

# Vnitřní lékařství

# 8

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



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Problematika antibiotické léčby u pacientů s covidem-19

Aktivní vyhledávání a časná diagnostika HCV infikovaných osob

Optimální hladina kaliumu u pacientů se srdečním selháním

Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci. Klinické projevy, diagnostika a léčba

Glifloziny – nové léky pro pacienty se srdečním selháním?

Renoparenchymatózní hypertenze – aktuality v diagnostice a léčbě

## KAZUISTIKY

Oboustranné vícečetné pneumatokély jako vzácná pozdní komplikace pneumonie

## DOBRÁ RADA

Jaká jsou specifika syndromu diabetické nohy a proč potřebujeme mezioligomery pro jeho diagnostiku a léčbu?

Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním

Obsahuje  
i E-VERZI



**Spojili jsme síly**

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Indapamid STADA



## SILNÝ DIURETICKÝ EFEKT PRO NIŽŠÍ TLAK

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



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

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

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

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



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](http://www.kongresinterna.cz)

# Obsah


 článek v e-verzi

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Problematika antibiotické léčby u pacientů s covidem-19**  
 Antibiotic treatment issues in patients with COVID-19  
 Milan Kolář, Lenka Doubravská, Petr Jakubec, Miroslava Htoutou Sedláková, Kateřina Fišerová - - - - - 448
- Aktivní vyhledávání a časná diagnostika HCV infikovaných osob**  
 Acute searching and early diagnosis of HCV infected persons  
 Petr Husa ml., Petr Husa - - - - - 455
- Optimální hladina kalía u pacientů se srdečním selháním**  
 Optimal potassium levels in patients with heart failure  
 Radek Pudil - - - - - 459
- Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci.  
 Klinické projevy, diagnostika a léčba**  
 Unicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy  
 Zdeněk Adam, Zdeněk Řehák, Zuzana Adamová, Renata Koukalová, Luděk Pour, Marta Krejčí,  
 Ivanna Boichuk, Martin Krejčí, Martin Štork, Sabina Ševčíková, Zdeněk Král - - - - - 465
- Glifloziny – nové léky pro pacienty se srdečním selháním?**  
 SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure  
 Dominika Tavačová, Jan Václavík - - - - - 475
- Renoparenchymatózní hypertenze – aktuality v diagnostice a léčbě**  
 Renal parenchymal hypertension: relevant new aspects  
 Jan Vachek, Oskar Zakiyanov, Kateřina Oulehle, Hana Ciferská, Vladimír Tesař - - - - - 479
-  **Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe**  
 Long-term mechanical circulatory support for chronic heart failure – real life practice  
 Luděk Pavlů, Marek Vícha, Libor Jelínek, Miloš Táborský, Jana Petřková
-  **Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě**  
 Review of Czech literature focused on terminology of medication adherence  
 Eliška Voříšková, Barbora Košťálová, Josef Malý, Kateřina Malá-Ládová
-  **Imunitní odpověď na vakcinaci u starších lidí**  
 Immune response to vaccination in the elderly  
 Ivan Šterzl, Karolína Absolonová, Anna Fišerová
-  **Tumorem indukovaná osteomalácia**  
 Tumor induced osteomalacia  
 Lenka Filipová, Ivica Lazúrová
- PŮVODNÍ PRÁCE/ ORIGINAL ARTICLES**
-  **Th1, Th2 a Th17 lymfocyty u autoimunitních tyreopatií**  
 Th1, Th2 and Th17 lymphocytes in autoimmune thyreopathies  
 Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl

# PRENEWEL®

perindoprilum  
et indapamidum

## Chraňte své pacienty od začátku



### PRENEWEL

#### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Preenewel 2 mg/0,625 mg; Preenewel 4 mg/1,25 mg; Preenewel 8 mg/2,5 mg; tablety. **Složení:** Preenewel 2 mg/0,625 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg a indapamidum 0,625 mg; Preenewel 4 mg/1,25 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg a indapamidum 1,25 mg; Preenewel 8 mg/2,5 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Preenewel 2 mg/0,625 mg: Léčba esenciální hypertenze u pacientů, u kterých krevní tlak není adekvátně kontrolován monoterapií perindoprilem. Preenewel 8 mg/2,5 mg: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří jsou již kontrolováni perindoprilem a indapamidem, podáváním souběžně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Preenewel 2 mg/0,625 mg; Preenewel 4 mg/1,25 mg; Perorální podání. Obvyklá dávka je 1 tableta přípravku Preenewel 2 mg/0,625 mg 1x denně, pokud možno užívaná ráno a před jídlem. Pokud se ukáže tato dávka pro úpravu krevního tlaku nedostatečná, lze ji po měsíci léčby zdvojnásobit (tj. na 2x1 tabletu přípravku Preenewel 2 mg/0,625 mg nebo na 1x1 tabletu přípravku Preenewel 4 mg/1,25 mg). U pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min.) se doporučuje zahájit léčbu s adekvátně sníženou dávkou kombinace jednotlivých léčivých látek. Maximální dávka by měla být u těchto pacientů 1 tableta přípravku Preenewel 2 mg/0,625 mg za den. U pacientů se středně závažným poškozením jater není potřeba úpravy dávkování. Podávání přípravku dětem a dospívajícím se nedoporučuje. Léčba starších pacientů by měla být zahájena 1 tabletou přípravku Preenewel 2 mg/0,625 mg 1x denně, pokud možno ráno, před jídlem. Je-li to nutné, lze dávku perindoprilu s opatrností zvýšit na 4 mg/den po 1 měsíci dávkování. Preenewel 8 mg/2,5 mg; Perorální podání. Obvyklá dávka je 1 tableta přípravku denně v 1 dávce, nejpozději ráno a před jídlem. U starších pacientů musí být kreatinin v plázně přizpůsobený ve vztahu k věku, váze a pohybu. Starší pacienti mohou být léčeni, pokud je normální renální funkce a po zvažení odpovědi krevního tlaku. U pacientů s clearance kreatininu větší nebo rovné 60 ml/min, není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkým poškozením jater není nutná úprava dávkování. Přípravek Preenewel 8 mg/2,5 mg by se neměl používat u dětí a dospívajících. **Kontraindikace:** Související s perindoprilem: Hypersenzitivita na perindopril nebo na některý inhibitor ACE, angioedém. (Quinckeho edém) ve spojení s předchozí léčbou inhibitory ACE v anamnéze; dědičný nebo idiopatický angioedém; druhý a třetí trimestr těhotenství. Souběžné užívání přípravku s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny. Související s indapamidem: Hypersenzitivita na indapamid nebo na některý sulfonamid. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min.). Jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce jater. Hypokalcémie. Obecně platí, že se tento přípravek nedoporučuje v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku způsobujícími torsades de pointes. Kojení. Související s perindoprilem a indapamidem: Hypersenzitivita na kteroquolin pomocnou látku. Kvůli absenci dostatečných terapeutických zkušeností se přípravek nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s nečleněným dekompenzovaným srdečním selháním. Související s perindoprilem Preenewel 8 mg/2,5 mg: středně těžká a těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). **Zvláštní upozornění:** Ve srovnání s nejnižšími schválenými dávkami jednotlivých složek nebylo při použití nižších dávek přípravku Preenewel (2 mg/0,625 mg) pozorováno žádné významné snížení nežádoucích účinků s výjimkou hypokalcémie. Kombinace lithia při současném užívání s perindoprilem a indapamidem se nedoporučuje. Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů léčených inhibitory ACE, včetně perindoprilu, byl vzácně pozorován angioedém obličej, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbin, hrtanu nebo intestinálního angioedému. U těchto případech je třeba léčbu perindoprilem ihned přerušit a pacient by měl být pod dohledem (v případě potřeby je třeba zahájit odpovídající léčbu) až do úplného vymizení příznaků. Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému. U pacientů užívajících inhibitory ACE se během aterosklerotických lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytl život ohrožující anafylaktoidní reakce. Byly zaznamenány izolované případy reakce s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedem blanokřídlých. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a souběžně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu s diuretiky šetrící draslík, draslíky v soli se obvykle nedoporučuje. U pacientů s dysfunkcí jater mohou thiazid a thiazidová diuretika vyvolat jaterní encefalopatii. U thiazidů a diuretik průběžných thiazidů byly zaznamenány případy fotosenzitivity. Přípravek se obvykle nedoporučuje v případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jediné fungující ledviny. Perindopril, jako složka dané kombinace, nebodání počáteční hypokalcémie vyvolané indapamidem (jehož riziko je vysoké především u příslušů cukrovky nebo selhání ledvin). ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalcémie, protože brání uvolňování aldosteronu. Dalšími blokádami RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Přípravky obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozenou nedostatečností laktázy nebo malabsorbcí glukosy a galaktózy by neměli tyto přípravky užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium, dactofen, nesteroidní antiflogistika, včetně kyseliny acetylsalicylové ve velkých dávkách, neuroleptika, antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), kortikosteroidy, tetrakosaktid, sakubitril/valsartan, diuretika šetrící draslík (spironolakton, triamteren, samotný nebo v kombinaci). **Doplnky** s obsahem draslíku a nährzátky soli obsahující draslík, anti-diabetika (inzulín, hypoglykemika sulfonamidového typu), racekadotri, inhibitory mTOR, kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), anestetika, alopolonín, cytotoxické nebo imunosupresivní látky, kortikosteroidy (systémové podání) nebo prokainamid, diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika), zlato, léky vyvolávající torsades de pointes, léky snižující draslík (intenzivní amfotericin B, systémové glukokortikoidy, stimulační proinjadia), srdeční glykosidy, metformin, jedovatě kontrastní léky, vápník (soli), cyklosporin, aliskiren, heparin, diglucin. **Těhotenství a kojení:** Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno. Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno. Přípravek Preenewel je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů, především na počátku léčby nebo během kombinovaného užívání s jinými antihypertenzivy, se může vyskytnout hypotenze. **Nežádoucí účinky** Časté: závrať, bolest hlavy, parostézie, dyspnoe, poškození zraku, vertigo, tinitus, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, pruritus, vyrážka, svalové křeče, astenie. **Balení:** 30 tablet; Preenewel 2 mg/0,625 mg; Preenewel 4 mg/1,25 mg; Preenewel 8 mg/2,5 mg a 90 tablet; Preenewel 4 mg/1,25 mg a Preenewel 8 mg/2,5 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchování:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byly přípravky chráněny před vlhkostí.

Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.

Datum poslední revize textu: 23. 8. 2021.

Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko  
Reg. č.: 2 mg/0,625 mg: 58/686/07-C; 4 mg/1,25 mg: 58/687/07-C; 8 mg/2,5 mg: 58/052/11-C  
Léčivé přípravky jsou vydávány pouze na lékařský předpis.  
Léčivé přípravky jsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.  
Neopretřezit veřejná informační služba: tel. +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz; www.krka.cz/cz/lecvia-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
180 00 Praha 8 - Karlín

Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz



## KAZUISTIKY / CASES REPORTS

**Oboustranné vícečetné pneumatokély jako vzácná pozdní komplikace pneumonie covid-19**

Bilateral multiple pneumatocele as a rare late complication of COVID-19 pneumonia

Samuel Genzor, Jan Mizera, Milan Sova, Shayan Nadjarpour, Petr Jakubec - - - - - 485

**Letálne prípady intoxikácie etylalkoholom: zamyslenie sa nad príčinami**

Lethal alcohol intoxications cases: thinking about the causes

Peter Makovický, Radek Matlach, Pavol Makovický

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

**Jaká jsou specifika syndromu diabetické nohy a proč potřebujeme mezioborová doporučení pro jeho diagnostiku a léčbu?**

What are the specifics of diabetic foot syndrome and why we need interdisciplinary recommendations for its diagnosis and treatment?

Alexandra Jirkovská, Vladimíra Fejfarová, Michal Dubský, Veronika Wosková, Jiří Jarkovský,

Klára Benešová, Tomáš Pavlík - - - - - 489

**Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním**

Expert consensus on the importance of iron deficiency and the possibility of its correction in patients with heart failure

Vojtěch Melenovský, Miloš Táborský, Aleš Linhart, Jan Malík, Filip Málek, Radek Pudil,

Jan Krejčí, Milan Šíranec - - - - - 495

## KOMENTÁŘE/ COMMENTARY

**24-hodinová mortalita seniorů akutně hospitalizovaných pro interní onemocnění – může být ovlivněna přítomností diabetu jako komorbidity?**

In-hospital mortality of seniors 24 hours from admission for internal disease - could diabetes play a role?

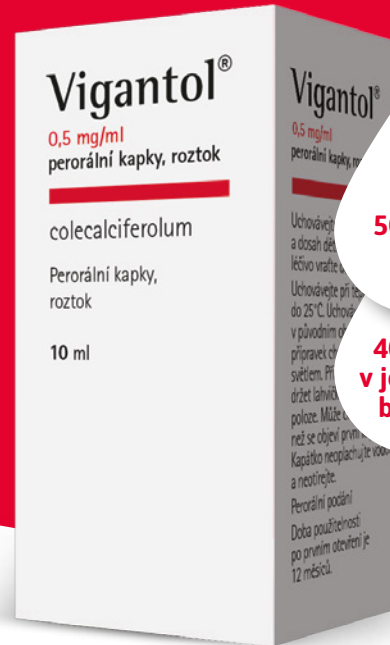
Jan Brož, Martina Nováková, Milan Kvapil

## INFORMACE / INFORMATION

**Memorandum z jednání zástupců ČIS a ČPFS dne 6. 5. 2021 v Lékařském domě ČLS JEP v Praze**

- - - - - 498

# PREVENCE A LÉČBA PRO DĚTI I DOSPĚLÉ



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

#### 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, podpůrná 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; podpůrná 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 osteodystrofii 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.

# Problematika antibiotické léčby u pacientů s covidem-19

Milan Kolář<sup>1</sup>, Lenka Doubravská<sup>2</sup>, Petr Jakubec<sup>3</sup>, Miroslava Htoutou Sedláková<sup>1</sup>, Kateřina Fišerová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav mikrobiologie, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

Pandemie covidu-19 může zvýšit stávající hrozbu antimikrobiální rezistence a zesílit další, spíše tichou pandemii, kterou představuje rostoucí frekvence multirezistentních bakteriálních patogenů a s tím spojená možnost ztráty účinných antibiotik. U pacientů hospitalizovaných pro covid-19 byla často aplikována antibiotická léčba z důvodu obav z možné bakteriální koinfekce, což potvrzovaly i předchozí zkušenosti s virovými respiračními infekcemi, například H1N1 chřipkou, SARS a MERS. Obavy nebo neznámé související s pandemií covid-19 rovněž ovlivnily chování lékařů, včetně používání antibiotik. Nicméně vysoká míra aplikace antibiotik u pacientů, především s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19, je v rozporu s reálným výskytem bakteriálních koinfekcí a/nebo sekundárních respiračních infekcí. Je tedy zřejmé, že je nutné pečlivé posouzení role antibiotické léčby u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Dle aktuálního doporučení WHO je aplikace antibiotik vhodná především u pacientů se závažným/kritickým stupněm respirační insuficience vyžadujícím intenzivní oxygenoterapii, umělou plicní ventilaci či podporu extrakorporální membránovou oxygenací.

**Klíčová slova:** covid-19, bakterie, pneumonie, antibiotika.

## Antibiotic treatment issues in patients with COVID-19

The COVID-19 pandemic may increase the current threat of antimicrobial resistance and exacerbate another, rather silent, pandemic posed by the increasing frequency of multidrug-resistant bacterial pathogens and the associated potential for loss of effective antibiotics. Antibiotic treatment has often been used in patients hospitalized for COVID-19 due to concerns about possible bacterial co-infection, as confirmed by previous experience with viral respiratory infections such as H1N1 influenza, SARS and MERS. Concerns or unknowns related to the COVID-19 pandemic have also affected physicians' behavior, including the use of antibiotics. However, the high rate of antibiotic use in patients, especially those with mild to moderate COVID-19 disease, is inconsistent with the actual incidence of bacterial co-infections and/or secondary respiratory infections. Thus, it is clear that a careful assessment of the role of antibiotic treatment in patients hospitalized for COVID-19 is required. According to the current WHO recommendation, the application of antibiotics is especially suitable for patients with severe/critical degree of respiratory insufficiency requiring intensive oxygen therapy, artificial lung ventilation or support by extracorporeal membrane oxygenation.

**Key words:** COVID-19, bacteria, pneumonia, antibiotics.

Současné zdravotnictví se stále potýká se světovou pandemií vyvolanou virem SARS-CoV-2. V souvislosti s infekcí covid-19 se otevírá další důležitá otázka, a to indikace antibiotické léčby. SARS-CoV-2 může způsobit široké spektrum onemocnění, od velmi mírných příznaků infekce horních cest dýchacích až po život ohrožující pneumonii. Je

tedy zřejmé, že pandemie covid-19 vedla k dramatickému nárůstu hospitalizovaných pacientů splňujících kritéria pro komunitní pneumonii (CAP). Současně je nutné konstatovat, že těžce probíhající tzv. „kovidová pneumonie“ je často spojena s vysokou hladinou zánětlivých markerů. Je proto náročné definovat, zdali pacient splňující kritéria pro těžkou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Lenka Doubravská, Ph.D., lenka.doubravska@fnol.cz  
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Olomouc  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 448–454  
Článek přijat redakcí: 7. 10. 2021  
Článek přijat po recenzích: 28. 10. 2021

CAP, který je pozitivní na SARS-CoV-2, má při přijetí bakteriální koinfekci, či nikoliv. Rovněž během hospitalizace může být obtížné rozlišit mezi závažným onemocněním covid-19 a rozvojem sekundární bakteriální pneumonie. Aplikace antibiotik dále vycházela ze skutečnosti, že sekundární bakteriální infekce byly častou příčinou úmrtí u pacientů s těžce probíhající chřipkou H1N1 (1, 2). Současné doporučení americké odborné společnosti Infectious Disease Society of America však uvádí, že nejsou k dispozici žádné údaje podporující účinnost antibiotik v prevenci bakteriálních komplikací u pacientů s chřipkou (3). Retrospektivní studie provedená ve Wuhanu u 191 hospitalizovaných pacientů dokumentuje rozvoj sekundárních bakteriálních infekcí u 15 % případů, přičemž výskyt bakteriálních komplikací byl u přeživších pacientů významně nižší (< 1 %) ve srovnání s pacienty, kteří nepřežili (50 %) (4). Zhou et al. dále uvádějí, že rozvoj ventilátorové pneumonie byl zaznamenán u 31 % pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) (4). Zdálo se tedy, že aplikace antibiotik bude hrát v léčbě hospitalizovaných pacientů s covid-19 významnou roli. V tomto přehledném sdělení se zabýváme aplikací antibiotik u pacientů hospitalizovaných pro covid-19. Úvodem je vhodné definovat klinická stadia covid-19 a termíny bakteriální koinfekce a sekundární infekce (Tabulka 1).

Pandemie vyvolaná virem SARS-CoV-2 jasně ukázala na poněkud podceňovaný problém infekčních nemocí a prokázala jejich zásadní negativní dopad na národní zdravotnické systémy a ekonomiky. Na začátku pandemie covid-19 bylo, bez jasného důkazu účinnosti, použito k léčbě řady léčiv, včetně antibiotik. Přínos prvního doporučeného postupu založeného na kombinaci azitromycinu a hydroxychlorochinu nebyl prokázán (5–7).

Postupně se v odborné literatuře začaly objevovat studie poukazující na rozpor mezi masivní antibioterapií a výskytem bakteriálních infekcí. Studie Yanga et al. u kriticky nemocných pacientů s covid-19 uvádí, že sekundární bakteriální infekce byla prokázána u 14 % pacientů, přičemž antibiotická léčba byla nasazena u 94 % (8). Další studie zahrnující 99 pacientů, z nichž u 71 % byla podávána antibiotika, prokázala současnou bakteriální infekci pouze u jednoho pacienta (9). Nori et al. v retrospektivní studii uvádějí nesoulad mezi antibiotickou léčbou u 71 % pacientů a výskytem bakteriální infekce pouze u 4 % (10). Systematické review a metaanalýza 31 studií ukázala, že pouze 7 % pacientů hospitalizovaných s covid-19 mělo současně probíhající bakteriální infekci, naproti tomu však více než 90 % pacientů bylo léčeno antibiotiky (11). Podobně práce Vaughna et al. na souboru 1705 pacientů uvádí, že 57 % pacientů dostalo při hospitalizaci antibiotika, ale jen u 59 (4 %) byla prokázána bakteriální komunitní pneumonie, resp. koinfekce (12). Buetti et al. retrospektivně hodnotili 48 intubovaných pacientů s covid-19 s cílem určit, zdali časná antibiotická léčba snižuje mortalitu (13). Antibiotika byla nasazena při přijetí u 19 pacientů, přičemž nebyl prokázán rozdíl v mortalitě mezi pacienty s antibioterapií (26 %) a bez ní (24 %) (13). Nízký podíl pacientů s covid-19 se souběžnou koinfekcí nebo sekundární bakteriální infekcí odpovídá dalším zjištěním. Ve Španělsku z 989 po sobě jdoucích pacientů s covid-19 byla bakteriální infekce potvrzena pouze u 7 % (14). Chedid et al. publikovali v květnu 2021 review zahrnující devatenáct studií s 2834 hospitalizovanými pacienty (15). Souhrnná úmrtnost byla 14 % (405 pacientů z 2834), 36 % pacientů bylo klasifikováno jako závažní pacienti (15). Charakteristiky pacientů z těchto studií jsou shrnuty v Tabulce 2.

**Tab. 1.** Definice základních termínů

Klasifikace tíže onemocnění covidem-19 dle WHO	
<b>Asymptomatická forma nebo presymptomatická fáze</b>	Dospělí, pozitivně testovaní na SARS-CoV-2 pomocí virologických testů (PCR, antigenní test) bez klinických příznaků covid-19
<b>Mírný průběh</b>	Dospělí bez klinických příznaků covid-19, které by naznačovaly středně závažné nebo závažné onemocnění nebo komplikovaný průběh Charakteristika: • žádné příznaky • mírné příznaky horních cest dýchacích • kašel, nově vzniklá myalgie nebo astenie bez nově vzniklé dušnosti nebo snížení saturace kyslíkem
<b>Středně těžký průběh</b>	Stabilní dospělý pacient s respiračními a/nebo systémovými příznaky (např. horečka, kašel, bolest v krku, malátnost, bolest hlavy, bolest svalů, nevolnost, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu), schopnost udržet nasycení kyslíkem nad 92 % (nebo nad 90 % u pacientů s chronickým plicním onemocněním) s až 4 l/min kyslíku pomocí nosních brýlí Charakteristika: • vyčerpání, těžká astenie, horečka > 38 °C nebo přetrvávající kašel • klinické nebo radiologické příznaky poškození plic • chybí klinické nebo laboratorní známky svědčící pro těžší stupeň respiračního poškození
<b>Těžký průběh</b>	Dospělý pacient splňující některá z následujících kritérií: • dechová frekvence $\geq 30$ dechů/min • nasycení kyslíkem $\leq 92$ % v klidovém stavu • Horowitzův index (arteriální parciální tlak kyslíku (PaO <sub>2</sub> ) / frakce inspirovaného kyslíku FiO <sub>2</sub> ) $\leq 300$
<b>Kritický průběh</b>	Dospělý pacient splňující některá z následujících kritérií: • výskyt závažného respiračního selhání (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200), respirační tísně nebo syndromu akutní respirační tísně (ARDS), patří sem pacienti, kteří se zhoršují navzdory pokročilým formám respirační podpory (neinvasivní ventilace (NIV), vysokoprůtoková nazální kyslíková (HFNOT)) nebo pacienti vyžadující mechanickou ventilaci • jiné známky významného zhoršení klinického stavu (hypotenze nebo šok, zhoršení vědomí, selhání jiných orgánů)
Definice bakteriální koinfekce a sekundární bakteriální pneumonie	
<b>Bakteriální koinfekce</b>	Bakteriální infekce přítomná v době začátku hospitalizace pacienta s covid-19 (pacient přichází z komunitního prostředí)
<b>Sekundární bakteriální pneumonie</b>	Nozokomiální bakteriální pneumonie vzniklá v průběhu hospitalizace pacienta s covid-19, minimálně 48 hodin od zahájení hospitalizace

Chedid et al. ve svém review uvádějí průměrnou aplikaci antibiotik u 74 % hospitalizovaných pacientů s covid-19. Nejčastěji používanými antibiotiky byly fluorochinolony, makrolidy, cefalosporiny, meropenem a piperacilin/tazobaktam (15). Pouze 3 studie současně uvedly délku antibiotické léčby, He et al. 3 až 17 dnů s mediánem 5 dnů, Borba et al. uvádějí 7 dní aplikace ceftriaxonu a 5 dní u azithromycinu, Pedersen et al. upřesňují, že klaritromycin byl vysazen po vyloučení etiologické role atypických bakterií, zatímco meropenem nebo piperacilin/tazobaktam byly aplikovány alespoň osm dní (19, 27, 28). Velice zajímavé jsou údaje týkající se výskytu bakteriálních koinfekcí a sekundárních infekcí. Pouze u 18 % pacientů, kteří dostávali antibiotika, byla prokázána sekundární bakteriální infekce (15). Dalším zajímavým údajem je skutečnost, že polovina pacientů, kterým byla podávána antibiotika, neměla závažný průběh infekce covid-19 (15). Tyto výsledky svědčí o významné tendenci zahajovat antibiotickou léčbu i v případech mírných nebo středně těžkých pacientů. Některé studie však poukazují na vyšší míru aplikace antibiotik u pacientů s těžkým průběhem covid-19. Například Guan et al. uvádějí aplikaci antibiotik u 80 % pacientů s těžkým průběhem covid-19 v porovnání s 50 % u pacientů bez závažných obtíží (30). V případě 5 studií s údaji výhradně od závažných nebo kritických pacientů je dokumentována aplikace antibiotik u více než 90 %, kromě studie He et al. s aplikací antibiotik v případě 75 % pacientů (19, 8, 25, 27, 28). Některé studie blíže charakterizují mortalitu pacientů ve vztahu k bakteriálním infekcím. He et al. dokumentují, že mortalita u pacientů se sekundárními infekcemi byla 15 % oproti 7 % u pacientů bez sekundárních infekcí (19). Wang et al. poznamenali, že u pacientů, kteří nepřežili, bylo podstatně více bakteriálních infekcí než u přeživších (17). Zhou et al. uvedli, že 50 % úmrtí lze přičíst sekundárním infekcím (4). Ačkoliv ve většině uvedených studií chybí podrobné klinické odůvodnění předepisování antibiotik, lze definovat následující obecné tendence:

- pouze u 18 % pacientů s aplikací antibiotik byla prokázána bakteriální infekce, což naznačuje velkou míru zbytečné aplikace antibakteriálních přípravků, za zmínku však stojí možnost limitovaného přístupu k mikrobiologickému vyšetření z důvodu přetíženosti zdravotnických systémů (30),
- léčba antibiotiky byla preferována u závažnějších pacientů, nicméně polovina pacientů, kteří dostávali antibiotika, neměla závažný průběh infekce covid-19,
- fluorochinolony byly nejčastěji aplikovanými antibiotiky, což vzhledem k jejich tendenci stimulovat šíření bakteriální rezistence a možným nežádoucím účinkům není optimální,
- nebyl zkoumán typ antibiotické léčby podle závažnosti pacienta.

Z výše uvedených údajů je zřejmá naléhavá potřeba dalšího výzkumu, od vypracování doporučených postupů založených na důkazech, přehodnocení role antibiotické léčby u pacientů s covidem-19, porozumění výhodám a nevýhodám používání antibiotik, posouzení širšího dopadu pandemie vyvolené virem SARS-CoV-2 na vývoj antimikrobiální rezistence (AMR). Účinnost antibiotik by měla být u pacientů s covidem-19 dále studována především z důvodu, aby se minimalizovalo jejich nerelevantní použití. Současně jsou nutné další studie hodnotící úlohu biochemických a mikrobiologických vyšetření s cílem definovat jejich výpovědní hodnotu a roli v rozhodovacím algoritmu pro zahajování, řízení a délku antibiotické léčby. Dopad covid-19 na AMR je v současné době intenzivně studován, především z důvodu, že většina studií uvádí masivní empirické použití antibiotik, které je v kontrastu s relativně nízkou frekvencí souběžné bakteriální koinfekce a sekundárních bakteriálních infekcí. Je nutné zdůraznit, že aplikace antibiotik byla prokázána jako rizikový faktor pro zvyšování AMR a vznik

**Tab. 2.** Údaje z vybraných studií týkajících se charakteristik covid-pozitivních pacientů a aplikace antibiotik

Autor	Počet pacientů	Procento pacientů s aplikací antibiotik	Procento pacientů s bakteriální koinfekcí nebo sekundární infekcí	Aplikovaná antibiotika
Wang et al. (16)	138	64	neuveďeno	moxifloxacin, ceftriaxon, azitromycin
Wang et al. (17)	107	80	5	neuveďeno
Z. Wang et al. (18)	69	99	7	moxifloxacin
He et al. (19)	65	75	7	fluorochinolony, cefalosporiny, kombinované aminopeniciliny, azitromycin, ornidazol
Zhou et al. (4)	191	95	26 u nepřeživších 1 u přeživších	neuveďeno
Yang et al. (8)	52	94	14	neuveďeno
Huang et al. (20)	41	100	10	neuveďeno
Chen et al. (21)	21	100	27 (v závažných případech)	moxifloxacin, cefalosporiny
Chen et al. (9)	99	71	neuveďeno	cefalosporiny, fluorochinolony, tigecyklin
Chen et al. (22)	274	91	neuveďeno	moxifloxacin, cefoperazon, azitromycin
Chen et al. (23)	9	100	neuveďeno	neuveďeno
Xu et al. (24)	62	45	neuveďeno	fluorochinolony, cefalosporiny II. generace
Cao et al. (25)	199	95	7	neuveďeno
Zhao et al. (26)	91	99	neuveďeno	cefalosporiny, fluorochinolony, karbapenemy
Borba et al. (27)	81	100	neuveďeno	ceftriaxon, azitromycin
Pedersen et al. (28)	16	100	6	meropenem, klaritromycin, piperacilin/tazobaktam, vankomycin
Aggarwal et al. (29)	16	43	neuveďeno	azitromycin

nozokomiálních infekcí s etiologickou rolí multirezistentních (MDR) bakterií (31-33). Dále je zřejmé, že u pacientů se změněnou střevní mikroflórou vlivem širokospektré antibiotické léčby se mohou projevit závažnější příznaky covidu-19 (34). Zvýšené používání antibiotik rovněž zvyšuje riziko rozvoje infekce vyvolané *Clostridioides difficile* (CDI) (35, 36).

Z dosavadních studií vyplývá závěr, že pacientům s covidem-19 byla často podávána antibiotika bez ohledu na závažnost onemocnění. V současné době WHO nedoporučuje aplikaci antibiotik u pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19, pokud nejsou přítomny klinické a laboratorní známky bakteriální infekce. U závažných/kritických fází covidu-19 lze antibiotika aplikovat, ale je doporučeno každodenní posouzení klinického stavu, biochemických markerů a mikrobiologických výsledků s cílem včasné deeskalace nebo ukončení antibiotické léčby (37). Dle konsenzuálního doporučení britského NICE rovněž nejsou antibiotika k prevenci nebo léčbě u pacientů s covidem-19 primárně indikována a jejich aplikace je opodstatněná pouze u pacientů s klinickým podezřením na souběžnou bakteriální infekci a/nebo těžkých/kriticky nemocných pacientů se zvýšeným rizikem rozvoje sekundárních bakteriálních infekcí, například v důsledku imunoprese (38). Odlišení bakteriální infekce od závažné zánětlivé reakce vyvolané virem SARS-CoV-2 je však klinicky obtížné. Diagnostické potvrzení bakteriálních infekcí mikrobiologickým vyšetřením je navíc časově náročné a není k dispozici v prvních hodinách hospitalizace pacienta s covidem-19 (s určitými výjimkami, např. průkaz pneumokokového antigenu v moči či PCR průkaz bakteriálních patogenů v klinických vzorcích z dýchacích cest), což rozhodování o zahájení antibiotické léčby značně ztěžovalo a nadále ztěžuje. Cong et al. uvádějí, že pacienti, kterým byla poskytnuta antibiotika s klinickým zdůvodněním, ve srovnání s těmi, kterým byla podávána antibiotika bez klinických příznaků bakteriální infekce, vykazovali nižší úmrtnost (9 % vs. 13 %) a kratší dobu hospitalizace (9 dnů vs. 12 dnů) (39). Tyto údaje podporují a posilují současná doporučení neaplikovat antibiotika pacientům s covidem-19 bez potvrzené nebo velmi pravděpodobné (na základě klinických/mikrobiologických parametrů) bakteriální infekce. Tento postup je v souladu s výsledky retrospektivní studie zkoumající výsledky léčby u 1123 pacientů s covidem-19 z Wuchanu, která srovná-

vala léčbu antibiotiky mezi pacienty s podezřením na bakteriální infekci ve srovnání s těmi, u nichž nebyla prokázána bakteriální infekce. Bylo zjištěno, že antibiotická léčba byla u pacientů bez známek bakteriální infekce spojena se zvýšenou mortalitou a autoři dospěli k závěru, že většina pacientů bez podezření na bakteriální infekci neměla prospěch z léčby antibiotiky (40). Retrospektivní studie, která přezkoumala 48 kriticky nemocných a intubovaných pacientů s covidem-19 v intenzivní péči přijatých v období od dubna do května 2020 ve Švýcarsku, rovněž uvádí, že časně podaná antibiotika nijak zásadně neovlivňují mortalitu a ani neoddalují event. rozvoj nozokomiální infekce (13).

Ačkoliv je aplikace antibiotik u těžkých/kritických pacientů s covidem-19 dle WHO a NICE doporučena, nemusí to přinést očekávané výhody (37, 38). Sieswerda et al. uvádí bakteriální koinfekci při přijetí u cca u 4 % pacientů, rozvoj bakteriální respirační infekce během hospitalizace u 15 % (36). Lze tedy doporučit omezení aplikace antibiotik, zejména při přijetí, a vynaložení maximálního úsilí na mikrobiologická vyšetření, především vzorků sputa, hemokultur a také k testování pneumokokového antigenu v moči. U pacientů se zahájenou antibiotickou léčbou při přijetí bezodkladně vysadit antibiotika, pokud jsou mikrobiologická vyšetření negativní po 48 hodinách. V případě prokázání nebo alespoň vysoce pravděpodobného rozvoje sekundární bakteriální pneumonie (HAP) je vhodné dodržovat doporučené klinické postupy týkající se antibiotické léčby u pacientů s HAP. Při zlepšení klinického stavu a poklesu zánětlivých markerů lze antibiotickou léčbu ukončit po 5–7 dnech. Jelikož neexistují důkazy, které by podporovaly použití specifické antibiotické strategie u pacientů s covidem-19 a bakteriální pneumonií, je doporučeno dodržovat místní a/nebo národní směrnice pro antibakteriální léčbu CAP/HAP (41, 42). V případě rozvoje HAP u hospitalizovaného pacienta s covidem-19 v České republice, je vhodné postupovat podle Klinického doporučeného postupu Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba (43). Tabulka 3 dokumentuje hlavní zásady pro aplikaci antibiotik u hospitalizovaných covid-19 pozitivních pacientů.

V případě covid-19 pozitivních pacientů se závažným/kritickým stupněm pneumonie vyžadujícím vysokoprůtokovou nazální kyslíkovou terapii (HFOT), umělou plicní ventilaci (UPV) či dokonce podporu

**Tab. 3.** Hlavní zásady pro aplikaci antibiotik u hospitalizovaných pacientů s covidem-19

Restrikce v aplikaci antibiotik u pacientů s mírným až středně těžkým průběhem onemocnění covid-19.
Výjimky z restrikce používání antibakteriálních léčiv se týkají pacientů, kteří mají radiologický nález a/nebo zánětlivé markery kompatibilní s bakteriální koinfekcí, další výjimkou jsou pacienti se závažným až kritickým průběhem onemocnění a/nebo oslabenou imunitou.
Iniciální antibiotická léčba musí zohledňovat závažnost klinického stavu pacienta, jednotlivé režimy by měly být v souladu s lokálními a/nebo národními doporučeními pro antibakteriální léčbu CAP.
Pneumonie způsobená atypickými patogeny, jako souběžná infekce covid-19, se vyskytuje s nižší frekvencí. Není tedy nutná aplikace makrolidů či fluorochinolonů v iniciální antibiotické léčbě. Léčbu zahájit až při potvrzení etiologické role <i>Chlamydia pneumoniae</i> či <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .
Co nejrychlejší odeslání materiálu z dolních cest dýchacích (sputa, endosekretu) a současně i hemokultur k mikrobiologickému vyšetření, současně testovat pneumokokový antigen v moči (optimálně před zahájením antibiotické terapie) a provést sérologické či PCR vyšetření na respirační atypické patogeny.
Bezodkladně zastavit podávání antibiotik, pokud jsou vzorky z dýchacích cest, hemokultury, stanovení pneumokokového antigenu v moči a vyšetření na atypické patogeny negativní (optimálně do 48 hodin po zahájení antibiototerapie z důvodu předpokládané bakteriální koinfekce).
Velmi pečlivě zvažovat mikrobiologické výsledky výtěrů z horních cest dýchacích, a to pouze v případě prokázání nebo vysoce pravděpodobného rozvoje HAP.
V případě rozvoje sekundární HAP dodržovat lokální a/nebo národní doporučení pro antibakteriální léčbu, resp. postupovat podle KDP Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba, který je k dispozici na Národním portálu KDP ( <a href="https://kdp.uzis.cz/">https://kdp.uzis.cz/</a> ).
Ukončit antibiotickou léčbu komplikující HAP po 5–7 dnech (za předpokladu klinického zlepšení) v souladu s KDP Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba.

**Tab. 4.** Doporučený postup u pacientů s covid-19 hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc

Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při přijetí		
nízké riziko bakteriální koinfekce (CRP < 100 a/nebo PCT < 1) při přijetí	antibiotickou léčbu nenasazovat	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kultivační vyšetření endosekretu nebo sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích alespoň kultivační vyšetření výtěru z nosohltanu</li> <li>■ stanovení pneumokokového antigenu v moči</li> <li>■ kultivační vyšetření krve (alespoň 2 páry hemokultur odebraných ve 20min. intervalech) u pacientů s podezřením na sepsi, oběhovou nestabilitou a/nebo s vysokými zánětlivými parametry</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na atypické patogeny</li> <li>■ vyšetření na CDI při klinickém podezření (screeningové vyšetření není doporučeno)</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na HSV a CMV indikovat při nelepším se klinickým stavu</li> </ul>
vysoké riziko bakteriální koinfekce (CRP ≥ 100 a/nebo PCT ≥ 1)	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v. makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	
Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup v průběhu 3. dne hospitalizace		
v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ při podezření na rozvoj CDI aplikovat vankomycin 4 × 125 mg do NGS nebo p. os (event. + metronidazol 3 – 4 × 500 mg i. v.)</li> <li>■ délka antibiotické léčby (obecně 5 dní v případě zahájení antibioterapie v den hospitalizace) závisí na vývoji klinického stavu, zánětlivých markerů a mikrobiologických výsledcích</li> <li>■ není důvod pro prodlužování aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), kdy je nutné aplikovat klaritromycin 14 a azitromycin 10 dní</li> <li>■ prodlužování antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce multirezistentních bakterií a rozvoje nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí těchto bakterií</li> </ul>
	při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a upravit cíleně antibiotickou léčbu	
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále antibiotickou léčbu neaplikovat	
	při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální koinfekci nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.	
	při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	
Covid+ pacienti s těžkým/kritickým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP/VAP		
Postupovat dle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5–7denní antibiotickou léčbu, pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT		
Covid+ pacienti s lehkým až středně těžkým průběhem infekce – postup při přijetí		
primárně antibiotickou léčbu nenasazovat		
vysoké riziko bakteriální koinfekce (CRP ≥ 100 a/nebo PCT ≥ 1)	amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.  makrolid (klaritromycin nebo azitromycin) nasadit při pozitivním sérologickém či PCR vyšetření na atypické respirační patogeny	indikovat následující mikrobiologická vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kultivační vyšetření sputa, v případě nemožnosti získat materiál z dolních cest dýchacích alespoň kultivační vyšetření výtěru z nosohltanu</li> <li>■ sérologické či PCR vyšetření na atypické patogeny</li> <li>■ stanovení pneumokokového antigenu v moči</li> </ul>
Covid+ pacienti s lehkým a středně těžkým průběhem infekce – postup v průběhu 3. dne hospitalizace		
v případě nasazené antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce ukončit antibiotickou léčbu	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ při podezření na rozvoj CDI indikovat vyšetření na antigen/toxin <i>Clostridioides difficile</i> ve stolici a v případě pozitivního výsledku aplikovat vankomycin 4 × 125 mg p.os (event. + metronidazol 3 – 4 × 500 mg i. v.)</li> <li>■ u pacientů s předpokládanou bakteriální koinfekcí při přijetí a dobrou odpovědí na antibiotickou léčbu (ústup klinických potíží, pokles zánětlivých markerů) aplikovat antibiotickou léčbu 5 dní</li> <li>■ není důvod pro prodlužování aplikace antibiotik s výjimkou potvrzené etiologické role atypických bakterií (<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>), kdy je nutné aplikovat klaritromycin 14 a azitromycin 10 dní</li> <li>■ prodlužování antibiotické léčby zvyšuje pravděpodobnost selekce multirezistentních bakterií a rozvoje nozokomiální pneumonie s etiologickou rolí těchto bakterií</li> </ul>

	při zhoršení klinického stavu a vysokém riziku bakteriální infekce (platí i pro 2. den hospitalizace) posoudit mikrobiologické výsledky a cíleně upravit antibioterapii	
v případě pacienta bez antibiotické léčby	při negativním mikrobiologickém vyšetření a nízké pravděpodobnosti bakteriální infekce nadále bez aplikace antibiotik	
	při negativním mikrobiologickém vyšetření, zhoršení klinického stavu a pravděpodobné bakteriální koinfekci nasadit amoxicilin/kys. klavulanová 3–4 × 1,2 g i. v. nebo cefuroxim 3–4 × 1,5 g i. v.	
	při pozitivním mikrobiologickém vyšetření a zhoršení klinického stavu aplikovat cílenou antibiotickou léčbu	
<b>Covid+ pacienti s lehkým až středně těžkým průběhem infekce – postup při rozvoji HAP</b>		
Postupovat dle výsledků mikrobiologických vyšetření a zahájit cílenou 5–7denní antibiotickou léčbu, pro posouzení délky antibiotické léčby lze použít vývoj PCT		

Legenda: CRP – C reaktivní protein, PCT – prokalcitonin, CDI – *Clostridioides difficile* infection, HAP – nozokomiální pneumonie, CAP – komunitní pneumonie

extrakorporální membránovou oxygenací (ECMO) je dle doporučení WHO aplikována antibiotická léčba (37). Dostupné důkazy naznačují u vážně/kriticky nemocných pacientů 20–30% riziko rozvoje HAP, především u ventilovaných pacientů (4, 36). Je doporučeno u pacientů s covid-19 a podezřením na sekundární bakteriální HAP postupovat v souladu s místními a/nebo národními doporučeními (43). Současně je nutné zdůraznit potřebu vhodné deeskalace, aby se co nejvíce omezilo zbytečné používání širokospektré antibiotické léčby. Role antibiotické léčby u této nejzávažnější skupiny covid-19 pozitivních pacientů však zůstává stále nejasná a je zřejmé, že incidence sekundárních bakteriálních infekcí je nižší, než byl původní předpoklad vycházející z předchozích epidemií virových respiračních onemocnění (SARS, MERS, H1N1 chřipka) (1, 2). Stále přetrvávají otázky, zdali je nutné při hospitalizaci pacienta s covidem-19, vyžadujícího napojení na invazivní oxygenoterapii, UPV či ECMO, antibakteriální léčbu ihned nasadit, či nikoliv. Doporučení zahájit antibiotickou léčbu vychází z obavy jejího pozdního zahájení, což by mohlo mít pro pacienta závažné následky, včetně rozvoje sepse a související vyšší mortality (44). Současně je nutné zdůraznit, že zhodnocení přítomnosti bakteriální respirační superinfekce u pacientů s těžkým/kritickým průběhem covidu-19 se ukázalo jako problematické. Klasická kritéria (klinické příznaky, radiologický nálezy, celkové a laboratorní známky infekce/zánětu) jsou u pacientů s hypoxemickým selháním a/nebo ARDS obtížně aplikovatelná. Radiologický nálezy je v terénu obrazu tzv. „kovidové plicce“ obtížně hodnotitelný a klinická kritéria (poslechový nálezy a produkce sputa) jsou obecně v intenzivní péči u pacientů na UPV málo senzitivní či specifická. Význam zánětlivých markerů je nejasný a na základě

mikrobiologických vyšetření, především tracheálních endosekretů, je obtížné rozhodnout, zdali se jedná o bakteriálního původce infekce či pouhou kolonizaci. Je tedy zřejmé, že lze v této otázce očekávat další specifikace na základě dalších studií. Tabulka 4 uvádí pro názornost stávající indikace a režimy antibiotické léčby u pacientů s covidem-19 hospitalizovaných ve Fakultní nemocnici Olomouc.

## Závěr

Názory na antibiotickou léčbu u hospitalizovaných pacientů s covid-19 se postupně vyvíjely. Je nutné zdůraznit, že aplikace antibiotik, resp. jejich selekční tlak, spolu s intenzivní oxygenoterapií nebo umělou plicní ventilací, event. napojením na ECMO, představují riziko pro rozvoj nozokomiální infekce, především HAP s etiologickou rolí MDR bakterií. Dále může docházet k šíření MDR bakterií mezi pacienty, včetně *Clostridioides difficile*. Je vhodné připomenout, že v souvislosti s nástupem pandemie covid-19 a prudkým nárůstem počtu hospitalizovaných pacientů byla většina nemocnic nucena provést změny v organizaci i prostorovém uspořádání, aby byly schopny pokrýt zvýšené požadavky na poskytování zdravotní péče, což mohlo ovlivnit účinnost standardních hygienicko-epidemiologických režimů a usnadnit šíření MDR bakterií mezi pacienty. V současné době není aplikace antibiotik u pacientů s mírným nebo středně závažným onemocněním covid-19 doporučena. V případě závažných/kritických fází covidu-19 lze antibiotika aplikovat, ale je vhodné denně posouzení klinického stavu, biochemických markerů a mikrobiologických výsledků s cílem včasné deeskalace nebo ukončení antibiotické léčby.

Podpořeno projektem DRO FNOL 00098892.

## LITERATURA

- Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40(5): 1487–1498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182416f23>>.
- Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC et al. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: Incidence and impact among 507 U.S. patients, 2013–2014. *J Clin Virol* 2016; 80: 12–19. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.04.008>>.
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): e1–e47. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>>.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)>.
- Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 97: 396–403. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>>.
- Chen J, Liu D, Liu L et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020; 49(2): 215–219. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>>.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 56(1): 105949. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>>.
- Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475–481. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)>.

9. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–513. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)>.
10. Nori P, Cowman K, Chen V, et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42(1): 84–88. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1017/ice.2020.368>>.
11. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(2): 266–275. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>>.
12. Vaughn VM, Gandhi T, Petty LA et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 72(10): e533–e541. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>>.
13. Buetti N, Mazzuchelli T, Lo Priore E et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81(2): e148–e149. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.004>>.
14. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 83–88. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>>.
15. Chedid M, Waked R, Haddad E et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health* 2021; 14(5): 570–576. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001>>.
16. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>>.
17. Wang D, Yin Y, Hu C et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care* 2020; 24(1): 188. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02895-6>>.
18. Wang Z, Yang B, Li Q et al. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 769–777. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>>.
19. He Y, Li W, Wang Z, et al. Nosocomial infection among patients with COVID-19: a retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan, China. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020; 41(8): 982–983. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1017/ice.2020.126>>.
20. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497–506. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)>.
21. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130(5): 2620–2629. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1172/JCI137244>>.
22. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1295. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.m1295>>.
23. Chen H, Guo J, Wang C et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395(10226): 809–815. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)>.
24. Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020; 368: m606. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.m606>>.
25. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1787–1799. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>>.
26. Zhao XY, Xu XX, Yin HS et al. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: a retrospective study. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 311. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1186/s12879-020-05010-w>>.
27. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020; 3(4): e208857. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>>.
28. Pedersen HP, Hildebrandt T, Poulsen A, et al. Initial experiences from patients with COVID-19 on ventilatory support in Denmark. *Dan Med J* 2020; 67(5): A04200232. PMID: 32351196.
29. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G et al. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis* 2020; 7(2): 91–96. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1515/dx-2020-0046>>.
30. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>>.
31. Htoutou Sedláková M, Vojtová V, Hanulík V, et al. Rezistence enterobakterií k vybraným antibiotikům v souvislosti s jejich spotřebou. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(2): 61–66.
32. Urbánek K, Kolar M, Loveckova Y et al. Influence of 3rd generation cephalosporin utilization on the occurrence of ESBL-positive *Klebsiella pneumoniae* strains. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32(4): 403–408. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2007.00836.x>>.
33. Kolar M, Urbánek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17(5): 357–363. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00317-X)>.
34. Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *mBio* 2021; 12(1): e03022-20. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1128/mBio.03022-20>>.
35. Martin E, Philbin M, Hughes G et al. Antimicrobial stewardship challenges and innovative initiatives in the acute hospital setting during the COVID-19 pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(1): 272–275. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/jac/dkaa400>>.
36. Sieswerda E, De Boer MGJ, Bonten MM et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – An evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(1): 61–66. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>>.
37. World Health Organization. COVID-19 Clinical management: living guidance. WHO. [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>>.
38. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE. [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>>.
39. Cong W, Poudel AN, Alhusein N et al. Antimicrobial Use in COVID-19 Patients in the First Phase of the SARS-CoV-2 Pandemic: A Scoping Review. *Antibiotics* 2021; 10(6): 745. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.3390/antibiotics10060745>>.
40. Liu C, Wen Y, Wan W et al. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107157. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107157>>.
41. Kolář M. Respirační infekce a jejich léčba. Maxdorf: Praha 2016. ISBN 978-80-7345-481-4.
42. Kolář M, Barďoň J, Rejman D. Zásady antibiotické léčby. VUP: Olomouc 2020. ISBN 978-80-244-5740-6.
43. Kolář M, Beneš J, Kolek V, et al. Klinický doporučený postup Nozokomiální pneumonie – antibiotická léčba. Národní portál klinických doporučených postupů [cit. 2021-09-01]. Dostupné z WWW: <<https://kdp.uzis.cz>>.
44. Torres A, Niederman M, Chastre J et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017; 50(3): 1700582. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>>.

# Aktivní vyhledávání a časná diagnostika HCV infikovaných osob

Petr Husa ml., Petr Husa

Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU Brno a FN Brno

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je stále jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dle odhadu Evropské asociace pro studium jater (EASL) žije na světě asi 71 milionů osob chronicky infikovaných HCV. Mezi nimi jednoznačně dominují lidé užívající v současnosti nebo v minulosti drogy (PWID), a to především intravenózně. Úspěšnost léčby chronické infekce HCV přímo působícími virostatiky (DAA) se blíží 100 %. Hlavním úkolem je v současnosti diagnostikovat infekci HCV u co největšího počtu infikovaných, což zejména u PWID naráží na problémy s jejich adherencí. Mění se spektrum pacientů vyžaduje proto jiný přístup ze strany lékařů. Zřízení terénních ambulancí a spolupráce s organizacemi pracujícími s PWID se ukazuje jako efektivní způsob zlepšení diagnostiky a léčby chronické hepatitidy C.

**Klíčová slova:** chronická hepatitida C, eliminace hepatitidy C, terénní testování.

## Acute searching and early diagnosis of HCV infected persons

Hepatitis C virus (HCV) infection is still a major cause of chronic liver diseases, with approximately 71 million chronically infected persons worldwide. People who inject drugs currently or in the past (PWID), mostly intravenously, are the main risk group among HCV chronically infected persons. The efficacy of therapy with direct-acting antivirals (DAA) is almost 100 %. Currently, the main mission is to diagnose HCV infection in the most possible number of infected persons; it is in collision with poor adherence of PWID in particular. Changing the spectrum of chronic hepatitis C patients forces medical professionals to change their approach to diagnosis and treatment of HCV infection. Outreach testing and cooperation with support organizations showed to be an effective way to set a course to eliminate HCV in the PWID population.

**Key words:** chronic hepatitis C, HCV elimination, outreach screening.

Infekce virem hepatitidy C (HCV) je celosvětově jednou z hlavních příčin chronického onemocnění jater. Dlouhodobý efekt infekce HCV je velmi variabilní, kolísá od minimálních histologických změn až po extenzivní fibrózu a cirhózu s/bez hepatocelulárního karcinomu (HCC). Dle odhadu Evropské asociace pro studium jater (EASL) žije na světě asi 71 milionů osob chronicky infikovaných HCV (1). Přitom většina z nich o této infekci neví. Hlášené případy virových hepatitid v České republice za posledních 10 let jsou uvedeny v tabulce 1.

Podle doporučeného postupu EASL z roku 2020 musí být léčba přímo působícími virostatiky (DAA) bez otálení nabídnuta všem osobám s nedávno získanou i chronickou infekcí HCV. Zvláště urgentní je přitom léčba pacientů se signifikantní fibrózou (F2, F3 nebo F4 podle klasifikace METAVIR), cirhózou (kompenzovanou i dekompenzovanou), klinicky významnými extrahepatálními manifestacemi infekce HCV, rekurencí infekce HCV po jaterní transplantaci, nemocných s rizikem rychlé progresse jaterního procesu v důsledku komorbidit a osob s rizikem

**Tab. 1.** Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 2011–2020 (dle ISIN)

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
VH A	264	284	348	673	724	930	772	211	240	183
VH B	192	154	133	105	89	73	85	54	41	27
VH C	812	794	873	867	956	1104	992	1050	1138	771
VH E	163	258	218	299	412	339	344	272	268	223

VH = virová hepatitida

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Husa, Ph.D., Husa.petr2@fnbrno.cz  
Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno  
Jihlavská 340/20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 455–458  
Článek přijat redakcí: 22. 10. 2021  
Článek přijat po recenzích: 15. 11. 2021

přenosu infekce HCV na jiné lidi (injekční uživatelé drog, people who inject drugs – PWID, muži mající sex s muži – MSM s vysoce rizikovými sexuálními praktikami, ženy v produktivním věku, které chtějí otěhotnět, pacienti na hemodialýzách a vězni). Léčba se obecně nedoporučuje jen pacientům s předpokládanou limitovanou délkou života z důvodu mimojaterních komorbidit (1).

## Cíle léčby chronické hepatitidy C

Primárním cílem léčby chronické hepatitidy C je úplné vyléčení infekce, tedy dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) definované jako nedetekovatelná nukleová kyselina viru (HCV RNA) v periferní krvi 12 nebo 24 týdnů po skončení antivirové léčby. Jde o zcela odlišný cíl, než je tomu při léčbě infekce virem hepatitidy B (HBV) nebo virem lidského imunodeficitu (HIV), kde lze dostupnými léky navodit dlouhodobou virologickou a klinickou remisi onemocnění, ale k trvalé eliminaci virové infekce nedojde. Dosažení SVR je obecně spojeno se snížením rizika vzniku pokročilé jaterní fibrózy, cirhózy jater, dekompenzace cirhózy, vzniku HCC a potřeby transplantace jater. Léčba DAA nemá prakticky kontraindikace, nežádoucí účinky spojené s léčbou jsou minimální a účinnost terapie se blíží 100 %.

## Možnosti léčby hepatitidy C

Současné možnosti léčby DAA představují fixní kombinace grazopreviru s elbasvirem, sofosbuviru s jinými DAA – s velpatasvirem, s velpatasvirem a voxilaprevirem a fixní kombinace glekapreviru s pibrentasvirem. Přímé působící antivirotika v klinické praxi jsou uvedena v tabulce 2.

Hlavními novinkami v doporučeném postupu EASL z roku 2020 oproti předchozím doporučením z roku 2018 jsou možnosti simplifikované léčby pangenotypovými režimy (fixní kombinací sofosbuviru a velpatasviru nebo glekapreviru a pibrentasviru) a zdůraznění nutnosti neodkladné léčby injekčních uživatelů drog (PWID), včetně aktivních, a vězňů (1).

## Simplifikovaná léčba pangenotypovými režimy

Pokud není stanovení genotypu/subtypu HCV k dispozici (v praxi především u PWID, bezdomovců, vězňů), měla by být užitá simplifikovaná léčba k usnadnění přístupu k léčbě a globálnímu zvýšení počtu vyléčených. V těchto případech se před léčbou provádí jen průkaz HCV RNA a posouzení přítomnosti či absence cirhózy neinvazivními metodami (především elastograficky). Obě tato vyšetření lze provést

**Tab. 2.** V současnosti používaná přímo působící antivirotika (DAA) účinná proti všem genotypům HCV

Generický název	Zkratka	Mechanismus účinku	Fixní kombinace
Sofosbuvir	SOF	Nukleotidový inhibitor NS5B polymerázy	+ VEL (EPCLUSA) + VEL, VOX (VOSEVI)
Velpatasvir	VEL	NS5A inhibitor	Viz SOF
Voxilaprevir	VOX	NS3/4A proteázový inhibitor	Viz SOF
Glekaprevir	GLE	NS3/4A proteázový inhibitor	+ PIB (MAVIRET)
Pibrentasvir	PIB	NS5A inhibitor	Viz GLE

na některých pracovištích v České republice v průběhu několika hodin. Před léčbou musí být zhodnoceny možné lékové interakce mezi DAA a dlouhodobou medikací nemocného s event. úpravou dávek doprovodné medikace. Vzhledem k účinnosti léčby DAA blížící se 100 % může být testování dosažení SVR12 vynecháno u všech adherentních pacientů s výjimkou těch se zvýšeným rizikem reinfekce vzhledem k jejich vysoce rizikovému chování (zejména PWID) (1).

## Léčba injekčních uživatelů drog (PWID), osob na opiátové substituční terapii (OST) a vězňů

PWID by měli být rutinně testováni na přítomnost anti-HCV a HCV RNA. Měl by jim být umožněn přístup k OST a výměně injekčního instrumentaria jako součást harm-reduction programů, a to také ve vězení. Všichni PWIDs, bez ohledu na to, zda si v současnosti injekčně aplikují drogy, nebo jsou na OST, jsou kandidáty léčby DAA a měli by být léčeni podle obecných doporučení. Terapie kombinací DAA nevyžaduje úpravu dávek metadonu nebo buprenorfinu. Pokud dojde po léčbě k reinfekci HCV, měla by být poskytnuta nová léčba. Bezplatný screening infekce HCV by měl být nabídnut všem uvězněným osobám. Měla by jim být nabídnuta léčba HCV podle obecných doporučení, stejně jako OST, pokud je indikovaná a požadovaná. Rovněž výměnný program jehel a stříkaček akceptovatelný ve vězeňských zařízeních by měl být dostupný.

Léčba infekce HCV u PWID a vězňů má zásadní význam pro snížení nebezpečí šíření infekce HCV v celé populaci, protože se jedná o jednoznačně nejrizikovější skupiny infikovaných (1).

V reakci na vynikající výsledky DAA vyhlásila WHO v roce 2016 ambiciózní plán eliminace chronických hepatitid B a C do roku 2030. I přes absenci vakcíny proti HCV je cílem diagnostikovat 90 % všech případů chronické hepatitidy C, 80 % všech diagnostikovaných léčit, snížit počet nových případů o 90 % a mortalitu o 65 % proti roku 2015 (2).

Brzy se ukázalo, že eliminační strategie v reálném světě naráží na řadu překážek. Klíčovou populací ve vyspělých státech tvoří silně marginalizovaná skupina lidí užívající nitrožilně drogy, kteří mají mnohdy špatné zkušenosti se zdravotnickým systémem a bývají často stigmatizováni ze strany zdravotnického personálu, což znesnadňuje jejich diagnostiku a léčbu. Jako jedno z možných řešení, jak zlepšit diagnostiku a léčbu PWID, se ukázalo zavedení terénního screeningu v místech narkomanům známých, kde se cítí bezpečněji než ve standardních lékařských zařízeních. Jde například o kontaktní a poradenská centra (K-centra), výdejny opioidní substituce, ubytovny Armády spásy a podobná zařízení (3, 4).

## Vlastní zkušenosti s vyhledáváním osob infikovaných HCV

Za základě eliminační iniciativy WHO zahájila v červnu 2018 Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno (KICH FNBr) spolupráci s lokálním poradenským centrem pro narkomany provozovaným Společností Podané ruce, o. p. s. (SPR). Byla zřízena terénní ambulance, která jednou za 3 týdny vyšetřuje klienty SPR v jejich zařízeních. Dále jsou pořádány pravidelné přednášky s diskuzemi s peer pracovníky SPR a dalších podobných organizací po celé Moravě. Podařilo se i navázat

**Tab. 3.** Simplifikovaná léčba pacientů s chronickou infekcí HCV

Genotyp	Cirhóza	TN/TE	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	GZR/EBR
Všechny genotypy	Ne	TN	12 týdnů	8 týdnů	NE	NE
		TE				
	Kompenzovaná CIH (CTP A)	TN				
		TE				

Legenda: HCV – virus hepatitidy C, CIH – jaterní cirhóza, CTP A – Child-Pugh A, TN – dosud neléčený pacient, TE – pacient v minulosti neúspěšně léčený, SOF – sofosbuvir, VEL – velpatasvir, GLE – glekaprevir, PIB – pibrentasvir, VOX – voxilaprevir, GZR – grazoprevir, EBR – elbasvir

spolupráci s lékaři adiktologických oddělení psychiatrických klinik a sociálními pracovníky terapeutických komunit.

V období od 1. 1. 2018 do 31. 12. 2020 bylo na Klinice infekčních chorob (KICH) Fakultní nemocnice Brno (FNB) léčeno 291 pacientů s chronickou hepatitidou C. Základní charakteristiky z jednotlivých let jsou uvedeny v tabulce 4. Pokles léčených v roce 2020 je způsoben pandemií covidu-19, která vedla k výraznému omezení péče o jiné diagnózy včetně hepatitidy C. Je naznačen pokles věku léčených pacientů mezi roky 2018 a 2020 (43, 40 a 38 let). Zvýšil se podíl infekce subtypem 3a (52,5 %, 46,9 % a 38 %) na úkor infekce subtypem 1b (23,8 %, 30,6 % a 35,4 %). Zastoupení infekce subtypem 1a se významně nezměnilo (21,8 %, 18,9 % a 20,3 %).

Údaje o předpokládané akvizici nákazy jsou uváděny v podobě nejpravděpodobnějšího rizikového faktoru udaného pacientem. U přenosu infekce tetováním bylo za rizikové považováno provedení v amatérských

podmínkách sdílenou jehlou, nejčastěji v průběhu výkonu trestu spoluvězněm či v případě dvou pacientů původem z Ukrajiny a Maďarska v rámci výkonu základní vojenské služby. U iatrogenního přenosu se nejčastěji jednalo o podání krevní transfuze či krevního derivátu, operační výkon, či plazmaferézu provedenou před rokem 1992. U jednoho pacienta původem z Pákistánu šlo o očkování provedené jednou jehlou u všech obyvatel vesnice, ze které pochází.

Během sledovaných let 2018–2020 se zvýšil podíl přenosu nitrožilní aplikací drog (46,5 %, 64,9 % a 65,8 %) a ubylo pacientů nakažených transfuzemi a během jiných lékařských zákroků (28,7 %, 12,6 % a 6,3 %). Snížil se podíl pacientů s cirhózou jater (20,8 %, 15,3 % a 12,7 %) a pacientů s těžkou fibrózou jater (12,9 %, 8,1 % a 7,6 %) na úkor pacientů s minimální či žádnou fibrózou (47,5 %, 60,4 % a 63,3 %). Zvýšil se i podíl nakažených, u kterých byla zahájena terapie DAA do 1 roku od zjištění infekce HCV (47,5 %, 53,2 % a 62 %).

Ze 101 lidí léčených v roce 2018 uvedlo užívání drog, kdykoliv ve svém životě, 47 osob (46,5 %). Aktivní abúzus přiznali jen 3 z nich (6,4 %) a jeden (3,2 %) pacient byl na metadonové substituci. O rok později přiznalo aplikaci drog v anamnéze 74 (66,7 %) léčených, z toho 4 (5,4 %) udalo aktivní užívání. Výrazně narostl podíl pacientů na metadonové substituci (10; 13,5 %), což bylo zejména díky spolupráci se zdravotní sestrou z výdejny metadonu, která začala provádět odběry v rámci terénní ambulance ve SPR, a odeslala k léčbě několik svých klientů. V roce 2020 přiznalo konzumaci drog 52 (65,8 %) léčených, z toho 11 (21,2 %) aktivních a 4 (7,7 %) na metadonu. Jasně dominující drogou byl ve všech letech pervitin (70,2 %, 64,9 % a 63,5 %).

Určitou komplikací bylo relativně vysoké procento pacientů, kteří nedokončili celou plánovanou dobu sledování, tedy 12 týdnů po skončení léčby (19,8 %, 23,4 % a 22,3 %). Většinou však šlo o pacienty, kteří přestali docházet na kontroly až po poslední dávce DAA, takže léčbu dokončili dle plánu. DAA byly pacientům vydávány vždy po 1 balení, dostačujícím na 4 týdny léčby, tj. do dalšího termínu kontroly. Před vydáním celé plánované dávky DAA přestalo docházet na kontroly jen minimum pacientů (5 %, 2,7 % a 0 %).

Uvedené výsledky potvrzují již dříve popsany trend nárůstu výskytu infekce subtypem 3a na úkor infekce subtypem 1b, který je však stále nejfrekvencovanějším subtypem v ČR a okolních státech střední Evropy (6, 7). Důvodem je změna hlavní cesty přenosu HCV, kdy začíná dominovat skupina PWID, u nichž byl opakovaně popsán vyšší výskyt subtypu 3a než u příjemců krve a krevních derivátů (7, 8). Od roku 1992 jsou v ČR plošně testováni dárce krve na přítomnost protilátek anti-HCV, což vedlo k vymizení iatrogenních infekcí, a populace nakažených krevní cestou již byla ve většině případů vyléčena

**Tab. 4.** Základní charakteristiky pacientů léčených v letech 2018–2020

Rok	2018	2019	2020
<b>Počet pacientů</b>	101	111	79
<b>Podíl žen</b>	32 (31,7 %)	40 (36 %)	29 (36,7 %)
<b>Medián věku</b>	43	40	38
<b>Genotyp</b>			
1a	22 (21,8 %)	21 (18,9 %)	16 (20,3 %)
1b	53 (52,5 %)	52 (46,9 %)	30 (38 %)
3a	24 (23,8 %)	34 (30,6 %)	28 (35,4 %)
Jiný genotyp*	2 (2 %)	4 (3,6 %)	5 (6,3 %)
<b>Akvizice HCV</b>			
PWIDs	47 (46,5 %)	72 (64,9 %)	52 (65,8 %)
Iatrogenní	29 (28,7 %)	14 (12,6 %)	5 (6,3 %)
Tetování	8 (7,9 %)	4 (3,6 %)	6 (7,6 %)
Sex	3 (3 %)	4 (3,6 %)	5 (6,3 %)
Vertikální	0	0	1 (1,3 %)
Neznámý	14 (13,9 %)	17 (15,3 %)	10 (12,7 %)
<b>Elastografie</b>			
0-1	48 (47,5 %)	67 (60,4 %)	50 (63,3 %)
2	19 (18,8 %)	18 (16,2 %)	13 (16,4 %)
3	13 (12,9 %)	9 (8,1 %)	6 (7,6 %)
4	21 (20,8 %)	17 (15,3 %)	10 (12,7 %)
<b>Doba od diagnózy k léčbě</b>			
<12 měsíců	48 (47,5 %)	54 (53,2 %)	49 (62 %)
13-60 měsíců	14 (13,8 %)	20 (18 %)	12 (15,2 %)
61-120 měsíců	8 (7,9 %)	8 (7,2 %)	6 (7,6 %)
121-240 měsíců	10 (9,9 %)	12 (10,8 %)	9 (11,4 %)
>241 měsíců	13 (12,9 %)	9 (8,1 %)	3 (3,8 %)
Nelze dohledat	8 (7,9 %)	8 (7,2 %)	0

\*Zahrnuje i pacienty s genotypy 2, 4, 6, smíšeným genotypem 1a/1b a neurčeným genotypem

či zemřela (9). Vzhledem k pozorovanému trendu lze na základě výše uvedeného očekávat, že subtyp 3a se stane v nejbližších letech dominantním v ČR.

Pozitivním jevem je klesající věk léčených pacientů a s tím související i menší zastoupení osob s významným poškozením jater (F3-F4). Asociace mezi stupněm poškození jater a věkem v době akvizice nákazy i diagnózy CHC byla opakovaně jasně prokázána (10, 11). Nižší věk léčených pacientů zřejmě souvisí s vyšším podílem PWID a s lepší dostupností diagnostiky a léčby CHC. Roli bude hrát i vyšší úspěšnost terapie, kdy jen minimum vyžaduje opakovanou terapii DAA, tzv. záchranný režim. Dobrou dostupnost léčby potvrzuje i zvyšující se podíl pacientů, u kterých je terapie zahájena do 1 roku od stanovení diagnózy infekce HCV (62 % v roce 2020).

Ve skupině aktivních uživatelů drog se stále daří léčit jen omezené množství jedinců z důvodu nízké compliance, i když i v této skupině pacientů dochází k postupnému nárůstu léčených (6,4 %, 5,4 % a 21,2 %). Dle EASL má být ale právě tato skupina v léčbě preferována pro vysoké riziko dalšího přenosu infekce (12).

## LITERATURA

1. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series. CPG HCV. J Hepatol 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
2. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version 2019. Dostupné na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
3. Selvapatt N, Ward T, Harrison L, Lombardini J, Thurst M, McEwan P, Brown A. The cost impact of outreach testing and treatment for hepatitis C in an urban Drug Treatment Unit. Liver Int Off J Int Assoc Study Liver. 2017 Mar; 37 (3):345–353. PMID: 27566283
4. Kim H, Guerrero R, Reader SW, Daheri M, Balakrishnan M, Troisi CL, El-Serag HB, Thrift AP. Low Yield of Hepatitis C Infection in an Outreach Screening Program in Harris County, Texas. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 31]; 7(ofaa191). Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa191>
5. Husa P ml, Husa P. Význam terénního testování v eliminaci hepatitidy C. Klin mikrobiol inf lék 2021; 27 (1): 13-17.
6. Acero Fernández D, Ferri Iglesias MJ, Buxó Pujolràs M, López Nuñez C, Serra Matamala I, Queralt Molés X, Aldegue Manté X. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain over the last 35 years. Gastroenterol Hepatol. Elsevier; 2018 Jan 1; 41(1): 2–11.

## Závěr

Jako efektivní se ukázala změna strategie získávání nových pacientů s chronickou infekcí HCV. Navázání spolupráce s organizacemi a zdravotnickými zařízeními, které pracují s drogově závislými, zřízení terénní ambulance i přednášková činnost mezi pracovníky uvedených zařízení, to vše vedlo k získání velkého počtu pacientů, kteří by se jinak k léčbě dostávali jen s obtížemi. Systematická práce s PWID a jejich podpůrnými organizacemi přináší výsledky i v podobě nárůstu počtu pacientů, kteří se k nám dostávají na doporučení svých příbuzných a kamarádů ze stejné komunity, kteří byli úspěšně léčeni na KICH FNB. Většinou se jedná o bývalé narkomany či klienty na dlouhodobé opioidní substituci.

Nelze očekávat, že pacienti z řad PWID přijdou k lékaři sami, ale je nutné pacienty aktivně vyhledávat. Navázání spolupráce s organizacemi zabývajícími se léčbou a poradenstvím PWID se ukazuje jako jediné možné řešení. Zároveň je třeba se obrnit vysokou mírou trpělivosti, protože spolupráce s PWID není ani zdaleka ideální. Výrazné snížení výskytu hepatitidy C v této extrémně rizikové části populace však ochrání velmi významnou část našeho obyvatelstva před infekcí HCV v budoucnosti.

7. Krekulová L, Řehák V, Strunecký O, Němeček V. Current Situation and Trends in the Hepatitis C Virus Genotype Distribution among Injecting Drug Users in the Czech Republic. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2009; 58 (1): 84–89.
8. Kim H, Guerrero R, Reader SW, Daheri M, Balakrishnan M, Troisi CL, El-Serag HB, Thrift AP. Low Yield of Hepatitis C Infection in an Outreach Screening Program in Harris County, Texas. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 31]; 7(ofaa191). Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa191>
9. Hůlek P, Urbánek P, et al. Hepatologie: 3. vydání 2018. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2018.
10. Minola E, Prati D, Suter F, Maggilo F, Caprioli F, Sonzogni A, Fraquelli M, Paggi S, Conte D. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C. Blood. 2002 Jun 15; 99(12): 4588–4591. PMID: 12036892
11. de Oliveira AC, Bortotti AC, Nunes NN, El Bacha IAH, Parise ER. Association between age at diagnosis and degree of liver injury in hepatitis C. Braz J Infect, DiS. 2014 Sep 1; 18(5): 507–511.
12. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020 Nov 1; 73(5): 1170–1218.

# PODĚKOVÁNÍ ZA SPOLUPRÁCI

Milí příznivci časopisu Vnitřní lékařství,

rádi bychom vám z redakce poděkovali za váš zájem o časopis v uplynulém roce.

Jsme potěšeni, že i v této době, pro tištěná média ne zrovna příznivé, Vnitřní lékařství čtete, a co víc – také do něj píšete.

Vážíme si toho, že jsme mohli publikovat spoustu aktuálních odborných článků, a to nejen v tištěné verzi, ale také v rozšířené e-verzi.

Děkujeme také redakční radě za všechny připomínky k edičnímu plánu a perfektní spolupráci.

A děkujeme i těm „anonymním“ – recenzentům, kteří si i přes velké pracovní vytížení našli čas na revizi článků a odborné připomínky.

Věříme, že nás i v roce 2022 budete číst a podporovat přinejmenším jako doposud.

Jen díky vám a vašim námětům se stále zdokonalujeme a děláme to pro vás rádi.

# Optimální hladina kalia u pacientů se srdečním selháním

**Radek Pudil**

1. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Terapie srdečního selhání zahrnuje používání řady léků, které významně ovlivňují hladinu draslíku. Zatímco diuretika hladinu draslíku snižují, jiné léky (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, blokátory AT2 receptorů, sakubitřil/valsartan, spironolakton) naopak zvyšují. Pacienti mají rovněž řadu komorbidit, které mohou významně snížit renální funkce, a tedy ovlivnit výslednou hladinu draslíku. Snížená nebo naopak zvýšená hladina draslíku může být pro pacienta velmi nebezpečná, a proto je potřeba ji sledovat. V posledních letech byly publikovány výsledky řady studií, které analyzovaly vztah hladiny draslíku a mortality u nemocných se srdečním selháním a prokázaly, že optimální hladina draslíku by se v této skupině pacientů měla pohybovat v rozmezí 4–5 mmol/L.

**Klíčová slova:** draslík, mortalita, optimální hladina kalemie, srdeční selhání.

## Optimal potassium levels in patients with heart failure

Heart failure therapy involves the use of a number of drugs that significantly affect potassium levels. While diuretics decrease potassium levels, others (angiotensin converting enzyme inhibitors, AT2 receptor blockers, sacubitril/valsartan, spironolactone) increase. Patients also have several comorbidities that can significantly reduce renal function and thus affect the resulting potassium level. Decreased or elevated potassium levels can be very dangerous for the patient and therefore need to be monitored. In recent years, the results of several studies have been published that have focused on potassium levels and mortality and have shown that the optimal potassium levels in patients with heart failure should be between 4–5 mmol/L.

**Key words:** heart failure, mortality, optimal level of kalemia, potassium.

## Úvod

Srdeční selhání patří mezi velmi častá onemocnění, podle posledních údajů dosahuje jeho prevalence 1–2% celé populace v evropských zemích, má relativně vysokou incidenci (3 na 1000 dospělých a rok) a mortalitu (1). Základem jeho terapie je kombinace farmakologických a nefarmakologických přístupů, které vedou ke snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života těchto pacientů. I přes pokroky v léčbě srdečního selhání se hledají další cesty, jak zlepšit prognózu těchto pacientů. Jednou z oblastí, která je v posledních 5 letech intenzivně studována, je problematika určení optimální hladiny draslíku v této skupině pacientů. Ukazuje se, že tato oblast je velmi důležitá z několika hledisek: a) snížená nebo zvýšená hladina draslíku může vést ke vzniku potenciálně smrtících arytmií, b) terapie srdečního selhání je založena na použití léků, které významně ovlivňují hladinu kalemie oběma směry (diuretika, léky zasahující

do systému renin-angiotenzin-aldosteron) a c) v neposlední řadě relativně vysoký výskyt komorbidit, které mohou významně ovlivnit hladinu kalia.

Proto byla v posledních letech publikována řada studií zaměřených na určení optimální hladiny kalemie s ohledem na prognózu pacientů se srdečním selháním.

## Draslík a jeho role v organismu

Draslík byl poprvé v čisté podobě izolován sirem Humphry Davisem elektrolyticky v roce 1807 a byl označen slovem potassium, které odvodil od slova potaš (potash) odkazujícího se na předchozí způsob získávání draselných solí odpařováním z popela spáleného dřeva umístěného do nádoby (angl. „pot“ a „ash“) (2). Nezbytnost draslíku pro fyziologický růst byla potvrzena v roce 1923 Millerem (3). V roce 1942 bylo poprvé popsáno poškození myokardu při hypokalemii (4). V roce 1957 byl

objeven základní mechanismus transmembránové výměny sodíku a draslíku – Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza (5).

Celkové množství draslíku v lidském těle se pohybuje mezi 100–150 g, přičemž jeho absolutní množství závisí na aktivní svalové hmotě, která je jeho hlavním zdrojem. Draslík je hlavním intracelulárním kationtem. Intracelulární podíl kalia v organismu dosahuje 98 % hodnoty celkového množství a jeho intracelulární koncentrace se pohybuje v rozmezí 100–140 mmol/l. Extracelulární podíl kalia se pohybuje kolem 2 %, jeho koncentrace se pohybuje v rozmezí 3,6–5,2 mmol/l. Zatímco většina intracelulárního draslíku se váže na makromolekulární struktury, hlavně na polysacharidy a bílkoviny, extracelulární draslík je prakticky zcela ionizován (kation K<sup>+</sup>).

Mezi základní role draslíku v těle patří: udržování osmotického tlaku (společně s natriem, fosfáty a bílkovinami), je klíčovým prvkem pro udržování elektrofyziologické stability buněk, kdy ovlivňuje dráždivost a kontraktilitu, má význam pro stabilitu buněčných membrán nervové soustavy, je nezbytný pro správnou funkci řady enzymů (např. pyruvát-kinázy), má význam pro růst a dělení buněk, hraje významnou roli v udržování acidobazické rovnováhy, je nezbytný pro metabolismus glukózy a syntézu glykogenu.

Ke vstřebávání draslíku do těla dochází v horních částech trávicího traktu pasivním mechanismem. V oblasti tračníku dochází v závislosti na celkovém obsahu draslíku v těle jak k resorpci, tak sekreci v případě jeho nadbytku.

Na úrovni buněk má hlavní roli v transportu kalia do nitra buňky sodíko-draslíková pumpa (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPáza), která umožňuje směnu 2 kationtů draslíku do nitra buňky za 3 kationty sodíku, které směřují vně buňky. Tato pumpa je lokalizována na všech buněčných membránách, které mají elektrickou aktivitu (svalové a nervové buňky). Hlavní funkcí je stabilizace klidového rozložení iontů, resp. klidového membránového potenciálu.

Vylučování draslíku ledvinami je komplexní děj. V proximálním tubulu je draslík vylučován funkcí Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy, v tlustém raménku Henleovy kličky je vylučování draslíku závislé na správné funkci několika membránových kanálů: NKCC2 („furosemid-senzitivní“) kanál, ROMK či ClC-Kb kanál. V distálních částech tubulu je to pak ROMK kanál a dále NCCT („thiazid-senzitivní“) kanál. Z hlediska kvantity je největší množství K<sup>+</sup> transportováno v kortikální části sběrných kanálků, kde kromě ROMK kanálu se K<sup>+</sup> směňuje K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kotransportem a K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> směnou; současně je zde aktivní i Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázová pumpa (6).

Udržení optimální koncentrace draslíku v intra- a extracelulárním prostoru je zásadní. Hlavní roli má Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázová pumpa. Na udržení optimální koncentrace mezi intra- a extracelulárním prostorem mají vliv některé významné faktory. Aktivitu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy ovlivňuje kalemie, aldosteron, inzulin a katecholaminy. Vstup draslíku do buňky zvyšuje inzulin, beta-2 adrenergní stimulace, alkalické pH a glukóza. Následkem může být pokles kalemie. Naopak acidóza či katabolismus zvyšují hladinu extracelulárního kalia.

## Hypokalemie a její rizika u nemocných se srdečním selháním

Hypokalemie je definovaná snížením hladiny kalia v periferní krvi pod hodnotu 3,5 mmol/l. Mezi hlavní příčiny hypokalemie patří:

- snížení příjmu kalia v důsledku dlouhodobého hladovění, nedostatečné suplementace kalia,
- zvýšený přesun do buněk v důsledku alkalózy, zvýšené hladiny inzulinu, aktivace β-adrenergických receptorů (β-mimetika, stres), hypokalemická periodická paralýza, zvýšená syntéza buněk (anabolismus, leukemie), hypotermie a další,
- zvýšené ztráty do zažívacího traktu v důsledku průjmů, sekrece střevními píštělemi, při nadužívání laxativ, při vilózních adenomech a podobně,
- zvýšenými ztrátami ledvinami v důsledku používání diuretik, primárního hyperaldosteronismu, ztrát žaludečních tekutin zvracením, v důsledku metabolické acidózy (diabetická ketoacidóza, renální tubulární acidóza, některých onemocnění ledvin (Bartterova a Gitelmanova syndromu), hypomagnezemie, polyurie,
- zvýšené ztráty potem,
- dialýza,
- hemodialýza či plazmaferéza (pokud se jako náhradní roztok používal albumin).

Pro kardiologické pacienty je relevantní především chronické používání diuretik, dlouhodobě snížený příjem potravy v pokročilých stadiích srdečního selhání, nedostatečná suplementace kalia v případě používání diuretiky, z dalších faktorů se může uplatnit zvýšená hladina katecholaminů, která provází chronické srdeční selhání.

Klinická manifestace hypokalemie zahrnuje široké spektrum příznaků, mezi které patří kardiální, neuromuskulární, metabolické, renální a endokrinní symptomy, které sumarizuje tabulka 1.

Při diagnostice hypokalemie je nutné věnovat pozornost anamnéze (detekce vyvolávajících příčin), při laboratorní diagnostice je nutné věnovat pozornost nejenom hladině kalia, ale také ostatních minerálů (magnezia) a stavu acidobazické rovnováhy. Při posouzení renální a extrarenální etiologie významně pomůže vyšetření kaliurie (hodnota pod 20 mmol/24 hod. svědčí pro extrarenální příčinu).

U nemocných se srdečním selháním může mít hypokalemie fatální následky. Mezi její hlavní patofyziologické mechanismy uplatňující se u nemocných s hypokalemií a srdečním selháním patří vznik hypokalemií indikovaných komorových arytmií. Nedávné experimentální studie naznačují, že hypokalemií vyvolané arytmie jsou iniciovány sníženou aktivitou Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy, což následně vede k přetížení Ca<sup>2+</sup>, aktivaci Ca<sup>2+</sup>/kaldomodulin-dependentní kinázy II a rozvoji následných depolarizací. Výsledkem je nárůst výskytu především komorových extrasystol

**Tabulka č. 1.** Hypokalemie – klinická manifestace.

Příznaky	Klinická manifestace
kardiální	palpitace, poruchy vědomí až náhlé úmrtí EKG obraz s poruchami vedení a rytmu (nízké/ invertované vlny T, pozitivní vlny U, prodloužení QT úseku, supraventrikulární a komorové arytmie (včetně torsade de pointes))
neuromuskulární	svalová slabost až paralýza včetně postižení respiračního svalstva, obstipace až paralytický ileus, ischemie svalů/rabdomyolýza
metabolické	↓ sekrece inzulinu, ↓ glukózová tolerance
renální	kaliopenická nefropatie, ↓ koncentrační schopnosti ledvin (polyurie, polydipsie, žízeň)
endokrinní	↓ sekrece aldosteronu a inzulinu, ↑ produkce reninu

a komorových tachyarytmií, které mohou být příčinou smrti pacienta (7). Hlavními mechanismy vzniku komorových arytmií jsou arytmie vzniklé na podkladě abnormální automacie (spouštěné aktivity při časně či opožděné následné depolarizaci) a arytmie vznikající na podkladě návratného vzruchu (reentry arytmie).

Ukazuje se, že riziko těchto arytmií významně stoupá již při poklesu kalemie pod 4 mmol/l (8, 9). Mezi hlavní příčiny hypokalemie v této skupině nemocných patří používání diuretik a aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), které způsobují zvýšené ztráty kalia močí (10, 11). Dalším mechanismem je zvýšený přesun kalia do intracelulárního prostoru v důsledku chronicky zvýšené aktivity sympatického nervového systému (12). U některých nemocných se srdečním selháním se může podílet také diluční efekt (10).

U nemocných se srdečním selháním může hypokalemie významně měnit bezpečnostní profil medikace. Toto platí především pro digitalis, který sice nepatří mezi základní léky pro terapii srdečního selhání, avšak při hypokalemii dochází ke zvýšení toxických projevů.

V terapii hypokalemie u nemocných se srdečním selháním se uplatňuje několik přístupů: suplementace kalia, úprava medikace (použití kalium šetřících diuretik, antagonistů mineralokortikoidních receptorů, zvýšení dávky inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu/sartanu či u nemocných se srdečním selháním sakubitrilu/valsartanu), vždy je nutné odstranění vyvolávající příčiny.

V případě výskytu arytmií typu torsade de pointes při hypokalemii je nutná korekce kalemie (s opatrností intravenózně), podání magnezium sulfátu, případně izoproterenolu či dočasná srdeční stimulace s cílem zvýšení srdeční frekvence.

## Hyperkalemie a její rizika u nemocných se srdečním selháním

Hyperkalemie je definovaná zvýšením hladiny kalia v periferní krvi nad hodnotu 5,2 mmol/l. Mezi její hlavní příčiny patří:

- retence draslíku:
  - v důsledku zvýšeného příjmu (infuze s  $K^+$ , transfuze krve, při významně snížené funkci ledvin v důsledku zvýšeného příjmu potravou),
  - při snížení eliminace ledvinami: při oligurické fázi selhání ledvin, v důsledku snížené sekrece při tubulárních poruchách ledvin (buňky nejsou citlivé na aldosteron), při hypokortikalismu či neúměrném podávání  $K^+$  šetřících diuretik,
- přesun draslíku z buněk do ECT (distribuční hyperkalemie):
  - rozpad buněk (crush syndrom, nekrotický rozpad, hemolýza, extrémní zátěž),
  - acidóza (výměna  $K^+$  za  $H^+$ ), hyperosmolarita, katabolismus, deficitu inzulinu (podporuje přesun  $K^+$  do buněk), podávání  $\beta$ -blokátorů (antagonizují působení adrenalinu).

Pod pojmem pseudohyperkalemie rozumíme falešné zvýšení hladiny kalia při nesprávném odběru krve při dlouhotrvající venostáze (dlouhé zaškrcení, hemolýza krve) či po delším cvičení.

Klinická manifestace zahrnuje řadu nespecifických příznaků (svalová slabost, únava, nevykonnost). Svalová slabost může imitovat syndrom Guillain-Barré. EKG změny jsou velmi časté a nemusí korelovat s tíží

hyperkalemie. Patří mezi ně vysoké, úzké hrotnaté vlny T spolu, zkrácení QT intervalu, vlna P je často nízká, může absentovat (elektrokardiogram pak imponuje jako junkční rytmus), prodlužuje se PR interval, mohou se objevit AV blokády, QRS komplex je často rozšířený, může se objevit obraz poruchy vedení v Tawarových raménkách. Obraz může ústít ve vznik komorových arytmií (komorové tachykardie a fibrilace komor) či asystolie vedoucí k náhlé smrti.

## Terapie hyperkalemie

Při terapii hyperkalemie je doporučeno zhodnotit stav pacienta, zhodnotit 12svodové EKG, zajistit monitoraci pacienta, vyloučit pseudohyperkalemii. V případě mírné hyperkalemie (5,5–5,9 mmol/l) je na místě odstranění vyvolávající příčiny, případně podání kalcia resonia (např. 4 × 15 g per os nebo 2 × 30 g per rectum). V případě středně závažné hyperkalemie (6–6,4 mmol/l) je třeba monitorovat klinický stav, elektrokardiogram (monitorace nemocného). V případě změn na EKG (hrotnaté vlny T, ploché/nepřítomné vlny P, široké QRS komplexy, AV rytmy, bradykardie, komorová tachykardie) nebo závažné hyperkalemie ( $K^+ \geq 6,5$  mmol/l) je indikováno intravenózní podání kalcia (10 ml 10% kalcium chlorid nebo 30 ml 10% kalcium gluconicum), opakovat EKG a sledovat klinický stav. Pokud změny přetrvávají, je na místě podání intravenózní infuze glukózy s inzulinem – glukóza (25 g) s 10 IU krátkodobého inzulinu během 15 minut nebo 125 ml 20% glukózy. Současně je doporučována nebulizace 10–20 mg salbutamolu. V případě přetrvávání stavu je na místě provedení hemodialýzy.

## Hyperkalemie u nemocných se srdečním selháním

Mezi nejčastější příčiny hyperkalemie u pacientů se srdečním selháním patří medikace léky zasahujícími do systému renin-angiotenzin-aldosteron: inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi), blokátoři AT1 receptorů (ARB) či sakubitril/valsartan způsobují hyperkalemii inhibicí sekrece aldosteronu zprostředkované angiotenzinem-II nadledvinami. Současně ovlivňují průtok krve ledvinami (způsobují eferentní arteriální vazodilataci, která vede ke snížení glomerulární filtrace). Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) přímo blokují sekreci aldosteronu a tím snižují exkreci draslíku, následkem může být hyperkalemie (13, 14). Metanalýza 39 studií přinesla data o frekvenci hyperkalemie při terapii léky ovlivňujícími RAAS, kdy při medikaci jedním lékem je výskyt hyperkalemie (definované jako  $K^+ \geq 5,5$  mmol/l) pod 2 %, avšak u nemocných s poruchou funkce ledvin či při terapii dvěma léky této skupiny se výskyt hyperkalemie pohybuje mezi 5–10 % (14). V této skupině pacientů je doporučeno věnovat se prevenci vzniku hyperkalemie. Zásadní roli zde má monitorace hladiny kalia a renálních funkcí při ambulantních kontrolách a úprava terapie diuretiky a léky zvyšujícími hladinu kalia (ACEi, ARB, sakubitril/valsartan a MRA). Diuretika významně zvyšují exkreci draslíku ledvinami a jsou relativně dobře tolerována. U nemocných se zachovalými renálními funkcemi upřednostňujeme thiazidy nebo thiazidům podobná diuretika, u nemocných se snížením glomerulární filtrace (< 30–40 ml/min) upřednostňujeme kličková diuretika. Současně sledujeme celkovou hydrataci organismu (nadměrné snížení hydratace je spojeno s prerenál-

ním snížením glomerulární filtrace, které je provázáno snížením exkrece draslíku. Další možností je snížení dávkování či vynechání terapie léky zvyšujícími hladinu kalia.

## Optimální hodnota kalemie u nemocných se srdečním selháním

V posledních letech se objevila řada studií analyzujících vztah hodnoty kalemie k prognóze pacientů se srdečním selháním. Výsledkem těchto studií je doporučení optimální hladiny kalemie u nemocných se srdečním selháním, která je spojena s nejlepší prognózou.

Aldahl M et al. provedli analýzu vztahu kalemie a celkové mortality v souboru 19 549 pacientů se srdečním selháním, kteří byli léčeni diuretiky a léky ovlivňujícími systém RAAS alespoň 3 měsíce. Studie ukázala, že nejenom hladiny kalemie pod 3,5 mmol/l a nad 5 mmol/l, ale také hladiny, které leží ještě v rámci normálního laboratorního rozmezí (3,5–4,1 mmol/l a 4,8–5,0 mmol/l), jsou spojeny s významným zvýšením krátkodobého rizika úmrtí u pacientů s chronickým srdečním selháním. Studie uzavírala, že nejlepší prognózu měli pacienti, jejichž kalemie se pohybovala v rozmezí 4,1–4,8 mmol/l (9). Další studii analyzující vztah mortality a hladiny kalemie u pacientů se srdečním selháním provedli Linde C et al. (15). Retrospektivní analýza byla provedena v souboru 21 334 pacientů se srdečním selháním a ukázala, že vztah mortality a hladiny kalia u nemocných se srdečním selháním má tvar písmene U, s nejnižší mortalitou při kalemii mezi 4–5 mmol/l.

Komplexní rozsáhlou analýzu vztahu mortality kalemie u pacientů se srdečním selháním včetně nejčastějších komorbidit (diabetu a renálního selhání) provedl Collins AJ et al. (16). Tato analýza byla velmi robustní a zahrnovala data ze souboru zahrnujícího 911 698 pacientů se srdečním selháním, diabetem a selháním ledvin. Doba sledování byla 18 měsíců. I v tomto souboru měl vztah kalemie a mortality tvar písmene U, a to pro všechny skupiny pacientů s optimální kalemii v intervalu 4,0–5,0 mmol/l.

Podobná data přinesly i další studie, jejichž výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Na základě těchto výsledků Ferreira JP et al. přinesli doporučení pro běžnou praxi (22). Jejich analýza výše uvedených studií prokázala, že tzv. relativní hypokalemie ( $K^+$ : 3,5–4,0 mmol/l) je stejně riziková jako hyperkalemie ( $K^+$ : 5,5–6 mmol/l) a podle jejich doporučení je u nemocných se srdečním selháním nutné udržovat hladinu kalemie mezi

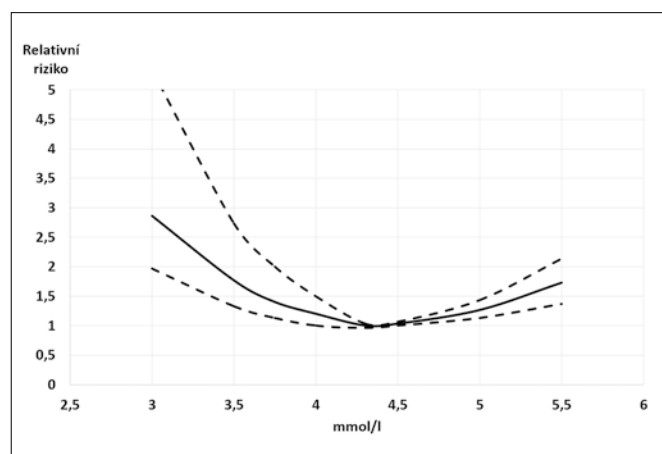
4–5 mmol/l. V užším slova smyslu pak za „kalemické optimum“ můžeme považovat hodnoty  $K^+$  4,3–4,5 mmol/l, jak plyne z křivek závislosti rizika na hodnotě kalemie (9, 15, 16).

## Závěr

U nemocných se srdečním selháním je hladina draslíku v krvi velmi úzce spojena s mortalitou. Ukazuje se, že křivka mortality a hladiny draslíku má tvar písmene U a že nejnižší mortalitu mají pacienti s hladinou draslíku mezi 4 a 5 mmol/l. Tyto výsledky naznačují, že normální laboratorní rozmezí pro hodnoty kalia by nemuselo ve vztahu k mortalitě platit přinejmenším v rozmezí 3,5–4,0 mmol/l). Z těchto výsledků vyplývá nutnost pravidelných kontrol kalemie u nemocných se srdečním selháním, především pak v situaci, kdy jsou tito nemocní léčeni léky, které významně ovlivňují hladinu kalemie oběma směry a mají navíc řadu komorbidit, které mohou ovlivňovat renální funkce, a tedy i hladinu kalia. Proto je velmi aktuální doporučení pravidelných kontrol hladiny draslíku u nemocných se srdečním selháním, ale také před zahájením a s určitým odstupem i po zahájení terapie hladinu draslíku ovlivňujícími léky (1). Při hladinách nižších, než je „kalemické optimum“, je vedle léků majících vliv na hladinu draslíku doporučována intervence v podobě suplementace Rx přípravkem s obsahem kalia (1).

*Práce byla podpořena výzkumným projektem AZV NV19-02-00297.*

**Obř. 1.** Vztah kalemie a relativního rizika mortality u pacientů se srdečním selháním. Plná čára – relativní riziko, přerušované čáry vymezují 95% konfidenční interval. Upraveno podle Ferreira et al. (22)

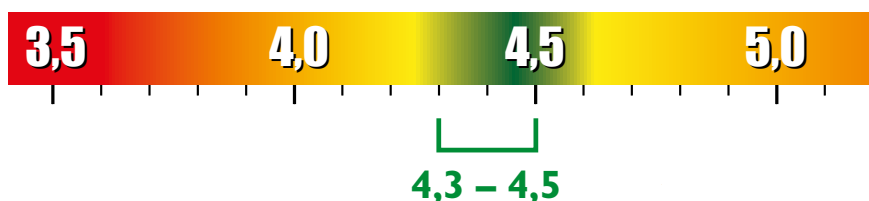


**Tab. 2.** Kalemie a mortalita v observačních studiích u pacientů se srdečním selháním. Upraveno podle Ferreira et al. (22)

Studie	Hladina kalia (mmol/l)				
	<3,5	3,5–4,0	4,1–5,0	5,1–5,5	>5,5
Aldahl et al. (9)	3,2 (2,4–4,1)	1,6 (1,3–2,0)	ref. 1,0	1,6 (1,3–2,0)	3,3 (2,6–4,2)
Nunez et al. (17)	2,4 (1,4–3,9)	1,1 (0,0–1,4)	ref. 1,0	1,5 (1,0–2,0)	2,5 (1,5–3,5)
Linde et al. (15)	2,0 (1,5–2,5)	1,3 (1,1–1,5)	ref. 1,0	1,3 (1,1–1,5)	1,5 (1,3–1,8)
Hoss et al. (18)	2,3 (1,6–3,4)	1,2 (0,9–1,6)	ref. 1,0	0,8 (0,6–1,2)	0,0 (0,5–1,4)
Matsuchita et al. (19)	1,6 (1,5–1,7)	1,1 (1,0–1,2)	ref. 1,0	1,1 (1,0–1,2)	1,7 (1,5–1,9)
Desai et al. (20)	1,6 (1,1–2,1)	1,3 (1,2–1,6)	ref. 1,0	1,3 (1,1–1,7)	1,7 (1,2–2,5)
Cooper et al. (21)	2,0 (1,0–3,0)	1,5 (1,2–1,8)	ref. 1,0	1,0 (0,9–1,3)	1,0 (0,8–1,4)

# Optimální kalemie u srdečního selhání ≠ normokalemii

Kalemické optimum u srdečního selhání<sup>1,2,3</sup>



## KALNORMIN

tablety s prodlouženým uvolňováním | kalii chloridum

### Pro prevenci a léčbu hypokalemie<sup>4</sup>

Tableta s prodlouženým uvolňováním v síle 1 g pro komfort  
v dávkování a omezení gastrointestinálních nežádoucích účinků.

NIŽŠÍ FREKVENCE  
DÁVKOVÁNÍ



MÉNĚ TABLET

PLAZMATICKÉ  
KONCENTRACE  
BEZ EXTRÉMŮ



PRODLOUŽENÉ  
UVOLŇOVÁNÍ

LEPŠÍ  
COMPLIANCE



ŠETRNÝ  
K ZAŽÍVACÍMU  
TRAKTU



#### Zkrácené informace o přípravku KALNORMIN

**Název:** Kalnormin. **Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje kalii chloridum (chlorid draselný) 1,0 g. **Indikace:** Prevence a léčba hypokalemie vzniklé z různých příčin, jako je např. zvracení nebo odsávání žaludečního obsahu, průjem, dlouhodobé užívání vysokých dávek kortikosteroidů, jejich nadprodukce, léčba diuretiky v kombinaci se srdečními glykosidy a kortikoidy, pítčele, dlouhodobé užívání projmadel a snížený příjem draslíku potravou. **Dávkování a způsob podání:** Prevence hypokalemie: 1 tableta denně. Léčba hypokalemie: 1-2 tablety denně v závislosti na základní nemoci a hladině draslíku v séru. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; oligo-anurická fáze akutní renální insuficience; uremické stadium chronické renální insuficience s retencí; snížená motilita GIT z organických nebo funkčních příčin; hyperkalemie; nemoci spojené s rozsáhlou destrukcí tkání (traumata, popáleniny); akutní dehydratace. Podávání přípravku Kalnormin je kontraindikováno u dětí. **Zvláštní upozornění:** Zvýšená pozornost u pacientů s renální dysfunkcí a starších pacientů, zvláště s onemocněním ledvin a/nebo jater. Při vyšším dávkování je nutná pravidelná kontrola hladiny draslíku v séru a periodická kontrola EKG. **Interakce:** Přípravek je nutné podávat s opatrností v kombinaci s jinými látkami, které mohou vést ke zvyšování hladiny draslíku v krvi, jako jsou nesteroidní antiflogistika, kálium šetřící diuretika, dále heparin, cyklosporin, digoxin, beta-blokátory, ACE inhibitory. **Nežádoucí účinky:** Zvracení, průjem, plynatost; meléna, hyperkalemie - četnost není známa. **Držitel rozhodnutí o registraci:** PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Jankovcova 1569/2c, Praha 7, Česká republika. **Registrační čísla:** 39/730/92 – S/C. **Balení:** 30 a 90 tablet. **Datum revize textu:** 24.6.2021. Před předepsáním léčivého přípravku se prosím seznamte se Souhrnem údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese: PharmaSwiss ČR, s.r.o., Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7. URCENO PRO ODBORNOU VERĚJNOST.

#### REFERENCE:

1. Ferreira et al. JACC VOL. 75, NO. 22, 2020:2836-50
2. Linde et al. ESC Heart Failure 2019; 6: 280-290
3. Aldahl et al. Eur Heart J 2017; 38, 2890-2896
4. Kalnormin, Souhrn údajů o přípravku

PharmaSwiss  
Choose More Life

**BAUSCH+Health**

## LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JVV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, Group ESCSD. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.
- Siegfried R. The Discovery of Potassium and Sodium, and the Problem of the Chemical Elements. Isis. 1963;54:247–258.
- Miller HG. Potassium in animal nutrition, potassium in its relation to the growth of young rats. Jour Biol Chem. 1923;55:61–78.
- Follis RH O-KE, McCollum EV. The Production of Cardiac and Renal Lesions in Rats by a Diet Extremely Deficient in Potassium. Am J Pathol. 1942;18(1):29–39.
- Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. Biochim Biophys Acta. 1957;23(2):394–401.
- Rysava R. Hypokalémie. Interní Med. 2006;9:385–388.
- Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-Induced Arrhythmias and Heart Failure: New Insights and Implications for Therapy. Front Physiol. 2018;9:1500.
- Bowling CB, Pitt B, Ahmed MI, Aban IB, Sanders PW, Mujib M, Campbell RC, Love TE, Aronow WS, Allman RM, Bakris GL, Ahmed A. Hypokalemia and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic kidney disease: findings from propensity-matched studies. Circ Heart Fail. 2010;3(2):253–260.
- Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, Eriksen MA, Moller Hansen S, Nielsen BJ, Krogager ML, Kober L, Torp-Pedersen C, Sogaard P. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. Eur Heart J. 2017;38(38):2890–2896.
- Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. Am Heart J. 1994;128(3):564–574.
- Osadchii OE. Mechanisms of hypokalemia-induced ventricular arrhythmogenicity. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(5):547–559.
- Packer M. Potential role of potassium as a determinant of morbidity and mortality in patients with systemic hypertension and congestive heart failure. Am J Cardiol. 1990;65(10):45E–51E; discussion 52E.
- Sidhu K, Sanjanwala R, Zieroth S. Hyperkalemia in heart failure. Curr Opin Cardiol. 2020;35(2):150–155.
- Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(3):531–548.
- Linde C, Qin L, Bakhal A, Furuland H, Evans M, Ayoubkhani D, Palaka E, Bennett H, McEwan P. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. ESC Heart Fail. 2019;6(2):280–290.
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, Bushinsky DA. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol. 2017;46(3):213–221.
- Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorriiz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. Circulation. 2018;137(13):1320–1330.
- Hoss S, Elizur Y, Luria D, Keren A, Lotan C, Gotsman I. Serum Potassium Levels and Outcome in Patients With Chronic Heart Failure. Am J Cardiol. 2016;118(12):1868–1874.
- Matsushita K, Sang Y, Yang C, Ballew SH, Grams ME, Coresh J, Molnar MZ. Dyskalemia, its patterns, and prognosis among patients with incident heart failure: A nationwide study of US veterans. PLoS One. 2019; 14(8): e0219899.
- Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, Claggett B, Fleg J, Lewis EF, McKinlay S, O'Meara E, Shah SJ, Sweitzer NK, Solomon S, Pitt B. Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial. J Card Fail. 2018;24(5):313–320.
- Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, Pitt B, Maciejewski ML, Curtis LH, Hernandez AF. Consistency of Laboratory Monitoring During Initiation of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Patients With Heart Failure. JAMA. 2015;314(18):1973–1975.
- Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, Pitt B, Anker SD, Kosiborod M, Lund LH, Bakris GL, Weir MR, Zannad F. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2836–2850.

## SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomeňte  
si zajistit  
předplatné  
na rok 2022



ISSN 0042-779X (print) / ISSN 1801-7592 (online) [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Vnitřní lékařství

1  
2022  
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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

ESV ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST S I S SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

**HLAVNÍ TÉMA: METABOLICKÝ SYNDROM**  
Léčba hypertenze u metabolického syndromu – update 2019  
Aterogenní dyslipidemie typické pro metabolický syndrom  
Diabetes mellitus 2. typu v praxi – balancování mezi rezistencí a sekrecí

**PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY**  
Hepatotoxická indukovaná bodybuilding suplementami  
Chronický stres, psychická nepohoda a deprese zvyšují četnost infekčních, autoimunitních, ale i maligních nemocí  
Sarkopenická obezita – aktuální přehled problematiky

**KAZUISTIKA**  
Infarkt myokardu u pacienta s metabolickým syndromem a prokázaným syndromem obstrukční spánkové apnoe

**DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO  
ANEBO NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE**  
K čemu lze využít výsledek vyšetření koncentrace celkového cholesterolu?

**VE ZKRATCE**  
Několik poznámek ke čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

**DOBŘÁ RADA**  
Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

**Spojujeme síly**  
Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství nyní pod jednou hlavičkou

SOLEN MEDICAL EDUCATION



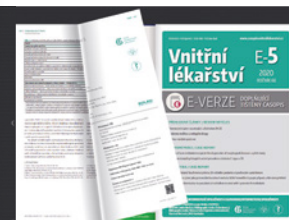
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok  
1200 Kč



MLADÍ LÉKAŘI  
DO 35 LET

8 čísel / rok  
600 Kč (50% sleva)



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

Elektronická verze časopisu  
s dalšími články jako doplněk  
každého čísla na  
[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci. Klinické projevy, diagnostika a léčba

Zdeněk Adam<sup>1</sup>, Zdeněk Řehák<sup>2</sup>, Zuzana Adamová<sup>3</sup>, Renata Koukalová<sup>2</sup>, Luděk Pour<sup>1</sup>, Marta Krejčí<sup>1</sup>, Ivanna Boichuk<sup>1</sup>, Martin Krejčí<sup>1</sup>, Martin Štork<sup>1</sup>, Sabina Ševčíková<sup>4</sup>, Zdeněk Král<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

<sup>3</sup>Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

<sup>4</sup>Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

Castlemanova choroba (Castleman disease – CD) je zastřešující termín pro skupinu heterogenních nemocí s charakteristickými histomorfologickými změnami v postižené nebo postižených lymfatických uzlinách. Castlemanova choroba může postihnout jen jednu lymfatickou uzlinu, pak ji nazýváme unicentrickou Castlemanovou chorobou (unicentric Castleman disease – UCD). Castlemanova choroba však může také postihovat lymfatické uzliny generalizovaně, a pro tento stav je vyhrazen termín multicentrická Castlemanova choroba (multicentric Castleman disease – MCD). První mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD bylo zveřejněno v roce 2020. Dle tohoto doporučení zůstává léčbou volby kompletní chirurgická resekce, pokud je proveditelná. V případě, že ložisko není resekovatelné, nabízí toto doporučení více možných postupů. Pokud je asymptomatické, je možné jen sledování. Pokud ložisko komprimuje důležité orgány a způsobuje tak potíže nemocnému, tak léčbou volby je kombinovaná terapie obsahující rituximab, glukokortikoidy, radioterapii, cytostatika. Pokud lze, je možné použít léčbu embolizací. Pokud toto chirurgicky neodstranitelné ložisko způsobuje intenzivní systémovou zánětlivou reakci a nepomohla předchozí léčba, je možné použít léčbu cílenou proti interleukinu-6 pomocí preparátu siltuximab. V tomto článku popisujeme symptomy, které může způsobit unicentrická Castlemanova choroba, diagnostické postupy a léčbu se zohledněním mezinárodního doporučení pro diagnostiku Castlemanovy choroby a pro léčbu unicentrické formy Castlemanovy choroby.

**Klíčová slova:** Castlemanova choroba, siltuximab, rituximab.

## Unicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy

Castleman disease (CD) includes a group of rare and heterogeneous disorders with characteristic lymph node histopathological abnormalities. CD can occur in a single lymph node station, which is referred to as unicentric CD (UCD). CD can also involve multicentric lymphadenopathy and inflammatory symptoms – multicentric Castleman disease.

The first-ever diagnostic and treatment guidelines were recently developed for UCD and published 2020. Complete surgical resection is often curative and is therefore the preferred first-line therapy, if possible. The management of unresectable UCD is more challenging. Existing evidence supports that asymptomatic unresectable UCD may be observed. The anti-interleukin-6 monoclonal antibody siltuximab should be considered for unresectable UCD patients with an inflammatory syndrome. Unresectable UCD that is symptomatic because of compression of vital neighbouring structures may be rendered amenable to resection by medical therapy (rituximab, steroids), radiotherapy, or embolization. In this article, we report about the symptoms of this disease and about the diagnostics recommendation published in the International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease and about the therapeutic recommendation published in International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease published in the year 2020.

**Key words:** Castleman's disease, siltuximab, rituximab.

## Úvod

Castlemanova choroba patří mezi velmi vzácné choroby, takže pokud se její léčba necentralizuje, každý lékař při setkání s touto diagnózou musí otevřít příslušnou odbornou literaturu a hledat, co s takovým pacientem. Informace nutné pro diagnostiku a léčbu bylo nutno získávat z popisů větších či menších souborů z jednotlivých pracovišť a z přehledových článků, dostupných v mezinárodní databázi PUBMED. První mezinárodní doporučení pro diagnostiku této nemoci bylo publikováno nedávno, v roce 2017 (1). Na ně pak navázalo mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci roce 2018 (2). V roce 2020 bylo zveřejněno mezinárodní doporučení pro diagnostiku a léčbu unicentrické formy této nemoci (3). Tato tři doporučení představují hlavní milníky pro diagnostiku a léčbu této nemoci, ale užitečné informace přinášejí i další publikace.

V tomto článku se autoři snaží podat přehled informací nutných k ošetřování pacientů s unicentrickou formou Castlemanovy nemoci.

## Vývoj poznání Castlemanovy nemoci a její etiologie

Castlemanova choroba je označení pro poměrně heterogenní skupinu nemocí, které patří mezi velmi vzácné choroby. Dnes bychom měli vnímat, že jde o několik chorob řazených do skupiny se zastřešujícím názvem Castlemanova choroba (Castleman disease – CD), nikoliv o jednu chorobu.

Benjamin Castleman poprvé popsal v roce 1954 pacienta s poměrně velkou, ale nemaligní lymfatickou uzlinou v hrudníku. Jednalo se o první popis lokalizované angiofolikulární hyperplazie, umístěné v hrudníku, léčitelné operací (4).

A záhy nato popsal Castleman se spoluautory soubor 12 pacientů s lokalizovanou formou této nemoci (5). Šlo tedy o popis té formy, kterou bychom dnes označili jako unicentrická Castlemanova choroba (unicentric Castleman disease – UCD).

První podrobnější histologické hodnocení a rozlišení hyalinně-vaskulárního a plazmocelulárního typu Castlemanovy choroby bylo zveřejněno ale až v roce 1972 (6).

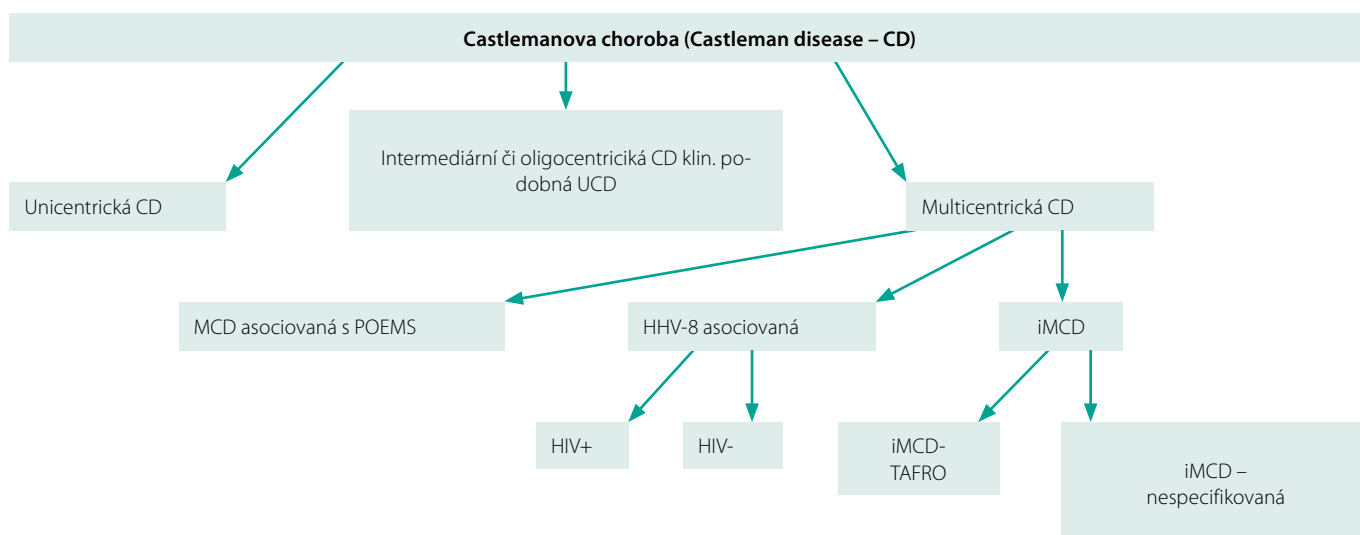
V roce 1978 bylo poprvé popsáno mnohočetné postižení lymfatických uzlin angiofolikulární hyperplazií čili dle dnešní terminologie multicentrickou formou Castlemanovy nemoci (multicentric Castleman disease – MCD) (7).

Od roku 1985 je známa koincidence Castlemanovy nemoci s infekcí HIV. První popis souvislosti multicentrické formy Castlemanovy nemoci plazmablastického typu s humánním herpetickým virem typu 8 (virus Kaposiho sarkomu) popsal Soulier v roce 1995 a tato skutečnost byla posléze potvrzena dalšími autory (8, 9). Později se ukázalo, že téměř všichni HIV pozitivní pacienti s Castlemanovou chorobou mají přítomen virus Kaposiho sarkomu (HHV-8), ale že i u části pacientů s Castlemanovou chorobou, kteří nejsou infikováni virem HIV, je přítomen virus HHV-8. V případech HHV-8 asociované Castlemanovy nemoci indukuje virem produkováný interleukin-6, homolog humánního interleukinu-6, závažnou reakci, klinické symptomy a laboratorní abnormality (anémie, hypoalbuminémie, zvýšená koncentrace CRP, polyklonální zmnožení imunoglobulinů).

V případech HHV-8 negativních pacientů s Castlemanovou nemocí, kterých je většina, je hlavním motorem humánní interleukin-6, anebo další cytokiny. Etiologie zvýšené produkce IL-6 či dalších cytokinů není známa, a protože není známa, tak HHV-8 negativní multicentrická Castlemanova choroba je nazývána idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou (idiopathic multicentric Castleman disease – iMCD).

Od roku 2000 je jasné, že příčinou jak Castlemanovy nemoci, tak i příbuzné nemoci, POEMS syndromu, je nadprodukce cytokinů a že tyto nemoci se mohou vyskytovat společně (10). V roce 2013 vyšel první popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom. Výskyt této nemoci byl posléze popsán i v Evropě, takže není limitována na zemi prvního popisu (11, 14).

**Schéma 1.** Členění Castlemanovy nemoci vycházející z počtu patologických ložisek – na unicentrickou a multicentrickou formu. Oligocentrická je výjimečná a biologicky se chová jako unicentrická (1)



Tyto jednotlivé diagnostické jednotky, které řadíme pod skupinové označení Castlemanova nemoc, zde musíme uvést, protože je nutno je brát v úvahu při diferenciální diagnóze. A tak termínem Castlemanova nemoc označujeme v roce 2021 heterogenní skupinu nemocí, jak dle klinického průběhu, tak i dle histologické struktury. Její klinická klasifikace se odvíjí od lokalizace.

Unicentrická forma (unicentric Castleman disease – UCD) postihuje pouze jednu uzlinu či tvoří jedno, obvykle větší, ložisko.

Naopak multicentrická forma (multicentric Castleman disease – MCD) postihuje generalizovaně lymfatické uzliny různých lokalizací a je spojena se systémovými zánětlivými příznaky, jako jsou horečky, úbytek hmotnosti, patologická únava. Tyto zánětlivé příznaky jsou způsobené vyšší hladinou interleukinu-6 (IL-6) a případně vyšší hladinou dalších cytokinů.

Multicentrická forma je pak členěna dále na MCD související s virem Kaposiho sarkomu (HHV-8 pozitivní MCD), dále na MCD související s POEMS (POEMS–MCD). Případy, kde žádná další souvislost není odhalena, se označují jako idiopatická MCD (iMCD). Současné členění zobrazuje schéma 1.

Typická UCD se vyvíjí indolentně a postižená lymfatická uzlina se zvětšuje zvolna. Diagnostikována je tato choroba v jakémkoliv věku (2–84 let) s mediánem věku stanovení diagnózy 34 let a mírnou převahou u žen (15).

Incidence UCD je v USA stanovena na 16–19 případů na 1 milion obyvatel. Pokud by tomu bylo podobně u nás, tak by v ČR ročně mělo být diagnostikováno 160–190 případů (16).

UCD je v naprosté většině případů HHV-8 negativní, ale vzácně byly popsány i HHV-8 pozitivní případy. K nim se doporučuje přistupovat stejně jako k HHV-8 negativním (17).

## Příznaky a diagnostika

Rozpoznání je někdy náhodné, pokud je lymfadenopatie asymptomatická a je zjištěna při zobrazovacím vyšetření indikovaném z nějakého jiného důvodu. Při méně časté lokalizaci na povrchu těla si pacient může ložisko vyhmátnat sám. Některé pacienty však přivedou k lékaři příznaky

**Tab. 1.** Diferenciální diagnostika UCD

Nemoci, které morfologicky mohou připomínat UCD, převzato z mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu UCD (3)
<b>Infekční nemoci</b>
HIV-asociovaná lymfadenopatie
Syfilis
EBV infekce
Inflamatorní pseudotumor
<b>Neoplazie</b>
Hodgkinův lymfogranulom
Nehodgkinské lymfomy
Folikulární dendritický sarkom
Plazmocytom
<b>Autoimunitní a další choroby</b>
Systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida, Feltyho syndrom
Folikulární hyperplazie
Autoimunitní lymfoproliferativní syndrom
HHV-8–asociované MCD nebo iMCD

z komprese životně důležitých orgánů, jako jsou dýchací cesty, neurovaskulární svazky, uretery, střeva. A že je tomu tak i v ČR, je zřejmé z popisů případů v české a slovenské literatuře (18–26). Pouze u malé části pacientů s UCD se choroba projeví zánětlivou reakcí, podobně jako iMCD.

Ve velkém souboru 404 pacientů byly popsány následující nejčastější lokalizace UCD: mediastinum 29 %, krk 23 %, břicho 21 %, retroperitoneum 17 % (27). UCD se ale také může vyskytnout v axile, inguině, orbitě, nasofaryngu či ve střevě, prostě kdekoliv.

Histopatologické vyšetření postiženého ložiska (lymfatické uzliny) nejčastěji popíše hyalinně-vaskulární typ, méně často pak typ smíšený anebo typ plazmocelulární. Podrobně se o histologických formách lze dočíst v publikaci věnující se diagnostice této nemoci od Fajgenbauma (1).

Hyalinně vaskulární forma však v případě UCD dominuje a tito pacienti obvykle nemají systémové příznaky způsobené nadprodukcí cytokinů. Četnost plazmocelulární formy UCD se odhaduje na 10 % až 20 % případů (3, 27).

Pacienti s plazmocelulární variantou UCD nebo smíšenou formou UCD mohou občas mít příznaky systémové zánětlivé reakce (noční pocení, subfebrilie až febrilie, nechut k jídlu, úbytek hmotnosti) a mohou mít laboratorní známky zánětu. A pokud je UCD provázena známkami zánětu, může dojít k poškození ledvin depozity AA-amyloidu nebo k jinému typu poškození ledvin (28).

Délku života UCD obvykle neovlivňuje, ale pacienti s UCD mají vyšší riziko rozvoje paraneoplastického pemphigu, bronchiolitis obliterans, AA-amyloidózy, cévních neoplazií (angiosarkomů), sarkomů z folikulárních dendritických buněk a zřejmě i lymfomů (29–31).

Patogeneze je známa pouze částečně. Dle posledních výzkumů je zřejmé, že alespoň u části pacientů dochází ke klonální expanzi stromál-

**Tab. 2.** Vyšetření prováděná v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky UCD dle mezinárodního doporučení pro diagnostiku a léčbu z roku 2020 (3)

Doporučená vyšetření (3)	Metody
Zobrazení	FDG-CT/PET nebo CT krku, hrudníku břicha, pánve
Histopatologie	Rozlišení hyalinně-vaskulární, plazmocelulárního nebo smíšené
Imunohistochemické barvení	Imunohistochemické barvení na EBER, LANA-1 a lymfomové markery, případně vyšetření klonality plazmocytů
Vyšetření klonality	IgH genový rearrangement, TCR klonalita
Virologické vyšetření	HIV sérologie, HHV-8 qPCR (z periferní krve)
Biochemické vyšetření zaměřené na známky systémové zánětlivé reakce	Funkce ledvin, jater CRP, FW, fibrinogen, imunoglobuliny kvantitativně, volné lehké řetězce (FLC) albumin a celková bílkovina, prokalcitonin
Autoimunity (pokud je podezření)	ANA, revmatoidní faktor
Monoklonální gamopatie, pokud je na ni podezření	Imunofixační stanovení typu monoklonálního imunoglobulinu a densitometrické stanovení jeho kvantity, imunoglobuliny kvantitativně, případně typizace IgG1-IgG4 pro podezření na IgG4 related disease, případně kostní dřen
Vyšetření funkcí důležitých orgánů, pokud je ložisko v jejich blízkosti	ECHO, plicní funkce

ních buněk lymfatických uzlin, a tato klonální proliferace stromálních buněk je za toto onemocnění zodpovědná (32–35).

Zvětšená lymfatická uzlina či jiné ložisko vždy vzbudí podezření na lymfom. Je proto vždy důvodem k biopsii a k histologické verifikaci. A proto je třeba vyjmutí reprezentativního vzorku, pokud se již nepřikročí k totální extirpaci.

Histologicky je nutno vyloučit podobně se chovající afekce: thymom, folikulární lymfom, angioimmunoblastický T lymfom. Také některé infekce (HIV) a autoimunitní nemoci mohou vytvořit lymfadenopatie podobné morfoloické struktury, ale v těchto případech tyto struktury nejsou unicentrické. Choroby, které mohou morfoloicky připomínat UCD a které je třeba diferenciatně odlišit, jsou uvedeny v tabulce 1.

Po vyloučení jiných chorob a po potvrzení Castlemanovy choroby by měla následovat zobrazovací vyšetření s cílem určit, zda jde o solitární či o mnohočetný proces, tedy vyšetření podobné jako u lymfomů: CT zobrazení krku, hrudníku, břicha a pánve, anebo provedení FDG-PET/CT zobrazení. Cílem je rozlišení UCD od MCD a případná detekce jiných chorob. Podezření na UCD se zvyšuje v případě značného zvětšení jen jedné lymfatické uzliny nebo zvětšení více uzlin v jedné oblasti s mírným až intenzivním postkontrastním enhancementem při CT zobrazení.

Přehled doporučených vyšetření po zjištění diagnózy lokalizovaná multicentrická Castlemanova choroba je uveden v tabulce 2. Vždy se doporučuje provést imunohistochemické vyšetření přítomnosti HHV-8 infekce, která i u lokalizované formy výjimečně může být. V histologickém vyšetření se detekuje latency-associated nuclear antigen-1 (LANA-1) jako průkaz infekce a paralelně s tím PCR metodou detekce HHV-8, HIV a EB virémie. Klinické vyšetření se musí zaměřit na přítomnost příznaků systémové zánětlivé reakce a dále na retenci tekutiny (otoky DKK pleurální výpotky, ascites). Ve většině případů však jsou tato vyšetření negativní, protože onemocnění je asymptomatické.

## Léčba unicentrické Castlemanovy nemoci (UCD)

Zásadní pro způsob léčby je zodpovězení otázky, zda je ložisko resekovatelné, nebo nikoliv. A to je vždy subjektivní hodnocení operujícího chirurga. Léčebný postup, který závisí na rozhodnutí chirurga, zda lze či nelze operovat, je uveden ve schématu 2.

### Resekovatelná UCD

Již Castleman popsal kurativní operační léčbu a na tomto způsobu léčby se od dob prvních případů popsaných Castlemanem nic nezměnilo. Pokud se podaří kompletní resekce izolovaného ložiska, tak by měly vymizet veškeré patologické laboratorní abnormality, pokud vůbec byly přítomny, a případné symptomy. Dispenzieri s kolektivem publikovala 91 % 5leté přežití v sérii 53 operovaných pacientů (36).

Talat popsal podobné výsledky operační léčby, celkové přežití bylo > 90 % ve skupině 278 operovaných pacientů. V této práci již rozlišovali, zda předmětem resekce byla periferně nebo centrálně lokalizovaná lymfadenopatie.

Ze skupiny s periferně lokalizovanou lymfadenopatií zemřel pouze 1 pacient z 68 (1,5 %) v návaznosti na výkon, důvod nebyl udán. Ze skupiny s centrálně lokalizovanou lymfadenopatií, u nichž byla provedena resekce ložiska UCD, zemřelo 9 (6,1 %) ze 148 pacientů.

Pokud nebyly přítomny další symptomy, tak reziduální malé lymfatické uzliny v okolí resekovaného ložiska v průběhu sledování vymizely (37).

### Neresekovatelná UCD

Neresekovatelná ložiska jsou obvykle umístěna v mediastinu v blízkosti bronchů a velkých cév. Rozhodnutí, jak dále postupovat, odvisí od toho, zda nelze operovat pro velký objem komprimující důležité struktury nebo pro systémovou zánětlivou odpověď (3).

**Tab. 3.** Radioterapie lokalizované unicentrické Castlemanovy choroby, počet pacientů, dávka a výsledky radioterapie

Autor	Věk, muž či žena	Lokalizace	Rozměr (cm)	Dávka (Gy)	Léčebná odpověď	Sledování (měsíce)
Fitzpatrick and Brown (43)	54 / Muž	Pánev	Neuveden	45	PR	24
Nordstrom (44)	50 / žena	Mesenterická	7 × 7	27	CR	8
Stokes (45)	45 / muž	Paraspinalní	neuvedeno	39	SD	60
Weisenburger (46)	51 / žena	Mesenterická	7	27	PR	15
Massey (47)	15 / žena	Mediastinum	Neuvedeno	30,4	PR	26
Veldhuis (48)	62 / muž	Pravá axila	Neuvedeno	40	CR	24
Bowne (49)	30 / muž	Pánev	20 × 15	45	MR	24
Chronowski (50)	38 / žena	Retroperitoneum	10	40	CR	17
	24 / žena	Mediastinum	9	39,6	PR	12
	37 / muž	Mediastinum	6	40	CR	20
	51 / žena	Pravá axila	4,4	39,6	CR	35
Neuhof and Debus (51)	24 / žena	Mediastinum	13	45	SD	12
	71 / muž	Mediastinum	10	45	PD	5
	38 / žena	Krk	3,9	40	CR	175
Li (52)	55 / žena	Mediastinum	4,3	60	PR	8
Matthiesen (53)	47 / žena	Mediastinum	5,5 × 4,6	43,2	PR	10
Miranda (54)	33 / muž	Levá plíce	7,2 × 5,5	40	PR	36

*Jmenují se Tomáš*

# I'M CD

**IDIOPATHIC  
MULTICENTRIC**

**CASTLEMAN  
DISEASE**



## Identifikace

Pacienti s iMCD mají široké spektrum chronických a progresivních příznaků způsobených nadprodukcí IL-6.

## Léčba

SYLVANT® (siltuximab) je jedinou doporučenou léčbou první linie v EU a USA pro dospělé pacienty s iMCD.

## Kontrola

SYLVANT® nabízí možnost krátkodobé i dlouhodobé kontroly nemoci.

- Život s chronickými a progresivními příznaky
- V riziku orgánového selhání a smrti
- Rád bych získal zpátky svůj život

Jedná se o hypotetického pacienta.

CZ-SIL-2100005



*Cesta vpřed*



## Zkrácená informace o přípravku

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Název přípravku:** SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok, SYLVANT 400 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** SYLVANT 100 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 100 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. SYLVANT 400 mg je ve formě siltuximabum prášku pro koncentrát pro infuzní roztok v množství 400 mg. Po rekonstituci roztok obsahuje siltuximabum 20 mg/ml. Siltuximab je chimérická (lidská/myší) monoklonální protilátka obsahující imunoglobulin G1κ produkovaný v buněčné linii z ovariálních buněk křečička čínské pomocí rekombinantní DNA technologie. **Léková forma:** Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok. Přípravek je lyofilizovaný bílý prášek. **Terapeutické indikace:** Léčba dospělých pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby, kteří jsou negativní na HIV virus a na lidský herpesvirus-8. **Dávkování a způsob podání:** Tento léčivý přípravek má být podáván kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem a pod náležitým lékařským dohledem. **Dávkování:** Doporučená dávka je 11 mg/kg siltuximabu podávaná formou intravenózní infuze po dobu 1 hodiny jednou za 3 týdny až do selhání léčby. Během prvních 12 měsíců je třeba před každou dávkou přípravku SYLVANT a následně každý třetí dávkovací cyklus provést hematologické laboratorní testy. Před podáním infuze má předepisující lékař zvážit odložení léčby, pokud nejsou výsledky dostatečné (počet neutrofilů, počet krevních destiček, hladina hemoglobinu). Snižování dávky se nedoporučuje. Léčbu přípravkem SYLVANT je třeba přerušit, pokud má pacient závažnou infekci nebo jakoukoliv závažnou nehematologickou toxicitu, a lze ji obnovit ve stejné dávce po odeznění infekce nebo nehematologické toxicity. Pokud se u pacienta vyskytne závažná reakce související s infuzí, anafylaxe, závažná alergická reakce nebo syndrom z uvolnění cytokinů související s infuzí, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Pokud dojde k opoždění aplikace o více než 2 dávky v důsledku toxicity související s léčbou v průběhu prvních 48 týdnů, má být zváženo vysazení léčivého přípravku. **Žpůsob podání:** Siltuximab se podává formou intravenózní infuze. Tento léčivý přípravek je určen pouze pro jednorázové použití. **Kontraindikace:** Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Sledovatelnost: Z důvodu zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků musí být pečlivě zaznamenány název přípravku a číslo šarže podaného přípravku. **Souběžně se vyskytující aktivní závažné infekce:** Před podáním přípravku SYLVANT je třeba vyléčit všechny infekce, včetně lokalizovaných infekcí. Přípravek SYLVANT může maskovat známky a příznaky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, jako je C-reaktivní protein. Předepisující lékaři proto mají pečlivě sledovat pacienty, kterým byla podána léčba, aby mohli odhalit případné závažné infekce. **Očkování:** Živé oslabené vakcíny nemají být podávány souběžně nebo v průběhu 4 týdnů před zahájením léčby přípravkem SYLVANT. **Lipidové parametry:** U pacientů léčených přípravkem SYLVANT bylo pozorováno zvýšení hladin triacylglycerolů a cholesterolu. Pacienti mají být léčeni v souladu s aktuálními klinickými postupy pro léčbu hyperlipidemie. **Reakce související s infuzí a hypersenzitivita:** Mírné až středně závažné infuzní reakce během intravenózní infuze přípravku SYLVANT lze zmírnit zpomalením nebo zastavením infuze. Po odeznění reakce lze zvážit opětovné zahájení infuze při nižší rychlosti a terapeutické podání antihistaminik, paracetamolu a kortikosteroidů. U pacientů, kteří netolerují infuzi ani po těchto intervencích, je třeba léčbu přípravkem SYLVANT ukončit. Léčbu přípravkem SYLVANT je dále třeba ukončit u pacientů, u nichž se v průběhu infuze nebo po jejím absolvování vyskytne závažná hypersenzitivní reakce související s infuzí. K léčbě případné anafylaxe musí být k dispozici odpovídající personál a léčivé přípravky. **Gastrointestinální perforace:** Používejte s opatrností u pacientů, kteří mohou mít zvýšené riziko gastrointestinální perforace. Zajistěte okamžité vyšetření pacientů s příznaky, které mohou být spojeny s gastrointestinální perforací nebo ji naznačovat. **Jaterní poškození:** V klinických studiích bylo po léčbě přípravkem SYLVANT hlášeno zvýšení jaterních aminotransferáz nebo jiných funkčních jaterních testů, jako je bilirubin. Pacienti léčení přípravkem SYLVANT se známou poruchou funkce jater a pacienti se zvýšenými hladinami aminotransferáz nebo bilirubinu mají být sledováni. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V neklinických studiích bylo zjištěno, že interleukin 6 (IL-6) snižuje aktivitu CYP450. Navázání siltuximabu na bioaktivní IL-6 může vést ke zvýšení metabolismu substrátů CYP450. Podávání siltuximabu se substráty CYP450, které mají úzký terapeutický index, může změnit terapeutické účinky a toxicitu těchto léčivých přípravků. Při zahájení nebo ukončení léčby siltuximabem u pacientů souběžně užívajících léčivé přípravky, které patří mezi substráty CYP450 a mají úzký terapeutický index, se doporučuje monitorování účinku nebo koncentrace léčivého přípravku. Dávkování souběžně podávaných léčivých přípravků je třeba upravit podle potřeby. Účinek siltuximabu na enzymatickou aktivitu CYP450 může přetrvávat několik týdnů po ukončení léčby. Předepisující lékaři by rovněž měli dbát zvýšené opatrnosti, pokud je siltuximab podáván souběžně se substráty CYP3A4, u nichž by byl pokles účinnosti nežádoucí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 3 měsíce po ukončení terapie používat účinnou antikoncepci. Údaje o podávání siltuximabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Siltuximab se nedoporučuje během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Není známo, zda se siltuximab vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Účinky siltuximabu na fertilitu u lidí nebyly hodnoceny. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Siltuximab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté** ( $\geq 1/10$ ): infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest, neutropenie, trombocytopenie, hypertriacylglycerolemie, hyperurikemie, orofaryngeální bolest, závrat, bolest hlavy, hypertenze, gastrointestinální poruchy, vyrážka, svědění, artralgie, bolest končetin, porucha funkce ledvin, edém, zvýšení tělesné hmotnosti. **Časté** ( $\geq 1/100$  až  $< 1/100$ ): anafylaktická reakce, hypercholesterolemie. **Doba použitelnosti:** 3 roky. Po rekonstituci a naředění byla před použitím chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu až 8 hodin při pokojové teplotě. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a obsah balení:** SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 8 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 100 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. SYLVANT 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok: 30 ml injekční lahvička ze skla typu 1 s elastomerovým uzávěrem a hliníkovým odtrhávacím krytem obsahující 400 mg siltuximabu. Velikost balení je 1 injekční lahvička. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** EUSA Pharma (Netherlands) B.V., Beechavenue 54, 1119PW Schiphol-Rijk, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/14/928/001, EU/1/14/928/002. **Datum první registrace:** 22. května 2014. **Datum posledního prodloužení registrace:** 2. dubna 2019. **Datum revize textu:** 03/2021. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Přípravek je vázán na lékařský předpis. Úplnou informaci pro předepisování léčivého přípravku najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

CZ-SIL-2100002

## Asymptomatická neresekovatelná UCD

Lymfadenopatie, která je nepříznaková a přitom není resekovatelná, může zůstat dlouho stabilní či růst jen pozvolna. Zde je možné přistoupit ke sledování za předpokladu, že laboratorní parametry jsou v normě, pacient je bez příznaků a není pravděpodobné, že v dohledné době vzniknou příznaky z komprese důležitých orgánů a struktur těla. A samozřejmě rozhodnutí závisí na očekávané délce života konkrétního pacienta. V případě, že je pravděpodobné, že se brzy objeví příznaky z komprese, je nutno postupovat agresivněji, jako kdyby již komprese byla přítomna. Kontroly se zobrazovacími a laboratorními vyšetřeními se doporučuje provádět v ročních intervalech stejně jako další vyšetření (3).

## Symptomatická neresekovatelná UCD s příznaky komprese

Parciální resekce je jistě jednou z možností. Ale pak musí následovat pečlivé sledování. Na základě popisů případů, kdy došlo ke zmenšení ložiska po podání rituximabu či rituximabu a kortikosteroidů, se doporučuje vyzkoušet tuto neoadjuvantní systémovou léčbu. Vyplývá to z předchozích případů i z poslední studie s 21 pacienty s neresekovatelnou UCD. Tito nemocní dostali steroidy, chemoterapii, rituximab, anebo tocilizumab. A u 7 z nich se podařila kurativní resekce (38).

Ale i z dalších publikací vyplývá přínos této předoperační medikamentózní léčby (39–41).

Dle mínění citovaného doporučení se považuje za léčbu volby v této adjuvantní indikaci rituximab v monoterapii nebo s kortikoidy. A při nedostatečném efektu je možné vyzkoušet další alternativní léky s popsanou účinností u multicentrické formy Castlemanovy nemoci. Předoperační léčba by měla zmenšit velikost UCD, ložiska a to by pak mělo být totálně resekováno.

Pokud tato léčba nezabere a pacienti jsou po ní hodnoceni jako asymptomatictí, je možné je dále jen sledovat. Ti, kterým ložisko UCD

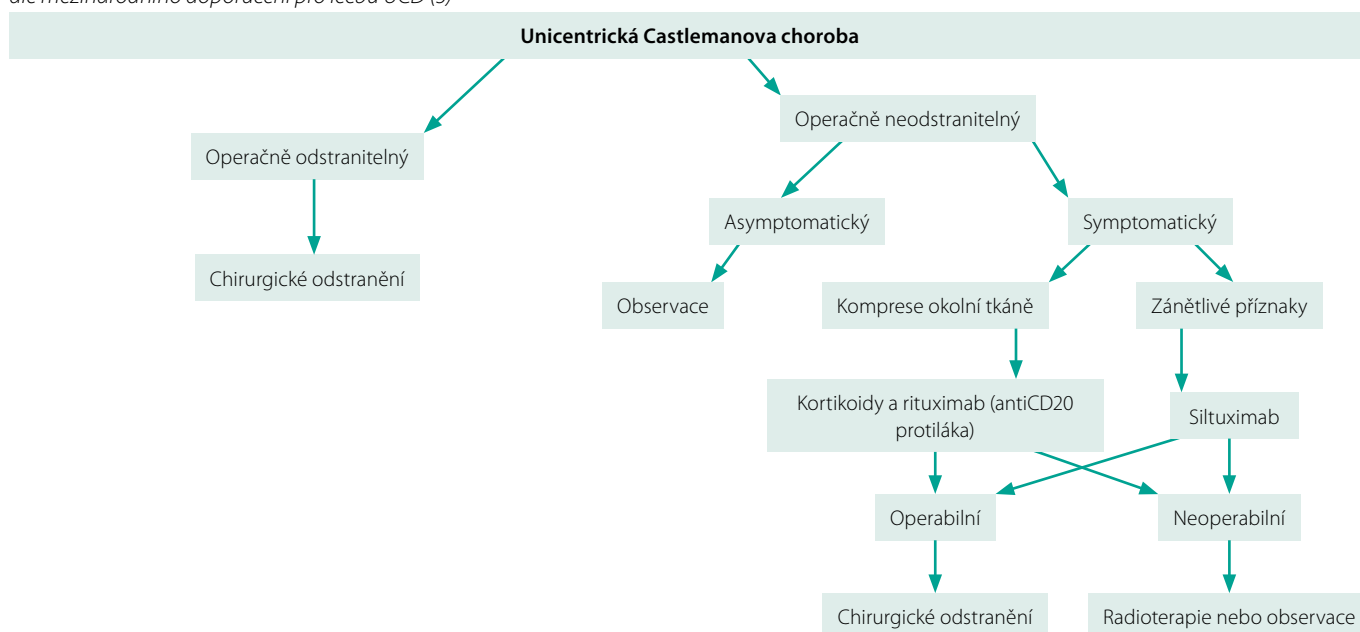
stále způsobuje potíže (symptomy), jsou kandidáti na radioterapii anebo jinou medikamentózní léčbu.

Na našem pracovišti jsme se setkali s jedním případem, kdy by radikální chirurgické řešení vyžadovalo resekci duodena. V tomto případě jsme použili léčbu rituximabem s cyklofosfamidem a dexametazonem, stejný režim, jaký používáme pro léčbu Waldenströmovy makroglobulinemie, a infiltrace totálně vymizela, takže ani nebylo třeba použít radioterapii, o níž jsme uvažovali. Ostatní naši pacienti s UCD měli radikální operační odstranění ložiska a žádný z nich neměl jakékoliv komplikace anebo recidivu.

## Symptomatická neresekovatelná UCD s příznaky systémové zánětlivé reakce

Případy, kdy unicentrická forma způsobuje systémové zánětlivé příznaky, jsou velmi vzácné, ale jsou v literatuře popsány. Tato systémová zánětlivá reakce je způsobena lokálně produkovaným IL-6 dle předchozích studií. Tento závěr vyplynul z případů, u nichž po totálním odstranění patologického ložiska UCD zcela vymizely zánětlivé příznaky. A protože léčba blokující účinek IL-6 má efekt u iMCD, tak se doporučuje i u pacientů s UCD se systémovou zánětlivou reakcí před provedením chirurgické i radioterapeutické léčby. Existují dva preparáty blokující účinek IL-6, tocilizumab a siltuximab. Pro léčbu Castlemanovy choroby však je registrován v ČR, v Evropě a v USA pouze siltuximab (42). Siltuximab dostal tuto registraci pro Castlemanovu chorobu na základě randomizované klinické studie, jak uvádíme v textu o multicentrické formě Castlemanovy choroby. S tocilizumabem neproběhly u této diagnózy registrační studie. Pokud léčba blokující IL-6 je efektivní a pacient je bez symptomů, je možno přistoupit k operaci. A pokud by operace nebyla z nějakého důvodu možná, je třeba jej ponechat na léčbě blokující účinky IL-6. Pokud při medikamentózní léčbě přetrvávají problémy způsobené UCD, je na zvážení radioterapie, pokud jsou stále kontraindikace operace (3).

**Schéma 2.** Léčba dle mezinárodního doporučení pro léčbu unicentrické Castlemanovy nemoci. Současná léčebná doporučení pro unicentrickou chorobu dle mezinárodního doporučení pro léčbu UCD (3)



## Symptomatická neresekovatelná UCD i po aplikaci rituximabu či jiné medikamentózní léčby

Pacienti, u nichž nepomohla žádná z výše uvedených modalit, jsou kandidáti na radioterapii.

V tabulce 3 uvádíme přehled publikací, jejich autoři popisují vlastní zkušenost s léčbou unicentrické Castlemanovy choroby radioterapií, a použité dávky záření (43–54). Zde neexistuje žádná studie, takže je nutno se řídit těmito publikovanými zkušenostmi. V případě použití radioterapie je nutno myslet na pozdní následky, a proto zvláště u mladých lidí je nutno její indikaci pečlivě uvážit anebo vyzkoušet jiné alternativy, které měly popsán efekt v případě iMCD (kortikosteroidy, cyklosporin A, sirolimus, chemoterapie).

## Přetrvávající symptomy po chirurgickém odstranění UCD

Tyto pacienty je třeba pečlivě vyšetřit, protože pravděpodobně je příčinou další paralelně probíhající onemocnění, jako je iMCD, autoimunitní choroby, endokrinopatie, deprese, chronická patologická únava (fatigue) či fibromyalgie. Je třeba provést odpovídající laboratorní testy pro tyto nemoci (3).

## Intermediární forma CD

Intermediární forma je taková, která nespĺňuje podmínky ani UCD ani iMCD. Pacienti s intermediární formou mají obvykle postiženy 2–3 sousedící lymfatické uzliny, ale obvykle nemají laboratorní abnormality. Tyto případy se popisují jako regionální či oligocentrická CD. Těchto případů je málo a ty, co byly popsány, klinicky a histopatologicky odpovídají UCD (55). Proto se v těchto případech doporučuje také operační odstranění nebo debulking operace. Pokud jsou však systémové příznaky po debulking operaci, doporučuje se léčba dle postupů pro iMCD.

## LITERATURA

1. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2017; 129 (12): 1646–1657.
2. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2018;132(20): 2115–2124.
3. van Rhee F, Oksenhendler E, Srkalovic G, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2020;4(23): 6039–6050.
4. Castleman B, Towe VW. Case report of the Massachusetts General Hospital weekly clinicopathological exercises, founded by Richard C Cabot. *N Engl. J. Med* 1954; 251 (10) 396–400.
5. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9(4): 822–830.
6. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other localisation. *Cancer* 1972; 29: 670–683.
7. Gaba AR, Stein RS, Sweet DJ et al. Multicentric giant node hyperplasia. *Amer J Clin Pathol* 1978; 69 (1): 86–90.
8. Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castleman's disease. *Blood* 1995; 86 (4): 1276–1280.
9. Chadburn A, Cesarman E, Nador RG, et al. Kaposi's sarcoma – associated herpesvirus sequences in benign lymphoid proliferations not associated with human immunodeficiency virus. *Cancer* 1997; 80: 788–797.
10. Riu P, Noesi LH, Droz D, et al. Glomerular involvement in lymphoproliferative disorders with hyperproduction of cytokines (Castleman, POEMS) *Adv Nephrol Necke Hosp* 2000; 30: 305–331.
11. Masaki Y, Nakajima A, Iwao H, et al. Japanese variant of multicentric castleman's disease associated with serositis and thrombocytopenia--a report of two cases: is TAFRO syn-

## Choroby, které jsou asociovány s UCD

Určité nemoci vznikají s vyšší pravděpodobností po ukončené léčbě UCD než v průměrné populaci. Jde o paraneoplastický pemphigus, Hodgkinův lymfom, anebo ne Hodgkinské lymfomy a také sarkom z folikulárních dendritických buněk. Dle francouzského registru mělo 18 % pacientů po léčbě UCD některou z těchto komplikací (56). V případě paraneoplastického pemphigu je několik zpráv o regresi po totální resekci UCD. Fatální komplikací může být nemoc zvaná brochiolitis obliterans také častěji diagnostikovaná u pacientů s UCD (57, 58). Také sarkom z folikulárních dendritických buněk je asociován s unicentrickou Castlemanovou chorobou. V analýze 66 pacientů se sarkomem z folikulárních dendritických buněk mělo 6 pacientů UCD a u dvou pacientů s UCD byla diagnóza sarkomu z folikulárních buněk zjištěna až několik let po ukončené léčbě UCD (59).

Dále jsou popsány paralelní diagnózy UCD s Hodgkinovým lymfomem či s ne Hodgkinskými lymfomy (3). To vše jsou důvody, proč by pacienti měli být po léčbě dispenzarizováni.

## Sledování po léčbě

Po ukončení léčby UCD se doporučuje první kontrolní vyšetření po 3 měsících a následujících 5 let by se mělo provádět 1× ročně zobrazovací vyšetření k vyloučení recidivy nemoci a zároveň s tím laboratorní a klinické vyšetření. V následujících letech pak jen klinické a laboratorní vyšetření, pokud nevznikne podezření na recidivu a tedy další indikace k zobrazovacímu vyšetření. Výše uvedené riziko pozdějšího výskytu dalších chorob, uvedených v přechodném odstavci, je důvodem pro nabídnutí dlouhodobé dispenzarizace pacientovi (3).

*Článek vznikl v souvislosti s Institucionální podporou MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)*

drome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 2013; 53 (1): 79–85.

12. Kawabata H, Takai K, Kojima M, et al. Castleman-Kojima disease (TAFRO syndrome) : a novel systemic inflammatory disease characterized by a constellation of symptoms, namely, thrombocytopenia, ascites (anasarca), microcytic anemia, myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly : *J Clin Exp Hematop* 2013; 53 (1): 57–61.

13. Inoue M, Ankou M, Hua J, et al. Complete resolution of TAFRO syndrome (thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulin fibrosis and organomegaly) after immunosuppressive therapies using corticosteroids and cyclosporin A: A case report. *J Clin Exp Hematop*. 2013; 53 (1): 95–99.

14. Tedesco S, Postacchini L, Manfredi L, et al. Successful treatment of a Caucasian case of multifocal Castleman's disease with TAFRO syndrome with pathophysiology targeted therapy- case report. *Exp Hematol Oncol* 2015; 4 (1): 3–10.

15. Talat N, Schulte KM. Castleman's disease: systematic analysis of 416 patients from the literature. *Oncologist*. 2011;16(9): 1316–1324.

16. Munshi N, Mehra M, van de Velde H, Desai A, et al. Use of a claims database to characterize and estimate the incidence rate for Castleman disease. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(5): 1252–1260.

17. Caselli E, Padovani D, Di Carlo R et al. Parotid localized Castleman's disease and HHV-8 infection: a case report. *Head Neck Surg*. 2008;265(3): 377–380.

18. Tóthová E, Fričová M, Sokol L. Castlemanova choroba *Hematológia & Transfuziologie*. 1993; 3 (1): 19–26.

19. Fichtle J, Treška V, Šulc R, et al. Castlemanova choroba – neobvyklý nález při operaci tumoru retroperitonea u mladého nemocného *Rozhledy v chirurgii*. 2016; 95 (2): 91–94.

20. Škach J, Vytiska J, Gaalová R, et al. Castlemanova choroba imitující tumor perikardu. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL*. 2014;11 (1): 3–7.

21. Zaválová Š, Jiráček P, Syrůček M, et al. Castlemanova choroba – Mimicking a malignant lymphoma. *Otorinolaryngologie a foniatrie*. 2014; 63 (4): 246–250.

22. Szturz P, Plank L, Křístek J, et al. Castlemanova choroba v obrazech. Postgraduální medicína. 2014; 16 (1): 81–88.
23. Rovenský J, Lee B, Kozák I. Castlemanova choroba – multicentrická angiofolikulární lymfoidní hyperplazie Oftalmorevmatologie. První vydání. Praha : Galén, 2017. 2017, s. 221–226.
24. Penka L, Kala Z, Zetelová A, et al. Castleman's disease - surgical treatment, case reports Rozhledy v chirurgii. 2016; 95 (12): 457–461.
25. Jakubec P, Kolek V, Jakubcová T, et al. Castlemanova nemoc - asymptomatický tumor mediastina Studia pneumologica et phtiseologica. 2005; 65 (4):166–171.
26. Smolár M, Šutiak L, Mikolajčík A, et al. Lymfóm žalúdka ako príčina masívneho krvácania u pacienta s Castlemanovou chorobou. Rozhledy v chirurgii. 2010; 89 (5): 320–324.
27. Talat N, Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases Ann Surg. 2012; 255(4):677–684.
28. FayandA, Boutboul D, Galicier L, et al. Epidemiology of Castleman disease associated with AA amyloidosis: description of 2 new cases and literature review. Amyloid.2019;26(4):197–202.
29. Raza HA, Nokes BT, Rosenthal AC, et al. Unicentric castleman disease complicated by paraneoplastic bronchiolitis obliterans and pemphigus. Respir Med Case Rep. 2018; 25:129–132.
30. Ohzono A, Sogame R, Li X, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. Br J Dermatol. 2015;173(6):1447–1452.
31. Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease. Report of seven cases. Am J Surg Pathol. 1990;14(7):603–614.
32. Chang KC, Wang YC, Hung LY, et al. Monoclonality and cytogenetic abnormalities in hyaline vascular Castleman disease. Mod Pathol. 2014; 27(6):823–831.
33. Cokelaere K, Debiec-Rychter M, De Wolf-Peeters C, et al. Hyaline vascular Castleman's disease with HMGIC rearrangement in follicular dendritic cells: molecular evidence of mesenchymal tumorigenesis. Am J Surg Pathol. 2002;26(5):662–669.
34. Pauwels P, Dal Cin P, Vlasveld LT, et al. A chromosomal abnormality in hyaline vascular Castleman's disease: evidence for clonal proliferation of dysplastic stromal cells. Am J Surg Pathol. 2000;24(6):882–888.
35. Li Z, Lan X, Li C, et al. Recurrent PDGFRB mutations in unicentric Castleman disease. Leukemia. 2019; 33(4):1035–1038.
36. Dispenzieri A, Armitage JO, Loe MJ, et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. Am J Hematol. 2012; 87(11):997–1002.
37. Talat N; Belgaumkar AP, Schulte KM. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. Ann Surg. 2012; 255(4):677–684.
38. Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol. 2019;186(2):269–273
39. Mohan M, Meek JC, Meek ME, et al. Combinatorial treatment for unresectable unicentric Castleman disease. Eur J Haematol. 2021 Jul 9. doi: 10.1111/ejh.13685.
40. Bandera B, Ainsworth C, Shikle J, et al. Treatment of unicentric Castleman disease with neoadjuvant rituximab. Chest. 2010;138(5):1239–1241.
41. Baek HJ, Kook H, Han DK, et al. Unicentric Castleman disease relapsed after rituximab-CHOP chemotherapy or radiation therapy in an adolescent. J Pediatr Hematol Oncol. 2012; 34(5): e206–8.
42. Abid MB, Peck R, Abid MA, et al. Is tocilizumab a potential therapeutic option for refractory unicentric Castleman disease? Hematol Oncol. 2018;36(1):320–323.
43. Fitzpatrick PJ, Brown TC. Angiofollicular lymph node hyperplasia. Can Med Assoc J. 1968;99(25):1259–1262. [PMC free article] [PubMed].
44. Nordstrom DG, Tewfik HH, Latourette HB. Plasma cell giant lymph node hyperplasia responding to radiation therapy. AJR Am J Roentgenol. 1978;130(1):169–171.
45. Stokes SH, Griffith RC, Thomas PR. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) associated with vertebral destruction. Cancer. 1985;56(4):876–879.
46. Weisenburger DD, DeGowin RL, Gibson P, Armitage JO. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. Cancer. 1979;44(2):457–462.
47. Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D, Huang XL, McCrady CW, Carchman RA. Angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) in an adolescent female. Clinical and immunologic findings. Cancer. 1991;68(6):1365–1372.
48. Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT, de Vries EG, Vellenga E. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. Ann Hematol. 1996;73(1):47–50. [PubMed]
49. Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. Cancer. 1999;85(3):706–717.
50. Chronowski G M, Ha C S, Wilder RB, et al. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy Cancer 2001;92 (3): 670–676.
51. Neuhof D, Debus J. Outcome and late complications of radiotherapy in patients with unicentric Castleman disease. Acta Oncol. 2006;45(8):1126–1131.
52. Li YM, Liu PH, Zhang YH, et al. Radiotherapy of unicentric mediastinal Castleman's disease. Chin J Cancer. 2011;30(5): 351–356.
53. Matthiesen C, Ramgopal R, Seavey J, et al. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castleman's disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. Radiol Oncol 2012;46(3):265–270.
54. Miranda FA, Faria VH, Arruda GV, Silva LG. Radiation therapy in the treatment of unicentric Castleman's disease. J Bras Pneumol. 2013;39(1):116–118.
55. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. Br J Haematol. 2018;180(2):206–216.
56. Boutboul D, Fadlallah J, Chawki S, et al. Treatment and outcome of unicentric Castleman disease: a retrospective analysis of 71 cases. Br J Haematol. 2019;186(2):269–273
57. Maldonado F, Pittelkow MR, Ryu JH. Constrictive bronchiolitis associated with paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome. Respiriology. 2009;14(1):129–133.
58. Dong Y, Wang M, Nong L, et al. Clinical and laboratory characterization of 114 cases of Castleman disease patients from a single centre: paraneoplastic pemphigus is an unfavourable prognostic factor. Br J Haematol. 2015;169(6):834–842.
59. Jain P, Milgrom SA, Patel KP, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with follicular dendritic cell sarcoma. Br J Haematol. 2017;178(3):403–412.

# CVD ONLINE

## Multioborový akreditovaný kurz a průvodce léčbou chronického žilního onemocnění

Rádi bychom vás pozvali na stránky akreditovaného kurzu **chronického žilního onemocnění**, kde kromě klasického e-learningu najdete také **příběh typické pacientky**, se kterou společně procházíme léčbou.



**SOLEN** MEDICAL EDUCATION

Vzdělávejte se on-line  
a získejte kredity

# On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění



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

## PŘEDNÁŠKY

- Překvapivé chyby v léčbě žilního onemocnění. Jak se jim vyhnout? – MUDr. Júlia Černošková, Ph.D.
- Nový pohled na včasnou terapii dyslipidemie a hypertenze ve vztahu k cévnímu věku – prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.
- Cévní věk: účinný nástroj pro komunikaci s pacienty aneb „čím dříve, tím lépe“ – MUDr. Jaromír Ožana
- Diuretika v léčbě hypertenze – čemu dáváme přednost? – prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
- Využití kombinace beta-blokátoru a ACE inhibitoru v praxi – doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.
- Rychlé rozhodnutí pro účinnou léčbu hypertenze – MUDr. Petra Vysočanová
- Správné měření krevního tlaku a možností využití dvojkombinací v léčbě hypertenze – MUDr. Eva Kociánová
- Fibrilace síní – komplexní pohled – doc. MUDr. Štěpán Havránek, Ph.D.

## TERMÍN:

únor 2021 – leden 2022  
dostupný na [online.solen.cz](http://online.solen.cz)

## ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.  
II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

## POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

**POČET KREDITŮ: 3**

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

PARTNER



MEDIÁLNÍ  
PARTNEŘI

Medicína  
pro praxi

Vnitřní  
lékařství

Intervenční  
a akutní  
kardiologie

## KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Kristýna Slouková  
+420 773 779 632, [sloukova@solen.cz](mailto:sloukova@solen.cz)

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



# Glifloziny – nové léky pro pacienty se srdečním selháním?

**Dominika Tavačová, Jan Václavík**

Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

Klinické studie DAPA-HF a EMPEROR-REDUCED prokázaly významné přínosy dapagliflozinu a empagliflozinu v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost diabetu mellitu. Jejich výsledky jednoznačně podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním, díky své účinnosti, bezpečnosti a minimu nežádoucích účinků. Jejich mechanismus účinku není závislý na stavu neurohumorální aktivity a mají jednoduchý dávkovací režim, bez nutnosti titrace dávky. Kromě kardioprotektivních vlastností mají glifloziny také velmi významný nefroprotektivní efekt. Empagliflozin a dapagliflozin byly recentně schváleny regulačními úřady k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí a stávají se jedním ze základních pilířů léčby těchto pacientů.

**Klíčová slova:** srdeční selhání, glifloziny, SGLT2 inhibitory, dapagliflozin, empagliflozin.

## SGLT2 inhibitors – a new pillar for the treatment of heart failure

DAPA-HF and EMPEROR-REDUCED clinical trials have shown significant benefits of dapagliflozin and empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction regardless of the presence or absence of diabetes mellitus. Their results support the implementation of SGLT2 inhibitors into clinical practice in patients with heart failure, due to their efficacy, safety, and minimal side effects. Their mechanism of action does not depend on the state of neurohumoral activation and SGLT2 inhibitors have a simple dosing regimen, without the need for dose titration. In addition to cardioprotective properties, SGLT2 inhibitors also have a very significant nephroprotective effect. Empagliflozin and dapagliflozin have recently been approved by regulatory authorities for the treatment of adults with symptomatic chronic heart failure with reduced ejection fraction and are becoming one of the basic pillars of treatment for these patients

**Key words:** heart failure - gliflozins, SGLT2 inhibitors, dapagliflozin, empagliflozin.

## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 1–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (1). Přístup k nemocnému se srdečním selháním se během posledních desetiletí výrazně změnil. Současná terapie je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů, ale především na ovlivnění výskytu a progresu srdečního selhání a na snížení výskytu hospitalizací a úmrtnosti na srdeční selhání. Většina léčebných postupů je dnes podložena výsledky velkých randomizovaných studií, které dokládají, že daný léčebný postup je pro nemocného prospěšný, a to buď prodloužením života a/ nebo zlepšením jeho kvality. Veškerá na důkazech založená léčba CHSS

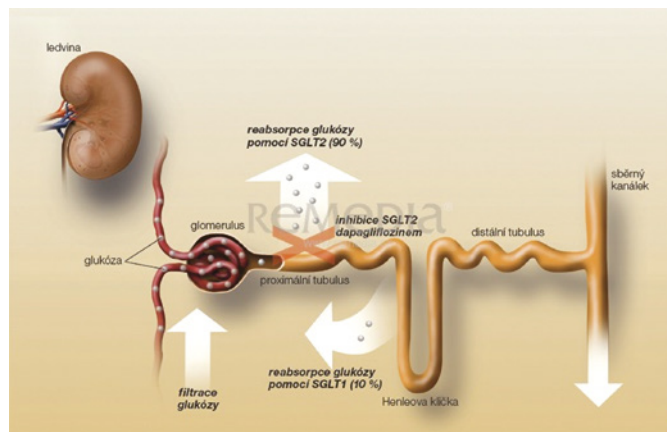
se týká výhradně nemocných se sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) – srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí (HFrEF). Do léčby HFrEF vstupuje na základě výsledků těchto studií nová skupina léčiv – inhibitory SGLT2 (tzv. glifloziny), které byly dosud používány jen jako perorální antidiabetika.

## Inhibitory SGLT 2 (glifloziny)

Protein SGLT 2 (sodíkovo-glukózový kotransportér) se nachází hlavně v proximálních tubulech ledvin, podstatně méně pak v jiných orgánech. Inhibitory SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin a ertugliflozin) navozují glykosurii a tím vedou ke snížení

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Dominika Tavačová, tavacova.dominika@gmail.com  
Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava  
17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 475–478  
Článek přijat redakcí: 25. 8. 2021  
Článek přijat po recenzích: 22. 10. 2021

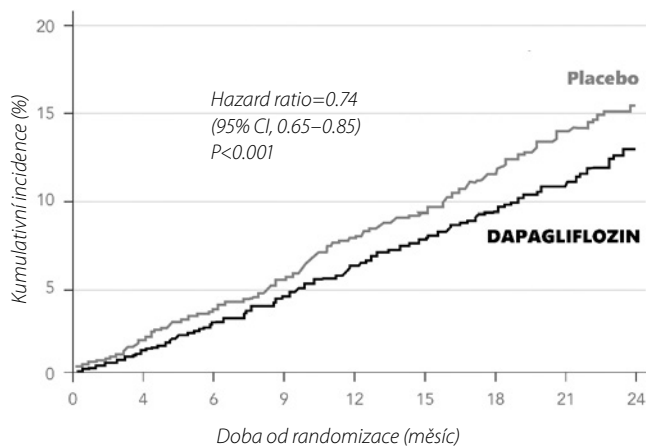
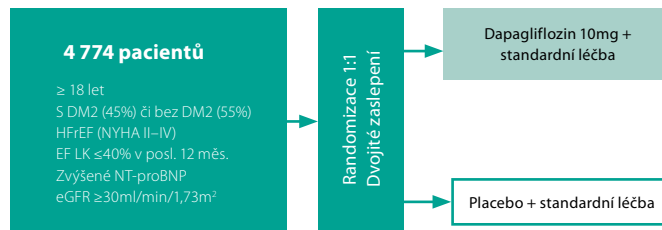
**Obr. 1.** Mechanismus účinku gliflozinů na receptor SGLT2 v proximálním tubulu nefronu

glykemie, což se stalo podkladem pro léčbu diabetes mellitus II. typu. Při zablokování SGLT 2 dochází k ztrátám přibližně 80 g glukózy za den, což představuje poměrně velkou denní kalorickou ztrátu – asi 240 kcal. Současně působí osmotickou diurézu a tím snižují plazmatický objem.

První velkou studií, která zahrnovala nemocné s diabetes mellitus 2. typu, byla studie EMPA-REG OUTCOME. Tato studie ukázala, že inhibitory SGLT 2 nejenom zlepšují metabolismus glukózy, ale překvapivě významně zlepšují i kardiovaskulární prognózu diabetiků (snižují kardiovaskulární morbiditu a mortalitu a také hospitalizace a úmrtnost na srdeční selhání). Současně se zjistilo, že inhibitory SGLT2 vedou i k redukci hmotnosti o 2–3 kg a snížení systolického krevního tlaku o 3–5 mmHg. Pozitivní přínosy u diabetiků potvrdily také studie CANVAS a DECLARE.

### Jak mohou glifloziny ovlivnit srdeční selhání?

Mechanismy ještě nejsou všechny známy a pravděpodobně se jich spolupodílí více. Významný efekt je dán působením gliflozinů na funkci nefronu. Při diabetu dochází k hyperfiltraci v nefronu, což přetěžuje a poškozuje glomerulus a může dojít k ireverzibilním změnám – až k nefroskleróze. V důsledku inhibice SGLT 2 gliflozinem zůstává v ultrafiltrátu nejen více glukózy, ale i více natria, které v této zvýšené koncentraci doputuje až k macula densa. Tím dojde k vazokonstrikci přírodní arterie (vas afferens), objem krve přiváděné do nefronu klesá a nastává normalizace glome-

**Obr. 3.** Primární cíl (kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace nebo urgentní ošetření pro srdeční selhání)**Obr. 2.** Uspořádání studie DAPA-HF. Posouzení dapagliflozinu u nemocných s chronickým HFrEF s i bez DM2

DM2 – diabetes mellitus 2. typu, EF – ejekční frakce, eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace, HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí, LK – levá komora

renální filtrace. Po nasazení gliflozinů dochází k přechodnému zhoršení renálních funkcí, to je ale záhy následováno jejich stabilizací.

V roce 2017 byly zahájeny 2 klinické studie s dvěma různými inhibitory SGLT2. Byla to studie DAPA-HF a EMPEROR – REDUCED, u kterých bylo klíčové to, že zahrnovaly nemocné s HFrEF bez ohledu na to, zda současně mají diabetes mellitus, nebo nemají.

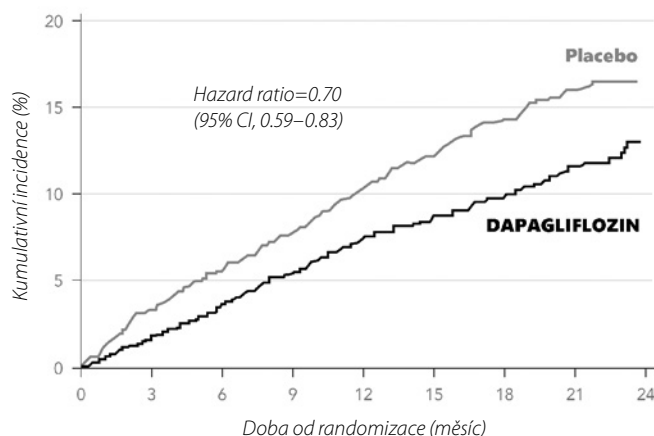
### Studie DAPA-HF

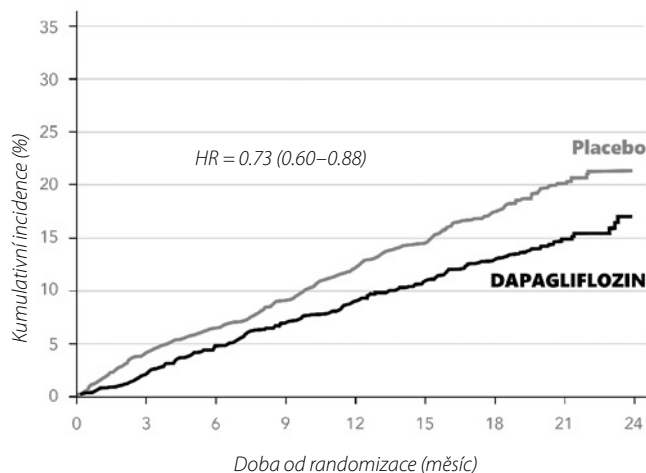
Studie DAPA-HF je první klinická studie svého druhu, která hodnotila účinky inhibitoru SGLT2 (dapagliflozinu) u pacientů se srdečním selháním (SS), nezávisle na přítomnosti diabetu. Studie randomizovala 4744 nemocných se sníženou ejekční frakcí (HFrEF < 40 %) k užívání dapagliflozinu 10 mg nebo placebo (randomizace 1 : 1), přidanému ke standardní léčbě srdečního selhání (k léčbě inhibitory ACEi, All antagonisty nebo sacubitril/valsartanem, k beta-blokátorům a blokátorům mineralokortikoidních receptorů). Uspořádání a hlavní zařazovací kritéria studie zobrazuje obrázek 2. Průměrná doba sledování dosahovala 18,2 měsíce.

Primárním cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dapagliflozin snížil tento primární cílový ukazatel o 26 %.

Studie prokázala, že přidání dapagliflozinu nemocným s HFrEF navíc k standardní terapii SS snížilo výskyt hospitalizací pro SS o 30 % a mortalitu o 18 %. Toto odpovídá zabránění 3–5 hospitalizacím a 1–2 úmrtím/100 nemocných léčených po dobu 1 roku.

Zajímavé bylo, že dapagliflozin prokázal konzistentní účinnost nezávisle na přítomnosti diabetes mellitus. U pacientů bez přítomnosti

**Obr. 4.** Hospitalizace pro srdeční selhání

**Obr. 5.** Pacienti bez diabetes mellitus 2. typu

diabetu byl primární endpoint (složený primární cíl) snížen o 27 % a u pacientů s diabetem byl snížen o 25 %.

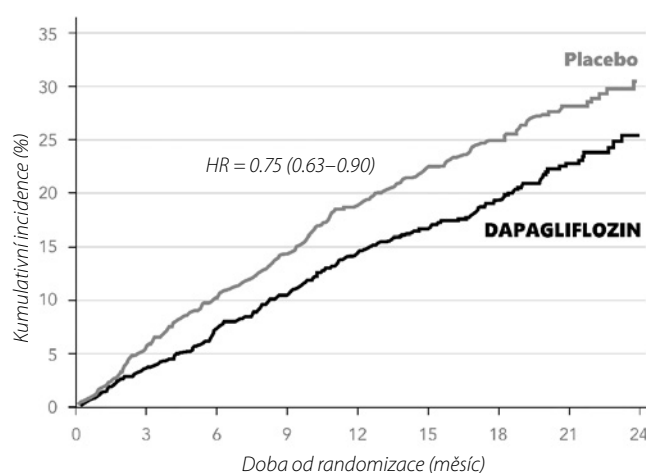
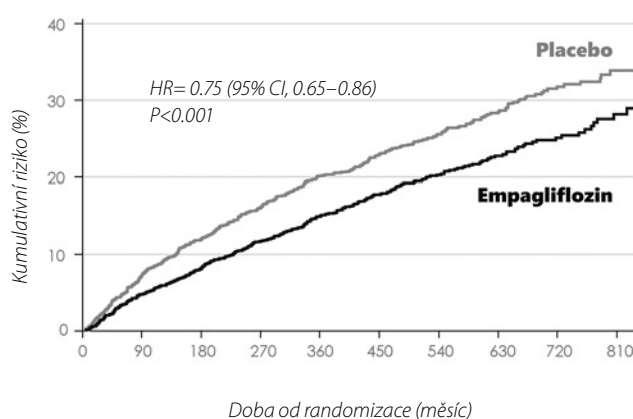
Nemocní užívající dapagliflozin měli proti placebu nižší výskyt nežádoucích účinků. Bezpečnostní profil dapagliflozinu byl vynikající.

### Studie EMPEROR-REDUCED

Jednalo se o obdobnou studii fáze III, která sledovala účinek jiného gliflozinu – empagliflozinu. Randomizovala 3 730 nemocných se srdečním selháním HFrEF s EF LK pod 40 %, v poměru 1 : 1 a bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus. K standardní terapii SS byl polovině pacientů přidán empagliflozin v dávce 10 mg denně a druhé polovině placebo. Průměrná doba sledování byla 16 měsíců. Efekt empagliflozinu na primární kombinovaný cíl (kardiovaskulární mortalita a výskyt hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání) byl stejný u nemocných s i bez diabetes mellitus a nemocných léčených či neléčených sacubitril/valsartanem. Empagliflozin vedl k významnému snížení výskytu primárního ukazatele, až o 25 % proti placebu. Sekundárním cílem bylo ovlivnění renálních funkcí, snížení glomerulární filtrace bylo u empagliflozinu menší proti placebu.

Nemocní v této studii měli o něco těžší srdeční selhání, měli nižší EF LK a vyšší plazmatické koncentrace NT-proBNP a byli častěji léčeni sacubitril/valsartanem – což znamená, že primární cíl byl o 40 % vyšší ve studii s empagliflozinem (proti studii DAPA-HF s dapagliflozinem). To poukazuje na to, že nemocní s nižší EF LK budou mít větší prospěch z léčby inhibitory SGLT2. Snížení celkové mortality ve studii s empagliflozinem bylo 8 %, ve studii s dapagliflozinem 18 %.

Do obou klinických studií (DAPA-HF a EMPEROR-REDUCED) byly zařazeny podobné a komplementární populace, obě přinesly shodné výsledky. Byl snížen výskyt kombinovaného primárního ukazatele, shodně o 25 %, a to především snížený výskyt hospitalizací pro zhoršené srdeční selhání. Byla prokázána bezpečnost gliflozinů, nezávisle na přítomnosti diabetu. Byl pozorován účinek na zpomalení zhoršování renálních funkcí, a to o 29 % ve studii DAPA-HF a o 50 % ve studii EMPEROR-REDUCED. Nebyl pozorován pokles krevního tlaku, tepové frekvence, ani hyperkalemie, tedy nežádoucí účinky, které často doprovázejí v současnosti doporučovanou farmakoterapii SS.

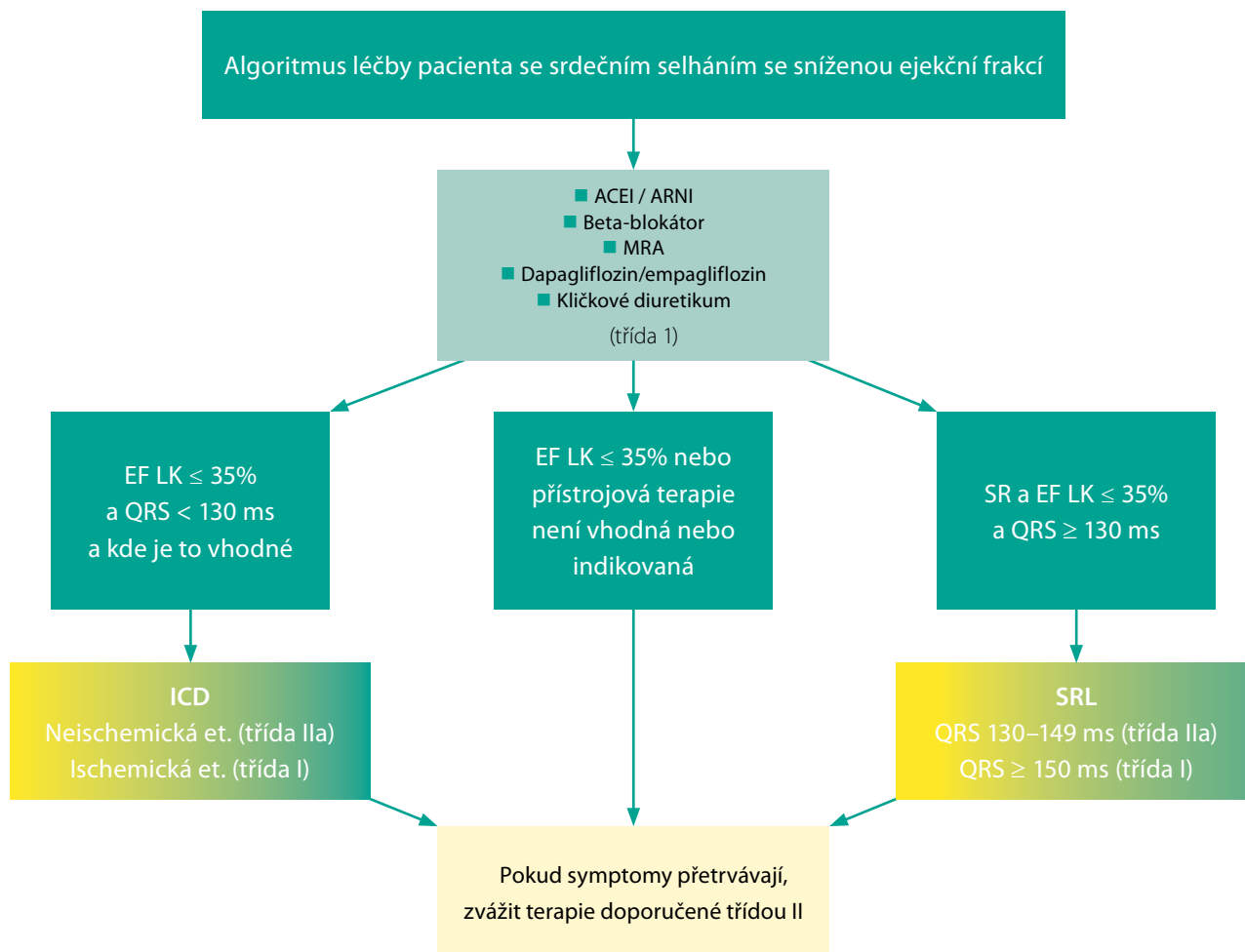
**Obr. 6.** Pacienti s diabetes mellitus 2. typu**Obr. 7.** Snížení složeného primárního cíle (kardiovaskulární úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání)

Můžeme shrnout, že u pacientů s HFrEF přidání inhibitorů sodíko-glukózy kotransportéru 2 (SGLT2) dapagliflozinu nebo empagliflozinu k léčbě ACE-I/ARNI, beta-blokátory a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) snížilo riziko kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání. Pokud nejsou tyto léky kontraindikovány nebo pacientem netolerovatelné, doporučuje se dapagliflozin nebo empagliflozin pro všechny pacienty s HFrEF, kteří už byli léčeni ACE-I/ARNI, betablokátoru, MRA, bez ohledu na to, zdali mají či nemají diabetes mellitus.

V září 2021 byla představena nová doporučení Evropské kardiologické společnosti pro léčbu srdečního selhání. Zásadním způsobem se změnil algoritmus farmakologické léčby srdečního selhání, která je nyní založena na 4 rovnocenných základních pilířích – podávání ACE-I/ARNI, betablokátoru, MRA a inhibitoru SGLT2 (empagliflozinu nebo dapagliflozinu). Postavení inhibitorů SGLT2 v rámci nového algoritmu ESC základní léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí je v nejsilnější třídě doporučení I a ilustruje jej obrázek 8.

### Závěr

Výsledky zmíněných klinických studií jednoznačně podporují zavedení SGLT2 inhibitorů do klinické praxe u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, díky jejich účinnosti, bezpečnosti a minimu nežádoucích účinků. Jak empagliflozin, tak dapagliflozin již

**Obř. 8.** Algoritmus léčby pacienta se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

ACE-I = inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymů; ARNI = angiotenzin receptor – neprilysin inhibitor; MRA = antagonist mineralokortikoidního receptoru; EF LK = ejekční frakce levé komory, SR = sinusový rytmus; ICD = implantabilní kardioverter-defibrilator; SRL = resynchronizační terapie; Třída I = zelená, Třída IIa = žlutá

byly regulačními úřady schváleny i k léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.

Jejich mechanismus účinku není závislý na stavu neurohumorální aktivity. Mezi další neocenitelné vlastnosti patří jednoduchost dávkovacího režimu, bez nutnosti titrace dávky. Kromě kardioprotektivních

vlastností mají glifloziny také velmi významné renoprotektivní účinky. Glifloziny tak představují ideální látky pro léčbu srdečního selhání s redukovanou EF LK a v nově publikovaných doporučeních ESC z roku 2021 pro léčbu srdečního selhání se dostávají do popředí jako jeden ze základních pilířů jeho léčby.

## LITERATURA

1. Táborský M, Kautzner J, Linhart A et al. Chronické srdeční selhání. V Kardiologie. Mladá fronta, 2017; 738–749. ISBN 978-80-204-4434-9.
2. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Dapagliflozin a srdeční selhání. Cor Vasa 2020; 62: 618–623.
3. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Intervenční a akutní kardiologie 2020; 19(4): 238–241.
4. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Kardiol. Rev. Int Med 2017; 19 (3): 195–200.
5. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381(21): 1995–2008.
6. Packer M, Anker SD, Butler J et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8; 383(15): 1413–1424.
7. 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 Sep 21; 42(36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 14: PMID: 34447992.

# Renoparenchymatózní hypertenze – aktuality v diagnostice a léčbě

Jan Vachek<sup>1,2</sup>, Oskar Zakiyanov<sup>1</sup>, Kateřina Oulehle<sup>2</sup>, Hana Ciferská<sup>3</sup>, Vladimír Tesař<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Interní oddělení a hemodialyzační středisko, Klatovská nemocnice, a. s.

<sup>3</sup>Revmatologický ústav a Revmatologická klinika 1. LF UK, Praha

Nejčastější příčinou sekundární hypertenze je onemocnění ledvinného parenchymu, které představuje až 5 % případů arteriální hypertenze. Renoparenchymatózní hypertenze se vyskytuje jako komplikace většiny glomerulárních a tubulointerstickálních onemocnění a může urychlit zhoršování renální funkce. Patofyziologie renoparenchymatózní hypertenze je komplexní a zahrnuje poruchy homeostázy a exkrece sodíku a z toho rezultující volumovou expanzi, alteraci systému renin-angiotenzin-aldosteron, abnormality endogenních vazodepresorů a také zvýšení aktivity vasoaktivních látek. Renoparenchymová hypertenze se může vyskytnout u akutního i chronického onemocnění ledvin a manifestuje se již v časně fázi renálního poškození. Často vyžaduje komplexní farmakologickou léčbu krevního tlaku a je prognosticky nepříznivá z hlediska kardiovaskulárních a renálních komplikací. Tuto formu sekundární hypertenze lze často úspěšně léčit terapií základního renálního onemocnění. V případě nedostatečné kompenzace krevního tlaku dochází k progresi poruchy ledvinných funkcí. Cílem tohoto sdělení je podat stručný přehled o renoparenchymatózní hypertenzi, o aktuálních diagnostických možnostech a principech terapie.

**Klíčová slova:** chronické onemocnění ledvin, renoparenchymatózní hypertenze, diabetické onemocnění ledvin, arteriální hypertenze.

## Renal parenchymal hypertension: relevant new aspects

Renal parenchymal disease is the most common cause of secondary hypertension, accounting for up to 5% cases of all cases of systemic hypertension. Renal parenchymal hypertension occurs as a complication of a wide variety of glomerular and tubulointerstitial diseases and may aggravate the decline of kidney function. The pathophysiology of renal parenchymal hypertension represents a combined interaction of the impaired sodium handling leading to volume expansion, alteration of the renin-angiotensin system, abnormalities in endogenous vasodepressor compounds and possibly enhanced activity of vasoactive substances. Renal parenchymal hypertension can occur in acute and chronic kidney disease, manifesting early in the renal function impairment. It often requires complex pharmacological treatment of blood pressure and is prognostically unfavorable in terms of cardiovascular and renal complications. This form of secondary hypertension can often be successfully treated by therapy of the underlying renal disease. In case of insufficient blood pressure compensation, renal impairment progresses. The aim of this paper is to give a brief overview of renoparenchymatous hypertension, current diagnostic possibilities and principles of therapy.

**Key words:** chronic kidney disease, renoparenchymatous hypertension, diabetic kidney disease, arterial hypertension.

## Úvod

Mezi arteriální hypertenzí a onemocněním ledvin existuje těsný vzájemný vztah: arteriální hypertenze často vede k poškození ledvin

(hypertenzní nefropatie), může urychlit progresi jakéhokoli onemocnění ledvin a také se často vyskytuje jako důsledek onemocnění ledvin (renoparenchymatózní hypertenze).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Vachek, jan.vachek@gmail.com  
Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze  
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 479–484  
Článek přijat redakcí: 19. 10. 2021  
Článek přijat po recenzích: 29. 11. 2021

Hlavními patofyziologickými mechanismy zodpovědnými hypertenzi při onemocnění ledvin jsou:

- aktivace intrarenálního systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) v důsledku intrarenální ischemie,
- intrarenální aktivace sympatiku při onemocnění ledvin,
- retence sodíku a vody ledvinami (zejména při pokročilém selhání ledvin),
- akumulace endogenních inhibitorů syntézy NO,

zvýšení hladin endotelinu v důsledku poškození endotelu vlivem hypertenze, což vede k prohloubení vazokonstrikce a dalšímu zhoršení hypertenze. Cílem antihypertenzní léčby u onemocnění ledvin je na jedné straně snížit progresi renální insuficience a na druhé straně zabránit kardiovaskulárním příhodám. Jakékoli jednostranné nebo oboustranné onemocnění ledvin může vést k renoparenchymatózní hypertenzi, pokud toto onemocnění není spojeno se zvýšenými ztrátami NaCl. Nejpozději v preterminálním stadiu selhání ledvin s hodnotami eGFR < 30 ml/min je hypertenze diagnostikována u > 80 % pacientů.

Renoparenchymatózní hypertenze je forma sekundární hypertenze způsobená onemocněním ledvin. Může se vyskytnout jako komplikace řady renálních onemocnění – glomerulonefritidy, diabetické nefropatie (diabetické onemocnění ledvin), poškození ledvin v průběhu systémových onemocnění pojivové tkáně (systémový lupus erythematoses, systémová sklerodermie, systémová vaskulitida), tubulointerstiální nefritida, obstrukční nefropatie, polycystické onemocnění ledvin, velké solitární cysty ledvin (vzácně), postirradiční nefropatie, hypoplastická ledvina, tuberkulóza ledvin (vzácně).

Odhaduje se, že asi 5 % všech případů arteriální hypertenze je způsobeno renoparenchymatózní hypertenzí. Na její výskyt mají vliv následující faktory:

- pohlaví (muži častěji než ženy),
- etnická příslušnost (Afroameričané častěji než běloši),
- věk,

**Tab. 1.** Možné příčiny renoparenchymatózní hypertenze (podle 1)

<b>Glomerulární onemocnění</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Akutní a rychle progredující glomerulonefritidy (např. pauciimunní glomerulonefritida, lupusová nefritida, postinfekční glomerulonefritida)</li> <li>■ Chronická glomerulonefritida (např. mesangioproliferativní glomerulonefritida – IgA nefropatie, membranoproliferativní glomerulonefritida, fokální segmentální glomeruloskleróza (FSGS), membranózní glomerulonefritida (MGN))</li> <li>■ Diabetická nefropatie</li> <li>■ Sekundární glomerulopatie při systémových onemocněních (vaskulitidy, sklerodermie aj.)</li> </ul>
<b>Interstiální onemocnění</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Akutní/chronická (tubulo)interstiální nefritida</li> <li>■ Analgetická nefropatie</li> </ul>
<b>Vrozená tubulopatie a jiná dědičná onemocnění ledvin</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gitelmanův syndrom, Liddleův syndrom</li> <li>■ Autozomálně dominantní polycystické onemocnění ledvin (ADPKD)</li> <li>■ Alportův syndrom</li> <li>■ Monogenní hypertenze (např. mutace WNK kinázy)</li> </ul>
<b>Obstrukční nefropatie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stenóza močovodu</li> <li>■ Refluxní nefropatie</li> <li>■ Nádory</li> </ul>
<b>Radiační nefritida</b> (s orgánovou dávkou > 10 Gy)

- rozsah poškození funkce ledvin,
- příjem NaCl v dietě.

Nejčastější onemocnění ledvin, která vedou k rozvoji renoparenchymatózní hypertenze, jsou uvedena v tabulce 1.

## Role ledvin v regulaci krevního tlaku

Krevní tlak je regulován více mechanismy, které lze rozdělit podle rychlosti odezvy: systémy okamžité regulace (srdeční a cévní systémy), systémy krátkodobé regulace (reflexní oblouky), systémy střednědobé regulace (humorální regulační systémy), systémy dlouhodobé regulace (tlaková natriuréza) a konečně na systémy vyššího řádu (např. cirkadiánní řízení tlaku krve).

Ledviny hrají ústřední roli v regulaci krevního tlaku. Vzájemný vztah mezi změnami systémového krevního tlaku a změnami vylučování sodíku ledvinami je dobře zdokumentován. Zvýšení perfuzního tlaku v renálních tepnách vede k rychlému zvýšení vylučování sodíku a vody ledvinami, takzvané „tlakové natriuréze“. Při zvýšení systémového tlaku tedy aktivace tohoto mechanismu tlakové natriurézy navodí dostatečné vylučování sodíku a vody, což má za následek snížení systémového tlaku. Porucha exkretční funkce ledvin má za následek chronické zvýšení intraarteriálního tlaku.

Systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAS) má značný vliv na vzájemný vztah mezi TK a natriurézou v ledvinách jak ve zdraví, tak v nemoci. Při experimentálním podání angiotenzinu II dochází k posunu křivky tlak-natriuréza doprava, což nasvědčuje tomu, že při aktivaci RAS je k vyloučení ekvivalentního množství natria zapotřebí vyššího tlaku krve. Naopak podávání inhibitorů ACE nebo blokátorů receptorů pro angiotenzin posouvá křivku doleva – k natriuréze dochází i při nižších hodnotách TK. RAS je aktivován při nízkých hladinách příjmu soli, což stimuluje renální reabsorpci sodíku a zachování volemie n a krevního tlaku. Naopak při vysokém příjmu sodíku je systém suprimován, což usnadňuje natriurézu. Komplexní souhra RAS, ADH (antidiuretickým hormonem) a ANP (atriálním natriuretickým faktorem) je znázorněna na obrázku 1.

## Patofyziologie renoparenchymatózní hypertenze

K rozvoji renoparenchymatózní hypertenze přispívají dva základní mechanismy: aktivace vasopresorických systémů ledvin a expanze cirkulujícího objemu (volumová složka).

V průběhu chronického onemocnění ledvin dochází k redukci funkčních nefronů s následným poklesem GFR. To vede k kompenzační aktivaci systému RAAS, což má za následek konstrikci eferentní arterioly se současnou vazodilatací aferentní arterioly. To vede ke glomerulární hypertenzi a hyperfiltraci. Aktivace RAAS dále způsobuje zvýšení krevního tlaku, intrarenální a systémové účinky aktivace RAAS vedou k dalšímu poškození glomerulů s následnou glomerulární sklerózou. Glomeruloskleróza způsobuje proteinurii, která následně iniciuje procesy interstiální fibrózy.

V případě renoparenchymatózního poškození dochází také k trvalé aktivaci sympatiku a zvýšenému uvolňování endotelinu s odpovídajícím účinkem zvyšujícím krevní tlak.

Kromě aktivace těchto vazopresorických systémů se na zvýšení krevního tlaku podílí také endoteliální dysfunkce s narušením vazodilatačního systému NO a snížením vazodilatačních prostaglandinů.

Další mechanismus zvyšování krevního tlaku u renoparenchymatózních onemocnění je způsoben retencí sodíku a vody s následným rozvojem hypertenze z objemového přetížení.

U akutního glomerulárního onemocnění (např. akutní postinfekční glomerulonefritida) tento mechanismus převažuje, naproti tomu u cévních onemocnění jako vaskulitida nebo sklerodermie je hypertenze primárně způsobena stimulací systému RAAS vyvolanou ischemií; ta může vést k závažné dekompenzaci hypertenze, např. při tzv. sklerodermické renální krizi.

Jako další patofyziologický mechanismus renoparenchymatózní hypertenze se předpokládá deficit medulárních vazodilatačních substancí (3–5).

U onemocnění ledvin v terminálním stadiu s potřebou náhrady funkce ledvin je hypertenze podmíněna také volumovou složkou. Nicméně i v této fázi dysfunkční ledviny stále stimulují sympatický nervový systém a produkují renin, takže v některých případech umožňuje trvalé snížení krevního tlaku pouze nefrektomie.

U pacientů s renoparenchymatózní hypertenzí se nadměrně často vyskytuje syndrom obstrukční spánkové apnoe, přičemž souvislost tohoto jevu není uspokojivě vysvětlena.

V posledních několika letech se objevily nové poznatky o patofyziologii renoparenchymatózní hypertenze (endotelin, dráhy oxidu dusnatého (NO) a argininu). V plazmě a v moči se například nacházejí metylované deriváty L-argininu, které mají schopnost inhibitoru NO syntázy, včetně NG-N-dimethylargininu a N-monomethyl-L-argininu. U pacientů s chronickou uremií dochází ke snížení eliminace těchto

sloučenin a jejich cirkulující koncentrace se mohou zvýšit natolik, že vedou k inhibici produkce NO. Akumulace endogenních inhibitorů syntetázy NO tak může přispívat k hypertenzi při pokročilém selhání ledvin. K vazokonstrikci a zhoršení hypertenze může přispět i endotelová dysfunkce (6).

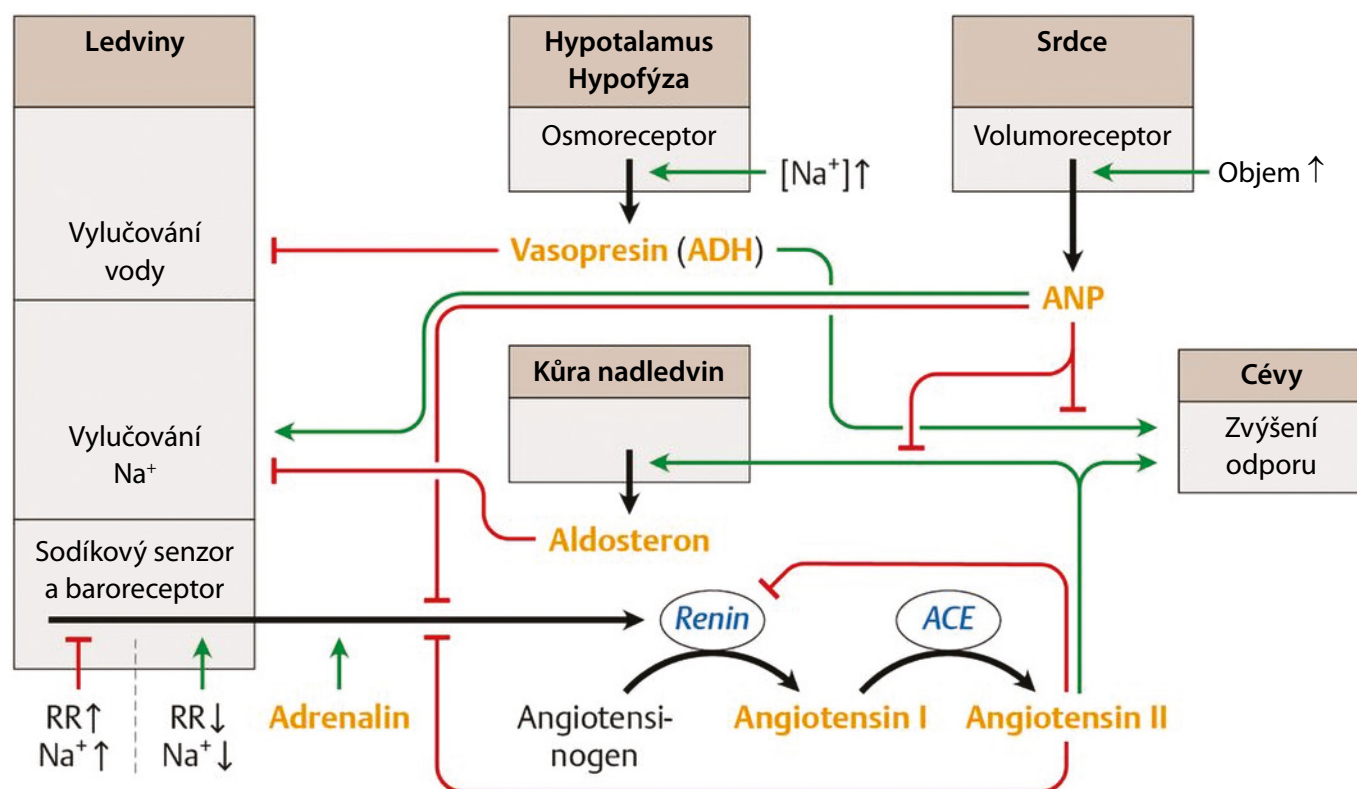
K progresi renoparenchymatózní hypertenze přispívají i další endokrinní a metabolické poruchy, včetně zvýšeného ukládání produktů pozdní glykosylace (AGEs) a také poruchy kalciofosfátového metabolismu – CKD MBD, tj. minerálová a kostní choroba doprovázející chronické onemocnění ledvin (7).

Zrychlený rozvoj aterosklerózy, kalcifikace cévní stěny, ale i ztluštění intimy způsobené hypertenzí vedou ke zvýšené tuhosti stěn velkých tepen, což má za důsledek další komplikace, mj. rozvoj srdečního selhání.

Rychlost pulzové vlny (pulse wave velocity – PWV), která je markerem tuhosti tepen, je u této populace s chronickým onemocněním ledvin silným nezávislým prediktorem úmrtnosti (8).

V této souvislosti je třeba zmínit recentní pokroky v pochopení patofyziologie diabetického onemocnění ledvin – jedné nejčastějších příčin renoparenchymatózní hypertenze. Dosud bylo diabetické onemocnění ledvin (DKD) pojmáno jako stav, kdy dochází k lineární progresi od normo- přes mikro- k makroalbuminurii, přičemž tento poslední krok předchází úbytek glomerulární filtrace (GFR). V současné době však přibývá důkazů, které naznačují, že mnoho pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu může progredovat do stadia renální insuficience i bez progresu albuminurie, a to i při nefroprotektivní léčbě. Tento průběh diabetického onemocnění se v současnosti označuje jako non-albuminurická varianta diabetického onemocnění ledvin (NADKD). Pozorován je nejčastěji u pacientů s manifestací DM 2. typu ve vyšším věku, léčených inhibitory

**Obr. 1.** Regulace krevního tlaku souhrou RAS, ADH a ANP. Zdroj: upraveno podle (5, 17)



RAS, je spojen s makrovaskulárními komplikacemi DM. Ačkoli recentní studie významně přispěly k pochopení významu poklesu renálních funkcí u normoalbuminurické DKD, mechanistických studií je stále málo. Je známo, že rezistence intrarenálních tepen, odhadovaná pomocí indexu rezistence renálního parenchymu, je zvýšená u většiny osob s diabetem 2. typu a zhoršenou funkcí ledvin v podobném rozsahu bez ohledu na tíži albuminurie. Je tedy možné, že zvýšená intrarenální cévní rezistence přispívá k poklesu GFR u všech osob s DKD a že se k ní následně přidávají další vlivy, které způsobují další urychlení poklesu eGFR při zvýšené albuminurii (9, 10, 11).

## Vyšetřovací metody

Primární diagnostika zahrnuje základní biochemické a hematologické vyšetření krve (krevní obraz, iontogram vč. Ca, P, vyšetření renální funkce, glykemie, lipidogram), zhodnocení albuminurie/proteinurie, vyšetření močového sedimentu, stanovení glomerulární filtrace (GFR) a sonografické vyšetření ledvin. Zobrazovací vyšetření ledvin je významné například k detekci některých renálních onemocnění, která se zatím neprojeví ani poklesem GFR, ani abnormálním močovým nálezem (například iničiální stadium polycystické choroby ledvin).

Výběrově pak může být indikováno vyšetření imunologických parametrů, případně renální biopsie.

V další stati se nebudeme zabývat stanovováním GFR, ale jen dalšími parametry renálních funkcí.

Protože zastoupení sekundární hypertenze je celkově méně než 10 %, je podrobnější vyšetřování prováděno především u pacientů s vyšší pravděpodobností této formy hypertenze:

- věk pod 30 let
- rezistentní hypertenze
- anamnestické nebo klinické známky svědčící pro možnost sekundární hypertenze
  - recidivující hypertenzní emergence/urgence s poklesem tělesné hmotnosti, flush
  - obezita a denní únavnost
  - cushingoidní vzhled
  - nehmátné pulzace na akcích DKK
  - rozdíl naměřených hodnot TK na obou pažích
  - hypokalemie a metabolická acidóza
  - abnormální nález v zobrazení ledvin, např. rozdílná velikost
  - abnormální močový nález

K posouzení proteinurie se dnes obvykle stanovuje poměr albumin/kreatinin nebo protein/kreatinin v libovolném vzorku moči (spot urine). K přesnější kvantifikaci je stále často prováděn sběr odpadů bílkovin ve 24hodinovém sběru moči. Diferenciace bílkovin v moči může být přispět k rozlišení poškození nefronu:

- selektivní glomerulární proteinurie
  - albuminurie
- neselektivní glomerulární proteinurie
  - smíšená proteinurie s detekcí všech sérových proteinů včetně imunoglobulinů
- tubulární proteinurie
  - $\alpha$ 1-mikroglobulin

Přetrvávající proteinurie by měla být vždy představovat indikaci k dovyšetření (imunologické odběry, z indikace nefrologa pak renální biopsie). V této souvislosti je také důležité rozlišovat mezi nefrotickým a nefritickým syndromem, přičemž v každém případě musí být splněna všechna požadovaná kritéria:

- nefrotický syndrom
  - proteinurie > 3,5 g/24 hodin
  - hypoalbuminemie
  - dysproteinemie
  - edém
  - hypercholesterolemie
- nefritický syndrom
  - erytrocyturie
  - válce v sedimentu
  - granulované válce
  - erytrocytární válce
  - smíšené válce
  - hypertenze

Zvláštní pozornost zasluhuje záchyt erytrocyturie a válců v močovém sedimentu. Detekce dysmorfních erytrocytů svědčí pro jejich glomerulární nebo tubulární původ. Pokud podíl dysmorfních erytrocytů přesáhne 40 % všech erytrocytů v moči, je to známkou onemocnění glomerulů nebo tubulů. Záchyt erytrocytárních válců je dokonce často známkou většinou rychle progredující glomerulonefritidy (RPGN) a měl by být důvodem k rychlému zásahu, protože jinak hrozí ztráta funkce ledvin – někdy i během několika dnů. Podezření na systémové onemocnění může podpořit i přítomnost celkových příznaků (např. hemoptýza, anémie, nevysvětlitelná únava).

Důležitou roli hraje močový sediment při odhalování rychle progredujících onemocnění ledvin.

Syntézou anamnézy, proteinurie a močového sedimentu a posouzením zobrazovacího vyšetření je většinou možné stanovit alespoň pravděpodobnou renální diagnózu, definitivní nález pak přinese renální biopsie.

## Cílové hodnoty TK u chronického onemocnění ledvin

Cílové hodnoty krevního tlaku obecně (a zejména u renální insuficience) byly v posledních letech vícekrát diskutovány a upravovány, někdy s rozpory v různých doporučeních odborných společností. Pokud jde o progresi selhání ledvin, pozitivní vliv nižších (< 130/80 mmHg) oproti méně nízkým (< 140/90 mmHg) cílovým hodnotám byl prokázán pouze u proteinurického onemocnění ledvin. Podle nejnovějších údajů se však zdá, že nižší cílová hodnota má pozitivní vliv na kardiovaskulární ukazatele nezávisle na proteinurii. U jednotlivých onemocnění ledvin (např. polycystická choroba ledvin, IgA nefropatie) by mohly být užitečné i přísnější cílové hodnoty (< 125/75 mmHg) – zde se však jedná data z malých studií bez tvrdých endpointů. Naopak zejména u renální insuficience na cévním podkladě je třeba se vyvarovat příliš nízkých hodnot krevního tlaku – důvodem je omezená autoregulační schopnost ledvin a riziko akutního poškození ledvin. Cílové hodnoty by tedy měly být individualizovány; u proteinurických onemocnění ledvin by měly být cílem nižší hodnoty.

## Principy terapie renoparenchymatózní hypertenze

Nefarmakologické intervence pomáhají snížit denní dávku anti-hypertenziv a oddálit přechod z prehypertenze do stadia hypertenze (12, 18–19). Tato opatření zahrnují úpravy životního stylu (dieta, cvičení, eliminace stresu a minimalizace konzumace alkoholu). Vhodný dietní systém představuje např. DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) nebo tradiční středomořská dieta. Principem je zvýšená konzumace ovoce, zeleniny, obilovin, mléčných výrobků a potravin bohatých na draslík a hořčík. Největší roli při snižování krevního tlaku má omezení příjmu Na<sup>+</sup>. Samotná dieta DASH má srovnatelný účinek jako farmakoterapie jedním antihypertenzivem. Po úpravě stravy je cvičení a snížení hmotnosti druhou hlavní intervencí při léčbě hypertenze. Ke snížení zvýšeného krevního tlaku přispívá také vyhýbání se stresujícímu životnímu stylu, depresi a úzkosti, příznivý efekt má omezení alkoholu. Úprava životního stylu je však dynamický proces a vyžaduje trvalé dodržování.

Specifická terapie glomerulárních nebo tubulárních onemocnění ledvin by se měla řídit doporučeními národních nebo mezinárodních odborných společností (12, 18–19); podrobný popis by přesáhl rozsah tohoto sdělení. Další opatření jsou obecně platná:

Kromě kontroly krevního tlaku je nutné též omezení soli (max. 2,4 g sodíku denně<sup>1</sup>). Důsledná kontrola krevního tlaku může také snížit proteinurii. Ze studií na pacientech s diabetem je známo, že kumulativní výskyt konečného stadia selhání ledvin během tří let závisí také na rozsahu proteinurie. Kromě pravidelné kontroly krevního tlaku je proto třeba sledovat také proteinurii a funkci ledvin.

Omezení bílkovin na přibližně 0,8 g/kg tělesné hmotnosti při pokročilejší CKD je také doporučováno většinou odborných společností, rovněž je doporučena normalizace hmotnosti.

Blokátory RAAS jsou vhodné jako základ farmakoterapie renoparenchymatózní hypertenze, zejména u diabetiků a všech pacientů s proteinurií nad 0,5 g/d. Inhibitory ACE a blokátory angiotenzinových receptorů (ARB) jsou považovány za rovnocenné. Jejich kombinace se však nedoporučuje z důvodu zvýšeného výskytu renálních a kardiovaskulárních komplikací.

Po zahájení léčby blokátory RAAS je třeba monitorovat kalemii a kontrolovat renální funkce. Zvýšení kreatininemie o více než 30 % výchozí hodnoty by mělo vést k úvaze o možné vaskulárně-ischemické složce poškození ledvin a v případě event. jasných terapeutických konsekvencí (např. angioplastika) by mělo být provedeno další vyšetření s cílem odhalit např. stenózu renálních tepen. Ani při vzestupu

kreatininemie nad 30 % výchozích hodnot by se však inhibitory RAAS neměly vysazovat pro jejich kardiovaskulární benefity (13).

U renoparenchymatózní hypertenze je často nutná kombinovaná léčba několika antihypertenzivy. Thiazidová diuretika lze doporučit jako kombinaci s blokátorem RAAS, protože zvyšují účinek blokátoru RAAS u renální hypertenze a působí proti objemové složce hypertenze prostřednictvím navození natriurie. Diuretika jsou nezbytná zejména v případě otoků. Účinnou strategií u rezistentní hypertenze nebo refrakterních otoků může být sekvenční blokáda nefronu, tj. kombinace diuretik působících na různých segmentech nefronu.

Blokátory kalciových kanálů jsou vhodnými kombinačními partnery blokátorů RAAS. Často se však po nich vyskytují otoky, které mohou komplikovat posouzení případné hyperhydratace a následně objemové hypertenze.

Jako další součást antihypertenzní strategie může být užitečná inhibice aktivovaného sympatického nervového systému beta-blokátory nebo centrálně působícími sympatomimetiky (např. moxonidin).

Antagonisté aldosteronu jsou obecně účinnými antihypertenzivy u renoparenchymatózní hypertenze. Jejich použití je však omezeno nezanedbatelným rizikem hyperkalemie. Z diuretik by měla být před hydrochlorothiazidem upřednostněna diuretika s dlouhou dobou účinku, jako je chlorthalidon nebo indapamid. Pokud se GFR sníží na méně než 30 ml/min, účinek thiazidových diuretik se snižuje, takže by měla být doplněna nebo nahrazena kličkovým diuretikem. V případě výrazných otoků je někdy nutné nasadit kličková diuretika ještě před dosažením této hodnoty GFR.

Je třeba se vyvarovat předávkování diuretiky, protože zvýšená natriurie způsobuje sekundární hyperaldosteronismus a hypovolemie způsobuje další aktivaci RAAS.

Při farmakoterapii je nutné věnovat pozornost také látkám zvyšujícím krevní tlak v komedikaci. To platí zejména pro nesteroidní antiflogistika, glukokortikoidy, kontraceptiva, inhibitory kalcineurinu a erytropoetin.

Zcela novou terapeutickou modalitou u chronického onemocnění ledvin jsou inhibitory sodíko-glukózoového transportéru 2 (SGLT2-i), které byly původně zavedeny jako léky pro léčbu DM 2. typu. V následujícím textu budou zmíněny i přesto, že nejde o léčiva určená k léčbě arteriální hypertenze, přestože vykazují efekt na pokles TK. Tato léčiva selektivně inhibují sodíko-glukózový kotransportér typu 2 (SGLT2) v proximálním tubulu ledvin a vedou ke zvýšenému vylučování glukózy. Mají také příznivé pleiotropní účinky na tělesnou hmotnost, arteriální hypertenzi a cévní rigiditu (arterial stiffness), stejně

<sup>1</sup>Zhruba polovina hypertenzní populace a čtvrtina normotenzní populace vykazuje citlivost TK na sůl. U těchto nemocných s tzv. salt-sensitive hypertension (SSH) bývá vystupňovaná aktivita sympatického nervového systému a dochází k retenci NaCl. Je také známo, že noradrenalin stimuluje ledvinový kotransportér sodíku a chloridu (NCC) v buněčných membránách ledvinových tubulů, takže se více sodíku transportuje z moči zpět do krve. Přesný mechanismus vlivu noradrenalinu na retenci sodíku v ledvinách však není jasný. Studie (16) zkoumající signální dráhy sympatického nervového systému řízené adrenalinem nebo noradrenalinem, které regulují aktivitu NCC, zatím neprokázaly konzistentní výsledky. Přestože přesné patomechanismy nebyly dosud objasněny, zdá se, že selektivní blokátory alfa1-receptorů jsou schopny specificky zabránit hypertenzi citlivé na sůl. Pokud by se tyto poznatky na zvířatech z recentní studie z roku 2020 potvrdily v klinických studiích, mělo by to velký praktický význam, protože tyto léky by mohly prolomit začarovaný kruh a vést k normalizaci TK u mnoha nemocných, u nichž běžná antihypertenziva nezabírají (pacienti s tzv. refrakterní hypertenzí). Doposud bylo možné těmto pacientům pouze doporučit, aby omezili příjem soli na minimum, což však není snadné, mimo jiné kvůli skryté soli v mnoha potravinách. Cílená léčba hypertenze citlivé na sůl by pomohla snížit hladinu krevního tlaku u mnoha dalších pacientů do cílového rozmezí a snížit výskyt sekundárních onemocnění (16).

jako i na albuminurii. Proto se kromě svých indikací v diabetologii na základě randomizovaných studií dostaly do popředí zájmu také jako substance pro léčbu kardiální a také renální insuficience (DAPA CKD, EMPA KIDNEY) (14, 15).

Výsledky studie DAPA CKD (14, 15) ukazují, že dapagliflozin má příznivý vliv na funkci ledvin u pacientů s CKD s DM nebo bez něj, kteří již užívají maximální tolerované dávky inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu/blokátoru angiotenzinových receptorů. Byly rovněž zaznamenány příznivé účinky na mortalitu jinou než KV a mortalitu ze všech příčin. Výsledky byly trvalé u pacientů se známým KV onemocněním nebo KV onemocněním na počátku léčby i bez nich.

Za zmínku rovněž stojí, že u dapagliflozinu došlo ke snížení sekundárního cílového ukazatele úmrtnosti ze všech příčin (4,7 % oproti 6,8 %, ARR = 2,1 %, RRR = 30,8 %, NNT = 48, p = 0,004).

Studie s renálními endpointy DAPA-CKD byla předčasně ukončena, protože již průběžná analýza prokázala statisticky významný benefit pro skupinu léčenou dapagliflozinem. Výsledky této studie (DAPA-CKD) a podobných studií dokazují jasný přínos v léčbě CKD. Studie CREDENCE prokázala podobný přínos u pacientů s CKD a DM 2. typu; DAPA-CKD nicméně rozšiřuje přínos i na pacienty bez DM

a s nižší GFR. Podobné výsledky byly zaznamenány i u pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, u kterých došlo ke snížení výskytu srdečního selhání pomocí těchto léků, a to nezávisle na stavu DM.

Velmi slibnou novou nefarmakologickou léčebnou metodou, která se zdá být velmi efektivní u pacientů s rezistentní hypertenzí, je renální denervace. Data týkající se kontroly krevního tlaku u rezistentní hypertenze z dlouhodobého hlediska stále chybí.

Ultimum refugium může představovat jednostranná nebo oboustranná nefrektomie (jednostranný výkon zpravidla při afunkci ledviny vlivem svrážění, oboustranný výkon při terminální renální insuficienci, většinou u pacientů léčených dialýzou, u nichž se nepodařilo docílit snížení TK jinými prostředky).

## Závěr

Renoparenchymatózní hypertenze představuje asi 5 % případů arteriální hypertenze a jde o častý doprovodný projev akutního i chronického onemocnění ledvin. Ke stanovení správné diagnózy je nutné kromě vyšetření renálních funkcí i vyšetření močového nálezu i zobrazovací vyšetření ledvin (nejčastěji ultrazvukové vyšetření).

## LITERATURA

- Haffner D, Khalil M. Hypertonie. *Pädiatrie*. 2019; 485-491. doi:10.1007/978-3-662-57295-5\_21.
- Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1; 96(7): 453-461. PMID: 29094913.
- Brooks B, Byers LW, Muirhead EE et al. Purification of class I medullipins from the venous effluent of isolated normal kidneys perfused under high pressure with saline. *Blood Press* 1994; 3: 407-417.
- Muirhead EE, Brooks B, Byers LW. Biologic differences between vasodilator prostaglandins and medullipin I. *Am J Med Sci* 1992; 303: 86-89.
- Mattson DL. Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2003; 284: 1, R13-R27.
- Kohan DE. Endothelin, hypertension and chronic kidney disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010; 19(2): 134-139. doi: 10.1097/MNH.0b013e328335f91f.
- Chen NX, Srinivasan S, O'Neill K, Nickolas TL, Wallace JM, Allen MR, Metzger CE, Creecy A, Avin KG, Moe SM. Effect of Advanced Glycation End-Products (AGE) Lowering Drug ALT-711 on Biochemical, Vascular, and Bone Parameters in a Rat Model of CKD-MBD. *J Bone Miner Res*. 2020 Mar; 35(3): 608-617. doi: 10.1002/jbmr.3925. Epub 2019 Dec 30. PMID: 31743501.
- Lioufas N, Hawley CM, Cameron JD, Toussaint ND. Chronic Kidney Disease and Pulse Wave Velocity: A Narrative Review. *Int J Hypertens*. 2019;2019:9189362. Published 2019 Feb 17. doi:10.1155/2019/9189362.
- Chen C, Wang C, Hu C et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front. Med.* 11, 310-318 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0542-7>
- Vistisen D, Andersen GS, Hulman A, Persson F, Rossing P, Jørgensen ME. Progressive decline in estimated glomerular filtration rate in patients with diabetes after moderate loss in kidney function—even without albuminuria. *Diabetes Care* 2019; 42: 1886-1894 pmid:31221677.
- Maksoud AAA, Sharara SM, Nanda A, Khouzam RN. The renal resistive index as a new complementary tool to predict microvascular diabetic complications in children and adolescents: A groundbreaking finding. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7: 422. doi: 10.21037/atm.2019.08.65.
- Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases, *Kidney International*, Volume 100, Issue 4, 2021, Pages 753-779, ISSN 0085-2538, <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>.
- Murphy T P, Cooper C J, Dworkin L D, Henrich W L, Rundback J H, Matsumoto A H, Jamerson K A, D'Agostino R B. (2005). The Cardiovascular Outcomes with Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL) study: Rationale and methods. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 16(10), 1295-1300. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000176301.69756.28>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; 383(15): 1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
- Dumann E, Menne J. SGLT2-Inhibitoren: Was gibt es Neues?. *Nephrologie* 16, 241-255 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11560-021-00511-4>.
- Puleo F, Kim K, Frame AA, Walsh KR, Ferdaus MZ, Moreira JD, Comsti E, Faudoa E, Nist KM, Abkin E, Wainford RD. Sympathetic Regulation of the NCC (Sodium Chloride Cotransporter) in Dahl Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension*. 2020 Nov;76(5):1461-1469. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15928. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32981364; PMCID: PMC7727920.
- Püschel et al. *Taschenlehrbuch Biochemie*, Thieme, 2019.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: 1269-1324.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-3104.

# Oboustranné vícečetné pneumatokély jako vzácná pozdní komplikace pneumonie covid-19

Samuel Genzor<sup>1</sup>, Jan Mizera<sup>1</sup>, Milan Sova<sup>1,2</sup>, Shayan Nadjarpour<sup>3</sup>, Petr Jakubec<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN a LF MU Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Univerzity Palackého Olomouc

Pneumatokéla je dutinová plicní léze, která může vzniknout jako vzácná komplikace pneumonie. Častěji se vyskytuje u pacientů po mechanické ventilaci. Po pneumonii covid-19 jsou popisovány zatím pouze jednotlivé kazuistiky. Prezentujeme případ muže bez zásadních komorbidit, u kterého v post-akutní fázi středně těžkého průběhu covidu-19 vznikly oboustranné vícečetné pneumatokély. Komplexním vyšetřením byly vyloučeny jiné potenciálně závažné příčiny tohoto stavu. Během sledování bez jakékoliv terapie dochází k postupné spontánní resorpci nálezu oboustranně. Klinicky je pacient nadále ve velmi dobrém stavu.

**Klíčová slova:** pneumatokéle, covid-19, pneumonie, komplikace.

## Bilateral multiple pneumatocele as a rare late complication of COVID-19 pneumonia

Pneumatocele is a cavity, which may develop rarely as a complication of pneumonia. It is more common in patients requiring ventilation support. After COVID-19 pneumonia, there are only several case reports described. Our case report is about a male patient without any serious commorbidities. The patient had bilateral multiple pneumatocele which have formed in postacute phase of moderate course of COVID-19. Other possible causes have been excluded by a complex examination. During the follow-up there was a clear gradual spontaneous resorption of the finding. The patient is still in very good clinical condition.

**Key words:** pneumatocele, COVID-19, pneumonia, complication.

## Úvod

Pneumatokéla je dutinová, vzduchem vyplněná plicní léze (1). Její výskyt je vzácný s neznámou prevalencí. Etiopatogenetické příčiny lze rozdělit na infekční a neinfekční. Pneumatokély (post)infekčního původu jsou většinou komplikace pneumonií. Byly popsány při infekcích *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* a jiných (1).

Častěji jsou popisovány u novorozenců, kde je nejčastějším etiologickým agens zlatý stafylokok (2). Mezi neinfekční příčiny vzniku pneumatokél patří trauma (včetně iatrogenního), následek mechanické ventilace (invazivní/neinvazivní), či inhalace toxických výparů a horkých plynů (1).

V případech nekomplikované pneumatokély dochází často ke spontánní regresii a není nutná žádná specifická terapie (1).

## Prezentace případu

Náš pacient byl muž ve věku 59 let, dosud léčen pouze s arteriální hypertenzí, nekuřák, normostenik. Od poloviny října 2020 udával nechutenství, horečky a anosmii. Negoval jakékoliv respirační potíže. Z tohoto důvodu byl praktickým lékařem dne 21. 10. 2020 odeslán k ambulantnímu vyšetření PCR SARS-CoV-2, které prokázalo pozitivitu. Jeho stav zatím umožňoval domácí léčbu. Postupně však docházelo k dalšímu zhoršování stavu a dne 29. 10. 2020 se dostavil na infekční ambulanci oddělení urgentního příjmu. V laboratorních odběrech byla výrazná elevace C-reaktivního proteinu (CRP) – 228,3 mg/l, na skiagramu hrudníku (Obr. 1) byla popsána bilaterální plicní infiltrace s periferní predomancí, další nálezy byly bez pozoruhodností. Byl přijat k hospitalizaci k i. v. antibiotické terapii (cefuroxim/axetine + klarythromycin). Podávány byly i glukokortikoidy (dexamethason 8 mg pro die). Během

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Samuel Genzor, Ph.D., samuel.genzor@gmail.com

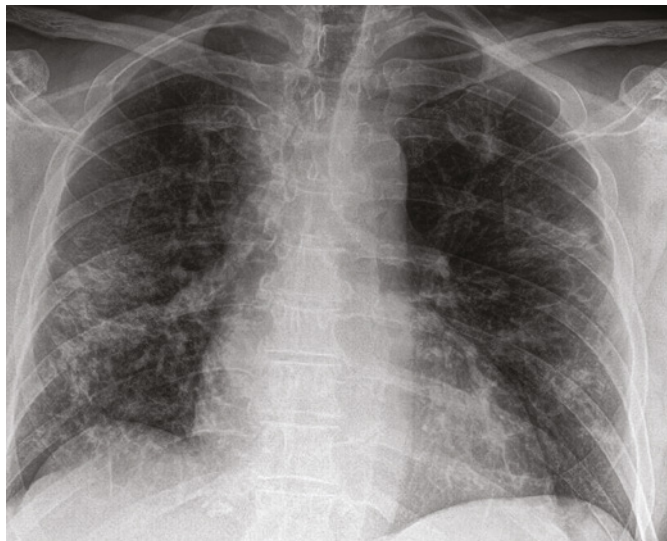
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 485–488

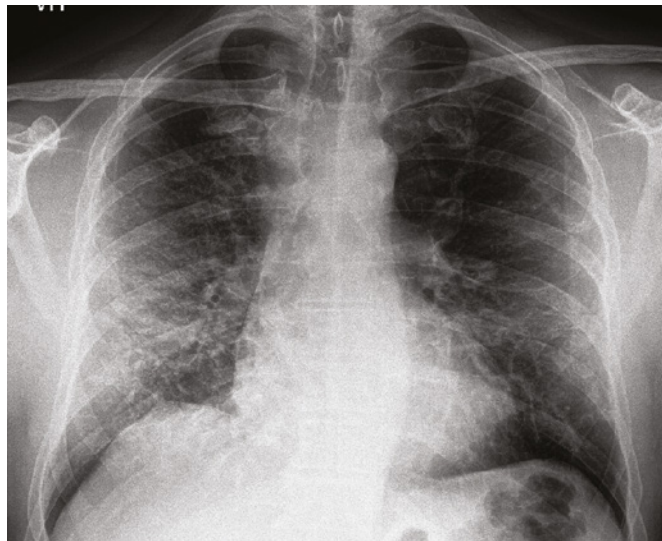
Článek přijat redakcí: 12. 10. 2021

Článek přijat po recenzích: 18. 11. 2021

**Obr. 1.** Skiagram hrudníku při příjmu, 29. 10. 2020 – bilaterální infiltráty s periferní predomancí

hospitalizace nebyla nutná oxygenoterapie, postupně docházelo ke zlepšování klinického stavu, poklesu CRP (51,4...20,3...13,7 mg/l) i mírné parciální regresi plicních infiltrátů (Obr. 2). Na základě komplexních mikrobiologických odběrů nebyla prokázána spoluúčast jiného bakteriálního či virového agens (vyloučovány *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Bordetella*, RS virus, influenza A i B; negativní byly rovněž kultivace ze sputa). Dne 6. 11. 2020 byl dimitován v kardiopulmonálně kompenzovaném stavu do domácí péče.

Dne 23. 11. 2020 se dostavil na kontrolu do post-covidové ambulance Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc. Nereferoval jakékoliv subjektivní potíže. Na skiagramu hrudníku byly ale překvapivě nově přítomny heterogenní stíny vpravo ve středním a dolním poli. Na levé plíci byla dále zřetelná progresse heterogenních stínů ve středním poli, které byly až ložiskového charakteru (Obr. 3). Laboratorní nález byl bez pozoruhodností, CRP 8,2 mg/l. K objasnění nálezu jsme doplnili počítačovou tomografii s vysokým rozlišením (high-resolution computed tomography – HRCT). Ta prokázala přítomnost vícečetných solidních i dutinových ložisek s maximem v obou dolních lalocích plic. Část lézí měla širší stěnu, některá i tekutinový obsah (Obr. 4 a, b, c). V diferenciální diagnostice v tuto chvíli připadal v úvahu mykotický či specifický proces, septické emboly, eventuálně granulomatóza s polyangiitidou. Vyšetření na panel autoprotilátek neprokázalo podezření na vaskulitidu či jiné systémové autoimunitní onemocnění (negativní ANA, ANCA, RD, anti-ss-DNA, anti-ds-DNA). Normální bylo taktéž vyšetření hladin základních tříd imunoglobulinů a parametrů buněčné imunity. Doplnili jsme ORL vyšetření (normální nález), doplněna byla i biopsie nosní sliznice, kde byl popsán histologicky pouze papilom s lehkou dysplazií. Dne 4. 12. 2020 bylo doplněno bronchoskopické vyšetření v lokální anestezii: endoskopicky bez patologie v dosahu bronchoskopu. Bronchoaleveolární laváž prokázala pouze hraničně zvýšené zastoupení lymfocytů (10 %) a neutrofilů (6 %); imunoregulační index (CD4/CD8) byl snížen – 0,54. Komplexní mikrobiologické vyšetření (včetně průkazu pneumocysty, cytomegaloviru, Epstein-Barrové viru, Herpes simplex viru, kultivace na Kochův bacil a mykologické kultivace) bylo kompletně negativní.

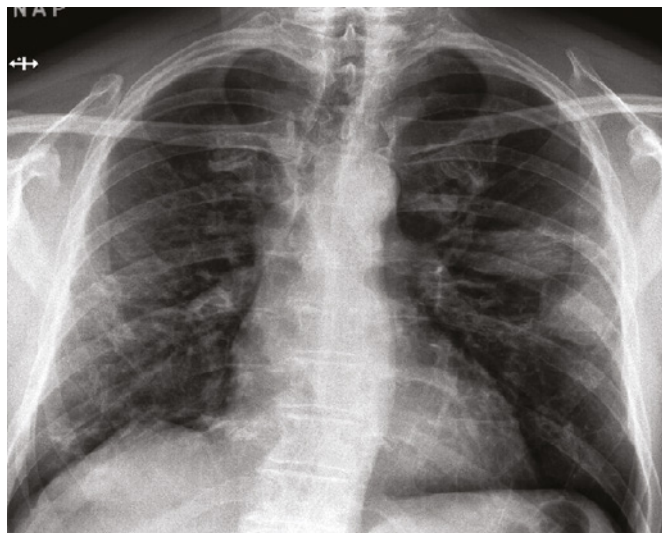
**Obr. 2.** Skiagram hrudníku před propuštěním 6. 11. 2020 – mírná parciální regrese infiltrátů, patrná zejména vlevo bazálně

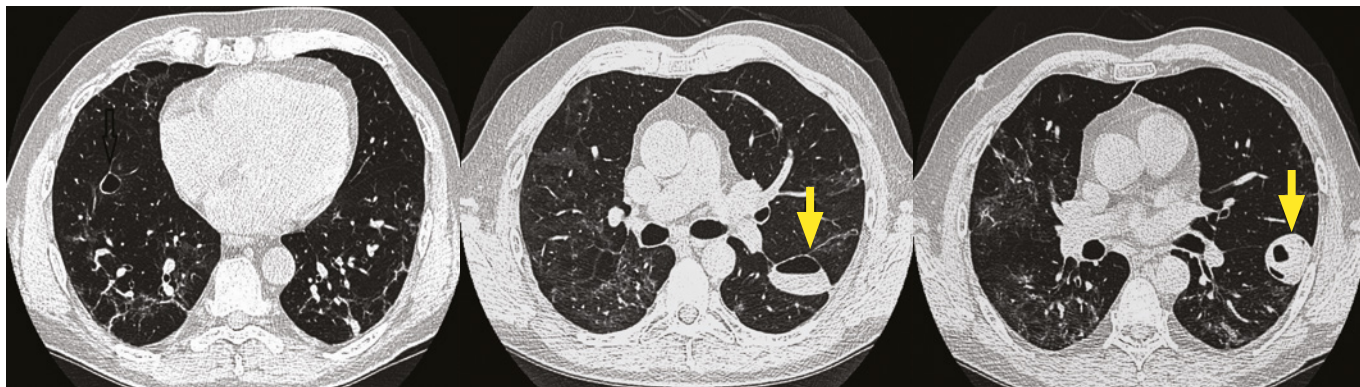
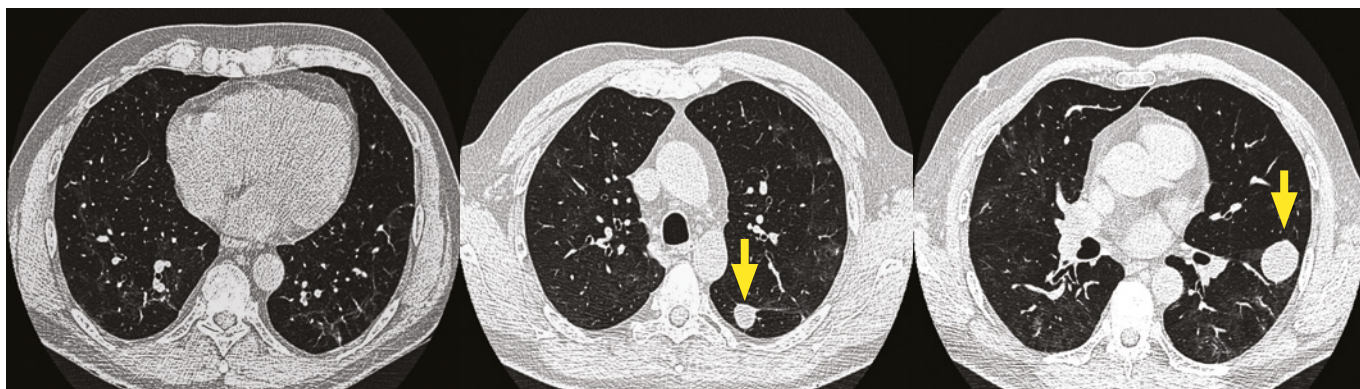
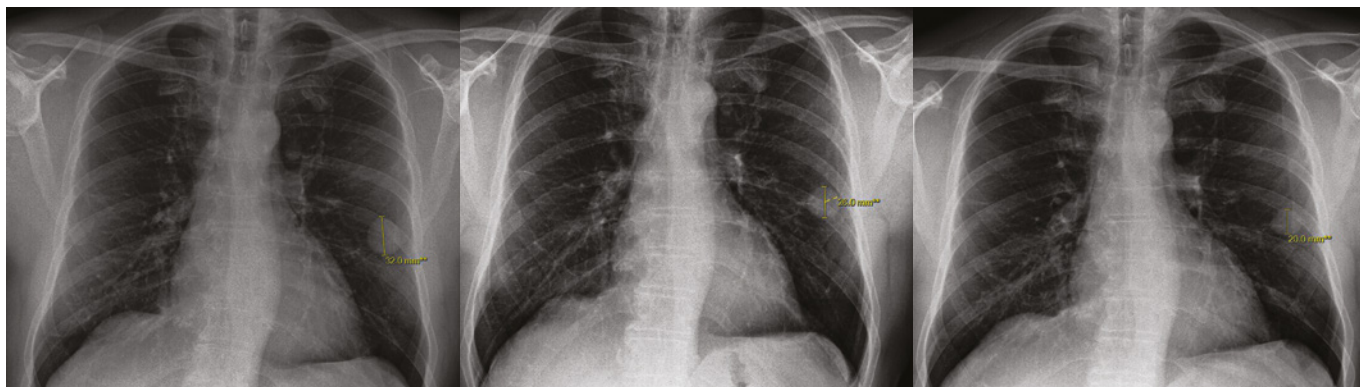
Vzhledem k chybění klinických potíží byla domluvena strategie observace. Dne 27. 1. 2021 jsme doplnili kontrolní HRCT plic, kde byla patrna spontánní parciální regrese solidních i dutinových ložisek v obou plicích – ložisek ubylo a přítomná ložiska byla již bez kavitací (Obr. 5A, B, C).

Sledování pacienta dále pokračovalo v režimu kontrolních skiagramů hrudníku a preventivních laboratorních odběrů k vyloučení demaskování jiného onemocnění. V dalším sledování byla nadále patrna postupná spontánní regrese nálezu oboustranně (obrázek 6A, B, C). Klinický stav pacienta je nadále příznivý a zůstává v našem sledování.

## Diskuze

Přesná příčina vzniku (post)infekčních pneumatokél není dosud známa. Většina autorů uvádí teorii o endobronchiálním chlopním mechanismu spojeném s hromaděním vzduchu v plicích (tzv. air trapping). U některých pacientů dochází ke vzniku distálně lokalizovaných vzduchových cyst (3). Další teorie pracuje s myšlenkou, že

**Obr. 3.** Skiagram hrudníku 23. 11. 2020 – nově heterogenní stíny vpravo ve středním a dolním poli, vlevo navíc progresse heterogenních stínů ve středním poli, některé s naznačeným fenoménem hladiny

**Obr. 4A, B, C.** HRCT plic 26. 11. 2020 – oboustranně patrné dutinové částečně vyplněné léze**Obr. 5A, B, C.** HRCT plic 27. 1. 2021 – parciální regrese dutinových lézí oboustranně, dutinová léze v pravém dolním laloku již není přítomna**Obr. 6A, B, C.** Další postupná regrese dutinových lézí, měření nejlépe viditelné léze v levém dolním laloku

zánět a nekrotické změny v dýchacích cestách vedou k fokálnímu nahromadění vzduchu v plicním intersticiu, z kterého se vzduch dostává až do subpleurálního prostoru. Právě zde se pneumatokély vyskytují nejčastěji (4). Tyto léze mohou vznikat časně v akutním stádiu onemocnění, ale i s odstupem několika týdnů (5), což byl také případ našeho pacienta. V případě použití umělé plicní ventilace jsou tyto změny častější, ale i tak poměrně raritní (1). U pacientů s pneumonií covid-19 je jejich výskyt také poměrně vzácný, největší publikovaný soubor obsahuje pouze 12 osob, přičemž u všech byla použita invazivní mechanická ventilace (6). Postižení plic vyvolané nadměrným dechovým úsilím je označováno jako pacient self-inflicted lung injury, zkracováno jako P-SILI (7). Náš případ je zajímavý také tím, že náš pacient byl po celou dobu ventilačně sufficientní, bez subjektivní

dušnosti, kašle či nutnosti oxygenoterapie. O postižení typu P-SILI se tedy u něj určitě nejednalo.

V literatuře jsou většinou popsány jednostranné léze, oboustranné pneumatokély jsou méně časté a častěji bývají spojeny s komplikacemi (8). Možné komplikace představují zejména superinfekce (9, 10) či rozvoj pneumothoraxu (11). V méně jasných případech je pak nutné diferenciální diagnózu rozšířit o mycetomy, tuberkulomy a autoimunitní onemocnění (zejména granulomatóza s polyangiitidou). Pokud není dostupná předchozí obrazová dokumentace, tak i vyloučení nádorového onemocnění. Pokud jsou možné závažnější příčiny vyloučeny, a nedochází ke vzniku komplikací, lze pacienta pouze pozorovat. U většiny pacientů je předpoklad spontánní resorpce (1). Tento případ ilustrovala i naše kazuistika.

## Závěr

Pneumonie covid-19 může být vzácně komplikována vznikem pneumatokély. Její diagnóza by měla být vždy až po vyloučení jiných

potenciálně závažných příčin dutinových lézí. U většiny pacientů dochází ke spontánní úpravě nálezu bez nutnosti jakékoliv terapie.

## LITERATURA

- Jamil A, Kasi A. Pneumatocele. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020. PMID: 32310606.
- Rocha G. Pulmonary pneumatoceles in neonates. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55: 2532–2541. <https://doi.org/10.1002/ppul.24969>
- Hamad AM, El-Saka HA. Post COVID-19 large pneumatocele: clinical and pathological perspectives. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021;33(2):322–324. doi:10.1093/icvts/ivab072
- Hamad AM, Elmehrouk AF, Abdulatty OA. Alveolar air leakage in COVID-19 patients: pneumomediastinum and/or pneumopericardium. *Heart Lung* 2020; 49: 881–2.
- Al-Saleh S, Grasmann H, Cox P. Necrotizing pneumonia complicated by early and late pneumatoceles. *Can Respir J*. 2008 Apr;15(3): 129–32. doi: 10.1155/2008/136708. PMID: 18437254; PMCID: PMC2677935.
- Zoumot Z, Bonilla MF, Wahla AS, Shafiq I, Uzbek M, et al. Pulmonary cavitation: an under-recognized late complication of severe COVID-19 lung disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021; 21(1): 24. doi: 10.1186/s12890-020-01379-1.
- Battaglini D, Robba C, Ball L et al. Noninvasive respiratory support and patient self-inflicted lung injury in COVID-19: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2021 Sep; 127(3): 353–364. doi: 10.1016/j.bja.2021.05.024.
- Alhakeem A, Khan MM, Al Soub H et al. Case Report: COVID-19-Associated Bilateral Spontaneous Pneumothorax-A Literature Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Sep; 103(3): 1162–1165.
- Kim SH, Chung YT, Lee KD, Seon KY, Lee JH, Lee SH et al. Infected pneumatocele following anaerobic pneumonia in adult. *Korean J Intern Med* 2005; 20: 343–345.
- Kunyoshi V, Cataneo DC, Cataneo AJ. Complicated pneumonias with empyema and/or pneumatocele in children. *Pediatr Surg Int*. 2006 Feb; 22(2): 186–190. doi: 10.1007/s00383-005-1620-5. Epub 2005 Dec 16. PMID: 16362309.
- González-Pacheco H, Gopar-Nieto R, Jiménez-Rodríguez GM et al. Bilateral spontaneous pneumothorax in SARS-CoV-2 infection: A very rare, life-threatening complication. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan; 39: 258.e1–258.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.018.

# KNIŽNÍ NOVINKA



## Kardiologie – Eine Medizin- und Kulturgeschichte

Martin Riedel

Kniha je příběh o lidech a událostech, kterým vděčíme za dnešní poznatky o funkci srdce a krevního oběhu a za dnešní možnosti choroby srdce účinně léčit. Popisuje dva a půl tisíce let vývoje a snaží se zařadit specifický vývoj kardiologie do rámce vývoje přírodních věd všeobecně i do rámce dané doby, společnosti a světových názorů. Sleduje vývoj našich znalostí o hlavních nemocech srdce, včetně aterosklerózy věnčitých tepen, hypertenze, revmatické choroby srdce, infekční endokarditidy, poruch srdečního rytmu, srdečního selhání, žilní tromboembolie, chorob plicního oběhu a vrozených srdečních vad. Popisuje též vývoj vyšetřovacích metod, resuscitačních technik, kardiologie a objevy léků. Ukazuje, jak vývoj technologie katalyzoval rozvoj kardiologické diagnostiky i léčby. Nevyhýbá se ani vlivu společenských a hospodářských sil na profesionalizaci kardiologie v posledních desetiletích.

Text je systematicky a přehledně organizován. Každá kapitola je ukončena chronologickým přehledem klíčových událostí. Přínosem je i abecední seznam kardiologických eponym s jejich historickým pozadím. Kapitola o kulturních dějinách srdce připomene osvěžujícím způsobem odborníkovi, že pro většinu jeho pacientů neslouží srdce pouze k pohonu krve. Rozsáhlý rejstřík umožňuje rychlé a přesné informování. Více než 4000 literárních citací umožňuje čtenáři prohloubit si pozadí historického vývoje. 790 ilustrací s podrobnými legendami je pečlivě vybráno k názornému doplnění textu. Obrázky ze všech dob a všech částí světa živě dokumentují náš měnící se náhled na to, co srdce je a co představuje, nejen z čistě lékařského hlediska.

Autorovo nadšení pro každou popisovanou dobu i tematiku je nakažlivé. Autor nás vtahuje do příběhů mnoha osobností a čtivě demonstruje pozorovací a deduktivní síly řady raných i nedávných velkánů kardiologie. Text není jen věcně kritický; autor se nebojí ani interpretovat a hodnotit vývoj kardiologie a úmyslně tak provokuje čtenáře k zamyšlení.

Kniha přináší s velkou přesností obrovské množství detailních informací. Není to však učebnice, kronika či referenční příručka, ani beletristika. Je to brilantně napsaná, pečlivě rešeršovaná, zábavná a zároveň velmi poučná odborná kniha, dobře vyplňující mezeru v kardiologické literatuře. Stane se standardním dílem pro každého se zájmem o dějiny lékařství.

Knihu je možné objednat na [www.imhofverlag.de](http://www.imhofverlag.de)

# Jaká jsou specifika syndromu diabetické nohy a proč potřebujeme mezioborová doporučení pro jeho diagnostiku a léčbu?

**Alexandra Jirkovská<sup>1</sup>, Vladimíra Fejfarová<sup>1</sup>, Michal Dubský<sup>1</sup>, Veronika Wosková<sup>1</sup>, Jiří Jarkovský<sup>2,3</sup>, Klára Benešová<sup>2,3</sup>, Tomáš Pavlík<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Centrum diabetologie Institutu klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, Praha

<sup>3</sup>Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Péče o pacienty se syndromem diabetické nohy (SDN) vyžaduje mezioborovou spolupráci, a proto jsou na místě i mezioborová doporučení zaměřená na diagnostiku i léčbu a prevenci SDN. Tato doporučení potřebujeme také proto, že SDN má svá specifika, která ovlivňují jeho diagnostiku, terapii, ale i prognózu pacientů. Patří mezi ně např. odlišný průběh infekce a ICHDK u pacientů s diabetem, diagnostika neuropatické Charcotovy osteoartropatie i častá asociace s pokročilým onemocněním ledvin, které zhoršuje průběh SDN a zvyšuje jeho riziko. V neposlední řadě patří mezi specifika SDN problematika amputací s výrazně horší prognózou než u osob bez diabetu. Vytvoření interdisciplinárního týmu v podiatrických ambulancích, zajišťujícího komplexní péči o pacienty se SDN podle zásad uvedených v doporučeném postupu, je spojeno se zlepšením prognózy pacientů se SDN, zejména snížením amputací.

**Klíčová slova:** syndrom diabetické nohy, ICHDK, infekce, amputace, Charcotova osteoartropatie.

## What are the specifics of diabetic foot syndrome and why we need interdisciplinary recommendations for its diagnosis and treatment?

The care of patients with diabetic foot syndrome (DFS) requires interdisciplinary cooperation, and therefore interdisciplinary recommendations focused on the diagnosis and treatment and prevention of DFS are in place. We also need these recommendations because DFS has its own specifics that affect its diagnosis, therapy, but also the prognosis of patients. These include, for example, the different course of infection and PAD in patients with diabetes, the diagnosis of neuropathic Charcot osteoarthropathy, and the frequent association with end stage kidney disease, which worsens the course of SDN and increases its risk. Last but not least, the specifics of DFS include the issue of amputations with a significantly worse prognosis than in people without diabetes. The creation of an interdisciplinary team in foot clinics, providing comprehensive care for patients with DFS according to the recommended procedure, is associated with improved prognosis of patients with DFS, especially the reduction of amputations.

**Key words:** diabetic foot syndrome, PAD, infection, amputation, Charcot osteoarthropathy.

## Úvod

Cílem článku je v rámci rubriky „Dobrá rada“ odpovědět na danou otázku a poskytnout rychlou a praktickou radu. Na úvodní otázku „Proč potřebujeme mezioborová doporučení pro syndrom diabetické nohy (SDN)“ bychom mohli jednoduše odpovědět stručně: tato doporuče-

ní potřebujeme proto, že SDN má svá specifika, která ovlivňují jeho diagnostiku, terapii, ale i prognózu pacientů. V následujícím textu se pokusíme některá specifika SDN objasnit.

Hned úvodem je nutné zdůraznit, že péče o pacienty se SDN je typickým příkladem mezioborové spolupráce, a proto jsou na místě

i mezioborová doporučení. Studie po celém světě ukázaly, že vytvoření interdisciplinárního podiatrického týmu, zajišťujícího komplexní péči o pacienty se SDN podle zásad uvedených v doporučeném postupu, je spojeno se snížením amputací (1, 2), což je hlavním cílem doporučených postupů. Pokud není možné vytvořit hned od počátku komplexní podiatrický tým, doporučuje se zaměřit se na jeho sestavování „krok po kroku“, s postupným zapojením různých odborníků. Např. diabetolog v rámci předatestační přípravy získá praxi na podiatrické ambulanci, podobně i chirurg a protetik se mohou specializovat na podiatrii a získat praxi na podiatrické ambulanci, zdravotní sestra může absolvovat certifikovaný kurz pro všeobecné sestry v podiatrii. Tento tým pak může vytvořit podiatrickou ambulanci na základě pravidel uvedených v Doporučených postupech České diabetologické společnosti (3). Konziliární spolupráce je nutná také s dalšími odborníky – intervenčními radiology, angiology, infekcionisty, internisty, praktickými lékaři, dermatology, plastickými chirurgy, domácí péčí, psychology, sociálními pracovníky, fyzioterapeuty apod. Samozřejmě je nutné péči o pacienta se SDN koordinovat tak, aby jednotliví odborníci pracovali podle obdobných pravidel a aby nedocházelo k polypragmázii. Soustředění péče o pacienta se SDN do podiatrické ambulance umožňuje pacientovi lépe dodržovat léčebná opatření a končetinu nadměrně nezatěžovat. Vlastní diagnostika a hojení SDN je závislé na řadě faktorů na kvalitní podiatrické péči zejména v podiatrických ambulancích, ale i na péči interní (4) a na péči dalších lékařů, zejména praktických lékařů v první linii a ambulantních specialistů.

## Která jsou podle našich zkušeností hlavní specifika SDN?

SDN (Obr. 1) je definován jako infekce, ulcerace nebo destrukce tkáně nohy spojené s neuropatií a/nebo ICHDK u pacientů s diabetem (1).

A právě klinické i laboratorní charakteristiky hlavních patogenních faktorů, tj. infekce, ICHDK a neuropatie dolních končetin, mají u diabetiků svá specifika a budeme se jim věnovat v následujícím textu.

Pozornost zasluhuje také neuropatická Charcotova osteoartropatie (CNO), která má svá specifika a pacienti bývají poměrně často nesprávně diagnostikováni a léčeni pod jinými diagnózami (5, 6). Proto se CNO budeme také dále věnovat.

Dalším specifikem v diagnostice a léčbě SDN je častá kombinace s pokročilým stadiem onemocnění ledvin, které má vliv nejen na vysoké riziko SDN, ale i na jeho průběh a prognózu (7–9).

Svá specifika má i hojení diabetických ulcerací na nohou, které je komplikováno výraznou tkáňovou ischemií při poškození makrocirkulace i mikrocirkulace, infekcí i neuropatií, imunodeficitem i dekompenzací diabetu. Řada metabolických pochodů je v rámci hojení ran vlivem dlouhodobého diabetu poškozena. Tato problematika přesahuje rozsah článku, a proto se jí podrobněji nevěnujeme a odkazujeme příslušné přehledové články (10–12).

Hlavním problémem, se kterým se podiatricky zaměření lékaři potýkají, je velký sklon pacientů k rekurencím diabetických ulcerací (do 3 let téměř v 60 %) a k rekurenci infekcí nohou (do 3 let např. v 25 %). Dalším

problémem, který musíme v podiatrických ambulancích řešit, je také reaktivace CNO se vznikem deformit, k níž by při dobré dispenzarizaci a edukaci pacientů docházet nemuselo (5, 6, 13, 14). V neposlední řadě je pro diabetiky se SDN specifické riziko amputací spojené s vysokou mortalitou, převážně na kardiovaskulární onemocnění (1, 15). Některým z uvedených specifických faktorů se budeme věnovat podrobněji v následujícím textu.

## Specifika infekce u SDN (1, 3, 4, 16)

Infekce syndromu diabetické nohy (SDN) je nejčastější příčinou hospitalizace pro komplikace diabetu a nejčastější příčinou amputací:

- Infikované ulcerace se do roka zhojily pouze ve 46 %, 15 % pacientů zemřelo a 17 % potřebovalo amputaci a 22 % zůstalo nezhojeno (17).
- Příznaky infekce SDN jsou mitigovány neuropatií, ICHDK a imunodeficiencí diabetiků.
- Chronická hyperglykemie může potencovat infekci SDN a akutní hyperglykemie může být známkou progresu infekce.

Z hlediska rozpoznání akutního stadia SDN je nejdůležitější včas rozpoznat infekci. U diabetiků mohou být známky a příznaky infekce maskovány přítomností periferní neuropatie, ischemické choroby dolních končetin nebo imunitní dysfunkcí. Zánětlivá odpověď vyvolaná infekcí může způsobit tlak v kompartmentu, který, pokud překročí kapilární tlak, vede k nekróze ischemické tkáně a k rychlé progresi infekce. Anatomická predispozice šlach a jejich obalů uvnitř kompartmentů usnadňuje proximální šíření infekce, z oblasti s vyšším tlakem do oblasti s nižším tlakem. Faktory bakteriální virulence a oslabené imunitní odpovědi u diabetiků s neuropatií nebo se špatnou kompenzací diabetu mohou také hrát roli.

Systémové příznaky infekce (např. horečka, zimnice), výrazná leukocytóza nebo závažné metabolické poruchy, jsou u diabetiků s infekcí SDN méně časté, tím spíše jejich přítomnost svědčí pro závažnou, končetinu ohrožující (nebo dokonce život ohrožující) infekci. Zkušený lékař s podiatrickou erudicí by tedy měl optimálně zhodnotit pacienta se závažnější infekcí SDN do 24 hodin. Hnisavá sekrece, zejména pokud je pod tlakem nebo pokud je spojená s nekrotizací, vyžaduje okamžitou (obvykle do 24 hodin) dekompresi a drenáž. Přestože při léčbě osteomyelitidy je často nutná resekce kosti (nejlépe malá), může být velmi závažná i infekce měkkých tkání bez osteomyelitidy (např. flegmóna) a vyžaduje urgentně antimikrobiální terapii i chirurgický zákrok (např. discisii, drenáž apod.).

U diabetika se suspektní infekcí, u kterého je klinické vyšetření sporné, doplňte vždy vyšetření sérových biomarkerů zánětu, například C-reaktivního proteinu, sedimentace erytrocytů (FW) a v některých případech i prokalcitoninu. Ve srovnání s FW mají hladiny CRP tendenci rychleji stoupat s rozvojem infekce a rychleji klesat při jejím ústupu. Hodnoty FW mohou být ovlivněny různými komorbiditami (např. anémií, uremií), nemusí být také zvýšeny u akutních infekcí v důsledku relativně pomalé odezvy tohoto biomarkeru, ale vysoce zvýšená FW ( $\geq 70$  mm/h) je suspektní z poškození osteomyelitidou. Pokud přetrvává podezření na osteomyelitidu, pro které ale nesvědčí jednoznačně rtg či jiné morfologické vyšetření (CT, MR), nebo pokud neustupují známky infekce a je vhodné změnit antibiotickou léčbu,

doporučuje se provedení kostní biopsie a mikrobiologické vyšetření kostního vzorku.

### Specifika ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) (3, 18, 19)

Hlavní odlišností průběhu ICHDK u pacientů s diabetem je chybění typických známek ICHDK, které vidáme u osob bez diabetu, a to:

- kladikací,
- šelestů nad femorálními arteriemi,
- nehmavných periferních pulzací.

Navíc nelze často využít v diagnostice neinvazivní vyšetření ICHDK, jako např. vyšetření dopplerovského indexu kotník/paže (ABI), a to pro jeho zkreslení mediokalcinózou. Toto vyšetření nám pomáhá především při stanovení rizika SDN u pacientů bez závažnějšího postižení neuropatií a ulceracemi. ABI < 0,9 je užitečným testem pro detekci ICHDK prakticky u všech vyšetřovaných diabetiků; avšak ABI > 0,9 plně nevyklučuje ICHDK, zejména u těch s mediokalcinózou a těžší neuropatií. Můžeme využít další vyšetření, např. měření palcových tlaků a indexů, které jsou méně ovlivněny mediokalcinózou, nebo ultrazvukové vyšetření tepen, které se díky zkušenostem vyšetřujících a kvalitě přístrojů dostává do popředí. V neposlední řadě doporučujeme u pacientů se SDN vyšetřit tkáňovou tenzi kyslíku TcPO<sub>2</sub>, která nám velmi dobře, pokud jsou zachována všechna doporučení pro správné měření, predikuje prognózu hojení, určí vhodnou indikaci pro revaskularizaci i posoudí efekt revaskularizace či restenózu, případně pomůže určit optimální úroveň amputace.

Pro pacienty s již rozvinutou neuroischemickou nebo nehojící se ulcerací se přístup k cévnímu vyšetření liší od vyšetření preventivního. Měli bychom posoudit arteriální řečiště na dolních končetinách s cílem indikovat revaskularizaci, a to co nejdříve. Pokud je dostupné, je vhodné zvolit vyšetření magnetickou rezonancí (MR angiografií) Kvalitními přístroji lze dobře zobrazit i podkolenní řečiště a tepny nohy, a to i při mediokalcinóze. Limitací je schopnost pacienta podstoupit déle trvající vyšetření, nebo i větší obezita nebo kontraindikace MR vyšetření. CT angiografie má u diabetiků více limitací, mezi něž patří zejména obtížné zobrazení bércevého řečiště při mediokalcinóze a riziko kontrastové nefropatie při ambulantním výkonu, při němž není zajištěna dostatečná hydratace ani kontrola renálních funkcí (nejlépe za 2–3 dny po výkonu) a množství kontrastu může být vyšší než při samotném jednostranném zobrazení tepen při digitální subtrakční angiografii. Vyšetření tepenného řečiště je možné provést akutně i pomocí již zmíněného ultrazvuku nebo verifikovat tkáňovou ischemii pomocí transkutánní tenze kyslíku. Digitální subtrakční angiografii indikujeme vždy, pokud zvažujeme revaskularizaci. Nejlépe ji provádíme po vyloučení stenóz v oblasti pánevního řečiště a třísla ultrazvukem tak, aby bylo možné provést současně s diagnostickou angiografií i PTA a pacient nebyl zatěžován dvakrát kontrastem i riziky tohoto vyšetření.

### Charcotova neuropatická osteoarthropatie (5, 6)

CNO je onemocnění postihující kosti, klouby i měkké tkáně nohy a kotníku, které je v časných fázích charakterizováno neinfekčním záně-

tem. Souhrn příznaků CNO tvoří „Syndrom Charcotovy nohy“. Vzniká především následkem diabetické neuropatie, a to jak senzomotorické, tak autonomní.

V patogenezi tohoto onemocnění se uplatňují vedle neuropatie a diabetu také trauma a metabolické změny, v podstatě se jedná o mikrofraktury neuropatické kosti, které stimulují zánětlivé cytokiny a osteolýzu v akutním stadiu a mohou vést k deformitám při nedostatečné léčbě (Obr. 1). S jakými specifiky a problémy se u CNO setkáváme?

- Velmi často se na něj nemyslí a pacient je chybně léčen pod jinými diagnózami.
- I při správné diagnostice se často otálí s úplným odlehčením a znehybněním postižené končetiny obdobně jako při léčbě fraktury.
- Celková doba léčby se podcení, po ukončení odlehčení není kontrolována aktivita tohoto onemocnění porovnáním kožní teploty (cave bilaterální postižení) na obou končetinách a s odstupem i pomocí MR nebo SPECT-CT.
- Pacienti nejsou po zklidnění aktivní fáze dostatečně edukováni a dispenzarizováni.

**Obr. 1.** Typický syndrom diabetické nohy: kombinace Charcotovy osteoarthropatie, deformit, ulcerací a infekce



- Je pouze málo ortopedů či podiatrických chirurgů, kteří se věnují chirurgické léčbě tohoto onemocnění, především u nestabilních forem CNO a korekci deformit.
- Pacient s CNO má být vyšetřen i z hlediska možného současného výskytu osteomyelitidy (především sledování zánětlivých parametrů, v případě ulcerací také mikrobiologické kultivace ze tkání).
- Je nutné posoudit i cévní řečiště, pokud se ulcerace u pacienta s CNO nehojí. Není vyloučena koincidence s ICHDK.
- Je nutné zvážit, že každá infekce, chirurgický zákrok, další trauma, revaskularizace apod. mohou opět CNO znovu aktivovat a pacient musí nohu ihned odlehčit.
- Nejsou často k dispozici vhodné odlehčovací techniky a zdravotnické prostředky: např. speciální sádrové fixace či dlahy, speciální sériové či individuální ortézy typu Sarmiento, zevní fixátory či kvalitní vnitřní fixace, vhodná obuv v chronickém stadiu apod..
- V neposlední řadě je nutné pamatovat na to, že neuropatické postižení končetin je oboustranné a že je druhá končetina rovněž ohrožena CNO, zejména pokud ji pacient více zatěžuje při odlehčení druhé končetiny a aktivním CNO nebo s ulcerací. CNO se může vyskytovat i v jiných lokalizacích než na noze.

Pro správnou diagnostiku CNO je nutné při otoku nohou, často jednostranném nebo asymetrickém, u diabetika, a to i bez deformit nebo s deformitami, vyšetřit neuropatii, změřit oboustranně kožní teplotu (při rozdílu více než 1 °C již zvažovat patologický proces nohy), udělat rentgen nohy či jiné vyšetření, které ukáže změny časněji (např. MR nebo SPECT CT, případně třífázová scintigrafie) a nabrat zánětlivé parametry a případně i parametry kostní remodelace (např. CRP, ALP, kolagenní fragmenty).

V diferenciální diagnóze zvažujeme především:

- osteomyelitidu a/nebo flegmónu (pozor, mohou se vyskytovat simultánně nebo na sebe navazovat),
- prosté fraktury kostí nohy,
- poúrazové stavy – hematomy,
- flebotrombózu,
- infekční artritidu (např. i borreliózu), případně jiný typ artritidy (dnavou, revmatickou apod.),
- erysipel (doporučujeme doplnit ASLO, dochází často k záměně s flegmónou s jinými mikrobiálními agens).

## Asociace SDN s onemocněním ledvin u diabetiků (7–9)

Specifika SDN u diabetiků se současným závažnějším postižením ledvin spatřujeme především v tom, že mají vyšší riziko SDN, a to jak ulcerací, tak CNO, z následujících důvodů:

- mají těžší neuropatii kombinované etiologie (diabetická i uremická),
- mají proto i větší riziko Charcotovy osteoartropatie, protože se těžší neuropatie kombinuje s multifaktoriálním kostním postižením,
- častěji bývá postižena makro- i mikrocirkulace a mediokalcinóza,
- větší sklon k infekci je dán sníženou imunitou, obtížné hojení infekce je podmíněno sklonem k rezistenci na antibiotika (20) a větší riziko osteomyelitidy souvisí se zhoršeným průnikem antibiotik do tkání nohy,

- dialyzační terapie je potenciálně nezávislý rizikový faktor SDN, což je dáno např. snížením oxygenace tkání při hypotenzi, imobilizací pacientů a jejich rizikem dekubitů pat během dialýz. V neposlední řadě mají pacienti na hemodialýze problémy s odlehčením končetin při dojíždění na hemodialýzu, roli hraje i psychosociální zátěž vedoucí ke snížené adhezenci s léčbou.

## Amputace u syndromu diabetické nohy, problematika rekurence SDN (1–3)

Mezi možné příčiny vysokých amputací u diabetiků patří v dnešní době především:

- pozdní hospitalizace pacientů – s hlubokým defektem nebo flegmónou, mnohdy až ve stadiu sepse,
- pozdní diagnostika i léčba Charcotovy osteoartropatie,
- nedostatečně léčená infekce, zvláště osteomyelitida a flegmóna,
- těžká ischemie dolních končetin u pacientů s diabetem, kterou již není možné léčit revaskularizací,
- dlouhodobě špatně kompenzovaný diabetes,
- kouření a další rizikové faktory aterosklerózy,
- vrůstající počet pacientů s renální insuficiencí.

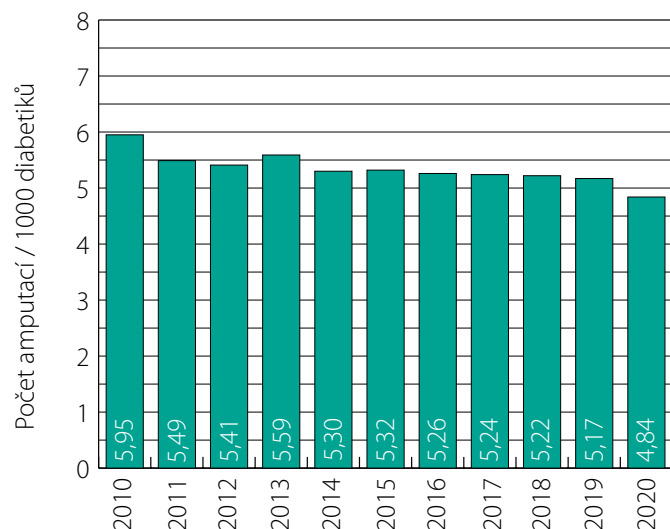
Diabetik by měl být indikován k vysoké amputaci až po vyčerpání všech možností konzervativní léčby včetně chirurgických zákroků na noze, které zachovávají funkční končetinu (např. parciální nízké amputace, resekce postižených kloubů, odstranění infikovaných kostí). Do komplexní léčby patří vždy kontrola důsledného odlehčení končetiny např. speciální kontaktní dlahou či fixací nebo vhodnou ortézou, včasná a dostatečně účinná léčba infekce apod. Diabetici mají po vysokých amputacích podstatně horší prognózu než lidé bez diabetu – jejich pětiletá mortalita dosahuje 70 %, a pokud jsou dialyzováni, tak mají mortalitu až 74 % již za dva roky od amputace (21).

Příčin horší prognózy diabetiků po vysokých amputacích je hned několik, např.:

- vysoký výskyt rizikových faktorů aterosklerózy a jejich akcelerace po amputacích (při stresu, snížené pohyblivosti a recidivujících infekcích) a následně vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění
- přetrvávající neuropatie, která vede ke komplikacím na pahýlu amputované končetiny (zejména otlakům, ulceracím, infekci) a komplikuje používání protéz,
- přetížení druhostranné končetiny, která je rovněž postižena neuropatií a snadno na ní také vznikají ulcerace či Charcotova osteoartropatie a deformity a nezřídka je nutná i druhostranná amputace,
- zhoršení kompenzace diabetu při váhovém přírůstku a častých infekcích i při stresu,
- nevládnutelné nároky na fyzickou zdatnost při používání protéz,
- progresse pozdních komplikací diabetu, zejména renální insuficience.

Rekurence ulcerací je jedním z hlavních problémů současné podiatrie. Sami jsme zjistili rekurenci SDN do tří let od zhojení téměř u 60 % pacientů (14). Proto je nezbytná důsledná dispenzarizace pacientů po zhojení syndromu diabetické nohy a jejich časté kontroly a ošetření preulcerózních lézí.

K prokazatelně účinným opatřením pro prevenci reulcerací patří podle nedávné metaanalýzy i současného mezinárodního konsenzu (1, 13):

**Graf 1A.** Relativní incidence všech amputací u léčených diabetiků v letech 2010–2020 v ČR (zdroj: NRHZS 2010–2020, IS LPZ 2010–2020)

- dispenzarizace rizikových pacientů na specializovaných pracovištích (podiatrické ambulance) včetně ošetření preulcerozních lézí (odborných pedikúr),
- samostatná kontrola pacientů zahrnující nejen prohlížení nohou, ale i vhodnou rehabilitaci,
- vhodná obuv včetně stélek, která je ale nošena alespoň 60–70 % času,
- preventivní chirurgické odstranění deformit.

Klíčovým faktorem recidivy zůstává non-adherence k preventivním doporučením a k léčbě, která je častá, a proto je nutné se snažit analyzovat a odstraňovat její příčiny.

## Šíře problému syndromu diabetické nohy ve světě i v ČR – epidemiologická charakteristika

SDN je nejen hlavní příčinou hospitalizace diabetiků a neúrazových amputací dolních končetin, také často vede k dlouhodobé pracovní neschopnosti a invaliditě. Počet pacientů se syndromem diabetické nohy mírně stoupá (představují 5,6 % diabetiků), riziko syndromu diabetické nohy má ale 15–25 % pacientů s diabetem.

V České republice je od roku 2016 pokrokem možnost sledování některých komplikací diabetu pomocí Národního diabetologického registru, který využívá data Národního registru hrazených zdravotnických služeb (NRHZS), jak lze nalézt na stránkách ÚZIS. Z nich můžeme např. vyčíst, že mezi léty 2010–2020 nám mírně poklesl počet diabetiků se syndromem diabetické nohy ze 75 553 na 67 665 osob a poklesl i relativní počet amputací, a to jak všech amputací (Graf 1 A), tak vysokých amputací (Graf 1 B).

Absolutní počet diabetiků po amputaci (prevalence) mezi léty 2015 a 2020 mírně vzrostl, především na úkor nízkých amputací (Tab. 1).

Poznámka k metodice zjišťování prevalence amputací: Je uveden počet osob s diabetes mellitus, které byly naživu v daném roce a měly v daném roce nebo někdy v minulosti (od roku 2010) vykázaný výkon o provedení nízké nebo vysoké amputace. V případě vykázaní nízké i vysoké amputace je u pacienta započtena pouze vysoká. Data jsou prezentována od roku 2015 z důvodu minimalizace vlivu pacientů incidentních před rokem 2010.

**Graf 1B.** Relativní incidence vysokých amputací u léčených diabetiků v letech 2010–2020 v ČR (zdroj: NRHZS 2010–2020, IS LPZ 2010–2020)**Tab. 1.** Prevalence diabetických amputací; zdroj: NRHZS 2010–2020, IS LPZ 2010–2020

Rok	Nízká amputace	Vysoká amputace	Celkem
2015	7 918	6 426	14 344
2016	8 519	6 921	15 440
2017	9 149	7 304	16 453
2018	9 738	7 594	17 332
2019	10 210	7 764	17 974
2020	10 352	7 828	18 180
Diference 2020 vs. 2015	+31 %	+22 %	+27 %

Z těchto údajů vidíme, že se počet amputovaných osob zvyšuje, a to nejen kvůli vyššímu počtu diabetiků, ale pravděpodobně i kvůli delšímu přežívání amputovaných pacientů, a v neposlední řadě i kvůli mírně vzrůstající incidenci absolutního počtu vyšších amputací a výrazněji stoupajícího počtu nízkých amputací.

## Závěr

Základním východiskem pro tvorbu mezioborových Klinických doporučených postupů (KDP) pro SDN je potřeba zajištění kvalitní podiatrické péče o diabetiky s ohledem na specifika tohoto onemocnění a prevence amputací. Prevalence pacientů se SDN i amputací stále stoupá, především v důsledku stoupajícího počtu diabetiků. Mezi hlavní specifika SDN, na něž se naše i mezinárodní doporučené postupy zaměřují, patří adekvátní diagnostika i terapie infekce SDN, odlišný průběh ICHDK, včasná diagnostika Charcotovy osteoartropatie, velmi rizikové skupiny diabetiků, a to nejen s aktivním SDN nebo s jeho anamnézou, ale také pacienti s pokročilým onemocněním ledvin. Porozumění specifickému průběhu SDN pomáhá specialistům z různých oborů efektivně navzájem spolupracovat. V nejbližší době by měl být k dispozici Klinický doporučený postup (KDP) pro syndrom diabetické nohy, který je založen na adaptaci mezinárodních doporučení, a to na stránkách Národního portálu klinických doporučených postupů (<https://kdp.uzis.cz>) i v dalších formách implementace do praxe.

## Poděkování

Poděkování za obětavou práci při adaptaci IWGDF Guidelines patří všem kolegům z týmu pověřeném zpracováním KDP SDN: MUDr. Michal Dubský, Ph. D.; MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph. D.; MUDr. Jarmila Jirkovská; MUDr. Miroslav Koliba, MBA; MUDr. Petr

Krawczyk, PhD; MUDr. Dušan Kučera, Ph. D., MBA; MUDr. Bedřich Sixta; MUDr. Veronika Wosková; PhDr. Zuzana Fialová  
Metodici: adj. Assoc. Prof. PhDr. Miloslav Klugar, Ph. D.; Ing. Mgr. Tereza Vrbová, Ph.D.  
Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“)

## LITERATURA

- Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J et al. IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease: IWGDF; 2019 [updated; cited 2020 01-30]. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>
- Paisey RB, Abbott A, Levenson R et al. Diabetes-related major lower limb amputation incidence is strongly related to diabetic foot service provision and improves with enhancement of services: peer review of the South-West of England. *Diabet Med.* 2018; 35(1): 53–62.
- Jirkovská A, Lacigová S, Rušavý Z, Bém R. Doporučený postup pro prevenci, diagnostiku a terapii syndromu diabetické nohy: 2016 Dostupné na [https://www.diab.cz/dokumenty/standard\\_diab\\_noha.pdf](https://www.diab.cz/dokumenty/standard_diab_noha.pdf)
- Jirkovská A. Syndrom diabetické nohy z pohledu internisty-podiatra. *Vnitř Lek.* 2016; 62(Suppl. 4): 42–47.
- Rogers L, Fryberg R, Armstrong D et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2123–2129.
- Marmolejo V, Arnold J, Ponticello M et al. Charcot foot. Clinical clues, diagnostic strategies, and treatment principles. *Am Fam Physician* 2018; 97 (9): 594–599.
- Lavery LA, Hunt NA, Ndiip A et al. Impact of Chronic Kidney Disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2365–2369.
- Otte J, van Netten JJ, Woittiez AJJ. The association of chronic kidney disease and dialysis treatment with foot ulceration and major amputation. *J Vasc Surg.* 2015; 62(2): 406–411.
- Game FL, Chipchase SY, Hubbard R et al. Temporal association between the incidence of foot ulceration and the start of dialysis in diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(11): 3207–3210.
- Rayman G, Vas P, Dhataria K et al. on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(Suppl 1): e3283.1
- Vas P, Rayman G, Dhataria K et al. Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(Suppl 1): e3284.
- Lefrancois T, Mehta K, Sullivan VS et al. Evidence based review of literature on detriments to healing of diabetic foot ulcers. *Foot Ankle Surg.* 2017; 23(4): 215–224
- Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic Foot Ulcers and Their Recurrence. *N England J Med.* 2017; 376(24): 2367–2375.
- Dubsky M, Jirkovská A, Bem R et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup. *Int Wound J.* 2013; 10(5): 555–561.
- Apelqvist J. Epidemiology of diabetic foot disease and etiology of ulceration. In: Hinchliffe RJ, Schaper N, Thompson M et al., eds. *The diabetic foot.* 1st ed. London: JP Medical Publishers; 2014: 3–9.
- Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggler M et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 Suppl 1: 45–74.
- Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med.* 2018; 35(1): 78–88.
- Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J et al. on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(Suppl 1): e3276.
- Frank U, Nicol S, Belch J + PAD writing group. ESVMB Guideline on peripheral arterial disease. *VASA European Journal of Vascular Medicine* 2019; 48, Suppl. 102.
- Fejfarová V, Jirkovská A, Petkov V et al. Comparison of microbial findings and resistance to antibiotics between transplant patients, patients on hemodialysis, and other patients with the diabetic foot. *J Diabetes Complications* 2004; 18(2): 108–112.
- Armstrong DG, Lavery LA, American Diabetes Association. *Clinical care of the diabetic foot.* 3rd edition. ed. Alexandria, Virginia: American Diabetes Association; 2016.

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022

1

- Jak vést interní oddělení
- Jak provozovat moderní výkonově orientovanou interní ambulanci
- Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení
- Nová doporučení ESH pro měření krevního tlaku
- Multicentrická Castlemanova choroba. Příznaky, diagnostika a léčba
- Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy
- Vyšetření renální funkce v praxi  
...a mnoho dalšího



VYJDE  
V ÚNORU

# Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním

**Vojtěch Melenovský<sup>1</sup>, Miloš Táborský<sup>2</sup>, Aleš Linhart<sup>3</sup>, Jan Malík<sup>4</sup>, Filip Málek<sup>5</sup>, Radek Pudil<sup>6</sup>, Jan Krejčí<sup>7</sup>, Milan Šíranec<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Klinika kardiologie IKEM, Praha

<sup>2</sup>I. interní klinika, Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>3</sup>II. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

<sup>4</sup>III. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

<sup>5</sup>Kardiologické oddělení, Nemocnice na Homolce, Praha

<sup>6</sup>I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>7</sup>I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

Mezi časté nekardiovaskulární komorbidity srdečního selhání patří anémie a deficit železa. Deficit železa se vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním nezávisle na anémii až u 55 % nemocných, v případě akutního srdečního selhání včetně akutní dekompenzace chronického srdečního selhání až u 80 % pacientů. Intravenózní aplikace železa u pacientů se srdečním selháním a deficitem železa je nyní součástí Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 s cílem zlepšit symptomy, toleranci zátěže a kvalitu života nemocných s chronickým srdečním selháním a snížit riziko následné hospitalizace u pacientů po akutní dekompenzaci.

**Klíčová slova:** srdeční selhání, deficit železa, intravenózní substitute.

## Expert consensus on the importance of iron deficiency and the possibility of its correction in patients with heart failure

Anemia and iron deficiency are common non-cardiovascular comorbidities of heart failure. The prevalence of iron deficiency is up to 55 % of patients with chronic heart failure and up to 80 % subjects with acute heart failure including acute decompensated heart failure, independently on anemia. The European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines 2021 recommend intravenous iron replacement in patients with heart failure and iron deficiency to improve symptoms, stress tolerance and quality of life in chronic heart failure and to reduce risk of subsequent hospitalization after acute decompensation.

**Key words:** heart failure, iron deficiency, intravenous replacement.

Dne 25. 5. 2021 se sešla skupina odborníků k diskuzi o problematice deficiencie železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (ChSS). Cílem pracovního setkání bylo zhodnotit výsledky klinických studií, doporučení odborných společností, realitu využití této léčby v ČR a identifikovat možnosti ke zlepšení.

Deficiencie železa je u pacientů s ChSS častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života

a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na stupni anémie (1). Deficit železa se projevuje nejen anémií, ale i sníženou bioenergetickou rezervou v orgánech vyžadujících vysoký přísun energie, jako je například srdeční sval (2). Železo je zapotřebí nejen k tvorbě hemoglobinu, ale i v řadě enzymů energetického metabolismu, a to především v mitochondriálních enzymech oxidativní fosforylace. Lidské tělo obsahuje přibližně 3–4 g železa, které je do značné míry interně recyklováno a jen malá

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA, Filip.Malek@homolka.cz  
Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 150 30 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): 495–497  
Článek přijat redakcí: 23. 9. 2021  
Článek přijat po recenzích: 26. 10. 2021

část (cca 15 mg/den) je doplňována vstřebáváním z gastrointestinálního traktu. Železo je v krvi transportováno ve vazbě na protein transferin, jehož vazebná kapacita je obvykle saturována z 20–40 procent. V buňkách je železo skladováno ve vazbě na feritin. Metabolismus železa v těle je regulován jaterním hormonem hepcidinem, který ovlivňuje vstřebávání a interní recyklaci železa.

Deficience železa může být absolutní, a to v důsledku deplece celotělových zásob, či relativní, z důvodu omezené interní recyklace železa, například při chronickém zánětu. Hladina železa v krvi má malý diagnostický význam, protože je ovlivněna cirkadiánním rytmem, akutním zánětem či přísunem potravy. Diagnostickou hodnotu má hladina sérového feritinu, která odráží obsah železa uskladněného v parenchymatózních orgánech a retikuloendoteliálním systému. Pokles sérového feritinu < 100 ng/ml svědčí pro absolutní deficit železa v těle. Druhým důležitým ukazatelem je saturace transferinu železem (TSAT). Saturace transferinu pod 20 % odpovídá omezené recyklaci železa. Vysoká hodnota saturace transferinu (nad 40 %) a feritinu > 1000 ng/ml může být projevem vzácného, ale nebezpečného přetížení organismu železem v důsledku zvýšeného vstřebávání železa v gastrointestinálním traktu (hereditární hemochromatóza) nebo vysokého parenterálního příjmu (např. krevními převody). Přetížení organismu železem se projevuje i na srdci a může vyvolat obraz dilatační kardiomyopatie.

Deficit železa u pacientů s ChSS vzniká v důsledku omezené interní recyklace, sníženého přísunu (anorexie), okultních krevních ztrát a důvodu zhoršeného vstřebávání železa v přítomnosti srdečního selhání. Antikoagulační a zvláště intenzivní protidestičková terapie (DAPT) přispívá k narůstající prevalenci sideropenie v populaci kardiologických pacientů (3). Odhaduje se, že klasickou definicí sideropenie splňuje přibližně polovina pacientů se symptomatickým ChSS. U pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním má deficit železa až 2/3 pacientů. Deficience železa je tedy jedou z nejčastějších komorbidit, které doprovází ChSS. Je důležité si uvědomit, že jde o komorbiditu kompletně ovlivnitelnou jednoduchou léčbou.

## Klinické studie testující efekt podávání železa u ChSS a doporučení ESC

Studie IRONOUT testující orální suplementaci železa v populaci pacientů s ID a HF jednoznačně ukázala, že perorální podávání preparátů železa je u pacientů se srdečním selháním neúčinné, a to kvůli sníženému vstřebávání (4). Ke korekci sideropenie je ChSS nutné parenterální podání preparátů železa. Karboxymaltóza železa (ferric carboxymatose, FCM) je forma umožňující bezpečné jednorázové podání i vysoké dávky (až 1000 mg) v pomalé intravenózní injekci; toto množství představuje téměř jednu třetinu normálního celotělového obsahu železa. Ke korekci celotělového deficitu pak stačí podání 1–3 dávek FCM, jejichž velikost se řídí krevním obrazem a váhou pacienta. Poté jsou vhodné kontroly každých 3–6 měsíců.

Již před delší dobou provedené klinické studie FAIR-HF (6) a CONFIRM-HF (7) ukázaly, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním ChSS zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže. Nedávno zveřejněná studie AFFIRM-AHF zdokumentovala redukci rehospitalizací u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním,

u kterých byla korekce deficitu železa zahájena ještě před propuštěním z nemocnice (8). Příznivý efekt na kardiovaskulární události, především na hospitalizace pro srdeční selhání, prokázala i metaanalýza individuálních patientských dat z výše zmíněných studií (9). Studie, které mají za cíl zdokumentovat efekt na kardiovaskulární a celkovou mortalitu (např. důležitá studie HEART-FID), dosud probíhají.

Na základě výše zmíněných klinických studií již autoři ESC Guidelines pro léčbu ChSS z roku 2016 doporučili u sideropenických pacientů s ChSS podání intravenózního preparátu karboxymaltózy železa (FCM) jako postup vhodný zvážení (doporučení třídy 2a, se silou evidence B) (10). Právě vydaná nová verze ESC Guidelines ESC pro léčbu ChSS rozvádí tuto problematiku ještě podrobněji (11). Suplementace železa pomocí karboxymaltózy železa by měla být zvážena u symptomatických pacientů s ChSS, LV EF pod 45 %, u kterých jsou biochemické známky sideropenie (definované hladinou sérového feritinu < 100 ng/ml nebo kombinací sérového feritinu 100–299 ng/ml se saturací transferinu TSAT < 20 %), a to s cílem snížit symptomy, zlepšit toleranci zátěže a zlepšit kvalitu života (doporučení třídy 2a, úroveň B). Intravenózní terapie FCM je dále nově (na základě studie AFFIRM-HF) doporučována i u pacientů s symptomatickým srdečním selháním, LV EF < 50 %, kteří mají biochemické známky deficitu železa a byli nedávno hospitalizováni pro projevy srdečního selhání, a to s cílem snížení rizika hospitalizace (doporučení třídy 2 b, úroveň B). U pacientů se srdečním selháním je nově i doporučováno provádět periodické vyšetření krevního obrazu, hladiny feritinu a saturace transferinu – tedy údajů potřebných k rozhodnutí o podání substituce železa (doporučení třídy 1, úroveň B).

## Analýza příčin nízké penetrace léčby deficience železa do klinické praxe

Přestože máme k dispozici léčebný postup, který prokazatelně zlepšuje morbiditu pacientů s CHSS, je efektivní z hlediska nákladů a je doporučen odbornými společnostmi (ESC, ČKS), v reálné praxi se na tuto léčbu v ČR často zapomíná a je využívána nedostatečně. Jaké jsou možné příčiny tohoto neutěšeného stavu?

- Mezi kardiology a internisty je nízké povědomí o této problematice, která není vnímána jako relevantní.
- Někteří kardiologové tuto formu terapie ChSS vnímají jako přístup, který nemá mortalitní data a opírá se jen o zlepšení symptomů. Na to lze namítnout, že kvalita života i počty hospitalizací představují legitimní cíle farmakoterapie, přinášejí pacientům reálné zlepšení a řada léků (například na léčbu plicní arteriální hypertenze) byla schválena FDA pouze na základě zlepšení symptomů.
- Je malé povědomí o správné laboratorní diagnostice deficitu železa. Kardiologové často indikují neadekvátní biochemická stanovení místo stanovení feritinu a TSAT mylně ordinují hladinu železa v krvi. Finanční zátěž stanovení feritinu a TSAT je minimální.
- Existuje mylná představa, že deficit železa lze vyřešit preskripcí orální suplementace železa. Ta vychází z neznalosti faktu, že orální substituce železem je u pacientů s ChSS špatně tolerovaná a je neefektivní. Jiné formy i. v. železa než FCM umožňují podat nižší dávky, takže je nutno léčbu opakovat a nedosáhne se obvykle dostatečné korekce.

- Úhrada FCM donedávna nebyla úplná, což však v současnosti již neplatí. Státní ústav pro kontrolu léčiv (rozhodnutí SÚKL 101126/2019) uznal zásadní nezaměnitelnost různých nanokoloidních preparátů i. v. železa v souladu s metodikou FDA a EMA, přihlédl k doporučením ESC i ČKS a uznal nákladovou efektivitu FCM/LP Ferinject.
- Preparát Ferinject má v ambulantním podání indikaci srdečního selhání plné hrazení (bez ohledu na odbornou specializaci lékaře). Ambulantní podání Ferinjectu i. v. se vykazuje v nemocničních informačních systémech jako ZULP nebo ZUM, a to spolu s ambulantním výkonem (intravenózní infuze nebo i. v. injekce), vykazovaný přípravek = Ferinject (někdy lze najít pod číslem Výkonu/ZUM: 0155379, u vykazovaného přípravku (Ferinject) je nutno najít a vybrat možnost „Uhr2“ nebo „zvýšená úhrada“).
- V současnosti je v ČR v provozu jen malé množství ambulancí pro pacienty se srdečním selháním, a obzvláště těch ambulancí, kde jsou pacientům s ChSS podávány intravenózní léky. Tento stav je nutné změnit a podpořit intenzifikaci ambulantní léčby ChSS včetně možnosti podávání intravenózních preparátů jako například diuretik, roztoků iontů či FCM. Substituci železa pomocí FCM lze provést jednoduše ve formě pomalé intravenózní injekce (v maximální jednorázové dávce 1000 mg podané během > 15 min), tj. není nutné ředění do infuze, což urychluje ambulantní provoz.
- V případě podání i. v. FCM se někteří zdravotníci zbytečně obávají alergické reakce na i. v. podání, které je u FCM extrémně vzácné.

Léčba parenterálním železem není, jako u všech léků, bez potenciálních rizik, o kterých musí lékaři vědět. Extrémně vzácně se může vyskytnout hypersenzitivní reakce po podání, toto riziko je radikálně nižší než u starších preparátů obsahujících železo. Personál, který podává tyto preparáty i. v., musí být schopen zvládnout hypersenzitivní reakci, což však platí i u jiných intravenózních léků. Podání FCM může u některých pacientů zvyšovat vylučování fosfátů do moči, což při opakovaném podání může ovlivnit kalcium fosfátový metabolismus. Elementární železo je růstový faktor potřebný pro množení bakterií a růst buněk, včetně nádorových, proto i. v. substituce železa by neměla být podávána při aktivní infekci, sepsi nebo nekontrolovaném onkologickém onemocnění. Neindikované podávání železa pacientům se zvýšenou koncentrací hemoglobinu (například při sekundární polyglobulii) může vést k dalšímu nárůstu hematokritu a vzniku hyperviskóznímu syndromu. Sideropenie nemusí být pouze projevem přítomnosti srdečního selhání, ale může indikovat přítomnost okultních krevních ztrát do gastrointestinálního traktu. Koincidující nádorové onemocnění trávicího traktu není u pacientů s ChSS vzácností. Proto se nesmí zapomínat na screeningové vyšetření k vyloučení okultního krvácení ve stolici a v případě positivity doplnění endoskopického vyšetření GIT, popřípadě rovnou provedení endoskopie.

Na závěr diskuze se účastníci shodli na nutnosti další edukace odborné veřejnosti a podpory dalšího rozšiřování specializovaných ambulancí pro srdeční selhání, které v této léčbě budou dále hrát významnou roli.

## LITERATURA

1. van der Meer P et al. Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation*. 2019; 139(21): 2399–2402.
2. Melenovsky V et al. Myocardial iron content and mitochondrial function in human heart failure: a direct tissue analysis. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(4): 522–530.
3. Van der Wal et al. *EHJ* 2019; 40, 3616–3625.
4. Lewis GD et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 317(19): 1958–1966.
5. SPC Ferinject: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0192372&tab=texts>
6. Anker SD et al. FAIR-HF Trial: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2436–2448.
7. Ponikowski P et al. CONFIRM-HF Trial: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015 Mar 14; 36(11): 657–668.
8. Ponikowski P et al. AFFIRM-AHF Trial: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020; 396(10266): 1895–1904.
9. Khan MS et al. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficient heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020; 7(6): 3392–3400.
10. Ponikowski P et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016; 37(27): 2129–2200.
11. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

# Memorandum

## z jednání zástupců ČIS a ČPFS dne 6. 5. 2021 v Lékařském domě ČLS JEP v Praze

Setkání iniciovala ČPFS v reakci na Přílohu č. 6. k vyhlášce č. 397/2020 Sb., pojednávající o specializačním vzdělávání v základním interním kmeni. Jednání se zúčastnili předsedající obou společností prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., a prof. MUDr. Richard Češka, CSc., za ČIS dále prof. Miroslav Souček, CSc., a MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., za ČPFS dále doc. MUDr. Vladimír Koblížek, Ph.D., a doc. MUDr. Milan Teřl, Ph.D.

Předmětem jednání bylo postavení praxe v oboru pneumologie a ftizeologie (PNE) v rámci základního interního kmene.

Zástupci ČPFS se k jednání dostavili s cílem, aby se praxe v oboru PNE (v délce 1–2 měsíců) stala pro lékaře zařazené do oboru vnitřní lékařství obligatorní, ne pouze fakultativní součástí povinné odborné praxe v rámci kmene.

Jednání bylo vedeno v přátelském duchu, věcně a konstruktivně.

Výše uvedeného cíle nebylo dosaženo.

Bylo však dosaženo konsenzu v následujících bodech:

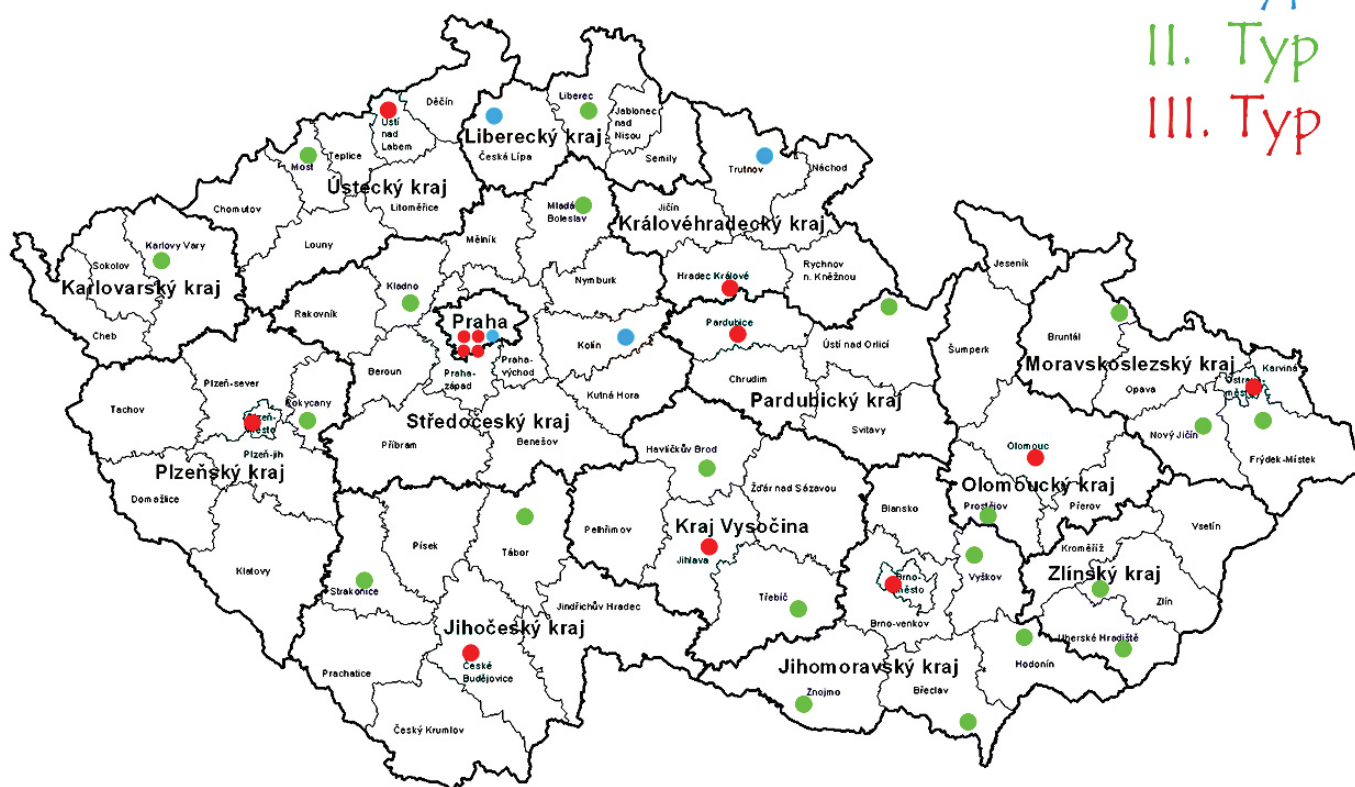
- praxi v oboru PNE v rámci interního kmene považují zástupci ČIS z odborného hlediska za žádoucí
- ČPFS zvýší svoji aktivní prezentaci v časopise Vnitřní lékařství a na vzdělávacích akcích pořádaných ČIS
- ČIS podporuje, aby členem zkušebních komisí pro zkoušky po základním kmeni byl zástupce ČPFS
- ČPFS poskytne ČIS mapu sítě akreditovaných zařízení oboru PNE spolu s konkrétním rámcovým syllabem obsahu praxe.

Memorandum bylo odsouhlaseno výbory obou společností

ČIS dne: 23. 6. 2021 / ČPFS dne: 18. 5. 2021

Za ČIS:  
Richard Češka, v. r.

Za ČPFS:  
Martina Vašáková, v. r.



I. Typ  
II. Typ  
III. Typ

# Vnitřní lékařství

Ročník 67, 2021, číslo 8

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

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

## Užší redakční rada:

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

## Širší redakční rada:

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



## Vydavatel:

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

## Adresa redakce:

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

## Redaktorka:

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

## Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

## 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 2022  
je 1200 Kč.  
Časopis můžete objednat na [www.solen.cz](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

## Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2022 je 48 €.  
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja  
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
Infolinka: 0800 188 826,  
e-mail: [predplatne@abompkapa.sk](mailto:predplatne@abompkapa.sk), [www.ipredplatne.sk](http://www.ipredplatne.sk)

## Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

## Citační zkratka: Vnitř Léč.

## Časopis je indexován v:

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



# Moxostad

moxonidin



## ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA

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

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

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

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

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

# Vnitřní lékařství

# E-8

2021  
ROČNÍK 67



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe

Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě

Imunitní odpověď na vakcinaci u starších lidí

Tumorom indukovaná osteomalácia

### PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Th1, Th2 a Th17 lymfocyty u autoimunitních tyreopatií

### KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Letálne prípady intoxikácie etylalkoholom: zamyslenie sa nad príčinami

### KOMENTÁŘE / COMMENTARY

24-hodinová mortalita seniorů akutně hospitalizovaných pro interní onemocnění – může být ovlivněna přítomností diabetu jako komorbiditý?

### 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

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### **Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe**

Long-term mechanical circulatory support for chronic heart failure – real life practice

Luděk Pavlů, Marek Vícha, Libor Jelínek, Miloš Táborský, Jana Petřková - - - - - E3

### **Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě**

Review of Czech literature focused on terminology of medication adherence

Eliška Voříšková, Barbora Košťálová, Josef Malý, Kateřina Malá-Ládová - - - - - E7

### **Imunitní odpověď na vakcinaci u starších lidí**

Immune response to vaccination in the elderly

Ivan Šterzl, Karolína Absolonová, Anna Fišerová - - - - - E14

### **Tumorem indukovaná osteomalácie**

Tumor induced osteomalacia

Lenka Filipová, Ivica Lazúrová - - - - - E19

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

### **Th1, Th2 a Th17 lymfocyty u autoimunitních tyreopatií**

Th1, Th2 and Th17 lymphocytes in autoimmune thyreopathies

Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl - - - - - E23

## KAZUISTIKY / CASES REPORTS

### **Letálne prípady intoxikácie etylalkoholom: zamyslenie sa nad príčinami**

Lethal alcohol intoxications cases: thinking about the causes

Peter Makovický, Radek Matlach, Pavol Makovický - - - - - E29

## KOMENTÁŘE / COMMENTARY

### **24-hodinová mortalita seniorů akutně hospitalizovaných pro interní onemocnění – může být ovlivněna přítomností diabetu jako komorbidit?**

In-hospital mortality of seniors 24 hours from admission for internal disease - could diabetes play a role?

Jan Brož, Martina Nováková, Milan Kvapil - - - - - E37

# Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe

Luděk Pavlů<sup>1</sup>, Marek Vícha<sup>1</sup>, Libor Jelínek<sup>1</sup>, Miloš Táborský<sup>1</sup>, Jana Petřková<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

<sup>2</sup>Ústav molekulární a translační medicíny, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

<sup>3</sup>Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Díky vývoji farmakologické a nefarmakologické léčby srdečního selhání v posledním půlstoletí se zlepšila kvalita života a poklesla mortalita a morbidita. Přes tyto pokroky zůstává prognóza pokročilého srdečního selhání závažná a počet pacientů s terminální formou srdečního selhání v současnosti narůstá. V široké odborné veřejnosti převažují znalosti a osobní zkušenosti s farmakoterapií nebo s terapií implantabilním kardioverterem-defibrilátorem nebo s resynchronizační terapií. Avšak osobní zkušenost s použitím dlouhodobé mechanické srdeční podpory (MSP) u pacientů v pokročilé fázi srdečního selhání po vyčerpání výše uvedených léčebných možností má dosud jen omezený počet lékařů převážně z velkých kardiocenter. Účelem tohoto sdělení je proto podat základní informace o metodě MSP, jejím přínosu, možných limitacích a návrh postupu při referování pacientů.

**Klíčová slova:** dlouhodobá mechanická srdeční podpora, léčba, pokročilé srdeční selhání.

## Long-term mechanical circulatory support for chronic heart failure – real life practice

Thanks to developments in pharmacological and non-pharmacological treatment of heart failure over the last half century, there has been improved quality of life and reduced mortality and morbidity. Despite these advances, the prognosis of advanced heart failure remains poor and the number of patients with terminal heart failure is currently increasing. In the general medical community, knowledge of pharmacological and device therapy with implantable cardioverter-defibrillator or resynchronization therapy is prevalent. However, only a limited number of professionals, mostly in tertiary centres, have personal experience with the use of long-term mechanical circulatory support (MCS) in patients with advanced heart failure after the above conventional therapeutic options have been exhausted. The purpose of this communication is, therefore, to provide the general medical community with basic information about benefits, limitations and referral strategies for MCS.

**Key words:** long-term mechanical circulatory support, therapy, advanced heart failure.

## Úvod

Přibližně 1–2 % dospělé populace ve vyspělých zemích trpí srdečním selháním. Přes pokroky v léčbě má srdeční selhání velmi závažnou prognózu. Nejzávažnější prognózu s vysokou roční mortalitou mají pacienti v pokročilém stadiu srdečního selhání. Prognózu pacienta v pokročilé fázi srdečního selhání zásadně ovlivňuje transplantace srdce (1). Ve většině vyspělých zemích se prohlubuje nepoměr mezi dárci

a příjemci transplantace solidních orgánů. Dochází tak k prodloužování reálné doby čekání na transplantaci. V zemích, které mají právní úpravu transplantace založenou na dobrovolném vstupu občanů do registru případných dárců (opt-in), je tento poměr ještě výraznější. V této situaci dochází zvláště pak u starších pacientů k vysoké mortalitě na čekací listině. Dlouhodobé mechanické srdeční podpory (MSP) přináší novou

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jana Petřková, Ph.D., jana.petrkova@fnol.cz

I. interní klinika – kardiologická, FN a LF Olomouc

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(8): E3–E6

Článek přijat redakcí: 14. 6. 2021

Článek přijat po recenzích: 29. 10. 2021

možnost léčby pro čekatelé transplantace srdce, ale i možnosti léčby pacientů, kteří by nebyli k transplantaci indikováni.

## Vývoj dlouhodobých mechanických srdečních podpor

Klíčovým momentem pro rozvoj kardiologie v padesátých letech minulého století bylo úspěšné zavedení mimotělního oběhu (2). Bylo třeba zhruba dalších 50 let vývoje dlouhodobých mechanických srdečních podpor (MSP) k potvrzení mortalitního benefitu dlouhodobé levostranné mechanické podpory (LVAD – left ventricular assist device) u pacientů s velmi pokročilým srdečním selháním. Studie Rematch (3), která byla publikována v roce 2001, potvrdila zásadní rozdíl v přežití po 12 měsících od randomizace u pacientů třídy NYHA IV splňujících indikace k transplantaci srdce (přežití 52 % s podporou vs. 25 % bez podpory). LVAD tak dal naději na přežití nejenom pacientům na čekacích listinách k transplantaci srdce, ale i pacientům, kteří by na transplantační listinu nebyli zařazeni, a to většinou z důvodu jejich vyššího věku.

Další technologická vylepšení samotných čerpadel srdečních podpor snížila morbiditu pacientů, především riziko infekce a cévní mozkové příhody. Využití principu magnetické levitace vedlo ke zmenšení velikosti čerpadel řádově o stovky procent (Thoratec HeartMate 1 1250 gramů, Thoratec HeartMate 3 200 gramů). Zmenšení vedlo k výrazné redukci perioperačních chirurgických komplikací spolu s takřka anatomicky neomezenou možností implantace v dospělé populaci. Efektem principu magnetické levitace je výrazně vyšší hematologická kompatibilita, která přinesla prakticky úplnou eliminaci dříve obávané trombózy čerpadla a významnou redukci tromboembolických komplikací, především cévních mozkových příhod. To umožňuje v případě krvácivých komplikací liberálnější snížení cílové hodnoty INR při nutné dlouhodobé antikoagulační terapii warfarinem ke snížení rizika pokračujícího krvácení. V pilotních studiích bezpečnosti byly dokonce testovány protokoly snížené intenzity antikoagulace jako standardní terapeutický přístup (indication independent strategy) (4).

Použití dlouhodobých mechanických srdečních podpor (MSP) snížilo mortalitu čekatelů transplantace, stejně tak se prodloužila doba čekání na transplantační listině. Bylo tedy pouze otázkou času, kdy se MPS u biologicky starších pacientů stane rovnocennou alternativou srdeční transplantace. Zásadním důkazem této možnosti léčby je studie z roku 2018, kdy 82 % zařazených pacientů (průměrný věk 59 let) přežilo

**Tab. 1.** Indikační kritéria dlouhodobé mechanické srdeční podpory levé komory

Pacienti > 2 měsíce trvání závažných symptomů (funkční klasifikace NYHA III-IV) i přes optimální farmakoterapii a přístrojovou léčbu s více než jedním z následujících kritérií:
▪ ejekční frakce (EF) levé komory < 25 %, případně $VO_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$
▪ $\geq 3$ hospitalizace pro srdeční selhání v předchozích 12 měsících bez zjevné vyvolávající příčiny
▪ závislost na intravenózní léčbě pozitivně inotropními léčivými
▪ progredující orgánová dysfunkce (zhoršování renálních nebo jaterních funkcí) způsobená hypoperfuzí nikoli neadekvátním plnicím tlakem (PCWP $\geq 20 \text{ mm Hg}$ a STK $\leq 80\text{--}90 \text{ mm Hg}$ nebo CI $\leq 2 \text{ l/min/m}^2$ )
▪ absence těžké dysfunkce pravé komory spolu s těžkou trikuspidální regurgitací

bez limitujícího neurologického deficitu dva roky terapie (5). Podobná věková skupina s transplantací srdce mezi lednem 2016 a červnem 2017 dosáhla 12měsíčního přežití v 77,9 % a 36měsíčního přežití v 73 % (6). Dlouhodobá mechanická srdeční podpora (MSP) se postupně stává reálnou možností léčby pro selektovanou skupinu pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním (7).

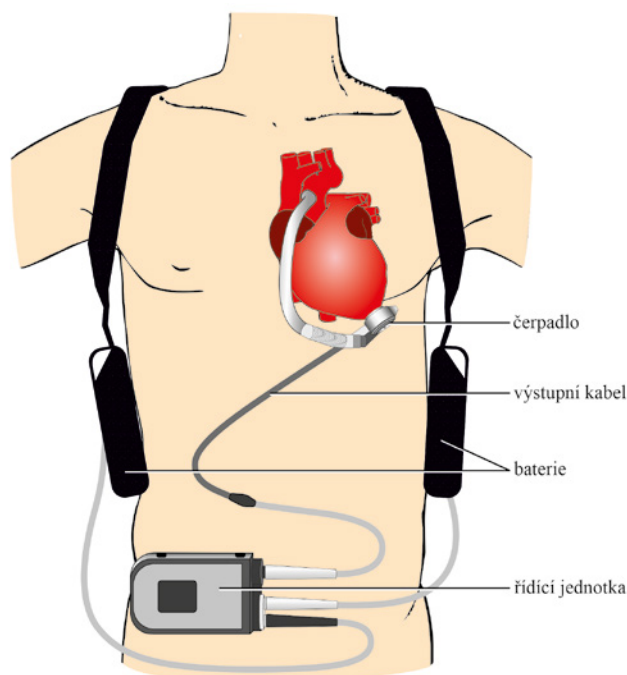
Významným počinem k vydefinování pacientů, kteří mohou nejvíce profitovat z implantace, bylo vytvoření dlouhodobého a povinného registru pacientů s implantovanou mechanickou srdeční podporou (MSP) ve Spojených státech amerických. Tento registr je známý pod akronymem INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) a od roku 2008 pravidelně zveřejňuje informace o všech implantovaných srdečních podporách (8).

## Indikace k trvalé mechanické srdeční podpoře

Z praktického hlediska je třeba definovat, kteří pacienti by měli být referováni do LVAD implantačních center (IKEM Praha, CKTCH Brno) nebo do vznikajících center pro léčbu srdečního selhání.

Konzultováni by měli být pacienti, u kterých byly vyčerpány zvyklé možnosti terapie. V praxi to znamená především nemocní s optimalizovanou farmakoterapií s využitím zavedených lékových skupin modifikujících mortalitu (betablokátory, sacubitril-valsartan, spironolaktone/eplerenon). Do skupiny mortalitu modifikujících léčiv také brzy zařadíme dapaglifozin (9), pro který byla již schválena indikace (10), ale dosud nebyla schválena platba zdravotní pojišťovnou. Dalším důležitým parametrem je optimalizovaná nefarmakologická léčba s využitím resynchronizační terapie (CRT-P cardiac resynchronization therapy – pace, CRT-D cardiac resynchronisation therapy – defibrilator). Ekvivalentem je u nás často používaný termín biventrikulární stimulace, ve zkratkách BiV-ICD (s defibrilační funkcí). Cílem je dosažení optima resynchronizace, především pomocí zkrácení trvání stimulovaného

**Obr. 1.** LVAD a jeho zapojení



QRS komplexu v porovnání s nativním QRS komplexem před implantací a vysokým procentem stimulovaných QRS komplexů. Dnes se již posunula minimální hranice optima na 95 % CRT stimulace (11).

Indikace k trvalé mechanické srdeční podpoře (12, 13) se v podstatě zásadně neliší od indikace k transplantaci srdce. V případě dlouhodobé mechanické podpory se jistě jedná o pacienty s těžkou systolickou dysfunkcí, kteří jsou symptomatičtí ve třídě NYHA III a IV a již jsou na optimální farmakologické a nefarmakologické terapii srdečního selhání.

V převážné většině se jedná o pacienty s dilatovanou a těžce dysfunkční levou komorou s dominující etiologií dilatační a ischemické kardiomyopatie.

Základní klinické situace k indikaci implantace MSP u pacientů s terminální fází srdečního selhání: most k transplantaci (bridge to transplant), most k zařazení na čekací listinu (bridge to candidacy) a trvalá terapie (destination therapy).

## Kontraindikace k trvalé mechanické srdeční podpoře

Kontraindikace k trvalé mechanické srdeční podpoře jsou podobné jako u transplantace srdce. Věková hranice je však velmi individuální a je třeba spíš posoudit věk biologický než kalendářní.

Absolutní kontraindikací je probíhající infekce, závažná malignita, poškození CNS, ireverzibilní jaterní insuficience, nespolupráce pacienta, případně skrytý abúzus. V České republice je to nejčastěji alkoholismus, ale v indikaci bridge-to-transplant u mladých pacientů není již vůbec raritou abúzus drog (pervitin atd.).

Naprostou nutností je spolupráce a dobré sociální zázemí případného příjemce podpory. Ischemická nemoc dolních končetin je často řešitelná a většinou nepředstavuje zásadní kontraindikaci k provedení MSP. Pouze její pokročilé formy jsou kontraindikací (riziko neřešitelné pooperační ischemie dolní končetiny).

Tab. 2. INTERMACS profily

Profil INTERMACS	Definice	Popis
1	Kardiogenní šok, kritický stav	Refrakterní kardiogenní šok na maximalizované terapii
2	Postupně se zhoršující na inotropní podpoře	Funkční třída NYHA IV, nutná hospitalizace s dependencí na inotropní podpoře, která již nezabraňuje orgánové dysfunkci
3	Stabilní na inotropní podpoře	Funkční třída NYHA IV, nutná hospitalizace s dependencí na inotropní podpoře
4	Frekventní rehospitalizace	Funkční třída NYHA IV, časté hospitalizace s nutností použití inotropní podpory, dlouhodobé objemové přetížení
5	Nevychází z bydlíště	Funkční třída NYHA III s objemovým přetížením při adekvátní terapii
6	Vyjde z bydlíště, daleko nedojde	Funkční třída III, bez známek nynějšího objemového přetížení při adekvátní terapii
7	Vyjde z bydlíště, vyšší fyzická zátěž s obtížemi	Funkční třída III, bez známek nedávného objemového přetížení při adekvátní terapii

## Jak komunikovat s pacienty o možnosti použití dlouhodobé mechanické srdeční podpory

Pacientovi je třeba vysvětlit princip fungování mechanické srdeční podpory (Obrázek 1 – LVAD a jeho zapojení). Probíhá intenzivní výzkum na bezdrátovém přenosu energie (14), který by odstranil dosavadní technickou překážku (nutnost spojení vnitřního čerpadla s vnější baterií). Jednoznačným přínosem mechanické podpory jako dlouhodobého řešení pokročilého srdečního selhání je absence nutnosti imunosupresivní terapie. Je nutné referovat pacienty, kteří jsou poučení a chtějí léčbu mechanickou srdeční podporou.

## Jak komunikovat s LVAD implantačním centrem

Komunikace by měla být jednoznačná a stručná. Jednoznačnost a stručnost lze shrnout do akronymu SOAP:

S: (subjektivně): NYHA třída,

O: (objektivně): ejekční frakce levé komory (EF LK), end-diastolický rozměr levé komory, etiologie srdečního selhání (jedním slovem), výsledek šestiminutového testu chůze (6MWT) nebo výsledek ergometrie/spiroergometrie,

A: (assessment/zhodnocení): farmakoterapie v době reference; typ kardiostimulace s datem primoimplantace; implantabilní defibrilátor ano/ne s datem primoimplantace; revaskularizační výkony s datem jejich provedení; to samé platí pro operace chlopenních vad; komorbidity; počet hospitalizací pro srdeční selhání v minulosti,

P: (plán): je úkolem implantačního centra nebo kardiovaskulárního centra, nikoliv referujícího,

Celý proces zvažování implantace je komplexní, obvykle vyžaduje klinickou kontrolu pacienta a doplnění dalších diagnostických vyšetření (např. spiroergometrie, koronarografie, pravostranná katetrizace, došetření či vyloučení ischemické choroby dolních končetin atd.). Běžnou součástí jsou laboratorní vyšetření či vyšetření k vyloučení fokálních infekcí. Při plánování rozsahu vyšetření je nutno přihlídnout k četným přítomným komorbiditám. Součástí vyšetření je také psychologický pohovor. Je potřeba počítat s tím, že došetření bude trvat minimálně tři měsíce. Samozřejmě je možné vše výrazně urychlit v případě rychlého zhoršení stavu pacienta, ale právě včasná indikace je to, co zásadně zvýší šanci na úspěšnou léčbu. Potvrzují to data registru INTERMACS, který zveřejňuje informace o implantovaných dlouhodobých srdečních podporách (INTERMACS 1, Tab. 2).

## Doporučení do klinické praxe

Nejtěžším úkolem v terapii mechanickou srdeční podporou (MSP) je optimální načasování implantace. Dlouhodobá mechanická srdeční podpora (MPS) je terapie, která významně ovlivňuje prognózu pacientů s pokročilou formou srdečního selhání. Zlepšuje kvalitu života pacientů s přijatelným výskytem komplikací. Včasné referování pacienta do LVAD implantačního centra nebo do vznikajících center pro léčbu srdečního selhání umožní došetření a optimální načasování implantace.

Podpořeno:

CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16\_019/0000868, ENOCH; IGA UP: LF\_2021\_014;

FN Olomouc RVO: 00098892).

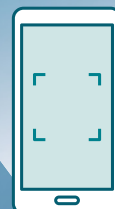
## LITERATURA

1. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report - 2019; focus theme: Donor and recipient size match [published correction appears in J Heart Lung Transplant. 2020 Jan;39(1):91]. J Heart Lung Transplant. 2019; 38(10): 1056–1066.
2. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med. 1954; 37(3): 171–185.
3. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001; 345(20): 1435–1443.
4. Netuka I, Ivák P, Tučanová Z et al. Evaluation of low-intensity anti-coagulation with a fully magnetically levitated centrifugal-flow circulatory pump—the MAGENTUM 1 study. J Heart Lung Transplant. 2018 May; 37(5): 579–586.
5. Mehra MR, Uriel N, Naka Y et al. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device – Final Report. N Engl J Med. 2019 Apr 25; 380(17): 1618–1627.
6. ISHLT Transplant Registry Quarterly Reports for Heart in Europe based on UNOS/ISHLT data as of Jan 5, 2018
7. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Lung Transplant. 2008; 27(10): 1065–1072.
8. 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.
9. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2016; 58(5): e530–e568.
10. 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.
11. Ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Forxiga. EMA/84150/2021 (www.ema.europa.eu/en/documents/overview/forxiga-epar-medicine-overview\_en.pdf).
12. Prinzen FW, Vernooy K, Auricchio A. Cardiac resynchronization therapy: state-of-the-art of current applications, guidelines, ongoing trials, and areas of controversy. Circulation 2013; 128(22): 2407–2418.
13. Pya Y, Maly J, Bekbossynova M et al. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous flow left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2019; 38(4): 339–343.

# 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 erdosteine společnosti Recipharm byla s pozitivním výsledkem testována jako součást léčby pacientů s covid-19 / Antioxidační a bronchoprotektivní účinek erdosteine / 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



# Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě

**Eliška Voříšková, Barbora Košťálová, Josef Malý, Kateřina Malá-Ládová**

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

**Úvod a cíl:** Terminologie v problematice užívání léčiv je ve světové literatuře často chybně či nejednotně používána a dochází k různým záměnám mezi jednotlivými termíny. Cílem práce bylo zmapovat českou literaturu a zjistit, zda čeští autoři terminologii týkající se užívání léčiv používají a jestli jsou při definování těchto pojmů jednotní.

**Metodika:** Na základě metodického pokynu pro překlad tzv. ABC taxonomie od mezinárodní společnosti International Society for Medication Adherence (ESPAComp) byla vypracována rešerše česky psané literatury publikované do 22. září 2021 v databázích ProLékaře.cz, BMČ, PubMed a nakladatelství Solen. Pro vyhledávání byly použity morfologické varianty klíčových slov: compliance, adherence, iniciace, implementace, diskontinuace, perzistence, konkordance.

**Výsledky:** Celkem bylo identifikováno 125 českých prací publikovaných v letech 1998 až 2021. Z nich 79 publikací definovalo konkrétní pojmy. Mezi tyto patřily adherence, perzistence, compliance, konkordance, přičemž ve 14 publikacích docházelo k vzájemné záměně výrazů pro compliance a adherenci. Nejčastěji se jednalo o publikace zaměřené na léčbu konkrétních onemocnění. Pouze pět zdrojů se věnovalo problematice užívání léčiv jako celku bez vztahu ke konkrétní nosologické jednotce.

**Závěr:** Nejednotnost používání termínů týkajících se problematiky adherence k léčbě se ukázala jako velmi častý jev české literatury. Je proto nezbytné ustanovení konsenzu této terminologie za účelem sjednocení české literatury.

**Klíčová slova:** ABC taxonomie, adherence k léčbě, compliance, perzistence, terminologie.

## Review of Czech literature focused on terminology of medication adherence

**Background:** Medication taking terminology is often used incorrectly or inconsistently in the world literature and the meaning of the terms is interchanged. The aim of the work was to map the Czech literature and find out whether Czech authors use terminology related to medication adherence and whether they are consistent in defining it.

**Methods:** Based on the methodological instructions for the translation of the so-called ABC Taxonomy introduced by International Society for Medication Adherence (ESPAComp), a search of Czech literature published until September 22nd, 2021 in the databases ProLékaře.cz, BMČ, PubMed, and Solen was prepared. Morphological variants of keywords were used for the search: compliance, adherence, initiation, implementation, discontinuation, persistence, concordance.

**Results:** A total of 125 Czech publications from 1998 to 2021 were identified, of which 79 defined specific terms. These included: adherence, persistence, compliance, concordance; the terms for compliance and adherence were interchanged in 14 publications. Publications focused on the treatment of specific diseases were the most common. Only five sources dealt with the issue of medication adherence as a theme without relation to a specific nosological unit.

**Conclusion:** Inconsistency in the use of terms related to medication adherence has proven to be a very common phenomenon in the Czech literature. It is, therefore, necessary to establish a consensus on this terminology in order to unify Czech literature.

**Key words:** ABC Taxonomy, compliance, medication adherence, persistence, terminology.

## Úvod

Terminologie užívání léčiv nebyla až do první poloviny 70. let 20. století jasně definovaná v žádném z evropských jazyků. Pro vztah zdravotník-pacient-léčivo neexistovaly konkrétní pojmy a chování pacientů směrem k farmakoterapii bylo nekonzistentně popisováno různými slovními spojeními. V průběhu následujících let se v odborné literatuře začaly používat specifické pojmy, jejichž význam se postupem času měnil (1). Mezi tyto pojmy patří především compliance, adherence, konkordance, perzistence a jejich antonyma, každý s trochu odlišným významem a konotací (2). Protože jednotlivé termíny vznikaly v rychlém sledu zhruba s desetiletým rozestupem, neměly dostatek času na to, aby byly v praxi a výzkumu osvojeny. Pojmy tak byly a stále jsou mylně používány, zaměňovány, a to napříč světovou literaturou (2, 3).

Na toto zjištění reagovala odborná společnost International Society for Medication Adherence (ESPAComp). Na 13. výročním sjezdu v roce 2009 byla navržena a na základě následné diskuze konsenzuálně ustanovena terminologie adherence k léčbě pod všeobecným názvem Ascertaining Barriers to Compliance (ABC taxonomie). Obsahovala seznam sedmi pojmů a definic, které byly publikovány v roce 2012 (2, 4). Byly tak položeny základy pro taxonomii adherence k léčbě. Ta se nově měla skládat ze tří složek, které rozlišují jednak samotné chování pacienta při užívání léčiv (medication adherence) zahrnující tři fáze (initiation, implementation, discontinuation) a kontinuitu léčby (persistence), a jednak proces, který užívání léčiv popisuje a řídí (management of adherence), a vědní obory, jež adherenci k léčbě studují (adherence-related sciences).

I přes snahy sjednocení terminologie související s problematikou užívání léčiv je její používání stále velice rozptýlené, přičemž autoři, často i neúmyslně, zaměňují význam různých pojmů a definic, které nelze použít jako synonyma, a literatura se tak stává nejednotnou.

## Cíl

Tato práce si klade za cíl zmapovat českou literaturu a zjistit, zda čeští autoři terminologii týkající se užívání léčiv používají a jestli jsou při definování těchto pojmů jednotní. Mezi další cíle patří následné zhodnocení používání této terminologie v české literatuře.

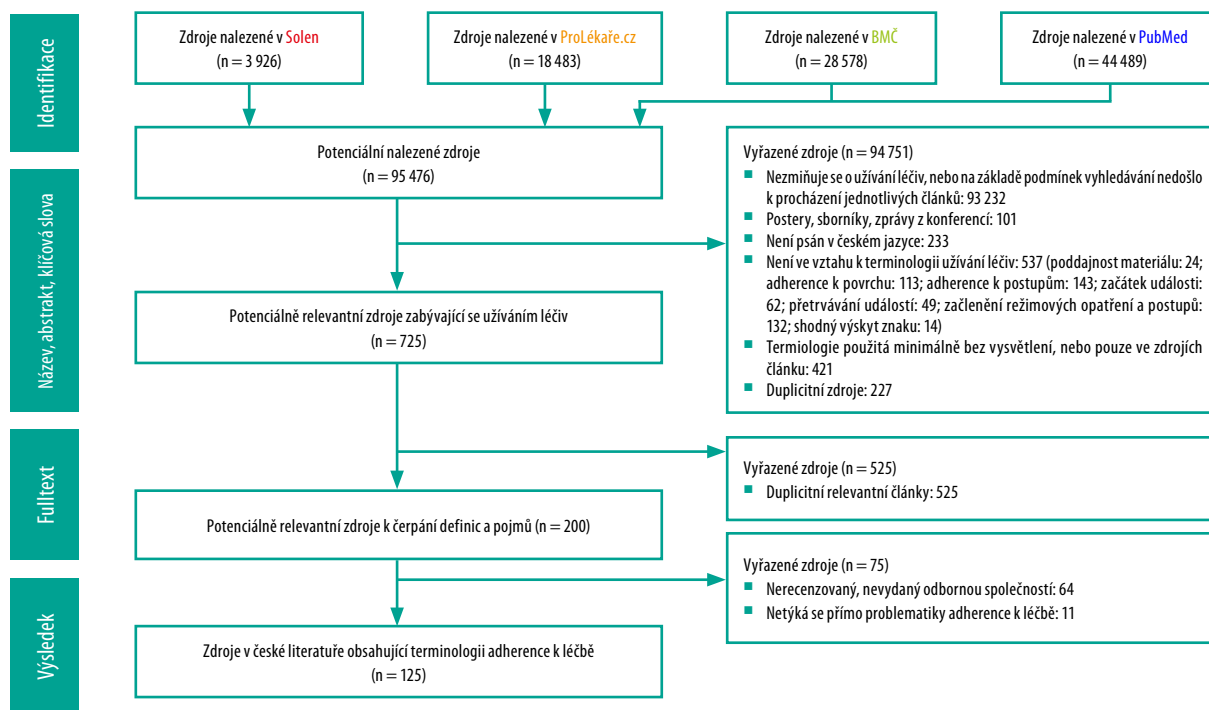
## Metodika

Na základě potřeby vytvoření jednotného překladu originálního anglického znění ABC taxonomie napříč různými světovými jazyky vznikla v rámci společnosti ESPAComp pracovní skupina Translation of ABC Taxonomy. V roce 2019 pak zveřejnila metodický pokyn pro překlad ABC taxonomie (5), kterým byla inspirována metodika předkládané rešerše.

Informace byly získány ze dvou fulltextových – nakladatelství Solen, ProLékaře.cz – a dvou bibliografických databází – Bibliographia medica Českoslovaca (BMČ), PubMed. Vyhledávání cílilo na všechny zdroje publikované před 22. 9. 2021. Podmínkou pro zařazení literatury do potenciálních výsledků rešerše byla publikace v českém jazyce zabývající se užíváním léčiv a konkrétními pojmy souvisejícími s touto problematikou. Vyhledáváno bylo 28 pojmů: \*compliance, \*noncompliance, \*non-compliance, \*non compliance, \*kompliance, \*nonkompliance, \*non-kompliance, \*non kompliance, \*adherence, \*léková adherence, \*adherence pacienta, \*adherence k farmakoterapii, \*adherence k medikaci, \*nonadherence, \*non-adherence, \*non adherence, \*iniciace, \*implementace, \*discontinuace, \*diskontinuace, \*persistence, \*perzistence, \*management adherence, \*disciplíny spojené s adherencí, \*concordance, \*conkordance, \*konkordance, \*koncordance.

Posouzení vhodnosti nalezených publikací proběhlo nejprve na základě názvu, abstraktu, klíčových slov a poté podle obsahu plného textu. Při nenalezení vhodné publikace obsahující hledané pojmy v názvu,

**Schéma 1.** Vývojový diagram procesu vyhledávání relevantních zdrojů



BMČ – Bibliographia medica Českoslovaca; n – denominátor (100 %)

abstraktu nebo klíčových slovech do stého zdroje v pořadí řazeného dle relevance nebyly prohledávány zdroje následující. Do výsledného souboru publikací byly zařazeny pouze recenzované zdroje nebo zdroje vydané odbornou společností. Obecný proces vyhledávání a výběru relevantních zdrojů zobrazuje vývojový diagram (schéma 1).

V databázi nakladatelství Solen byly výstupy zpracovávány ze všech on-line zpřístupněných časopisů, které splnily podmínky vyhledávání klíčových slov v rámci tzv. pokročilé funkce. Z důvodu nalezení příliš vysokého počtu nerelevantních výsledků při vyhledávání v poli textu publikace byly pojmy \*adherence a \*compliance vyhledávány pouze v poli název, klíčová slova a abstrakt.

V databázi portálu ProLékaře.cz bylo vyhledáváno ve všech kategoriích v následujících časopisech: Časopis lékařů českých; Česká a slovenská farmacie; Česká a slovenská psychiatrie; Praktický lékař; Svět praktické medicíny; Vnitřní lékařství.

Databáze BMC byla prohledána primárně za pomoci rejstříku Medical Subject Headings (MeSH) deskriptorů: \*adherence a compliance při léčbě, \*adherence k farmakoterapii, \*adherence pacienta, \*terapie pod přímou kontrolou. Od zbylých pojmů, pro které nebyla systémem nabídnuta žádná synonyma MeSH deskriptorů, došlo k vyhledávání podle výše uvedených podmínek.

Pomocí rozhraní PubMed byly hledány základní pojmy v českém tvaru. Pokud se jednalo o víceslovný pojem, byla použita podmínka AND (např. \*((léková) AND (adherence))). Pouze v případě neuspokojivých výsledků byla hledána i anglická mutace pojmů s vloženými slovy \*drug –, \*pharmaceutical –, \*medication –, \*treatment – nebo \*patient – navrhovanými našeptávačem databáze s aplikovaným filtrem pro hledání v českém jazyce.

## Výsledky

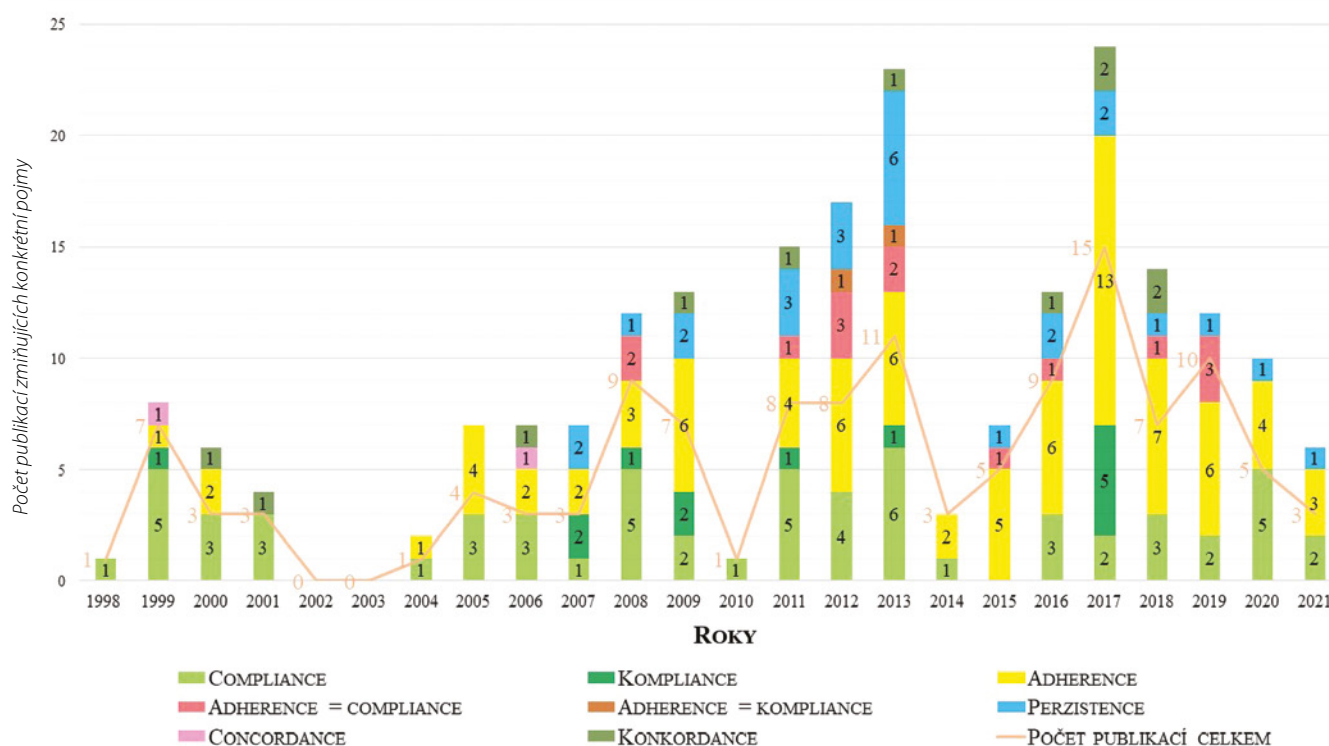
Zadaná kritéria vyhledávání splnilo 125 zdrojů publikovaných 93 prvoautory mezi lety 1998–2021. Nejvíce publikací bylo z roku 2017 (15 prací). Žádné výstupy nebyly publikovány v letech 2002 a 2003. Četnost používání jednotlivých pojmů ve zmíněném časovém rozmezí zobrazuje kombinovaný graf (obr. 1). Nejčastějším typem nalezených výstupů byly publikace zaměřující se o léčbu konkrétních onemocnění. Pouze pět zdrojů se věnovalo problematice užívání léčiv jako celku (tj. včetně terminologie, příčin a důsledků), bez vztahu ke konkrétní nozologické jednotce (6–10).

Celkem v 79 publikacích byla uvedena definice konkrétních pojmů, mezi které patřily: adherence, compliance, konkordance a perzistence v jejich různých morfologických alternativách. Stručné shrnutí výsledků rešerše rozdělené podle hledaných pojmů zobrazuje tabulka 1. Ve 14 z nalezených publikací docházelo k vzájemné záměně českých výrazů pro compliance a adherenci k léčbě.

Jelikož při tvorbě modelu rešerše bylo vycházeno z projektu ABC taxonomie (5), bylo k tomuto přihlíženo i při hodnocení výsledků. Mezi používanými pojmy v ABC taxonomii byly nalezeny pouze české alternativy pojmů adherence a perzistence v jejich různých morfologických alternativách. Ty byly nezávisle na sobě obsaženy v 97 publikacích, současně pak byly zmíněny v 19 zdrojích. Ostatní pojmy této taxonomie nebyly v žádném z nabízených výstupů nalezeny. Compliance, nezařazená do ABC taxonomie, byla nalezena v 88 publikacích, konkordance jen ve 13 zdrojích.

ABC taxonomie byla vydána v roce 2012, proto byla mezi publikovanými definicemi zveřejněnými po tomto roce hledána podobnost s tímto dokumentem. Nalezeny byly pouze dvě publikace, které po-

**Graf. 1.** Četnost používání jednotlivých terminologických pojmů ve 125 nalezených zdrojích publikovaných mezi lety 1998–2021



Pozn.: Sloupcový graf znázorňuje absolutní četnost hledaných pojmů, nezávisle na uvedení definice; zahrnuti jsou i záporné prefixy. Pokud autor použil slovo základní i záporné, jsou tyto pojmy počítány za jeden bod. Oranžový spojnicový graf s oranžovými čísly znázorňuje počet publikací v daném roce.

užívaly obdobnou definici pojmů adherence a perzistence. Jedná se o článek od O. Mayera, ve kterém se o adherenci píše jako o „pojmu, jenž je tradičně rezervován pro popis stavu, zdali pacient náležitě užívá předepsanou léčbu (resp. spíše v kolika procentech denních dávek ji užít zapomněl)“ (11). Publikace M. Součka definuje perzistenci, tedy že „perzistence vyjadřuje trvání léčby od jejího zahájení do vysazení“ (12).

Dle ABC taxonomie lze definici adherence přeložit jako „proces, během něhož pacienti užívají svá léčiva podle předepsaného režimu“ a perzistenci jako „doba od zahájení do užití poslední dávky, která bezprostředně předchází přerušení léčby“ (2, 4). Popis adherence v uvedených dvou publikacích také částečně odpovídal definici World Health Organization (WHO), která ji specifikovala jako „rozsah, v rámci kterého pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování dietních opatření a/nebo

provádění změn v životním stylu) odpovídá doporučením zdravotníka, na kterých se společně shodli“ (3). Jelikož ani jeden z autorů nevedl přesnou citaci zdroje, ze kterého čerpal, nelze jednoznačně určit původ těchto definic.

### Rozbor definic jednotlivých pojmů

Nejčastěji používaným pojmem v české literatuře byla adherence. Při jejím definování autoři citovali hlavně zahraniční literaturu, zvláště pak definici WHO z roku 2003 (3), která byla citována celkem jedenáctkrát. Druhým nejrozšířenějším názorem bylo, že termín adherence popisuje aktivní přístup pacienta k léčebnému procesu. Tato teze se vyskytovala celkem čtrnáctkrát. Dále se v literatuře napříč časovou osou objevovala myšlenka, že adherence označuje pacientovu míru

**Tab. 1.** Hlavní výsledky rešerše podle hledaných pojmů

Adherence					
v letech	2000–2021	publikace používající termíny	97	publikace definující termíny	60
hledané pojmy		nalezené zápory		nalezené přívlastky	
adherence	83	non-adherence	19	k léčbě	17
adherence = compliance	12	nonadherence	12	k terapii	6
adherence = compliance	2	neadherence	1	pacienta k léčbě	3
		non adherence	1	k farmakoterapii	2
		disadherence	0	k medikaci	1
		non-adherence = non-compliance	1	k medikamentózní terapii	1
				k lékům	1
				k užívání medikace	1
				na léčbě	1
				s medikací	1
Compliance					
v letech	1998–2021	publikace používající termíny	88	publikace definující termíny	66
hledané pojmy		nalezené zápory		nalezené přívlastky	
compliance	61	non-compliance	19	k léčbě	3
adherence = compliance	12	nonc(k)ompliance	9	léková	3
kompliance	12	nekompliance	2	s lékovou terapií	3
adherence = compliance	2	non compliance	0	k terapii	2
compliance = compliance	1	discompliance	0	pacienta k léčbě	2
		non-adherence = non-compliance	1	k medikamentózní terapii	1
				k lékům	1
				pacienta s léčbou	1
				s léčebným režimem	1
				s terapií	1
Perzistence					
v letech	2007–2021	publikace používající termíny	26	publikace definující termíny	24
hledané pojmy		nalezené zápory		nalezené přívlastky	
perzistence	26	non-perzistence	2	žádný	
persistence	0	nonperzistence	1		
		neperzistence	0		
		non perzistence	1		
		disperzistence	0		
Konkordance					
v letech	2000–2018	publikace používající termíny	13	publikace definující termíny	11
hledané pojmy		nalezené zápory		nalezené přívlastky	
konkordance	11	non-konkordance	1	žádný	
concordance	2	nonkonkordance	0		
koncordance	0	nekonkordance	0		
conkordance	0	non konkordance	0		
		diskonkordance	1		

"=" – dochází k zaměňování pojmů

dodržování změn doporučených zdravotníkem. S tím se pojí i konstatování některých autorů mezi lety 2013–2018, že adherence je součástí compliance. Opačný názor, že adherence je nadřazená termínu compliance (a perzistence), se vyskytoval v odborné literatuře dříve, a to mezi lety 2005 až 2008. Většinou autoři označují non-adherenci (bez ohledu na tvar slova) jako nedostatečnou spolupráci nemocných při léčbě, případně jako nedodržování doporučených opatření. Konkrétně jmenovali například užívání nesprávného množství léčiva nebo užívání léčiva nesprávným způsobem. Přehled vybraných definic pojmu adherence (Tab. 2) zobrazuje rozdíly v definování pojmu jednotlivými autory. Podrobný seznam všech nalezených definic se nachází v práci E. Voříškové (13).

Velmi často se v české literatuře objevoval také termín compliance, na jehož definici se autoři napříč publikacemi shodli. Jde o pojem všeobecně popisovaný jako rozsah, schopnost nebo ochota pacienta chovat se podle doporučení zdravotníka a užívat léčiva podle předepsaného rozpisu. Od pacienta obecně není vyžadována žádná další aktivní participace na léčebném programu. V tomto bodě se však s ostatními rozcházel dvé práce z roku 1999, kde autoři uváděli, že by se pacient měl na léčebném procesu aktivně podílet a spolupracovat se zdravotníkem. Některé zdroje z let 2007–2008 hodnotily compliance jako součást adherence. Od roku 2009 nicméně převažoval názor o pojmu compliance jako nadřazeném pro adherenci a perzistenci. Non-compliance (bez ohledu na formu slova) byla jednotně popisována jako nerespektování či nedodržování předepsaného lékového režimu pacientem. Ve dvou případech autoři dokonce hovořili o kompletním odmítnutí léčby pacientem.

Celkem ve 14 zdrojích docházelo k záměně pojmů adherence a compliance. Osm z nich zmiňovalo i definici těchto pojmů, která se podobala spíše definici pojmu compliance. Že se tento jev v literatuře objevuje, si uvědomovali i ostatní autoři a ve svých publikacích tuto skutečnost zmiňovali.

Druhým nejméně zastoupeným termínem v české literatuře byla perzistence. Většina autorů ji charakterizovala jako kontinuitu léčby po doporučenou dobu nebo jako schopnost pacienta správně udržovat předepsaný terapeutický režim. Non-perzistence (nezávisle na tvaru slova) byla chápána jako předčasné ukončení léčby. V některých případech byla perzistence definována jako součást compliance, nicméně nad tím, zda perzistence spadá pod pojem compliance nebo adherence, se rozcházel více autorů a literatura zde byla nejednotná.

Nejméně často používaným pojmem byla konkordance, většinou autorů shodně definována jako forma nebo stav vyjadřující vzájemný vztah zdravotníka a pacienta, který by se měl postupně rozvinout do vztahu partnerského až rovnocenného. Podle těchto autorů tedy konkordance nepopisuje, jakým způsobem by měl pacient svá léčiva užívat.

## Diskuze

Na základě provedené rešerše české literatury na téma terminologie adherence k léčbě lze demonstrovat, že čeští autoři byli v používání jednotlivých termínů a definic nejednotní. Neshody se projevíly jak v morfologii jednotlivých pojmů, tak v jejich záporech, přívlastcích i definicích, ve kterých se nepodařilo nalézt shodu ani v závislosti na datu

**Tab. 2.** Vybrané definice pojmu (non-)adherence nalezené v české literatuře v letech 2000–2020

Pojem	Rok	Definice	Autor
A	2000	míra, do které se chování nemocného (z hlediska užívání medikace, dodržování diety nebo změny životního stylu) shoduje s radou či doporučením lékaře	Kolář (6)
A	2005	novější; aktivnější přijetí celého léčebného procesu pacientem, je zdůrazněna jeho aktivní a rozhodující role v celém procesu; vnímána také jako nadřazený termín compliance	Strojil (14)
A	2009	(Haynes, 1980) míra souznění mezi chováním pacienta, zahrnující nejen braní doporučených léků, ale i přijetí dietních návyků či určitého životního stylu, a radou lékaře	Příkryl (15)
A	2009	(citace WHO, 2003) rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s odsouhlasenými doporučeními zdravotníka, nebo s léčebnými standardy; odráží pacientovy preference a postoje a klade důraz na jeho aktivní spolurozhodování při léčbě	Vytřísalová (7)
A	2011	míra do které je pacientovo chování v souladu s doporučením terapeuta	Mohr (16)
A	2012	odráží nezbytnost aktivního zapojení nemocného, který není pouze pasivním "vykonavatelem příkazů", ale motivovaným spolupracovníkem chápajícím význam dodržování doporučení	Vrablík (17)
A	2013	rozsah, ve kterém se pacient řídí doporučeními zdravotníka nebo standardními léčebnými postupy; chápána jako synonymum compliance, nebo zahrnuje compliance i perzistenci	Ládová (18)
A	2016	vyjadřuje reálnou schopnost pacientů dodržovat instrukce lékaře a v užším slova smyslu co nejdříve následovat instrukce pro dávkování léčiv; vyžaduje individuální kvalifikované rozhodnutí pacienta	Doležal (19)
A	2017	rozsah, ve kterém se chování jedince vzhledem k užívání léčiv a dodržování změn v životním stylu shoduje s doporučeními zdravotníka při aktivnějším zapojení pacienta do léčebného plánu	Dvořáčková (20)
A	2019	pojem popisující vzájemný vztah mezi lékařem a pacientem; definován jako respektování doporučeného postupu, ale i jeho aktivní přijetí a zapojení pacienta do léčby	Altschmiedová (21)
A	2019	popis stavu, zdali pacient náležitě užívá předepsanou léčbu (respektive spíš v kolika procentech denních dávek ji užít zapomněl)	Mayer (11)
A	2021	(v překladu věrnost) – je vyjádřena počtem užitých dávek léku za určité časové období (např. za měsíc)	Rosolová (10)
non-A	2008	nedostatečná spolupráce nemocných při léčbě; ta se projevuje nepravidelným užíváním ordinovaných léků nebo ukončení léčby proti radě lékaře	Tůma (22)
nonA	2011	buď pacient užívá nesprávné množství léčiva, nebo je užívá nesprávným způsobem	Ustohal (23)
nonA	2018	pozdní zahájení léčby, nezahájení léčby, nedodržování nastaveného dávkového režimu, předčasné přerušení léčby	Kobsa (24)
non-A	2019	nedodržování doporučení zdravotníků ohledně farmakoterapie, stravy a životního stylu	Vaňková (25)

A – adherence; WHO – World Health Organization

publikace. Nalezen nebyl ani společný ukazatel v taxonomickém rozdělení jednotlivých pojmů týkající se užívání léčiv pacientem, i přes recentně publikované práce v anglosaské literatuře (2). Lze tedy konstatovat, že se stále jedná o aktuální problém zasahující českou odbornou komunitu.

Vyhledávání v databázi PubMed poskytlo nejvíce potenciálních výsledků, ze kterých bylo jako relevantní označeno pouze malé procento publikací. To mimo jiné souviselo s vyhledáváním automaticky navrhaných možností, které se později ukázaly jako duplicitní, a s nalezením vysokého počtu výsledků v cizím jazyce. Rešerše v databázích BMC a ProLékaře.cz poskytla také velký počet nalezených zdrojů, ze kterých se jako potenciálně relevantních ukázalo pouze zlomkové množství. Hledání v databázi nakladatelství Solen bylo pro účely tohoto článku nejvýhodnější. A to pravděpodobně i proto, že publikované práce v tomto nakladatelství řeší převážně pouze témata spojená s klinickou praxí (v našem případě užívání léčiv) a nevěnuje se tolik čistě biologickým tématům (např. adherence k povrchu u bakterií, compliance plíc...), jako je tomu u ostatních databází. I přes to se velké množství článků ukázalo jako duplicitní, protože bylo publikováno zároveň ve více časopisech nakladatelství.

Mezi nalezenými pojmy figurovaly termíny compliance, adherence, perzistence a konkordance v jejich různých morfologických obměnách. Dvě z definic se podobaly ABC taxonomii, ale žádná z nich s ní nebyla totožná. Jiné pojmy a definice vycházející z této taxonomie nalezeny nebyly, respektive žádný z autorů tento dokument necitoval. Je možné, že česká odborná veřejnost o tomto dokumentu definujícím terminologii užívání léčiv neví, nevyužívá jej, nebo nemá potřebu konkrétně popisovat jednotlivé časové body a úseky užívání léčiv pacientem.

Autoři se při definování adherence a compliance ve svých názorech příliš nerozházeli. Definice obou pojmů se často zmiňovaly o chování pacienta, které by mělo korespondovat s radami zdravotníka. Mohlo by se zdát, že jde o synonyma, nicméně hlavní rozdíl je mezi aktivní spoluprací pacienta na léčbě (adherence) a pasivní participací v procesu léčby (compliance) (2). Tuto diferenci však většina autorů opomíjela. Z tohoto pohledu tedy nelze řadit adherenci a compliance hierarchicky nad sebe, nýbrž je nutné je stavět vedle sebe a při definování vybrat vždy pouze jeden z termínů.

Nejčastěji citovaným zdrojem pro definování adherence byl anglický dokument zveřejněný WHO v roce 2003 (3). Jedná se o nejrozšířenější myšlenku zmiňovanou napříč všemi publikacemi, i přes to, že ne všichni autoři WHO citovali. Tato definice nesděluje, zda je pacientův přístup aktivní, nebo pasivní, ale má za účel hodnotit celkové chování pacienta bez ohledu na jeho postoj k léčbě. WHO při definování adherence přitom vycházela z publikace B. Haynese z roku 1979, který ale definuje compliance („jde o rozsah, ve kterém se pacientovo chování ve smyslu užívání léčiv: tedy dodržování dietních opatření nebo provádění dalších změn životního stylu shoduje s lékařským nebo zdravotním doporučením“) (26). Tato definice byla i v rámci české literatury poměrně často citována. Je zde tedy možné pozorovat téměř absolutní shodu mezi definicemi adherence a compliance. Nabízí se tedy vysvětlení, proč jsou definice těchto dvou různých pojmů v české literatuře takřka shodné a proč považují někteří autoři tyto pojmy za synonyma.

Co se týká perzistence, ve vybraných publikacích docházelo k jejímu hierarchickému zařazení pod compliance a adherenci, a to z toho důvodu, že je chápána nikoliv jako způsob užívání léčiv, ale jako doba, po kterou jsou léčiva užívána (2, 4). Pojem konkordance má naopak popisovat samotný vztah spolupracující dvojice na léčbě. Fakt, že se nejedná o způsob užívání léčiv, nýbrž že jde o samotný typ spolupráce mezi zdravotníkem a pacientem, čeští autoři jednomyslně přijali a v definicích byli téměř shodní.

Nejednotnost autorů se však projevila nejen při používání základních tvarů jednotlivých termínů (nejčastěji compliance vs. kompliance), ale i při popisování jejich záporných forem (např. noncompliance / non-compliance / non-compliance / nekompliance). Jednotlivé publikace byly kreativní i v přisuzování přívlastků hledaným termínům, kdy mezi nejčastější patřily „k léčbě“ a „k terapii“.

Je patrné, že zájem o téma užívání léčiv je ze strany českých autorů nekonzistentní a nemá vzrůstající trend, jak by mohlo být očekáváno. Přes všechna úskalí v používání výše uvedených pojmů lze pozorovat sklon k méně častému používání termínu c(k)ompliance a jeho postupnému nahrazování pojmem adherence. Jelikož však na toto téma byl publikován pouze jeden článek popisující rešerši hledaných pojmů v anglickém jazyce (2), nelze hodnotit, zda čeští autoři používají terminologii užívání léčiv méně nebo více často než autoři v jiných zemích. Rovněž není možné posoudit, zda i v jiné literatuře dochází k vzájemným záměnám mezi pojmy, nebo se jedná ryze o český fenomén. Limitem této práce je i fakt, že nešlo o standardní systematický přehled. Nicméně cílem nebylo posoudit pouze originální výzkumné práce, ale veškerou odbornou literaturu zahrnující i narativní přehledy, kapitoly z monografií a jiné podobné typy publikací splňující kritérium recenzního řízení.

## Závěr

Neužívání léčiv brání dosahování cílů léčby, což vede k dalšímu zatěžování zdravotního systému a zvyšování nákladů na zdravotní péči. Problematice užívání léčiv by se proto měli věnovat všichni zdravotníci, a to ve vzájemné spolupráci. V konečném důsledku mají totiž společný cíl – kompenzovaného, spokojeného pacienta bez komplikací. Sjednocení terminologie může pomoci zpřehlednit situaci v dané oblasti a zlepšit vzájemnou komunikaci mezi zdravotníky.

Provedená rešerše české literatury na téma terminologie adherence k léčbě ukázala, že čeští autoři jsou dosud v používání jednotlivých termínů a definic výrazně nejednotní a není zvykem používat žádné standardní taxonomické rozdělení pojmů a definic týkající se užívání léčiv pacientem. Díky tomuto zjištění je nutné ustanovit konsenzus české terminologie týkající se užívání léčiv, a to ideálně ve shodě s mezinárodními postupy, aby byla zajištěna reprodukovatelnost výsledků i do dalších světových jazyků. To může přispět ke sjednocení odborných publikací, unifikaci zdravotnického jazyka a zajištění snazší komunikace mezi odborníky zabývajícími se užíváním léčiv.

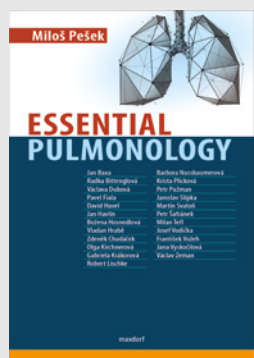
## Poděkování

*Tato práce byla vytvořena v rámci projektu Translation of the ABC Taxonomy odborné společnosti ESPACOMP. Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV 260 551).*

## LITERATURA

- Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132(11): 926–930.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new Taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(5): 691–705.
- Sabaté E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization: Switzerland 2003. [cit. 2021–10–07]. 18–20. Dostupné z WWW: <[https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_full\\_report.pdf](https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf)>.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes D et al. Consensus on European Taxonomy and terminology of patient compliance. In: Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicine in Europe. Final report of the ABC project. 2012. [cit. 2021–10–07]. 12–39. Dostupné z WWW: <<http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>>.
- International Society for Medication Adherence. Preferred Methods for Translation of the ABC Taxonomy for Medication Adherence. [cit. 2021–10–07]. Dostupné z WWW: <<https://www.espacomp.eu/project/abc-Taxonomy/>>.
- Kolář J, Szczygóvá S. K problematice správné farmakoterapie. *Ceska Slov Farm* 2000 Jan; 49(1): 13–20.
- Vytřísalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá a neznámá. *Remedia* 2009; 19(3): 225–230.
- Slabá Š. Adherence k léčbě z pohledu psychologa. *Atheroreview* 2017; 2(1): 21–24.
- Vítovec J, Juhás M. Problematika adherence (compliance) a polypragmatie v kardiologii. Léčba kardiovaskulárních onemocnění. Grada Publishing: Praha: 2020: 189–193.
- Rosolová H. Adherence a perzistence k léčbě. *Svět praktické medicíny* 2021; 2(3): 38–40.
- Mayer O. Nakolik závažný problém může představovat špatná adherence k doporučené léčbě při ischemické chorobě srdeční? *Interv Akut Kardiol* 2019; 18(3): 138–142.
- Souček M. Adherence a perzistence se zaměřením na léčbu hypertenzních pacientů. *Vnitř Lek* 2013; Jun; 59(6): 482–485.
- Voříšková E. Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě. Diplomová práce, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova 2021.
- Strojil J, Urbánek K, Sobolová L. Compliance při léčbě hypolipidemiky. *Klin Farmakol Farm* 2005; 19(3): 146–148.
- Příkrýl R, Kučerová H. Adherence a postoje pacientů k medikaci antipsychotiky. *Psychiatr Praxi* 2009; 10(4): 171–174.
- Mohr P, Volavka J. Adherence a depotní antipsychotika v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie* 2011; 15(2): 104–112.
- Vrablík M. Adherence v léčbě hypertenze: pomohou nové lékové formy? *Interní Med* 2012; 14(11): 415–418.
- Ládová K, Vytřísalová M, Vlček J. Možnosti měření adherence k léčbě u pacientů s osteoporózou. *Osteologický bulletin* 2013; 18(1): 15–20.
- Doležal T, Lžičařová L. Pacientské programy a jejich vliv na adherenci k léčbě chronických onemocnění. *Farmakoterapie* 2016; 12(5): 717–720.
- Dvořáčková S, Ládová K, Malý J et al. Adherence k léčbě non-vitamin K perorálními antikoagulanty u nevalvulární fibrilace síní: přehled literatury. *Vnitř Lek* 2017; 63(10): 633–639.
- Altschmiedová T, Vrablík M. Proč selháváme v léčbě dyslipidemie? *Med Praxi* 2019; 16(1): 36–42.
- Tůma I, Pečeňák J, Mohr P et al. Risperdal Consta – dlouhodobě působící injekce v léčbě schizofrenie a chizoafektní poruchy: předběžné 12měsíční výsledky projektu e-STAR v České a Slovenské republice. *Ceska Slov Psychiatr* 2008; 104(2): 59–67.
- Ustohal L. Schizofrenie – compliance a adherence: spolupráce při léčbě. *Medicína pro promoci* 2011; 12(6): 60–64.
- Kobsa M. Význam adherence v léčbě atopické dermatitidy. *Pediatr. praxi* 2018; 19(5): 270–283.
- Vaňková B, Malá Ládová K, Dusilová Sulková S et al. Přehled poznatků o účinnosti intervencí na podporu adherence k léčbě u pacientů po orgánových transplantacích. *Klin Farmakol Farm* 2019; 33(1): 4–11.
- Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in Health Care. Johns Hopkins University Press: Baltimore, MD: 1979.

## KNIŽNÍ NOVINKA



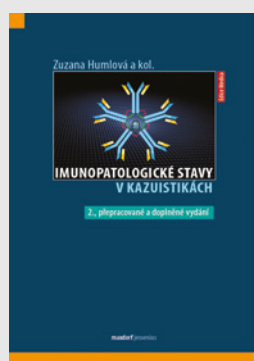
## ESSENTIAL PULMONOLOGY

MILOŠ PEŠEK A KOL.

Anglické vydání úspěšné učebnice pneumologie. Tento kompaktní a velmi obsažný průvodce moderní respirační medicínou je určen jak pro přípravu na zkoušky, tak i pro každodenní praxi. Velkou předností knihy je důraz na využitelnost informací v reálné pneumologické praxi – ambulantní i nemocniční.

Autorský kolektiv v čele s předním českým pneumologem prof. MUDr. Milošem Peškem, CSc., se rozhodl vydat knižku také v angličtině, zejména vzhledem k rostoucímu počtu anglicky mluvících studentů na českých lékařských fakultách a také s ohledem na stále větší počet zahraničních lékařů působících v českém zdravotnickém systému. Oproti českému vydání byla dále aktualizována kapitola o farmakoterapii, včetně biologické a cílené léčby.

Maxdorf 2021, 400 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-708-2, Cena: 795 Kč, Formát: 132x210 mm, brožovaná



## IMUNOPATOLOGICKÉ STAVY V KAZUISTIKÁCH, 2. PŘEPRACOVANÉ A DOPLNĚNÉ VYDÁNÍ

ZUZANA HUMLOVÁ A KOL.

Druhé vydání knihy připravené kolektivem autorů v čele s MUDr. Zuzanou Humlovou, Ph.D., jednou z vůdčích osobností současné české imunologie.

Jako „imunopatologické stavy“ souhrnně označujeme poruchy spojené s alergií, autoimunitou a imunodeficiencí. Tyto stavy se často vzájemně prolínají, neboť porucha v jedné oblasti imunitního systému často spouští kaskádu dalších imunopatologických dějů. To je právě jednou příčinou častých diagnostických i terapeutických rozpaků s následným odkladem stanovení správné diagnózy.

Kniha na konkrétních příkladech z praxe čtenáře provádí celým spektrem onemocnění od primárních imunodeficiencí přes vaskulitidy, autoinflamatorní onemocnění, lékové a potravinové alergie, autoimunitní polyglandulární syndromy, antifosfolipidový syndrom až např. k neurologickým autoimunitám. Výklad každého případu směřuje od symptomů přes dostupná vyšetření až ke konkrétní léčbě. Kniha je psána svěžím stylem je čtivá a velmi didaktická, takže poučení pro svou každodenní praxi zde najdou nejen alergologové či kliničtí imunologové, ale též lékaři bez hlubší znalosti imunologie.

Hlavní cílovou skupinou jsou lékaři širokého okruhu interních oborů – alergologové, imunologové, pneumologové, gastroenterologové, revmatologové, nefrologové a dále např. neurologové či praktičtí lékaři.

Maxdorf 2021, 280 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-705-1, Cena: 495 Kč, Formát: 156x232 mm, pevná

# Imunitní odpověď na vakcinaci u starších lidí

Ivan Šterzl<sup>1</sup>, Karolína Absolonová<sup>1</sup>, Anna Fišerová<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologický ústav, Oddělení klinické imunoendokrinologie, Praha

<sup>2</sup>Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Praha

<sup>3</sup>APIGENEX, s. r. o., Praha

Vývoj imunitního systému probíhá od dětských let až do pozdního stáří. Každé z těchto období má své zvláštnosti. Stárnutí je pro imunitu typické, a to v závislosti na přeměně hematogenní kostní dřeně na tukovou, na involuci thymu (brzlíku) a perzistujících virových infekcích (např. CMV). U starších lidí, jejichž počet v posledních dekádách narůstá, je potřeba porozumět změnám imunitního systému, které nazýváme imunosenescencí. Podstatná přestavba imunitního systému v průběhu stárnutí vede k poklesu jeho funkční aktivity v oblasti vrozené (komplement, cytokiny, granulocyty, NK buňky, makrofágy) i adaptivní imunity (B lymfocyty a tvorba protilátek, T lymfocyty, produkce cytokinů a cytotoxická reakce, NKT buňky, T regulační lymfocyty se supresorovou aktivitou) s postupujícím věkem, což má za následek zvýšené riziko chronických onemocnění, infekcí, autoimunity a selhání vakcinace.

**Klíčová slova:** adaptivní a vrozená imunita, imunosenescence, vakcinace starších jedinců.

## Immune response to vaccination in the elderly

The immune system develops from childhood until the late age. Each of these periods has its own specialities. Aging is typical for immunity, depending on the conversion of hematogenous bone marrow to adipose, involution of the thymus and persistent viral infections (e.g. CMV). In the elderly, whose numbers have been increasing in recent decades, there is a need to understand the changes in the immune system also called as immunosenescence. The substantial remodeling of the immune system during aging leads to a decline in its functional activity in both innate (complement, cytokines, granulocytes, NK cells, macrophages) and adaptive immunity (B lymphocytes and antibody production, T lymphocytes, cytokine production and cytotoxic response, NKT cells, regulatory T lymphocytes with suppressor activity) with advancing age, resulting in increased risk of chronic diseases, infections, autoimmunity and vaccination failure.

**Key words:** adaptive and innate immunity, immunosenescence, vaccination of the elderly.

## Úvod

Demografické změny vedou ke globálnímu stárnutí populace a předpokládá se, že procento osob starších 65 let se zvýší z 9 % v roce 2019 na 16 % v roce 2050 na celém světě a z 18 na 25 % v Evropě a Severní Americe. Počet lidí starších 80 let roste ještě rychleji (1). Závažnost mnoha infekcí je u starších pacientů vyšší než u mladších dospělých a často se vyskytují infekční choroby spojené s dlouhodobými následky, jako je nástup celkového oslabení, únavy, zhoršení každodenních činností nebo ztráta nezávislosti (2).

Ve starším věku dochází k výraznějším změnám, především v primární imunitní reakci, a to jak v její buněčné složce, tak v její humorální

složce. Imunitní nedostatečnost je způsobena chronickým zánětem a zvýšením cirkulujících zánětlivých faktorů, jako je CRP (C-reaktivní protein), TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) a IL-6 (interleukin 6), které se podílí i na mnoha komorbiditách v senescenci (např. kardiovaskulární nemoci, Alzheimerova choroba).

Změny v adaptivní imunitě jsou závislé na kooperaci s přirozenou imunitou, která může být rovněž oslabena. Ve starším věku záleží, zda se jedinec s patogenem již setkal, nebo se setkává se zcela novým patogenem prezentovaným neo-antigeny. Setkává-li se s novým patogenem, je adaptivní imunita ovlivněna především přeměnou hematogenní kostní dřeně na tukovou a involuci, thymu (brzlíku) a výrazným promořením

starší generace cytomegaloviry (CMV) (3). Naopak u starších jedinců, pokud se s antigenem – patogenem již setkali, dochází k mohutnému rozvoji specifických paměťových T i B lymfocytů. Vzhledem k tomu, že u starší populace je velmi nebezpečné setkání jak s intracelulárními patogeny (viry), tak s extracelulárními patogeny (bakterie, paraziti), je nutno myslet na specifickou prevenci, a za optimální považujeme vakcinaci. Proto se v tomto přehledu budeme zabývat zkušenostmi s vakcinací starší populace, a to především u známých patogenů, jako je chřipka, herpes zoster, pneumonie apod.

## Imunosenescence

Imunosenescence přispívá k dysregulaci složek vrozené a adaptivní imunity a je charakterizována neschopností vyvolat účinné (obraně) humorální a buněčné imunitní reakce proti patogenu nebo vakcíně, jakož i systémovým zánětlivým stavům (Tab. 1). Tyto projevy imunosenescence mají podklad na vrozené – genetické úrovni (4).

Nejúčinnějším preventivním opatřením proti infekcím je bezpochyby vakcinace. Za snížení její účinnosti jsou odpovědné změny imunitního systému související s věkem. Jedná se o sníženou imunogenicitu a klinickou účinnost většiny v současnosti používaných vakcín. Proto v současnosti probíhá rozsáhlý výzkum vývoje nových a vylepšených vakcín, které se zaměřují konkrétně na aktivaci specifické imunity u starších osob (2, 5).

## Změny vrozené imunity ve stáří

Hlavní složku vrozené imunity představují neutrofilové, které přispívají k prozánětlivému prostředí v místě podání vakcíny, čímž dochází k aktivaci dalších buněk vrozené imunity, např. monocytů, makrofágů a dendritických buněk (DC – dendritic cells). U starších osob dochází ke snížené produkci některých chemokinů, cytokinů a kyslíkových radikálů, a tím k poškození jejich funkční aktivity, migrace do lymfoidních orgánů a schopnosti zpracovávat a prezentovat antigen T buňkám např. v důsledku deficitu v prezentaci MHC (major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex) proteinů a kostimulačních molekul

(schéma 1). Ačkoli imunosenescence nejčastěji souvisí se selháním adaptivní imunity, stárnutí ovlivňuje také různé funkce vrozeného imunitního systému.

**Neutrofilové** tvoří 45–75 % periferních leukocytů a plní fagocytární funkci v časných fázích infekce. Neutrofilové jsou krátce žijící buňky, zánětlivé signály mohou prodloužit jejich životnost, ale poté, co byla infekce odstraněna, podléhají apoptóze. Počet neutrofilů se ve stáří nemění, ale je narušená jejich chemotaxe a tím dlouhodobě přetrvávají ve tkáních, které poškozují. Defekt v signalizaci pro tvorbu sítě usnadňuje průnik mikrobu a jejich rychlé šíření. Důsledkem dysregulace funkce neutrofilů je zvýšená vnímavost k infekcím, která je spojena s vyšším rizikem celkové morbiditativy a mortality při chronickém zánětu, který se vyvíjí se stárnutím (6).

**Monocyty a makrofágy** jsou rovněž fagocytární buňky, které jsou důležité pro imunologický dozor a vrozenou odpověď na infekci. Cirkulující monocyty jsou prekurzory makrofágů rezidentních ve tkáni; po diferenciaci tyto makrofágy slouží jako jedna z předních obranných linií vrozené imunity. Makrofágy jsou všestranné imunitní buňky, které vedle fagocytózy a opravy poškozených tkání spouštějí prozánětlivou odpověď. V klidovém stavu pomáhají udržet homeostázi organismu a regulaci imunitní odpovědi. Zde hrají významnou roli receptory rozpoznávající mikrobiální infekce a následně zvyšují produkci IFN I. typu (IFN – interferon) a expresi kostimulačních molekul CD80 a CD86 (CD – cluster of differentiation, diferenciací skupina). Jejich změny ve stáří korelují se sníženou odpovědí na vakcíny (7).

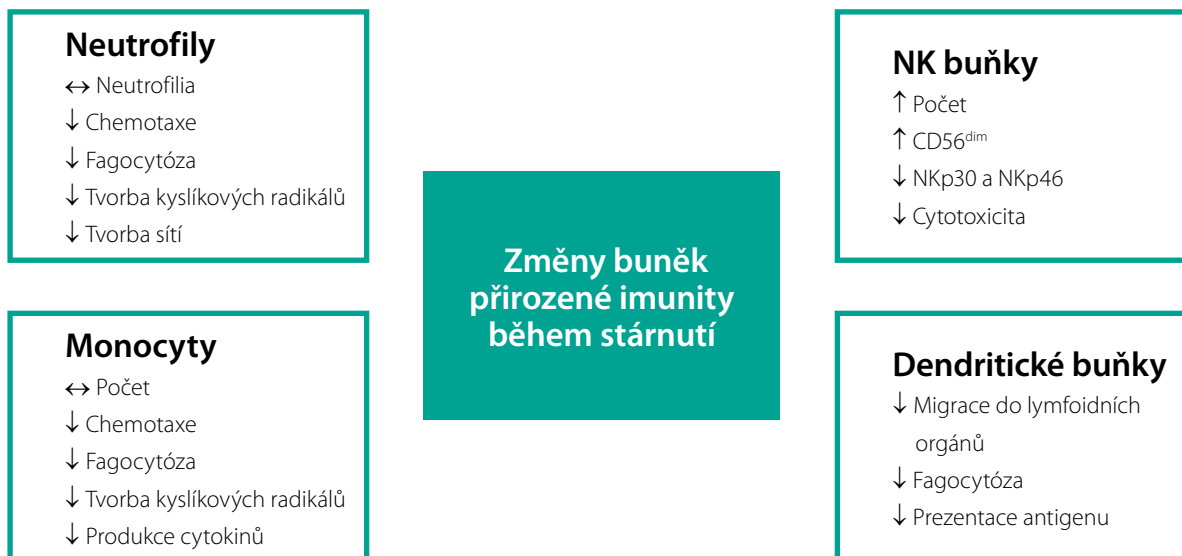
**Dendritické buňky** jsou profesionální antigen prezentující buňky (APC – antigen presenting cells) a slouží jako hlavní most mezi vrozenou a adaptivní imunitní odpovědí. Jejich primární funkcí je prezentace antigenů na MHC molekulách a poskytování kostimulačních signálů T lymfocytům, které jsou zásadní pro generování humorálních reakcí i pro přímé zprostředkování buněčné imunity (8). DC slouží jako dozor lokálního mikroprostředí, po zachycení antigenu migrují do lymfatických uzlin, kde předávají informace buňkám adaptivní imunity. DC buňky u starších dospělých mají sníženou expresi TLR receptorů (Toll-like receptor) a tím sníženou odpověď na patogeny a produkci cytokinů.

**Tab. 1.** Změny buněk imunitního systému v přirozené a adaptivní imunitě, upraveno podle (2, 4, 5)

Přirozená imunita	Věk do 60 let	Věk nad 60 let
<b>Neutrofilové</b>	GM-CSF chrání neutrofilové před apoptózou	Vyhasnutí – dochází k poškození funkcí neutrofilů
<b>Monocyty/makrofágy</b>	Nejdůležitější ochrana přirozené imunity, základní složka imunologického dohledu	Pokles fagocytární funkce, makroautofagie, mikroautofagie, snížená reaktivita TLR na patogeny
<b>NK buňky</b>	Rozpoznání a zabití infikovaných buněk, cytotoxická efektorová funkce (CD56dim), imunoregulační funkce, produkce cytokinů (CD56bright)	Dochází k progresivní diferenciaci, kdy se populace CD56bright zmenšuje, populace CD56dim výrazně narůstá, dochází ke snížení exprese aktivačního receptoru NKp30
<b>Dendritické buňky</b>	Prezentace antigenů a poskytování kostimulačních signálů T lymfocytům	NKp30 také hraje klíčovou roli v regulační signalizaci s dendritickými buňkami, která jeho ztrátou klesá
<b>Adaptivní imunita</b>		
<b>B lymfocyty</b>	Generování dlouhotrvajících ochranných protilátkových odpovědí a vývoj imunologické paměti po infekci nebo očkování	Produkce B lymfocytů s věkem klesá, pokles počtu progenitorových buněk, snížená reakce na neo-antigeny
<b>T lymfocyty</b>	Udržování dlouhodobé imunologické paměti	Celkový počet cirkulujících T lymfocytů zůstává s věkem relativně konstantní, ale v zastoupení subpopulací naivních a paměťových T lymfocytů (TMEM) dochází k dramatickým posunům souvisejícím s věkem ve prospěch TMEM, které ovlivňují imunitní odpověď na neo-antigeny

GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, TLR – toll-like receptor, CD56dim – nízká intenzita povrchového znaku CD56, CD56bright – vysoká intenzita povrchového znaku CD56, NKp30 – natural killer protein 30, TMEM – paměťový (memory) T lymfocyt

**Schéma 1.** Změny v přirozené imunitě ve stáří, upraveno podle (10). CD56<sup>dim</sup> – nízká intenzita povrchového znaku CD56, NKp30 a 46 – natural killer protein 30 a 46



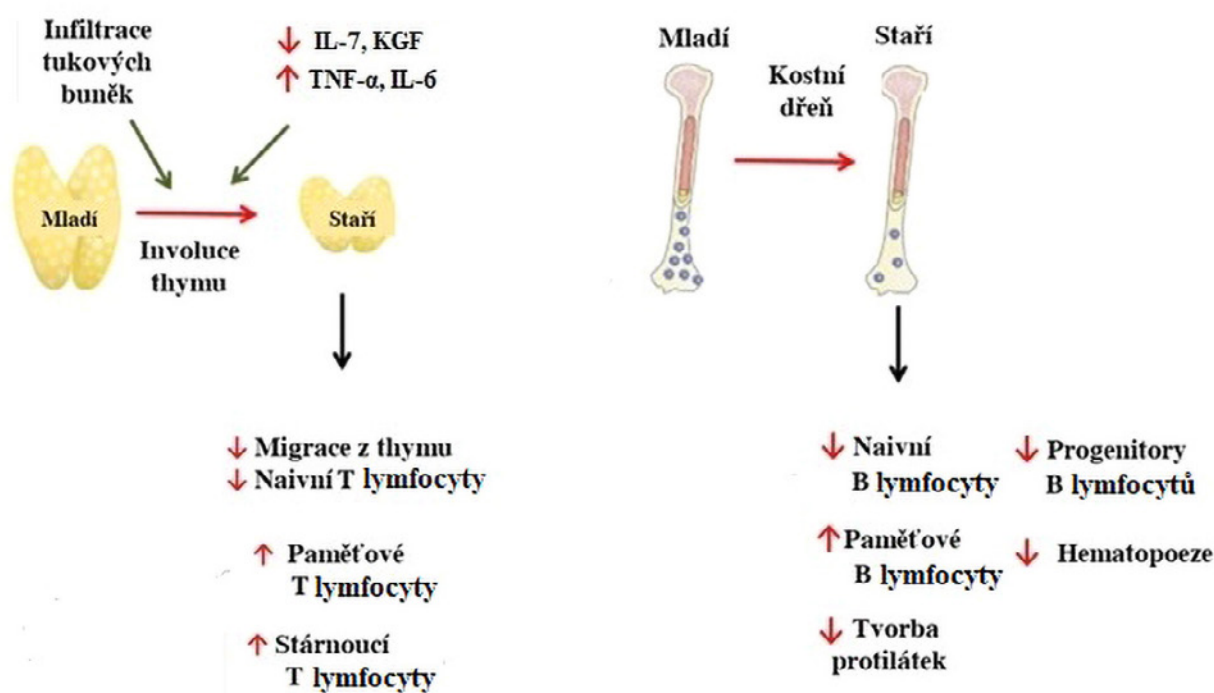
**NK buňky** (natural killer cells, přirození zabíječi) jsou třídou přirozených cytotoxických buněk, které tvoří 5–15 % populace cirkulujících lymfocytů a hrají důležitou roli v časných imunitních reakcích. NK buňky jsou nezbytné v obraně organismu proti virovým infekcím, nádorům, ale také likvidaci senescentních buněk, čímž se podílejí na oddálení stárnoucího fenotypu imunitních a dalších tkáňových buněk. Většina funkčních změn ve starých NK buňkách může být spojena s fenotypovými posuny v subpopulacích. Snížení receptoru NKp30 a NKp46 (NKp – natural killer protein, aktivační receptory NK buněk) je spojeno se snížením výkonné funkce NK buněk u starších osob (9). NKp30 je zapojen také v regulační signalizaci s dendritickými buňkami, což by

mohlo dále ovlivnit vývoj účinných adaptivních imunitních reakcí na infekci nebo očkování. Pokles normálních buněčných funkcí v kombinaci s produkcí zánětlivých cytokinů vážně ohrožuje schopnost DC koordinovat adaptivní odpověď u starších jedinců.

### Změny v adaptivní imunitě

Dysregulace funkce v mnoha bodech životního cyklu B lymfocytů ovlivňuje jejich schopnost iniciovat primární nebo sekundární imunitní odpověď. Bylo prokázáno, že produkce B lymfocytů také s věkem klesá, a to je spojeno s útlumem vývoje progenitorových buněk v kostní dřeni. Snížená diverzita BCR (B cell receptor, receptor

**Obr. 1.** Změny v adaptivní imunitě ve stáří, upraveno podle (10). IL-7 – interleukin 7, KGF – keratinocyte growth factor, TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ , IL-6 – interleukin 6. Mladí – do 60 let, staří – nad 60 let



na B lymfocytech) v kombinaci s poškozenou funkcí B lymfocytů drasticky brání rozvoji ochranné humorální imunity v reakci na neznámé patogeny u starších osob. S věkem se mění poměr subpopulací B lymfocytů, kdy se zvyšuje počet autoreaktivních oproti efektorovým B lymfocytům. Funkční defekty B buněk jsou zapříčiněny somatickými hypermutacemi a izotopovým přesmykem, stejně jako sníženým počtem plazmatických buněk. To vše přispívá ke snížení tvorby protilátek po očkování (10).

Podobně dochází s věkem k výrazným změnám v zastoupení T lymfocytů kvůli poklesu krvetvorby a involuci thymu (Obr. 1). Atrofie thymu je způsobena na jedné straně snížením thymopoetických cytokinů a hormonů (IL-7, KGF – keratinocyte growth factor, růstový faktor keratinocytů), na druhé straně zvýšením thymosupresivních prozánětlivých cytokinů (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Dramaticky snížený počet nově generovaných naivních T lymfocytů s věkem omezuje reakci na neo-antigeny (nově se objevující patogeny). Naopak paměťové T lymfocyty opakovaně stimulované známými antigeny se hromadí jako vysoce diferencované T buňky (10).

Jedním z charakteristických znaků imunosenescence T lymfocytů je ztráta kostimulačního receptoru CD28, který je rozhodující pro plnou aktivaci T lymfocytů a jeho snížená exprese je spojena s nedostatečnou imunitní odpovědí na infekce i očkování u starších osob. Při stárnutí dochází k postupné akumulaci vysoce diferencovaných paměťových T lymfocytů CD8+ T<sub>EM</sub> (T<sub>EM</sub> – effector memory T lymphocyte), které vykazují sníženou schopnost proliferace a zvýšenou cytotoxickou aktivitu (11). Progresivní akumulace terminálně diferencovaných paměťových buněk také ovlivňuje schopnost reagovat na podněty vyvolané infekcí nebo očkováním, protože tyto buňky vykazují sníženou reakci na nové antigeny (5).

## Cytomegalovirus (CMV)

CMV je vysoce rozšířený  $\beta$ -herpesvirus, který vytváří celoživotní persistenci po primární infekci. Perzistující CMV infekce má hluboký dopad na zastoupení a funkci T lymfocytů a NK buněk. Dlouhodobá perzistence specifické CMV-pozitivity u starších osob vedla ke snížené imunitní reakci ve srovnání se séronegativními jedinci (3). Bylo také prokázáno, že chronická CMV infekce ovlivňuje paměť T lymfocytů, stimuluje oligoklonální expanzi CMV-specifických paměťových CD8+ T<sub>EM</sub> lymfocytů. Tato inflace CMV-specifických T<sub>EM</sub> lymfocytů na periférii neúměrně omezuje schopnost cirkulujících T lymfocytů reagovat na nové antigeny.

Zjištěná interakce mezi CMV a buněčnou imunitou může být podkladem pro využití CMV jako vektoru pro vakcíny další generace. Vakcíny vektorované CMV by zvýhodňovaly expanzi antigen-specifických CD8+ T<sub>EM</sub> buněk, ale také dozrávání výkonných NK buněk spouštějících ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity, na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita) (12).

## Vakcíny

Po infekci nebo vakcinaci dochází k aktivaci buněk přirozené a diferenciaci a klonální expanzi patogen specifických buněk adaptivní imunity. Postupujícím věkem a setkáním s mnoha antigenními stimuly

během života se vytváří převaha specifických paměťových T lymfocytů, které ve stáří převažují nad naivními T lymfocyty (Obr. 2).

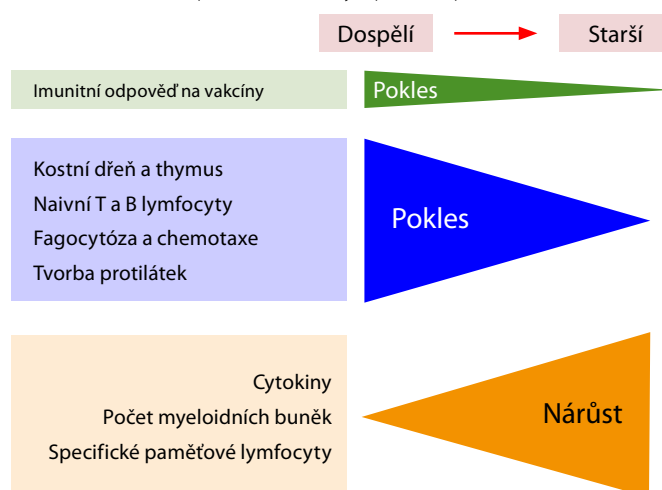
U starších lidí se uplatňuje mnoho dalších faktorů, které ovlivňují imunitní reakce na očkování. Základními komorbiditami jsou obezita, astma, cukrovka a chronická onemocnění srdce, jater nebo ledvin, ty jsou také spojeny s nižší imunitní odpovědí na očkování. Navíc byla identifikována interakce mezi humorální imunitní odpovědí na chřipku a střevním mikrobiomem (13).

Účinnost vakcíny např. při prvním setkání s pneumokokem po očkování byla v rizikové skupině snížena na 40,3 % ve srovnání s 66,7 % u zdravých probandů (14).

## Chřipka a vakcinace

Virus chřipky (IFV – influenza virus) se přenáší přímým kontaktem, kapénkami a kontaminovanými předměty. Těžké formy onemocnění a smrtelnost stoupají s věkem a jsou nejvyšší u osob nad 75 let. Bohužel účinnost v současnosti používaných vakcín proti chřipce dosahuje nejvíce 50 % a u starších jedinců pouze 30–50 % (7). S věkem titry specifických protilátek proti IFV klesají, vzhledem k poklesu paměťových B buněk a plazmocytů u starších osob ve srovnání s mladými i po opakovaném očkování. Buňkami zprostředkovaná imunita je důležitá pro boj s virem chřipky (např. produkce IFN- $\gamma$  a IL-10, Granzymu B) a může posílit klinickou ochranu (15). Staří lidé mají fixní repertoár paměťových B lymfocytů a postrádají adaptaci umožňující evoluci B lymfocytů proti různým kmenům IFV. V současnosti chřipkové vakcíny pro populaci starších lidí preferují (i) zvýšené množství antigenu, (ii) mukózní nebo intradermální aplikace a (iii) vývoj účinnějších adjuvancií (6).

**Obr. 2.** Imunitní odpověď na vakcíny, upraveno podle (7)



Imunitní odpověď na vakcíny je závislá na změnách spojených se stárnutím. Se stárnutím klesá jak přirozená, tak adaptivní imunitní reakce, což vede ke snížení reakce na očkování. Imunosenescence zahrnuje involuci primárních lymfoidních orgánů (kostní dřeň a brzlík) s redukcí progenitorů B a T lymfocytů, nefunkčních paměťových buněk v důsledku chronické antigenní stimulace, sníženou funkci fagocytárních buněk, se současným zvýšením hladin prozánětlivých cytokinů. Všechny tyto změny korelují s poklesem imunitní odpovědi na vakcinaci (7). Snížená funkce dendritických buněk, pomocných CD4 T lymfocytů a redukce B lymfocytů má za následek pokles tvorby protilátek a sníženou odpověď na vakcinaci. Dospělí – 18–60 let, starší – nad 60 let.

## Herpes zoster (HZ) a vakcinace

Primární infekce virem varicella-zoster (VZV) se obvykle vyskytuje v dětství a projevuje se jako plané neštovice. Jako člen herpetických virů VZV zůstává celoživotně v lymfatických uzlinách. Pásový opar postihuje významnou část starší populace v důsledku oslabené imunity a reaktivaci VZV. Riziko rozvoje HZ se s věkem podstatně zvyšuje. Průměrný věk při nástupu je 59,4 let, přičemž 68 % případů se vyskytlo u lidí po 50. roce (16). Prevence HZ je proto důležitým cílem ke zlepšení kvality života starší populace a také pomáhá ulevit zdravotní péči a sociálnímu systému. Cílem očkování proti HZ je pomocí specifické vakcíny proti VZV obnovit buňkami zprostředkovanou imunitu, která byla generována během primární (dětské) fáze infekce. Proto u imunitní odpovědi vyvolané vakcinací jde hlavně o posílení paměťové reakce spíše než primární odpovědi.

## Streptococcus pneumoniae a vakcinace

Pouze omezený počet sérotypů těchto grampozitivních diplokoků je patogenní. Incidence komunitní pneumonie s věkem dramaticky stoupá s odhadovaným výskytem od 18,2 na 1 000 osob/rok u lidí ve věku 65–69 let až do 52,3 na 1 000 osob/rok u osob starších 85 let (17). V této věkové skupině je nejčastěji izolovaným patogenem *S. pneumoniae*.

Bylo prokázáno, že starší dospělí mají nižší schopnost opsonizace bakterie pneumokoka, navzdory dostatečné koncentraci IgG. To je pravděpodobně způsobeno nedostatkem IgM protilátek s opsonizační funkcí, protože paměťové B lymfocyty produkující IgM s věkem klesají. Po očkování u starších lidí byl pozorován značný pokles opsonizujících protilátek po 6 letech, navzdory perzistenci protilátek IgG (18).

První vakcíny proti *S. pneumoniae* byly polysacharidové vakcíny (PPV – pneumokoková polysacharidová vakcína) obsahující purifikované bakteriální pouzdro. Aktuálně dostupná 23-valentní polysacharidová vakcína (PPV-23) byla schválena pro dospělé na začátku 80. let minulého století. Reakce B lymfocytů na polysacharidové antigeny je nezávislá na T lymfocytech a jako taková je schopna vyvolat výraznou imunitní

odpověď. Vakcína PPV-23 není vhodná pro malé děti a je určena pouze pro dospělé. PPV-23 je tedy doporučena pro starší populaci (19).

## Závěr

S věkem se vyvíjející defekty imunity přispívají ke snížení účinnosti vakcín u starší populace. Změny v genové regulaci nebo expresi zprostředkovávající fenotypové změny u mnoha typů buněk vedou ke změně buněčných funkcí a dysregulaci buněčné signalizace. Studie základních genetických a epigenetických mechanismů jsou potřebné a mají potenciál informovat o racionálním designu nových kandidátních vakcín, adjuvans nebo imunomodulačních terapeutik, které mohou u starších lidí stimulovat potřebnou imunitní reakci.

Ne každý reaguje na vakcíny stejným způsobem. Koncept personalizované vakcinace je podobný personalizované terapii u pacientů s rakovinou. Definování optimálního očkování (dávka, způsob podání, adjuvans atd.) pro každého jednotlivce se zdá být slibnou strategií k zajištění optimální ochrany s minimem vedlejších účinků. Nicméně, k dosažení tohoto cíle je ještě dlouhá cesta.

Stále existuje velký prostor pro zlepšení očkování starší populace. K tomu je zapotřebí nové vakcíny zaměřit na prevenci infekčních chorob způsobujících značnou nemocnost u starší populace, pro které nejsou zatím k dispozici žádné vakcíny. Vakcíny proti patogenům (např. *C. difficile*, *S. aureus*, *Candida* spp., *E. coli*) způsobující opakující se infekce jsou postupně vyvíjeny (5).

Protože hladiny protilátek u starších lidí klesají rychleji, některé země doporučují kratší intervaly pro několik rutinních vakcín (záškrt, tetanus, černý kašel, hepatitida B, klíšťová encefalitida) u starších dospělých (20).

Je třeba zvýšit povědomí o důležitosti očkování pro všechny věkové skupiny, čehož by bylo možné dosáhnout vzděláváním zdravotnického personálu a veřejně činných osob a zvyšováním zdravotní gramotnosti u široké veřejnosti.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EU, 00023761)

## LITERATURA

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). United Nations: New York (NY) 2019. ISBN 978-92-1-148316-1.
- Pereira B, Xu XN, Akbar AN. Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly. *Front Immunol.* 2020 Oct 14; 11: 583019.
- Wertheimer AM, Bennett MS, Park B et al. Aging and cytomegalovirus infection differentially and jointly affect distinct circulating T cell subsets in humans. *J Immunol.* 2014 Mar 1; 192(5): 2143–2155.
- Xu W, Wong G, Hwang YY et al. The untwining of immunosenescence and aging. *Semin Immunopathol.* 2020 Oct; 42(5): 559–572.
- Wagner A, Weinberger B. Vaccines to Prevent Infectious Diseases in the Older Population: Immunological Challenges and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2020 Apr 23; 11: 717.
- Oh SJ, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Netw.* 2019 Dec; 19(6): e37.
- Ciabattini A, Nardini C, Santoro F et al. Vaccination in the elderly: The challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol.* 2018 Dec; 40: 83–94.
- Mildner A, Jung S. Development and function of dendritic cell subsets. *Immunity.* 2014 May 15; 40(5): 642–656.
- Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Hum Immunol.* 2011 Apr; 72(4): 319–329.
- Duggal NA. Reversing the immune ageing clock: lifestyle modifications and pharmacological interventions. *Biogerontology.* 2018 Dec; 19(6): 481–496.
- Koch S, Larbi A, Derhovanessian E et al. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immun Ageing.* 2008 Jul 25; 5: 6.
- Goodier MR, Jonjić S, Riley EM et al. CMV and natural killer cells: shaping the response to vaccination. *Eur J Immunol.* 2018 Jan; 48(1): 50–65.
- Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity.* 2014 Sep 18; 41(3): 478–492.
- Suaya JA, Jiang Q, Scott DA et al. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine.* 2018 Mar 7; 36(11): 1477–1483.
- Merani S, Kuchel GA, Kleppinger A et al. Influenza vaccinemediated protection in older adults: impact of influenza infection, cytomegalovirus serostatus and vaccine dosage. *Exp Gerontol.* 2018 Jul 1; 107: 116–125.
- Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *J Infect, Dis.* 2010 Apr 1; 201(7): 1024–1030.
- Drijckoning JJC, Rohde GGU. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20: 45–51.
- MacIntyre CR, Ridda I, Trent MJ et al. Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up. *Vaccine.* 2019 Aug 14; 37(35): 5016–5024.
- Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009 Mar; 9(3): 213–220.
- Weinberger B. Vaccines for the elderly: current use and future challenges. *Immun Ageing.* 2018 Jan 22; 15: 3.

# Tumorem indukovaná osteomalácia

Lenka Filipová<sup>1</sup>, Ivica Lazúrová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endokrinologická ambulancia, Nemocnica Agel Košice Šaca, a. s.

<sup>2</sup>IK UNLP a LF UPJŠ Košice

Tumorem indukovaná osteomalácia (TIO) je vzácny paraneoplastický syndróm spôsobený typicky malými endokrinnými nádormi, ktoré vylučujú fibroblastový rastový faktor 23 (FGF23). TIO je klinicky charakterizovaná progresívnou musku-loskeletálnou bolesťou, únavou, slabosťou proximálnych svalov a viacnásobnými zlomeninami, ktoré vedú k dlhodobej invalidite. Kvôli nešpecifickým symptómom ochorenia môže trvať aj niekoľko rokov, kým sú pacienti správne diagnostikovaní a liečení a preto je dôležité zvýšiť povedomie o tomto vzácnom paraneoplastickom syndróme.

**Kľúčové slová:** FGF23, hypofosfatémia, tumorem indukovaná hypofosfatémia.

## Tumor induced osteomalacia

Tumor induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome typically caused by small endocrine tumors that secrete fibroblast growth factor 23 (FGF23). TIO is clinically characterized by progressive musculoskeletal pain, fatigue, proximal muscle weakness, and multiple fractures that lead to long-term disability. Due to the non-specific symptoms of the disease, it may take several years for them to be properly diagnosed and treated, so it is important to better inform about this rare paraneoplastic syndrome.

**Key word:** FGF23, hypophosphataemia, tumor induced osteomalacia.

## Úvod

Tumorem indukovaná osteomalácia (TIO) alebo onkogenná osteomalácia je vzácny paraneoplastický syndróm spôsobený nadprodukciou fibroblastového rastového faktora 23 (FGF23) nádormi väčšinou mezenchýmového pôvodu, ide o tzv. fosfaturické mezenchýmové nádory (1). Tumory je náročné lokalizovať, sú väčšinou solitárne a benígne, len veľmi zriedkavo sa maligne transformujú a metastázujú (2). Lokalizované môžu byť kdekoľvek v kosti alebo v mäkkých tkanivách (3). Presná prevalencia TIO nie je známa, vo svete je opísaných približne 1 000 prípadov TIO (1). Ak sa TIO vyskytuje v detstve, spôsobuje rachitídu, v dospelosti je príčinou hypofosfatemickéj osteomalácie.

## Patofyziológia

Tumorem indukovaná osteomalácia je spôsobená excesívnou nadprodukciou FGF23, ktorá vedie k hyperfosfatúrii a k hypofosfatémii. FGF23 je hormón produkovaný osteoblastmi a osteocytmi podieľajúci sa na regulácii Ca-P metabolizmu spolu s parathormónom a kalcitriolom. FGF23 suprimuje reabsorpciu fosfátov a tiež inhibuje tvorbu aktívnej formy vitamínu D inhibíciou obličkovej 1-alfa hydroxylázy. Fyziologicky

je tvorba FGF23 odpoveďou na zvýšené hladiny fosforu a 1,25(OH)<sub>2</sub>D. FGF23 je teda kontraregulačný hormón (4). Chronická hypofosfatémia môže nakoniec viesť k neadekvátnej mineralizácii kostí, ktorá sa prejavuje ako osteomalácia (5).

## Klinický obraz

Príznaky a symptómy TIO nie sú špecifické, udáva sa, že viac ako 95 % prípadov je nesprávne diagnostikovaných a nesprávne liečených. Pacienti skutočne čakajú niekoľko rokov na presnú diagnózu (6). Pacienti s TIO majú najskôr dosť nešpecifické príznaky, sťažujú sa na bolesti svalov, bolesti kostí, niekedy nechutenstvo. Bolesti muskuuloskeletálneho systému postupne progredujú, často dochádza k fraktúram kostí a pacienti sú schopní chôdze len s barlami, alebo sú nútení používať invalidný vozík. Typicky dochádza k fraktúram v oblasti panvy, os sacrum, rebier, distálnych častí tibie, na rozdiel od typických osteoporotických fraktúr (7).

## Laboratórny nález

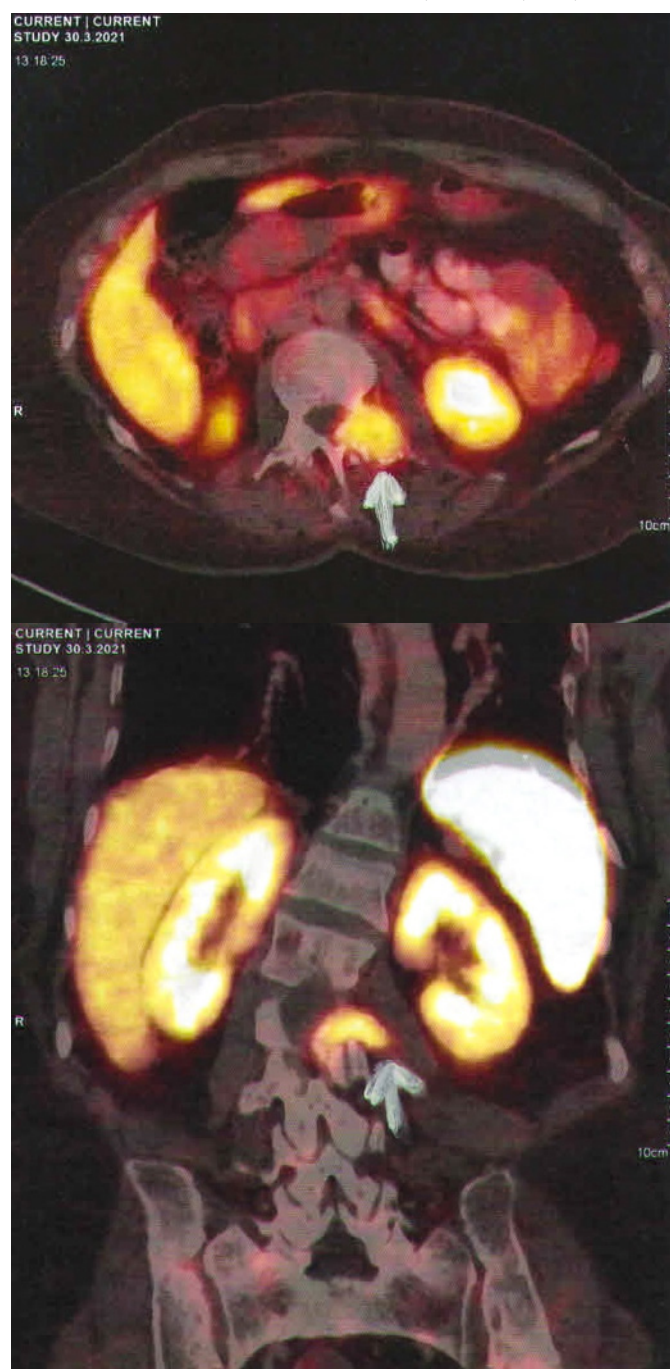
K charakteristickým biochemickým znakom TIO patrí hypofosfatémia v dôsledku strát fosfátov obličkami (8). V rámci diferenciálnej

diagnostiky hypofosfatemické osteomalácie je dôležité vyšetriť nielen fosfatúriu/24 hod, ktorá je často v norme, ale aj frakčnú exkréciu fosforu, ktorá býva v prípade TIO zvýšená (9). Zistenie strát fosfátov obličkami je kľúčom k správnej diagnóze (10). Pri zistení hypofosfatemie je veľmi dôležité vyšetriť hladinu 1,25(OH)<sub>2</sub>D, ktorého nízke hladiny sú v súlade s inhibíciou obličkovej 1-alfa hydroxylázy zvýšenými hladinami FGF23. Hladina kalcia je normálna s normálnou hladinou parathormónu (PTH), zvýšená je hladina ALP, tiež je zvýšená hladina bALP – kostný izoenzým (8). Diagnostický algoritmus TIO schematicky znázorňuje Obr. 1.

## Zobrazovacie metódy – lokalizácia tumoru

Na lokalizáciu TIO sa doporučá indikovať <sup>68</sup>Ga DOTA TATE PET/CT (Obr. 2), ktorý má celkovú špecificitu 97,7 % (42 zo 43), čo je oveľa vyššia

**Obr. 1.** <sup>68</sup>Ga DOTA TATE PET/CT – fosfatúrický mezenchýmový tumor



špecificita ako majú ostatné rádiodiagnostické zobrazovacie modalítity v tejto indikácii (11). V analýze 287 pacientov s TIO boli najčastejšími nádorovými lokalizáciami dolné končatiny (59,6 %), nasledované kraniofaciálnymi oblasťami (24,0 %), trupom (9,4 %) a hornými končatinami (6,9 %) (12). Po lokalizovaní tumoru je možné indikovať CT s kontrastom alebo MRI (Obr. 3) za účelom potvrdenia konkrétnej polohy tumoru, tiež zistenia vzťahu tumoru k okolitým štruktúram (1).

## Diferenciálna diagnostika

V diferenciálnej diagnostike hypofosfatemické osteomalácie je dôležité odlišiť formy vrodené – autozómovo dominantná hypofosfatemická rachitída, autozómovo recesívna hypofosfatemická rachitída, hereditárna hypofosfatemická rachitída s hyperkalciúriou, na X chromozóm viazaná hypofosfatemia (mutácia PHEX génu), ktoré sa manifestujú v detstve, od foriem získaných (4, 13, 14). Všeobecne platí, že čím je pacient mladší, tým väčšia je pravdepodobnosť, že hypofosfatemia je spôsobená skôr genetickou etiológiou než TIO (10). Zo získaných foriem pri diagnostike TIO je dôležité vylúčiť hyperparatyroidizmus – primárny, alebo sekundárny, vylúčiť renálne tubulopatie – Fanconioho syndróm (FS) – v dospelosti sekundárny, renálnu tubulárnu acidózu I. typu a častejšie II. typu (4, 13, 14). Fanconioho syndróm je charakterizovaný nedostatočnou reabsorpčnou aktivitou v proximálnom tubule, ktorá vedie ku glykosúrii, aminoacidúrii, hyperfosfatúrii, hypofosfatemii, hyponatriémii, hypokaliémii, hypokalciémii, k metabolickej acidóze. Pri TIO je prítomná hypofosfatemia pri izolovanej fosfatúrii v dôsledku supresie reabsorpcie fosfátov (15, 16).

## Liečba

TIO je liečiteľný stav, ak je tumor správne lokalizovaný a úplne odstránený. Liečbou prvej voľby a zároveň kauzálnou liečbou TIO, v prípade, že sa tumor podarí lokalizovať a je operabilný, je chirurgická

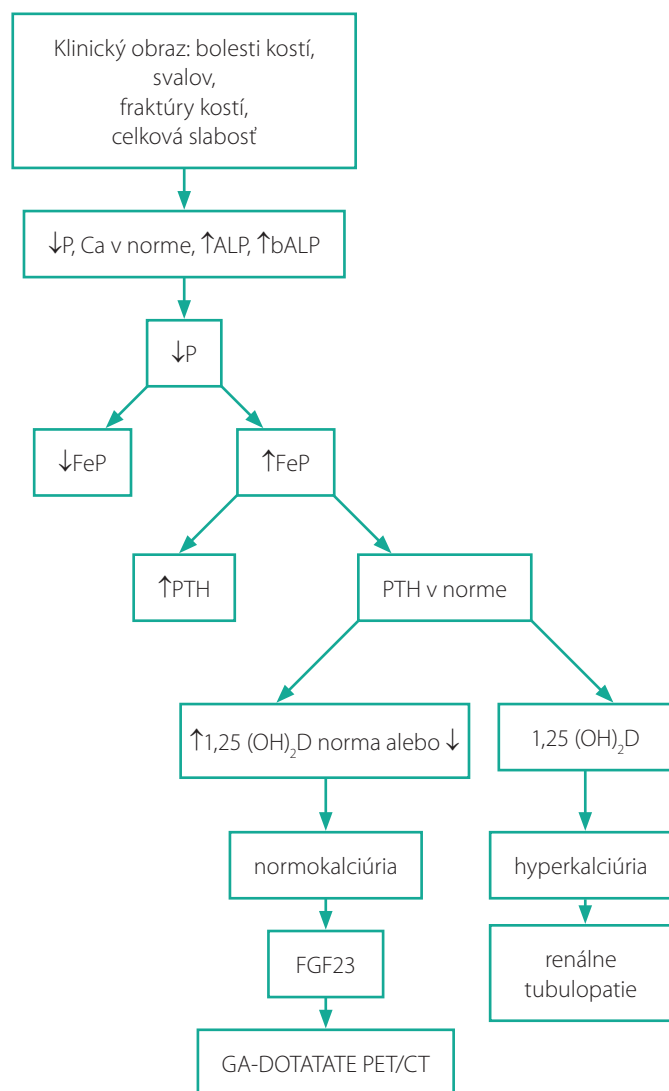
**Obr. 2.** MRI LS oblasti – fosfatúrický mezenchýmový tumor lokalizovaný v L2 stavci



resekcia tumoru so širokým okrajom, aby sa zabránilo recidíve tumoru. (10, 17). Chirurgická resekcia lokalizovaného tumoru vedie k úprave fosforu a FGF23 do niekoľkých dní po operácii (18). Osteomalatická kosť sa začne remineralizovať bezprostredne po obnovení homeostázy fosforu, čo má za následok veľmi rýchle a niekedy aj výrazné zvýšenie kostnej hustoty (19). V závislosti od závažnosti ochorenia môže trvať aj rok, kým dôjde k úprave kostných zmien, či zlepšeniu celkového klinického stavu pacienta (10). Ak je nádor lokalizovaný, ale nie je prístupný definitívnej resekcii z dôvodu anatomickej polohy alebo rizika významnej morbidita po chirurgickej resekcii, je možné zvážiť menej invazívne spôsoby, ako je rádioterapia alebo CT-riadená rádiofrekvenčná ablácia. Nedávne série prípadov ukázali, že rádiofrekvenčná ablácia riadená CT bola účinná a dobre tolerovaná u pacientov s TIO, aj keď dlhodobá účinnosť nie je známa (20).

U pacientov, u ktorých nie je možné nádor identifikovať alebo úplne odstrániť, je indikovaná farmakoterapia. Štandardnou liečbou pre dospelých je perorálny elementárny fosfor v dennej dávke 1 – 3 g rozdelený do 4 až 5 dávok a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D v dávke 0,75 – 3 µg/deň rozdelený do 2 až 3 dávok. Podávanie je rozdelené do niekoľkých

**Obr. 3.** Diagnostický algoritmus TIO



FeP – frakčná exkrécia fosforu, PTH – parathormón, bALP – kostný izoenzým alkalického fosfatázy

dávok denne, pretože hladina sérového fosfátu klesá 1 až 2 hodiny po podaní. Úvodným častejším monitorovaním sérových hladín kalcia, fosforu, kreatinínu, ALP, PTH, vyšetrením odpadov Ca, kreatinínu/24 hod a úpravou dávky kalcitriolu sa snažíme predísť hyperkalcémii, hyperkalcúrii, nefrolitiáze, nefrokalcinóze a hyperparatyreóze (10). Užívanie perorálnych preparátov fosforu je pre pacientov náročné najmä pre jeho nepríjemnú chuť, potrebné vysoké dávky a často sa vyskytujúcu gastrointestinálnu intoleranciu, preto je potrebnějšía účinnejšia farmakoterapia, najmä u pacientov, ktorých nie je možné liečiť chirurgicky (21)

V USA bol v júni 2020 na liečbu dospelých a pediatrických pacientov s TIO schválený burosumab. Burosumab je humánna monoklonálna protilátka proti FGF23. V USA v 144-týždňovej štúdiu u 14 dospelých pacientov s TIO burosumab (0,3 – 2,0 mg/kg subkutánne každé 4 týždne) zlepšil niekoľko ukazovateľov ochorenia – hladiny fosforu do 144. týždňa, osteomaláciu pri kostnej biopsii v 48. týždni, hojenie zlomenín a zníženie počtu nových zlomenín v 144. týždni. Pri liečbe burosumabom počas 144 týždňov sa nezaznamenali žiadne závažné nežiaduce účinky (22). Podobné výsledky boli pozorované s burosumabom u japonských a kórejských pacientov s TIO (23). Aj keď v súčasnosti nie sú na liečbu TIO schválené žiadne ďalšie terapeutické možnosti, skúmalo sa množstvo alternatívnych prístupov so zmiešanými výsledkami. Sľubné výsledky boli nedávno publikované aj s inhibítorom tyrozínkinázy pan-FGFR, infigratinibom, v prípade metastatického TIO (24).

Ženské pohlavie, nádory chrbtice, nádory zahrnuté v kostnom tkanive, malignita a nízke predoperačné hladiny fosforu v sére boli identifikované ako rizikové faktory refraktérnych výsledkov (2). Pri liečbe pacienta by sme nemali opomenúť aj algeziologické vyšetrenie, pretože väčšina pacientov trpí výraznými bolesťami svalov a kostí. V pooperačnom období je veľmi dôležitá aj rehabilitačná liečba najmä pri ťažkých formách, keď došlo k atrofizácii svalstva a imobilizácii (21).

Pacientom s osteomaláciou sa nepodávajú inhibítory kostnej resorpcie (denosumab, bisfosfonáty), pretože okrem biochemických zmien môže dôjsť k výraznému zhoršeniu klinického stavu pacienta (25).

## Záver

Cieľom tohto článku bolo prispieť k zvýšeniu povedomia o zriedkavom paraneoplastickom syndróme – tumorom indukovanej osteomalácii. Stanovenie FGF23 spolu so zvýšeným povedomím o tomto zriedkavom ochorení pomôže urýchliť diagnostiku pacientov s TIO väčšinou trpiacich progredujúcou slabosťou a invalidizujúcimi bolesťami muskuloskeletálneho systému. Na lokalizáciu fosfatrického mezenchymálneho tumoru sa odporúča použiť 68Ga-DOTATATE PET/CT. Včasná diagnostika a radikálna chirurgická resekcia tumoru vedie normalizácii sérového fosforu a do jedného roka po odstránení tumoru aj k normalizácii kostných zmien. Pre včasnú diagnostiku týchto tumorov je tiež dôležité, aby sme mysleli na diagnózu osteomalácie, ak máme pred sebou pacienta s bolesťami kostí, zlomeninami a zvýšenými hladinami alkalického fosfatázy (21).

## LITERATÚRA

- Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, Collins MT. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):128-142.
- Li X, Jiang Y, Huo L, et al. Nonremission and Recurrent Tumor-Induced Osteomalacia: A Retrospective Study. *J Bone Miner Res.* 2020;35(3):469-477.
- Agaimy A, Michal M, Chiosea S, Petersson F, Hadravsky L, Kristiansen G, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors: clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 22 cases expanding their morphologic and immunophenotypic spectrum. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2017;41(10):1371-1380.
- Huang X, Jiang Y, Xia W. FGF23 and Phosphate Wasting Disorders. *Bone Res.* 2013 Jun 28;1(2):120-32.
- Yin Z, Du J, Yu F, Xia W. Tumor-induced osteomalacia. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):119-127.
- Feng J, Jiang Y, Wang O, Li M, Xing X, Huo L, Li F, Yu W, Zhong DR, Jin J, Liu Y, Qi F, Lv W, Zhou L, Meng XW, Xia WB. The diagnostic dilemma of tumor induced osteomalacia: a retrospective analysis of 144 cases. *Endocr J.* 2017 Jul 28;64(7):675-683.
- Tiefenbach, M, Scheel, M, Maier A et al. Osteomalazie - Klinik, Diagnostik und Therapie. *Z Rheumatol* 2018;77, 703-718
- Tesár TO. An expanding family of hypophosphatemic syndromes. *J Bone Miner Metab* 2012; 30 : 1-9.
- Svačina, Š. et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha:Galen 2010.106-109. ISBN 978-80-7262-676-2.
- Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(3):R53-77.
- Zhang J, Zhu Z, Zhong D, Dang Y, Xing H., Du Y. 68Ga DOTATATE PET/CT is an accurate imaging modality in the detection of culprit tumors causing osteomalacia. *Clin Nucl Med.* 2015;40:642-646.
- Jiang Y, Hou G, Cheng W. Performance of 68Ga-DOTA-SST PET/CT, octreoscan SPECT/CT and 18F-FDG PET/CT in the detection of culprit tumors causing osteomalacia: a meta-analysis. *Nucl Med Commun.* 2020 Apr;41(4):370-376.
- Athonvarangkul D, Insogna KL. New Therapies for Hypophosphatemia-Related to FGF23 Excess. *Calcif Tissue Int.* 2021 Jan;108(1):143-157.
- Padidela R, Nilsson O, Makitie O, Beck-Nielsen S, Ariceta G, Schnabel D, Brandt ML, Boot A, Levchenko E, Smyth M, Jandhyala R, Mughal Z. The international X-linked hypophosphatemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet J Rare, Dis.* 2020 Jun 30;15(1):172.
- Song K, Yan Q, Yang Y, et al. Fanconi syndrome induced by adefovir dipivoxil: a case report and clinical review. *J Int Med Res.* 2020;48(10):300060520954713.
- Gou M, Ma Z. Osteomalacia, renal Fanconi syndrome, and bone tumor. *J Int Med Res.* 2018;46(8):3487-3490.
- Minisola S, Peacock M, Fukumoto S, et al. Tumour-induced osteomalacia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17044.
- Chong WH, Andreopoulou P, Chen CC, Reynolds J, Guthrie L, Kelly M, Gafni RI, Bhattacharyya N, Boyce AM, El-Maouche D, Crespo DO, Sherry R, Chang R, Wodajo FM, Kletter GB, Dwyer A, Collins MT. Tumor localization and biochemical response to cure in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2013 Jun;28(6):1386-98.
- Piemonte S, Romagnoli E, Cipriani C, De Lucia F, Pilotto R, Diacinti D, Pepe J, Minisola S. Six-year follow-up of a characteristic osteolytic lesion in a patient with tumor-induced osteomalacia. *Eur J Endocrinol.* 2013 Nov 29;170(1):K1-4.
- Mishra SK, Kuchay MS, Sen IB, Garg A, Bajjal SS, Mithal A. Successful Management Of Tumor-Induced Osteomalacia with Radiofrequency Ablation: A Case Series. *JBMR Plus.* 2019 Feb 28;3(7):e10178.
- Dahir, K., Zanchetta, M. B., Stanciu, I., Robinson, C., Lee, J. Y., Dhaliwal, R., Charles, J., Civitelli, R., Roberts, M. S., Krolczyk, S., & Weber, T. Diagnosis and Management of Tumor-induced Osteomalacia: Perspectives From Clinical Experience. *Journal of the Endocrine Society,* 1021;5(9), bvab099.
- Jan De Beur S, Miller P, Weber T, et al. Burosumab improves the biochemical, skeletal, and clinical symptoms of tumor-induced osteomalacia syndrome. *J Endocr Soc.* 2019;3(Suppl\_1):OR13-1.
- Imanishi Y, Ito N, Rhee Y, et al. Interim analysis of a phase 2 open-label trial assessing burosumab efficacy and safety in patients with tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2021;36(2):262-270.
- Hartley IR, Miller CB, Papadakis GZ, et al. Targeted FGFR blockade for the treatment of tumor-induced osteomalacia. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1387-1389.
- Cundy T, Que L, Hassan IM, Hughes L. Bisphosphonate-Induced Deterioration of Osteomalacia in Undiagnosed Adult Fanconi Syndrome. *JBMR Plus.* 2020 Jun 5;4(8):e10374.

## KNIŽNÍ NOVINKA



## PREVENTIVNÍ MEDICÍNA, 3. AKTUALIZOVANÉ VYDÁNÍ

TOMÁŠ FAIT, MICHAL VRABLÍK, RICHARD ČEŠKA A KOLEKTIV

Třetí, aktualizované a rozšířené vydání knihy, kterou lze dnes již považovat za klasický medicínský bestseller.

První vydání této knihy získalo prestižní cenu České lékařské společnosti J. E. Purkyně za rok 2008. Myšlenka, že prevence v medicíně je účinnější než léčba, je stará více než 100 let, přičemž se jednotlivé medicínské obory významně liší v účinnosti preventivních opatření. Když pomíneme očkování, je v prevenci jedním z nejuspěšnějších oborů gynekologie. Naproti tomu v interních oborech byla po mnoho desetiletí účinnost prevence spíše teoretická, neboť stála na doporučeních. A k těm mívají pacienti nízkou adherenci, přestože jde zpravidla o opatření účinná a málo nákladná. Pravdou proto je, že úspěch moderní preventivní medicíny souvisí s tím, jak se do prevence naplno zapojila farmakoterapie. Ať se nám to líbí, nebo ne, adherence pacientů k užívání léků je podstatně vyšší než k dodržování rad týkajících se životního stylu nebo diety.

Kniha je praktickým kompendiem shrnujícím vše, co by měl lékař vědět o dostupných preventivních opatřeních v oblasti diagnostiky, rad týkajících se životního stylu a diety (tyto rady jsou lékaři povinni nemocným dávat, i když vědí o jejich malé efektivitě) a veškeré farmakoterapii aplikované s cílem zabránit vážným a nevratným poškozením. Je určena pro lékaře všech oborů – internisty, gynekology, dermatology či praktické lékaře.

Maxdorf 2021, 432 str., barevné ilustrace, edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-680-1, Cena: 1195 Kč, Formát: 200x265 mm, vazba vázaná

# Th1, Th2 a Th17 lymfocyty u autoimunitních tyreopatií

Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl

Endokrinologický ústav, Oddělení klinické imunoendokrinologie, Praha

Mezi nejčastější orgánově specifická autoimunitní onemocnění patří autoimunitní tyreopatie. Zaměřili jsme se na význam stanovení Th1, Th2 a Th17 lymfocytů u autoimunitních tyreoiditid (AT). Soubor tvořilo 136 léčených pacientů v plném klinickém rozvoji AT (24 mužů, prům. věk  $41,0 \pm 16,8$  let a 112 žen, prům. věk  $44,6 \pm 17,6$  let). Kontrolní soubor tvořilo 17 zdravých mužů (prům. věk  $44,0 \pm 5,0$  let). Ke statistickým výpočtům jsme použili Box-Coxovu transformaci dat, t-testy a Pearsonovu korelační analýzu. Subpopulace lymfocytů jsme stanovili průtokovou cytometrií. Zjistili jsme statisticky významné korelace mezi Th a Tc lymfocyty ( $r = -0,5605$ ,  $p = 0,0000$ ), celkovými T a B lymfocyty ( $r = -0,4877$ ,  $p = 0,0000$ ), Th1 a Th17 lymfocyty ( $r = 0,4346$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc a Th1 lymfocyty ( $r = 0,4124$ ,  $p = 0,0000$ ), IRI a Th1 lymfocyty ( $r = -0,4076$ ,  $p = 0,0000$ ), celk. T lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,8175$ ,  $p = 0,0000$ ), paměťovými Th a Th1 lymfocyty ( $r = 0,7982$ ,  $p = 0,0000$ ), naivními Th a Th1 lymfocyty ( $r = -0,7995$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,4014$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc a celk. T lymfocyty ( $r = 0,4551$ ,  $p = 0,0000$ ), Th a celk. T lymfocyty ( $r = 0,4135$ ,  $p = 0,0000$ ). Stanovení subpopulací lymfocytů je pomůckou při diagnostice a léčbě autoimunitních chorob, pomáhá objasnit klinické projevy onemocnění a může doplnit interpretaci běžně stanovovaných autoprotilátek. Může pomoci určit, zda jde o fázi destruktivní (Th1, Th17, Tc lymfocyty), nebo protektivní (Th2 lymfocyty, protilátky).

**Klíčová slova:** autoimunitní tyreopatie, cytometrie průtoková, pomocné T lymfocyty.

## Th1, Th2 and Th17 lymphocytes in autoimmune thyreopathies

Among the most common organ-specific autoimmune diseases are autoimmune thyreopathies. We have focused on the importance of Th1, Th2 and Th17 lymphocytes in autoimmune thyroiditis (AT). The cohort consisted of 136 treated patients in the full clinical course of AT (24 men, mean age  $41.0 \pm 16.8$  years and 112 women, mean age  $44.6 \pm 17.6$  years). The control group consisted of 17 healthy men (mean age  $44.0 \pm 5.0$  years). Box-Cox transformation of the data, t-tests and Pearson correlation analysis were used for statistical calculations. Lymphocyte subpopulations were determined by flow cytometry. We found statistically significant correlations between Th and Tc lymphocytes ( $r = -0.5605$ ,  $p = 0.0000$ ), total T and B lymphocytes ( $r = -0.4877$ ,  $p = 0.0000$ ), Th1 and Th17 lymphocytes ( $r = 0.4346$ ,  $p = 0.0000$ ), Tc and Th1 lymphocytes ( $r = 0.4124$ ,  $p = 0.0000$ ), IRI and Th1 lymphocytes ( $r = -0.4076$ ,  $p = 0.0000$ ), total T lymphocytes and NK cells ( $r = -0.8175$ ,  $p = 0.0000$ ), memory Th and Th1 lymphocytes ( $r = 0.7982$ ,  $p = 0.0000$ ), naive Th and Th1 lymphocytes ( $r = -0.7995$ ,  $p = 0.0000$ ), Tc lymphocytes and NK cells ( $r = -0.4014$ ,  $p = 0.0000$ ), Tc and total T lymphocytes ( $r = 0.4551$ ,  $p = 0.0000$ ), Th and total T lymphocytes ( $r = 0.4135$ ,  $p = 0.0000$ ). The determination of lymphocyte subpopulations is an aid in the diagnosis and treatment of autoimmune diseases, helps to clarify the clinical manifestations of the disease and can complement the interpretation of commonly determined autoantibodies. It can help determine whether the phase is destructive (Th1, Th17, Tc lymphocytes) or protective (Th2 lymphocytes, antibodies).

**Key words:** autoimmune thyroidopathy, flow cytometry, helper T lymphocytes.

## Úvod

Autoimunitní tyreopatie (AIT) jsou časté, postihují asi 5 % populace, u žen po menopauze až 20 %. Patří sem autoimunitní tyreoidi-

tida (AT) a Graves-Basedowova (GB) tyreotoxikóza. AT se dále dělí na Hashimotovu, juvenilní, poporodní, silentní, atrofickou, fibrózní, Riedlovu a léky indukovanou tyreoiditidu – po léčbě cytokiny IFN- $\gamma$  (interferon

gamma) a IL-2 (interleukin 2) (1). Vývoj autoimunitních endokrinopatií ovlivňuje zejména genetická predispozice. Mezi epigenetické faktory patří poruchy regulace v mikroprostředí cílového orgánu (stav hladin cytokinů produkovaných Th1 a Th2 lymfocytu), virové, bakteriální a parazitární infekce, těžké kovy, farmaka (inhibitory tyrosinkinázy, některé imunologické léky – biolog. léčba), vakcíny, vysoký příjem jódu a deficit vitamínu D (2, 3).

K autoimunitnímu poškození endokrinních buněk dochází postupně, zároveň se organismus snaží udržet homeostázu. Průběh nemoci je pozvolný, dlouho inaparentně, kde dochází k pozvolné destrukci štítné žlázy, vývojem hypotyreózy a nodulací. Vzácně začíná tlakem na krku s přechodnou hyperfunkcí štítné žlázy (hashitoxikóza, silentní tyreoiditis). V této době můžeme proces autoimunity detekovat pouze laboratorně, a to především detekcí autoprotilátek, které se mohou vyskytovat i několik let před klinickou manifestací onemocnění. Autoprotilátky se mohou tvořit proti třem typům antigenů. Jsou to povrchové receptory molekul (např. receptor tyreotropního hormonu TSH – thyroid stimulating hormone), intracelulární enzymy (např. tyreoidální peroxidáza – TPO) a sekreční produkty (např. tyreoglobulin – TG). Autoprotilátky byly dříve mylně interpretovány jako laboratorní autoimunitní syndrom a přes rozvoj subklinických příznaků nebyli pacienti v tomto stadiu léčeni; ukazuje se, že u časného rozvoje autoimunitního procesu je vhodné nasadit tzv. izohormonální terapii (2). Autoprotilátky mají patognomický význam, který spočívá v detekci uvolněného antigenu z destruovaných cílových buněk endokrinního orgánu buňkami zprostředkovanou

imunitní reakcí (např. anti-TPO, anti-TG). Pouze autoprotilátky proti TSH receptoru (TRAK) mají patogenetický význam při rozvoji GB tyreotoxikózy. Ta se může rozvinout tvorbou stimulačních protilátek proti TSH receptoru. Plně rozvinuté onemocnění, kdy nastává destrukce více než 90 % funkčních endokrinních buněk, je již stav nevratný a pacienta je možné již jen substituovat chybějícími hormony. Proto je nutná včasná laboratorní diagnostika (2).

U některých AIT může být hladina autoprotilátek i přechodně negativní, kde diagnóza spočívá především v sonografickém vyšetření potvrzujícím destruktivní autoimunitní složku. Dochází k tomu v případě převahy aktivace Th1 a suprese Th2 lymfocytů (Th – T helper lymphocyte, pomocný T lymfocyt) vlivem inhibice příslušnými cytokiny nebo při vymizení antigenu.

Autoimunitní endokrinopatie jsou často doprovázeny výskytem i dalších orgánově specifických autoprotilátek. U AIT je častá pozitivita protilátek proti cílovým antigenům dalších orgánů, charakterizující autoimunitní polyglandulární syndrom (APS I-III. typ, tab. 1 a 2). U AT je častý výskyt autoprotilátek proti steroidy produkujícím buňkám – proti nadledvinám a ovariím (2).

Efaktorové Th lymfocyty se vyvíjejí z antigenem neaktivovaných naivních Th0 buněk (4). Ty se aktivují po vazbě svého T-buněčného receptoru (TCR – T-cell receptor) na komplex antigen-MHC II. třídy (MHC – major histocompatibility complex, hlavní histokompatibilní komplex) a svého receptoru CD28 (CD – cluster of differentiation) na molekulu CD80 nebo CD86 na povrchu antigen prezentující buňky (APC – antigen-presenting cell). Antigenem aktivované Th0 lymfocyty se diferencují vlivem okolního prostředí do subpopulací efektorových buněk – Th1, Th2, Th17 a T regulačních buněk (Treg) (5, 6). Na diferenciaci Th0 buněk mají vliv také cytokiny produkované APC buňkami i samotnými Th lymfocyty. Th lymfocyty se mohou zpětně měnit v jiné typy Th buněk vlivem různých cytokinů, např. v podmínkách zánětu (6).

**Th1 lymfocyty** jsou prozánětlivé, produkují cytokiny IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , faktor nádorové nekrozy  $\alpha$ ). Jejich cytokiny spouští prozánětlivou imunitní odpověď a zvyšují proliferaci a cytotoxickou aktivitu NK buněk (NK – natural killer cells, přirození zabíječi) (7–10). Th1 lymfocyty stimulují buněčnou imunitu (přeměna makrofágů na aktivované makrofágy, aktivace cytotoxických Tc lymfocytů a NK buněk), která může vést k autoimunitní destrukci cílové

Tab. 1. APS III. typu

Poškozená tkáň	Cílový antigen	Zúčastněné Th lymfocyty	Imunitní proces	Autoimunitní onemocnění
Folikulární buňky štítné žlázy	TPO, TG, NIS (natrium iodide symporter)	Th1	Cytotoxické působení imunitních buněk	Autoimunitní tyreoiditida
TSH receptor	TSH receptor	Th2	Autoprotilátky	Stimulace receptoru – GB tyreotoxikóza Inhibice receptoru – Atrofická tyreoiditida

Tab. 2. Klasifikace APS III, upraveno podle (20)

Autoimunitní tyreoidální choroby			
Hashimotova tyreoiditida, idiopatický myxedém, asymptomatická tyreoiditida, endokrinní exoftalmus, Graves-Basedowova choroba			
+			
3A Endokrinní onemocnění	3B Gastrointestinální aparát	3C Kůže–hemopoietický–nervový systém	3D Onemocnění pojivové tkáně – vaskulitida
Diabetes mellitus I. typu Hirátův syndrom	Atrofická gastritida Perniciózní anémie Celiakie	Vitiligo Alopecie	SLE, Diskoidní lupus erythematosus MCTD (Smíšené onemocnění pojivové tkáně) RA (revmatoidní artritida) Systémová skleróza Sjögrenův syndrom
	Chronické zánětlivé onemocnění střev	Autoimunitní hemolytická anémie Autoimunitní trombocytopenie Anti-fosfolipidový syndrom	
Předčasné ovariální selhání Lymfocytická neurohypofyzitida	Autoimunitní hepatitida Primární biliární cirhóza Sklerozující cholangitida	Myasthenia gravis Roztroušená skleróza Stiff-man syndrom	Systémová vaskulitida

tkáně. To má za následek rozvoj autoimunitních tyreoiditid, projevujících se jako autoimunitní zánět štítné žlázy. Rozlišuje se několik typů tohoto onemocnění (1). U Hashimotovy tyreoiditidy jsou ve tkáni štítné žlázy přítomny především Th1 lymfocyty (5).

**Th2 lymfocyty** produkují IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 a IL-13. Podporují protilátkovou imunitní odpověď, stimulují žírné buňky, eosinofily a bazofily. Podporují produkci všech tříd imunoglobulinů včetně IgE a potlačují buněčnou imunitu (6, 7, 11). Ovlivňují produkci paměťových protilátek aktivovanými B lymfocyty, které mohou navodit stimulaci nebo inhibici cílového funkčního receptoru. Protilátky proti TSH receptoru (TRAK) jsou stimulační nebo blokuji – při stimulaci receptoru dochází k rozvoji GB tyreotoxikózy, při jeho inhibici k atrofické tyreoiditidě. U GB tyreotoxikózy dochází k nadměrné tvorbě protilátek, které po vazbě na TSH receptor podněcují štítnou žlázu k růstu a vyšší produkci hormonů. U tohoto onemocnění také často nacházíme endokrinní orbitopatii. Lymfocytární infiltrace tyreoidy u GB tyreotoxikózy je tvořena převážně Th2 lymfocyty.

**Th1 a Th2 lymfocyty** působí jako **protihráči**, regulují se navzájem a jejich vybalancovaný poměr je znakem dobré imunologické funkce (3). Cytokiny Th1 a Th2 lymfocytů podporují růst vlastních buněk a tlumí růst a diferenciaci opačné subpopulace. Převaha Th1 aktivity se uplatňuje u zánětů a některých autoimunitních onemocnění, převaha Th2 aktivity u alergií a nádorových stavů (4, 5, 10).

Diferenciace Th0 buněk je závislá na jejich bezprostředním okolí, což lze využít i v léčbě. DHEA (dehydroepiandrosteron) podporuje Th1 diferenciaci a tudíž buněčnou imunitu. Kortizol a kortikoidy (obecně imunosuprese s dominantním využitím kortikoidů a v poslední dekádě i biologik, např. rituximab), používané např. při léčbě orbitopatie, podporují Th2 lymfocyty a tedy protilátkovou odpověď. Protilátky při Th2 reakci mají často ochranný charakter proti cytotoxicitě. Při změně na Th1 reakci (cytotoxickou) často dochází ke zhoršení zdravotního stavu pacienta.

Diferenciace **Th17 lymfocytů** je ovlivněna přítomností TGF- $\beta$  (TGF – transformující růstový faktor, transforming growth factor), IL-6 a IL-21. IL-6 je produkován dendritickými buňkami stimulovanými mikrobiálním agens, IL-21 zesiluje odpověď Th17 lymfocytů a aktivuje NK buňky. Pro udržení a funkci buněk Th17 je důležitý IL-23, který je produkován aktivovanými makrofágy a dendritickými buňkami (3, 7, 10). Th17 lymfocyty jsou prozánětlivé, tvoří cytokiny IL-17, IL-21, IL-22, IL-6 a TNF- $\alpha$ . Ovlivňují migraci neutrofilů a makrofágů do místa zánětu, expanzi myeloidních, dendritických i T buněk, tvorbu antimikrobiálních peptidů, zvyšují zapojení dalších Th17 buněk do zánětlivého procesu a hrají roli ve slizniční bariéře (6, 10). Stimulují B lymfocyty k produkci protilátek (IgG, IgA, IgM, ale ne IgE). Cytokín IL-17 zesiluje expresi chemokínů a prozánětlivých faktorů, podporuje proliferaci, maturaci a migraci neutrofilů a monocytů do místa zánětu, působí kostimulačně na T lymfocyty a zesiluje maturaci dendritických buněk (5, 7). Jeho produkce byla prokázána u autoimunitních chorob, které mají spíše chronický nebo rekurentní průběh, z AIT zejména u dle Volpého Hashimotovy tyreoiditidy (1, 3, 5–7, 10).

**Treg lymfocyty** udržují imunologickou toleranci tím, že blokují efektorové Th1 lymfocyty a tím destrukci tkání Tc lymfocyty, tlumí

aktivaci B lymfocytů, produkci protilátek a funkci APC buněk. Porucha v jejich počtu nebo funkci vede k rozvoji autoimunitních chorob (5, 8, 10, 11). Treg lymfocyty tlumí aktivitu Th17 lymfocytů, proto je důležité sledovat index Th17/Treg. Při jeho zvýšení se rozvíjejí autoimunitní choroby (3, 6). Zvýšený počet Th17 lymfocytů může hrát roli u Hashimotovy tyreoiditidy, snížený počet Treg lymfocytů u GB tyreotoxikózy (12).

## Materiál a metodika

Pro stanovení Th lymfocytů jsme použili průtokový cytometr Navios se 3 lasery. Použili jsme plnou krev, odebranou do zkumavky s heparinátem sodným (zelený uzávěr). Pro stimulaci produkce cytokinů byly použity zkumavky DurActive 1 (C11101). Pro zpracování buněk jsme použili PerFix nc kit (B31167). Pro stanovení CD znaků a cytokinů byly použity značené protilátky CD4-APC-Alexa Fluor 750 (A94682) pro všechny Th lymfocyty, anti-IFN- $\gamma$ -FITC (IM2716U) pro Th1, anti-IL-4-PE (IM2719U) pro Th2 a anti-IL-17A-Pacific Blue (B76266) pro Th17 lymfocyty.

Měřili jsme i další parametry buněčné imunity: Celkové T lymfocyty (CD3+), pomocné Th lymfocyty (CD3+CD4+), cytotoxické Tc lymfocyty (CD3+CD8+), dvojité negativní T lymfocyty (CD3+CD4-CD8-), regulační Treg lymfocyty (CD4+CD25+CD127dim/-), paměťové Th lymfocyty (CD4+CD45RO+), naivní Th lymfocyty (CD4+CD45RA+), B lymfocyty (CD3-CD19+) a NK buňky (CD3-CD16+CD56+). Byly vypočteny indexy IRI (CD4+/CD8+), Th1/Th2 a Th17/Treg. Pro stanovení celkových T, Th, Tc, dvojité neg. T, B lymfocytů a NK buněk byly použity protilátky CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 (6607073), CD8-PC7 (737661), CD16-PE (A07766) a CD4-APC-Alexa Fluor 750 (A94682). Pro stanovení paměťových a naivních Th lymfocytů byly použity protilátky CD45RO-PE (A07787), CD45RA-ECD (B49193) a CD4-APC-Alexa Fluor 750 (A94682). Pro Treg lymfocyty jsme použili protilátky CD25-PC5 (IM2646), CD127-PE (B49220) a CD4-APC-Alexa Fluor 750 (A94682).

Cytometr jsme kalibrovali pomocí Flow-Check Pro Fluorospheres (A63493). Jako kontrolní materiál byly použity IMMUNO-TROL Cells (6607077) a pro lýzu erytrocytů VersaLyse Lysing Solution (A09777). Ke zpracování dat byl využit program Navios Software.Ink. Analýzátor i reagentie byly dodány výrobcem Beckman Coulter Inc.

Sledovali jsme sérové hladiny TSH, FT3, FT4 (ECLIA, Roche s. r. o., Cobas 6000), protilátek proti TG a TPO (ELISA, Aesku.Diagnostics GmbH & Co. KG, Immunomat Base), potvrzující diagnózu AT.

## Statistické zpracování

Soubor tvořilo 136 pacientů s AT (dg E063), 24 mužů (průměrný věk  $41,0 \pm 16,8$  let) a 112 žen (průměrný věk  $44,6 \pm 17,6$  let). Šlo o pacienty, u kterých došlo k plnému rozvoji AT a jejího klinického stavu (potvrzené laboratorně a sonograficky). Tito pacienti byli substitučně léčeni. Počáteční fázi onemocnění jsme neměli k dispozici, jelikož jsme následně pracovali, kam jsou odesíláni pacienti již s probíhající terapií a stanovenou diagnózou. Kontrolní soubor tvořilo 17 zdravých mužů (průměrný věk  $44,0 \pm 5,0$  let). Box-Coxova transformace dat, t-testy a Pearsonova korelační analýza byly provedeny pomocí programu Statgraphics (Manugistics, USA).

## Výsledky

Zaznamenali jsme množství statisticky významných korelací, které zde ale neuvádíme, protože byly velmi slabé až slabé, kdy  $|r| < 0,4000$ . Uvádíme pouze korelace středně až velmi silné, kde  $|r| \geq 0,4000$  (13).

**V souboru pacientů s E063 jsme zjistili tyto statisticky významné korelace:**

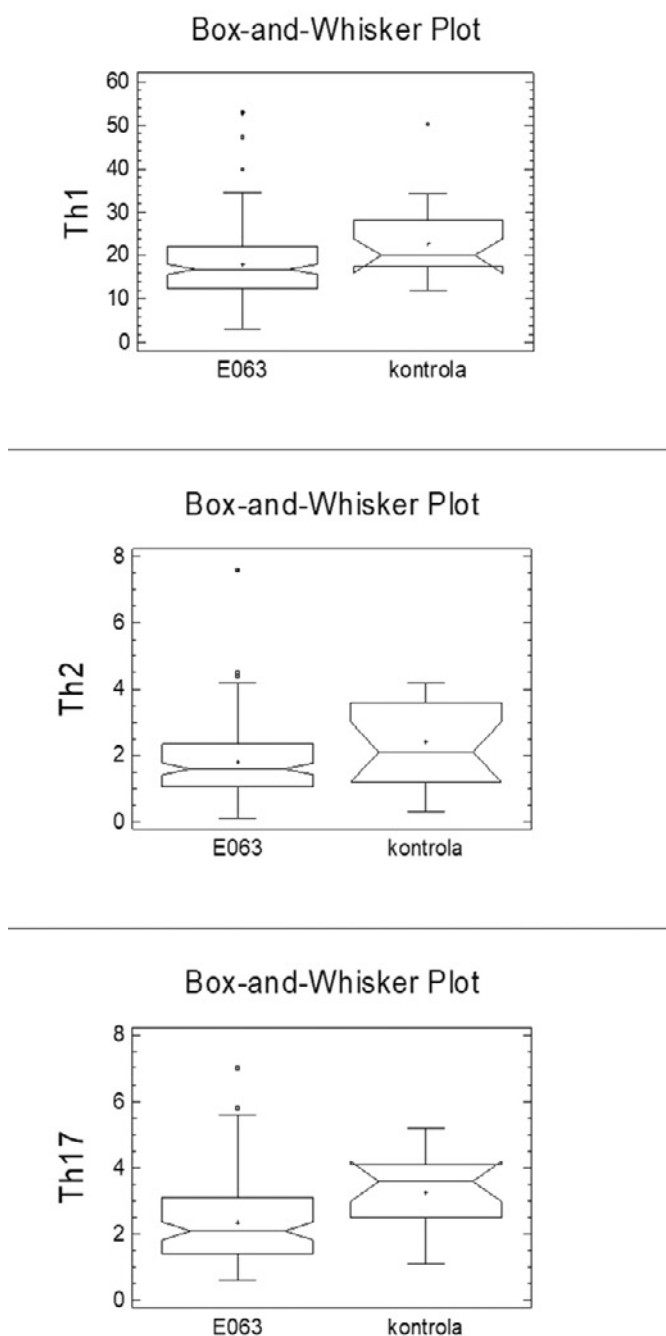
Mezi Th a Tc lymfocyty ( $r = -0,5605$ ,  $p = 0,0000$ ), celk. T a B lymfocyty ( $r = -0,4877$ ,  $p = 0,0000$ ), Th1 a Th17 lymfocyty ( $r = 0,4346$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc a Th1 lymfocyty ( $r = 0,4124$ ,  $p = 0,0000$ ), IRI a Th1 lymfocyty ( $r = -0,4076$ ,  $p = 0,0000$ ), celk. T lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,8175$ ,  $p = 0,0000$ ), paměť. Th a Th1 lymfocyty ( $r = 0,7982$ ,  $p = 0,0000$ ), naiv. Th a Th1 lym-

focyty ( $r = -0,7995$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,4014$ ,  $p = 0,0000$ ), Tc a celk. T lymfocyty ( $r = 0,4551$ ,  $p = 0,0000$ ), Th a celk. T lymfocyty ( $r = 0,4135$ ,  $p = 0,0000$ ). Mezi subpopulacemi lymfocytů a hodnotami TSH, FT3, FT4, anti-TG a anti-TPO jsme našli jen slabé statisticky významné korelace ( $|r| < 0,4000$ ). Korelace zjištěné u jednotlivých pohlaví zde s ohledem na rozsah textu neuvádíme, protože ref. meze lymfocytů se obvykle uvádějí bez rozlišení pohlaví.

**Statisticky významný rozdíl mezi kontrolním souborem a souborem pacientů s E063** jsme našli u Th1 ( $p = 0,0270$ ), Th2 ( $p = 0,0309$ ) a Th17 lymfocytů ( $p = 0,0070$ ) (Obr. 1).

**U kontrolního souboru jsme zjistili tyto statisticky významné korelace:** Mezi Th lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,5936$ ,  $p = 0,0120$ ), mezi Th lymfocyty a FT3 ( $r = -0,5218$ ,  $p = 0,0317$ ), mezi Tc a B lymfocyty ( $r = -0,7059$ ,  $p = 0,0015$ ), mezi Tc lymfocyty a FT3 ( $r = 0,4880$ ,  $p = 0,0469$ ), mezi Tc a celk. T lymfocyty ( $r = 0,6008$ ,  $p = 0,0108$ ), mezi Th a celk. T lymfocyty ( $r = 0,5115$ ,  $p = 0,0358$ ), mezi celk. T lymfocyty a NK buňkami ( $r = -0,7260$ ,  $p = 0,0010$ ), mezi IRI a B lymfocyty ( $r = 0,6968$ ,  $p = 0,0019$ ), mezi B lymfocyty a FT4 ( $r = -0,6724$ ,  $p = 0,0031$ ), mezi dvojitě neg. T lymfocyty a Treg ( $r = -0,4949$ ,  $p = 0,0434$ ), mezi IRI a FT3 ( $r = -0,5489$ ,  $p = 0,0225$ ), mezi Th1 a Treg lymfocyty ( $r = 0,5798$ ,  $p = 0,0147$ ) a mezi Treg lymfocyty a anti-TPO ( $r = 0,4955$ ,  $p = 0,0431$ ), mezi naiv. Th a Th1 lymfocyty ( $r = -0,7614$ ,  $p = 0,0004$ ), mezi paměť. Th a Th1 lymfocyty ( $r = 0,7612$ ,  $p = 0,0004$ ).

**Obr. 1.** Rozdíl mezi souborem s dg E063 a kontrolním souborem



## Diskuze

Mezi Th1 a Th17 lymfocyty jsme našli pozitivní korelaci. Je to v rozporu s literaturou, která uvádí, že cytokin Th1 lymfocytů IFN- $\gamma$  inhibuje diferenciaci Th17 lymfocytů (10).

**Tab. 3.** Referenční meze pro Th1, Th2 a Th17 lymfocyty v plné krvi od 19 let věku, upraveno podle (15)

Subpopulace Th lymfocytů	Referenční meze	Jednotka
Th1 lymfocyty	6,66–8,01	%
Th2 lymfocyty	4,86–5,98	%
Th17 lymfocyty	9,50–11,47	%

**Tab. 4.** Referenční meze pro Th1 a Th2 lymfocyty v plné krvi u japonských dospělých, upraveno podle (16)

Subpopulace Th lymfocytů	Referenční meze	Jednotka
Th1 lymfocyty	13,1–29,5	% CD4+
Th1 lymfocyty	26–53	% CD3+
Th2 lymfocyty	1,6–3,8	% CD4+
Th2 lymfocyty	0,9–2,5	% CD3+

**Tab. 5.** Referenční meze pro Th1, Th2 a Th17 lymfocyty u čínských dospělých, upraveno podle (17)

Subpopulace Th lymfocytů	Referenční meze	Jednotka
Th1 lymfocyty	0,43–39,62	% CD4+
Th2 lymfocyty	0,27–3,57	% CD4+
Th17 lymfocyty	0,22–2,62	% CD4+

Mezi Th1 lymfocyty a NK buňkami jsme statisticky významnou korelaci nenalezli, ačkoli literatura uvádí, že Th1 lymfocyty zvyšují působením svých cytokinů proliferaci NK buněk (9).

V našem souboru pacientů jsme nenalezli ani statisticky významnou korelaci mezi Th17 lymfocyty a NK buňkami. V literatuře se však uvádí, že IL-21 produkovaný Th17 lymfocyty aktivuje NK buňky (7, 10).

Nenalezli jsme statisticky významnou korelaci mezi buňkami Th17 a Treg. Tuto korelaci jsme očekávali, jelikož dle literatury by měly Treg lymfocyty tlumit aktivitu Th17 lymfocytů a zvýšený poměr Th17/Treg má význam při rozvoji autoimunitních onemocnění (3, 6). Možným vysvětlením může být, že některé Treg buňky jsou schopny produkovat IL-17 (3). Rovněž existují buňky Th1/17, které produkují IFN- $\gamma$  a IL-17. Ty mohou svou produkci cytokinů zkrasit výsledky měření, i když se jejich výskyt uvádí jako nízký (<1 % z Th lymfocytů) (3, 5). Jinde bylo zjištěno, že Treg lymfocyty byly u pacientů s AIT sniženy, zatímco Th17 zůstaly stejné jako u zdravých jedinců (14). Rozdíly mezi výsledky studií mohou být také ovlivněny odlišným genetickým pozadím probandů nebo různým uspořádáním testů (3).

Očekávali jsme pozitivní korelaci mezi Th2 lymfocyty a indexem Th17/Treg, kterou jsme sice našli, ale nebyla dostatečně silná ( $r = 0,3373$ ). Pouze u mužů s dg E063 měla tato korelace  $r = 0,5336$ . Literatura říká, že IL-6 produkovaný Th2 lymfocyty zvyšuje index Th17/Treg, podporuje diferenciaci Th17 a tlumí vznik Treg (7, 10). Korelace mezi Th2 a Treg nebyla v našem souboru statisticky významná.

Mezi Th2 a B lymfocyty jsme nenalezli statisticky významnou korelaci, ačkoli mezi nimi existuje funkční vztah, kdy Th2 lymfocyty podporují funkci B lymfocytů. Tuto korelaci jsme proto očekávali.

Th1 lymfocyty stimulují buněčnou imunitu včetně Tc lymfocytů. Tento předpoklad se potvrdil, našli jsme mezi nimi pozitivní korelaci. V kontrolním souboru a u mužů s dg E063 tato korelace nebyla statisticky významná. Může zde tedy být i vliv pohlaví.

Zajímavé je, že ačkoli Th1 lymfocyty mají zvyšovat aktivitu NK buněk a zároveň Tc lymfocytů, v našem souboru jsme našli negativní korelaci mezi Tc lymfocyty a NK buňkami. Zde se zřejmě také projevil vliv pohlaví, jelikož v kontrolním souboru a u mužů s dg E063 nebyla tato korelace statisticky významná.

Určitým problémem při klinickém využití Th1, Th2 a Th17 lymfocytů může být nedostatek údajů o jejich referenčních mezích v literatuře. Laboratoře používají různé buněčné znaky ke stanovení subpopulací lymfocytů, takže nelze ref. meze mnohdy zcela převzít. Jeden z návrhů podali Italové (15) (Tab. 3), kteří použili povrchové CD znaky buněk. My jsme použili intracelulární značení cytokinů (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A) spolu s povrchovým značením buněk (CD4). Japonští a čínští autoři (16, 17) použili obdobné značení buněk jako my (Tab. 4, 5). Každá laboratoř musí při přebírání ref. mezí hledět na to, na základě jakých znaků byly jednotlivé subpopulace stanoveny. I přes tyto obtíže si myslíme, že stanovení Th1, Th2 a Th17 lymfocytů může přinést užitečnou informaci o možné převaze cytotoxické nebo protilátkové reakce.

Je důležité brát v úvahu i další aspekty. Absolutní počty a/nebo procentuální zastoupení Th lymfocytů se mohou lišit podle pohlaví, kouření, těhotenství nebo menstruačního cyklu (MC). U žen je počet

i procento Th buněk vyšší než u mužů, stejně tak u kuřáků oproti nekuřákům. Menstruující ženy mají vyšší procento Th než nemenstruující, v proliferační fázi MC je vyšší procento Th než ve fázi sekreční. Období ovulace odlišnosti nevykazuje. Změny v MC se týkají pouze procenta buněk, nikoliv absolutních počtů. Užívání antikoncepce odlišnosti nevykazuje (18). Odlišnosti mezi pohlavími byly nalezeny i u NK buněk a celkových T lymfocytů (19). Nadváha se projevuje u absolutního počtu celk. T, Th a B lymfocytů. Kouření má vliv na téměř všechny parametry lymfocytů. Sportující jedinci se od nespportujících neliší (19). Protože odborná literatura obvykle uvádí referenční meze lymfocytů bez rozlišení pohlaví, použili jsme pro naše výpočty soubor pacientů s dg E063 jako celek. Mezi pohlavími jsme našli rozdíl pouze v celkových T lymfocytech ( $p = 0,0139$ ), B lymfocytech ( $p = 0,0462$ ), dvojitě negativních T lymfocytech ( $p = 0,0055$ ), TSH ( $p = 0,0459$ ) a FT3 ( $p = 0,0000$ ). Kouření, těhotenství a MC nebylo u našeho souboru k dispozici. Významným prvkem variability výsledků je podle některých autorů také značka průtokového cytometru, množství vzorku, postup přípravy vzorku a protilátky různých výrobců (19).

Stanovení subpopulací Th lymfocytů je vhodným předmětem dalšího zkoumání, včetně zjištění a zhodnocení vlivu věku a pohlaví na vztah Th lymfocytů k dalším laboratorním parametrům u pacientů s AIT.

## Závěr

Stanovení subpopulací lymfocytů může být významnou pomůckou při diagnostice a léčbě autoimunitních chorob, způsobených buněčnou cytotoxicitou. Diagnóza závisí na kombinaci a převaze jednotlivých imunokompetentních buněk, které se při rozvoji autoimunity uplatňují. Ty mohou charakterizovat i odlišnosti stejné diagnózy u mladého a staršího jedince.

Pokusili jsme se zjistit, zda analýza Th1, Th2 a Th17 lymfocytů zlepšuje možnosti diagnostiky u autoimunitních tyreoiditid. Zastoupení subpopulací Th lymfocytů můžeme stanovit pomocí průtokové cytometrie. Tato informace nám pomůže objasnit klinické projevy a imunopatologické mechanismy, u kterých se mohou uplatnit Th, případně Tc lymfocyty. Tato metodika by se mohla stát doplněním stanovení B a T lymfocytů a může představovat zlepšení interpretace autoprotilátek anti-TG a anti-TPO. V případě, že se výsledek některé ze subpopulací Th lymfocytů dostane mimo své ref. meze, může nám to pomoci odhadnout, zda jde o fázi destruktivní (Th1, Th17, Tc lymfocyty), nebo protektivní (Th2 lymfocyty, protilátky). Předpokládáme, že při převaze Th1 a Th17 lymfocytů dochází ke zhoršení stavu pacienta, naopak při převaze Th2 a Treg lymfocytů můžeme očekávat zlepšení nebo zpomalení rozvoje destruktivních cílových buněk (tyreocytů). Interpretace fenotypizace lymfocytů je u každého pacienta individuální, s přihlédnutím k dalším laboratorním parametrům a klinickému stavu.

Stanovení subpopulací Th lymfocytů může přinést detailnější vhled do průběhu onemocnění zejména u pacientů v prvotních fázích choroby. Může být užitečné také u mladých jedinců, kde lze zasáhnout izohormonální terapií. U plně rozvinutého onemocnění, kde je léčba již jen substituční, nemá při běžné udržovací terapii velký význam.

*Podpořeno MZ ČR - RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761)*

## LITERATURA

1. Volpé R. The immunology of human autoimmune thyroid disease. In: Volpé R (ed). Autoimmune endocrinopathies. Contemporary Endocrinology, vol 15. Humana Press: Totowa, NJ 1999: 217-244. ISBN 978-1-4757-4572-6.
2. Hrdá P, Šterzl I. Autoimunitní endokrinopatie. Med. Pro Praxi 2008; 5(5): 196–199.
3. Li Q, Wang B, Mu K et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. J Cell Physiol. 2019 Mar; 234(3): 2204–2216.
4. Yamamoto J, Adachi Y, Onoue Y et al. Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T cells. J Leukoc Biol. 2000 Oct; 68(4): 568–574.
5. Nanba T, Watanabe M, Inoue N et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid. 2009 May; 19(5): 495–501.
6. Lee GR. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. Int J Mol Sci. 2018 Mar 3; 19(3): 730.
7. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T<sub>H</sub>-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. Nat Immunol. 2007 Apr; 8(4): 345–350.
8. Ursaciuc C, Surcel M, Ciotaru D et al. Regulatory T cells and TH1/TH2 cytokines as immunodiagnosis keys in systemic autoimmune diseases. Roum Arch Microbiol Immunol. Apr-Jun 2010; 69(2): 79–84.
9. Neuschlová M, Nováková E, Kompaníková J. Imunológia – ako pracuje imunitný systém. KO&KA spol. s. r. o.: Bratislava 2017. ISBN 978-80-8187-031-6.
10. Svobodová M, Štourač P. Role specifické buněčné imunity v patogenezi roztroušené sklerózy se zaměřením na Th17 a Treg lymfocyty. Cesk Slov Neurol N 2017; 80/113(2): 173–179.
11. Kutukculer N, Azarsiz E, Aksu G et al. CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells, Th1 (CCR5, IL-2, IFN-γ) and Th2 (CCR4, IL-4, IL-13) type chemokine receptors and intracellular cytokines in children with common variable immunodeficiency. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 Jun; 29(2): 241–251.
12. Li C, Yuan J, Zhu YF et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. Cell Physiol Biochem. 2016; 40(1–2): 245–252.
13. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. Thomson Brooks/Cole Publishing Co: Pacific Grove (CA, USA) 1996. ISBN 10 0534231004.
14. Zhou J, Bi M, Fan C et al. Regulatory T cells but not T helper 17 cells are modulated in an animal model of Graves' hyperthyroidism. Clin Exp Med. 2012 Mar; 12(1): 39–46.
15. Sorrenti V, Marenda B, Fortinguerra S et al. Reference Values for a Panel of Cytokinergic and Regulatory Lymphocyte Subpopulations. Immune Netw. 2016 Dec; 16(6): 344–357.
16. Tanaka K, Kemmotsu K, Ogawa K et al. Flow cytometric analysis of helper T cell subsets (Th1 and Th2) in healthy adults. Rinsho Byori. 1998 Dec; 46(12): 1247–1251.
17. Niu HQ, Zhao XC, Li W et al. Characteristics and reference ranges of CD4+T cell subpopulations among healthy adult Han Chinese in Shanxi Province, North China. BMC Immunol. 2020 Aug 3; 21(1): 44.
18. Maini MK, Gilson RJ, Chavda N et al. Reference ranges and sources of variability of CD4 counts in HIV-seronegative women and men. Genitourin Med. 1996 Feb; 72(1): 27–31.
19. Santagostino A, Garbaccio G, Pistorio A et al. An Italian national multicenter study for the definition of a reference ranges for normal values of peripheral blood lymphocyte subsets in healthy adults. Haematologica. 1999 Jun; 84(6): 499–504.
20. Betterle C, Dalpra C, Greggio N et al. Autoimmunity in isolated Addison's disease and in polyglandular autoimmune diseases type 1, 2 and 4. Ann Endocrinol (Paris). 2001 Apr; 62(2): 193–201.

## KNIŽNÍ NOVINKA



### BOLEST MÝCH PŘEDKŮ MĚ PROVÁZÍ TRANSGENERAČNÍ PŘENOS V TERAPII

ANNE ANCELIN SCHÜTZENBERGER

Překlad: Kateřina Bodnárová

Mezigenerační vztahy, tajemství v rodině, syndrom výročí, přenos traumatu – to vše jsou způsoby, jimiž do našich životů zasahují nevyřešené konflikty a traumata našich předků. Toto působení je často nevědomé a proto se jen těžko dobíráme poznání, že to, s čím ve svých životech zápolíme, se táhne naší rodinou po generace. Přerušit bludný kruh v rodině může pomoci terapie využívající metody sociogenogramu, ve kterém jedinec zmapuje linii potíží napříč generacemi.

Brož., 216 str., 399 Kč



### MÝTY O SEBEVRAŽDĚ JAK O NÍ PŘEMÝŠLET A MLUVIT

DEREK DE BEURS

Překlad: Milena Nováková

Sebevražda je bezpochyby tabuizovaným tématem. Žádný jiný způsob úmrtí nevyvolává tolik pocitů studu, lítosti a nepochopení. Kolem sebevražd proto dodnes panuje mnoho mýtů. Autor, uznávaný odborník na sebevraždy, se snaží na tyto mýty podívat z pohledu vědy. Jedná se o devět přesvědčení typu „O sebevraždě je lepší nemluvit“, „Někdo, kdo myslí na sebevraždu, chce zemřít“, „Média mají vliv na počet sebevražd ve společnosti“, „Antidepressiva riziko sebevraždy zvyšují“, „Umělci jsou k sebevraždě náchylnější“, „Ženy o sebevraždě častěji mluví, muži na ni častěji umírají“, „Víc lidí se zabíjí v době svátků“. Některé z těchto výroků jsou skutečně vyvráceny jako mýty, zatímco u jiných se dozvíme, že věda na ně nedává definitivní odpověď.

Kniha je určena pro všechny, kdo chtějí více pochopit jedince, již se chtějí zabít, i pro odborníky, kteří chtějí o tomto tématu vhodně komunikovat se svými klienty.

brož., 168 str., 329 Kč, vyjde také jako e-kniha

# Letálne prípady intoxikácie etylalkoholom: zamyslenie sa nad príčinami

**Peter Makovický<sup>1,2</sup>, Radek Matlach<sup>3</sup>, Pavol Makovický<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Biomedicínske centrum SAV, Bratislava, Slovenská republika

<sup>2</sup>Ústav morfológických vied, Lékařská fakulta, Ostravská Univerzita, Ostrava, Česká republika

<sup>3</sup>Katedra zdravotníckých oborů a ochrany obyvatelstva, Fakulta biomedicínského inženýrství, ČVUT, Kladno, Česká republika

<sup>4</sup>Katedra biologie, Pedagogická fakulta, Univerzita J. Selyeho, Komárno, Slovenská republika

Etylalkohol je známou, spoločensky tolerovanou drogou. O jeho škodlivosti na ľudské zdravie, včítane jeho asociovaného negatívneho vplyvu na rodinné väzby príslušníkov alkoholikov, sa veľmi dobre vie. Ide o interdisciplinárny problém, ktorého riešenie si vyžaduje finančné vklady, celospoločenskú podporu, angažovanie širšej skupiny odborníkov a nakoniec aj aktívny prístup mládeže i dospelých k tomuto problému. Tu referujeme šesť letálnych prípadov intoxikácií etylalkoholom. Prvá kazuistika sa venuje žene, ktorá v opitosti umiera v herni. Druhý prípad uvádza muža, ktorý v opitosti umiera pri rybníku. Tretí opisuje priebeh výletu spojeného s pitím a úmrtím muža v aute. Štvrtý prípad je založený na báze celodenného popíjania a následným úmrtím muža. Piaty prípad opisuje priebeh bujarej oslavy, ktorá sa končí úmrtím muža. Posledný šiesty prípad dokumentuje ťažkú otravu muža alkoholom, ktorý v kombinácii s požitím kanabinoïdov umiera na lavičke autobusovej stanice. Sú diskutované príčiny a dôvody vedúce k takýmto tragickým udalostiam. Upozorňuje sa na nebezpečenstvá, ktoré vyplývajú z nárazového pitia príležitostných konzumentov a tiež na nebezpečenstvá nárazového pitia osôb, ktoré dlhodobo v nadmerných dávkach užívajú alkoholické nápoje. Zvlášť je diskutovaná prevencia užívania alkoholických nápojov detí a mládeže, včítane prevencie alkoholizmu. Sú navrhnuté edukačné programy, ktoré by mohli odtabuizovať túto problematiku a v rámci toho formovať postoje detí, mládeže i dospelých na pitie alkoholu aj s očakávaním zníženia prípadov úmrtí intoxikáciou etylalkoholom v budúcnosti.

**Kľúčové slová:** alkoholové opojenie, náhle úmrtia, prvá pomoc, prevencia alkoholizmu, tragické úmrtia.

## Lethal alcohol intoxications cases: thinking about the causes

Alcohol is a well-known, socially tolerated drug. Its harmfulness to human health, including its associated negative impact on the family of alcoholics, is well known. It is an interdisciplinary problem, whose solution requires financial contributions, society support, the involvement of a wider group of experts and finally also an active approach on young people and adults to this problem. The work is based on six lethal alcohol intoxication cases. The first case is devoted to a woman who dies in alcohol intoxication in the casino. The second case involves a man who died near the pond in alcohol intoxication. The third describes the course of the trip associated with drinking to the alcohol poisoning stage and the subsequent death of a man in a car. The fourth case is based on continual full-day drinking to the alcohol poisoning stage and subsequent death of a man. The fifth case describes the course of a riotous celebration, which ends with the death of an alcohol poisoned man. The last sixth case documents an alcohol poisoned man, which in combination with the ingestion of cannabinoids died on a bus station. The causes and reasons leading to such tragic events are discussed here. Attention is drawn to the dangers arising from the sudden drinking of occasional consumers and also to the dangers of the sudden drinking of persons who consume alcohol in excessive doses for a long time. Furthermore, the prevention of the use of alcoholic beverages by children and young people,

including the prevention of alcoholism are discussed. Educational programs are proposed to create a remedial measure for de-tabooing this issue and format the attitudes of children, adolescents and adults to drinking alcohol, with the expectation of a reduction in deaths from alcohol intoxication in the future.

**Key words:** alcohol intoxication, sudden deaths, first health care help, alcoholism prevention, tragic deaths.

## Úvod

Etylalkohol je historicky známou a spoločensky dobre tolerovanou drogou. Štatistiky o spotrebe alkoholických nápojov sa už dlhodobo vedú viacerými nezávislými organizáciami. Podľa údajov WHO (1) z roku 2016 (2015 – 2017) činí priemerná spotreba vo svetovom meradle 6,4 l, v Európe 9,8 l, na Slovensku 11,5 l a v Českej republike 14,4 l čistého alkoholu na osobu za jeden rok. Z údajov vyplýva, že kým vo svete je alkohol zodpovedný za 3,8 % úmrtí a 4,6 % predčasných úmrtí, v Európe je to 6,5 % úmrtí a 11,6 % predčasných úmrtí čo v prepočte znamená, že každý siedmy muž a každá trinásť žena zomiera následkom alkoholu. Ide o celospoločenský problém, s negatívnym vplyvom na finančné, materiálne i sociálne aspekty jednotlivcov, včítane negatívneho vplyvu na rodinné väzby alkoholikov (2, 3). Vzhľadom na tieto skutočnosti sú štúdie venujúce sa postojom k alkoholu a užívaniu alkoholických nápojov dôležité (4, 5). Rizikovosť konzumácie alkoholu bola pritom rozdelená do štyroch kategórií, ktoré sú aj s limitmi spotreby zobrazené v tabuľke 1 (6). Podľa údajov z jednej monografie možno uviesť, že asi 5 % našej populácie tvoria úplní abstinenti, 60 % nízkoproblémoví konzumenti, 30 % problémoví, teda rizikovní pijani a asi 5 % je závislých od alkoholu (7). Štúdia z prostredia Českej republiky dokumentuje, že 2 % konzumentov alkoholu vyžaduje odbornú pomoc a rizikovým spôsobom pije alkohol viac než 1,3 milióna ekonomicky aktívnych ľudí (8). V novšej práci je uvedené, že takmer šestina Českej populácie, teda okolo 1,6 milióna ľudí sú rizikovými konzumentmi, z čoho až 600 tisíc osôb konzumuje alkohol denne a z nich 100 tisíc v nadmerných dávkach (9). Z toho vyplýva, že spotreba alkoholických nápojov vykazuje u nás progresívny trend. Vo „Výročnej zpráve o stavu ve věcech drog v ČR“ z roku 2019 zodpovedala priemerná denná spotreba alkoholu 10,5 g u žien a 25,3 g u mužov (10). Najvyššia spotreba je pritom u ľudí v produktívnom veku. Z forenzného hľadiska je významné narastanie podielu trestných činov a úmrtí, ktoré sa stali pod vplyvom alkoholu. Pozornosť sa v tomto zmysle zvlášť sústreďuje na automobilové nehody a na iné formy fatálne sa končiacich úrazov opitých ľudí (11). Menej pozornosti je venovanej letálne sa končiacim prípadom intoxikácie etylalkoholom. Tu môže nastať smrť aj udusením po vdýchnutí žalúdočného obsahu, alebo kardiorespiračným zlyhaním. V jednej hodnotnej práci bolo

na podklade komplexnej analýzy 1 374 prípadov úmrtí intoxikáciou etylalkoholom vytvorených podľa príčiny smrti až desať skupín (12). Na jednej strane ide o tabuizovanú tematiku, ktorá by si zaslúžila viac pozornosti v kruhoch laickej verejnosti. Na druhej strane vychádzajú z vlastných nepublikovaných skúseností sú percentuálne počty náhlych úmrtí často asociované s konzumáciou etylalkoholu. Z toho vyplýva, že problematika účinkov alkoholu na zdravie je stále aktuálna aj pre širšiu odbornú verejnosť. Otvorenie diskusie na uvedenú tému by mohlo zmeniť pohľad mladšej generácie, včítane zmien pohľadov skupiny príležitostných pijanov na užívanie alkoholických nápojov. My v našom príspevku na podklade šiestich prípadov letálnej otravy etylalkoholom krátko diskutujeme príčiny takýchto úmrtí, nebezpečenstvá, ktoré vyplývajú z nárazového pitia a nakoniec preventívne otázky užívania alkoholických nápojov detí, mládeže, včítane prevencie alkoholizmu. Cieľom nášho článku bolo dokumentovať selektované prípady úmrtí po intoxikácii etylalkoholom, zamyslieť sa nad ich príčinami a možnosťami eliminácie takýchto prípadov.

## Materiál a metodika

Z nášho archívu selektujeme šesť letálnych prípadov (2007 – 2014), ktoré sú charakteristické intoxikáciou etylalkoholom s následným udušením vlastnými zvratkami, alebo kardiorespiračným zlyhaním. Všetky prípady boli pitvané v priestoroch Prosektúry Mimoň (Česká republika), alebo v priestoroch patologického oddelenia Nemocnice s poliklinikou Česká Lípa (Česká republika). V priebehu pitiev bol realizovaný odber krvi za účelom vyšetrenia na dôkaz etylalkoholu a odber krvi a moču, vrátane vzoriek z vybraných vnútorných orgánov (pečeň, oblička a slezina) za účelom chemicko-toxikologického vyšetrenia prítomnosti toxikologicky významných látok zo skupiny drog a medikamentov (13, 14). Stanovenie etanolu bolo realizované metódou plynovej chromatografie, pričom kvalitatívne vyhodnotenie etanolu sa uskutočnilo porovnaním elučných časov štandardov a vzorky. Kvantitatívne stanovenie etanolu bolo vyhodnotené z kalibračnej krivky. Dôkaz toxikologicky významných látok zo skupiny drog a medikamentov bol realizovaný skriningovým chemicko-toxikologickým vyšetrením metódou tenko vrstvovej chromatografie.

## Výsledky

### Kazuistika 1

V neskorých nočných hodinách (01:30 hod.) navštívila Vegas herňu 62-ročná žena. Po príchode sa usadila za barový stôl, pila rôzne alkoholické nápoje a pritom normálne komunikovala s barmanom. Po istej dobe zaspala s hlavou uloženou na barovom pulte a potom spadla z barovej stoličky na zem, kde ostala ležať na chrbte. Barman sa ju snažil prebudiť a postaviť na nohy. Keďže však len bezvládne ležala a nere-

**Tab. 1.** Rizikovosť konzumácie etylalkoholu

Ukazovateľ	Spotreba alkoholu denne (g)	
	Ženy	Muži
Abstinenti	—	—
KNR	< 20	< 40
RKA	≥ 20 – 40	≥ 40 – 60
ŠUA	≥ 40	≥ 60

Legenda: KNR: konzumenti v nízkom riziku; RKA: riziková konzumácia alkoholu (užívanie, ktoré ohrozuje zdravie); ŠUA: škodlivé užívanie alkoholu (konzumácia, ktorá spôsobuje poškodenie zdravia a môže mať príznaky závislosti).

agovala, tak zavolať záchrannú zdravotnú službu. Po jej príchode bola zahájená odborná resuscitácia, ktorá bola neúspešná. Službukonajúci lekár konštatoval smrť (03:45 hod.) a ako pravdepodobnú príčinu smrti uviedol zástavu srdca, prípadne mozgový infarkt. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti bola kardiorepiračná insuficiencia so zlyhaním dýchania a krvného obehu s vdýchnutím žalúdočného obsahu do dýchacích ciest až pľúc pri ťažkej opitosti. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretej dokázaná prítomnosť etanolu (2,39 g/kg), reakcia na prítomnosť iných toxických omamných látok bola negatívna.

## Kazuistika 2

Muž sa v sobotu predobedom vybral do miestnej krčmy. Dodatočným vyšetrovaním bolo zistené, že vypil dve krabicové vína a potom okolo 12. hodiny odišiel domov a krátko na to odišiel preč. Náhodní okoloidúci neskôr našli pri rybníku nevládne telo muža a následne zavolali záchrannú zdravotnú službu. Po jej príchode v 15:00 službukonajúca lekárka našla telo mŕtveho 55-ročného muža, ktorý ležal v priekope pri rybníku hlavou na kameni, tvárou dole, s dobre vytvorenými posmrtnými škvrnami. Povedľa bol odložený jeho bicykel. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti bolo udusenie sa z vdýchnutia žalúdočného obsahu pri ťažkej opitosti. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretej dokázaná prítomnosť etanolu (2,63 g/kg), reakcia na prítomnosť iných toxických omamných látok bola negatívna.

## Kazuistika 3

Dvaja kamaráti sa spolu vybrali na výlet do Mladej Boleslavy. Podľa výpovede jedného muža sa tu stretli s jeho dobrým známym a odišli do krčmy, kde všetci spolu v dobrej nálade popíjali alkohol. Vypovedajúci uviedol, že jeho 45-ročný kamarát tam vypil niekoľko veľkých pív, dvanásť. Následne sa presunuli k tomu známemu domov, kde pokračovali v pití alkoholických nápojov, pričom kamarát pil predovšetkým pívá (Kozel) desiatky, potom rum, moldavský koňak a tiež whisky. S určitosťou ale nedokáže upresniť, koľko toho vypil. Priznáva, že keď odchádzali, tak kamarát bol už taký opitý, že nedokázal chodiť. Vzhľadom na tieto skutočnosti ho spolu so známym podopierali a potom už nejako naložili na zadnú sedačku do auta. Počas jazdy nebol schopný žiadnej komunikácie. Keď konečne prišli domov už spal a nedalo sa ho zobudiť, pričom bol polohou tak nešťastne zakliesnený na pravej strane za predným sedadlom medzi sedačkami a dverami, že ho s jeho družkou neboli schopní z auta vytiahnuť a preniesť do bytu. Po niekoľkých snahách zobudiť a vyložiť ho z auta jeho družka nakoniec usúdila, že bude potrebné nechať ho vyspať sa v aute. Kvôli vetraniu teda pootvorili okná, auto zamkli a nechali ho tam. Chodili ho vraj nepravidelne kontrolovať a to prvýkrát odhadom okolo 23:00 hod., potom okolo 01:30 hod. a naposledy o 02:30 hod. Vtedy sa im to už nezдалo a preto sa ho rozhodli zobudiť. Po otvorení dverí auta bol prítom ľahko nahnutý smerom do stredu sedačky, takže sa ho snažili narovnať. V priebehu toho vydal krátke chrapľavé zvuky a tak sa im zdalo, že spí. Nechali ho teda ďalej v aute. Okolo 05:00 hod. ráno sa šiel len sám muž pozrieť na svojho kamaráta. Bol vraj opäť zosunutý zo sedadla do stredu auta a telom čiastočne zatlačený v priestore

medzi prednou a zadnou sedačkou. Pri kontakte s ním sa mu videl studený, divný a tak sa vrátil pre jeho družku a spolu sa ho snažili zobudiť a neskôr už aj oživovať v aute. Nakoniec zavolali záchrannú zdravotnú službu. Po príchode službukonajúci lekár už len skonštatoval smrť muža v aute. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti bola nedostatočnosť dýchania a obehu pri otrave alkoholom. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretej dokázaná prítomnosť etanolu (3,04 g/kg), reakcia na prítomnosť iných toxických omamných látok bola negatívna.

## Kazuistika 4

Dvaja kamaráti spolu bežne a denne komunikovali telefonicky a tiež prostredníctvom SMS. Prvý muž vypovedá, že v 15:17 hod. mu písal jeho 28-ročný kamarát: „Hmm, dobrý fernet“. Následne sa dohodli, že sa stretnú v TipSporte, kde si okolo 16:30 hod. spolu dali dve pívá. Približne po piatej hodine sa presunuli do Pivnice na námestí, kde pokračovali v pití alkoholických nápojov, pričom kamarát vypil osem až desať pív a päť až šesť poldecákov Puškina. Po záverečnej sa spolu okolo 23:00 hod. presunuli do herne, kde pokračovali v pití pív a poldecákov Puškina, ale vypovedajúci muž už nedokázal uviesť koľko tu toho presnejšie vypili. Veľmi dobre si ale pamätá, že keď sa vracal z toalety, tak obsluha herne práve dvíhala zo zeme jeho kamaráta, ktorý medzitým v opitosti spadol z barovej stoličky na zem a márne sa snažil sám postaviť na nohy. Nakoniec sa mu to za asistencie barmana podarilo, ale obsluha herne ich vyhodila s tým, že sú opití. Z herne po zaplatení odchádzali niekedy po polnoci a keď sa spolu lúčili, tak kamarát bol úplne pri zmysloch a na rozlúčku mu ešte zamával z taxíka. Presne 02:38 hod. volal otec svojmu druhému synovi, ktorému len krátko povedal, že jeho brat sa vrátil neskoro v noci domov opitý a: „tu leží nejako divne natiahnutý a je biely, príd“. Syn sa okamžite obliekol a vybehol zo svojho domu. Do rodičovského domu to má od svojho asi 10 minút pešo. Po príchode zbadal brata, ako v izbe kľáčí, nohy mal pritom zapreté o skrinku naproti, hlavu úplne v záklone a čelo opreté o skrinku. Bol teda podľa jeho výpovede akoby v mačacom posede, ale túto polohu nedokázal poriadne opísať. Myslel si, že je úplne opitý a tak aj s pomocou otca ho jeden pod hrudníkom a druhý za nohy chytili a potom položili na zem na chodbe. Bratovi vtedy z hrdla vraj vyšiel nezvyčajný krátky chrapľavý vzdych. Potom obaja muži usúdili, že zem je studená a že ho musia preložiť inde. Spolu ho teda odtiahli asi 6 metrov na gauč do obývačky. Podľa ich výpovedí tak učinili pomaly a opatrne. Na gauči ho obrátili na bok a zakryli dvoma dekami, aby sa v pokoji dospal. Po chvíľke sa naň išli spolu pozrieť, ale zdal sa im nejaký studenší a tak zavolali na linku záchranej zdravotnej služby, kde im vraj poradili, že majú začať s masážou srdca. Rýchla zdravotná služba dorazila do 5tich minút a o 03:40 hod. zahájila profesionálnu masáž srdca. Po niekoľkých neúspešných pokusoch obnoviť vitálne funkcie skonštatovala službukonajúca lekárka smrť. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti bolo udusenie z vdýchnutia zvratkov pri otrave alkoholom. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretej dokázaná prítomnosť etanolu (3,19 g/kg), reakcia na prítomnosť iných toxických omamných látok bola negatívna.

## Kazuistika 5

Skupina priateľov sa rozhodla spolu osláviť narodeniny kamaráta v súkromí na chate. Oslávenec starostlivo pripravil prostredie, hudbu a zvlášť zabezpečil širšiu ponuku alkoholických nápojov. Aj hostia so sebou priniesli rôzne alkoholické nápoje. Prakticky ihneď po príchode na chatu začali všetci spolu popíjať a pritom ochutnávali, striedali rôzne alkoholické nápoje. Popíjanie sa po krátkom čase zmenilo na bujarú oslavu. Svedkovia nedokážu jednoznačne povedať, čo všetko a koľko toho vypil jeden z hostí, ktorý bol vo večerných hodinách však už taký opitý, že nedokázal stáť na vlastných nohách a nedokázal ani komunikovať. V takomto stave sa ho rozhodli odniesť do priestorov príľahlého altánku, aby sa tam vyspal, pričom zábava pokračovala ďalej. V skorých ranných hodinách sa hostia rozhodli muža zobudiť, ale tento už nejavil známky života. Zavolali teda záchrannú zdravotnú službu. Po jej príchode našiel o 06:10 hod. službukonajúci lekár už len mŕtve telo vonku pri teplote 7 – 10 °C čiastočne v spacom vaku zabaleného 41-ročného muža s početnými zvratkami pod sebou, tiež v okolí, s dobre viditeľnými posmrtnými škvŕkami a počiatočne vyvinutou posmrtnou stuhlosťou. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti bolo udusenie vlastnými zvratkami pri otrave alkoholom. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretého dokázaná prítomnosť etanolu (3,87 g/kg), reakcia na prítomnosť iných toxických omamných látok bola negatívna.

## Kazuistika 6

Muž odišiel v ranných hodinách preč a do rána druhého dňa sa nevrátil domov. Na druhý deň bol náhodnými okoloidúcimi nájdený mŕtvy, sediaci zrútené na lavičke autobusovej stanice, so stopami krvácania z nosa a kalužinou krvi pod nohami. Nariadenou pitvou bolo zistené, že príčinou smrti 56-ročného muža bolo srdcové a obehové zlyhanie pri ťažkej otrave alkoholom. Metódou plynovej chromatografie bola v krvi umretého dokázaná prítomnosť etanolu (4,04 g/kg). Mimo toho bola vo vzorke moču toxikologickými metodikami dokázaná prítomnosť kanabinoïdov.

**Tab. 2.** Klasifikácia štádií intoxikácie etylalkoholom

ŠI	KAK (%)	PI
<b>Excitačné</b>	0,5-1	Eufória, strata sebakontroly, emočná nestabilita, mierna porucha svalovej koordinácie, zhoršené videnie a spomalené reakcie na vonkajšie podnety.
<b>Hypnotické</b>	1-2,5	Porucha reči, zhoršené videnie, porucha svalovej koordinácie, zmeny v prahu bolesti, dezorientácia, poruchy chôdze a postoja.
<b>Narkotické</b>	2,5-3,5	Výrazná strata svalovej koordinácie, rozmazané dvojité videnie, poruchy dýchania, poruchy vedomia.
<b>Asfyktické</b>	3,5 >	Porucha až strata vedomia, spomalené až sťažené dýchanie, znížené reflexy, necitlivosť, hypotermia, kŕče, kóma, smrť.

Legenda: ŠI: Štádiá intoxikácie alkoholom; KAK: Koncentrácia alkoholu v krvi (%); PI: Prejavy intoxikácie.

## Diskusia

Zainteresovanej odbornej verejnosti je známa klasifikačná schéma intoxikácie etylalkoholom, ktorá je založená na hodnotách koncentrácie etylalkoholu v krvi. V tabuľke 2 sú prehľadnou formou uvedené jednotlivé štádiá intoxikácie a príslušné hodnoty koncentrácie alkoholu v krvi (15). Koncentrácia etylalkoholu v krvi je v korelácii s psychickou a fyzickou kondíciou človeka, pričom v závislosti od jej hodnôt v krvi je potom možné posudzovať aj prejavy ovplyvnenia alkoholom. Tieto skutočnosti jednoduchou formou zobrazuje tabuľka 3 (16). Nami selektované prípady dokumentujú ťažkú opitost, otravu a v poslednom prípade smrteľnú otravu etylalkoholom. Nemáme k dispozícii úplne presné údaje, ale podľa jednotlivých výpovedí išlo vo všetkých prípadoch najpravdepodobnejšie o kontinuálne pitie alkoholu v dlhšom časovom intervale s postupne narastajúcimi hodnotami koncentrácie etylalkoholu v krvi. Nešlo teda o náhlu jednorazovú intoxikáciu. Metabolizmus etylalkoholu sa uskutočňuje oxidáciou cez acetaldehyd a kyselinu octovú v cykle trikarboxylových kyselín (85 – 90%) a len malé množstvo sa vylučuje nezmenené pľúcami, močom a konjugované s kyselinou glukurónovou močom (2 – 10%). Oxidáciu etylalkoholu na acetaldehyd a kyselinu octovú katalyzujú dva enzýmy, pričom obidva vyžadujú NAD<sup>+</sup> ako koenzým. Prvým je alkoholdehydrogenáza, ktorá katalyzuje vratnú reakciu a druhým je acetaldehyddehydrogenáza, ktorá katalyzuje nevratnú reakciu (17). Ťažká opitost je charakteristická celým spektrom zmien, ktoré sú už na prvý pohľad nápadné.

**Tab. 3.** Hodnotenie a význam hladín etylalkoholu v krvi a jeho pôsobenie na človeka

KAK (g/kg)	HP
≤ 0,20	Jednoznačne fyziologická hladina, pri analýze plynovou chromatografiou sa táto hladina považuje za nepreukaznú s možnou laboratórnou chybou.
0,21-0,30	Možná zvýšená fyziologická hladina, nehovorí sa o podnapitosti.
0,31-0,49	Jedinec požil alkoholický nápoj, ale nemožno povedať, že je podnapitý.
0,50-0,99	Ide o podnapitost, teda najmiernejší stupeň ovplyvnenia alkoholom, ktorá sa prejavuje miernym postihnutím duševných zmyslových a jemných pohybových funkcií.
1,00-1,49	Ide o miernu opitost, ktorá sa prejavuje postihnutím psychických, senzorických aj motorických funkcií v takej miere, že je to zjavné širšiemu okoliu. Je prítomné zníženie súdnosti, pozornosti, zvýšená sebadôvera, čo je často sprevádzané rečnením, agresivitou a zhoršením funkcií sluchu, zraku.
1,50-1,99	Ide o strednú opitost, ktorá sa prejavuje výrazným postihnutím psychickej a senzorickej sféry so zníženou pozornosťou, spomalením telesnej výkonnosti, poruchami koordinácie, postihnutím motorických funkcií zahrňujúc neistú až tackajúcu chôdzu.
2,00-2,99	Ide o ťažkú opitost, ktorá sa prejavuje nezrozumiteľnou rečou, alebo aj blabotáním a celým spektrom psychických porúch s negatívnym vplyvom na pohyblivosť, neschopnosťou samostatnej chôdze, ev. častým padaním, stratou orientácie až utlmenou výbavou predstavivosti.
3,00-3,99	Ide o otravu alkoholom, ktorá je charakteristická stuporom, útlmom v nervovej činnosti, upadáním do bezvedomia rôznej hĺbky, neschopnosťou pohybu a nutnosťou hospitalizácie.
4,00 ≥	Ide o smrteľnú otravu alkoholom.

Legenda: KAK: Koncentrácia alkoholu v krvi (g/kg); HP: Hodnotenie a prejavy.

Otrava etylalkoholom je sprevádzaná útlmom centrálnej nervovej činnosti s nevyhnutnosťou hospitalizácie a odbornou lekárskou starostlivosťou. V takýchto prípadoch dochádza k strate vedomia, ktoré je maskované spánkom a často sprevádzané zvracaním. To vzniká primárne na báze toxicity acetaldehydu a čiastočne aj dráždivým účinkom etylalkoholu na žalúdočnú sliznicu (18). Práve tu vzniká nebezpečenstvo vdýchnutia vlastných zvratok a zadusenie. Druhým faktorom je kardiopiračné zlyhanie, ktoré je možné vysvetliť farmakologickým účinkom etylalkoholu na centrálny nervový systém, zahrňujúc priamy i nepriamy vplyv etylalkoholu na srdcovocievny systém. Typické zmeny predstavujú poruchy srdcového rytmu, pričom so stúpajúcou hladinou alkoholu v krvi sa zvyšuje výskyt signifikantného predĺženia jednotlivých EKG intervalov s možnou manifestáciou latentnej prevodovej poruchy, či dokonca náhlej srdcovej smrti (19). Prakticky neexistuje orgánový systém, na ktorý by alkohol nemal škodlivý účinok (20). Mechanizmy intoxikácie etylalkoholom vedúce k poškodeniu zdravia až k smrti boli už v minulosti hodnoverne preukázané. Viac nejasností existuje v súvislosti s príčinami letálnych intoxikácií etylalkoholom. Podmienkou riešenia tohto problému je odtabuizovať excesívne požívanie alkoholu (21). Dôvody pitia možno čiastočne hľadať v našej histórii. Alkohol sa k nám dostal z rôznych krajov sveta. V minulosti boli minimálne množstvá v podmienkach ťažkej práce, ako bola napríklad manuálna práca v nízkych teplotách, aj tolerované (22). Najväčší nárast spotreby alkoholických nápojov a tiež alkoholizmu bol zaznamenaný po druhej svetovej vojne. V tých časoch bola ponuka alkoholických nápojov na domácom trhu limitovaná. Neskôr sa síce postupne rozširovala, ale spotreba bola zabezpečovaná aj domácou, výrobou tzv. pálením, ktorá predstavovala často nekvalitnú a zdravotne závadnú produkciu. Údaje o spotrebe alkoholických nápojov teda nie sú úplne presné, ale v 80-desiatych rokoch spotreba alkoholických nápojov oscilovala u nás na priemere spotreby OECD. Následne v dôsledku rozsiahlej ekonomickej, ale aj sociálnej transformácie, dochádzalo postupne k zvyšovaniu užívania alkoholu. Uvoľňovaním limitov, širšou škálou ponuky, agresívnejšou reklamou, vrátane lepšej dostupnosti alkoholických nápojov, si k nemu pomerne ľahko našli cestu dospelí, adolescenti, ale aj deti (23). My však vidíme niekoľko iných príčin, ktoré samozrejme môžu navzájom aj súvisieť. Napríklad, že príležitostné pitie alkoholických nápojov je v našej spoločnosti prirodzené, za istých okolností často dokonca nevyhnutné. To je často zľahčované vyjadreniami, že pitie alkoholu v menšej miere je zdraviu prospešné. Inokedy je naopak príležitostná konzumácia alkoholu nadmerne demonizovaná. Ide teda o tvrdenia, ktoré môžu byť v konečnom dôsledku každým jednotlivcom rôzne interpretovateľné. Pre niektorých môže byť vyšší stupeň opilstva hrdinstvom, kým u iných sa viaže s pocitom odporu. Tu sa v praxi často poukazuje na mládež, pričom sa opakovane diskutujú vplyvy a negatívne príklady, ktoré v konečnom dôsledku vedú k spoločensky nežiaducim návykom akým je aj pitie alkoholu (24, 25). Väčšina zdravých mladých ľudí je prirodzene súťaživá. Tu je alkohol provokatívnym činiteľom. Keď zoberieme do úvahy, že hlavní hrdinovia z televíznych obrazoviek v priebehu vývoja deja filmov denne bežne popíjajú, alebo oslavujú veľké úspechy tým, že sa opijú, tak je zrejmé, že aj deti, mládež, ev. aj dospelí sa na alkohol budú pozeráť ako na niečo hrdinské. Prakticky rutinne

sa aj na televíznych obrazovkách z domácej zábavno-populárnej produkcie humoristickou formou simulujú stavy opitosti. Keď sa k tomu pridá cieľená reklama na alkoholické nápoje, tak je zrejmé, že žiadna zábava sa bez alkoholu nezaobíde. Toho dokumentom by mohla byť aj nami referovaná kazuistika č. 5. Na druhej strane, dokumentárnych filmov, ktoré by upozorňovali na nebezpečenstvá užívania alkoholických nápojov, je na našom domácom trhu málo. Prakticky totálne absentujú kultúrno-vzdelávacie programy pre mládež. Popri navrhovaných reštriktívnych opatreniach v podobe zákazu predaja, alebo obmedzovania predaja alkoholických nápojov, by podľa nás prirodzená odborná edukácia našla význam v prevencii alkoholizmu. Aj história nám ukázala, že v praxi sa nedá výsledky dosiahnuť len direktívnym zakazovaním. Napríklad v tridsiatych rokoch minulého storočia bola v USA prohibícia, no napriek tomu sa pilo ďalej, aj s veľkými škodami na zdraví konzumentov nekvalitných alkoholických nápojov, vrátane početných nehôd v cestnej doprave, ktoré boli zapríčinené šoférovaním pod vplyvom alkoholu (26). Podobných príkladov by sa dozaista našlo aj v iných oblastiach spoločenského života. Preto podľa nás nestačí len niečo prikazovať, ale k problému je potrebné pristúpiť vecne a s relevantnou argumentáciou. Na tieto skutočnosti je dospievajúca mládež zvlášť citlivá. Preto sme názoru, že v tomto ohľade by mohlo ísť aj o kooperáciu viacerých odborníkov, ktorí by cielene vyhľadávali rizikové skupiny a zvlášť vytvorili praktické edukačné programy pre mládež. Nemalo by však ísť len o vymedzené individuálne stretnutia, alebo prednášky, ale o dlhodobý program zahrňujúci komplexné vzdelávanie aj s praktickým významom v živote využiteľných poznatkov. V tomto by bolo vhodné za aktívnej spolupráce mládeže i dospelých informovať o význame, vplyve alkoholu na zdravie človeka, zahrňujúc informácie o alkoholizme a tiež o pití, ktoré sa môže skončiť smrťou. Takéto programy by nemali byť založené na pasívnych konzumentoch, ale na aktívnych poslucháčoch, ktorí by si pod vplyvom gestorov utvorili komplexný pohľad na alkohol, zahrňujúc postoje na problematiku drogových závislostí. Postoje spoločnosti k pitiu sú totižto v našej spoločnosti celkom tolerované a zrejme preto budú zmeny na užívanie alkoholu podmienené aj zmenou tolerancie postojov spoločnosti k samotnému pitiu. Ide teda o interdisciplinárny problém, ktorý si vyžaduje finančné vklady, celospoločenskú podporu, angažovanie širšej skupiny odborníkov a nakoniec aj aktívny prístup mládeže i dospelých k tomuto problému. Takúto kooperáciu sme už navrhli v zmysle prevencie širšej formy kriminality (27). Pokiaľ však má byť aspoň čiastočne úspešná, mala by byť vedená odborníkmi z praxe. Školský systém, ktorý je prednostne založený na teórii a na memorovaní, nemôže bez komplexnej transformácie túto úlohu samostatne pojať. Aj samotné školy sa v tomto zmysle radšej odvolávajú na domácu výchovu. Na dotazníkovom prieskume, ktorý bol uskutočnený na jednej dedinskej a jednej mestskej základnej škole sa zistilo, že takmer 70 % rodičov dovolí svojim deťom piť alkohol, pričom niektoré deti mali po jeho požití "okno" (28). Často sa tu možno stretnúť s otázkami cieľenej výchovy, keď sa rodičia v skutočnosti snažia vystupovať preventívne a chcú naučiť svoje deti piť. Pritom vychádzajú z predpokladu, že je lepšie ak budú piť alkohol pod ich dohľadom a nie v skupinách, alebo tajne sami. Keďže dnes nie je žiadna dávka alkoholu považovaná za bezrizikóvu, tak ide o kontroverzné

postupy. Pri vysvetľovaní účinkov etylalkoholu sa vychádza z predpokladu zapojenia dopamínu aj so zapojením GABA-A receptoru (gamma – aminobutyric acid), inhibíciou NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptoru a tiež vplyvom na celú radu neurotransmitterových systémov prostredníctvom efektu na membrány neurónov a na iontové kanály (29). Zároveň má etylalkohol vplyv na opioidný systém s afinitou na receptory endokanabionoidného systému a mimo toho sa uplatňuje aj vo funkciách serotonínových a adenosínových receptorov (30). Identifikácia mutácií receptorových komplexov neuromediátorových systémov by teda mohla byť nápomocná k rozpoznaniu jedincov s potenciálne vyššou afinitou k závislosti od alkoholu, eventuálne aj k predpokladom k násilnému správaniu pod vplyvom alkoholu. Najprv by však bolo vhodné vytypovať užšiu skupinu génov, ktoré majú užší vzťah s etylalkoholom (31). Na základe asociačnej štúdie štrnástich polymorfizmov kandidátnych génov, ktoré ovplyvňujú vývoj centrálnej nervovej sústavy, bol na vzorke 847 osôb identifikovaný vzťah medzi závislosťou od alkoholu a selektovanými génmi (32). Podobné kauzality sú v súčasnosti overované aj základným výskumom, ktorý je principiálne založený na geneticky modifikovaných hlodavcoch (33, 34). V samotnej etiopatogenéze alkoholizmu sa vychádza najmenej z troch hypotéz, pričom prvá predpokladá existenciu porúch v neurotransmiteroch s poruchami tvorby noradrenalínu, dopamínu, druhá pojednáva o význame osobitnej frakcie alkoholdehydrogenázy a tretia je založená na kompenzácii nedostatku alkoholu v krvi (35). Ide však o komplexný problém, pretože na závislosti sa zúčastňujú precipitačné, ale aj perpetuujuce faktory. Z toho vyplýva, že závislosť od alkoholu sa môže vyvinúť aj u ľudí bez vyššie uvedených preukázaných genetických znakov. Predispozičné faktory sú signifikantne rozšírené napríklad o stresové faktory (36). Až u tretiny seniorov sa závislosť od alkoholu vytvorila až vo vyššom veku, obyčajne ako výsledok pri záťažovej životnej udalosti (37). Ani iné výsledky štúdií z rodín alkoholikov síce nespochybňujú význam a podiel genetiky, ale zároveň poukazujú aj na význam psychosociálnych faktorov v rozvoji alkoholizmu (38, 39). Kým nebudú tieto vzťahy jednoznačne preukázané, alebo aj vyvrátené, je kontroverzné dávať mladistvým alkoholické nápoje s cieľom naučiť ich piť. Podávaním alkoholu totižto dochádza k adaptácii nervovej sústavy na prítomnosť etylalkoholu aj s rozvojom mechanizmov až na génovej expresii. Je teda možné, že rodičia pôvodne ušľachtilým zámerom naučiť svoje deti piť, v skutočnosti iniciujú rozvoj závislosti aj so spektrom antisociálnych prejavov. Pritom už v druhej triede základnej školy ochutnalo alkohol takmer 60 % dotazovaných detí (40). V nami referovaných kazuistikách sme pre nedostatok informácií z rodinnej anamnézy tieto skutočnosti nepotvrdili, ale ani nevyvrátili. V jednej výskumnej štúdií sa analyzovali na vzorke 75-tich žiakov štyroch základných škôl ich názory a presvedčenia v oblasti pitia alkoholu (41). Z výsledkov vyplýva, že účastníci majú dostatočné informácie o negatívnych vplyvoch užívania alkoholu na zdravie a na život človeka, avšak neuvedomujú si dostatočne vlastný potenciál pri riešení zdravotných rizík. Ako vyplýva z našich kazuistik, to sa vzťahuje na dospievajúcich aj na dospelých. Pracovníci oddelenia urgentného príjmu ošetrili v rokoch 2010 až 2018 celkom 829 opitých detí (425 chlapcov a 404 dievčat s priemerným vekom 15,6 roka, pričom najmladší opití mali 9 rokov, s priemernou

hladinou koncentrácie alkoholu 1,91 g/l v krvi). Pokiaľ sa pozrieme na dynamiku tohto javu, tak v roku 2018 v porovnaní s rokom 2011 sa takmer dvojnásobne zvýšili počty takto ošetrovaných detí (42). V podobnej štúdií z rokov 1996 – 2005 je uvedených 537 ošetrovaných detí s intoxikáciou etylalkoholom (273 chlapcov a 264 dievčat s priemerným vekom 15,6 roka, s priemernou hladinou koncentrácie alkoholu 1,98 g/l v krvi). Aj v tomto prípade závažnosť problému dokumentuje každoročne sa zvyšujúci počet opitých hospitalizovaných detí (43). V inej práci z prostredia Ostravy bolo v rozmedzí rokov 1999 – 2003 ošetrovaných 165 detí a mladistvých intoxikovaných etylalkoholom (73 chlapcov a 92 dievčat s priemerným vekom 15,3 roka, s priemernou hladinou koncentrácie alkoholu 2,35 promile) (44). Všetky tri štúdie dokumentujú, že sa nejde len o chlapcov. Je diskutabilné, aký majú dievčatá motív a či v tomto prípade ide len o dôkaz, že aj ženy sa vyrovnávajú mužskému pohlaviu, alebo tu zohrávajú úlohu aj iné faktory, akým je zotieranie rozdielov a úloh medzi mužským a ženským pohlavím. Vyššie sme uviedli, že na probléme sa podieľa niekoľko faktorov. Dnes žijú mnohí mladí, starší a aj starí ľudia v izolácii. Na druhej strane je človek spoločenským tvorom a väčšinou rád vyhľadáva spoločnosť. Zvlášť mladí ľudia potom bojujú o miesto v tejto spoločnosti, pričom často pasívne prijímajú návyky iných. Z našich kazuistik vyplýva, že nielen mladí sú týmto fenoménom poznačení, ale aj dospelí, ktorí vypijú oveľa viac než zvládnu. Zvlášť sú ohrozené osoby, ktoré pijú len príležitostne a potom jednorazovo veľké množstvá a zvlášť osoby, ktoré pijú dlhodobo v nadmerných dávkach a potom nárazovo väčšie množstvá. Oba prípady sú spojené s rizikom letálnych intoxikácií. Ďalším faktorom je monotónnosť a rutina. Časť populácie považuje svoj život za limitujúci na pracovné aktivity, ev. iné povinnosti. Preto je každé rozptýlenie pre nich oživením. Mládež má pritom pozitívne očakávania vo vzťahu k pitiu, pričom alkohol vníma ako prostriedok zlepšujúci zábavu, ale mladí ľudia si pritom veľmi málo uvedomujú možnosť straty kontroly nad pitím alkoholu (45). Pri prevencii pitia alkoholu je teda dôležité brať do úvahy individuálne podporné, ochranné, ale aj rizikové činitele (46). V poslednom období sa zdôrazňuje zmysluplné využitie voľného času. Táto osвета je však v priamom kontexte s rozpočtom rodín. Napríklad Slovensko sa dlhodobo zaraďuje medzi krajiny s výraznými hospodárskymi a sociálnymi rozdielmi medzi jednotlivými regiónmi, ktoré sú determinované ekonomickým rozvojom, nedostatočne rozvinutou infraštruktúrou, ďalej slabšou dopravnou sieťou a menej sa rozvíjajúcim podnikateľským prostredím (47). Paradoxne práve v rodinách, kde chýbajú z rozpočtu peniaze, sa vždy nájdu nejaké na alkohol. Finančné prostriedky vydávané na alkohol tvorili na začiatku 90-tych rokov minulého storočia asi 20 – 25% výdavkov na potraviny, pričom prevyšovali výdavky na šport a kultúru (48). Ako bolo uvedené v úvode, odvtedy sa spotreba alkoholických nápojov u nás zvýšila, takže zrejme aj percentuálne vyčíslenie finančných výdavkov na alkoholické nápoje bude dnes vyššie. Tomu by potom mohli odpovedať aj narastajúce ekonomické náklady súvisiace s bezprostrednou i sprostredkovanou terapiou ochorení vyvolaných konzumáciou alkoholu (49). V krajinách s nízkymi príjmami je pritom oveľa vyššia chorobnosť na jednotku spotreby alkoholu v porovnaní s krajinami s vysokými príjmami (50). Širšia odborná diskusia na tému príčin letálnych intoxikácií, včítane

Vydejte se s námi za lékaři  
po nových cestách...



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

Máte zájem podpořit akreditovaný on-line kurz  
pro lékaře či další zdravotníky?

Obratťe se na nás.

### Proč?

- přes 20 let vzděláváme odborníky ve zdravotnictví
- spolupracujeme s významnými osobnostmi medicíny a farmacie
- máme kvalitní technické zázemí
- vytvoříme profesionální web on-line vzdělávací akce
- zajistíme intenzivní propagaci v našich časopisech,  
na webu a sociálních sítích

**ALERGOLOGIE  
A IMUNOLOGIE**

**On-line kurz  
Alergoforum**



ODBOBNÁ GARANTKA:  
MUDr. Irena Krčmová, CSc.

PARTNER:  
**ALK**

POČET KREDITŮ: 3  
AKTIVNÍ DO: únor 2022

**LÉKÁRENSTVÍ**

**FYTONEERING**  
přesné víme, co naše babičky jenom tušily  
**Léčba fytofarmaky  
podle EBM**



MEDIÁLNÍ PARTNER:  
Praktická lékařství

ODBOBNÝ GARANT:  
prim. MUDr. Michal Jurovčík

PARTNER:  
**SCHWABE**

POČET BODŮ ČLNK: 6  
AKTIVNÍ DO: únor 2022

**VPL, INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ,  
KARDIOLOGIE**

**On-line kurz  
Kardiovaskulární  
onemocnění**



Partner kurzu: **SERVIER**

Mediální partneři: **Novartis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim**

ODBOBNÁ GARANTKA:  
prof. MUDr. Rosolová Hana, DrSc.

POČET KREDITŮ: 3  
AKTIVNÍ DO: prosinec 2021

**VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ**

**Medicína  
pro praxi 2  
2021**



MEDIÁLNÍ PARTNERI:  
Medicína pro praxi, Vnitřní lékařství

ODBOBNÝ GARANT:  
doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

ZLATÝ PARTNER:  
**ORNGO PHARMA**

POČET KREDITŮ: 3  
AKTIVNÍ DO: prosinec 2021

**NEUROLOGIE**

**On-line kurz  
pro praktické  
neurology 2  
2021**



MEDIÁLNÍ PARTNER:  
Neurologie pro praxi

ODBOBNÝ GARANT:  
doc. MUDr. Pavel Štourač, Ph.D.

ZLATÝ PARTNER:  
**MERCK**

POČET KREDITŮ: 2  
AKTIVNÍ DO: prosinec 2021

príčin nadmerného pitia alkoholických nápojov a vzniku závislosti, sa pri riešení tejto problematiky teda stále javí byť opodstatnená.

## Záver

Na podklade šiestich letálnych prípadov intoxikácií etylalkoholom sú v práci krátko diskutované riziká a príčiny pitia. V tomto zmysle je

pozornosť venovaná všetkým vekovým kategóriám so zvláštnou pozornosťou na deti a mládež, zahrňujúc diskusiu ohľadne prevencie užívania alkoholických nápojov a tiež prevencie závislosti od alkoholu. Text je v rámci obmedzeného rozsahu stránok prednostne štruktúrovaný formou krátkeho zamyslenia so snahou zaujať a prípadne aj vyvolať širšiu odbornú diskusiu na tému ako ďalej v uvedenej problematike.

## LITERATÚRA

- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization. License, CC BY-NC-SA 3.0 IGO. ISBN 978-92-4-156563-9.
- Hnilicová H, Dobiášová K. „Second hand drinking“ neboli škody, ktoré alkohol spôsobuje druhým ľuďom. *Prakt Lék* 2020; 100(1): 8–12.
- Nešpor K, Karbanová H, Csémy L. Problémy pôsobené alkoholom – interakcie rizikových a ochranných činiteľov. *Prakt Lék* 2008; 88(12): 727–729.
- Berínšterová M, Orosová O, Miovský M. Vkladanie nádeje významných dospelých a užívanie alkoholu a tabakových cigariet medzi dospievajúcimi: Mediačný efekt sebakontroly. *Cesk Psychol* 2016; 60(2): 106–119.
- Brutovská M, Orosová O, Kalina O. Normatívne presvedčenia, postoje ku konzumácii alkoholu a konzumácia alkoholu u slovenských vysokoškolákov. *Cesk Psychol* 2016; 60(3): 266–277.
- Devaux M, Sassi F. Alcohol consumption and harmful drinking: Trends and social disparities across OECD countries. *OECD Health Working Papers*. 2015; No. 79 OECD Publishing, Paris.
- Heretik A. Základy forenznnej psychológie. SPN, Bratislava, 1994. ISBN 80-08-01870-4.
- Nešpor K, Csémy L, Sovinová H. Konzumácia alkoholu a situácie v Českej republike. *Prakt Lék* 2010; 90(10): 612–614.
- Dobiášová K, Hnilicová H. Alkohol v českej spoločnosti. *Vesmír* 2020; 99(12): 701.
- Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, Janíková B, Černíková T, Rous Z, Cibulka J, Fidesová H, Vopravil J. Výročná zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2019 [Annual Report on Drug Situation in the Czech Republic in 2019]. Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 978-80-7440-254-8.
- Makovický P, Matlach R, Makovický P. Fatálne sa končiace úniky motorizovaných osôb pred policajnými hliadkami. *Kriminalistika* 2021; 54(3): 231–239.
- Straka L, Štuller F, Novomeský F, Novotný V. Otravy alkoholom a úmrtia v ťažkom stupni opitosti v regióne severného Slovenska. *Psychiatr prax* 2008; 9(2): 80–84.
- Metodický pokyn pro postup při laboratorním stanovení alkoholu (etylalkoholu) v krvi, *Věstník Ministerstva zdravotnictví*, rok 2006, částka 7.
- Balíková M. Současné toxikologické možnosti testování abúzu drog. *Kriminalistika* 1995; 28(2): 97–109.
- Masár O a kolektív. Urgentná medicína pre medikov. UK, Bratislava, 2012. ISBN 978-80-223-3262-0.
- Pitr K. Alkoholové ovlivnění – Lékařské vyšetřování a posuzování. UK, Plzeň, 1987.
- Barna K. Úvod do lékařské chemie. Osveta, Martin, 1975.
- Jinda A, Kovács P, Pšenák M, Šípal Z. Biochemia molekulárnobiologické a farmaceutické aspekty. Osveta, Martin, 1985.
- Trejbal K, Mitro P. EKG zmeny pri akútnej intoxikácii alkoholom. *Vnitř Lek* 2008; 54(4): 410–414.
- Dolganiciu A, Szabo G. In vitro and in vivo models of acute alcohol exposure. *World J Gastroenterol* 2009; 15(10): 1168–1177.
- Straka L, Štuller F, Novomeský F. Letálne intoxikácie alkoholom a úmrtia v ťažkom stupni opitosti v regióne severného Slovenska v rokoch 1994–1996 a 2003–2005: súdnolekárska komparatívna štúdia. *Soud Lék* 2008; 53(1): 2–7.
- Makovický P. Postavenie vína v minulosti, súčasnosti a jeho obraz v budúcnosti (I časť/III). *Komárňanské listy* 2001; 11(34): 6.
- Hnilicová H, Dobiášová K. Alkohol z pohľadu verejného zdravia v ČR: fakta a souvislosti. *Čas Lék Čes* 2018; 157(5): 248–253.
- Emmerová I. Pitie alkoholu u detí a mládeže – riziká a možnosti prevencie. *Pediatr. praxi* 2020; 21(2): 104–106.
- Pavúk A. Prevalencia fajčenia, užívania alkoholických nápojov a drog u učňovskej mládeže a ich názory na problematiku drog. *Protialkohol obz* 1998; 33(3): 181–187.
- Kucek P, Kuceková L. Alkohol v cestnej premávke. *Protialkohol obz* 2001; 36(2): 93–105.
- Makovický P, Makovický P. Eliminácia kriminality v nočných vlakoch. *Security magazin* 2018; 24(5): 16–23.
- Záhumsená S, Kubiátko M, Haláková Z. Skúsenosti žiakov základných škôl s alkoholom. *Protialkohol obz* 2007; 42(2): 77–88.
- Žukov I, Kozelek P, Konečná Š. Kriminální chování jako klinická porucha? 2. část. Ně- které poruchy vyvolané požíváním alkoholu spojené s násilnými projevy a jejich forenzní hodnocení. *Protialkohol obz* 2006; 41(2): 85–96.
- Dreisig M, Barteček R, Kašpárek T. Cíle molekulárněgenetické analýzy závislosti na alkoholu. *Čes a slov psychiat* 2013; 109(6): 289–297.
- Foroud T, Edenberg HJ, Crabbe JC. Genetic research: who is at risk for alcoholism? *Alcohol Res Health* 2010; 33(1-2): 64–75.
- Šerý O, Lochman J, Glášová K et al. Asociační studie vztahu čtrnácti polymorfizmů kandidátních genů k dispozicím k závislosti na alkoholu. *Čes a slov psychiat* 2009; 105(4): 153–162.
- Makovický P. What does moder veterinary pathology have to offer? *ARC J Anim Vet Sci* 2015; 1(1): 43–47.
- Makovický P, Švecová I. Veterinary pathology: the past, present and the future. *Phenogenomic Newsletter* 2016; 2(2): 22–23.
- Kafka J a kolektív. *Psychiatria*. Osveta, Martin, 1998. ISBN 80-88824-66-4.
- Kaščáková N, Fürstová J, Poláčková Šolcová I et al. Dotazník životních stresorů (LSC-R): Výskyt stresorů u dospělých obyvatelů ČR a súvis so zdravím. *Cesk Psychol* 2018; 62(51): 80–99.
- Nešpor K, Dragomirecká E, Csémy L. Alkohol u seniorů. *Čas Lék Čes* 2005; 144(5): 325–326.
- Reilly MT, Noronha A, Goldman D et al. Genetic studies of alcohol dependence in the context of the addiction cycle. *Neuropharmacol* 2017; 122(1): 3–21.
- Saraswat S, Kushwaha S, Khundrakpam N. Genetic predisposition to alcoholism. *J Public Health Allied Sci* 2016; 1(1): 5–10.
- Hrubá D, Žaloudíková I. Zkušenosti dětí mladšího školního věku s legálními drogami. *Cesk-slov Pediat* 2009; 64(10): 461–468.
- Boberová Z, Štefanová E, Kopčáková J, Baška T, Madarasová Gecková A. „Hlas detí“ – kvalitativná analýza názorov detí na rizikové správanie. *Cesk Psychol* 2020; 64(4): 377–393.
- Géczy J, Brenner M, Buchanec J. Alkohol v rukách detí a mladistvých čoraz častejšie končí pobytom v nemocnici – skúsenosti z Bratislavy a okolia. *Cesk-slov Pediat* 2020; 75(3): 172–177.
- Kuželová M, Harčárová A, Ondriašová E et al. Intoxikácie alkoholom u detí a adolescentov hospitalizovaných v Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave. *Pediatr. prax* 2010; 11(1): 29–32.
- Hladík M, Olosová A, Boženský J et al. Intoxikace alkoholom u dětí a mladistvých v Ostravě. *Cesk-slov Pediat* 2005; 60(12): 663–671.
- Csémy L, Hamanová J. Užívání alkoholu českými adolescenty. *Cesk-slov Pediat* 2009; 64(10): 454–460.
- Nešpor K, Csémy L. Alkohol u detí a dospívajících – prevence a léčba. *Prakt Lék* 2011; 91(6): 360–362.
- Ivančíková L, Vlačuha R. EU SILC 2017 Indikátory chudoby a sociálneho vylúčenia. Štatistický úrad Slovenskej republiky, Bratislava, 2018. ISBN 978-80-8121-695-4.
- Bútora M. Mne sa to nemôže stať (sociologické kapitoly z alkoholizmu). Osveta, Martin, 1989. ISBN 80-217-0076-9.
- Šmídová I. Některé celospolečenské náklady způsobené alkoholom. *Prakt Lék* 2012; 92(1): 23–30.
- Rehm J, Mathers C, Popova S et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373(9682): 2223–2233.

# 24hodinová mortalita seniorů akutně hospitalizovaných pro interní onemocnění – může být ovlivněna přítomností diabetu jako komorbidit?

Jan Brož<sup>1</sup>, Martina Nováková<sup>2</sup>, Milan Kvapil<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

<sup>2</sup>Geriatrická interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Se zájmem jsme si přečetli výsledky originální studie mortality seniorů do 24. hodiny po přijetí k hospitalizaci pro interní onemocnění, publikovaný v 6. čísle letošního Vnitřního lékařství (1). Autoři analyzovali data 4361 pacientů starších 65 let hospitalizovaných v letech 2016–2018 na 1. klinice geriatric LF UK a UN Bratislava. Výsledky ukázaly, že do 24 hodin od přijetí zemřelo 2,3 % pacientů, což činilo 15,6 % ze všech úmrtí. Třemi nejčastějšími příčinami smrti mezi 25 identifikovanými nemocemi byl akutní infarkt myokardu (17,8 %), bronchopneumonie (14,9 %) a sepse (12,9 %). Nebyla mezi nimi žádná akutní komplikace diabetu, a protože se analýza nevěnovala komorbiditám pacientů, nebyla stran diabetu uvedena ani tato data.

Podle odhadů Mezinárodní diabetické federace je mezi hospitalizovanými přibližně 18 % pacientů s diabetem (2). Vzhledem k tomu, že podle Národního registru ČR byl v populaci nad 65 let věku podíl diabetiků vyšší než 30 %, a ve věkové skupině 75–89 let osciloval kolem 35 % (3), lze předpokládat, že mezi hospitalizovanými seniory může toto číslo být dokonce vyšší než 18 %. Například v roce 2018 byl v USA poměr hospitalizací pacientů s diabetem vůči těm bez diabetu 1/2 (3) z diabetiků 95 % byli pacienti s diabetem 2. typu a z nich 59,5 % bylo starších 64 let. Nejčastějšími důvody hospitalizace u nich byla septikemie, srdeční selhání, s diabetem spojená onemocnění, akutní infarkt myokardu a renální selhání, u pacientů s diabetem 1. typu byla na prvním místě s diabetem spojená onemocnění (4).

Zůstaneme-li v „před-covidové době“, pak studie sledující vliv diabetu na nemocniční mortalitu mají nehomogenní výsledky. Například známá studie Umpierreze et al. prokázala pozitivní korelaci hyperglykemie (bez ohledu na anamnézu diabetu) s mortalitou u pacientů u hospitalizovaných pacientů (5).

Podle jiné studie byla nemocniční mortalita spojená infarktem myokardu v letech 1994–2006 u pacientů s diabetem vyšší, ale rozdíl se v postupně snižoval z 1,24 (95% CI, 1,16–1,32) v roce 1994 na 1,08

(95% CI, 0,99–1,19) v roce 2006 (P < 0,001 pro trend). Největší snížení mortality bylo nalezeno u žen s diabetem (17,9 % v roce 1994 vs. 8,4 % v roce 2006; P<0,001) (6).

A například relativně recentní studie z UK neprokázala vliv diabetu na mortalitu hospitalizovaných ve věku nad 65 let, diabetes dokonce mírně snižoval mortalitní šance (odds ratio) u diabetiků starších 80 let (7).

Vrátíme-li se k potenciálnímu vlivu hyperglykemie na mortalitu, pak je vhodné zmínit výsledky průřezové populační česko-slovenské studie zabývající se kompenzací diabetiků léčených inzulinem. Ta je nedostatečná, podíl pacientů s uspokojivou kompenzací (HbA1c < 53 % mmol/mol) byl v České republice 26,6 % a ve Slovenské republice 36,4 %, průměrná glykemie v celém souboru byla 8,1 ± 3,3 mmol/l. U pacientů s diabetem 2. typu léčených inzulinem byl podíl těch s uspokojivou kompenzací v České republice 35,7 % a ve Slovenské republice 28,3 %, průměrná glykemie v celém souboru byla 7,8 ± 2,6 mmol/l. (8, 9)

Za zmínku v tomto ohledu též stojí výsledek studie zabývající se léčbou inzulinem v nemocnicích v České republice. Průměrná hodnota glykemie u pacientů s diabetem 2. typu, bez ohledu na typ léčby, hospitalizovaných pro dekompenzaci onemocnění k převodu či úpravě inzulinoterapie byla při přijetí 17,35 ± 8,50 mmol/l, a průměrná hodnota HbA1c byla 95,9 ± 24,38 mmol/mol (10).

Lze tedy předpokládat, že většina pacientů s diabetem hospitalizovaných z jakéhokoliv důvodu pravděpodobně nebude mít optimální kompenzaci tohoto onemocnění a jejich mortalitní riziko tak může být vyšší.

Data o metabolické kompenzaci diabetu 2. typu léčeného perorálními antidiabetiky či GLP-1 agonisty ani v jedné z výše uvedených zemích nejsou k dispozici. Analýza údajů Všeobecné zdravotní pojišťovny z České republiky, týkající se tohoto segmentu pacientů, však ukazují, že celková mortalita se v této skupině u osob starších 50 let v letech 2003–2013 postupně snižovala a přiblížila se mortalitě obecné populace (11).

Z výše uvedených dat je patrné, že diabetes by mohl ovlivňovat mortalitu pacientů z bratislavské studie. Dovolujeme si proto přísluš-

nou analýzu, pokud jsou data pro diabetes dostupná, doporučit. Její výsledek by dále obohatil dostupnou mezinárodní literaturu k tématu.

## LITERATURA

1. Dúbrava M, Kiňová S, Jánošíková J. 24-hodinová mortalita seniorov akutne hospitalizovaných pre internistické ochorenie. *Vnitr Lek.* 2021; 67(6): E03–E07
2. International Diabetes Federation IDF diabetes atlas, 9th edn Brussels: IDF, 2019. [online] [cit. 24. 10. 2021] Dostupné z: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Kvapil M. Počet diabetiků v České republice. *VVV* 2019; Supplementum, S34.
4. Diabetes-Related Inpatient Stays, 2018, [online] [cit. 23. 10. 2021] Dostupné z: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb279-Diabetes-Inpatient-Stays-2018.jsp>
5. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Mar; 87(3): 978–982.
6. Gore MO, Patel MJ, Kosiborod M, Parsons LS, Khera A, de Lemos JA, Rogers WJ, Peterson ED, Canto JC, McGuire DK; National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Diabetes mellitus and trends in hospital survival after myocardial infarction, 1994 to 2006: data from the national registry of myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012 Nov; 5(6): 791–797.
7. Smerdely P. Mortality is not increased with Diabetes in hospitalised very old adults: a multi-site review. *BMC Geriatr.* 2020 Dec 3; 20(1): 522.
8. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. Current Level of Glycemic Control and Clinical Inertia in Subjects Using Insulin for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes in the Czech Republic and the Slovak Republic: Results of a Multinational, Multicenter, Observational Survey (DIAINFORM). *Diabetes Ther.* 2018 Oct; 9(5): 1897–1906.
9. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. Jak dobře léčíme inzulinem v České republice a ve Slovenské republice Shrnutí výsledků a komentář originální česko-slovenské studie DIAINFORM. *Vnitr Lek.* 2019; 65(4): 279–283.
10. Brož J, Janíčková Žďárská D, Urbanová J et al. Insulin Management of Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Admitted to Hospital: Titration Patterns and Frequency of Hypoglycemia as Results of a Prospective Observational Study (Hospital Study). *Diabetes Ther.* 2021 Jul; 12(7): 1799–1808.
11. Brož J, Honěk P, Dušek L, Pavlík T, Kvapil M. Mortalita pacientů s diabetes mellitus léčených perorálními antidiabetiky v České republice poklesla během let 2003–2013 a přiblížila se populačnímu průměru. *Vnitr Lek* 2015, 61(Suppl 3): 14–20.

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021



# Vnitřní lékařství

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