Coll Cardiol*. 2014.
- Jo S-H, Koo B-K, Park J-S, Kang H-J, Cho Y-S, Kim Y-J et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial a randomized controlled study. *Am Heart J [Internet]*. Březen 2008; 155(3): 499.e1–499.e8. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870307010393>
- Kawashima S, Takano H, Iino Y, Takayama M, Takano T. Prophylactic Hemodialysis Does Not Prevent Contrast-Induced Nephropathy After Cardiac Catheterization in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Circ J [Internet]*. 2006; 70(5): 553–558. Dostupné z: http://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/70/5/70_5_553/_article
- Ali ZA, Karimi Galougahi K, Nazif T, Maehara A, Hardy MA, Cohen DJ et al. Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure: a feasibility, safety, and outcome study. *Eur Heart J [Internet]*. 21. říjen 2016; 37(40): 3090–3095. Dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw078>
- Rozenbaum Z, Benchetrit S, Rozenbaum E, Neumark E, Mosseri M, Pereg D. Ultra-Low Contrast Volume for Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Undergoing Coronary Procedures. *Nephron* 2018.

Technika výkonu popsaná v této kazuistice využívá intravaskulární ultrazvuk a minimálního množství kontrastní látky a vychází z předchozí SKG. Koronární vodiče v postranních větvích slouží jako orientační body při implantaci stentu a nezbytnou podmínkou těchto výkonů je vysoká erudice katetrizačního týmu. Výhodou tohoto přístupu je možnost nabídnout bezpečnou intervenci koronárních stenóz i subpopulaci pacientů trpících těžkou renální insuficiencí, případně i pacientům alergickým na kontrastní látku. Na poli intervenční kardiologie bylo v posledních letech publikováno několik studií, které se touto problematikou zabývají. Jedná se buď o využití OCT (optical coherence tomography), IVUS (intravascular ultrasound), případně měření FFR/iFR (Fractional flow reserve/Instantaneous wave-free ratio) (14). V poslední době jsou první publikované zkušenosti s těmito technikami i u pacientů akutních, u kterých není možná odpovídající hydratační příprava (15).

K ozřejmění dlouhodobé bezpečnosti a cenové efektivity budou třeba velké multicentrické studie, nicméně již nyní je zřejmé, že se jedná o důležitou oblast intervenční kardiologie zasahující a vyžadující spolupráci dalších oborů. V současnosti jsou kandidáty této terapie především pacienti s pokročilou renální insuficiencí, a to včetně pacientů s reziduální diurézou v chronickém dialyzačním programu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 7

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 Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLEN, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

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



EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

Zkrácená informace o přípravku EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg:

Stožení: 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 atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindopilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, 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^{**}), současně užívání s anti-virovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatické angioneurotické edém, současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce^{**}), současně 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 funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění^{**}). **Upozornění:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu u 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 zvýšené aminotransferázy, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormálnízují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatické hypertenze (volnou dlepece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým středním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenze 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/hypertrofičká kardiomyopatie:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku Euvascor po nedávnou prodělanou transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérové kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. **U pacientů na hemodialýze:** U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zváženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčba sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindopilem 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 gliptiny^{***}. **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 blanokřídých), reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytopenie/anémie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černochů 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 pacientů s renální insuficiencí, zhoršené renální funkce, věku > 70 let), diabetem mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a u současně 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 primární hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharasy-isomaltasy by přípravku 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), heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimetoprim 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, anti-diabetika (inzuliny, perorální anti-diabetika), baklofen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), nesteroidní antiinfektiva (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 mírným zvýšením krevního tlaku, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky^{**}:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest konečtin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinofilie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmazané vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šíje, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, periferní neuropatie, cholelitiáza, 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 anémie 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 přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojsteni>. Další informace na adrese: Servier, s.r.o., Na Florenci 2216/15, 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 2216/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU



Vnitřní lékařství

E-7

2021
ROČNÍK 67



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Monitoring a analýza rizikových faktorů pádů pacientů hospitalizovaných v nemocnici

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Odporúčania bezpečného odberu venózneho krvi uzavretým odberovým systémom

Intoxikace muchomůrkou zelenou: mechanismus toxicity, klinické projevy a terapeutické postupy

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Amiodaronem indukované poškození plic u pacienta s fibrilací síní

Úskalí diagnostiky autoimunitní pankreatitidy

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Monitoring a analýza rizikových faktorů pádů pacientů hospitalizovaných v nemocnicích

Monitoring and analysis of fall risk factors in hospitalized patients

Iva Brabcová, Hana Hajduchová, Valérie Tóthová, Sylva Bártlová, Jiří Holý, Martin Doseděl, Josef Malý,
Jiří Vlček - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Odporúčania bezpečného odberu venózneho krvi uzavretým odberovým systémom

Recommendations for safe collection of venous blood by a closed collection system

Beáta Bolerázka, Anna Birková, Beáta Čižmárová, Beáta Hubková - - - - - E8

Intoxikace muchomůrkou zelenou: mechanismus toxicity, klinické projevy a terapeutické postupy

Amanita phalloides intoxication: mechanism of toxicity, clinical manifestations and therapeutic approaches

Eva Kieslichová - - - - - E13

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Amiodaronem indukované postižení plic u pacienta s fibrilací síní

Amiodarone induced pulmonary toxicity

Martin Hudec, Petra Vysočanová, Vojtěch Brázdil, Martin Poloczek, Martin Hetmer, Jiřina Little,

Martina Doubková, Petr Kala - - - - - E18

Úskalí diagnostiky autoimunitní pankreatitidy

Pitfalls of diagnosing autoimmune pancreatitis

Denisa Frajerová - - - - - E24

Monitoring a analýza rizikových faktorů pádů pacientů hospitalizovaných v nemocnicích

Iva Brabcová¹, Hana Hajduchová¹, Valérie Tóthová¹, Sylva Bártlová¹, Jiří Holý¹, Martin Doseděl², Josef Malý², Jiří Vlček²

¹Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích, Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče, České Budějovice

²Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Katedra sociální a klinické farmacie, Hradec Králové

Cílem výzkumné studie bylo identifikovat farmakologické a nefarmakologické rizikové faktory pádů pacientů v nemocnicích.

Metodika: Pro výzkum byla zvolena multicentrická observační studie případů a kontrol. Subjektem výzkumu byli pacienti hospitalizovaní v letech 2017 až 2019 na 20 odděleních pěti nemocnic Jihočeského kraje. Celkem bylo hodnoceno 378 pacientů s pádem (skupina případů) a 1821 pacientů bez pádů (skupina kontrol).

Výsledky: Mezi nejvíce rizikové diagnózy zvyšující pravděpodobnost pádu patřila demence OR 2,47 (95 %: CI 2,01–3,76) a cévní mozková příhoda OR 6,83 [95% CI: 3,47–13,45]. Lékové skupiny, které statisticky významně zvyšovaly riziko pádů, byly psycholeptika, antipsychotika, konkrétně tiaprid, a oftalmologika. Mezi statisticky významné nefarmakologické rizikové faktory pádu patřily: přítomnost pádu v anamnéze, zvýšené riziko pádu při příjmu pacienta k hospitalizaci, snížená pohyblivost pacienta, zmatenost a neklid pacienta. Naopak včasné zahájení rehabilitace bylo identifikováno jako ochranný faktor snižující riziko pádu.

Závěr: Z výsledků studie vyplývá, že příčiny pádů mají multifaktoriální charakter. Je důležité, aby byl program prevence pádů pacientů v nemocnici komplexní, ale zároveň i vysoce individualizovaný. Toho lze dosáhnout multidisciplinární spoluprací zdravotnického týmu. Na prevenci pádů se podílí nejenom lékař, sestra, fyzioterapeut, ale v současné době roste i úloha klinického farmaceuta.

Klíčová slova: farmaceut, lékař, nemocnice, pády, pacienti, rizikové faktory, sestra.

Monitoring and analysis of fall risk factors in hospitalized patients

Goal: The goal of the study was to identify pharmacological and non-pharmacological fall risk factors in hospitalized patients.

Methodology: A multicenter observational case study and monitoring was chosen for this purpose. The study involved patients hospitalized at 20 hospital units of the South Bohemian Region between 2017 and 2019. The total number included 378 patients with falls (case group) and 1,821 patients without falls (control group).

Results: Dementia OR 2.47 [95%; CI 2.01–3.76] and stroke OR 6.83 [95%; CI: 3.47–13.45] were the most probable diagnoses to increase the fall risk. The medication groups that significantly increased the fall risk included psycholeptics, antipsychotics, particularly tiaprid, and ophthalmology drugs. The significant non-pharmacological risk factors included the presence of falls in the case history, an increased fall risk at the admission, patient's reduced mobility, confusion and restlessness. On the other hand, an early physiotherapy was identified as a protective factor reducing the fall risk.

Conclusion: The study shows that causes of falls have a multifactorial character. The plan for the prevention of hospitalized patients' falls needs to be complex and, at the same time, highly individualized. This can be achieved by multidisciplinary cooperation of the healthcare team. Besides doctors, nurses and physiotherapists, clinical pharmacists start to play an important role.

Key words: falls, patients, hospital, risk factors, doctor, nurse, pharmacist.

Úvod

Pády jsou významným problémem zejména u osob vyššího věku a bývají často důvodem přijetí do zdravotnického zařízení (1, 2). Zároveň pacienti přijatí do nemocnice jsou vystaveni většímu riziku pádu ve srovnání s pacienty v komunitě kvůli neznámému prostředí, souběžným komorbiditám, akutním onemocněním a léčbě. K pádům dochází v důsledku změn zdravotního a psychologického stavu pacientů a v důsledku užívání léků, které vedou k dezorientaci či ztrátám rovnováhy. Kognitivní poškození s poruchami chování, poruchami pohyblivosti a užíváním léků, které zvyšují riziko pádu, představuje rizikovou kombinaci faktorů přispívajících k pádům křehkých geriatrických pacientů (3). U nemocných s demencí nebo přítomným kognitivním deficitem se uvádí dvakrát až třikrát vyšší riziko pádu v průběhu hospitalizace než u ostatních pacientů (4). Nejčastějšími faktory pro riziko pádu jsou: užívání více léků (polypragmázie nebo polyfarmakoterapie), zmatenost, nestabilní chůze a pády v anamnéze (5).

Pády hospitalizovaných pacientů patří mezi nejčastější nežádoucí události, ke kterým dochází v nemocničním prostředí (6). Pád může způsobit závažné zranění pacienta i s možnými fatálními následky. Pokud při pádu dojde ke krvácení do centrálního nervového systému, může nastat i smrt nemocného. Z tohoto důvodu má prevence pádu vysokou prioritu. Bezpečnost pacientů patří mezi hlavní priority také v ošetrovatelské péči (7, 8). Nemocniční zařízení mají ve svých standardech definován postup prevence pádu hospitalizovaných pacientů. Důležité je posoudit rizikové faktory každého pacienta a poté integrovat tyto zjištěné informace do prevence vzniku pádu. Standardní postup zahrnuje zvýšenou pozornost již od přijetí pacienta, kdy je nutné zhodnotit riziko pádu, stanovit preventivní opatření a zajistit jejich realizaci. Nezbytné je informovat pacienta o důvodu a způsobu prevence a o opatřeních snižujících riziko pádu a získat jej pro spolupráci při prevenci. V průběhu hospitalizace je nutné informovat všechny členy týmu o riziku pádu, zajistit u rizikových pacientů zvýšený dohled a zajistit realizaci preventivních opatření.

V prevenci pádů u osob s opakujícími se pády (ale také jejich pečovateli) je nutná jejich systematická a opakovaná edukace. U osob s poruchami chůze anebo rovnováhy se rovněž doporučuje začlenit fyzioterapii. Pravidelná fyzická aktivita by měla být prováděna při cvičení s nízkou až střední intenzitou. Doporučuje se provádět rehabilitační cvičení s odborníkem, mezi terapeutickými sezeními a po každém sezení, aby se přínos rehabilitace odrazil v kvalitě každodenního života (9).

Cílem výzkumu byl monitoring pádů hospitalizovaných pacientů a analýza rizikových faktorů pádů.

Metodika

V rámci projektu Zdravotně sociální fakulty Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích a Farmaceutické fakulty Univerzity Karlovy v Hradci Králové byla vytvořena webová databáze „Monitoring rizikových faktorů pádů a jejich analýza“.

Navrhovaná databáze obsahovala komplex rizikových faktorů pádů hospitalizovaných pacientů a nápravně preventivní opatření. Databáze byla tematicky rozdělena do devíti oblastí:

- Rizikové faktory (pády v anamnéze, riziko pádu při příjmu, hodnota testu dle Barthelové, psychologický stav před pádem (zmatenost, demence), kompenzační pomůcky, preventivní intervence – postranice, polohovací lůžko, rehabilitace... Rehabilitace byla indikována po odeznění akutní fáze somatického onemocnění a po odeznění stavu zmatenosti, který znemožnil spolupráci s fyzioterapeutem. U pacienta byl zaznamenán stav zmatenosti v případě nově vzniklé dezorientace v čase, místě a osobě, dále pokud nebyla možná slovní komunikace a spontánní řeč pacienta postrádala smysl, popřípadě při takové mobilitě pacienta, která postrádala účel.
- Popis pádu (lékař, který pád do databáze vkládal, popsal okolnosti pádu, jeho příčiny, následky, nápravná opatření, typ zranění, vliv pádu na hospitalizaci).
- Fyzikální a laboratorní vyšetření (TK, pulz, váha, výška, BMI, hemoglobin, glykémie v reálném čase pádu).
- Osobní anamnéza pacienta (byly zaznamenány choroby, které pacient prodělal a ty, kterými trpí v současnosti, prodělané operace a úrazy, alergie v anamnéze).
- Léčivé přípravky užívané pacientem (do databáze byla zadána všechna léčiva, která měl pacient předepsána v medikačním listě v posledních 24 hodinách před pádem).
- Léčivé přípravky bez SÚKL kódu.
- Zhodnocení zdravotního stavu pacienta lékařem (lékař zhodnotil, zda dle jeho názoru pád pacienta souvisí s jeho diagnózou, užívanými léky a vlivem okolního prostředí).
- Analýza farmaceuta (farmaceut vyhodnotil farmakologickou příčinu pádu a v případě potřeby navrhl lékaři změnu lékové preskripce).
- Nápravná opatření realizovaná lékařem, včetně zpětné vazby lékaře na intervence farmaceuta (lékař v databázi uvedl, zda navrženou změnu medikace ze strany farmaceuta přijal či nepřijal včetně zdůvodnění nepřijetí doporučené změny reskripce).

Do databáze vkládaly v letech 2017 až 2019 kontaktní osoby (sestra – lékař) z klinických pracovišť vybraných nemocnic údaje o pádech pacientů. Údaje z databáze umožnily určení rizikových faktorů pacienta před pádem a zhodnocení pacienta po pádu včetně navržených opatření. Nespornou výhodou navržené elektronické databáze byla její interaktivita. Informace týkající se rizika pádu ve vztahu k užívané farmakoterapii byly bezprostředně vyhodnoceny klinickým farmaceutem. Farmaceut určil potenciální vliv farmakoterapie na vznik pádu a své závěry elektronicky v rámci databáze odeslal lékaři, který danou nežádoucí událost (pád pacienta) vložil do dokumentace.

Limity získaných údajů

Laboratorní hodnoty byly získány v době co možná nejbližší okamžiku pádu, přesný čas však nebyl standardizován. Hodnoty byly získány z různých laboratoří, které všechny sice splňovaly zásady správné laboratorní praxe, ale referenční rozmezí se u jednotlivých látek mohly lišit. Porucha kognitivních funkcí ve stadiu demence nebyla za hospitalizace diagnostikována či ověřována, šlo o anamnestický údaj, který však během klinických vyšetření ošetřujícím lékařem za hospitalizace nebyl zpochybněn. Funkční stav pacientů byl zhodnocen při přijetí a opakovaně za hospitalizace. Nicméně každodenně monitorován nebyl.

Do výzkumu bylo zapojeno od začátku projektu (2016) 16 pracovišť 4 jihočeských nemocnic. V každé nemocnici byly vybrány čtyři pracoviště s nejvyšším výskytem pádů pacientů (oddělení následné a rehabilitační péče, interní, chirurgické, neurologické, plicní oddělení a oddělení psychiatrie).

Ke každému případu pádu byla stanovena i kontrolní skupina pacientů bez pádu. Skupinu případů (osoby s pádem) a skupinu kontrol (osoby bez pádu) tvořili pacienti, kteří byli v roce 2017 a 2019 hospitalizováni na 20 pracovištích pěti nemocnic Jihočeského kraje.

Výběr kontrolní skupiny pacientů bez pádu probíhal ve dvou fázích. K jednomu případu pádu byla lékařem vybrána kontrolní skupina průměrně 8,4 pacientů (optimálně požadováno 10) s podobnými charakteristikami, která během hospitalizace neupadla. Mezi kritéria výběru patřily tyto proměnné:

- hospitalizace na stejném oddělení a ve stejný čas,
- stejné pohlaví,
- stejná doba hospitalizace +/- 5 dní (v případě oddělení následné péče, léčeben dlouhodobé péče nebo psychiatrických oddělení byla doba hospitalizace rozšířena na +/- 28 dní),
- stejný věk +/- 10 let,
- stejný počet léčiv +/- 5 léčiv.

Od roku 2017 až do prvního čtvrtletí roku 2019 bylo hlášeno 674 případů pacientů s pádem a 5 291 kontrol, jinak podobných pacientů bez pádu. Aby byla vybrána a následně testována co nejlépe srovnatelná kontrolní skupina pacientů bez pádu, bylo přistoupeno k párování kontrol s případy (matching). Před párováním kontrol s případy bylo vyřazeno 83 pádů z roku 2019, dále bylo vyřazeno 112 pádů z důvodu nedosažení úrovně zpracování, dále byly vyřazeny dva nejasně zadané pády, 38 pádů z důvodu chybění alespoň jedné kontroly, 31 pá-

dů z důvodu, že jejich kontroly neměly zadanou farmakoterapii. K matchování bylo dostupných (alespoň jedna vhodná kontrola) 392 pádů.

Následně bylo provedeno samotné párování kontrol s případy. Vzhledem k časté fluktuaci uvnitř omezeného poolu pacientů spojené s nemožností jednotlivých oddělení kontrolovat pseudoreplikace (návrh jednoho člověka jako kontroly vícekrát v rámci různých hospitalizací nebo návrh jako kontroly člověka, který byl v jiné hospitalizaci registrován jako „pád“) byla datovým výstupem složitá síť přiřazení pádů a kontrol. Cílem následných redukcí bylo transformovat síť do bipartitního grafu při zachování následujících principů:

- Jedinec, který se objevil zároveň v roli pádu i kontrol, byl upřednostněn v roli pádu a všechny uzly navrhuující jej jako kontrolu byly odstraněny.
- Násobné pády téhož pacienta nebyly pro účel matchingu považovány za pseudoreplikace.

Výsledkem párování kontrol s případy bylo maximálně možné přiřazení ke každému pádu pět věkově a počtem léků co nejbližších kontrolních pacientů. Optimalizace zajistila srovnatelnost pádu a kontrol ve věku ($p = 0,62$, Cohen's $d = 0,004$). Rozdíl v počtu léků byl signifikantní ($p < 0,001$). Nicméně stále byl přítomen small effect size (Cohen's $d = 0,26$). Naprostou statistickou shodu v počtech léků mezi pády a kontrolami nebylo možné zajistit ani optimalizací, v nichž počet léků vystupoval jako jediné kritérium.

Po párování kontrol s případy bylo k dispozici ve skupině případů 392 pacientů s pádem a ve skupině kontrol 1 843 pacientů s podobnými charakteristikami bez pádu. K celkem 378 pádům bylo možno přiřadit alespoň tři vhodné kontroly, celkem bylo využito 1 821 kontrol (viz schéma 1).

Výsledky

Oba soubory byly prakticky shodné v oblasti pohlaví, věku a počtu léků. Ve skupině případů pádů bylo 47,4 % mužů a 52,6 % žen. V kontrolní skupině bylo 47,5 % mužů a 52,5 % žen. Medián roku narození pacientů, kteří upadli (cases) byl 1937 (IQR 1931; 1945). Medián roku narození pacientů bez pádu (controls) byl 1938 (IQR 1932; 1945). Pacienti s pádem užívali v mediánu osm léků (IQR 6; 11). Pacienti bez pádů užívali v mediánu také osm léků (IQR 5; 10). Čtrnáct pacientů spadlo 2x a tři pacienti spadli 3x.

Demence včetně Alzheimerovy choroby byla nejvíce rizikovou diagnózou pro pád. Odhad rizika pádu OR pro demenci je 2,74 (95 % Confidence Interval CI 2,01–3,76).

U pacientů bez demence byla nejvíce rizikovou diagnózou prodělaná cévní mozková příhoda v posledních 12 měsících. Odhad rizika pádu je 6,83 (95 % CI: 3,47–13,45).

Dle třídění do první úrovně ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) bylo s pádem signifikantně ($p < 0,05$) asociováno užívání léčiv ze skupiny N (nervový systém), S (smyslové orgány), G (urogenitální trakt a pohlavní hormony) a J (antiinfektiva pro systémovou aplikaci) oproti kontrolám.

Při podrobnějším třídění dle ATC skupin byla signifikance zjištěna u léků N05 (psycholeptika) ($p < 0,001$), N05A (antipsychotika) ($p < 0,001$) a z nich konkrétně u tiapridalu ($p < 0,001$).

Schéma 1. Výběr skupiny případů pádů (cases falls) a skupiny kontrol (controls)



U léčiv ATC skupiny S (smyslové orgány) se signifikance týkala pouze skupiny S01 – oftalmologika ($p = 0,013$).

Při užití regresní analýzy do třetí úrovně ATC klasifikace byla nejrizikovější kombinací pro pád kombinace léků skupiny N05 (psycholeptika) + A07 (antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva) + P01 (antiprotozoika – metronidazol). Odhad rizika pádu (OR) pro kombinaci léků ve skupině N05 (psycholeptika) a A07 (antidiarhoika) je 3,04; 95 % CI: 1,8–4,96.

Pacienti s pádem statisticky významně více uváděli předchozí pád v anamnéze (65,9 %) než pacienti bez pádu (40,7 %); $p < 0,001$. Síla efektu (effect size $r = 0,362$) tohoto vztahu je střední až podstatná.

Test Chí kvadrát potvrdil, že u pacientů, kteří během hospitalizace upadli, bylo při příjmu sestrou vyhodnoceno vyšší riziko pádu (80,6 %) než u pacientů, kteří během hospitalizace neupadli (72,9 %), $p = 0,002$. Míra efektu tohoto vztahu je však velmi malá ($r = 0,067$).

Byla prokázána statisticky významná souvislost mezi zmateností pacienta a rizikem pádu. U třetiny pacientů s pádem (34,9 %) byla v anamnéze uvedena zmatenost. Zatímco v kontrolní skupině pacientů bez pádu byla uvedena zmatenost u 13,6 % respondentů. Platí, že v případě zmatenosti pacienta je riziko pádu významně vyšší ($p < 0,001$). Síla efektu tohoto vztahu je na základě výpočtu Cramerova V nízká až střední ($r = 0,215$). Stejně tak neklid pacienta zvyšuje riziko jeho pádu ($p < 0,001$), síla efektu je nízká ($r = 0,131$).

Zcela logicky mobilita pacienta statisticky významně zvyšuje riziko pádu pacientů ($p < 0,001$). Zejména pacienti chodící s hůlkou a chodící s dopomocí mají vyšší riziko pádu. Síla asociace je nízká až střední ($r = 0,139$). Ve skupině pacientů s pádem byli statisticky významně častěji zastoupeni pacienti vyžadující zvýšený dohled (55,4 %) než ve skupině pacientů bez pádu (45,6 %), $p = 0,002$, viz Tab. 1.

Fyzioterapie (rehabilitace) pacienta byla v našem výzkumu prokázána jako ochranný faktor, který snižuje riziko pádu. Ve skupině pacientů s pádem docházelo k pádu ve významně větší míře, pokud nebyla rehabilitace zahájena. Skutečnost, zda byla rehabilitace zahájena či nikoliv tedy významně souvisí s rizikem pádu ($p < 0,001$). Síla vztahu je nízká ($r = 0,102$).

Tab. 1. Signifikance vybraných rizikových a protektivních faktorů

Rizikový faktor	Asymp. Sig. (2-sided)	Effect size	Síla efektu
Pád v anamnéze	< 0,001	0,362	střední až podstatná
Riziko pádu při příjmu	0,002	0,067	velmi malá
Snížená mobilita	< 0,001	0,139	malá
Pacienti vyžadující zvýšený dohled	0,002	0,088	velmi malá
Zmatenost pacienta	< 0,001	0,215	nízká až střední
Neklid pacienta	< 0,001	0,131	malá
Protektivní faktor	Asymp. Sig. (2-sided)	Effect size	Síla efektu
Zahájení fyzioterapie	< 0,001	0,102	nízká až střední
BMI > 25 kg/m ²	0,026	0,011	zanedbatelná

V případě měření BMI byl identifikován statisticky významný rozdíl mezi skupinou s pádem a bez pádu. U skupiny bez pádu (kontrolní) byl identifikován v průměru statisticky vyšší index hmotnosti (BMI > 25 kg/m² = 47,0 %) než u skupiny s pádem (BMI > 25 kg/m² = 42,4 %), $p = 0,026$. Efekt účinku tohoto rozdílu je však zanedbatelný (effect size – hodnota Cohenova $d = 0,011$) (Tab. 1).

Diskuze

Cílem výzkumné studie bylo identifikovat farmakologické a nefarmakologické příčiny pádů hospitalizovaných pacientů.

V našem výzkumu byla prokázána statisticky významná souvislost mezi zmateností pacienta a rizikem pádu. U třetiny pacientů s pádem (34,9 %) byla v anamnéze uvedena zmatenost. Zatímco v kontrolní skupině pacientů bez pádu byla uvedena zmatenost u 13,6 % respondentů.

Kognitivní poškození s poruchami chování, poruchami pohyblivosti, léčivými zvyšujícími riziko pádu představuje rizikovou kombinaci faktorů přispívajících k opakovaným pádům křehkých geriatrických pacientů (3, 10, 11). V naší studii pacienti s pádem statisticky významně více uváděli předchozí pád v anamnéze (65,9 %) než pacienti bez pádu (40,7 %).

Pády byly již dříve identifikovány jako hlavní příčina zranění u lidí s demencí, přičemž klinické studie naznačují, že 60 % lidí s demencí má nejméně jeden pád ročně (12). Kognitivní porucha, a zejména delirium, patří mezi rizikové faktory pro pády starších dospělých v nemocnici (13). Nanda et al. (14) ve své studii rovněž identifikovali pády v anamnéze, zhoršený úsudek, zhoršenou chůzi, závratě, bludy, delirium, chronické užívání sedativních nebo antipsychotických látek a anticholinergní medikaci jako faktory, které významně zvyšují riziko pádu. Také demence včetně Alzheimerovy choroby byla v naší studii nejvíce rizikovou diagnózou pro pád (OR 2,47).

V naší studii u pacientů bez demence byla nejvíce rizikovou diagnózou prodělaná cévní mozková příhoda v posledních 12 měsících (OR 6,83). U této skupiny pacientů existují specifické rizikové faktory včetně jednostranné slabosti, hemisenzorického nebo vizuálního postižení, narušené koordinace, defektů zorného pole, percepčních obtíží a kognitivních problémů. Kromě těchto jsou u jedinců s cévní mozkovou příhodou pravděpodobněji i další související rizikové faktory pro pády, včetně diabetu, užívání léků na zvýšení rizika pádu, fibrilace síní a dalších kardiovaskulárních rizikových faktorů (15). Proto by měli být všichni pacienti po CMP bráni jako vysoce rizikoví.

Při podrobnějším třídění dle ATC skupin byla signifikance zjištěna u léků N05 (psycholeptika), N05A (antipsychotika) a z nich konkrétně u tiapridalu. Pacienti s pády častěji užívali Tiapridal (tiaprid). K častým nežádoucím účinkům tohoto léku patří nespavost (insomnie) a agitovanost, k méně častým pak hypotenze, zejména ortostatická, vzácně se mohou objevit maligní arytmie (16). Všechny výše uvedené nežádoucí účinky mohou zapříčinit pád.

U léčiv ATC skupiny S (smyslové orgány) se signifikance týkala pouze skupiny S01 – oftalmologika. Chronicky nemocní užívají nejčastěji antiglaukomatika a ta mají mezi nežádoucími účinky uvedeno

neostré vidění s možností nepříznivého ovlivnění řídit motorová vozidla. Takovéto neostré vidění může přispět i k pádu.

Při užití regresní analýzy do třetí úrovně ATC klasifikace byla nejrizikovější kombinací pro pád kombinace léků skupiny N05 (psycholeptika) + A07 (antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva) + P01 (antiprotozoika – metronidazol).

Podání metronidazolu může zapříčinit závrať, spavost i nespavost, periferní neuropatie a křeče, poruchy vidění a diplopie, stavy zmatenosti, podrážděnosti, artralgie a myalgie (méně časté nežádoucí účinky), encefalopatii (vzácné nežádoucí účinky) a aplastickou anémii (s neznámou četností výskytu) (16).

Co se týče antidiarhoik je otázkou, zda na vině není spíš diagnóza než lék. Urgence způsobená průjemem může vést k pádu cestou na WC, popřípadě k neklidu nemocného upoutaného na lůžku, který končí též pádem.

V praxi je důraz kladen na interdisciplinární přístupy ke snížení vnitřních rizikových faktorů pádu a na ochranu pacientů, u nichž některé rizikové faktory nelze modifikovat. Nejběžnějším interdisciplinárním zásahem k obnovení funkčních deficitů je cvičení (17, 18). Fyzioterapie pacienta byla v našem výzkumu prokázána jako ochranný faktor, který snižuje riziko pádu. Ve skupině pacientů s pádem docházelo k pádu ve významně větší míře, pokud nebyla rehabilitace zahájena. Skutečnost, zda byla rehabilitace zahájena či nikoliv tedy významně souvisí s rizikem pádu. Dle Camerona et al. (19) cvičební programy mohou zvýšit výskyt pádů u křehkých pacientů a naopak snížit výskyt pádů u méně křehkých pacientů. Dobrý somatický stav, nutrice, fyziologická hmotnost zvyšuje schopnost pacienta zahájit včasnou rehabilitaci.

Studie Sheehan et al. (20) poukazuje na skutečnost, že vyšší hodnota BMI chrání pacienta před pádem. Tuto skutečnost potvrdil i náš výzkum,

kde byl u skupiny pacientů bez pádu identifikován v průměru statisticky vyšší index hmotnosti než u skupiny pacientů s pádem.

Závěr

Pád pacienta v nemocnici je výsledkem mnoha různých faktorů a léčiva a jejich strategie podávání jsou pouze jedním z nich. Studie identifikovala rizikové skupiny léčiv zvyšující pravděpodobnost pádů pacientů. Nejrizikovější kombinací pro pád pacienta byla určena kombinace psycholeptik, antidiarhoik a antiprotozoik. Ukázalo se, že způsob konzultace lékaře a klinického farmaceuta nad potencionálními farmakologickými příčinami pádů pacientů prostřednictvím webové databáze byl vhodně zvolený. Webová aplikace se stala i platformou hodnotící databáze, kam bylo celkem snadné data ukládat a využít je pak pro pozdější analýzu. Nicméně pro vyšší spolehlivost dat by bylo vhodnější zajistit rozsáhlejší soubor případů pádů a kontrol s delší dobou pozorování (5–10 let). Na druhou stranu nejde jen o to revizí farmakoterapie rizikový lék po pádu pacientovi vysadit. Důležité je jinými preventivními nástroji (jako je analýza způsobu podání léků, monitorace lékové adherence pacientů, identifikace nefarmakologických rizikových faktorů a pravidelným rescreeningem citlivosti pacienta na pád) minimalizovat riziko pádů pacientů v nemocničním prostředí. Z naší studie vyplynulo, že mezi rizikové faktory pádů pacientů v nemocnici patří demence, neklid a zmatenost pacienta, cévní mozková příhoda, snížená pohyblivost a soběstačnost pacienta. Naopak určitým ochranným faktorem snižujícím riziko pádu se jeví včasné zahájení rehabilitace pacienta. Z těchto výsledků vyplývá, že pouze týmová spolupráce lékaře, sestry, klinického farmaceuta, fyzioterapeuta, nutričního specialisty a dalších odborníků je účinnou formou prevence pádů pacientů v nemocničním prostředí.

LITERATURA

1. Abreu C, Mendes A, Monteiro J et al. Falls in hospital settings: a longitudinal study. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2012; 20(3): 597–603.
2. Russell M, Clapperton A, Vu T et al. Trends in fall-related hospitalisations in older people living in aged care facilities. *Osteoporosis Int* 2014; 26(3): 1219–1224.
3. Kosse N, de Groot MH, Vuillerme N et al. Factors related to the high fall rate in long-term care residents with dementia. *International Psychogeriatrics*, 2015; 27(5): 803–814.
4. Singh I, Edwards C, Okeke J. Impact of cognitive impairment on inpatient falls in single room setting and its adverse outcomes. *Gerontol Geriatr Res* 2015; 54–001.
5. Abraham S. Factors Contributing to Psychiatric Patient Falls. *J Community Med Health Educ* 2016; 6(2).
6. The Joint Commission. Sentinel Event Alert 55: preventing falls and fall-related injuries in health care facilities 2015. *JCI*. [cit. 2019-01-17]. Dostupné z WWW: <www.jointcommission.org/sea_issue_55/>.
7. Luzia MF, Cassola TP, Suzuki LM et al. Incidence of falls and preventive actions in a University Hospital. *Rev Esc Enferm USP* 2018; 52(0): e03308. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1590/S1980-220X2017024203308>>.
8. Johnston M, Magnan MA. Using a Fall Prevention Checklist to Reduce Hospital Falls: Results of a Quality Improvement Project. *AJN* 2019; 119(3): 43–49.
9. Beauchet O, Dubost V, Revel-Delhom C et al. How to manage recurrent falls in clinical practice: Guidelines of the French society of geriatrics and gerontology. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 2011; 15(1): 79–84.
10. Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing* 2012; 41(3): 299–308.
11. Zhang W, Low LF, Schwenk M et al. Review of Gait, Cognition, and Fall Risks with Implications for Fall Prevention in Older Adults with Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2019; 1–13.
12. Allan LM, Ballard CG, Rowan EN et al. Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. *PLoS ONE* 2009; 4(5): e5521.
13. Inouye SK, Westendorp RGJ, Sacynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014; 383(9920): 911–922. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)>.
14. Nanda S, Dey T, Gulstrand RE Jr et al. Fall risk assessment in geriatric-psychiatric inpatients to lower events (FRAGILE). *J Gerontol Nurs* 2011; 37: 22–30.
15. Tan K, Tan M. Stroke and Falls—Clash of the Two Titans in Geriatrics. *Geriatrics* 2016; 1(4): 31.
16. SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv). Databáze léků. [02-02-2020]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
17. Quigley PA, Bulat T, Hart-Hughes S. Strategies to Reduce Risk of Fall-Related Injuries in Rehabilitation Nursing. *Rehabilitation Nursing* 2007; 32(3): e120–e125. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1002/j.2048-7940.2007.tb00163.x>>.
18. Sherrington C, Tiedemann A. Physiotherapy in the prevention of falls in older people. *Journal of Physiotherapy* 2015; 61(2): 54–60.
19. Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 12: 181 s.
20. Sheehan KJ, O'Connell MD, Cunningham C et al. The relationship between increased body mass index and frailty on falls in community dwelling older adults. *BMC Geriatrics* 2013; 13(1).

Odporúčania bezpečného odberu venózneho krvi uzavretým odberovým systémom

Beáta Bolerázská¹, Anna Birková², Beáta Čížmarová²

¹Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, 1. stomatologická klinika LF UPJŠ

²Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ

V posledných rokoch boli opakovane publikované údaje o tom, že väčšina chýb v procese získavania laboratórneho výsledku sa vyskytuje v predanalytickej fáze (46 % až 68,2 %). Ide o oblasť, ktorá je zvyčajne mimo priamej kontroly laboratória, najčastejšie zahŕňajúca odber venózneho krvi (flebotómiu). Odhalenie týchto chýb sa pokladá za značne obťažné, a preto môžu ľahko viesť k nesprávnej interpretácii laboratórných výsledkov s následným nepriaznivým dosahom na pacienta až jeho poškodeniu. K najúčinnejším spôsobom ako im predísť patrí dobrá znalosť súčasných odporúčaní pre odber krvi, ktoré boli nedávno (2018) revidované Európskou federáciou pre klinickú chémiu a laboratórnu medicínu (EFLM, European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) a sú ponúknuté v tomto prehľade.

Kľúčové slová: odber venózneho krvi, odporúčania, príprava pacienta, uzavretý odberový systém.

Recommendations for safe collection of venous blood by a closed collection system

In recent years, data have been repeatedly published stating that most errors in the process of obtaining a laboratory result occur in the pre-analytical phase (46 % to 68.2 %). This is an area that is usually out of direct control of the laboratory, involving venous blood collection (phlebotomy). The detection of these errors is considered to be quite difficult and can therefore easily lead to a misinterpretation of laboratory results with a consequent adverse effect for the patient and even in unintended injury. The most effective way to prevent them is to have a good knowledge of the current blood collection recommendations, which were recently (2018) revised by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) and are offered in this review.

Key words: closed blood collection system, patient preparation, recommendations, venous blood collection.

Úvod

Výsledky laboratórných testov sú základom veľkej časti lekárskeho rozhodnutia najmä v odboroch vnútorného lekárstva (60 – 80 %), preto akákoľvek chyba v procese získavania laboratórneho výsledku môže mať vážne dôsledky (1, 2). Stanovenie jednotlivých biochemických parametrov z krvi pacienta prebieha počas analytickej fázy laboratórneho vyšetrenia a bolo výrazne zdokonalené automatizáciou celého procesu. Moderné analyzátory pracujú s tzv. mikrometódami, ktoré umožňujú z malého množstva vzorky vykonať celý rad vyšetrení. Vďaka certifikácii a akreditácii laboratórií je kvalita analytickej fázy vyšetrovacieho cyklu prísne kontrolovaná. Výsledkom je, že hlavným zdrojom laboratórných chýb sa stala predanalytická fáza, čiže obdobie zahŕňajúce ordináciu

laboratórných parametrov, výber vhodných materiálov a pomôcok, prípravu pacienta k odberu, identifikáciu pacienta a kontrolu jeho prípravy, samotný odber materiálu, jeho uchovávanie a transport.

Snaha o štandardizáciu postupov aj mimo laboratória viedla v roku 2013 EFLM k založeniu pracovnej skupiny pre predanalytickú fázu (EFLM WG-PRE – EFLM Working Group for Preanalytical Phase). Jedným z jej výstupov je aj návrh postupu odberu venózneho krvi, ktorý v októbri 2017 dostali všetci členovia EFLM k verejnej konzultácii. Podnetom na vytvorenie dokumentu boli výsledky prieskumu vykonaného v 28 európskych krajinách, ktoré odhalili, že iba 7 z nich malo vlastné písomne schválené protokoly (usmernenia, odporúčania) pre odber vzoriek žilovej krvi (3), a skutočnosť, že existujúce medzinárodné usmernenia

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: Ing. Beáta Hubková, PhD., beata.hubkova@upjs.sk

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárska fakulta, Ústav lekárskej a klinickej biochémie LF UPJŠ
Trieda SNP 1, 040 11 Košice

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): E8–E12

Článek přijat redakcí: 7. 8. 2021

Článek přijat po recenzích: 11. 10. 2021

a odporúčania neposkytovali jasné a jednoznačné usmernenie pre všetky kroky počas odberu a taktiež odôvodnenia, ktoré sa v niektorých odporúčaníach uvádzali, nehodnotili kvalitu dôkazu alebo dôkazy pre úplne chýbali. V poradí prvá verzia odporúčaní pre odber venózneho krvi bola od 13. 7. 2018 voľne sprístupnená v elektronickej forme (4) a s jej obsahom súhlasilo 33 zo 40 členov zastupujúcich jednotlivé európske štáty, vrátane Českej spoločnosti klinickej biochémie (ČSKB) a Slovenskej spoločnosti klinickej biochémie (SSKB).

Zverejnené odporúčanie sa vzťahuje na použitie uzavretého odberového systému a neposkytuje usmernenie pre odber s otvorenou ihlou alebo pomocou kanýl a katétrov. Každý krok bol klasifikovaný pomocou systému, ktorý hodnotí kvalitu dôkazu a silu odporúčania. Súčasťou revízie sú aj postupy pre implementáciu odporúčaní do klinickej praxe, pretože v európskych krajinách je tento výkon častokrát vykonávaný aj zdravotníkmi zamestnancami bez vyššieho odborného vzdelania a skúseností. Odporúčanie je rozdelené na 4 hlavné časti: I) Postupy pred odberom krvi, II) Odber krvi, III) Postupy po odbere krvi, IV) Implementácia, pričom je zadefinované aj poradie jednotlivých krokov počas týchto postupov od 1 – 20 (4).

V tejto zostručnenej správe sú uvedené najdôležitejšie informácie o postupe odberu venózneho krvi pre klinickú prax, ktoré boli vypracované na základe vyššie uvedeného dokumentu.

Zabezpečenie podmienok k odberu

Miestnosť, v ktorej sú realizované odbery, by mala poskytovať dostatočné súkromie, čistotu a tichosť. Výber zariadenia a doplnkov (napr. relaxačných obrázkov na stenách) by mal vytvárať pohodlné prostredie pre pacienta aj personál. K základnému vybaveniu odberovej miestnosti patrí odberové kreslo s nastaviteľnými opierkami na ruky, posteľ, kreslo pre odoberateľa, umývadlo, tečúca voda, mydlo, papierové obrúsky a samozrejme dostatočné množstvo ochranných prostriedkov a vhodné odberové súpravy.

Pracovné miesto má byť prispôbené tak, aby všetok potrebný materiál bol v dosahu ruky. Materiálové zabezpečenie tvoria dobre nasadzovateľné nesterilné rukavice, odberový systém (ihla, držiak, skúmavka), škrtidlo, antiseptikum, bandáž, kôš, miešač vzoriek, a transportná nepriepustná taška. Odberový systém (ihla, držiak, skúmavka) by mal pochádzať od jedného výrobcu kvôli kompatibilitate. Podľa

Tab. 1. Odporúčané poradie skúmviek počas odberu venózneho krvi podľa EFLM

Odporúčané poradie skúmviek podľa EFLM:
1. Skúmavka na odber hemokultúry, na odber sedimentácie erytrocytov (skúmavka bez aditív)
2. Skúmavka na odber koagulačného vyšetrenia (s citrátom sodným)
3. Skúmavka na biochemické a sérologické vyšetrenie (bez alebo s aktivátorom zrážania, sérum)
4. Skúmavka na biochemické vyšetrenie s heparínom (plazma), odporúčaná pre okamžité stanovenia (STATIM vyšetrenia)
5. Skúmavka na vyšetrenie krvného obrazu a biochemické vyšetrenie s K2EDTA/K3EDTA
6. Skúmavka na vyšetrenie glukózy a laktátu s fluoridom sodným alebo oxalátom draselným
7. Skúmavka bez aditív špeciálne určená na stopové prvky

pokynov výrobcu by mal byť všetok materiál aj vhodne uchovávaný (svetlo, teplota, vlhkosť).

Všeobecné zásady pred odberom venózneho krvi

Príprava pacienta pred vyšetrením

Všeobecne sa odporúča realizovať odber venózneho krvi ráno medzi 7.00 – 9.00 hod., 12 hodín po poslednom jedle, pričom pacient na min. 24 hod. vylúči príjem alkoholu, fajčenie, kofeínové nápoje a fyzickú námahu. V prípade monitorovania hladín liečiv je nutné dodržať odporúčaný časový interval od posledného podania daného liečiva. Nedostatočnú prípravu je potrebné dokumentovať na žiadanke. Poloha pacienta by sa minimálne 15 minút pred odberom nemala meniť, sem ale nepatrí potrebný presun pacienta z čakárne do odberovej miestnosti.

Identifikácia pacienta a označenie vzorky

V prípade hospitalizovaných pacientov preukázalo zavedenie identifikačných náramkov významnú redukciu nesprávnej identifikácie pacienta. Kontrolované by mali byť najmenej dva identifikačné údaje, pričom odporúčaná je kontrola troch identifikačných údajov (celé meno, dátum narodenia, poisťovňa), a to položením cieľovej otázky pred odberom. Pacientom predkladáme otvorené otázky bez variantov odpovedí, nie uzavreté. Správne položená otázka je napr. „Ako sa voláte?“ a nie „Ste pán Novák?“.

Čo sa týka samotného označovania vzorky, realizované by malo byť v prítomnosti pacienta, priamo pred ním, pričom odporúčanie neurčuje, či by malo byť realizované pred, alebo až po odbere. Takýto postup významne znižuje riziko neoznačenia alebo nesprávneho označenia vzorky. Žiadanka na laboratórne vyšetrenie by mala obsahovať identifikačné údaje ordinujúceho lekára, celé meno pacienta, dátum narodenia, adresu pacienta (ev. údaje oddelenia v nemocnici), dátum a čas odberu, jedinečné identifikačné číslo vzorky a taktiež identifikačné údaje odoberajúceho. Skúmavka by mala byť označená minimálne dvoma, avšak radšej tromi na sebe nezávislými identifikačnými údajmi (celé meno pacienta, dátum narodenia, jedinečné identifikačné číslo vzorky).

Postup odberu venózneho krvi

Odber krvi je stále najbežnejším invazívnym zdravotníckym výkonom. Každý krok v procese odberu môže ovplyvniť kvalitu odobranej

Obr. 1. Vizualná projekcia detekcie vén zvyšuje úspech prvého odberu až na 98 %, upravené podľa zdroja AccuVein Learning Center (13)



Obr. 2. Po odbere krvi do 1. skúmavky ju okamžite úplne otáčame spravidla nedominantnou rukou, dominantná drží ihlu v správnej polohe. Vykonáva sa otočenie o 180° a vrátenie do pôvodnej polohy, upravené podľa zdroja Simundic et al. 2018 (4)



zorky. Samozrejmosťou je empatická komunikácia, ktorej súčasťou je predstavenie sa zdravotníckeho pracovníka, vysvetlenie výkonu a taktiež zistenie miery pacientovho strachu.

Prvým krokom je umytie rúk pred pacientom, po ktorom nasleduje nasadenie rukavíc (ochrana pacienta, odoberajúceho, aj zamedzenie kontaminácie zorky). Preferovaný je odber bez použitia škrtidla, ktorého aplikácia by mala byť vyhradená len na nevyhnutné situácie, pričom trvanie aplikácie by malo byť < 1 minúta. V takých prípadoch škrtidlo nasadzujeme v rukaviciach, pretože nasadzovanie rukavíc až po aplikácii škrtidla významne zvyšuje riziko predĺženia tohto intervalu. Bolo preukázané, že použitie škrtidla na dlhšie ako 1 minútu spôsobuje venostázu s extravazáciou vody a iónov zo žily do subendotelialneho priestoru, a to má za následok progresívne stúpanie koncentrácie lipoproteínov, proteínov, krvných buniek a koagulačných faktorov vo venózneho krvi (5, 6).

Miesto aplikácie škrtidla by malo byť vzdialené približne 7,5 cm (šírka dlane) nad predpokladaným miestom vpichu a jeho úlohou je obmedziť tok venózneho, ale nie arteriálneho krvi. Podobne ako odberová súprava (ihla, držiak, skúmavka) aj škrtidlo by malo byť na 1 použitie, alebo by sa nemalo zabúdať na jeho dezinfekciu. Dôvodom je skutočnosť, že škrtidlo predstavuje rezervoár multirezistentných kmeňov, dokonca aj kmeňov *Staphylococcus aureus* rezistentných na meticilín (MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), ktoré predstavujú veľké riziko pre pacientov aj zdravotnícky personál (7, 8, 9). Pacienti, u ktorých predpokladáme sťažený odber (malé deti, obézni, prítomné edémy, výrazné ochlpenie alebo tetovanie, popáleniny, tmavá pleť, ordinovaný viacnásobný odber) môžu profitovať z moderných prístrojov, ktoré slúžia na vizualizáciu periférneho venózneho systému. Vizualizátor využíva dva bezpečné lasery: neviditeľný infračervený a viditeľný farebný (farba závisí od výrobcu). Lasery pracujú v tandeme, aby poskytli skutočný obraz priebehu žil až do hĺbky 10 mm. Hemoglobín v krvi pacienta absorbuje infračervené svetlo, takže z povrchových žil je odraz svetla znížený. Detekčný systém používa túto zmenu odrazu na určenie polohy a štruktúry žily, ktorú digitálne premieta na povrch kože – farebný laser ukáže priebeh žil. Výsledkom je vizuálna projekcia s presnosťou určenia

stredovej čiary žily menšou ako je šírka ľudského vlasu. Nezávislé štúdie ukazujú, že zariadenie na detekciu vén zvyšuje úspech prvého odberu až na 98 %! (10, 11, 12) (Obr. 1)

Preferovaným miestom vpichu je kubitálna jamka, iba ak v tejto oblasti zlyhá odber, alebo nie je možný, môžu byť použité žily z chrbta ruky. Vybrané miesto vpichu dezinfikujeme 1x vertikálnym zotretím napr. 70 % alkoholom, ponecháme uschnúť cca 60 sekúnd. Ak ide o odber hemokultúry, vykonáme dezinfekciu 2x po sebe 2 samostatnými tampónmi. Po dezinfekcii sa budúceho miesta vpichu už nedotýkame. Punkciu žily vykonávame ihlou so skoseným hrotom pod približne 5 – 30° uhlom, vpich do kože je rázny, ihla smeruje pozdĺžne s predpokladaným priebehom žily a vsúva sa na minimálne ¼ jej dĺžky. V prípade neúspešného pokusu sa repozíciou snažíme nájsť žilu. Práve v takýchto prípadoch je veľmi nápomocný vizualizátor, zvlášť u detského pacienta. Škrtidlo uvoľňujeme hneď ako sa zjaví krv v prvej skúmavke. Ak sa 1. pokus nepodarí, taktiež škrtidlo uvoľňujeme a použijeme alternatívne miesto.

Po odbere krvi do 1. skúmavky ju okamžite úplne otáčame spravidla nedominantnou rukou, dominantná drží ihlu v správnej polohe. Vykonáva sa otočenie o 180° a vrátenie do pôvodnej polohy (Obr. 2). V tomto kroku je výhodou použité miešacieho zariadenia, ktoré tento pohyb po vložení skúmavky vykonáva namiesto odoberajúceho.

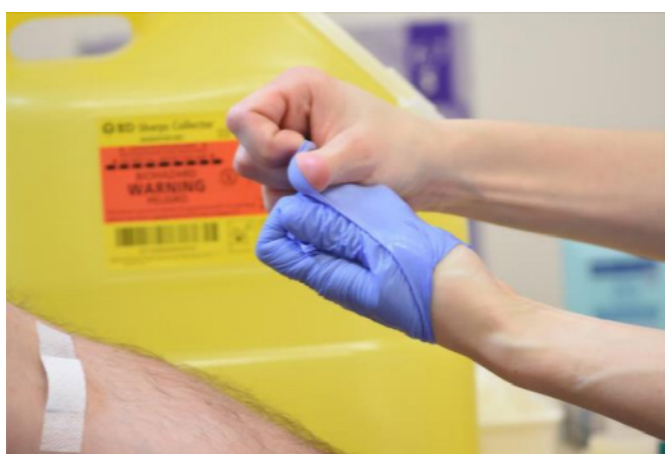
Ďalšie odbery prebiehajú podľa odporúčaného poradia (Tab. 1) vrátane jedného úplného otočenia každej skúmavky.

Po odstránení poslednej skúmavky položíme na miesto vpichu gázový tampón bez tlaku, ihlu jemne vytiahneme a potom tampón pritlačíme. Ihlu oddelíme od držača a vhodíme do kontajnera odolného voči prepichnutiu, ktorý je na dosah ruky. Prenášanie ihly ku kontajneru je neprípustné! Pacienta poučíme, aby na podporu urýchlenia zastavenia krvácania na miesto vpichu mierne tlačil cez tampón, ale neohýbal ruku v lakti. Zastavenie krvácania urýchľuje aj zdvihnutie ruky. Krvácanie by malo ustať do 2 minút, v prípade pacientov užívajúcich antikoagulačnú liečbu do 10 minút. Po kontrole zastavenia krvácania možno miesto vpichu ošetriť bandážou (suchý tampón alebo štvorček, leukoplast). Následne každú odobratú skúmavku otočíme o 180°, najmenej 4x po sebe. Ak bola odoberaná len 1 skúmavka, otáčame ju ihneď po odbere 5krát. Ochranné rukavice skladáme z rúk otočením naopak za vsunutia jednej rukavice do druhej (Obr. 3). Výmena rukavíc je nevyhnutná po každom pacientovi. Nasleduje opätovné umytie rúk. Pacient po odbere zotrúva v pokoji cca 5 minút, sledujeme vznik možnej synkopy. Empatický prístup, záverečné vyjadrenie vďaka za spoluprácu a ubezpečenie o vykonaní vyšetrení čo v najkratšom čase, by mali byť prirodzenou súčasťou celej procedúry.

Poradie skúmaviek počas odberu venózneho krvi

Mnohé národné a medzinárodné smernice (WHO – World Health Organisation, CLSI – The Clinical & Laboratory Standards Institute) vo všeobecnosti odporúčajú, aby poradie skúmaviek počas odberu venózneho krvi bolo nasledovné: hemokultúra (sterilné skúmavky), potom skúmavky bez aditív/s géloom, po nich skúmavky obsahujúce aditíva. Tým sa zabráni kontaminácii krvi v skúmavkách bez aditív

Obr. 3. Ochranné rukavice skladáme z rúk otočením naopak za vsunutia jednej rukavice do druhej, upravené podľa zdroja Simundic et al. 2018 (4)



z predchádzajúcich skúmaviek, ktoré ich obsahujú a mohli by tak spôsobiť chybné výsledky. V poslednom období sa uskutočnilo množstvo štúdií sledujúcich to, či poradie skúmaviek pri odbere zostáva problémom aj s použitím moderných techník a materiálov z oblasti flebotómie, alebo je to už zastaraná prax, ktorá sa používa iba z historických dôvodov. Reakciou na to je aj tu uvádzaná publikácia (2017) pracovnej skupiny pre preanalytickú fázu Európskej federácie pre klinickú chémiu a laboratórnu medicínu (EFLM WG-PRE), ktorá poskytuje prehľad a súhrn literatúry so zameraním na poradie pri odbere žilovej krvi (14). Vzhľadom na opísané dôkazy uvedené v tejto publikácii, EFLM WG-PRE z toho vyvodzuje závery: významná frekvencia kontaminácie vzorky sa vyskytuje vtedy, ak sa počas odberu krvi nedodrží poradie odberu a ak nie sú uplatnené všeobecné odporúčania pre odber krvi, čím sa ohrozuje bezpečnosť pacienta. Keďže nie je zložitá dodržiavať poradie počas odberu a je všeobecne známe, že zabezpečenie ideálnych podmienok a dodržanie odporúčaní týkajúcich sa flebotómie nie je vždy úplne splnené alebo možné, EFLM WG-PRE podporuje trvalé odporúčanie dodržať správne poradie pre odber venózneho krvi.

Výnimky z poradia skúmaviek počas odberu venózneho krvi

Ak odoberateľ krvi odoberá viacero druhov skúmaviek a z jedného druhu potrebuje odobrať viac kusov (napr. 1x skúmavka na odber

koagulačného vyšetrenia, 1x KO, 3x skúmavka na biochemické vyšetrenie), mal by najprv odobrať z každého po jednej skúmavke, a potom vykonať viacnásobný odber z príslušného druhu.

Ak je odber na koaguláciu ako jediný

V bežných ambulantných podmienkach patrí odber na hemokultúru k extrémne výnimočným. Podľa posledných odporúčaní (EFLM WG-PRE) možno po jeho vynechaní za určitých podmienok pokračovať v odbere krvi ďalej podľa poradia. Bolo preukázané, že pre rutinné koagulačné testovanie nie je nevyhnutné použitie skúmavky odobratej až 2. v poradí a 1. skúmavku s odobratou krvou znehodnotiť (pokiaľ 1. skúmavkou nebol odber na hemokultúru), pretože významný rozdiel medzi výsledkami stanovenia aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT) a protrombínového času (PT) medzi odobratou v poradí prvou a druhou skúmavkou sa nepotvrdil (14, 15, 16, 17, 18, 19). Takýto postup je aj v zhode so súčasným odporúčaním laboratórnej sekcie Českej hematologickej spoločnosti pre odber na vyšetrenie PT a medzinárodného normalizovaného pomeru PT (PT INR) (15). Vysvetlenie poskytuje samotný princíp stanovenia PT, ktoré je vykonávané v nadbytku tromboplastínu (tkanivového faktora), a preto jeho malá prímes pri tomto vyšetrení neprekáža. Avšak v prípade analýzy ostatných koagulačných parametrov je naďalej nutné zachovať tento odber ako druhý v poradí a predradiť ktorúkoľvek zo skúmaviek bez aditív alebo prvú odobratú skúmavku znehodnotiť. Týka sa to koagulačných parametrov ako fibrinogén, D-diméry, faktory II, V, VII, VIII, IX, X, XI, proteíny C a S a AT, a tiež špeciálnych koagulačných vyšetrení (napr. vyšetrenie funkcie krvných doštičiek), pretože zatiaľ nemáme dostatok dôkazov o tom, že pri odbere niektorého z nich by postačovalo vyšetrenie už z 1. odberu (16, 17, 18, 19, 20).

Vzorky krvi na vyšetrenie koagulácie by mali byť odoberané pred skúmavkami s obsahom účinnejších antikoagulačných činidiel, ako je napríklad kyselina etyléndiamíntetraoctová (EDTA) (pre krvný obraz), lítium-heparín (na testovanie biochémie), ako aj pred aktivátormi zrážania (trombín), pretože tieto aditíva môžu kontaminovať a tým ovplyvniť následné koagulačné testy. Podmienkou je naďalej naplnenie objemu skúmavky na viac ako 90 % objemu. Nedostatočné naplnenie má za následok značné zriedenie vzorky antikoagulačným činidlom a tým spôsobuje falošne predĺžené zrážanie kvôli prítomnosti prebytočného citrátu viažuceho vápnik. Tento účinok závisí od koncentrácie citrátu, veľkosti skúmavky a typu vykonaného testu a prejavuje sa výraznejšie pri použití 3,8% citrátových skúmaviek a pri skúmavkách s malým objemom (pediatrických) (21, 22). Zriedenie vzorky tiež vedie k podhodnoteniu výsledkov kvantitatívnych testov (napr. hladiny faktorov zrážanlivosti).

Záver

Odber venózneho krvi sa často označuje ako kľúčový proces predanalytickej fázy laboratórneho vyšetrenia, v ktorom môžu nastať mnohé chyby s potenciálom ovplyvniť laboratórne výsledky a následne lekárske rozhodnutia. Dodržaním štandardizácie prípravy pacienta a postupu odberu krvi získaných na základe dôkazov a osvedčených postupov je možné minimalizovať ich vplyv na kvalitu odobratého biologického materiálu, zaručiť pretrvávanie chemických a fyzikálnych vlastností analytov v priebehu času, a tak zabezpečiť spoľahlivosť testovania.

Implementácia týchto odporúčaní by mala byť prirodzenou súčasťou každej ambulancie vykonávajúcej odbery krvi, aby sa predišlo

nesprávnej interpretácii laboratórných výsledkov s možnými vážnymi následkami pre pacienta.

LITERATÚRA

- Hallworth MJ. The '70% Claim': What is the evidence base? *Ann Clin Biochem.* 2011; 48(6): 487–8. PMID: 22045648.
- Ngo A, Gandhi P, Miller WG. Frequency that Laboratory Tests Influences Medical Decisions. *J App Lab Med.* Accessed 9/19/17.
- Simundic AM, Bolenius K, Cadamuro J et al. On behalf of the Working Group for Preanalytical Phase (WG-PRE), European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). EFLM recommendation of venous blood sampling v 1.1, October 2017.
- Simundic AM, Bolenius K, Cadamuro J et al. Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 2015–2038.
- Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M et al. Influence of short-term venous stasis on clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 869–75. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Franchini M, Guidi GC. Venous stasis and routine hematologic testing. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 332–337.
- Mehmood Z, Muhammad Mubeen S, Shehzad Afzal M et al. Potential Risk of Cross-Infection by Tourniquets: A Need for Effective Control Practices in Pakistan. *Int J Prev Med.* 2014; 5(9): 1119–1124.
- Pinto AN, Phan T, Sala G et al. Reusable venesection tourniquets: a potential source of hospital transmission of multiresistant organisms. *Med J Aust.* 2011; 195(5): 276–279.
- Culjak M, Gveric Grginic A, Simundic AM. Bacterial contamination of reusable venipuncture tourniquets in tertiary-care hospital. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: e201–e203.
- Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL et al. New ways to deal with known preanalytical issues use of transilluminator instead of tourniquet for easing vein access and eliminating stasis on clinical biochemistry. *Biochem Med* 2011; 21(2): 152–159.
- Lima-Oliveira G, Lippi G, Salvagno GL et al. Transillumination: a new tool to eliminate the impact of venous stasis during the procedure for the collection of diagnostic blood specimens for routine haematological testing. *Int J Lab Hematol.* 2011; 33(5): 457–462.
- Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Lippi G et al. Elimination of the venous stasis error for routine coagulation testing by transillumination. *Clin Chim Acta.* 2011; 412(15–16): 1482–1484.
- Cornes M, van Dongen-Lases E, Grankvist K et al. Order of blood draw: Opinion Paper by the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for the Preanalytical Phase (WG-PRE). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2017; 55(1): 27–31.
- AccuVein Learning Center. (n.d.). Considerations When Selecting an IV Needle. Retrieved July 22, 2021, from <https://learn.accuvein.com/article/selecting-an-iv-needle-size/>
- Mock KJ, Crist RA, Hansen SJ et al. Discard tubes are not necessary when drawing samples for specialized coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 279–282.
- Loeffen R, Kleinegris MC, Loubele ST, Pluijmen PH, Fens D, van Oerle R, ten Cate H, Spronk HM. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 2544–2554.
- Šigutová ZP, Fátorová I, Hrachovinová I et al. (n.d.). Doporučení laboratorní sekce České hematologické společnosti ČLS JEP Preanalytika v hematologické laboratoři. Retrieved July 22, 2021, from http://www.hematology.cz/doporuzeni/laboratorni-sekce/files/obecna/Doporuzeni_LS_CHS_CLS_JEP-Preanalytika_v_hematologicke_laboratori_v01.pdf
- Kitchen S, Olson JD, Preston FE. Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis. *Bognor Regis: Wiley-Blackwell,* 2nd Edition. 2013; 22–44.
- Smock KJ, Crist RA, Hansen SJ et al. Discard tubes are not necessary when drawing samples for specialized coagulation testing. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21: 279–82.
- Loeffen R, Kleinegris MC, Loubele ST et al. Preanalytic variables of thrombin generation: towards a standard procedure and validation of the method. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 2544–54.
- Guder WG, Narayanan S. Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics: Preanalytical Aspects and Their Impact on the Quality of Medical Laboratory Results. *De Gruyter;* 2015.
- Harrison P, Mackie I, Mumford A et al. British committee for standards in H. Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Br J Haematol.* 2011; 155: 30–44.
- Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Minimum specimen volume requirements for routine coagulation testing: Dependence on citrate concentration. *Am J Clin Pathol.* 1998; 109: 595–599.
- Chuang J, Sadler MA, Witt DM. Impact of evacuated collection tube fill volume and mixing on routine coagulation testing using 2.5 mL (pediatric) tubes. *Chest.* 2004;126:1262–1266.

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

23

on-line kurzů a kongresů

160

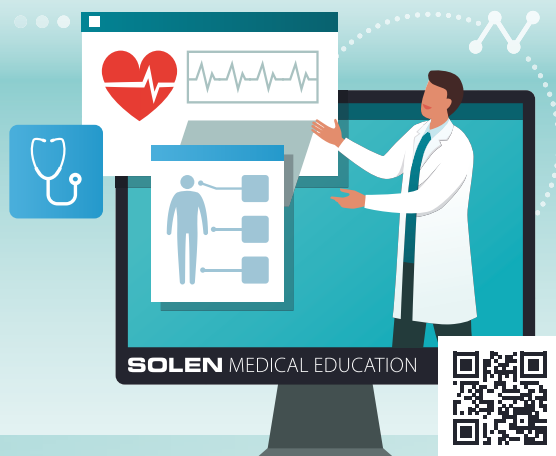
přednášek

1340

vydaných certifikátů

7200

účastníků



Intoxikace muchomůrkou zelenou: mechanismus toxicity, klinické projevy a terapeutické postupy

Eva Kieslichová

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha
1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Požítí muchomůrky zelené (*Amanita phalloides*) je nejčastější příčinou smrtelné otravy houbami. Klinický obraz intoxikace kolísá od mírných subklinických projevů až po fulminantní průběh s rozvojem akutního selhání jater. Pro osud pacienta má zásadní význam včasná diagnóza intoxikace muchomůrkou zelenou. Ta je ale často obtížná vzhledem k možnosti záměny za gastroenteritidu nebo za otravu jinými houbami. Diagnóza je založena na anamnéze nedávného požití houby s následnými gastrointestinálními příznaky, typickém časovém průběhu a laboratorních vyšetřeních a potvrzuje se mykologickým a toxikologickým vyšetřením. Specifická léčba spočívá v detoxikačních postupech, podpůrných opatřeních, farmakoterapii a v terapii na specializované jednotce intenzivní péče v případě akutního selhání jater. U vybraných pacientů s akutním selháním jater je jedinou možností záchrany života urgentní transplantace jater.

Klíčová slova: akutní selhání jater, *Amanita phalloides*, intoxikace, urgentní transplantace jater.

Amanita phalloides intoxication: mechanism of toxicity, clinical manifestations and therapeutic approaches

Ingestion of *Amanita phalloides* is the most common cause of fatal mushroom poisoning. The clinical picture of intoxication varies from mild subclinical manifestation to lethal fulminant course with the development of acute liver failure. Early diagnosis of *Amanita phalloides* poisoning is crucial for the outcome but it is difficult because it is often mistaken as gastroenteritis or due to other mushroom poisoning. The diagnosis is based on the history of recent mushroom ingestion followed by gastrointestinal symptoms, typical time course and laboratory markers and is proven with mycological examination or toxicological examination. Specific treatment consists of detoxification procedures, supportive measures, administration of drugs and therapy in the specialized intensive care unit in the case of acute liver failure. In selected patients with acute liver failure urgent liver transplantation is the only life-saving option.

Key words: acute liver failure, *Amanita phalloides*, intoxication, urgent liver transplantation.

Úvod

Sběr divoce rostoucích hub je vyhledávanou relaxační aktivitou a jejich konzumace je v řadě zemí, včetně České republiky, rozšířena. Sběrání hub ve volné přírodě může být ale nebezpečné, a to i pro ty, kteří jsou v jejich určování zběhlí. Otrava houbami je často důsledkem nevhodných podmínek při sběru, uchování a přípravě hub primárně netoxických, dochází ale i k nezáměrnému i záměrnému požití toxických hub s fatálními následky (1). Skutečný výskyt intoxikací houbami není přesně znám; ohlašovací povinnost neexistuje, relativně mnoho

případů zůstává nehlášeno a toxikologická střediska tak mají pouze neúplné údaje.

K nejjedovatějším patří houby obsahující amatoxiny, jedná se o houby tří rodů: *Amanita* (muchomůrka zelená, vzácněji muchomůrka bílá, muchomůrka jízlivá), *Galerina* (čepičatka) a *Lepiota* (bedla), přičemž většina fatalit připadá na muchomůrku zelenou (*Amanita phalloides*), která je v angličtině známá jako „death cap“ („klobouk smrti“). Otrava těmito houbami představuje celosvětový problém, případy otrav byly popsány v Evropě, Severní Americe, ale také v Africe, Asii, Austrálii a Střední a Jižní

Americ (2). Muchomůrka zelená (Obr. 1) je hlavní evropskou jedovatou houbou, nejčastěji se vyskytuje ve vlhkých lesích, zejména v bukových a dubových, roste v období od června do října. K otravě dochází většinou záměnou za jedlé houby, může jít ale i o sebevražedný nebo vražedný úmysl. Udává se, že je příčinou více než 90 % fatálních případů otravy houbami (3, 4). Na základě dostupných dat se míra mortality po otravě muchomůrkou zelenou pohybuje v rozmezí 10 až 30 %, u osob mladších než 10 let je to až 50 %. Za prediktory nepříznivé prognózy u intoxikace muchomůrkou zelenou (5, 6) jsou považovány tyto faktory:

- dětský věk, nízká tělesná hmotnost
- množství požitého toxinu
- interval mezi požitím a nástupem gastrointestinálních příznaků (průměr) < 8 h
- protrombinový index < 10% (INR > 6)

Mechanismus toxicity

Muchomůrka zelená obsahuje dva typy toxinů: amatoxiny (bicyklické oktapeptidy) a falotoxiny (cyklické heptapeptidy).

Amatoxiny, proteiny o molekulární váze 900 daltonů, jsou termolabilní, odolné vůči varu i chladu, přetrvávají i v sušených houbách; byl dokonce dokumentován případ fatální intoxikace po konzumaci muchomůrky zmrazené 8 měsíců (7). LD50 amatoxinů je velmi nízká. Letální dávka amatoxinu je pro člověka 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, což může představovat požití jedné plodnice (8).

Hlavní komponentou amatoxinů je α -amanitin, který je spolu s β -amanitinem zodpovědný za toxický účinek. Amanitiny se irre-

verzibilně váží v poměru 1 : 1 na podjednotku RNA polymerázy II a inhibují syntézu messenger RNA v eukaryotických buňkách. Takto narušená transkripce DNA vede k nekróze buněk, v nichž probíhá intenzivní syntéza bílkovin, a které byly jako první vystaveny vysokým dávkám toxinů. Primárně dochází k poškození metabolicky aktivních tkání s vysokým stupněm proteosyntézy (gastrointestinální trakt, hepatocyty, proximální tubuly ledvin). Dalším potenciálním mechanismem toxicity amanitinů je synergie α -amanitinu s endogenními cytokiny (např. TNF: tumor necrosis factor) a poškození buněk prostřednictvím indukce apoptózy.

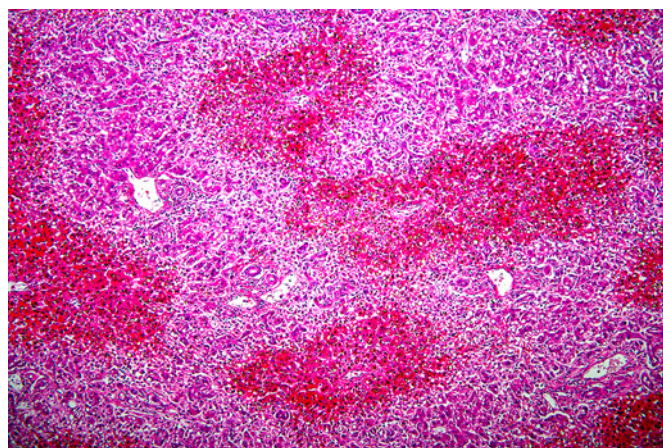
Amanitiny se vstřebávají epitelem trávicího traktu a slabě se váží na bílkoviny plazmy, jejich clearance z plazmy obvykle trvá do 48 hodin od požití. Jakmile se amanitiny dostanou do jater, jsou aktivně vychytávány jaterními buňkami, dochází k jejich transportu nespecifickým transportním systémem do hepatocytů, kde vyvolávají rozsáhlou centrolobulární nekrózu a vakuolární degeneraci hepatocytů (Obr. 2). Zhruba 60 % vstřebovaného α -amanitinu se vylučuje do žluči a do jater se vrací enterohepatálním oběhem. Kolem 40 % amanitinu se vylučuje ledvinami, toxin je filtrován glomeruly a zpětně vstřebáván v renálních tubulech, což vede k přímému toxickému působení na tubulární epitel. Akutní poškození ledvin, často pozorované při intoxikaci muchomůrkou zelenou, lze přičíst nefrotoxickému působení amanitinů v kombinaci s dehydrací při průjmu a zvracení. V histologickém nálezu dominuje obraz akutní tubulární nekrózy s hyalinními válcí a odlitky v tubulech. U zvířat i lidí, kteří zemřeli na následky intoxikace amanitou, bylo buněčné poškození zjištěno také v pankreatu, nadledvinách a varlotech.

Falotoxiny ruší polymerizačně-depolymerizační cyklus, dochází k narušení funkce buněčných membrán a k nekróze buňky. Zdrojem jejich toxicity je thiamidová vazba atomu síry na indolovém kruhu. Poškozují celulární membránu enterocytů a jsou zodpovědné za iniciační gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení a průjem) u intoxikovaných jedinců. I když jsou falotoxiny hepatotoxické, k toxicitě muchomůrky zelené přispívají málo, protože nedochází k jejich vstřebávání ze střev a nedostávají se do jater.

Obr. 1. *Amanita phalloides*. Zdroj: Zdroj: Wikimedia Commons, povolení ke kopírování pod GNU Free Documentation License. Fotograf: Archenzo



Obr. 2. Akutní selhání jater při intoxikaci muchomůrkou zelenou (100). (autor: doc. MUDr. Eva Sticová, Ph.D., Pracoviště klinické a transplantační patologie, IKEM)



Klinický průběh intoxikace

Klinický obraz otravy muchomůrkou zelenou se pohybuje od mírných subklinických projevů až po letální fulminantní průběh. Závažnost intoxikace závisí především na požitém množství toxinu a na čase, který uběhl od požití do zahájení léčby (3, 4, 9).

Otrava muchomůrkou zelenou má charakteristický průběh (10), který lze rozdělit do čtyř po sobě nastupujících stadií:

- Stadium latence – asymptomatická fáze (6–12 hodin po požití)
Pro počáteční fázi je charakteristická absence jakýchkoliv příznaků, což je pro otravu muchomůrkou zelenou typické. U jiných intoxikací houbami je asymptomatická fáze kratší, obvykle 1–2 hodiny po požití, nebo chybí vůbec.
- Stadium gastrointestinálních příznaků (12–24 hodin)
Druhá fáze je charakterizována gastrointestinálními příznaky; trvá asi 24 hodin. Objevují se křeče v břiše, nauzea, zvracení a profuzní vodnaté průjmy, které mohou vést k dehydrataci a minerálovému rozvratu (tzv. obraz cholera-like diarrhoe). Tato fáze může svědět k mylné diagnóze virové gastroenteritidy nebo náhlé příhody břišní. Jaterní a renální funkce jsou v tomto období obvykle normální.
- Stadium zdánlivé rekonvalescence (24–48 hodin)
Jedná se o stadium odeznívání gastrointestinálních příznaků při současné elevaci jaterních testů. V této fázi se začínají objevovat známky poškození jater a ledvin.
- Stadium selhání jater a akutního poškození ledvin (4–7 dní)
 - U pacientů s příznivým průběhem dochází přechodně k akutnímu poškození ledvin a elevaci aminotransferáz, snížení syntézy koagulačních faktorů a hyperbilirubinemii s následnou rychlou reparací ledvin i jater ad integrum a obnovou normální kvality života.
 - Část pacientů intoxikaci přežije, ale má trvalé následky ve formě jaterní fibrózy a poškození renálních tubulů.
 - U části pacientů s nepříznivým průběhem dochází k rozvoji akutního poškození ledvin a akutního selhání jater (ASJ), které je definováno jako náhle vzniklé, rychle progredující a život ohrožující onemocnění s vysokou mortalitou. Je charakterizováno náhlým nástupem závažné jaterní dysfunkce u jedinců bez předchozího onemocnění jater, kdy do 26 týdnů od počátečních příznaků dochází k rozvoji koagulopatie (protrombinový čas > 15 sekund nebo mezinárodní normalizační poměr [INR] > 1,5) a jaterní encefalopatie. Pro intoxikaci muchomůrkou zelenou je typický hyperakutní průběh s rozvojem ASJ během 1 týdne (11, 12). Nenastane-li na podpůrné terapii reparace jater nebo nedojde-li k provedení transplantace jater, dochází k časnému úmrtí v důsledku multiorgánové dysfunkce nebo nitrolební hypertenze; v případě nepříznivého průběhu se uvádí medián doby do úmrtí 6,1 dne (5, 9).

Diagnóza

Diagnóza se zakládá na pečlivém posouzení anamnézy a klinických projevů, je potvrzena mykologickým vyšetřením žaludečního obsahu a stolice a laboratorním průkazem amanitinu (krev, moč). Pro osud pacienta je časná diagnóza intoxikace muchomůrkou zelenou

zcela zásadní. Každý pacient s akutními gastrointestinálními příznaky v období pozdního léta nebo časného podzimu by měl být automaticky dotazován na požití hub. Důležité je propojit klinické projevy s požitím hub, protože zjištění této souvislosti může být znesnadněno odstupem mezi nástupem příznaků a požitím hub.

Při rozhovoru s pacienty s podezřením na otravu houbami nebo s jejich příbuznými je třeba se zaměřit na podrobnou anamnézu. Mezi hlavní otázky lékaře by měl patřit popis konzumovaných hub, prostředí, v němž byly houby nasbírány, počet různých typů požitých hub, skladování před spotřebou, příprava před požitím, nástup podobných příznaků u osob, které jedly stejné houby, a čas od požití hub do nástupu příznaků. Je zapotřebí získat zbytky hub, i již zpracovaných, zvratky nebo vzorky stolice k mykologickému vyšetření. Ke konzultaci diagnostiky i terapie intoxikace je vhodné kontaktovat toxikologické středisko (Toxikologické informační středisko, Klinika pracovního lékařství Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha, telefon: 224 91 92 93 nebo 224 91 54 02, e-mail: tis@vfn.cz).

Laboratorní diagnostika

Amatoxiny se nacházejí v séru do 24 hodin po požití, mohou být detekovány až do 48 hodin. Do moči jsou vylučovány až 72 hodin po požití. Koncentraci amatoxinu v moči a krvi lze měřit pomocí radioimunoanalýzy nebo vysokoučinné kapalinové chromatografie. Korelace mezi plazmatickými koncentracemi amatoxinů a klinickou závažností intoxikace nebyla prokázána.

Terapie

Doporučení k terapii intoxikace muchomůrkou zelenou nejsou založena na výsledcích velkých randomizovaných studií, které jsou obtížně proveditelné vzhledem k malému počtu pacientů. Jsou publikovány pouze výsledky léčby menších souborů pacientů, kazuistická sdělení nebo metaanalýzy (13). Terapie otravy spočívá v předběžné lékařské péči, podpůrných opatřeních, specifické terapii včetně podpůrné terapie jaterního selhání (10, 11, 14). V případě rozvoje ASJ je nutno zvažovat urgentní transplantaci jater jako jedinou úspěšnou možnost léčby (11, 12).

Předběžná lékařská péče zahrnuje postupy gastrointestinální dekontaminace. Jejich účinnost úzce souvisí s jejich časným provedením. Základní opatření při intoxikaci se provádí neprodleně po zjištění intoxikace v nejbližším zdravotnickém zařízení. Pacienty s rozvojem ASJ je třeba hospitalizovat na specializované jednotce intenzivní péče pracoviště, kde je možné transplantaci jater provést. V České republice se transplantace jater provádí v Transplantačním centru Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a v Centru kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně.

Terapeutické postupy při intoxikaci amanitiny:

Dekontaminace

K základním úvodním opatřením patří gastrointestinální dekontaminace (4, 10). Nedošlo-li k opakovanému zvracení, je vhodný výplach žaludku vlažným fyziologickým roztokem k odstranění zbylých plodnic

a zamezení vstřebávání toxinů. Výplach žaludku je nejprůnosnější časné požití, ideálně do 1 hodiny, ale vzhledem možností přetrvávání plodnic v žaludku delší dobu je možné ho provést i po několika hodinách. Jedná se o invazivní výkon, který má řadu rizik a měl by být prováděn s velkou opatrností zkušeným lékařem, aby se předešlo komplikacím. U pacientů s poruchou vědomí a s oslabenými obrannými reflexy je nutné zajištění dýchacích cest endotracheální intubací před zákrokem. Dále je třeba zabránit reabsorpci amatoxinů ze střeva a přerušit jejich enterohepatální oběh podáváním aktivního uhlí, které je vhodné aplikovat i v rámci první pomoci už při podezření na intoxikaci. Aktivní uhlí se podává opakovaně v dávce 1 g/kg hmotnosti perorálně nebo do nazogastrické sondy po 4 hodinách po dobu 24–48 hodin bez ohledu na dobu od požití hub. Došlo-li k odeznění průjmu, je vhodné podání laxativ (polyetylen glykol). Plodnice mohou zůstat ve střevech i několik dní, proto je doporučována i aplikace vysokých klyzmat k jejich odstranění.

Současně s dekontaminací je nutná dostatečná hydratace podáváním balancovaných krystaloidních roztoků a úprava iontové dysbalance a metabolické acidózy. Forsírovaná diuréza již není doporučována, výdej moči cca 100–200 ml/hod po dobu 4–5 dnů se považuje za dostatečný ke zvýšení renální eliminace amatoxinů (4, 10).

Farmakoterapie

Doporučenou terapií první volby je při intoxikaci muchomůrkou zelenou silibinin v kombinaci s N-acetyl-cysteinem. Silibinin, ve vodě rozpustný derivát silymarinu, je preferován na základě výsledků velké retrospektivní analýzy z roku 2002, jeho podávání je asociováno s lepším přežíváním pacientů než dříve doporučované vysoké dávky krystalického penicilinu (13, 15). Silibinin má přímé hepatoprotektivní účinky, přerušuje enterohepatální recirkulaci amanitinu, inhibuje vazbu amanitinu na membrány hepatocytů, soutěží s amanitinem při transmembránovém transportu a inhibuje průnik amanitinu do jaterních buněk. Kromě toho zřejmě ovlivňuje i sekundární uptake v játrech, mediovaný enterohepatální cirkulací. K podání silibininu by mělo dojít co nejdříve po požití, optimálně do 48 hodin. Terapii je vhodné zahájit i při pouhém podezření na intoxikaci. Podává se v dávkách 20–50 mg/kg/den nitrožilně ve čtyřech dvouhodinových infuzích, terapie má trvat 4–5 dní.

Tab. 1. King's College kritéria k urgentní transplantaci jater (11)

Intoxikace paracetamolem
<ul style="list-style-type: none"> ■ arteriální pH < 7,30 (po tekutinové resuscitaci a nad 24 hodin po požití) ■ laktát > 3 mmol/l nebo 3 kritéria: <ul style="list-style-type: none"> ■ encefalopatie 3. a 4. stupně ■ Skreat > 300 μmol/l ■ INR > 6,5
Ostatní příčiny akutního selhání jater
<ul style="list-style-type: none"> ■ INR > 6,5 nebo 3 z 5 kritérií: <ul style="list-style-type: none"> ■ etiologie: nejasná, polékové poškození ■ interval ikterus–encefalopatie > 7 dní ■ věk < 10 nebo > 40 let ■ protrombinový čas > 50 s (INR > 3,5) ■ Sbili > 300 μmol/l

Od dříve doporučovaných vysokých dávek penicilinu G (1 000 000 IU/kg první den, poté 500 000 IU/kg další dva dny; celkem 4–5 dní) se v současnosti ustoupilo, přesto zůstal součástí některých protokolů, zejména v případě nedostupnosti silibininu (9). Podávání penicilinu je odůvodňováno schopností vytěsnit amanitin z vazby na plazmatické bílkoviny. Vazbou kyselého amanitinu může penicilin bránit jeho vychytávání játry a průniku do hepatocytů, není vyloučeno ani primární působení na intracelulární úrovni. Penicilin v megadávkách však znamená i přívod většího množství kalia a riziko alergických reakcí. Účinnost jiných antibiotik, zejména cefalosporinů, zatím nebyla přesvědčivě prokázána (4, 13). Pro kombinovanou léčbu silibininem a penicilinem neexistují klinická data, která by podporovala superioritu tohoto přístupu vůči terapii silibininem (16).

N-acetylcystein se standardně užívá jako antidotum při otravě paracetamolem, kdy slouží jako zdroj cysteinu k syntéze glutathionu. N-acetylcystein má rovněž antioxidační účinky, je schopný vázat volné kyslíkové radikály; zmírňuje zánětlivou reakci na oxidativní poškození a má příznivý vliv na mikrocirkulaci (17). Z těchto důvodů je užíván i při terapii ASJ neparacetamolové etiologie a k terapii intoxikace muchomůrkou zelenou. N-acetylcystein se podává nitrožilně, nejčastěji v dávce 150 mg/kg/den jako bolus, dále 300 mg/kg/den cca 5 dnů (Doporučený postup České hepatologické společnosti: <https://www.ces-hep.cz>), případně v podobném schématu jako při intoxikaci paracetamolem (150 mg/kg během 15–30 minut, poté 50 mg/kg během 4 hodin a následně 100 mg/kg v průběhu 16 hodin; celkově 300 mg/kg během 20 hodin) (11, 12). Nežádoucí anafylaktoidní reakce jsou pozorovány jen zřídka.

Eliminační metody

Vzhledem ke krátkodobé přítomnosti amatoxinů v plazmě by jejich odstranění mimotělními eliminačními metodami bylo přínosné pouze při časném zahájení, tedy brzo po nástupu gastrointestinálních příznaků. Účinnost mimotělních eliminačních metod, jako je hemodialýza, hemoperfuze nebo plazmaferéza, je vzhledem k rychlé clearanci amanitinů z krve omezená (18). Příznivější výsledky jsou popisovány při užití plazmaferézy při její aplikaci během prvních 36–48 hodin v kombinaci s konzervativní terapií (19). Na časné provedení plazmaferézy je možno pomyslet při kombinaci faktorů nepříznivé prognózy intoxikace (5). Náhrada funkce ledvin intermitentní nebo kontinuální hemodialýzou je indikována při rozvoji akutního poškození ledvin s oligoanurií a vzestupem dusíkatých katabolitů, tekutinovém přetížení, metabolickém rozvratu s acidózou a hyperlaktatemii a pro kontrolu hyperamonemie při ASJ.

Podpůrná terapie akutního selhání jater

V případě rozvoje ASJ se obecná podpůrná terapie neliší od ASJ z jiných příčin. Základní principy konzervativní léčby ASJ spočívají v udržení hemodynamické stability, v léčbě respirační dysfunkce, v prevenci a terapii nitrolební hypertenze, korekci poruch acidobazické rovnováhy a iontové dysbalance. Nutná je léčba hypoglykemie, korekce koagulopatie při krvácivých komplikacích, náhrada funkce ledvin při akutním poškození ledvin, prevence a léčba infekčních

komplikací a podávání výživy (11, 12). Arteficiální přístrojová podpora jater se využívá jako možnost k překlenutí doby potřebné k přežití do transplantace jater nebo do spontánního zotavení. Stávající nebiologické systémy jsou schopny nahradit detoxikační funkci selhávajících jater; jsou odstraňovány nejen ve vodě rozpustné, ale i na albumin vázané toxiny. Nejčastěji užívanými podpůrnými systémy v Evropě jsou systém MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) a systém frakcionované plazmatické separace a adsorpce (přístroj Prometheus). Alternativou je vysokokobemová výměna plazmy, při níž dochází k odstraňování toxických metabolitů, doplnění potenciálně prospěšných faktorů a odstranění mediátorů selhání orgánových systémů (11).

Transplantace jater

Vzhledem k vysoké regenerační schopnosti jater je ASJ potenciálně reverzibilní. Pro většinu pacientů s ASJ ale představuje urgentně provedená transplantace jater jedinou šanci na přežití, proto by na ni mělo být vždy pomýšleno (20, 21). Rozhodování o indikaci a načasování transplantace je obtížné. Důležité je získat co největší jistotu o špatné prognóze intoxikovaného. Je-li transplantace provedena příliš brzo, je možné, že by pacient býval přežil bez narušené kvality života. Je-li naopak indikována příliš pozdě, může pacient zemřít dříve, než bude k dispozici vhodný orgán.

Nejčastěji užívanými kritérii k hodnocení nepříznivé prognózy a pro indikaci urgentní transplantace jater u pacientů s ASJ jsou

King's College kritéria (Tab. 1), jejichž platnost byla opakovaně validována (11). Splnění těchto kritérií znamená méně než 20% pravděpodobnost přežití bez transplantace. Tato kritéria však nemusí být v případě intoxikace amatoxiny jednoduše použitelná (5, 6). Vzhledem k tomu, že parametr „etiologie“ je vždy negativní, jelikož intoxikace amatoxiny není zohledněna, jsou ve skutečnosti používány čtyři parametry. Parametr „trvání ikteru před nástupem encefalopatie > 7 dnů“ vykazuje u intoxikovaných velmi nízkou senzitivitu, jelikož cca 83 % nepřeživších pacientů umírá do 9. dne. Hladina bilirubinu rovněž není v těchto případech optimálním ukazatelem. Dle vlastních výsledků z transplantčního centra IKEM mají standardní King's College kritéria pro indikaci urgentní transplantace jater u ASJ po otravě muchomůrkou zelenou dobrou prognostickou hodnotu a jsou použitelná k indikaci k urgentní transplantaci jater i u těchto pacientů (22).

Závěr

Intoxikace muchomůrkou zelenou je spojena s vysokým rizikem úmrtí pacienta. Vzhledem k tomu, že neúčinnějším opatřením je intoxikaci předcházet, je nezbytné edukovat veřejnost o riziku intoxikace muchomůrkou zelenou. Otrava má sezónní charakter a typický průběh v několika fázích. Důležitá je časná diagnostika otravy a okamžité zahájení podpůrné léčby. Při rozvoji závažného poškození jater je třeba pacienta přeložit na specializovanou jednotku intenzivní péče a zvažovat transplantaci jater.

LITERATURA

- Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicol*, 2003; 42(4): 339–349.
- Diaz JH. Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, Toxidromes, Treatments, and Outcomes. *Wilderness Environ Med* 2018; 29(1): 111–118.
- Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR et al. Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96 (11): 3195–3198.
- Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol*, 2005; 42(2): 166–169.
- Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol*, 2005; 42(2): 202–209.
- Escudie C, Francoz JP, Vine R et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2007; 46(3): 466–473.
- Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S. Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. *Swiss Med Wkly*, 2001; 131(41–42): 616–617.
- Garcia J, Costa VM, Carvalho A et al. Amanita phalloides poisoning: mechanisms of toxicity and treatment. *Food Chem Toxicol*, 2015; 86: 41–55.
- Le Darre B, Ferron PJ, Gicquel T. Toxic effects of amanitins: Repurposing toxicities toward new therapeutics. *Toxins*, 2021; 13(6): 417.
- Santi, L, Maggioli C, Mastroberoberto M et al. Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *Int J Hepatol*, 2012; 2012: 487–480.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*, 2017; 66(5): 1047–1081.
- Montrief T, Koyfman A, Long B. Acute liver failure: A review for emergency physicians. *Am J Emerg Med*, 2019; 37(2): 329–337.
- Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2002; 40(6): 715–757.
- Ye Y, Liu Z. Management of Amanita phalloides poisoning: a literature review and update. *J. Crit Care*, 2018; 46: 17–22.
- Lacombe G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. BET 1: Silibinin in suspected amatoxin-containing mushroom poisoning. *Emerg Med J*, 2016; 33(1): 76–77.
- Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T et al. Amanita poisoning – comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicillin. *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; 133(4): 2261–67.
- Liu J, Chen Y, Gao Y, et al. N-acetylcysteine as a treatment for amatoxin poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)*, 2020; 58(11): 1015–1022.
- Mullins ME, Horowitz BZ. The futility of hemoperfusion and hemodialysis in Amanita phalloides poisoning. *Vet Hum Toxicol*, 2000; 42(2): 90–91.
- Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of Amanita phalloides poisoning: II. A review and recommendations. *Ther Apher*, 2000; 4(4): 308–312.
- Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA et al. United States Acute Liver Failure Study Group. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. *Liver Int*, 2016; 36(7): 1043–1050.
- Seetharam A. Intensive care management of acute liver failure: Considerations while awaiting liver transplantation. *J Clin Transl Hepatol*, 2019; 7(4): 384–391.
- Kieslichová E, Fraňková S, Protuš M et al. Acute liver failure due to Amanita phalloides poisoning: therapeutic approach and outcome. *Transplantation Proceedings* 2018; 50(1): 192–197.

Amiodaronem indukované postižení plic u pacienta s fibrilací síní

Martin Hudec^{1,2}, Petra Vysočanová^{1,2}, Vojtěch Brázdil^{1,2}, Martin Poloczek^{1,2}, Martin Hetmer^{1,2}, Jiřina Little³, Martina Doubková^{2,4}, Petr Kala^{1,2}

¹Interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity Brno

³Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno

⁴Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Fakultní nemocnice Brno

Amiodaron patří mezi nejčastěji užívaná antiarytmika vůbec, a to v léčbě komorových i supraventrikulárních arytmií. Jeho užívání je však spojeno s celou řadou nežádoucích účinků. Mezi méně časté patří amiodaronem indukované postižení plic (AIPP), které se zároveň řadí mezi ty nejzávažnější. Kazuistika popisuje případ 80letého pacienta dlouhodobě léčeného amiodaronem pro paroxysmální fibrilaci síní. V rozmezí 3 měsíců byl pacient opakovaně hospitalizován pro bilaterální pneumonii. S odstupem u něj bylo diagnostikováno právě AIPP. Správně vedená diagnostika, vhodná terapie AIPP a úprava antiarytmické terapie vedla k významnému zlepšení klinického stavu pacienta. V této kazuistice ukazujeme typický klinický obraz onemocnění, ideální diagnostický postup i doporučené terapeutické možnosti. Závěrem jsou shrnuty jiné běžně využívané možnosti léčby supraventrikulárních arytmií a nastíněny i možnosti budoucí.

Klíčová slova: amiodaron, AIPP, amiodaronem indukované postižení plic, amiodaronová plíce.

Amiodarone induced pulmonary toxicity

Amiodarone is one of the more frequently used drugs in the treatment of supraventricular and ventricular arrhythmias. Many adverse effects, more or less serious, are associated with its administration. Amiodaron-induced pulmonary toxicity (AIPT) is quite rare but represents one of the most severe adverse effects with high mortality. We present an 80 years old patient, who used amiodarone due to paroxysmal atrial fibrillation for several years. Within 3 months, he was repeatedly hospitalized for a bilateral pneumonia. Eventually, AIPT was diagnosed. Early diagnosis, proper therapy of AIPT and changed antiarrhythmic therapy has significantly improved the clinical status of our patient. In this case we demonstrate typical clinical presentations of AIPT as well as the most common diagnostic procedures and recommended treatment methods. Finally, some other commonly used therapeutical options for supraventricular arrhythmias are mentioned. Future options are outlined.

Key words: amiodarone, AIPT, amiodarone induced pulmonary toxicity, amiodarone lung.

Úvod

Amiodaron-hydrochlorid byl počátkem 60. let představen jako antianginózní léčivo, a to pro svůj vazodilatační účinek. S odstupem let se začal zkoumat jeho vliv na akční potenciál buněk myokardu a jako antiarytmikum byl schválen v polovině 80. let (1, 2). Dnes se dle Vaughan-Williams klasifikace řadí mezi antiarytmika III. třídy. Jeho

antiarytmický účinek je však komplexní. V menší míře ovlivňuje i Na⁺-kanály a Ca⁺⁺-kanály (účinek podobný antiarytmikům I. třídy) a také non-kompetivně ovlivňuje adrenergní receptory (účinek podobný antiarytmikům II. třídy) (2, 3). V dnešní době patří amiodaron mezi nejčastěji užívanější antiarytmika, a to nejen v terapii fibrilace síní. Nadšení z jeho ideálního antiarytmického účinku však brzdí celá řada nežádoucích

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Hudec, hudec.martin@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(7): E18–E23

Článek přijat redakcí: 23. 7. 2021

Článek přijat po recenzích: 11. 10. 2021

účinků spojená s jeho užíváním. Mezi nejčastější patří: oční rohovková depozita v 95 % případů, gastrointestinální potíže u 35 % pacientů (nauzea, zvracení, nechutenství), kožní fotosensitivita a dobře známé thyreopatie, vyskytující se až u 25 % pacientů (4). K méně častému, o to však závažnějšímu nežádoucím účinku, patří amiodaronem indukované postižení plic (AIPP) prezentované v následující kazuistice.

Kazuistika

80letý polymorbidní muž byl na naši kliniku přijat v červenci 2020 k došetření recidivujících bronchopnemonií, makroskopické hematurie a k dechové a fyzické rehabilitaci. V osobní anamnéze dominovaly paroxysmální fibrilace síní, chronické srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF), hypertenzní nemoc a chronická renální insuficience 3. stupně dle CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). V dlouhodobě užívané medikaci jsme dokumentovali kombinaci antihypertenzní medikace (metoprolol, lerkandipin, spironolakton, urapidil), amiodaron v dávce 200 mg/den a dlouhodobou orální antikoagulaci apixabanem, který byl v době přijetí nahrazen nadroparinem v redukované dávce z důvodu hematurie. Subjektivně pacient udával mírné zhoršení dušnosti v posledním roce (NYHA II), které bylo dáváno do souvislosti s HFpEF. Ve fyzikálním vyšetření dominovaly poslechově bilaterální krepitace nad plicními bazemi.

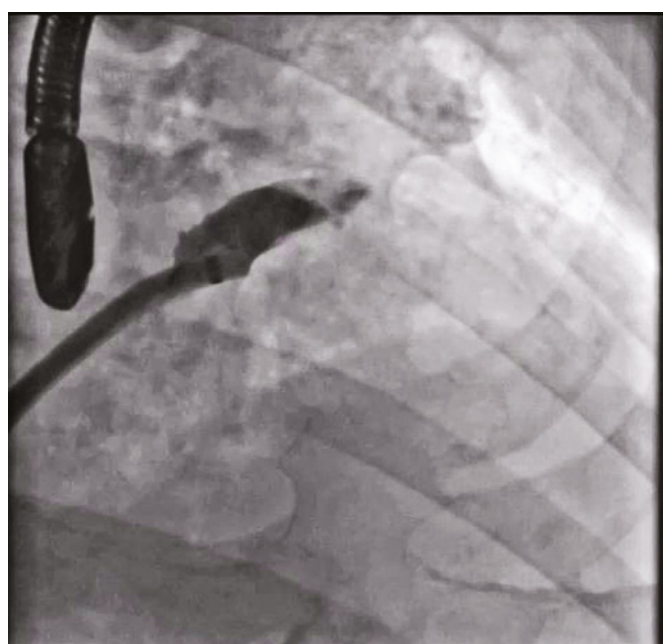
V první části se ve stručnosti zaměřujeme na makroskopickou hematurii a její řešení (bez dalších komentářů v následné diskuzi – není tématem této práce). Druhá část bude věnována samotné plicní problematice, stejně jako hlavní body diskuze.

Makroskopická hematurie přetrvávala u pacienta od přijetí. Pro vysoké ischemické riziko při paroxysmální fibrilaci síní (CHA₂DS₂-VASc skóre 4 – stratifikace vysokého rizika ischemické cévní mozkové příhody u pacientů s fibrilací síní) byl pacient dlouhodobě na orální antikoagulační terapii apixabanem, které přetrvávalo i při kompromisní dávce nadroparinu. Při opakovaných urologických a cystoskopických vyšetřeních nebyl nalezen ošetřitelný zdroj krvácení, popisováno bylo spíše difuzní slizniční krvácení. Histologické vyšetření vzorku stěny močového měchýře neprokázalo onkologicky suspektní buňky. Pro vysoké krvácivé riziko (HAS-BLED skóre 4 – skórovací systém pro hodnocení rizika závažného krvácení u pacientů s fibrilací síní užívajících antikoagulační terapii) a současně výše zmíněné ischemické riziko při paroxysmální fibrilaci síní byl indikován katetizační uzávěr ouška levé síně okludérem Amulet (Amplatzer) 25 mm. Výkon proběhl bez komplikací s optimálním výsledkem (obrázky 1–3). Oproti obvyklé počáteční duální antiagregační terapii zde byla zvolena 3měsíční monoterapie clopidogrelem s následným převodem na acetylsalicylovou kyselinu. Hematurie promptně po výkonu regredovala a nebylo třeba dalších urologických intervencí.

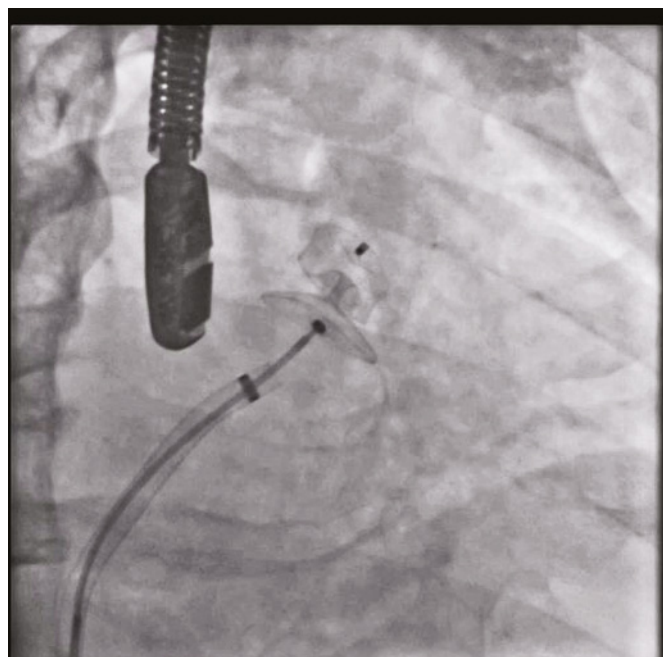
Plicní postižení. Během 3 měsíců byl pacient opakovaně hospitalizován pro bilaterální pneumonie. Při první hospitalizaci v dubnu 2020 byl nález potvrzen dle prostého rentgenového snímku (RTG) hrudníku (Obr. 4) i dle počítačové tomografie (CT) plic (Obr. 5). Na CT byly popisovány bilaterální plicní infiltráty typu ground-glass opacit – v období epidemie covidu-19 vzniklo podezření spíše na virovou

pneumonii, která však byla opakovaně vyloučena negativními stěry z nasopharyngu, stejně jako další běžní původci pneumonií. Pacient byl přeléčen empiricky kombinací antibiotické terapie (klarithromycin + ceftriaxon), a to s dobrým efektem a parciální regresí infiltrací na kontrolním RTG plic (Obr. 6). Z pohledu pneumologa bylo vysloveno podezření na intersticiální plicní proces a pro anamnézu dlouhodobého užívání amiodaronu (užíván od r. 2013; kumulativní dávka více než 150 g) konkrétně na amiodaronem indukované postižení plic. Anamnesticky byl však amiodaron jediným tolerovaným antiarytmikem pro udržení sinusového rytmu, a proto nebylo indikováno jeho vysazení. V klinicky dobrém stavu, s infiltracemi ve významné regresi, byl pacient přeložen do Odborného léčebného ústavu k další rehabilitaci. Důležitou informací

Obr. 1. Uzávěr ouška levé síně – sizing ouška levé síně



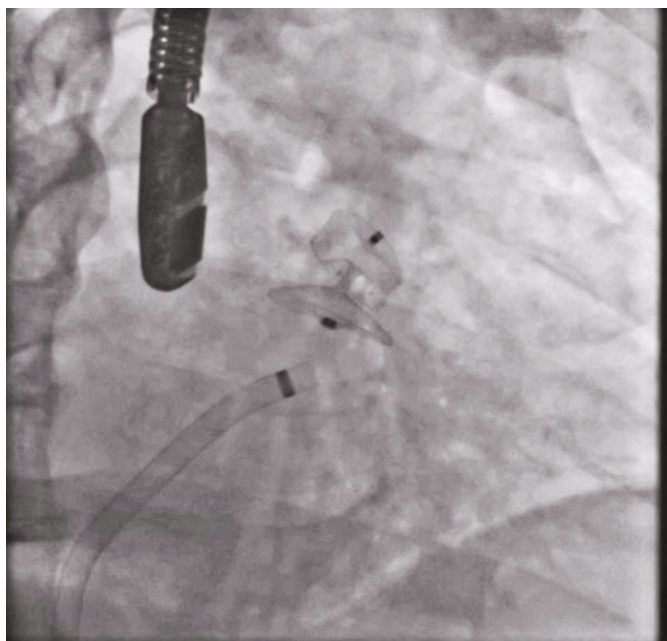
Obr. 2. Uzávěr ouška levé síně – katetizační umístění okludéru do ouška levé síně



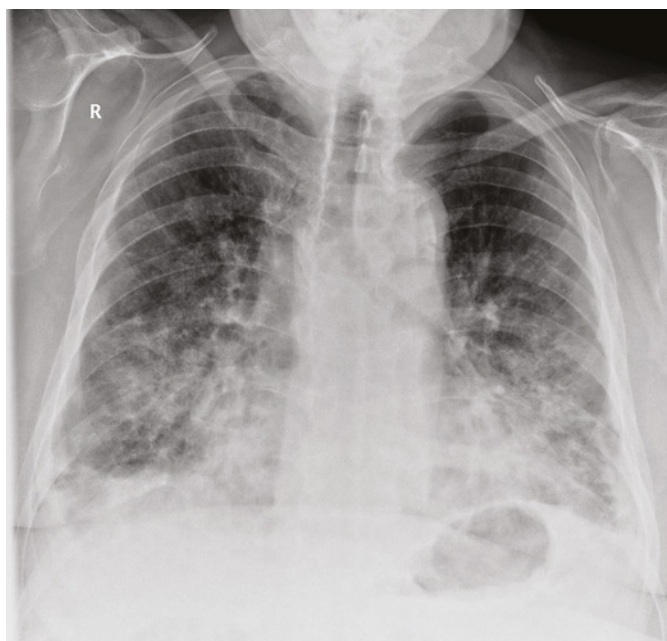
je nyní výsledek vstupní spirometrie (viz Tab. 1), vylučující obstrukční chorobu a spíše podporující diagnózu restriktivního postižení (stále při zavedené medikaci amiodaronem).

Po více než měsíční rehabilitaci byl z Odborného léčebného ústavu propuštěn v klinicky dobrém stavu do domácí péče. Již po několika dnech pociťoval opětovné zhoršení dušnosti a v červenci 2020 byl znovu hospitalizován s recidivou bilaterální pneumonie. Tentokrát s výraznou hyposaturací, nutností orotracheální intubace a několika-denní umělé plicní ventilace. Na RTG plic (Obr. 7) byly opět popisovány bilaterální plicní infiltráty. Amiodaron byl trvale vysazen z medikace

Obr. 3. Uzávěr ouška levé síně – odpoutání okludéru s jeho optimální polohou

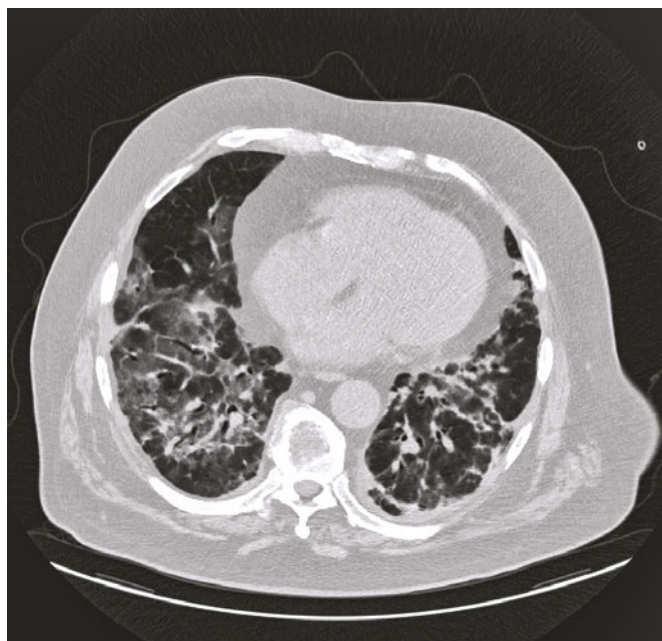


Obr. 4. RTG plic z dubna 2020 vstupní – bilaterální zastínění s maximem v dolních a středních plicních polích

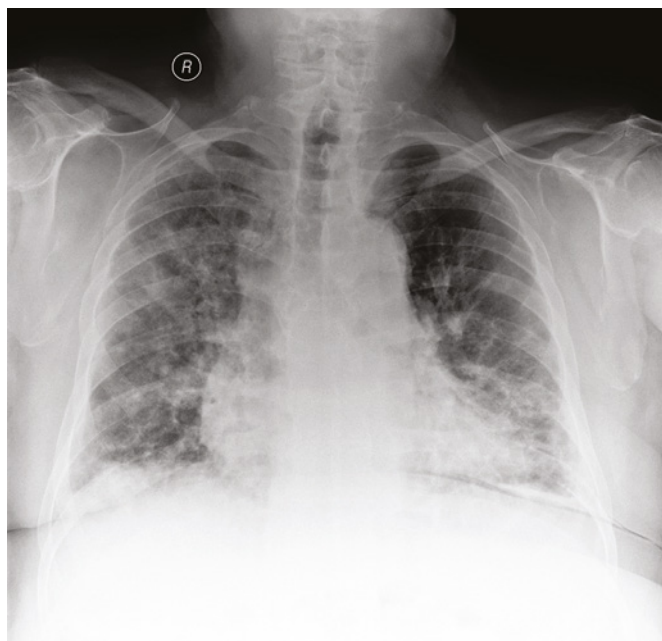


a byla zavedena terapie antibiotiky, bronchodilataciami a inhalačními a systémově podávanými kortikoidy. Po více než měsíční intenzivní léčbě bylo patrné klinické zlepšení pacienta i regrese nálezu na CT plic (Obr. 8) i RTG plic (Obr. 9) a pacient byl opět odeslán do Odborného léčebného ústavu k intenzivní dechové rehabilitaci. Výstupní výsledek spirometrie (kdy byl amiodaron vysazen asi 3 měsíce) ukazovalo zlepšení všech hodnocených parametrů v porovnání s výsledky před vysazením amiodaronu (viz Tab. 1). Výrazná regrese plicních infiltrací je patrná i na RTG plic (Obr. 10). Pacient byl v říjnu 2020 propuštěn v dobrém klinickém stavu a se zavedenou kortikoterapií do domácí péče.

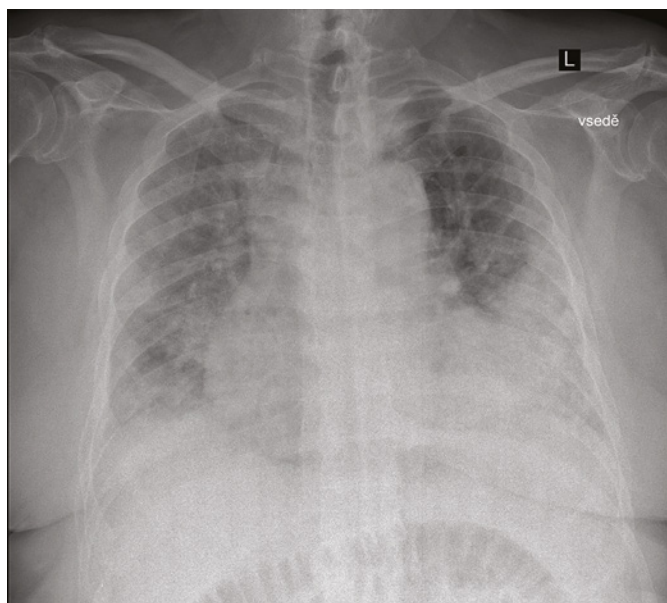
Obr. 5. CT plic duben 2020 – bilaterální postižení plicního parenchymu typu ground-glass s okrsky drobných konsolidací



Obr. 6. RTG plic před propuštěním v květnu 2020 – parciální regrese oboustranného zastínění



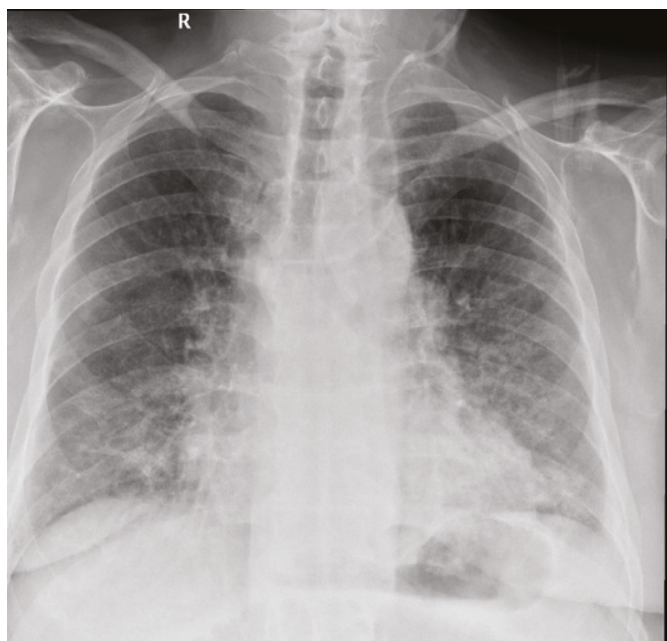
Obr. 7. RTG plic při přijetí v 7/2020 – recidiva bilaterálního zastínění v kombinaci s bilaterálními fluidothoraxem



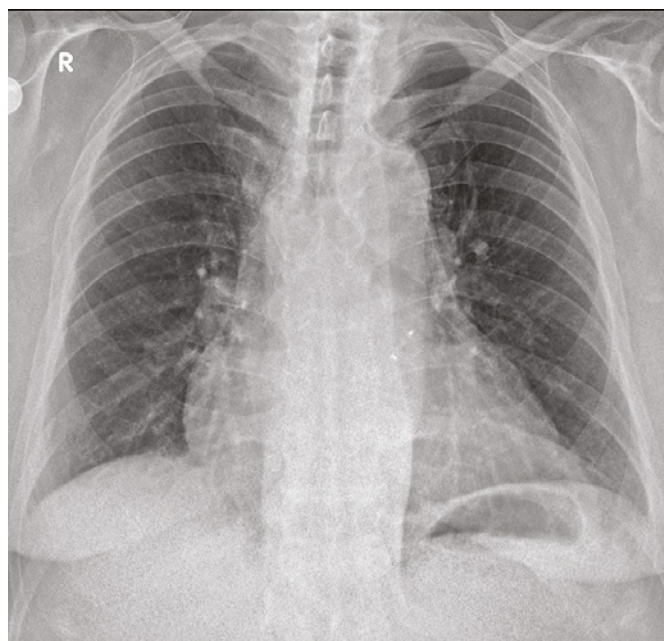
Obr. 8. CT plic červenec 2020 – regrese bilaterálních plicních infiltrátů s reziduálními oboustrannými výpotky



Obr. 9. RTG plic před propuštěním srpen 2020 – částečná regrese v bilaterálním zastínění



Obr. 10. RTG plic 3 měsíce od vysazení amiodaronu – normalizace nálezu



Diskuze

Amiodaronem indukované postižení plic není časté – udává se v různých pracích v rozmezí u 5 % až 15 % pacientů (5). Dusman et al. zjistili výskyt AIPP u 6 % pacientů v souboru více než 500 pacientů užívajících amiodaron (6). Z výčtu nežádoucích účinků amiodaronu patří AIPP mezi nejzávažnější a v případě, že se projeví, je smrtnost okolo 10% (7). Rizikovými faktory pro vznik AIPP jsou věk (nad 65let), pohlaví (muži), doba užívání a celková dávka (více než 150 g) a také jiná plicní onemocnění či kouření (8). První dokumentované případy poškození plic ve spojení s užíváním amiodaronu jsou již z počátku 80. let (9). Ani po této relativně dlouhé periodě stále není přesně znám patogenetický mechanismus plicního poškození.

Po stránce struktury je amiodaron lipofilní látka, která se kumuluje v plicích. K samotnému poškození dochází dvěma mechanismy – přímá toxicita a pak nepřímou, rozvojem zánětlivé hypersenzitivní reakce. Amiodaron a jeho metabolity mají přímý toxický vliv na endoteliální buňky a pneumocyty II. typu. Tento proces současně spouští zánětlivou hypersenzitivní reakci – vznikají kyslíkové radikály, prozánětlivé cytokiny a aktivují se další buňky zánětlivé reakce (T-lymfocyty, makrofágy). Dochází k poškození plicního parenchymu, které může vést až k jeho fibrotizaci (10). Při mikroskopickém vyšetření se často objevují pěnové makrofágy. Amiodaron ovlivňuje metabolismus intracelulárních fosfolipidů, a to především inhibicí fosfolipázy, kdy dochází k jejich hromadění.

Takto změněné makrofágy se objevují především v plicních alveolech či intersticiu, což vede ke vzniku tzv. lipidní pneumonie. Klinicky se AIPP může manifestovat formou akutní, subakutní či chronickou. Akutní forma se projeví bronchospasmy, intersticiální pneumonitidou či ARDS (acute respiratory distress syndrome). Při přechodu do formy chronické může časem dojít až k intersticiální plicní fibrotizaci (8,10).

Samotná diagnóza AIPP je určena per exclusionem, a to po vyloučení ostatních příčin intersticiálního postižení plic v kombinaci s klinickými fakty. Škála diferenciální diagnostiky je velmi široká – pouze léčivých látek, které mohou vést k toxickému postižení plic, je více než 1000 a jejich podrobný výčet lze nalézt na webových stránkách (www.pneumotox.com (11)). V diagnostice je tedy přirozeně nezbytný anamnestický údaj o užívání amiodaronu. Typickými symptomy jsou zhoršení dušnosti, hyposaturace, suchý kašel, pleurální bolesti či subfebrilie. Objektivně mohou být difúzně slyšitelné chrůpky, krepitace či třecí šelest. Jako zásadní se v literatuře uvádí funkční plicní vyšetření (spirometrie a vyšetření plicní difuze). Diagnostickým kritériem při vyšetření plicní difúzní kapacity je její redukce o 15–20 %, výsledky spirometrie zase ukazují na restriční poruchu (12). Pomocným mohou být radiodiagnostické metody – RTG a CT plic. Nicméně většina léků, včetně amiodaronu, nemá specifický radiologický nález. U amiodaronu se tak setkáváme s rozmanitým radiologickým nálezem. Na RTG plic jsou časté difúzní oboustranné, případně i jednostranné infiltráty, při fibróze retikulonodulární opacity. Dle Marchlinskeho (13) bývají predominantně postiženy horní plicní laloky, a to především pravý. Souvisí to s lepší oxygenací, a tedy potenciálem tvorby kyslíkových radikálů – ani toto však není v zcela specifické. Stejně tak i CT plic zobrazí celou řadu patologií (okrajové konsolidace parenchymu, alveolární opacity, intersticiální uzlíky, fokální atelektázy, zesílení pleury či různý stupeň fibrózy) (14), v závislosti na stupni postižení parenchymu. Mezi CT-nálezy patří také opacity mléčného skla (8), vyskytující se např. při virových pneumoniích (v dnešní době známé především u covid-19 pneumonií).

Dalším dílkem diagnostiky bývá bronchoalveolární laváže (BAL). U AIPP nacházíme již zmiňované pěnové makrofágy, bývá zvýšený počet lymfocytů (s převahou CD4+ T-lymfocytů) a typicky pro amiodaron snížený poměr CD4+/CD8+ T-lymfocytů (15). Zatímco tedy BAL nás může diagnosticky významně posunout, patologické vyšetření bioptického

Tab. 1. Srovnání vybraných parametrů spirometrie při terapii amiodaronem (slopec A) a 3 měsíce po jeho vysazení se současnou terapií kortikoidy (slopec B)

Parametr	A	B	Norma
VC in [L (%)]	2,17 (57%)	2,85 (75%)	3,79
VC ex [L (%)]	2,08 (55%)	2,87 (76%)	3,79
FVC [L (%)]	2,08 (57%)	2,87 (78%)	3,66
PEF [L/s (%)]	3,82 (51%)	4,83 (65%)	7,46
FEV1 [L (%)]	1,82 (67%)	2,43 (90%)	2,72

VC in (inspirační vitální kapacita plic), VC ex (expirační vitální kapacita plic), FVC (usilovná respirační forsírovaná vitální kapacita plic), PEF (vrcholový výdechový průtok), FEV1 (objem vzduchu vydechnutý s maximálním úsilím za 1 sekundu)

Tab. 3. Shnutí terapeutického postupu

Terapeutický postup AIPP		
protizánětlivá kortikoterapie	Prednison v dávce 40–60 mg	6–12 měsíců s postupným snížením dávky
symptomatická terapie	bronchodilatanci, mukolytika, atb terapie	dle potřeby
antiarytmická strategie	jiné antiarytmikum či invazivní řešení	trvale

vzorku plicní tkáně není rutinně doporučováno, a to s ohledem na nespécifický mikroskopický nález (viz Tab. 2).

Při terapii AIPP je v první řadě nutné vysazení amiodaronu. Vzhledem k jeho dlouhému biologickému poločasu, lipofilii a kumulaci nejen v plicích, ale i v játrech, slezině, rohovce, je úplný terapeutický efekt zřejmý až s delším časovým odstupem. Hlavním terapeutickým cílem je zastavit zánětlivé změny v jejich reverzibilní fázi a předejít tak ireverzibilní fibrotizaci. Terapie je jednak symptomatická (bronchodilatancia, mukolytika, popřípadě antibiotická terapie při nasedající superinfekci), jednak cílená formou protizánětlivé kortikoterapie. Zcela jednoznačně doporučení při terapii lékových postižení plic, tedy v ohledu na dobu užívání kortikoidů v tuto chvíli nejsou (16). Na našem pracovišti máme dobré zkušenosti s podáváním prednisonu v úvodní dávce 40 mg – 60 mg. Tato terapie musí být dlouhodobá – 6 až 12 měsíců, s velmi opatrným snížením dávky. Dle Okayasu (5) vede příliš rychlé vysazení kortikoidní terapie k časným relapsům (Tab. 3). Dlouhodobé užívání kortikoterapie s sebou přináší celou řadu dalších nežádoucích účinků, na které musíme myslet.

S vysazením antiarytmické terapie amiodaronem nám často vzniká další problém, a to otázka další strategie terapie fibrilace síní. V případě volby kontroly frekvence si většinou vystačíme s navýšením terapie betablokátorů či digoxinem. U pacientů s farmakorezistentní symptomatickou fibrilací síní, u kterých se nedaří kontrola tepové frekvence, je další možností implantace jedno – dutinového kardiostimulátoru a následná neselektivní ablace atrioventrikulárního uzlu. Toto řešení s sebou nese rizika spojená s jednoduše stimulací pravé komory. Proto by měla být zvažena i možnost současné resynchronizační stimulace levokomorovou elektrodou (CRT – pacing) či snad v budoucnu stimulace Hissova svazku, která je v samých začátcích uvedení do běžné klinické praxe. V případě strategie k udržení sinusového rytmu je třeba zvolit jiná, u nás dostupná antiarytmika – sotalol či propafenon. Terapie propafenonem má některé kontraindikace – především významnější systolickou dysfunkci levé komory. Kontroverzní je jeho indikace u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kde je dle guidelines Evropské kardiologické společnosti propafenon kontraindikován (17). V souhrnu údajů o léčivém produktu (SPC) z databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) je ale propafenon kontraindikován pouze u pacientů

Tab. 2. Shnutí diagnostických postupů AIPP. Důraz je kladen na funkční plicní vyšetření

Diagnostický postup AIPP	
anamnéza + klinické symptomy	dušnost, suchý kašel, pleurální bolesti
fyzikální vyšetření	nepřizvučné chrůpky, krepitace, třecí šelest
funkční plicní vyšetření	spirometrie (restriční porucha), plicní difúzní kapacita (redukce o 15–20 %)
RTG plic, CT plic	různé formy postižení plicního parenchymu, intersticia či pleury
další pomocná vyšetření	BAL

v časovém období prvních 3 měsíců po infarktu myokardu. Jeho použití musí být vždy dobře zváženo.

U pacientů pravidelně užívajících amiodaron by měl dispenzarizující lékař brát v potaz možný výskyt nežádoucích účinků a na příznaky těch nejčastějších a také nejzávažnějších by se měl v rámci pravidelných kontrol zaměřit. V roce 2016 vyšla v USA doporučení pro lékaře předepisující amiodaron (18). V tomto přehledném dokumentu je shrnuto, jaká vyšetření by u těchto pacientů měla být prováděna, a to s cílem časného záchytu nežádoucích účinků. V případě AIPP je zmíněn RTG plic – na začátku podávání amiodaronu a poté jednou ročně. Dále funkční plicní vyšetření (spirometrie, difúzní kapacita plic) na začátku užívání a dále při nejasném nálezů na RTG plic či při klinických příznacích AIPP.

Závěr

V dnešní době poznamenané epidemií covidu-19 je a stále častěji bude po zdravotnickém systému požadováno došetřování etiologie

dušnosti pacientů. Nesmíme však zapomínat také na příčiny neinfekční. AIPP nepatří mezi časté nežádoucí účinky spojené s užíváním amiodaronu, rozhodně však je počítáno mezi ty nejzávažnější. Při jeho preskripci by měly být vždy zváženy i jiné terapeutické možnosti a poměr efektu/rizik při jeho dlouhodobé, často i trvalé léčbě. Kritériem v terapeutické rozvaze bude zajisté také věk pacienta a jeho přidružené komorbidity. Při volbě amiodaronu by měl dispenzarizující lékař vždy brát v potaz rizika spojená s jeho užíváním a zaměřit se na časné odhalení vedlejších účinků a zabránit možnému zhoršení zdravotního stavu našich pacientů, optimálně ve spolupráci s lékaři primární péče. Rozmanitost a závažnost nežádoucích účinků nás musí vést k důslednému sledování pacientů a kladení důrazu na včasný záchyt možných symptomů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705

Kazuistika bude prezentována formou sdělení na 29. výročním sjezdu České kardiologické společnosti.

LITERATURA

1. Bexton RS, John Camm A. Drugs with a class III antiarrhythmic action. *Pharmacol Ther* 1982;17(3): 315-355. doi: 10.1016/0163-7258(82)90020-1.
2. Hrczkova Y, Sarapatkova H, Lukl J. Vedlejší účinky amiodaronu. *Intern Med Pract* 2006; 7(6): 288-290.
3. Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Amiodarone: ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol* 1999; 84(9): 20-28. doi:10.1016/S0002-9149(99)00698-0.
4. Jafari-Fesharaki M, Scheinman MM. Adverse Effects of Amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1998; 21(1): 108-120. doi:10.1111/j.1540-8159.1998.tb01068.x
5. Okayasu K, Takeda Y, Kojima J et al. Amiodarone Pulmonary Toxicity: A Patient with Three Recurrences of Pulmonary Toxicity and Consideration of the Probable Risk for Relapse. *Intern Med*. 2006; 45(22):1303-1307. doi:10.2169/internalmedicine.45.1800
6. Dusman RE, Stanton MS, Miles WM et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*. 1990; 82(1): 51-59. doi:10.1161/01.CIR.82. 1. 51.
7. Pitcher WD. Southwestern Internal Medicine Conference: Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Am J Med Sci*. 1992; 303(3): 206-212. doi:10.1097/00000441-199203000-00012.
8. Papisir SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L et al. Amiodarone: Review of Pulmonary Effects and Toxicity. *Drug Saf*. 2010; 33(7): 539-558. doi:10.2165/11532320-000000000-00000
9. Wood DL, Osborn MJ, Rooke J et al. Amiodarone Pulmonary Toxicity: Report of Two Cases Associated With Rapidly Progressive Fatal Adult Respiratory Distress Syndrome After Pulmonary Angiography. *Mayo Clin Proc* 1985; 60(9): 601-603. doi:10.1016/S0025-6196(12)60983-5.
10. Feduska ET, Thoma BN, Torjman MC et al. Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. Published online November 2020: S1053077020311745. doi: 10.1053/j.jvca.2020. 10. 060.
11. The drug-induced respiratory disease website. [cit. 2021-06-26]. Dostupné z WWW:https://www.pneumotox.com/drug/index/.
12. Gleadhill IC, Wise RA, Schonfeld SA et al. Serial lung function testing in patients treated with Amiodarone: A prospective study. *Am J Med* 1989; 86(1): 4-10. doi:10.1016/0002-9343(89)90221-0.
13. Marchlinski FE. Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Ann Intern Med* 1982; 97(6):839. doi:10.7326/0003-4819-97-6-839.
14. Siniakowicz RM, Narula D, Suster B et al. Diagnosis of Amiodarone Pulmonary Toxicity with HighResolution Computerized Tomographic Scan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12(4): 431-436. doi:10.1046/j.1540-8167.2001.00431.x.
15. Lošťáková V, Kuna M, Kolek V et al. Drug-induced lung injury. *Klin Farmakol Farm* 2019; 32(4): 21-31. doi:10.36290/far.2018.025.
16. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Investig* 2013; 51(4): 260-277. doi:10.1016/j.resinv.2013. 09. 001.
17. Potpara T, Dagres N, Arbelo E et al. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC): 126.
18. Epstein AE, Olshansky B, Naccarelli GV et al. Practical Management Guide for Clinicians Who Treat Patients with Amiodarone. *Am J Med* 2016; 129(5): 468-475. doi:10.1016/j.amjmed.2015. 08. 039.

Úskalí diagnostiky autoimunitní pankreatitidy

Denisa Frajerová

II. interní oddělení – Gastroenterologie, Krajská zdravotní, a. s., Nemocnice Teplice, o. z.

Diagnostika vzácného onemocnění autoimunitní pankreatidou (AIP) je demonstrována na případu pacienta, který prošel řadou vyšetření, jež nebyla schopna diagnózu benigního charakteru jednoznačně prokázat. Nemoc je forma chronické pankreatitidy, přičemž nejdůležitějším a prvním cílem vyšetření je vyloučení maligního onemocnění slinivky a žlučových cest. Zatímco zobrazovací metody vedly k podezření na malignitu, opakovaná histologická vyšetření ji nepotvrzovala. Poté, co jsme podle dostupných diagnostických kritérií mohli podezření na karcinom vyloučit, bylo onemocnění AIP potvrzeno, stanovena diagnóza typu I, který patří do skupiny chorob s vysokou hladinou imunoglobulinu G4 (IgG4) v krevním séru. Byla zahájena úspěšná léčba glukokortikoidy s navozením remise onemocnění. AIP však vykazuje časté relapsy a rovněž na to je při léčbě třeba myslet. Naše kazuistika takový případ rovněž popisuje.

Klíčová slova: autoimunitní pankreatitida, obstrukční ikterus, IgG4, stenóza choledochu, karcinom pankreatu.

Pitfalls of diagnosing autoimmune pancreatitis

The diagnosis of the rare disease autoimmune pancreatitis (AIP) is demonstrated in the case of a patient who underwent a series of examinations that were unable to unequivocally prove the diagnosis of benignity. The disease as a form of chronic pancreatitis, and the most important and first objective of the examination is to exclude malignant disease of the pancreas and biliary tract. While imaging led to suspicion of malignancy, repeated histological examinations did not confirm it. After we were able to exclude suspected carcinoma according to the available diagnostic criteria, AIP was confirmed, and a diagnosis of type I was made, which belongs to the group of diseases characterized by high levels of immunoglobulin G4 (IgG4) in the blood serum. Successful treatment with glucocorticoids was initiated with induction of disease remission. However, AIP shows frequent relapses and this should also be borne in mind during treatment. Our case report also describes such a case.

Key words: autoimmune pancreatitis, obstructive icterus, IgG4, choledochal stenosis, pancreatic cancer.

Úvod

Na konkrétním případu pacienta s autoimunitní pankreatidou (AIP) demonstrujeme úskalí diagnostiky relativně vzácného onemocnění slinivky břišní. V článku poukazujeme na složitost vyšetřovacích postupů ambulantních či nemocničních lékařů, kdy ani často opakované endoskopické a sérologické vyšetření, ani zobrazovací metody nevedou k jednoznačné diagnóze. Přitom zásadním úkolem je právě včasné vyloučení karcinomu pankreatu, u něhož se průměrné pětileté přežití pohybuje jen mezi 2–5 %. Infaustní prognóza je často mimo jiné i důsledkem pozdního rozpoznání tohoto onemocnění, které stále patří mezi nejobávanější onkologické diagnózy, a je tudíž naléhavým problémem onkologie i gastroenterologie.

Autoimunitní pankreatitida (AIP) je vzácnou formou chronické pankreatitidy.

Široce užívanými diagnostickými kritérii je v západních zemích systém HISORT (Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, and Response to steroid therapy). Konsenzus kombinuje japonsko-korejská diagnostická kritéria, která jsou navržena k celosvětovému užití. Jde o 5 kritérií zahrnujících:

- zobrazení pankreatu a pankreatického vývodu,
- sérologii,
- současné postižení jiných orgánů,
- histologii,
- odpověď na kortikoidní terapii (1).

Existují dva typy AIP (I a II), které kromě jiných znaků odlišujeme rozličnou hladinou IgG4, věkem pacientů, možným postižením dalších orgánů a koexistujícím IBD (Inflammatory Bowel Disease) onemocněním. Typ I patří do skupiny chorob, pro které je charakteristická vysoká hladina imunoglobulinu G4 v krevním séru. Tuto skupinu chorob označujeme jako IgG4 asociovaná onemocnění (IgG4-RD, IgG4-related disease), přičemž AIP prvního typu je nejčastěji se vyskytující nemoc z této skupiny (1, 2). Jasně odlišeni však poskytuje pouze histologie. Pouze u typu II jsou totiž přítomné GEL substance (granulocytární epitelové léze), které u typu I chybí (forma GEL negativní) (1, 3).

Zobrazovací metody při AIP umožňují dělit postižení pankreatu na difúzní a fokální (ložiskový) typ. Zvláště důležitá je diferenciální diagnostika u fokálního typu, kde je nesnadné odlišit AIP od karcinomu hlavy pankreatu (3, 4).

O prevalenci AIP máme poměrně málo studií s rozdílnými daty a rozdílnými diagnostickými kritérii (1). Na základě japonských studií z roku 2005 byla odhadována 0,82 na 100 000 osob, ale r. 2016 byla rovněž podle japonského zdroje (3) stanovena prevalence 10,1 na 100 000 obyvatel. Podle české studie v regionu jižní Moravy (4) tvoří AIP 4–6 % všech idiopatických chronických pankreatitid. AIP typu 1 má výrazně vyšší prevalenci než typ 2, přičemž nemoc častěji postihuje starší muže, podle (2) obvykle v pátém až sedmém deceniu, podle (1) v průměrném věku 66 let.

Popis případu

Na našem gastroenterologickém pracovišti jsme řešili případ devětapadesátiletého pacienta, u něhož klinické obtíže, laboratorní výsledky i zobrazovací metody poukazovaly na možnost nádorového onemocnění žlučových cest, případně pankreatu. Teprve po dalších vyšetřeních v horizontu několika měsíců jsme mu diagnostikovali AIP.

Pacient k nám byl odeslán praktickým lékařem pro vyšší jaterní testy (bilirubin 21,4, GGT 2,41, ALP 2,20, ALT 1,93, AST 1,04) v květnu 2012. V anamnéze měl dále arteriální hypertenzi a hyperlipidemii. Ultrasonografie (USG) břicha neprokázala patologické poměry. Pacient byl subjektivně bez obtíží, bez výrazné nadváhy, abúzus alkoholu popíral.

Cestou gastroenterologické poradny proběhla diferenciální diagnostika hepatopatie, přičemž kompletní imunologický panel neprokázal infekční či jinou metabolickou etiologii. Rovněž IgG4 v té době bylo v mezích normy.

Bylo doporučeno dodržovat dietní opatření, zvýšit fyzickou aktivitu a užívat hepatoprotektiva.

Při další kontrole byl pacient zcela bez obtíží, jaterní testy se postupně normalizovaly. Z provedených vyšetření bylo onemocnění uzavřeno jako hepatopatie při prosté steatóze (NAFLD-Non Alcoholic Fatty Liver Disease) se zlepšením po úpravě životosprávy.

O pravidelných kontrolách v šestiměsíčních intervalech byl pacient beze změn a bez obtíží až do roku 2015.

Toho roku koncem prosince byl pacient na doporučení praktického lékaře hospitalizován na interním oddělení pro bolesti v epigastriu. Obtíže neměl a v mezidobí se lehce snížila hmotnost.

USG břicha zobrazilo rozšířený ductus hepatocholedochus s lehce nápadnými intrahepatickými žlučovými cestami, pankreatický vývod nedilatován. To spolu s laboratorním vyšetřením ukazovalo na obstrukční ikterus.

Na základě těchto vyšetření byla pacientovi indikována endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie (ERCP), při ní mu byla diagnostikována stenóza střední části choledochu v délce 20 mm. Byla provedena papilotomie a k zajištění drenáže žlučových cest zaveden plastický stent. Brush cytologie ze stenózy v tuto dobu provedena nebyla.

Pro nejasnou etiologii stenózy bylo provedeno CT břicha bez průkazu ložiskových změn svědčících pro neoplazii, rovněž hodnoty tumor markerů CEA, CA 19–9 byly v normě.

Vzhledem k ústupu ikteru, poklesu jaterních testů a dobrému klinickému stavu byl pacient propuštěn do ambulantní péče a zůstal nadále v dispenzarizaci gastroenterologické poradny.

Při kontrole v lednu 2016 přetrvávala v jaterních testech cholestáza. Byla nasazena kyselina ursodeoxycholová v tabletách v celkové dávce 750 mg denně.

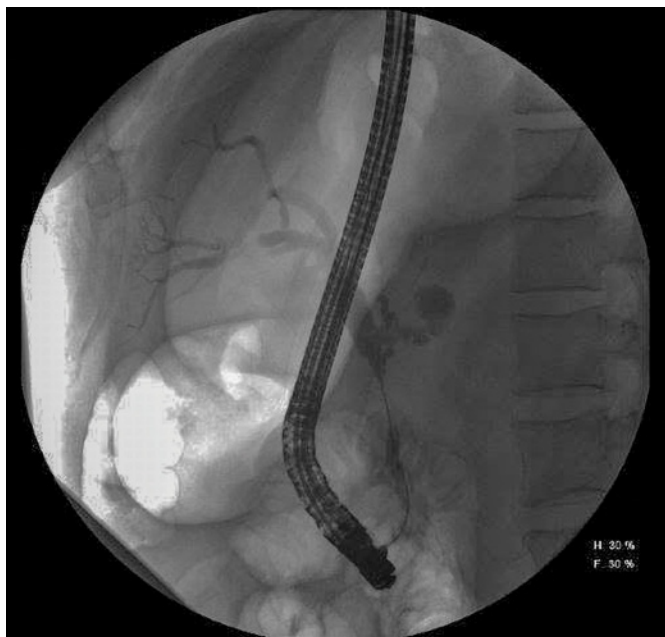
Koncem ledna 2016 byl pacient akutně hospitalizován pro dyspeptické obtíže (nauzea, abdominalgie, subfebrilie). Kontrolní ERCP prokázalo dysfunkci stentu. Obturovaný stent byl proto extrahován a zavedeny dva nové plastické stenty. Krátce poté jsme doplnili CT břicha, které potvrdilo správné uložení zavedených stentů ve žlučových cestách, obraz pankreatu bez tumorózních změn, ale nově byla zjištěna lymfadenopatie v hilu jater.

Vzhledem ke stále přítomné a neměnicí se stenóze choledochu (zatím stále nejasné etiologie) byla provedena endoskopická ultrasonografie (EUS) horní části trávicího traktu. V nálezů dominovalo hypoechogenní ložisko v oblasti těla pankreatu (velikosti 1 × 1 cm, ostatní tkáň slinivky byla homogenní), infiltrace žlučovodu a mnohočetná lymfadenopatie podjaterní krajiny a okolí žlučovodu. Byla provedena biopsie FNAB (Fine Needle Aspiration Biopsy) uzliny a z infiltrace žlučovodu. Výše uvedená vyšetření vedla k podezření na tumor distálního choledochu a v diferenciální diagnóze se poprvé objevila možnost autoimunitní cholangiopatie. Histologie však vyšla bez průkazů nádorových struktur (mj. 15 krevnatých nátěrů s heterogenní lymfoidní populací, sliznice žlučovodu s hojnými rozpadajícími se polynukleáry v terénu tyčinkových a kokovitých bakteriálních kolonií).

Pacient byl dále objednan k MRCP (Magnetic Resonance Cholangiopancreatography) a cholangioskopie SpyGlass (Role single-operator cholangioskopie) v IKEM, k čemuž v tuto dobu nedošlo pro rozvoj cholangitidy s nutností pacienta v březnu 2016 znovu hospitalizovat na gastroenterologii. Během této hospitalizace byl pacient odeslán k cholangioskopii SpyGlass v IKEM, kde mu byly vyměněny plastické stenty za jeden metalický biliární. Odebrána biopsie ze stenózy, histologie popsala sliznici žlučovodu s morfologií zánětlivých změn, dysplastické změny ani nádorové struktury nebyly nalezeny.

Na našem pracovišti bylo v dubnu 2016 znovu plánovaně provedeno vyšetření ERCP, které prokázalo migraci metalického stentu, a proto byl extrahován. Stenóza choledochu patrná nebyla. Z biopsie byl opět popsán chronický středně aktivní zánět a známky malignity

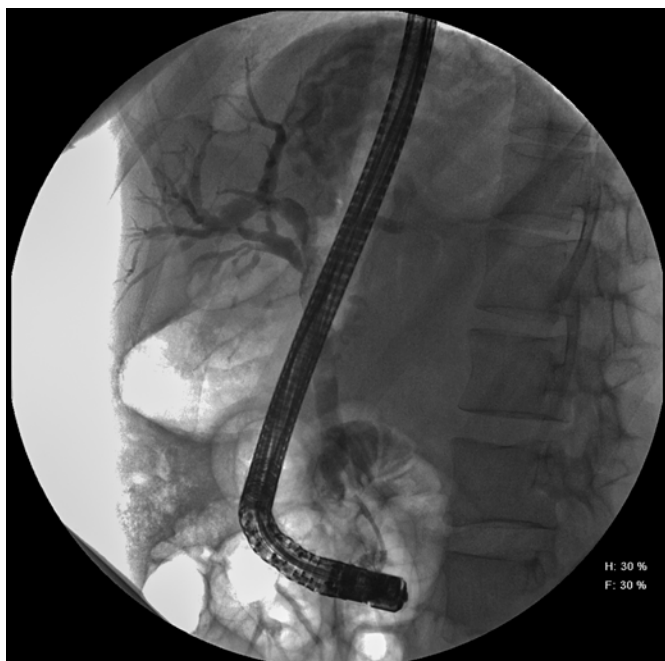
Obr. 1. Rtg snímek stenózy choledochu při autoimunitní pankreatitidě pořízený během vyšetření ERCP našeho pacienta



Obr. 2. ERCP snímek choledochu našeho pacienta se zavedeným metalickým stentem



Obr. 3. ERCP snímek choledochu našeho pacienta po extrakci metalického stentu



opět nebyly prokázány. Nicméně po dalším vyšetření EUS pankreatu se stacionárním ložiskem těla slinivky a novým ložiskem v podjaterní krajině 2 × 3 cm přetrvávala suspekce na tumor podjaterní krajiny vycházející ze žlučovodu.

V květnu 2016 byl pacient odeslán k vyšetření PET CT (pozitronová emisní tomografie) trupu do Nemocnice Na Homolce. Zde vyšetření PET CT popsalo lymfadenopatii pod jaterním hilem, kolem choledochu a v okolí hlavy pankreatu s mírně zvýšeným metabolismem glukózy. I nadále přetrvávala suspekce na neoplazii. Možné maligní ložisko se jevilo i na okraji hlavy pankreatu a v kaudě.

Konziliární onkologické vyšetření zhodnotilo nález jako benigní s tím, že pokud by se mělo jednat o maligní onemocnění v oblasti pankreatu nebo žlučových cest, nezůstal by nález po dobu více než 3 měsíců vyšetřování bez progresu. Navíc dle ERCP došlo po zavedení metalického stentu k regresi stenózy.

Přesto nadále nebylo jednoznačně vyloučeno podezření na neoplazii, a proto byla znovu zopakována EUS s cílenou punkcí. Ani z této punkce jak ze žlučových cest, tak z uzliny v jaterním hilu nebylo nádorové bujení prokázáno. Vzhledem k délce vyšetřování, kdy se pacient opakovaně vracel do naší péče, zobrazovací metody nejevily výraznou progresi a rovněž tumor markery byly v normě bez vzestupné dynamiky, bylo podezření na malignitu definitivně vyvráceno.

Protože kontrolní imunologie na našem pracovišti v květnu 2016 poprvé prokázala zvýšenou hladinu IgG4, bylo možno podle výše zmíněných diagnostických kritérií nálezy přehodnotit a teprve nyní stanovit diagnózu AIP. Ta byla podle stejných kritérií potvrzena odpovědí na zavedenou léčbu glukokortikoidy v doporučeném dávkování, tedy 40 mg prednisonu na 4 týdny s následným postupným snižováním o 5 mg týdně.

Po několika týdnech léčby došlo k normalizaci jaterních testů a USG popsalo postupně i úplné vymizení stenózy choledochu a ložiska v oblasti pankreatu. Tím mohla být definitivně potvrzena diagnóza AIP, a to I. typu.

Vyplývá to z několika aspektů. Tento typ postihuje zpravidla starší muže (průměr 66 let) na rozdíl od druhého typu, který zasahuje populaci zhruba o desetiletí mladší. Významným faktorem odlišujícím první typ od druhého jsou zvýšené hodnoty IgG4, což se v našem případě prokázalo. Dalším potvrzením byl obstrukční ikterus a výrazný břišní dyskomfort, s nímž byl pacient přijat na naše pracoviště. Pacient neměl žádné koexistující onemocnění typu IBD onemocnění, která jsou naopak příznačná pro typ II.

Vzhledem k tomu, že léčba kosteroidy byla v našem případě úspěšná, nebylo nutno přistoupit k dalším terapeutickým možnostem, například indikovat terapii imunosupresivy, nebo dokonce biologickou léčbu (1), či přistoupit k chirurgické intervenci (14).

Diskuze

Světový vývoj k rozpoznání tohoto poměrně vzácného onemocnění se vyvíjel řadu desetiletí a potvrzoval nesnadnost stanovení této diagnózy.

První případ s příznaky zmíněného onemocnění (AIP) popsal roku 1961 Sarles (7), ale nestanovil ještě chorobu jako etiologickou jednotku. Diagnostická kritéria prošla delším vývojem v druhé polovině 20. století a zejména od 80.–90. let jim byla věnována větší pozornost v Japonsku, kde Yoshida 1995 navrhl klinická a morfoloická kritéria (8), Japan Pancreas Society jako první na světě 2002 navrhla diagnostická kritéria a ta byla revidována roku 2006 (9). Kamisawa v r. 2003 stanovil pojmenování IgG4-related sclerosing autoimmune disease jako klinickopatologickou entitu ve spojení s jinými autoimunitními chorobami (10) a v r. 2008 při stanovení diagnostických kritérií zároveň upozornil na důležitost přednostní diference od karcinomu pankreatu (9). Novější diagnostický konsenzus je pozdější, např. (3).

Histologicky se rozlišují dva typy AIP. Typ I známý jako lymfoplazmatická sklerotizující pankreatitida (LPSP), u které je typické postižení i dalších orgánů. Je považována za součást systémového IgG4 onemocnění. Typ II (IDCP – idiopatická duktocentrická pankreatitida) bývá diagnostikován současně s koexistujícím idiopatickým střevním zánětem (IBD). V tomto případě obvykle chybí zvýšené sérové hladiny IgG4 v séru oproti zmíněnému typu I. Typ I může být diagnostikován bez biopsie, typ II téměř vždy biopsii vyžaduje (1, 11).

Charakteristickými znaky typu I jsou vysoká hladina IgG4 v krevním séru (vyšší než dvojnásobek normy), masivní infiltrace žlázy plazmatickými buňkami s pozitivitou IgG4 a s fibrózou. Tento typ onemocnění je velmi často spojen s tzv. extrapancreatickými lézemi, není však spojen s přítomností ulcerózní kolitidy, která je typická u typu II. Postižená slinivka břišní je obvykle zvětšená. Téměř ve všech případech jsou u tohoto typu pozorovány vedle fibrózy periduktální či lobulární zánět,

obliterativní flebitida. Vyskytuje se častěji u mužů než u žen v poměru 2 : 1, nejčastěji ve věku 50–60 let. Je provázen břišním dyskomfortem. Recidiva nastává u 30–50 % pacientů (12).

Typ II je méně častý než typ I a postihuje mladší pacienty, obvykle ve věku 40–50 let. Charakteristickými znaky jsou podstatně nižší počet IgG4 pozitivních plazmatických buněk, přítomnost tzv. GEL (granulocytární epiteliální léze) substance a nález periacinárních eozinofilních infiltrátů, koexistující IBD onemocnění (15–30 %), zejména Crohnova choroba a proktolitia. U tohoto typu jsou recidivy vzácné (12, 13).

Chronické pankreatitidy, mezi něž patří případy AIP, jsou onemocnění, jejichž incidence dlouhodobě vzrůstá, což podle (14) zřejmě souvisí se způsobem života v průmyslově vyspělých společnostech. Zároveň se ale zpřesňuje diagnostika, jejímž problémem ale stále zůstává její včasnost.

Závěr

Co ukázala kazuistika tohoto případu? Aniž bylo zanedbáno jakékoli potřebné vyšetření podle světově uznávaného konsenzu diagnostického systému HISORT a toto dokonce v průběhu času několikrát opakováno a ověřováno na různých pracovištích bez zbytečných odkladů a průtahů, trvalo poměrně dlouho, než mohlo být podezření na karcinom vyloučeno a mohlo se dospět k diagnóze AIP.

Jak bylo zmíněno, u části pacientů AIP dochází k relapsu. Procento výskytu se udává v obdobném rozmezí – 26–70 % po ukončení indukční léčby (2). To se bohužel potvrdilo i v popisovaném případě, který byl nadále sledován v naší gastroenterologické poradně. K relapsu AIP u konkrétního pacienta došlo poměrně pozdě – až po období cca 5 let. V době zpracování této kazuistiky byl pacient opět přijat do našeho zařízení pro ikterus a stenózu choledochu. Po několikaletém období se obstrukční žloutenka objevila znovu, čímž se případ stal znovu aktuálním. Naším dalším postupem bude znovuzahájení léčby prednisonem s doporučením vyšší než původní dávky a prodloužením léčby, čímž lze podle dostupných zdrojů dosáhnout remise až u 95 % pacientů (2, 15).

Vzhledem k relativní vzácnosti výskytu onemocnění je jasné, že určení správné diagnózy podle světově uznávaných kritérií není krátkodobá záležitost, jak tento nesnadný případ dobře dokumentuje.

LITERATURA

1. Blaho M, Dítě P, Kunovský L, Kianička B. Autoimmune pancreatitis – An ongoing challenge. *Adv Med Sci* 2020; 65(2): 403–408.
2. Mačinga P, Jarošová J, Špičák J a Hucí T. Imonoglobulin G4 asociované onemocnění v gastroenterologii. *Vnitř Lék* 2021; 67(2): 76–83.
3. Dítě P, Novotný I, Kianička B et al. Autoimunitní pankreatitida – diagnostický konsenzus. *Vnitř Lék* 2015; 61(2): 114–118.
4. Kunovský L, Dítě P, Blaho M, Dvořáčková J et al. Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma? *Vnitř Lék* 2021; 67(1): e9–e13.
5. Masamune A, Kikuta K, Hamada S et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2020; 55(4): 462–470.
6. Dítě P, Ševčíková A et al. Autoimunitní pankreatitida v České republice – region jižní Morava. *Čes a Slov Gastroent a Hepatol* 2007; 61(2): 82–85.
7. Sarles H, Sarles J-C et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961 Jul; 6: 688–698.
8. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40(7): 1561–1568.
9. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14(32): 4992–4994.
10. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003; 38(10): 982–984.
11. Novotný I, Dítě P, Lata J et al. Autoimmune pancreatitis – recent advances *Dig Dis (Basel)* 2010; 28(2): 334–338.
12. Feldman M et al. Sleisenger and Fortran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. Vol. 1. 10th Edition, 2016: 1001.
13. Kupka T, Novotný I, Kunovský L et al. Idiopatický střevní zánět a 1. typ autoimunitní formy pankreatitidy: kazuistika. *Vnitř Lék* 2019; 65(7–8): 520–523.
14. Kunovský L, Dítě P, Bojková M et al. Diagnostika a terapie chronické pankreatitidy dle UEG guidelines. *Vnitř Lék* 2021; 67(2): 85–91.
15. Lühr J-M, Beuers U, Vujasinovic M et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal* 2020; 8(6): 637–666.

Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo E-7

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 Vrblík, 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:

Michal Bajnok

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jíša, jisa@solen.cz
tel.: +420 734 567 855

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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





ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz