



Wamlox[®]
amlodipinum et valsartanum

Vítězný úder **proti hypertenzi!**

30 x 5/160 mg
30 x 10/160 mg

Valtricom[®]
amlodipinum et valsartanum
et hydrochlorothiazidum

První a jediná fixní **sartanová**
trojkombinace v ČR! ²

30 x 5/160/12,5 mg
30 x 10/160/12,5 mg
30 x 5/160/25 mg
30 x 10/160/25 mg

KRKA | STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

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

www.casopisvnitřnilekarstvi.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 Českoslovaci |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: OHLÉDNUTÍ ZA XXVIII. KONGRESEM ČIS ČLS JEP

Jak vést interní oddělení: primář – školitel

**NOVÁ ZPRÁVA! SÚKL stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění
pro LP DIOZEN[®] 500 mg tbl 180 s platností od 1. 3. 2022.***

DIOZEN[®]
DIOSMINUM MICRONISATUM

ZENTIVA



Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro měření krevního tlaku v ordinaci a mimo zdravotnické zařízení

Multicentrická Castlemanova choroba. Příznaky, diagnostika a léčba

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Výhody současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

Levotyroxin

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi





DIOSMINUM MICRONISATUM

Síla diosminu pro pevné a pružné žíly!

DIOZEN® je lék obsahující účinnou látku mikronizovaný diosmin¹. Přípravek obsahuje také flavonoidy hesperidin, linarin, isorhoifolin a diosmetin.^{2,3,*}

Zkrácená informace o přípravku Diozen

Léčivá látka: diosminum micronisatum 500 mg v 1 potahované tabletě. **Indikace:** léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických (pocit těžkých nohou, bolest, edém, noční křeče, trofické změny včetně bérčového vředu). Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. **Dávkování:** *venolyfatická insuficience:* obvyklá dávka: 2 tablety denně podané v 1 dávce nebo ve 2 dílčích dávkách. *Hemoroidální onemocnění:* doporučená dávka je 2 tablety 3x denně během prvních 4 dní, poté 2 tablety 2x denně během následujících 3 dní. Udržovací dávka: 2 tablety denně podané v 1 dávce nebo ve 2 dílčích dávkách. V indikaci hemoroidálního onemocnění pouze krátkodobé použití. *Způsob podání:* tablety užít celé během jídla a zapít tekutinou. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** podávání diosminu u symptomatické léčby akutních hemoroidů vylučuje léčbu dalších onemocnění konečníku. Pokud symptomy po krátkodobé léčbě neodezní, je nutné proktologické vyšetření a přehodnocení léčby. **Interakce:** nebyly provedeny studie interakcí, interakce nebyly hlášeny ani v post-marketingovém období. **Těhotenství a kojení:** při předepisování těhotným ženám je nutná opatrnost a je zapotřebí pečlivě zvážit nutnost podání u kojící ženy. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** žádný nebo zanedbatelný vliv. **Nežádoucí účinky:** časté: průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení. **Uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** 30, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Registrační číslo:** 85/426/16-C. **Datum revize textu:** 23.11.2021. Výdej balení 30, 60, 120 tablet není vázán na lékařský předpis a nejsou hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Výdej balení 180 tablet je vázán na lékařský předpis. Balení 180 tablet není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění do 28.2.2022. Balení 180 tablet je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1.3.2022. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k.s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

REFERENCE: 1. SPC přípravku Diozen, datum revize textu 23. 11. 2021.

2. Diosmin. In: *European Pharmacopoeia (Ph. Eur.)*. 10th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), 2020:2433-2435.

3. ZENTIVA data on file based on ANALYTICAL STUDY REPORT ASR-RZEN-GEN-021A-20.01, QUINTA - ANALYTICA s.r.o., 12/2020. **4.** STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV, Rozhodnutí. Sp. zn.: SUKLS308034/2021, Č. jedn. sukl7419/2022, 11. 1. 2022.

Určeno pro odbornou veřejnost.

*Látky jsou povolenými nečistotami účinné látky diosmin dle lékopisu



Aktuální zpráva:
Úhrada od 1. 3. 2022
DIOZEN® 500 mg 180 tbl⁴

Ohlédnutí za XXVIII. kongresem ČIS ČLS JEP

V roce 2020 jsme museli výroční kongres ČIS z důvodu covidové pandemie narychlo změnit na virtuální. V této formě jsme bohužel nemohli realizovat všechny programové nápady, které jsme měli připravené. O to více jsme rádi, že následující XXVIII. kongres mohl proběhnout tradiční prezenční formou ve dnech 20.–23. 10. 2021 v Brně. Neklidná doba s očekáváním podzimní vlny se přeci jenom projevila v podobě nižšího počtu účastníků, ale věříme, že si všichni kongres užili. Program kongresu jsme připravovali s pracovním názvem „Internisté pro internisty“. Klasické schéma lékařské části programu na kongresech ČIS bývalo složeno z bloků odborných společností a firemních sympozií, doplněno několika bloky dalšími. My jsme se rozhodli přidat více průřezových přednáškových sekcí mimo bloky odborných společností či sponzorovaná sympozia. Oslovili jsme primáře interních oddělení a mladé internisty s otázkou, co by chtěli na svém kongresu slyšet. Takto „na zakázku“ jsme zařadili témata, se kterými se všichni setkáváme ve své praxi, jako jsou jaterní cirhóza, sepse apod. A protože jsme chtěli také diskutovat na bolavá témata dnešní interny – perso-

nální trable řady lůžkových oddělení, ekonomické potíže některých ambulantních internistů – zařadili jsme do programu i bloky Jak vést interní oddělení a Jak provozovat moderní výkonově orientovanou interní ambulanci. A pro toto číslo Vnitřního lékařství jsme vybrali několik témat, která účastníky kongresu zaujala, a připravili jsme je také ve formě článků. Ještě bych rád využil prostor editorialem k vysvětlení, proč se kongres konal v tomto roce v Brně, když i program předchozího virtuálního kongresu 2020 připravoval „moravský“ tým, a v minulosti se v organizaci a pořadatelství kongresu pravidelně střídalo Brno s Prahou. Důvod souvisí s velkým úspěchem ČIS – pro rok 2024 je naše odborná společnost pověřena pořádáním Světového internistického kongresu, který se bude konat v Praze, a kongres ČIS bude jeho součástí. Proto jsme potřebovali porušit tradici a přesunout brněnské pořadatelství na liché roky.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

Interní oddělení Nemocnice Znojmo, p. o.

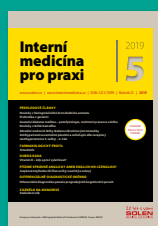
zdenek.monhart@nemzn.cz

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomněli
jste si zajistit
předplatné
na rok 2022?



+



ISSN 0042-773X (print) | ISSN 1801-7592 (online) www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1

2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

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
Hepatotoxicita 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 prokázáním syndromem obstrukční spánkové apnoe

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

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

DOBŘÁ RADA
Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

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



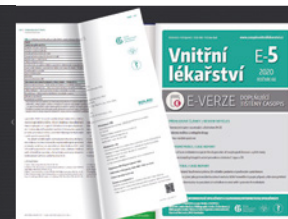
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1200 Kč



MLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET

8 čísel / rok
600 Kč (50% sleva)



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

Při účasti na 17. konferenci Interní medicína pro praxi získáte
možnost kongresové slevy na předplatné – 1000 Kč / 8 čísel

Informace o konferenci najdete na str. 5

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Editorial

Ohlédnutí za XXVIII. kongresem ČIS ČLS JEP

Zdeněk Monhart - - - - - 3

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC: OHLÉDNUTÍ ZA XXVIII. KONGRESEM ČIS ČLS JEP

Jak vést interní oddělení: primář – školitel

How to run an internal medicine department: head physician – trainer

Zdeněk Monhart - - - - - 8

Jak provozovat moderní výkonově orientovanou interní ambulanci

Operating a modern performance-oriented internal medicine outpatient unit

Tomáš Hauer - - - - - 15

Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení

A cirrhotic patient in an internal medicine ward

Karel Dvořák, Přemysl Falt, Pavla Paterová, Štěpán Šembera, Michal Šenkýřík, Jiří Cýrany - - - - - 19

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Přímé náklady na léčbu pacientů s nevalvulární fibrilací síní nově indikovaných k léčbě apixabanem: retrospektivně prospektivní jednoramenná kohortová studie

Direct costs in patients with nonvalvular atrial fibrillation newly indicated to apixaban: a retrospective-prospective single-arm cohort study

Daniela Štrosová, Jan Tužil, Barbora Pilnáčková, Lada Lžičarová, Veronika Typovská, Helena Doležalová, Martin Herold, Tomáš Doležal - - - - - 26

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro měření krevního tlaku v ordinaci a mimo zdravotnické zařízení

Recommendation of the European Society of Hypertension for measuring blood pressure in the office and outside the medical facility

Jan Filipovský - - - - - 34

Multicentrická Castlemanova choroba. Příznaky, diagnostika a léčba

Multicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy

Zdeněk Adam, Zdeněk Řehák, Zuzana Adamová, Renata Koukalová, Luděk Pour, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Viera Sandecká, Martin Krejčí, Martin Štork, Sabina Ševčíková, Zdeněk Král - - - - - 41

Měření cholesterolu a současná doporučení

Cholesterol measurement and current guidelines

Vladimír Soška - - - - - 54

Zanechání kouření a riziko diabetes mellitus 2. typu

Smoking cessation and risk of type 2 diabetes

Jana Malinovská, Jana Urbanová, Veronika Vejtasová, Alexandra Romanová, Sabina Pálová, Helin Taha za Syed Taha Naeem, Jan Brož

Etické konotace provádění klinických hodnocení léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19

Ethical connotations of conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic

Anetta Jedličková



17.

Interní medicína pro praxi

10.–11. 3. 2022
OLOMOUC



ON-LINE POUZE V PŘÍPADĚ
ŠPATNÉ EPIDEMICKÉ SITUACE

PREZENČNÍ VZDĚLÁVACÍ AKCE

MÍSTO KONÁNÍ

- Clarion Congress Hotel 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 klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2022: **1 200 Kč**
- při registraci od 1. 2. 2022: **1 600 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

KONTAKT

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

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.

TEMATICKÉ BLOKY

- **Novinky v diabetologii**
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- **Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa**
MUDr. Michaela Brichová
- **Hematologie**
prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
- **Zkušenosti s pacienty s covidem-19**
MUDr. Michal Kopecký
- **Nefrologie**
prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.
- **Blok Sdružení ambulantních internistů: Zaostřeno na osteoporózu**
prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

REGISTRACE A DALŠÍ INFORMACE NA
www.kongresinterna.cz

ODBORNÝ PROGRAM



17.

Interní medicína pro praxi

10.–11. 3. 2022
OLOMOUC

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

GENERÁLNÍ PARTNER



AKTUÁLNÍ PROGRAM
SLEDUJTE NA
www.kongresinterna.cz

Novinky v diabetologii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- Novinky v léčbě inzulinem – Haluzík M.
- Perorální léčba GLP-1 inhibitory – Karásek D.
- Moderní farmakoterapie obezity – Cibíčková L.
- Nové technologie v diabetologii – Krystyník O.

Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa

MUDr. Michaela Brichová

- Diabetická retinopatie – Červená D.
- Uveitidy – Brichová M.
- Náhlá ztráta zraku – Zaydlar T.
- Temporální arteritida – Horák P.

Hematologie

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

- JAK2 inhibitory v léčbě myeloproliferativních chorob – Penka M.
- Lymfoproliferativní onemocnění – Michalka J.
- Autoimunní trombocytopenie – Červinek L.
- Nejčastější dotazy při léčbě DOACs v klinické praxi – Dulíček P.

Zkušenosti s pacienty s covidem-19

MUDr. Michal Kopecký

- Covid – jak šel čas – Kopecký M.
- Virus a imunita – závod kdo s koho – Pačes J.
- Akutní covid-19 – pohled infektologa – Sagan J.
- Péče o postcovidové pacienty – dispenzarizace, léčba – Skála M.

Nefrologie

prof. MUDr. Josef Zdražil, CSc.

- Primární glomerulopatie – Zdražil J.
- Akutní poškození ledvin – Petejová N.
- Kostní nemoc při selhání ledvin – Dusilová-Sulková S.
- Pacient po transplantaci ledviny v ambulanci internisty – Viklický O.

Blok Sdružení ambulantních internistů:

Zaostřeno na osteoporózu

prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., MUDr. Richard Pikner, Ph.D.

- Počty osteoporotických zlomenin v České republice v letech 2016–2019 a následná diagnostika léčba, data z Národního registru hrazených zdravotních služeb – Pikner O. a kol.
- Sekundární prevence osteoporotických zlomenin a projekt OSTEO – Pikner R. a kol.
- Program Q-OSTEOPORÓZA: první program pro komplexní hodnocení kvality péče o pacienty v riziku osteoporotických zlomenin – Duba J.
- Praktické zkušenosti s léčbou osteoporózy v interní ambulanci a programem Q-Osteoporóza – autor bude doplněn
- Aktuální doporučení k léčbě osteoporózy – Palička V.

Možnosti cvičenia v liečbe ankylozujúcej spondylitídy

Exercise in the treatment of ankylosing spondylitis

Dávid Líška

DIFERENCIÁLNE–DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy

Differential diagnosis of pituitary enlargement

Katarína Štěchovská, Tomáš Tůma, Václav Masopust, Mikuláš Kosák - - - - - 58

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL/ PHARMACOLOGICAL PROFILE

Výhody současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

Advances of the contemporary treatment of hypertension and hypercholesterolemia by a new fixed combination

Hana Rosolová - - - - - 64

Levothyroxin

Levothyroxine

Jan Krátký - - - - - 68

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer

Závažné zlyhávanie srdca a arytmia po protinádorovej liečbe podávanej v detstve

Xénia Faktorová, Milan Luknár, Zuzana Zelinková, Lucia Horniaková, Eva Mikušková, Michal Šašov, Mária Szántová, Viliam Mojto, Beata Mladosičová

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Vyšetření renální funkce v praxi

Testing renal function in practice

Vladimíra Bednářová, Hana Šafránková

LAUDATIO / LAUDATIO

Muž s dýmku, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let

The man with a pipe, professor Pavel Klener, MD, DrSc., will turn 85 in April 2022

Jan Haber, Marek Trněný

Jak vést interní oddělení: primář – školitel

Zdeněk Monhart

¹Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Vnitřní lékařství je klíčový lékařský obor zodpovědný za péči o dospělé s komplexními onemocněními. Proto je specializační příprava náročná a vyžaduje úzkou spolupráci mladého lékaře s jeho školitelem, kterým je v reálných podmínkách interních oddělení většinou primář. Primář akreditovaného pracoviště je kromě své medicínské práce také organizátorem systému vzdělávání na oddělení. Vzdělávací aktivity mají mít svůj vyhrazený čas, a mají do nich být zapojeni všichni lékaři zastávající pozice školitelů. Komplexní hodnocení pokroku školenců musí být nedílnou součástí atestačního programu. U atestačních zkoušek z vnitřního lékařství neuspěje téměř jedna čtvrtina uchazečů, je tedy pravděpodobné, že prostor ke zlepšení postgraduální výuky je také na straně akreditovaných interních oddělení, jejich primářů a dalších školitelů.

Klíčová slova: vnitřní lékařství, postgraduální vzdělávání, školitel.

How to run an internal medicine department: head physician – trainer

Internal medicine is the core medical discipline that is responsible for the care of adults with complex illness. Therefore, the preparation for the internal medicine specialty is demanding and requires close cooperation of trainees with the educational supervisor, who is usually the head of the internal medicine department. In addition to his medical work, the head of the department is also director of the training programme. Educational activities should have their allocated time, and all doctors who act as trainers should recognise their responsibility to participate in the postgraduate training of future physicians. Comprehensive assessment of trainees progress must be an integral part of the training programme. Almost one quarter of trainees fail board certification in internal medicine. Training institutions offering postgraduate education in internal medicine should focus on to improve their performance.

Key words: internal medicine, postgraduate education, educational supervisor

UEMS (Evropská unie lékařských specialistů) definuje internistu následujícím způsobem: Internista je lékař vyškolený ve vědeckých základech medicíny, který se specializuje na vyhodnocení, diagnostiku a léčbu obecných zdravotních problémů, atypických projevů, mnohočetných obtíží a následných komplexních zdravotních problémů a systémových poruch. I z této definice je patrné, že vnitřní lékařství je rozsáhlý obor, zahrnující komplexní znalosti diagnostiky a léčby onemocnění prakticky všech orgánových systémů. V rámci studia interny se musí lékař naučit nejen základy, ale také aktuální novinky v diagnostice a terapii z mnoha odborností, které jsou samostatnými specializacemi – endokrinologií a diabetologií počínaje a revmatologií konče (v abecedním pořadí). Výjimečnost interny je právě v komplexnosti zahrnující pohled na celého pacienta, internisté jsou ti, kteří vedou často souběžnou léčbu více onemocnění z různých interních oborů.

Z výše uvedeného vyplývá, že specializační příprava v odbornosti vnitřního lékařství je náročná. Už jen rozsah našich základních učebnic je impozantní – kniha Harrison's Principles of Internal Medicine má v aktuálním vydání 4048 stránek. Interna určitě není obor pro každého. Získání potřebných znalostí, ale i klinických zkušeností vyžaduje velký zájem o medicínu a nasazení ze strany vzdělávajícího se lékaře, ale také trvalou a důslednou aktivitu ze strany školitele, kterým je v běžných podmínkách velmi často jeho primář.

Kdo je školitel, jaká jsou jeho práva a povinnosti

Postavení školitele v procesu specializační přípravy upravuje novela zákona č. 95/2004 Sb. (1). Každé akreditované zařízení jmenuje garanta oboru, kterým je lékař vykonávající vedoucí funkci. Kvalifikační podmínkou je specializovaná způsobilost a nejméně 5 let praxe po jejím získání.

Garantem našeho oboru je tedy na akreditovaném pracovišti primář interního oddělení. Garant oboru přidělí každému účastníkovi specializačního vzdělávání školitele. Zákon opět stanovuje kvalifikační podmínky – školitel musí mít specializovanou způsobilost v oboru a nejméně 3 roky praxe po jejím získání. Školitel dohlíží na odbornou stránku výkonu zdravotnického povolání, ale podle zákona také průběžně prověřuje teoretické znalosti a praktické dovednosti školence. Atestační zkoušky by se měl účastnit školitel, případně garant oboru nebo garantem oboru (tedy primářem) určený jiný lékař. Školitel také může svému školenci stanovit rozsah činností, které může vykonávat.

Lékař s odbornou způsobilostí před získáním certifikátu o absolvování základního kmene (tedy absolvent až do složení kmenové zkoušky) standardně pracuje pod odborným dozorem lékaře se specializovanou způsobilostí. Odborný dozor znamená přítomnost ve zdravotnickém zařízení s fyzickou dosažitelností lékaře se specializovanou způsobilostí do 15 minut. Lékař před kmenem tedy pracuje podle pokynů lékaře se specializovanou způsobilostí a jeho samostatné pravomoci jsou minimální. Zákon ale stanoví, že lékař může před získáním certifikátu o absolvování základního kmene vykonávat další činnosti v rozsahu, který mu písemně stanoví jeho školitel, a to pod odborným dohledem. Školitel tedy může na základě svého zhodnocení schopností školence stanovit rozsah činností, pro které stačí lékaři před dokončením kmene pouze odborný dohled – může jej tedy pro tyto činnosti „postaršit“ na úroveň lékaře s kmenem.

Lékař po získání certifikátu o absolvování základního kmene (tedy lékař mezi kmenovou a atestační zkouškou) pracuje pod odborným dohledem. Odborný dohled vykonává lékař se specializovanou způsobilostí, a to nepřetržitou telefonickou dostupností a fyzickou dosažitelností zdravotnického zařízení do 30 minut. Samostatně (tedy bez odborného dohledu) může lékař po kmeni vykonávat činnosti stanovené vyhláškou (která ale pro náš obor nebyla ještě vydána...). Nicméně i zde může školitel svému školenci přidělit individuálně kompetence „navíc“ – tedy stanovit rozsah činností, které může lékař ještě před dosažením atestace vykonávat bez dohledu.

Aktuální vzdělávací program pro interní kmen a pro vlastní specializační vzdělávání ve vnitřním lékařství dává historicky poprvé školiteli pravomoci individualizovat plán přípravy svého školence. Interní kmen pro internisty obsahuje volitelných 6 měsíců praxe. Jejich náplň stanoví školitel po dohodě se školencem – lékař může strávit těchto 6 měsíců na interním oddělení, ale také může absolvovat praxe v jednom nebo ve více z těchto oborů: geriatric, infekční lékařství, neurologie, klinická onkologie, pneumologie (2). Důvodem pro tuto variabilitu vzdělávacího plánu je rozdílnost charakteru akreditovaných zařízení a možnost individualizace přípravy podle úvahy školitele a specifík dané instituce. Zjednodušeně – pokud je v nemocnici velká interna, na které pacient uvidí i onkologické či plicní pacienty, zpravidla tyto měsíce stráví na interním oddělení. Pokud je v nemocnici samostatně onkologické a plicní oddělení, je předpoklad, že již v rámci kmene absolvuje praxi na těchto odbornostech. Další možnost využití těchto volitelných 6 měsíců se otevírá pro lékaře, kteří chtějí po absolvování interní atestace získat specializaci v některém z uvedených oborů – budou mít již část praxe absolvovanou. I po kmeni může školitel vzdělávací plán v období

vlastního specializačního výcviku upravovat. Se souhlasem školitele lze až 6 měsíců absolvovat na pracovišti se zaměřením na některý obor z povinné doplňkové praxe – endokrinologie a diabetologie, gastroenterologie, hematologie a transfúzní lékařství, kardiologie, klinická onkologie, nefrologie, pneumologie a ftizeologie, revmatologie (3). Zde je opět prostor pro individualizaci specializační přípravy podle specifík pracoviště, preference školence a rozhodnutí školitele. Inspirací pro posílení úlohy školitele ve vzdělávacím programu byl mimo jiné návrh evropského standardu postgraduální přípravy v naší odbornosti (4).

Tolik tedy zákon, vyhláška a věstník. Jaká je ale realita v praxi? Primář je zpravidla nejen garantem oboru, ale i faktickým školitelem svých lékařů. Primář organizuje specializační vzdělávání v rámci interního kmene i vlastního specializovaného výcviku, sestavuje (a průběžně mění) plány absolvování všech součástí vzdělávacího programu. A primář také hodnotí připravenost školence ke složení zkoušky po kmeni/atestační zkoušky.

Výsledky zkoušek po interním kmeni a atestací z vnitřního lékařství

A jak se nám daří školence připravovat? Výsledky na jednu stranu nejsou radostné, ve srovnání s ostatními obory je procento neúspěšnosti vysoké jak u kmenových zkoušek, tak u atestací (Obr. 1, 2) (Tab. 1, 2). Na druhou stranu tyto „neradostné“ výsledky odrážejí rozsah a náročnost našeho oboru. Odrážejí ale také úroveň přípravy školenců. U řady neúspěšných uchazečů je patrné podcenění rozsahu požadovaných znalostí a nedostatečná příprava na zkoušku, ale také nedostatečné základy ať již z patofyziologie, či propedeutiky. Toto je patrné zejména u atestací z vnitřního lékařství. Pochopení podstaty nemoci z pohledu patofyziologie je základem pro úspěšnou diagnostiku a léčbu pacienta. Kmenové zkoušky jsou (měly by být) zaměřeny prakticky a měly ověřit především získané klinické zkušenosti během 30 měsíců přípravy. U mnoha neúspěšných uchazečů jsou tyto zkušenosti evidentně nedostatečné a budí pochybnosti o rozsahu a kvalitě absolvované praxe. Pokud tedy odhlédneme od nedostatečného „naučení se“ na zkoušku ze strany samotného školence, výsledky u kmenových a atestačních zkoušek dávají špatné vysvědčení i nám, školitelům. Prostor ze zlepšení je tedy i na naší straně.

Co by měl školencem umět a jak ho na to připravit

Rozsah požadovaných znalostí a dovedností ke kmenové a atestační zkoušce je definován ve vzdělávacích programech (Tab 3, 4). Jak již bylo uvedeno výše, rozsah požadavků kladených na internisty je velký a je definován šíří našeho oboru. Při skutečném zájmu školence o obor a medicínu jako takovou není příprava k oběma zkouškám ničím nezvládnutelným. Kontinuální práce školitele je nezastupitelná. Primář oddělení je tím, kdo určuje systém průběžného vzdělávání školenců, ale především „nastavuje latku“ péče o lékaře ve výcviku také pro ostatní lékaře se specializací, kteří zastávají funkci školitelů. Jednou ze zásad, jak postgraduální výchovu na svém oddělení zvládnout, je zapojení dalších lékařů do kontinuální práce se školenci. Primář by měl být tím, kdo na svém oddělení stanoví systém vzdělávání a prověřování znalostí, rozdělí úkoly a důsledně vyžaduje jejich plnění jak ze strany školenců,

tak ostatních školitelů. Motivace již specializovaných lékařů k podílu na výcviku školenců je důležitá a je opět úkolem primáře. Kromě motivace pragmatické (pokud se nebudeme mladým lékařům dostatečně věnovat, nebudou u nás chtít pracovat a budeme na zdravotní péči sami) je důležitá i motivace finanční. Systém rezidenčních míst dnes umožňuje získat finanční podporu na výchovu lékařů od ministerstva zdravotnictví na všechny školenice (pokud pro ně máme dostatečný postup školitelů). Počet míst v rezidenčním programu na celé specializační vzdělávání je limitovaný a většina pracovišť získá 1 místo ročně k zařazení nového školenice. Ostatní absolventy lze ale zařadit do rezidenčního programu na základní kmen (kde není počet limitovaný) a čerpat prostředky na jejich vzdělávání po významnou část ze 30 měsíců základního kmene. Řada pracovišť dnes standardně zařazuje většinu lékařů do systému rezidenčních míst a objem získaných prostředků je významný. Úlohou primářů směrem k managementu nemocnice je nastavení pravidel pro odměňování školitelů z těchto prostředků.

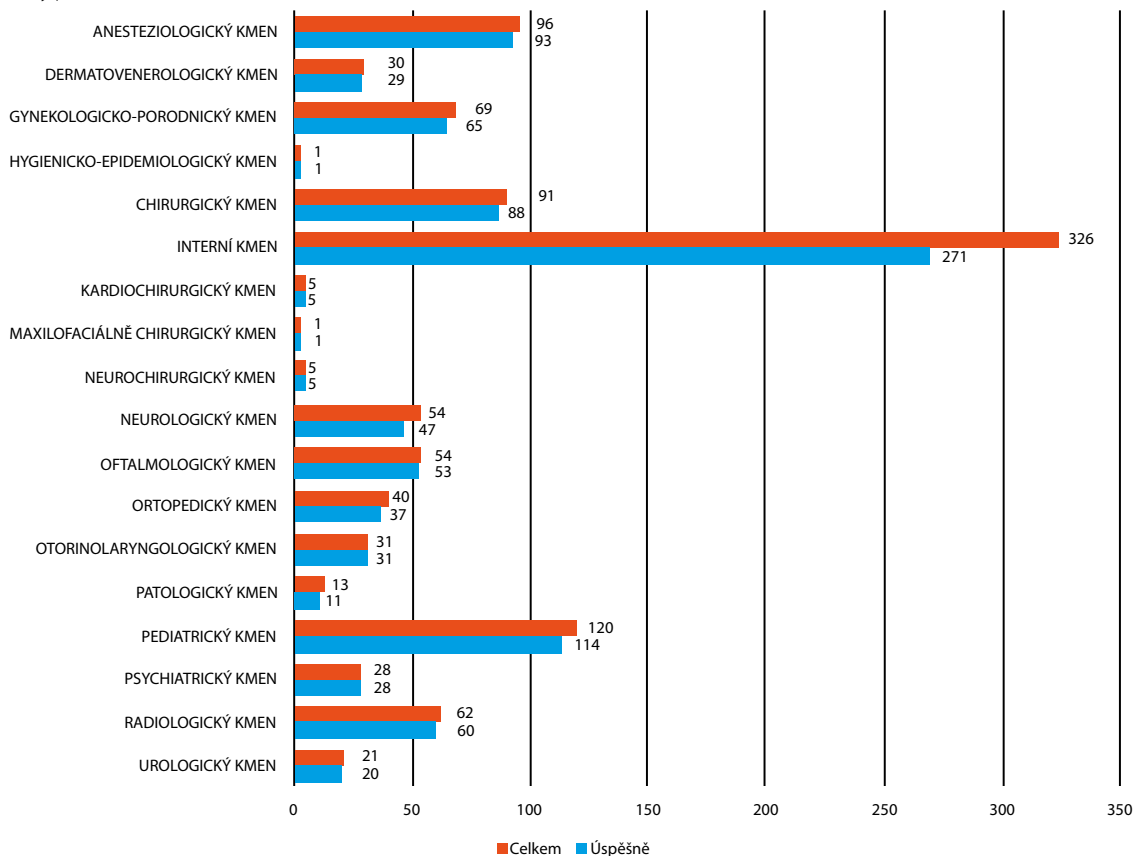
Co by měl systém školení lékařů obsahovat? Samozřejmostí je průběžná výuka na konkrétních klinických případech a situacích. Modelovým příkladem je velká vizita, která by neměla zahrnovat jen stanovení či potvrzení diagnosticko-terapeutického plánu. Velká vizita je prostorem k výuce školenců ze strany primáře na konkrétních případech, ale měla by sloužit také k průběžnému ověřování znalostí mladých lékařů – fyzikálním vyšetřením počínaje a návrhem optimální terapie konče. K základům fyzikálního vyšetření dnes patří již schopnost provést orientační ultrazvukové vyšetření (POCUS – point of care ultrasound) – také na toto může být zaměřena průběžná výchova mladých lékařů na interním oddělení, a to již od prvních let specializačního vzdělávání)

(5). Akreditované pracoviště je prostě vzdělávacím zařízením v systému postgraduální přípravy, a na takovém pracovišti by velká vizita měla připomínat vizitu s mediky na lékařské fakultě.

Kromě průběžného vysvětlování a ověřování znalostí u lůžka by každé akreditované pracoviště mělo mít vytvořen svůj systém vzdělávacích aktivit, kterým je vyčleněn pravidelný čas (6). Tyto vzdělávací aktivity zahrnují pravidelné semináře oddělení alespoň jednou týdně, dále konzultační hodiny pro lékaře v postgraduální přípravě a vhodným doplněním je pravidelné přezkušování školenců z předem zadaných témat. Spektrum náplně pro semináře interního oddělení je široké. Mohou zahrnovat novinky v diagnostice a léčbě vybraných oddělení (např. nově vydané doporučené postupy, zpracování zadaných témat z literatury („journal club“), zprávy z absolvovaných vzdělávacích akcí apod. Mladí lékaři by neměli být jen pasivními posluchači, ale měli by také semináře aktivně připravovat pod vedením školitele, který bude jejich oporou při prezentaci. V rámci našeho pracoviště máme nad rámec již uvedených aktivit zavedený systém konzultačních hodin před zapojením mladých lékařů do ústavních pohotovostních služeb. Tyto konzultační hodiny slouží k zafixování diferencially diagnostických postupů a prvních terapeutických kroků u nejčastějších interních diagnóz na urgentním příjmu.

Mladí lékaři by se také pod odborným vedením měli záhy naučit prezentovat své pacienty ostatním lékařům – velkou vizitou počínaje. Vhodným prostorem je také příprava a prezentace pacientů na multidisciplinárních seminářích (např. onkologická indikační komise). Dalším krokem, ke kterému by měl školitel své školenice pobídnout, je prezentace své práce i mimo vlastní pracoviště, ať již ve formě kazuistik, či jednoduchých výsledkových sdělení.

Obr. 1. Zkoušky po ukončení kmene v roce 2021

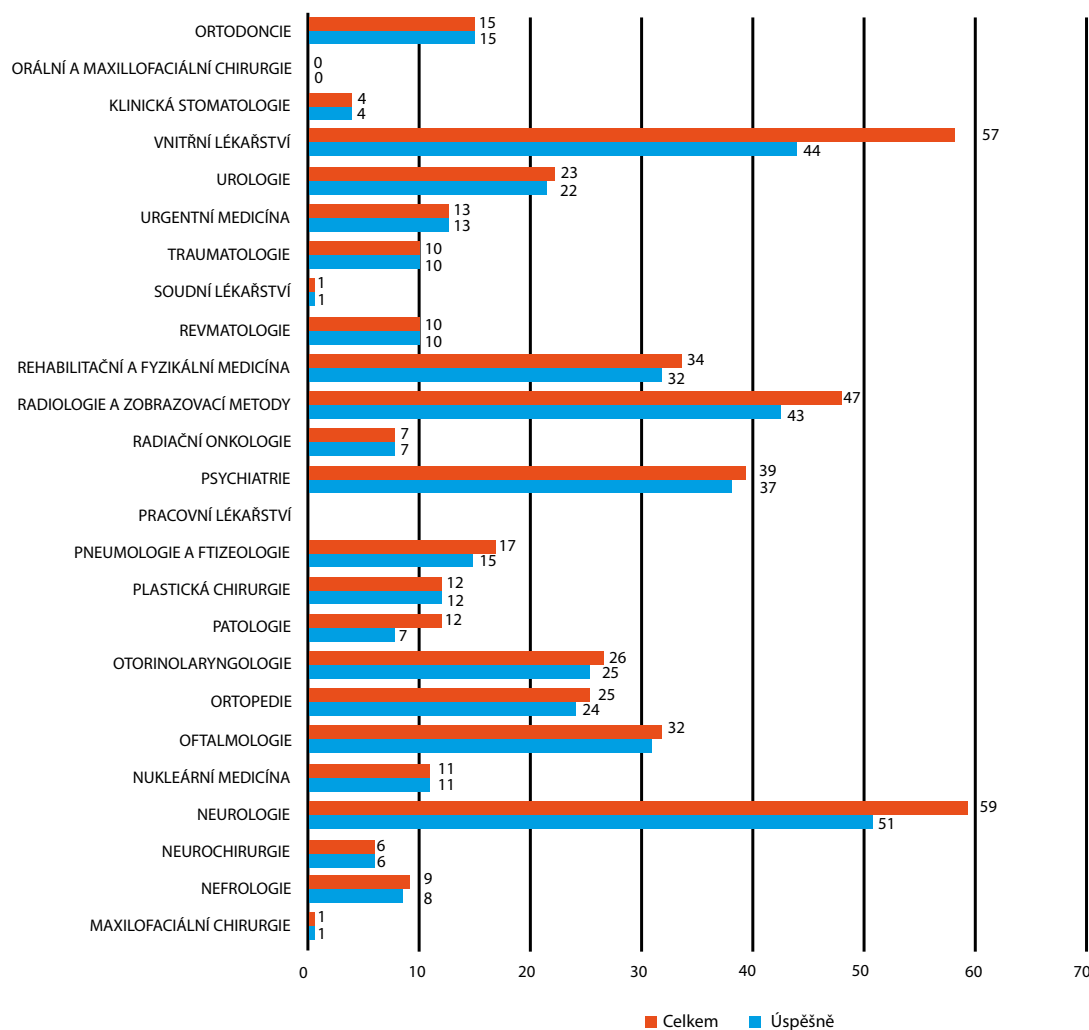


Tab. 1. Atestační zkoušky v roce 2020 – procento neúspěšnosti

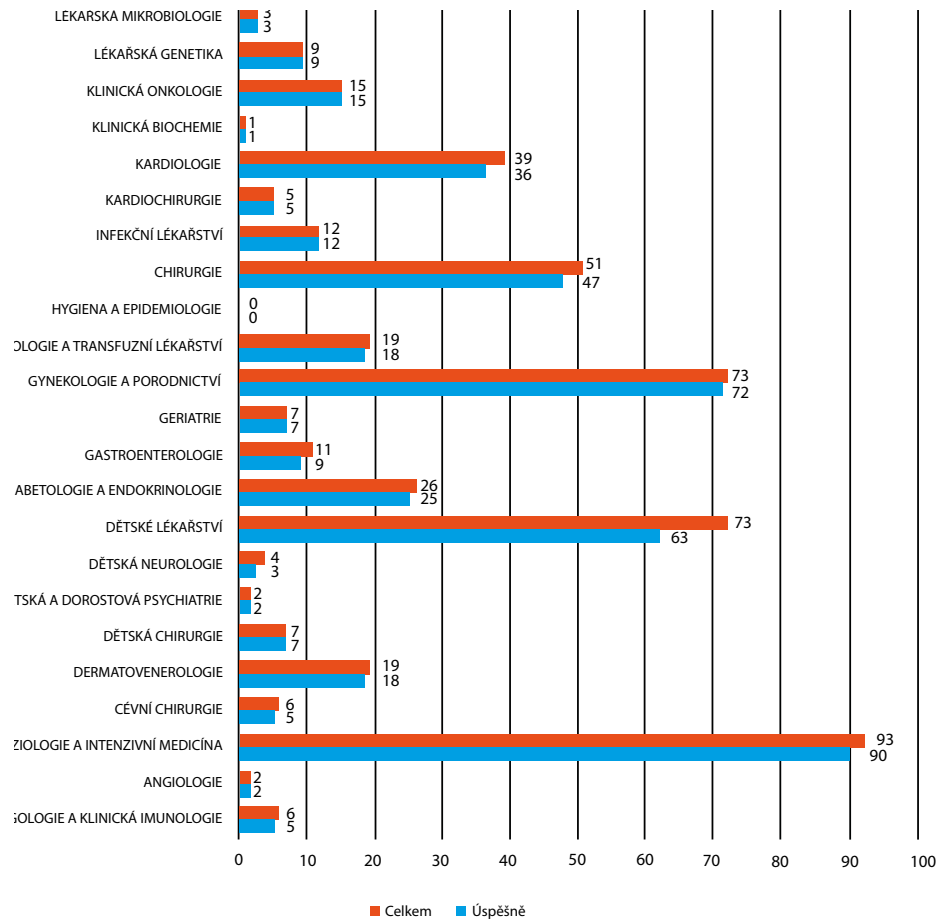
Obor	Atestovalo	Uspělo	Neuspělo	% neúspěšnosti
Anesteziologie a intenzivní medicína	60	58	2	3,30 %
Dětské lékařství	79	75	5	6,30 %
Hematologie a transfuzní lékařství	10	9	1	10 %
Chirurgie	55	51	4	7,27 %
Kardiologie	39	32	7	17,94 %
Klinická onkologie	21	20	1	4,76 %
Neurologie	49	44	5	10,20 %
Oftalmologie	43	41	2	4,65 %
Ortopedie	40	39	1	2,50 %
Otorinolaryngologie	31	30	1	3,20 %
Plastická chirurgie	6	4	2	33,30 %
Psychiatrie	39	37	1	2,63 %
Radiologie a zobrazovací metody	13	12	1	2,32 %
Rehabilitační a fyzikální medicína	44	42	2	4,54 %
Vnitřní lékařství	67	62	15	22,38 %

Tab. 2. Podíl neúspěšných uchazečů u zkoušek po ukončení interního kmene a atestačních zkoušek z oboru vnitřní lékařství v letech 2020 a 2021

	2020	2021
kmenová zkouška	18,04 %	16,87 %
atestační zkouška	22,38 %	22,80 %

Obr. 2. Atestační zkoušky v roce 2021

Obr. 2. Pokračování ze s. 548



Tab. 3. Rozsah požadovaných znalostí a dovedností na konci interního kmene

Rozsah požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností absolvovaných na konci kmene a požadavky na teoretické znalosti a praktické dovednosti, které jsou předmětem prověřování při zkoušce.

Lékař s certifikátem je při samostatné práci v běžných nekomplikovaných medicínských situacích především schopen rozhodovat o nutnosti konzultace či přivolání lékaře se specializovanou způsobilostí či o předání pacienta lékaři se specializovanou způsobilostí

Lékař s certifikátem je dále schopen:

- získat relevantní anamnézu od pacienta (efektivně, citlivě a věcně)
- provést fyzikální vyšetření, které je přiměřeně cílené na pacientovy symptomy, identifikovat relevantní abnormality
- interpretovat všechna dostupná data (zahrnující anamnézu, fyzikální vyšetření a předchozí laboratorní výsledky) k definování aktuálních obtíží
- vyhledat a analyzovat příslušné a verifikované údaje ze sekundárních zdrojů (rodina, zdravotní záznamy apod.); získat souhlas pacienta
- stanovit priority v diferenciální diagnóze a vytvořit evidence-based diagnosticko-terapeutický plán péče pro běžné potíže v lůžkové a ambulantní praxi
- přesně monitorovat významné změny ve zdravotním stavu pacienta během ambulantní i lůžkové péče
- náležitě modifikovat diferenciální diagnózu a diagnosticko-terapeutický plán na základě vývoje klinického stavu a dostupných dat
- vstřícně, laskavě a srozumitelně komunikovat s pacienty a jejich rodinami
- diskutovat pacientovy představy o charakteru a příčině jeho onemocnění, projevit pochopení pro jeho obavy a očekávání
- vyhodnotit schopnost rozhodování pacienta
- definovat indikace rizika a provést základní interpretaci běžných diagnostických testů, zahrnující zejména rutinní biochemická, hematologická a koagulační vyšetření, analýzu krevních plynů, EKG, RTG hrudníku, funkční vyšetření plic, analýzu moči a dalších tělesných tekutin
- činit na základě výsledků těchto vyšetření přiměřená klinická rozhodnutí
- provést se souhlasem pacienta jednoduché výkony: venepunkce, punkce ascitu, pleurální punkce, zavedení močového katétru, zavedení nasogastrické sondy, neinvazivní hemodynamické monitorování, punkce arterie k vyšetření krevních plynů
- zvládnout péči o pacienty v běžných klinických situacích, se kterými se setká v lůžkové a ambulantní péči, jako jsou: anémie, otoky, dyspnoe, bolesti na hrudi, porucha funkce jater, porucha funkce ledvin, poruchy elektrolytové a acidobazické rovnováhy, bolest břicha, zácpa, průjem
- projevit dostatečné znalosti v diagnostice a léčbě běžných onemocnění, která vyžadují hospitalizaci
- projevit dostatečné znalosti v hodnocení běžných ambulantně léčených onemocnění
- projevit povědomí o možnostech poskytování preventivní péče
- zvládnout péči o pacienty s běžnými chorobami, se kterými se setká v lůžkové a ambulantní péči, jako jsou: diabetes mellitus, ateroskleróza, hypertenze, ischemická choroba srdeční, poruchy štítné žlázy, osteoporóza, srdeční selhání, fibrilace síní, CHOPN, chronické onemocnění ledvin, tromboembolická nemoc, pneumonie, pleuritida, nekomplikovaná pankreatitida, nekomplikovaná divertikulitida, zánět kůže a podkoží, infekční průjem prosazovat včasné provádění procedur s ohledem na urgentnost a možnost deteriorace pacienta
- zahájit léčbu a stabilizovat pacienta s akutními potížemi jako jsou: bolest na hrudi, dušnost, zmatenost, bezvědomí, anafylaxe, sepse, poruchy srdečního rytmu, synkopa, šok, krvácení do GIT, nežádoucí účinky antikoagulační a antiagregační léčby
- identifikovat situace, kdy složitost a nejednoznačnost problematiky může ovlivňovat rozhodování
- rozhodovat se o nutnosti a přiměřeném načasování konzultace

Tab. 4. Rozsah požadovaných znalostí a dovedností na konci specializovaného výcviku

Rozsah požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností na konci specializačního vzdělávání a požadavky na teoretické znalosti a praktické dovednosti, které jsou předmětem prověřování při atestační zkoušce
Lékař se specializovanou způsobilostí je kromě požadovaných teoretických znalostí a praktických dovedností na konci kmene dále schopen:
<ul style="list-style-type: none"> ■ získat kompletní anamnestické údaje, včetně detailních a citlivých informací, které mohou ovlivnit diferenciální diagnostiku ■ provést kompletní fyzikální vyšetření, identifikovat i málo obvyklé abnormality ■ školit mladší lékaře v provádění fyzikálního vyšetření ■ stanovit předpokládanou prognózu pacienta a vývoj jeho nemoci, včetně kategorizace péče ■ přizpůsobit péči preferencím pacienta, při podávání informací důležitých pro rozhodnutí pacienta respektovat jeho schopnost rozhodování a hodnoty ■ ujistit se, že pacient a jeho rodina jsou informováni o rizicích a konsekvencích možných variant postupu ■ definovat indikace, zhodnotit rizika a provést základní interpretaci pokročilých vyšetřovacích metod a činit na základě výsledků těchto vyšetření přiměřená klinická rozhodnutí ■ získat souhlas pacienta před provedením invazivních procedur a zajistit následnou péči ■ projevit dostatečné znalosti v diagnostice a léčbě nejasných a rozvíjejících se stavů ve vnitřním lékařství ■ projevit dostatečné znalosti o poskytování preventivní péče ■ demonstrovat dostatečné znalosti pro samostatné zvládnutí péče o pacienty se širokým spektrem interních onemocnění ■ demonstrovat dostatečné znalosti pro zhodnocení a léčbu málo obvyklých nebo překrývajících se příznaků a onemocnění ■ zvládnout třídění pacientů s ohledem na naléhavost klinického stavu, možnost deteriorace pacienta a dostupné zdroje péče ■ demonstrovat dostatečné znalosti ke včasné identifikaci a léčbě stavů, vyžadujících intenzivní péči ■ efektivně využívat konzultace lékařů jiných odborností ■ koordinovat diagnostiku, léčbu a další sledování v situacích, které vyžadují spolupráci více odborností ■ poskytovat konzultace pro další odbornosti s jasnými a závěry a doporučeními ■ poskytovat konzultace u polymorbidních pacientů s komplexními klinickými problémy a provádět vyhodnocení jejich rizika ■ poskytovat paliativní a terminální péči pacientům a podporu jejich rodinám

Z obou uvedených seznamů znalostí a dovedností požadovaných ke zkouškám je také patrné, že nejde jen o taxativní výčet diagnóz, jejichž diagnostiku a léčbu by měli zvládnout, ale také o dovednosti komunikační a organizační. I zde je úloha školitele nezastupitelná především svým osobním příkladem. Výchozí k profesionální a současně empatické komunikaci s pacientem a jeho blízkými je potřeba věnovat čas již od nástupu lékaře absolventa. Vhodným postupem je „přibrat“ mladšího kolegu k rozhovorům s pacientem (typicky sdělování závažné diagnózy) nebo s rodinou zpočátku jako přihlížejícího.

Důležitou součástí systému postgraduálního vzdělávání je zpětná vazba od školenců. Pro primáře i další školitele je důležité, jak je nastavený systém průběžného vzdělávání hodnocen samotnými školenci, které aktivity jsou nejvíce efektivní, a co naopak z pohledu mladých lékařů ve vzdělávacím procesu na oddělení chybí. Pro primáře navíc slouží zpětná vazba od školenců k posouzení činnosti ostatních školitelů na oddělení. Také pro získání zpětné

vazby a posouzení účinnosti vzdělávacích aktivit je vhodné mít nastavený systém – optimální je tuto zpětnou vazbu získávat v rámci pravidelných pohovorů s lékaři.

Závěr

Vzdělávání ve vnitřním lékařství není snadné. Pro přípravu lékaře k získání specializace je důležitý kontinuální dohled školitele, kterým je v reálných podmínkách interních oddělení většinou primář. Organizace vzdělávání na akreditovaném pracovišti je nezbytnou součástí práce primáře interního oddělení. Postgraduální příprava by na akreditovaných pracovištích měla být systematická, se zapojením maximálního počtu atestovaných lékařů. Vstřícný, ale důsledný dohled nad průběžnou přípravou školenců je zásadní. Při práci s mladými lékaři mějme na paměti, že vliv školitele není důležitý pouze pro přípravu ke zkouškám, ale zásadním způsobem formuje medicínskou osobnost mladého lékaře na celý jeho profesní život.

LITERATURA

1. Zákon č. 95/2004 Sb (Zákon o podmínkách získávání a uznávání odborné způsobilosti a specializované způsobilosti k výkonu zdravotnického povolání lékaře, zubního lékaře a farmaceuta), ve znění pozdějších předpisů.
2. Sběrka zákonů a Sběrka mezinárodních smluv – Ministerstvo vnitra České republiky (mvcr.cz)
3. Vzdělávací programy (mzcr.cz)
4. efim_eu_curriculum_1.pdf
5. Torres-Macho, J et al. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:67-71.
6. Cranston, Mark et al. Postgraduate education in internal medicine in Europe. *Eur J Intern Med.* 2013 Oct;24(7):633-638.

ČESKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČLS JEP
ve spolupráci se
SLOVENSKOU DIABETOLOGICKOU SPOLEČNOSTÍ



Pořádají:

58. DIABETOLOGICKÉ DNY

27. – 30. dubna 2022

Luhačovice



www.diab.cz • www.diadny.cz

Jak provozovat moderní výkonově orientovanou interní ambulanci

Tomáš Hauer^{1,2}

¹Cévní Centrum České Budějovice, s. r. o.

²Nemocnice České Budějovice, a. s.

Ambulantní interna jako jeden ze stěžejních oborů medicíny čelí řadě ekonomických a personálních problémů a dlouhodobá perspektiva oboru je nejistá. Nepodaří li se nám situaci v dohledné době změnit, není vyloučeno, že se obor stane marginálním. Přinášíme proto zamyšlení nad současnou situací a nad způsoby, jak se tyto neveselé vyhlídky pokusit změnit.

Klíčová slova: vnitřní lékařství, úhrady, výkony, regulace.

Operating a modern performance-oriented internal medicine outpatient unit

Outpatient internal medicine clinics as a key providers of health care are not in their best shape and are facing up to range of economical as well as staffing issues. If current status does not change, outpatient internal medicine can become marginal field of medicine. Article offers analysis of current situation and possible means of change.

Key words: internal medicine, reimbursement, medical procedures, financial regulations.

Vnitřní lékařství nepochybně představuje z pohledu spektra, složitosti a komplexnosti léčených chorob jeden ze základních oborů medicíny. Nejinak je tomu i z hlediska systémového. Interní kliniky a oddělení jsou páteří nemocnic, interní ambulance jsou pak jedním z páteřních míst poskytování specializované ambulantní péče. Nehledě na nezastupitelnou úlohu ambulantní interny, počty ošetřených pacientů i počet poskytovatelů ambulantních zdravotních služeb v našem oboru však ambulantní interna nevzkvétá. Chřadne, a to odborně (méně) a hlavně ekonomicky (více). Pohybuje se v začarovaném kruhu, kdy ve špatných ekonomických podmínkách nelze dělat tu nejmodernější medicínu zahrnující řadu výkonů, a bez toho zase nelze ekonomicky vzkvétat. Cesta ke zlepšení současného statusu praesens české ambulantní interny nebude jednoduchá, ale světlo na konci tunelu je. Bezesporu navíc platí, že moderní, kvalitní a udržitelnou ambulantní internu lze provozovat jen za podmínky dostatečné ekonomické síly daného poskytovatele.

Realita současné ambulantní interny

Data z ročenek zdravotních pojišťoven ukazují, že v současné době je ambulantní interna poskytována 854 poskytovateli (počet IČ v rámci interních ambulancí u mimo nemocničních poskytovatelů).

Celkový počet míst poskytování (počet IČP interních ambulancí) je 1501. Celkový počet 1046 celých úvazků obhospodařuje dohromady 2139 lékařů, jejichž průměrný věk je alarmujících 55 let.

V rámci interních ambulancí je ročně ošetřeno přibližně jeden milion unikátních rodných čísel, v interních ambulancích se uskuteční téměř dva miliony dvě stě tisíc patientských kontaktů. Jen z hlediska rozpočtu VZP je v interních ambulancích ročně vykázáno téměř sedm set miliónů bodů, pohledem stejné pojišťovny jsou v interních ambulancích ročně předepsány léky a zdravotnické prostředky za miliardu a sto padesát miliónů korun. Klíčovými parametry jsou však nakonec jiná čísla (jež plynou z těch předchozích). Ta představují zásadní problém pro ekonomickou realitu poskytovatelů ambulantní interny, totiž průměrný počet bodů vykázaný za rok na jednoho pojištěnce (jedno unikátní rodné číslo – URČ) – 991 bodů, a průměrná částka vynaložená v interní ambulanci na léky a zdravotnické prostředky na jednoho pojištěnce – 1693 korun. Je třeba jasně konstatovat, že z hlediska těchto klíčových ekonomických parametrů je na tom i v komparaci s příbuznými obory ambulantní interna špatně, chod řady ambulancí není dobře ekonomicky udržitelný a interní ambulance se při rozmachu primární péče a příbuzných specializovaných oborů stávají nekonkurenceschopné. Je třeba si také uvědomit, že výše

uvedená čísla jsou průměrem, tedy existují poskytovatelé s výrazně vyššími průměrnými referenčními hodnotami, a tedy také takoví, jejichž referenční hodnoty jsou naopak nižší! Dalším problémem je při daných hodnotách obtížná prodejnost daných ambulančních praxí, typicky při odchodu současného poskytovatele, který celý život praxi budoval, do důchodu.

Charakteristika současných praxí s nízkými referenčními hodnotami

Popis pomyslného status praesens ambulanti interny zahrnuje i pomyslnou hořkou pilulku, kterou je potřeba v rámci definování problémů spolknout, totiž přiznat si realitu. Tedy, původcem neveselé ekonomické reality řady interních praxí je jejich zakotvení hluboko v minulosti, totiž v devadesátých letech. Zatímco řada ostatních oborů postupně adoptovala vedle klinických vyšetření (jejich kódy zahrnují a pokrývají i složité interní anamnézy, rozvahy, návrhy terapie a úpravy medikace) řadu přístrojových a instrumentálních výkonů, řada interních praxí se rozhodla spoléhat právě na různé formy „vyšetření internistou“, vždyť přece naše zkušenosti, schopnosti našich hlav a rukou při odběrech anamnézy, fyzikálních vyšetřeních a stanovování diagnostických rozvah a závěrů jsou hlavní devizou (ambulantního) internisty. Ačkoliv je právě tato erudice internistů jedním ze základních kamenů jejich specializace, ekonomická realita ani způsob tvorby bodového ohodnocení výkonů na toto nebere žádný ohled. Na jedné straně tak příbuzné (či dokonce konkurenční) obory začaly běžně provádět řadu dobře hodnocených (přístrojových) výkonů, na druhé straně sílila role lékařů primární péče, kteří se tak stali přirozenou konkurencí ambulantním internistům. Přirozeně tak rostla ekonomická produkce přístroje používajících specialistů a s tím i jejich PURO, a zároveň klesala atraktivita interních ambulančních praxí pro pacienty. Bylo by zbytečné hněvat se nad tím, že žádný ultrazvuk není lepší než mozek internisty ve chvíli, kdy venku v řadě míst zuří pomyslný boj o pacienta a soupeři jsou kvalitními preskripčními možnostmi a sebevědomím vybavení praktičtí lékaři na jedné straně a ultrazvuky, holtery a dalšími přístroji vybavení ambulantní specialisté. Praktičtí lékaři navíc často nevidí přidanou hodnotu v tom, aby pacienty k ambulantnímu internistovi poslali. Realita je neúprosná. Pacientské atraktivitě řady ambulantních interen kromě absence přístrojů nepřispívají ani nízké lékové limity, znemožňující řadě kolegů preskribovat dnes nezbytná a pro pacienty atraktivní moderní farmaka, jako např. nejmodernější antidiabetika či antitrombotika či léky na srdeční selhání apod. Většina současných ambulantních interen tak například není schopna dosáhnout na bonifikační kritérium spojené se získáním vyšší hodnoty bodu na základě 5 % nových pojištěnců oproti předchozím 3 letům, protože nemají dostatečný příliv nových pacientů.

Začarovaný kruh výše popsaného tak vede k tomu, že ambulantní interny jsou ekonomicky závislé na vnějších faktorech a nedrží věci ve svých vlastních rukách. Kazuistiky o tom, kterak si na poliklinice o několika praktických lékařích a jednom internistovi pořídili tři praktičtí lékaři EKG a nebohému internistovi tak ubyla třetina rodných čísel, kterým dělal jen EKG, a jemu tak vyletí PURO do stropu

a není mu proplacena třetina roční produkce, jsou dobrou ilustrací právě těchto obtíží. Nedávný výdobytek dohodovacího řízení, totiž stanovení minimální nepodkročitelné hodnoty bodu na jednu korunu, taktéž řada ambulantních internistů oslavovala jako vítězství. Je jistě lepší dostat za bod alespoň korunu, ale ambicí ambulantních internistů musí být, aby dostali za každý vykázaný bod jeho plnou hodnotu, nikoliv jen korunu. Toho lze zase dosáhnout jen tak, že budou mít dostatek pacientů ve smyslu unikátních rodných čísel, které tvoří spolu s PURO zásadní činitel ve vzorci pro maximální úhradu.

Na tomto místě je třeba říci, že výše uvedené, tedy určitý odklon od klasického pojetí interny a práce hlavou a rukama směrem k práci s přístroji, není nic proti interně jako takové. Vždyť i moderní vzdělávací program pro internisty v přípravě k atestaci obsahuje jasně definované požadavky na zvládnutí přístrojových, typicky sonografických a sonografem navigovaných výkonů. Heslovitě lze říci, že například ultrazvuk se stává moderním (nejen) fonendoskopem atd.

Shrňme tedy základní problémy současné ambulantní interny:

- Nízká hodnota PURO
- Nízká hodnota částky vynaložitelné na preskripci léků a zdravotnických prostředků
- Vysoký průměrný věk ambulantních internistů
- Nízká zasmulvněnost kódy přístrojových výkonů a nízká vybavenost přístroji
- Problematická atraktivita ambulantních interen zejména tam, kde je konkurence jiných specialistů
- Závislost na nestabilních vnějších faktorech, jako jsou ambulance praktických lékařů apod.
- Vysoká konkurence pro pacienty i primární péči atraktivních ostatních ambulantních specialistů, kteří jsou navíc ekonomicky silnější

První kroky ke zlepšení situace

Zlepšení ekonomické reality současné ambulantní interny je běh na dlouhou trať zahrnující řadu kroků. Tím prvním krokem musí být dobrá znalost tzv. Úhradové vyhlášky (dále jen vyhláška) a bezesbytkové využití všech možností a nástrojů, které nám úhradová vyhláška dává. Plné pochopení všech mechanismů, které vyhláška obsahuje, je nezbytným předpokladem ekonomicky silného poskytovatele. S jejími jednotlivými principy se lze seznámit například na webu www.uhradyspecialistum.cz. Úhradová vyhláška mimo jiné určuje, jaká je hodnota bodu a jaká je maximální úhrada danému poskytovateli. Ujistěte se proto, že rozumíte nejen jednotlivým vzorcům, ale také všem bonifikačním kritériím, které ovlivňují jak hodnotu bodu, tak výši maximální úhrady. Udělejte vše proto, abyste daná bonifikační kritéria splnili. Jedná se zejména o vedení objednávkového systému, správně rozloženou a dostatečně dlouhou ordinační dobu, vlastnictví diplomu celoživotního vzdělávání. Důležitá je také podmínka 5 % nových unikátních rodných čísel ve srovnání s třemi posledními roky. Nestačí však bonifikační kritéria splňovat. Je třeba se ujistit, že nejpozději do konce ledna daného roku vaše smluvní pojišťovny mají informaci o tom, že daná kritéria plníte. V opačném případě nárok na velmi důležité a v konečném zúčtování velmi hodnotné bonifikace nevzniká.

Nemějte strach z limitů na preskripci a vyžádanou péči

Řada poskytovatelů žije v hrůze z možných regulací, které mohou být uplatněny pojišťovnami při překročení limitů na preskripci a vyžádanou péči. Mechanismus, kterým regulace vznikají, je opět detailně popsán ve vyhlášce. Pojišťovny uplatňují regulace jen tehdy, překročí-li svůj pojistný plán. VZP ČR již několik let po sobě tyto regulace právě pro nepřekročení pojistného plánu neuplatňuje (již několik let tak nedává smysl neuplatňovat alespoň racionálně moderní preskripci pojištěncům VZP, jiným slovy přehnaně šetřit). Ostatní pojišťovny pak zpravidla regulace vyčíslují. Je ale možné (a naprosto nezbytné) se proti takovým regulacím ohradit s odvoláním na vyhlášku, která jasně stanoví, že byl-li zvolený způsob léčby (preskripce) medicínsky správný, není možné být za překročení preskripčních limitů regulován. Řada poskytovatelů se nechce vystavovat nutnosti takovou debatu s pojišťovnami vést. Přistupují tak na autocenzuru preskripce, která jednak nebývá v nejlepším zájmu pacienta, a také vede k začarovanému kruhu nízkých preskripčních limitů. Odůvodní-li pojišťovně nárůst preskripce a regulace tak nebude uplatněna, napřesrok budete mít o to vyšší referenční hodnoty a budete moci pacientům dopřát o to lepší a modernější léčbu.

Neuplatňujte autocenzuru vykazování

Často se setkáváme s tím, že poskytovatelé ovlivnění dlouhými léty neproplacení plně bodové produkce řadu výkonů, které provedou, již ani nevykazují, protože je stejně nedostanou zaplacený. Skutečnost je taková, že na základě jednání a zdůvodňování často plátcí péče uhradí i takovou ekonomickou produkci, která je nad rámec PURO. Nevykazujete-li nicméně veškerou svoji práci, není o co bojovat a pojišťovna vidí ve vašem vykazování léta nižší produkci, než odpovídá realitě. Tímto se zásadně ekonomicky poškozujete. Racionální přístup pak je: dělejte co nejlepší medicínu, plně vykažte to, co jste odpracovali, a nedojde-li k proplacení celé produkce pro redukcí PURem, vysvětlete pojišťovně zevrubně filozofii vaší práce (péče o její pojištěnce) a požadujte zaplacení veškeré péče, kterou jste jejím pojištěncům poskytli.

Budte atraktivní pro pacienty a kolegy

Jen málokterý pacient umí takzvaně na první dobrou ocenit vaši erudici zkušeného internisty a diferenciálně diagnostického genia, který ve vás dřímá. Pacienty přitahuje hezké prostředí, příjemná sestra a lékař, přívětivé webové rozhraní ordinace, a často právě škála vyšetřovacích metod, kterou poskytlujete. V současné době je přitahují i ordinace, které jsou známé pro preskripci moderních a účinných léků. Pryč je zároveň doba, kdy vám praktičtí lékaři rutinně posílali pacienty k EKG, léčbě hypertenze či léčbě diabetu sulfonylureou. Praktický lékař odesílá pacienty zpravidla takovému lékaři, který nabízí něco, co on sám neumí či není schopen poskytnout. Dnes to nejčastěji znamená preskripci či vyšetřovací metody, bohužel řádově méně často složitější věci vyžadující rozvahu a zkušenost internisty. Chcete-li být atraktivnější, nezbyvá vám než psát modernější léky, začít dělat nové výkony či se začít věnovat v rámci podmínek vaší smlouvy podoborů interny, který je ve vaší oblasti nedostatkový (např. se zaměřit na pacienty se srdečním selháním či osteoporózou atp.)

Staňte se důležitými pro okolní nemocnice

Dalším možným způsobem, jak se na mapě vaší oblasti zviditelnit, je stát se důležitým partnerem pro blízkou nemocnici. Ať už nabídnete blízkou, promptní a spolehlivou spolupráci a závazek postarat se o pacienty místní kardiologii, interně či jinému oddělení, které má vždycky starost s tím, kam pacienty s určitými podskupinami interních stonání poslat k rychlé a spolehlivé navazující péči, či se stanete spolehlivým odesílatelem pacientů indikovaných k SKG či operacím štítné žlázy apod., vždy vám to pomůže k lepšímu ukotvení a větší ekonomické stabilitě a zlepší to i vaši vyjednávací sílu a pozici v disputacích s plátcí péče.

Dělejte nové výkony

Pravděpodobně nejlepší cestou, jak dosáhnout lepší ekonomické situace, a zároveň vyšší atraktivity pro pacienty i praktické lékaře, a jak dělat modernější internu, je začít používat kromě internistické hlavy a rukou i přístroje. Již v současné době má interna dle seznamu výkonů nasdílenou spoustu přístrojových výkonů, které je internista oprávněn dělat, pro každodenní práci internisty dávají jednoznačný smysl a mají řadu přínosů. Jedná se zejména o řadu sonografických (ultrazvukové vyšetření jednoho, dvou, tří a více orgánů, ultrazvukové vyšetření cév, základní echokardiografické vyšetření) i nesonografických (ergometrie, 24H ABPM, denzitometrie, kapilaroskopie a řada dalších) výkonů. Tyto výkony jsou velmi dobře bodově hodnoceny, přinášejí vysokou medicínskou přidanou hodnotu, zvyšují atraktivitu praxí pro všechny strany. Od doby nasmlouvání je každý nově nasmlouvaný výkon hrazen po dobu 24 měsíců mimo PURO (nebude tedy regulován) a následně se stává součástí vašeho PURO, tedy PURO je o to vyšší. Nasmlouvání nových výkonů je tak cestou nejen k lepší medicíně a vyšší ekonomické produkci, ale také ke zvýšení klíčových referenčních hodnot. Pořizovací ceny přístrojů nejsou malé, ale také nejsou horentní (cenový rozptyl např. u sonografů se pohybuje od jednotek stovek tisíc po jednotky milionů). Předpokladem je, že daný výkon ovládáte, naučíte se ho či zaměstnáte kolegu, který ho bude provádět. O ekonomických přínosech nových přístrojových výkonů pak nemůže být pochyb. Je rolí nového Výboru České internistické společnosti (do kterého si ambulanti internisté s příměsí černého humoru nezvolili žádného svého zástupce), aby ve spolupráci s ambulanti internisty dal za vznik smysluplným nově definovaným výkonům, které se stanou armamentáři ambulanti internistů a budou sloužit jejich pacientům za současného adekvátního přístrojového ohodnocení. Zároveň je budoucím úkolem Výboru a Sdružení ambulanti internistů, aby pomohli jednotlivým poskytovatelům v mnohdy nejednoduché argumentaci se zdravotními pojišťovnami při nasmlouvání nových výkonů.

Využijte možnosti bonifikačních programů

Výše uvedené mimo jiné ukazuje určitý tlak na modernizaci interních ambulančí mimo jiné z ekonomických důvodů, který pak ve svém důsledku vede k poskytování modernější a sofistikovanější zdravotní péče. Zajímavým způsobem pak přispěli sami plátcí péče prostřednictvím různých motivačních bonifikačních programů, v rámci kterých jsou poskytovatelé finančně bonifikováni při splnění určitých kvalitativních kritérií. Poskytovatelé jsou

tak motivováni k poskytování kvalitnější péče více zaměřené na konkrétní cíle. Namátkou se jedná např. o program VZP hypertenze či o programy zaměstnaneckých pojišťoven mířící na geriatrické pacienty či pacienty s osteoporózou. I když ekonomický přínos těchto programů může být značný, jejich Achillovou patou je na rozdíl od principů Úhradové vyhlášky a v příloze č. 2 pevně zasmulvněných kódů jejich nenáročnost. Nikdy nevíme, jestli bude daný program, na který jsme nevykli a který je pro nás třeba ekonomicky důležitý, platný i pro následující rok.

Závěr

Ambulantní interna je stále ještě jedním ze stěžejních pilířů ambulantní péče, její pozice ale oslabuje. Pro absenci moderních vyšetřovacích metod není ve zcela optimální odborné kondici a ekonomicky je ve vyslovené dekondici. Hlavními ekonomickými brzdami jsou nízké PURO a nízké preskripční limity. Přijmeme-li myšlenku, že kvalitní a udržitelnou ambulantní internu lze provozovat jen v ekonomicky zdravém a silném zázemí, pak musí být naší ambicí provo-

zovat modernější a výkonově orientované praxe. Musíme odhodit pomyslounou hrdost internisty na jeho ruce a hlavu a stát se opět super atraktivními pro pacienty a kolegy lékaře. To jde v současné finančně nejednoduché době ruku v ruce s ekonomickou prosperitou. Měli bychom být vstřícní, propacientštit, preskribovat moderní léky, a kromě základního umu internisty ovládat a provádět i přístrojové výkony, bez kterých to dnes odborně ani ekonomicky nejde (k dispozici jsou a věřím, že se podaří diskuzí mezi Výborem ČIS a ambulantními internisty nadefinovat výkony nové). Jejich ovládání je jednou z věcí, které nás odlišují od primární péče. Ekonomické posílení našich praxí nás pak přivede zpět na začátek – dá nám prostor k tomu, znovu hloubat nad složitými případy komplikovaných pacientů, kteří se bez naší erudice neobejdou. Zachováme-li status quo, pak je na místě se začít o budoucnost ambulantní interny strachovat. Bez (zatím velmi malé) sebezáchovné iniciativy samotných ambulantních internistů ve spolupráci s Výborem ČIS a Sdružením ambulantních internistů to však nepůjde.

KNIŽNÍ NOVINKY



Aktivujte svou psychickou odolnost Zvládání životních výzev

Stephanie Azri

Překlad: Diestlerová, Petra

Psychická odolnost je vlastnost, kterou v dnešním světě opravdu potřebujeme. Pomáhá nám vypořádat se s nesnázemi, které nás potkávají. Je mocnou zbraní, díky níž překonáme i ty největší výzvy svého života. A co je na ní nejlepší? To, že ji můžeme budovat, ať jsme jakéhokoli věku.

Autorka představuje 12 základních dovedností, které potřebujeme k aktivaci své psychické odolnosti. V každé kapitole najdete kromě krátkého popisu dané schopnosti také různá cvičení, aktivity a samozřejmě též příklady ze života lidí, kteří procházeli něčím podobným jako vy. Každá dovednost v sobě pojí techniky známé z kognitivně-behaviorální terapie, pozitivní psychologie a intervence zaměřené na řešení.

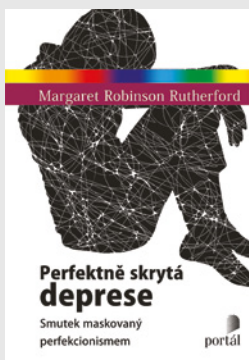
Knihu uvítají lidé se zájmem o téma psychické odolnosti a zvládání životních výzev.

brož., 184 str., 369 Kč

ISBN: 978-80-7345-710-5

Cena: 795 Kč

Formát: 132 x 210 mm, brožovaná



Perfektně skrytá deprese Smutek maskovaný perfekcionismem

Margaret Robinson Rutherford

Překlad: Antonínová, Hana

Když váš život vypadá perfektně, ale stále vám něco chybí...

Pokud vám jako malým říkali, že bolestivé emoce jsou známkou slabosti, nebo že pokud jste zranitelní, je to pro vás nebezpečné, možná jste si vytvořili život, který vypadá na první pohled perfektně. Působíte úspěšně, zapojujete se do veřejného dění, zdá se, že jste vždy ochotni pomáhat druhým. V čem je tedy problém? Jste plni sebekritičnosti a zahanbení, nedovolíte si dát najevo svůj strach, hněv, ztrátu nebo zármutek. Je vám jasné, že něco není v pořádku, ale nejste si jisti, co to je. Máte pocit, že jste v pasti a sami. Pokud je tomu tak, možná máte perfektně skrytou depresi. Tento průvodce pomůže rozpoznat perfekcionismus, identifikovat destruktivní myšlenkové scénáře, objevíte díky němu mocné strategie zvládání nepříjemných pocitů, a co je nejdůležitější, zjistíte, že když si řeknete o pomoc, nebude to známkou slabosti, ale síly.

Knihu uvítají terapeuti, lidé s perfekcionistačním zaměřením a lidé s depresí.

brož., 216 str., 365 Kč

Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení

Karel Dvořák², Přemysl Falt³, Pavla Paterová, Štěpán Šembera¹, Michal Šenkyřík⁵, Jiří Cyrany¹

¹II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

³II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Ústav klinické mikrobiologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁵Interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Jaterní cirhóza představuje časté onemocnění s významnou mortalitou. Mezi hlavní důvody hospitalizace pacienta s jaterní cirhózou na interním oddělení patří vznik a progresse ascitu, jaterní encefalopatie nebo krvácení do trávicího traktu. Další specifickou oblast u pacientů s jaterní cirhózou představují infekce. Včasná a správná diagnostika a léčba těchto stavů jsou základními předpoklady pro optimální terapeutický výsledek. Objevení se komplikací jaterní cirhózy významně zhoršuje prognózu pacienta. Ascites vzniká při portální hypertenzi jako následek retence natria a následně vody. Terapie zahrnuje restrikci příjmu natria, podávání kombinace diuretik spironolaktonu a furosemidu, popřípadě velkoobjemové paracentézy. Jaterní encefalopatie představuje spektrum neuropsychiatrických abnormalit od mírných změn přes zjevnou encefalopatii s desorientací a flapping tremorem až po jaterní kóma. Terapie spočívá v odstranění vyvolávající příčiny, podávání nevstřebatelných disacharidů nebo rifaximinu. Nejčastější příčinou krvácení u pacienta s jaterní cirhózou je krvácení z jícnových varixů. Terapie je komplexní a zahrnuje hemodynamickou stabilizaci, antibiotickou profylaxi, vasoaktivní léčbu a endoskopickou terapii. Častou příčinou dekompenzace i vzniku komplikací u pacientů s jaterní cirhózou bývají infekce. Nepříznivá prognóza těchto infekcí je podmíněna komplexní poruchou imunity cirhotiků. Specifickým typem infekce při jaterní cirhóze je spontánní bakteriální peritonitida a je ji vždy nutné vyloučit u pacienta s ascitem diagnostickou paracentézou. Základem léčby infekcí je časná a razantní širokospektrá antibiotická terapie, která může výrazně zlepšit jinak nepříznivou prognózu těchto nemocných.

Klíčová slova: ascites, cirhóza, encefalopatie, infekce, krvácení.

A cirrhotic patient in an internal medicine ward

Liver cirrhosis represents a common condition with substantial mortality. Manifestation and progression of ascites, hepatic encephalopathy or gastrointestinal bleeding are among main reasons for hospital admission. Infections represent another specific area in cirrhotic patients. Timely and correct diagnosis and therapy of these conditions are the mainstay of optimal outcome. Manifestation of complications of liver cirrhosis significantly deteriorates prognosis of the patient. Ascites in portal hypertension develops as a result of sodium and consequently water retention. Therapy comprises of restriction of sodium intake, diuretic therapy with combination of spironolactone and furosemide, alternatively large-volume paracentesis. Hepatic encephalopathy comprises a spectrum of neuropsychiatric abnormalities from subtle changes to overt desorientation and asterixis to hepatic coma. Treatment includes correcting of predisposing conditions, administering of non-absorbable disaccharides or rifaximin. The most common cause of bleeding in a cirrhotic patient is oesophageal bleeding. Therapy is complex including hemodynamic stabilisation, antibiotic prophylaxis, vasoactive and endoscopic treatment. Infections are common causes of decompensation and occurrence of complications of advanced chronic liver disease. Their unfavourable outcome is a result of a complex immune disorder in cirrhotic patients. Specific type of infection in cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis, which has to be always excluded with diagnostic paracentesis. The mainstay of successful therapy of

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Karel Dvořák, Ph.D., karel.dvorak@nemlib.cz

Oddělení gastroenterologie a hepatologie, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Husova 399/10, 460 01 Liberec

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):19-25

Článek přijat redakcí: 23. 12. 2021

Článek přijat po recenzích: 10. 1. 2022

infections is timely and vigorous broad spectrum antibiotic therapy which can significantly improve otherwise unfavourable outcome of these patients.

Key words: ascites, bleeding, cirrhosis, encephalopathy, infection.

Úvod

Co do počtu úmrtí ročně je jaterní cirhóza v České republice významným onemocněním srovnatelným například s chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální nebo karcinomem prsu. Prognózu pacienta s jaterní cirhózou dramaticky zhoršuje první dekompenzace. V textu se autoři věnují čtyřem klinickým syndromům (ascites a retence tekutin, jaterní encefalopatie, krvácení do gastrointestinálního traktu a infekcím v širším slova smyslu) u pacienta s jaterní cirhózou a jejich diagnostikou a terapií. U všech pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou (objevení se ascitu, jaterní encefalopatie nebo krvácení do trávicího traktu) je na místě úvaha, zda jeho jaterní choroba optimálně léčena a zda by byl pacient potenciálním kandidátem k jaterní transplantaci. Pokud nejsou shledány jednoznačné kontraindikace k jaterní transplantaci má být pacient odeslán k vyšetření do transplantčního centra.

Ascites

Objevení se ascitu zvyšuje pravděpodobnost úmrtí v následujícím roce z 1–3 % na 20 % (Obr. 1) (1, 2). Jaterní cirhóza s portální hypertenzí bývá příčinou většiny případů ascitu (kolem 85 %). Do 10 let od diagnózy kompenzované jaterní cirhózy vyvine ascites cca 60 % pacientů.

Kromě anamnézy, fyzikálního vyšetření a základního laboratorního vyšetření zahrnujícího také stanovení bilirubinu, albuminu a koagulační parametrů, patří k úvodnímu vyšetření rovněž sonografie břicha. Kromě sonografických známek jaterní cirhózy a portální hypertenze (Tabulka 1) pátráme také po možných komplikacích cirhózy, jako jsou trombóza portální žíly nebo hepatocelulární karcinom.

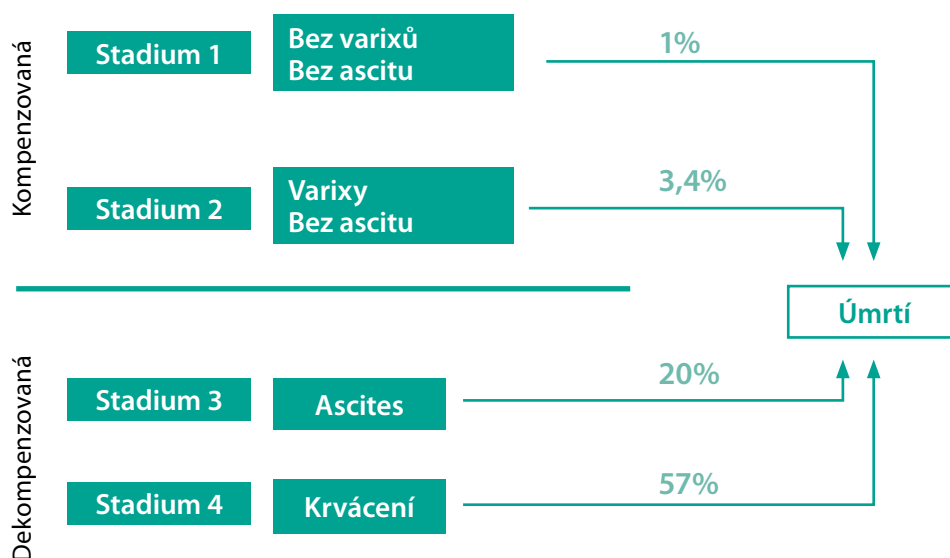
Častou příčinou dekompenzace jsou infekce, zejména spontánní bakteriální peritonitida (viz kapitola infekce). U pacienta s dekompenzovanou jaterní cirhózou má být proveden běžný screening infekcí zahrnující kultivace, skiagram hrudníku, při sub-/febriliích odběr hemokultur a diagnostická punkce ascitu, která prakticky nemá kontraindikace (3).

Iniciální léčba

Ascites je následek renální retence sodíku. Když je exkrece sodíku do moči významně nižší, než je jeho dietní příjem, vede to k akumulaci sodíku a vody. Odstranění ascitu tak vyžaduje navození negativní sodíkové bilance. Následující doporučení jsou založena na doporučeních EASL (Evropské společnosti pro studium jater) (1). Klíčovým opatřením je restrikce sodíku (2 g/den). A protože tekutina následuje sodík pasivně, není obecně indikována restrikce tekutin. Ta může být vhodná pro pacienty s velmi nízkou hladinou natria (pod 120 mmol/l).

Nedílnou součástí farmakologické léčby jsou také diuretika, a to kombinace v poměru 100 mg spironolaktonu: 40 mg furosemidu podávaných perorálně ráno. Dávka má být titrována podle efektu, maximální dávka je 400 mg spironolaktonu a 160 mg furosemidu. Diuretika podáváme pouze jednou denně pro dlouhý poločas spironolaktonu a ke snížení nykturie. Je vhodnější podávat i furosemid perorálně, protože intravenózní podávání furosemidu může vést k akutnímu snížení renálních funkcí. Poměr 100 : 40 obvykle nevede k hyperkalemii, u pacientů s těžkou hypokalemii lze iniciálně zahájit léčbu pouze spironolaktonem. Iniciální léčbu podáváme po dobu 3 až 5 dnů. Na druhou stranu u pacientů s jinou příčinou ascitu (např. při karcinomatóze peritonea) vede restrikce tekutin a diuretická léčba k depleci intravaskulárního objemu

Obr. 1. Klíčový bod – první dekompenzace podle (1) a (2)



de Francis R, J Hepatol 2010; Tsochatzis E, et al. Lancet 2014

bez efektu na mobilizaci ascitické tekutiny. U pacientů s tenzním ascitem provádíme rovněž velkoobjemovou paracentézu. Významným léčebným opatřením je také abstinence alkoholu. Je zásadním opatřením u alkoholové jaterní cirhózy, ale může mít podstatný význam i u ostatních pacientů.

Součástí terapie je také úprava ostatní medikace. U cirhotiků je nižší krevní tlak asociován s horším přežitím. Se vzrůstající závažností jaterní cirhózy klesá systémový krevní tlak, což je spojeno s poklesem renální perfuze a glomerulární filtrace a k vzestupu aktivity renin-angiotenzin-aldosteronového systému a ke zvýšené hladině vazokonstriktorů v séru. To napomáhá kompenzovat vazodilatační efekt přítomného oxidu dusnatého. Obecně je možno konstatovat, že ACE inhibitory a blokátory AT1 receptorů je potřeba pacientům s ascitem vysadit. To platí i pro neselektivní betablokátory užívané k profylaxi krvácení z jícnových varixů. To nejpodstatnější je zabránit hypotenzi, která dramaticky zhoršuje přežití.

Dalším univerzálním opatřením je vysazení a nepodávání nesteroidních antirevmatik. Ty inhibují syntézu renálních prostaglandinů a vedou k renální vazokonstrikci, nižší odpovědi na diuretika a mohou způsobit akutní renální selhání nebo i krvácení z jícnových varixů. Při léčbě jsou rovněž kontraindikována potenciálně nefrotoická antibiotika.

Pokud je terapeutická odpověď příznivá a je navozena negativní tekutinová bilance, je vhodná časná ambulantní kontrola za 1–2 týdny a následně při regresi ascitu nejprve redukuje diuretickou terapii na polovinu (50 mg spironolaktonu: 20 mg furosemidu) a poté diuretika vysazujeme. Na iniciální terapii příznivě odpoví většina pacientů.

Rezistence na diuretika

Pokud u pacienta není přítomna významnější reverzibilní komponenta jaterního onemocnění, dochází k postupnému zhoršování stavu. Diuretika je nutno vysadit, pokud dojde k manifestaci jaterní encefalopatie (diuretická léčba bývá významným vyvolávajícím faktorem), při těžké hyponatremii (< 120 mmol/l) nebo při progresi renálních parametrů (kreatinin > 180 μmol/l). V případě, že pacient neodpoví na iniciální terapii nebo pokud terapeutická odpověď vymizí, opakovaně hodnotíme compliance pacienta zejména s ohledem na restrikcii sodíku. Vhodné je vyšetření odpadů natria do moči. Noncompliantní pacienti mají i přes retenci tektutin exkreci normální nebo zvýšenou. Při rezistenci na diuretika je exkrece sodíku snížena a event. navyšování diuretik nemá smysl. Pokud jsou odpady natria normální nebo vyšší, navyšujeme diuretika do maximální tolerované dávky. Pokud je nutno diuretika vysadit, ponecháváme pouze restrikcii natria a pacient je in-

dikován k velkoobjemovým paracentézám nebo TIPSu (transjugulární intrahepatální portosystémový shunt; Tabulka 2).

Jaterní encefalopatie

Jaterní encefalopatie (JE) je označení pro mozkovou dysfunkci vznikající při jaterní insuficienci a/nebo portosystémovém zkratu. Změny, které v mozku nastávají, nemusí být vždy, rychle a plně reverzibilní, a to ani po úspěšné jaterní transplantaci. JE představuje na tíži jaterního onemocnění nezávislý prognostický faktor zvyšující mortalitu a náklady na léčbu.

Podle některých údajů je JE nejčastější komplikací, která přivádí cirhotika k hospitalizaci (incidence 11,6/100). Pravděpodobnost jejího výskytu je 10–14 % při diagnóze cirhózy, 16–21 % při její dekompenzaci a v 10–80 % případů u pacientů s TIPSu. Čtvrtina pacientů rozvine encefalopatii do 5 let od diagnózy cirhózy. S manifestací encefalopatie stoupá riziko recidivy – 42 %/rok po první epizodě, 43 %/6 měsíců po každé další atace (4).

Patofyziologicky je za hlavní příčinu stále považována hyperamonemie ze zvýšené dostupnosti, resp. produkce amoniaku, při jeho nedostatečné eliminaci v organismu, i když přesný mechanismus vzniku JE neznáme. Významný podíl má však systémová inflamace, resp. sekundární neurinflamace a oxidativní stres, které mění vlastnosti hematoencefalické bariéry. Systémové faktory, které dále ovlivňují rozvoj JE jsou: malnutrice (katabolismus uvolňující amoniak ze svalů), elektrolytové dysbalance (hyponatremie, hyperkalemie, renální selhání), precipitující události (krvácení, obstrukce, infekce), léky (benzodiazepiny, opiáty) a střevní mikrobiom, resp. střevo (nadprodukce amoniaku, porucha enterohepatálního oběhu žlučových kyselin). Hromadění hypertonického glutaminu (z amoniaku) a laktátu vedou ke změně složení mozkomíšního moku, edému a diskonexi astrocytů s poruchami metabolismu a neurotransmise. Hyperamonemie má toxický vliv na játra, svaly, imunitní systém, poškozuje buňky a indukuje stárnutí astrocytů (5).

Při pozvolnějším vzniku jaterní léze je obvykle rozvoj JE pozvolný, nedochází k rozvoji edému mozku (chronická JE). Akutní jaterní poškození vede k rychlým změnám a oxidativnímu stresu s rizikem intrakranální hypertenze a fatálního otoku mozku (akutní JE). Akutní rozvoj může potencovat alkohol, přítomnost nealkoholové steatohepatitidy, diabetu mellitu, obezity, virová hepatitida C, věk, konkomitantní medikace.

JE můžeme rozdělit na typ A při akutním selhání jater, typ B (= bypass) při portosystémovém zkratu a typ C u chronického onemocnění jater, cirhózy. Zvláštní postavení má JE při ACLF (acute-on-chronic liver failure) s obvykle dramatičtějšími projevy a vyšší

Tab. 1. Sonografické známky jaterní cirhózy a portální hypertenze

jaterní cirhóza	portální hypertenze
nerovný povrch jater (patrně hlavně lineární sondou)	dilatace portální žíly
nodulární echostruktura	zpomalení/inverze jejího toku
nepřavidelnost a rerefikace cév	splenomegalie
otupený úhel levého laloku	portosystémové kolaterály
hypertrofie lobus caudatus	ascites

Tab. 2. Indikace TIPSu pro refrakterní ascites

	TIPS	
	vhodný	nevhodný
na diuretika rezistentní ascites	Child-Pugh C, MELD > 18b	
netolerující/časté paracentézy	srdeční selhání	
Child-Pugh A/B, MELD < 18b	těžká spontánní encefalopatie	
bez anamnézy těžké encefalopatie	žijící sám	
věk do 65 let		
EF levé komory > 60 %		

mortalitou. Z hlediska časového výskytu lze hovořit o JE epizodické, rekurentní (< 6 měsíců) a perzistentní. A z hlediska precipitujících faktorů pak o JE spontánní a precipitující. Klasické je dělení JE do 4 stupňů podle přítomnosti neuropsychických projevů (WHC, West Haven Criteria) nebo na skrytou (covert) a manifestní (overt) dle ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen metabolism criteria). Problém je zejména se subklinickou, nemanifestní JE, která je však asociovaná s potížemi ve všedním životě, kvalitou života a nezávisle také s mortalitou.

Diagnostika bývá obtížná, pokud je JE menší než 2. stupně (dle WHC kritérií). Neurofyziologické testy jsou v rutinní praxi běžně nepoužitelné a moderní zobrazovací metody stále ve stadiu výzkumu. V praxi, zvl. u manifestní formy, poukáže na diagnózu anamnéza, klinický stav, neurologické vyšetření (mj. typická ztráta orientace v čase a prostoru), příp. zobrazovací metody k vyloučení mozkového edému (CT, MR mozku, UZV optického nervu). Doporučený Number Connecting Test (NCT) se jeví obsolentní, použitelný jen u chronických forem JE. Hladina amoniaku v krvi sice přímo nekoreluje s tíží JE, ale je vždy zvýšená, a na rozdíl od původních doporučení AASLD/EASL z roku 2014 je její odběr vhodný (dle literatury lépe koreluje arteriální stanovení, lze však použít i venózní či kapilární odběr) (6).

V diferenciální diagnostice je třeba vyloučit alkohol (předávkování, odnětí, chronické změny), léky (nežádoucí účinky nebo předávkování, zvl. benzodiazepiny, neuroleptika, opiáty; diuretika), poruchy vnitřního prostředí (hyponatremie) a psychiatrická onemocnění (7).

V terapii, kromě úpravy diety a režimových opatření, dominují ne-vestřebatelné disacharidy (laktulóza, lactitol) tak, aby zajistily 2–3 vláčné stolice denně (dávkování obvykle 15–20 ml po 8–12 h). Rifaximin lze použít ke střešní dekontaminaci a redukci patogenní mikrobiální flóry (dávka 1200 mg/den). Současně potencuje efekt samotné laktulózy. Podpůrnou léčbou můžou být probiotika, větvené aminokyseliny (VLI – valin, leucin, isoleucin), L-ornitin L-aspartát (LOLA) nebo albumin. Albuminová dialýza se obvykle používá v rámci bridging terapie jaterního selhání před transplantací.

Prevence JE je nezbytnou součástí terapie po již proběhlé atace encefalopatie (sekundární profylaxe). Uplatňují se laktulóza a rifaximin. Efekt probiotik je nejistý, i když bývají podávána. Pro primární profylaxi není t.č. dostatečná evidence – prediktory rozvoje JE jsou stadium Child-Pugh B/C chronického jaterního onemocnění a přítomnost minimální JE (8). V prevenci i léčbě má význam i ovlivnění precipitujících faktorů a stavů potencujících rozvoj JE.

Infekce

Infekce představuje jeden z nejčastějších důvodů hospitalizace na interním oddělení, proto je pro rychlejší a snazší orientaci vhodné mít k dispozici aktualizovaná schémata empirické antibiotické terapie nejčastějších infekcí. Pacienti s jaterní cirhózou však v tomto ohledu vykazují některá specifika diagnostiky i léčby, kterým se věnujeme v následujícím textu. Vycházíme z doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) pro léčbu dekompenzace jaterní cirhózy (3) se zohledněním některých nových doporučení léčby infekcí (8, 9) a lokálních podmínek antibiotické rezistence.

Infekce jsou u pacientů s jaterní cirhózou časté, vyskytují se přibližně u třetiny hospitalizovaných cirhotiků. Jsou také nejčastější příčinou dekompenzace cirhózy, včetně její nejzávažnější formy – ACLF. Infekce zde může být příčinou, modifikujícím činitelem i důsledkem. Infekce je také častou příčinou rozvoje hepatorenálního syndromu. Specifika vzniku a průběhu infekce u pacientů s jaterní cirhózou jsou dána řadou etiopatogenetických faktorů. Zdrojem infekce bývá bakteriální translokace přes poškozenou střešní bariéru z alterovaného střevního mikrobiomu v podmínkách jaterní dysfunkce a portální hypertenze. Imunita cirhotika je kompromitována ve složce celulární i humorální, nejen alterací retikuloendoteliálního systému, ale i abnormální reakcí na infekci s modifikovanou cytokinovou odpovědí, vliv může mít i hepato-adrenální syndrom s relativní insuficiencí nadledvin.

Příznaky infekce u cirhotika mohou být mitigované. Je nutné vždy infekci a podání antibiotik zvažovat, pokud nenacházíme jinou příčinu dekompenzace (nejčastěji krvácení, intoxikace včetně pokračujícího abúzu alkoholu a léků, hepatocelulární karcinom). Včasná diagnostika a léčba infekce je pro pacienta s jaterní cirhózou zásadní, protože jejich prognóza je závažná: 2/3 pacientů po epizodě infekce zemřou do jednoho roku, z toho polovina do 30 dnů. Každého pacienta je nutno pečlivě zhodnotit stran kritérií sepse (SOFA, qSOFA) a zvážit zajištění na jednotce intenzivní péče, zvláště v prvních hodinách. Základním článkem léčby je včasná, razantní a racionální antibiotická terapie. Předpokladem úspěšné antibiotické terapie je maximální snaha o zjištění etiologie infekce, což vyžaduje odběr vhodných vzorků na kultivaci (krev na hemokultivaci, ascites, moč, hnis, výtěr z rány, sputum a další podle charakteru a lokalizace infekce). Pro výběr vhodného antibiotika pro počáteční léčbu bez znalosti etiologie (empirická terapie) je třeba zohlednit lokalizaci infekce, typ ve vztahu ke zdravotní péči (komunitní/asociovaná se zdravotní péčí/nozokomiální), osídlení pacienta (možné využití předchozí kultivace). Zároveň je vhodné znát a respektovat regionální i lokální data o rezistenci bakterií. Nemocní s jaterní cirhózou jsou riziková pro podání nefrotoxických antibiotik (parenterální vankomycin, aminoglykosidy), jejich použití se proto snažíme pokud možno vyhnout.

Zvláštní postavení v terapii u cirhotiků zaujímají chinolony. Tato antibiotika jsou efektivně využívána k léčbě a profylaxi spontánní bakteriální peritonitidy. V profylaxi na rozdíl od mezinárodních doporučení navrhujeme upřednostnit ciprofloxacin před norfloxacinem, který vykazuje vyšší inducibilitu rezistence enterobakterií. S ohledem na celosvětově vysokou úroveň rezistence *Escherichia coli* považujeme chinolonová antibiotika v léčbě ostatních infekcí (zvláště infekcí močových a dýchacích cest) za spíše nevhodnou první volbu. Nutno zohlednit také obecně varovný postoj lékových autorit k použití fluorochinolonů. Státní ústav pro kontrolu léčiv (10) ve shodě se stanoviskem Evropské lékové agentury EMA (11) v roce 2018 doporučil vzhledem k popisovaným nežádoucím účinkům preferovat jiná antibiotika než chinolony tam, kde je to možné.

Zvýšená pozornost by měla být věnována také prevenci infekcí. Inhibitory protonové pumpy zvyšují riziko infekcí, především spontánní bakteriální peritonitidy, ale i pneumonií. Proto by se jejich podání u cirhotika mělo opírat o robustní indikaci jakou je např. vředová choroba gastroduodena.

Nejčastější infekce a jejich léčba

Močový trakt je nejčastějším místem infekce u cirhotika: v uvedených antibiotických schématech zohledňujeme recentní doporučení Evropské urologické asociace (EAU) (12). U nekomplikované infekce dolních močových cest (cystitida) EAU doporučuje staro/nová antibiotika fosfomicin, pivmecilinam a nitrofurantoin, u mužů cotrimoxazol. V této indikaci bychom neměli používat chinolony ani aminopeniciliny. EAU definuje infekci dolních a horních močových cest jako komplikovanou u pacientů s těmito rizikovými faktory: mužské pohlaví, gravidita, anatomická nebo funkční abnormalita močových cest, zavedený močový katétr, výkon v močových cestách, onemocnění ledvin, onemocnění predisponující k infekci (např. diabetes mellitus). Z tohoto pohledu je tedy vhodné i jaterní cirhózu považovat za rizikový faktor a infekci u těchto nemocných klasifikovat jako komplikovanou. Léčbu pyelonefritidy lze zahájit ciprofloxacinem perorálně (velmi dobrá biologická dostupnost) nebo parenterálně, u hospitalizovaného nemocného dáváme přednost cefalosporinům 3. generace (cefotaxim 3× 2 g i.v. 10 dní) vzhledem k výše uvedeným výhradám k chinolonům. Komunitní urosepsi léčíme také cefalosporinem 3. generace nebo piperacilin/tazobaktamem (3× 4,5 g i.v. 10 dní), v případě nozokomiální urosepsy je další možností meropenem (3× 1 g i.v. 10–14 dní) v kombinaci s glykopeptidem (vankomycin). Odběr moči na kultivaci před podáním antibiotika je nezbytný pro další zacílení antibiotické terapie.

Infekce kůže a měkkých tkání představují široké spektrum chorobných jednotek, nejčastěji se setkáváme s erysipelem/celulitidou. V empirické terapii vždy nutno myslet na častější výskyt stafylokokové infekce u cirhotiků. Komunitní infekci tohoto typu léčíme empiricky kombinací 3. generace cefalosporinů s oxacilinem případně monoterapií piperacilin/tazobaktamem. Stejným antibiotikem zahajujeme léčbu v případě nozokomiální infekce měkkých tkání, alternativou je ceftazidim či cefepim v kombinaci s oxacilinem nebo meropenem. Při vysokém riziku etiologického podílu *Staphylococcus aureus* MRSA přidáváme do kombinace vankomycin nebo linezolid. U komunitních i nozokomiálních infekcí lze zvážit přísazení clindamycinu. Cílená terapie celulitidy je komplikovaná, v případě závažné infekce je vhodné odebrat hemokulturu. Kultivaci provádíme z infikovaných ložisek s porušeným kožním krytem a defektů.

Léčbu komunitní pneumonie u cirhotika empiricky zahajujeme dvojkombinací cefalosporinu 3. generace (ceftriaxonu nebo cefotaximu) s makrolidem (klaritromycinem nebo azitromycinem). U osob s vysokým rizikem pseudomonádové infekce (předchozí kultivace *Pseudomonas aeruginosa* z jakékoliv lokalizace, pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí, nemocní opakovaně hospitalizovaní nebo přeložení z jiného zdravotnického zařízení) volíme antibiotikum s protipseudomonádovým účinkem – piperacilin/tazobaktam, respirační chinolony (levofloxacin) indikujeme jako náhradu této kombinace jen v případě jasné alergie na makrolidy nebo betalaktamy. V případě pozdní nozokomiální pneumonie léčbu zahajujeme piperacilin/tazobaktamem, cefalosporinem 3. generace s protipseudomonádovým účinkem (ceftazidim, cefepim) nebo meropenemem, vždy v kombinaci s respiračním chinolonem (levofloxacin). Při vysokém riziku infekce MRSA přidáváme do kombinace ještě vankomycin nebo linezolid. Kultivace je zvláště

významná v případě nozokomiální infekce, kdy umožňuje zacílit antibiotickou terapii proti případným rezistentním původcům.

Spontánní bakteriální peritonitida (SBP) je definována jako bakteriální (zřídka mykotická) infekce ascitické tekutiny při jaterní cirhóze bez chirurgicky léčitelného nitrobřišního zdroje. Etiologicky se podílí dominantně bakteriální translokace ze střevního mikrobiomu (*Escherichia coli*, streptokoky, enterokoky, *Klebsiella pneumoniae*). Prevalence tohoto onemocnění je u ambulantních pacientů 2,5 %, u hospitalizovaných kolem 10 %; komunitní a nozokomiální případy infekce jsou přibližně stejně časté. Letalitu lze pečlivou diagnostikou a léčbou snížit z 90 % na 20 %, roční přežití pacientů s SBP je odhadováno na 30–50 %. Základem diagnostiky je diagnostická paracentéza ascitu u všech pacientů akutně hospitalizovaných nebo vyšetřených pro dekompenzaci. Příznakem nemusí být jen klasická triáda horečky, bolesti břicha a nárůstu ascitu. SBP se může projevit i krvácením do GIT, jaterní encefalopatií, zhoršením jaterní či renální funkce nebo šokovým stavem, může ale také probíhat inaparentně a manifestovat se pouze přítomnou dekompenzací. Diagnostickým kritériem je počet polymorfonukleárních leukocytů (neutrofilů) v ascitu nad 250/mm³. Kultivaci ascitu zakládáme vzhledem k předpokládané nízké denzitě agens vždy do hemokultivačních lahvíček v objemu 10 ml do jedné lahvičky. Při průkazu zvýšeného počtu neutrofilů svědčícím pro SBP odebíráme před nasazením antibiotik také klasickou hemokulturu (2 + 2 lahvičky). Pozitivní kultivace však není podmínkou pro diagnózu SBP (postačí průkaz dostatečného počtu neutrofilů). Případy výskytu ascitu s pozitivní kultivací bez splnění kritéria počtu neutrofilů označujeme jako bakterascites. Ten může být jen přechodnou spontánně reverzibilní kolonizací ascitu, vyvinout se v SBP, někdy se může jednat o sekundární infekci z extraperitoneálního zdroje. K bakterascitu přistupujeme stejně jako k SBP. Obdobou SBP u pacientů s fluido-thoraxem je spontánní bakteriální hrudní empyém. Diagnostickým kritériem je počet neutrofilů nad 250/mm³ při pozitivní kultivaci a nad 500/mm³ bez kultivačního průkazu; podmínkou diagnózy je absence pneumonické infiltrace.

Pro správný postup je kritické odlišení spontánní (SBP) od sekundární bakteriální peritonitidy, tedy infekce ascitu s chirurgicky léčitelným zdrojem (absces, perforace trávicí trubice apod.). Pro sekundární bakteriální peritonitidu je charakteristická polymikrobiální kultivace, vysoký počet leukocytů (nad 500/mm³) s vysokým podílem neutrofilů (nad 50 %), vysoký protein a laktátdehydrogenáza a nízká glykemie v ascitu nebo nedostatečná reakce na terapii podle kontrolní paracentézy. Podezření na sekundární bakteriální peritonitidu by mělo být důvodem pro neodkladné provedení CT břicha a případně chirurgickou exploraci.

Diagnostickou paracentézu lze provádět bez přípravy i při běžné alteraci koagulačních parametrů u cirhotika (trombocytopenie a prodloužení protrombinového času), kontraindikací jsou extrémní případy diseminované intravaskulární koagulopatie a fibrinolýzy. Paracentézu bychom měli provést bezprostředně při podezření na jakoukoliv dekompenzaci jaterní cirhózy a u nově vzniklého, klinicky patrného ascitu. Kromě počtu neutrofilů a odběru kultivací stanovujeme v ascitu také další biochemické parametry (vždy celkový protein a albumin; výběrově glukózu, laktátdehydrogenázu, amylázu, bilirubin a triacylglyceroly).

Pro diferenciální diagnostiku ascitu je klíčový gradient albuminu mezi sérem a ascitem (serum-ascites albumin gradient – SAAG), při prvním vyšetření odesíláme i vzorek na cytologii. Stanovení neutrofilů je mandatorní při každé punkci ascitu, polovina SBP vzniká až v průběhu hospitalizace.

Antibiotickou terapii zahajujeme u komunitní infekce cefalosporinem 3. generace (cefotaxim, ceftriaxon) nebo piperacilin/tazobaktamem; pro léčbu nozokomiální SBP volíme opět piperacilin/tazobaktam nebo meropenem, v závažných případech, sepsi a podezření na gram-pozitivní etiologii přidáváme do terapie linezolid nebo vankomycin. Antibiotickou terapii deescalujeme nebo měníme ihned po zjištění citlivosti původce. Kontrolní diagnostickou paracentézu je vhodné provést za 48 hodin a úspěšná terapie je charakterizována poklesem hodnoty neutrofilů o nejméně 25 %, kontrola po týdnu by měla prokázat pokles neutrofilů pod 250/mm³. Antibiotická léčba by měla trvat nejméně 5–7 dnů, na ni navazuje antibiotická profylaxe (viz níže). Při léčbě SBP není indikována velkoobjemová evakuační punkce ascitu, protože zvyšuje riziko vzniku hepatorenálního syndromu. Prognózu nemocných s SBP lze zlepšit současným podáním albuminu – volumexpanze snižuje především riziko rozvoje hepatorenálního syndromu 1. typu – letalitu lze snížit z 30 na 10 %. Benefit je největší u pacientů s bilirubinem $\geq 70 \mu\text{mol/l}$ a/nebo kreatininem $\geq 90 \mu\text{mol/l}$. Tento efekt se podařilo prokázat pro dávku 1,5 g/kg první den a 1 g/kg třetí den léčby. V praxi jsou však užívány dávky nižší (většinou 2 \times 20 g denně) s ohledem na riziko oběhového přetížení s plicním edémem a vyšší náklady.

Pacient po zaléčení spontánní bakteriální peritonitidy je indikován k dlouhodobé sekundární antibiotické profylaxi (tj. do vymizení ascitu, do transplantace jater nebo dožití – největší efekt je však v prvním roce podávání) s cílem redukovat jinak 70% riziko recidivy. Primární profylaktické podávání antibiotik je indikováno u pacientů s jaterní cirhózou a krvácením (zde není vázáno na existenci ascitu, ceftriaxon 1 g denně i.v.) a u pacientů s nízkou hodnotou proteinu v ascitu ($< 15 \text{ g/l}$) a pokročilým jaterním onemocněním (Child-Pugh ≥ 9 a bilirubin $\geq 50 \mu\text{mol/l}$) nebo renálním selháním či hyponatremií. Z antibiotik pro dlouhodobou profylaxi SBP volíme ciprofloxacin 500 mg den nebo cotrimoxazol 960 mg/den. V některých studiích byl prokázán efekt rifaximinu 3 \times 400 mg denně, případně střídání chinolonu a rifaximinu (9) – EASL ale jeho rutinní použití v primární ani sekundární profylaxi dosud nedoporučuje (3). Dlouhodobé užívání antibiotik však kromě účinné profylaxe přináší i zvýšené riziko infekce *Clostridioides difficile* a selekce rezistentních kmenů.

Krvácení do gastrointestinálního traktu

Krvácení je známou a prognosticky závažnou komplikací nemocných s jaterní cirhózou, nejčastějším zdrojem krvácení je gastrointestinální trakt. Jaterní cirhóza a zejména její pokročilá stadia jsou provázena komplexní poruchou hemostázy, kterou nelze definovat jako prostou „auto-antikoagulaci“. Jsou postiženy nejen prokoagulační, ale i antikoagulační faktory (faktor II, IX, XI, XII, XIII, protein C a S, AT, TAFI, faktor VIII, PAI, D-dimery a další), pacienti navíc pravidelně trpí trombocytopenií a trombocytopenií. Lépe než standardními koagulačními parametry (aPTT, INR) je hemostatická porucha vyjádřena vyšetřením viskoelastických

vlastností celé krve. Nemocní s jaterní cirhózou jsou ale ohroženi i trombotickými komplikacemi – typická je trombóza portální žíly, jejímž prvním projevem může být právě krvácení do gastrointestinálního traktu. Nejvýznamnějším predisponujícím faktorem krvácení je portální hypertenze. Klinicky významná portální hypertenze (portohepatální gradient – HVPg – hepatic venous pressure gradient $\geq 10 \text{ mm Hg}$) je spojena s tvorbou anatomicky predefinovaných tzv. portosystémových kolaterál, z nichž nejvýznamnější jsou gastro/ezofageální varixy. Se stoupajícím HVPg se zvyšuje riziko krvácení spojené s portální hypertenzí a jeho recidivy (13).

Charakteristickým a nejčastějším krvácením při jaterní cirhóze je krvácení z gastroezofageálních varixů (60–65 %). U nemocného s cirhózou bychom ale neměli zapomenout ani na možnost nevarikózního krvácení (30 %). Dalším nálezem je u většiny nemocných portální hypertenzní gastropatie, která častěji vede spíše k chronické anemizaci než k významnému akutnímu krvácení. S jaterní cirhózou může být asociován i tzv. syndrom gastrických antrálních vaskulárních ektázií (GAVE), který nekoreluje se stupněm portální hypertenze, má jiný endoskopický obraz a jeho léčba je lokální. Používá se některá z endoskopických ablačních technik. Vzácněji můžeme detekovat krvácení z dolní části GIT (portální kolopatie, anorektální varixy). Krvácení z jiných zdrojů klinicky odpovídá krvácení, které vidáme u jiných nemocných spíše při trombocytopenii než koagulopatii (rekurentní epistaxe, purpura, metroragie a pooperační krvácení).

Gastroezofageální varixy jsou přítomny asi u poloviny nemocných s jaterní cirhózou, z toho u jedné třetiny vedou ke krvácení. U kompenzovaného onemocnění je riziko asi 4 % za rok, při velkých varixech dosahuje více než 15 % a u pokročilé jaterní cirhózy může dosahovat až 80 %. Epizodou krvácení se zásadně mění další prognóza nemocných, 15–20 % z nich umírá během 6 týdnů od krvácení a při pokročilém jaterním onemocnění letalita stoupá až ke 40 %. Krvácení se v první fázi často (50 %) spontánně zastavuje, ale k recidivě krvácení dochází ve 26 % případů, z toho nejčastěji v prvních 5 dnech a je spojena s prakticky dvojnásobnou letalitou.

Nemocní s krvácením z gastroezofageálních varixů by měli být hospitalizováni na jednotce intenzivní péče interního typu. Samozřejmostí je volumová resuscitace a restriktivní substituce hemogramu s cílovou hladinou hemoglobinu 70–80 g/l, u nemocných v kardiovaskulárním riziku je obvykle cílem 100 g/l. Korekce přítomné koagulopatie je sporná a není všeobecně doporučována. Všichni nemocní s podezřením na varikózní krvácení by během prvního kontaktu měli kromě vazoaktivní léčby dostat také antibiotickou profylaxi. Základem farmakoterapie je vazoaktivní léčba podávaná ihned při podezření na krvácení spojené s portální hypertenzí a léčba obvykle pokračuje po dobu 5 dní v době nejvyššího rizika recidivy krvácení. Vazoaktivní léčba je účinná k dosažení hemostázy, ke snížení rizika recidivy krvácení a ke snížení letality. U terlipresinu navíc ke snížení rizika rozvoje hepatorenálního syndromu. V českém prostředí je tradičně využíván syntetický analog vazopresinu terlipresin v dávce 1–2 mg i.v. každé 4 hodiny. Terlipresin vede ke splachnické vazokonstrikci a tím ke snížení portálního tlaku a průtoku v portosystémových kolaterálách. Rizikem je možný výskyt komplikací v podobě myokardiální nebo periferní ischemie, dekompenzované

hypertenze nebo diluční hyponatremie. Další možností je použití somatostatinu v bolusové dávce 250–500 µg s následnou kontinuální infuzí 250–500 µg/hod. Somatostatin vede k poklesu HVPg inhibicí sekrece glukagonu. Jeho nevýhodou je krátký poločas s nutností kontinuálního podávání, výhodou srovnatelná účinnost s terlipresinem a jednoznačně výhodnější bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky jsou relativně vzácné a nezávažné (hypoglykemie, průjem, návaly horka). Podle limitovaných dat se zdá, že podání inhibitorů protonové pumpy snižuje riziko recidivy varikózního krvácení a v běžné praxi jsou tyto léky obvykle podávány. U rizikových nemocných je vhodné zvážit prevenci jaterní encefalopatie laktulózou a/nebo rifaximinem.

Další modalitou v léčbě akutního krvácení je horní endoskopie, při které je kromě určení zdroje krvácení možná i okamžitá endoskopická léčba. Načasování endoskopie je individuální, obvykle je doporučováno do 12 hodin od přijetí. Klíčová je hemodynamická a interní stabilizace nemocného a podání odpovídající farmakologické léčby před výko-

nem. Individuálně, zejména při riziku aspirace nebo neklidu nemocného, je nutné zvážit různý stupeň analgosedace, nejlépe za asistence anesteziologa. Metodou volby v endoskopické léčbě ezofageálních nebo gastroezofageálních varixů je endoskopická ligace. V případě, že ligace není možná nebo úspěšná, lze použít intravenózní injekční sklerotizaci polidokanolem. Gastrické varixy jsou ošetřovány intravariální aplikací tkáňového lepidla (cyanoakrylát) (14). V případě, že ani po adekvátním endoskopickém ošetření nebylo dosaženo zástavy krvácení z esofageálních varixů nebo došlo k jeho časné recidivě, je indikována mechanická tamponáda. Použití balonkové tamponády (nejčastěji Blakemore-Sengstakenovy sondy) bylo na většině pracovišť nahrazeno zavedením celopovlečeného teflonového Danišova stentu. Další možnou metodou je akutní TIPS, který vede k okamžitému poklesu portosystémového gradientu a tím k zástavě krvácení a snížení rizika jeho recidivy (15).

Podpořeno grantem KNL VR 180310.

LITERATURA

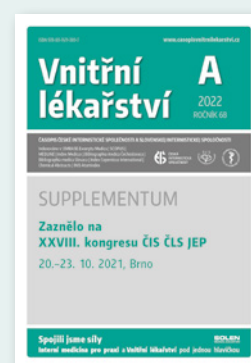
1. Tsochatzidis E A, J Bosch, and A K Burroughs. Liver cirrhosis. *Lancet*, 2014;383(9930):1749-1761.
2. de Franchis R, and V F Baveno. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*, 2010;53(4):762-768.
3. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2018;69(2):406-460.
4. Rose C F et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *J Hepatol*, 2020;73(6):1526-1547.
5. Cordoba J et al. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol*, 2014;60(2):275-281.
6. Ge P S, B A Runyon. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*, 2016;375(21):2104-2105.
7. Gluud L L, H Vilstrup and M Y Morgan. Non-absorbable disaccharides versus placebo/ no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;(5):CD003044.
8. Cannon M D, P Martin and A F Carrion. Bacterial Infection in Patients with Cirrhosis: Don't Get Bugged to Death. *Dig Dis Sci*, 2020;65(1):31-37.
9. Mattos A A et al. Spontaneous bacterial peritonitis and extraperitoneal infections in patients with cirrhosis. *Ann Hepatol*, 2020;19(5):451-457.
10. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Fluorochinolonová antibiotika – omezení používání potvrzeno. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online]. Copyright © 2018 [cit. 09. 12. 2021]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/fluorochinolonova-antibiotika-omezeni-pouzivani-potvrzeno>
11. European medicines agency. Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. European medicines agency [online]. Copyright © 2019 [cit. 09. 12. 2021]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/quinolone-fluoroquinolone-article-31-referral-disabling-potentially-permanent-side-effects-lead_en.pdf
12. Bonkat G. EAU guidelines on urological infections. European association of urology [online]. Copyright © 2021 [cit. 09. 12. 2021]. Dostupné z: <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>
13. de Franchis R, Baveno VIF: Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63(3):743-752.
14. Karstensen JG, Ebigbo A, Bhat P et al. Endoscopic treatment of variceal upper gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Int Open* 2020;8(7):E990-E997.
15. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze - aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. *Gastroenterol Hepatol* 2017;71(2):105-116.

Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 1/2022 je navíc suppelementum
Zaznělo na XXVIII. kongresu ČIS ČLS JEP.

Navazuje na hlavní téma tohoto čísla a najdete v něm přehledná shrnutí několika zajímavých bloků z podzimního kongresu České internistické společnosti v Brně.

Věříme, že pro vás připomenutí této významné internistické akce bude přínosné.



Přímé náklady na léčbu pacientů s nevalvulární fibrilací síní nově indikovaných k léčbě apixabanem: retrospektivně prospektivní jednoramenná kohortová studie

Daniela Štrosová^{1*}, Jan Tužil^{1,2*}, Barbora Pilnáčková¹, Lada Lžičařová¹, Veronika Typovská³, Helena Doležalová¹, Martin Herold^{4,5}, Tomáš Doležal^{1,6}

* Tito autoři přispěli stejnou měrou

¹VALUE OUTCOMES s. r. o., Praha

²1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Pfizer, Praha

⁴Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

⁵Kardiologická klinika, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁶Farmakologický ústav, Masarykova univerzita, Brno

Východiska: Fibrilace síní (FIS) postihuje až 46,3 milionu osob, její prevalence se za posledních 50 let ztrojnásobila. FIS vede ke vzniku krevních sraženin a zvyšuje čtyřnásobně riziko cévní mozkové příhody. Preventivní antikoagulační léčba warfarinem je dobře zavedena po více než 50 let, má však účinnostní a bezpečnostní nedostatky. Nová antikoagulantia nevyžadují laboratorní monitoraci protrombinového času (INR), mají nízké riziko nežádoucích příhod, jsou však nákladnější.

Metody: Tato neinterventní (Zákon č. 378/2007 Sb.) retrospektivně prospektivní jednoramenná kohortová studie sestávala ze tří návštěv. Primárním cílem bylo srovnání celkových přímých nákladů na léčbu warfarinem a apixabanem. Pacienti s nevalvulární FIS byli zařazeni v době ukončení léčby warfarinem a přechodu na apixaban. Náklady byly odvozeny od poskytnuté péče na základě seznamu zdravotních výkonů a dle vyhlášky 268 z roku 2019. Spokojenost byla stanovena pomocí dotazníku SAFUCA®.

Výsledky: Mezi únorem 2017 a červnem 2019 bylo zařazeno 499 pacientů ve 29 interních ambulantních centrech v ČR. Průměrný věk pacientů byl $73,6 \pm 10,2$ let, 36,5 % pacientů mělo vysoké riziko krvácení (HAS-BLED skóre). Předchozí léčba warfarinem trvala $5,9 \pm 2,7$ měsíců, 63 % pacientů nebylo schopno udržet cílové hodnoty INR, 18 % ukončilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům. Nová léčba apixabanem byla sledována po prvních 6 měsících. Období léčby warfarinem bylo spojeno s vyšším počtem závažných krvácení a nežádoucích příhod (22 vs. 2), CMP (17 vs. 0), ischemických srdečních příhod (11 vs. 0) a nezávažných krvácení (173 vs. 2). Průměrné denní náklady na léčbu při přechodu na léčbu apixabanem klesly z 65,2 na 4,8 Kč ($p < 0,001$). Při započítání ceny antikoagulační léčby došlo k nevýznamnému nárůstu z 68,1 na 71,7 Kč ($p = 0,509$). Spokojenost pacientů výrazně vzrostla již po 3 měsících, zejména pak v subjektivním hodnocení účinnosti, pohodlnosti, vlivu na kvalitu života a výskytu nežádoucích účinků.

Závěr: Přechod na apixaban u pacientů, pro které nebyla léčba warfarinem uspokojivá, snížil riziko závažných ischemických příhod, krvácení a nežádoucích účinků a zvýšil spokojenost pacientů. Z farmakoekonomického hlediska je u těchto pacientů apixaban lepší volbou, jelikož přináší vyšší účinnost a lepší bezpečnost v rámci srovnatelných celkových přímých nákladů.

Klíčová slova: antikoagulace, fibrilace síní, přímé náklady, apixaban, warfarin, krvácení.

Direct costs in patients with nonvalvular atrial fibrillation newly indicated to apixaban: a retrospective-prospective single-arm cohort study

Background: Atrial fibrillation (AF) affects 46.3 million people; its prevalence has tripled over the last 50 years. AF leads to formation of blood clots increasing four-fold the risk of a stroke. Preventive anticoagulant therapy with warfarin has been well established for over 50 years but has efficacy and safety limitations. New anticoagulants do not require laboratory monitoring of prothrombin time, have low risk of adverse events, yet are more costly.

Methods: This non-interventional (Act 378/2007 Coll.) retrospective-prospective single-arm cohort study consisted of 3 visits. The primary objective was to compare the total direct cost of treatment with warfarin and apixaban. Patients with non-valvular AF were enrolled at the time of discontinuation of warfarin and switching to apixaban. Costs were derived from the care provided and the list of medical procedures (Decreets 268/ 2019 Coll.). Satisfaction was assessed using SAFUCA® questionnaire.

Results: Between February 2017 and June 2019, 499 patients were enrolled in 29 Czech internal medicine clinics. The mean age of the patients was 73.6 ± 10.2 years, 36.5% were at high risk of bleeding (HAS-BLED score). Previous warfarin treatment lasted 5.9 ± 2.7 months, 63% were unable to achieve target prothrombin time, 18% switched due to adverse reactions. New apixaban treatment was followed for the first 6 months. Treatment with warfarin was associated with higher rates of major bleeding and adverse events (22 vs. 2), stroke (17 vs. 0), ischemic heart attack (11 vs. 0), and minor bleeding (173 vs. 2). The average daily cost following the switch to apixaban decreased from CZK 65.2 to CZK 4.8 ($p < 0.001$). The price of anticoagulant treatment was considered, there was an insignificant increase from CZK 68.1 to CZK 71.7 ($p = 0.509$). Satisfaction increased significantly after 3 months, notably in the subjective evaluation of efficacy, comfort, impact on quality of life and the occurrence of side effects.

Conclusion: Switching patients with unsatisfactory outcomes on warfarin to apixaban resulted in lower risk of serious ischemic events, bleeding and side effects, and higher patient satisfaction. From the pharmacoeconomic perspective, apixaban is a better choice in this population as it brings higher efficacy and better safety within comparable overall direct costs.

Key words: anticoagulation, atrial fibrillation, direct costs, apixaban, warfarin, bleeding, real world evidence.

Úvod

Nejčastější abnormalitou srdečního rytmu je fibrilace síní (FiS). Prevalence FiS v populaci se zvýšila zhruba třikrát za posledních 50 let a dnes celosvětově postihuje přibližně 46,3 milionu osob (1). Výskyt FiS významně roste s věkem, v druhé polovině života je FiS každoročně diagnostikována u více než 6 % populace (2). Změny srdečního rytmu vedou ke zpomalení toku krve, čímž roste pravděpodobnost vzniku krevních sraženin a následné okluze cév. FiS zvyšuje zhruba čtyřnásobně riziko vzniku cévní mozkové příhody (3) (CMP), která je z české i globální perspektivy druhou nejčastější příčinou úmrtí (4).

Prevenzi vzniku krevních sraženin je farmakologické ovlivnění srážlivosti krve tzv. antikoagulační terapií. Jedním z prvních antikoagulancií je warfarin, jeho preventivní podávání je celosvětově dobře zavedené po více než 50 let. Terapie warfarinem snižuje riziko CMP u pacientů s FiS zhruba o dvě třetiny (5). Užitečnost warfarinu je omezena variabilitou terapeutické odpovědi na podanou dávku, četnými lékovými interakcemi, interakcemi s některými potravinami a potřebou pravidelné laboratorní monitorace protrombinového času (INR) (5). V běžné praxi pacienti při podávání warfarinu stráví až 40 % léčby mimo terapeutické hladiny (6). Nízká hladina warfarinu není dostatečně účinná, nadměrná hladina tohoto léčiva v krvi naopak způsobuje krvácivé komplikace, které pacienta obtěžují, ohrožují a jsou důvodem k častějším hospitalizacím. Studie ukazují, že právě warfarin je ze všech léčiv nejčastější příčinou hospitalizací pro nežádoucí účinky (7). Nejen samo ukončení, ale i dočasné přerušení

antikoagulační léčby v důsledku nežádoucích příhod opět významně zvyšuje riziko CMP (8, 9).

V roce 2008 byla poprvé udělena registrace tzv. novým antikoagulanciím (NOAC), jejichž mechanismus není na rozdíl od warfarinu založen na antagonismu vitamínu K. NOAC typu xaban přímo inhibují faktor Xa, čímž snižují riziko vzniku trombů a mozkové příhody nejméně stejně dobře jako warfarin, riziko krvácení je u nich však nižší (10–12). Poměr přínosu a rizik je tudíž u těchto terapií lepší než u warfarinu, navíc jsou jejich účinky zřídka ovlivněny lékovými a potravinnými interakcemi.

Oproti warfarinu jsou NOAC výrazně nákladnější terapií. Při léčbě však není třeba pravidelně monitorovat INR, dochází vzácněji ke krvácení a pacienti spíše respektují předepsanou léčbu. U pacientů užívajících NOAC dochází k relativně nižšímu počtu hospitalizací ve srovnání s warfarinem, což vede k redukci nákladů spojených s lůžkovou péčí (13).

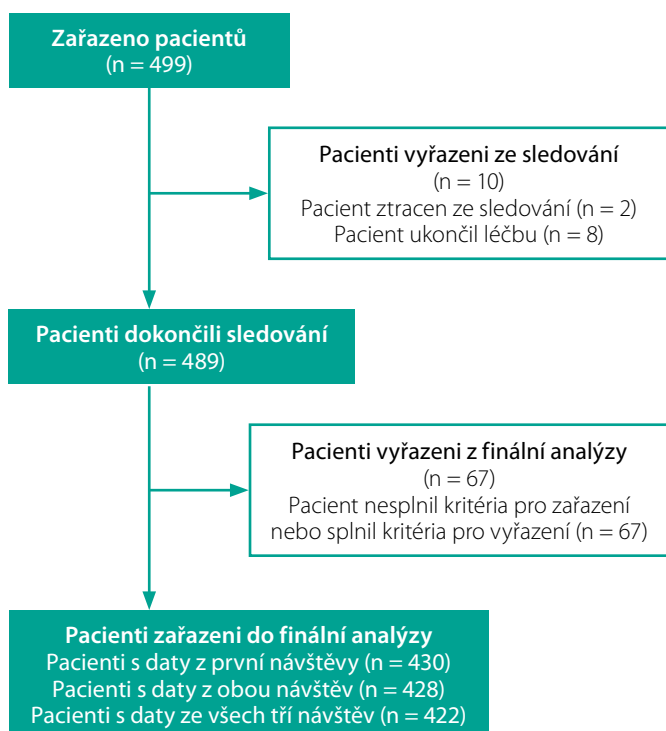
Apixaban je perorální přímý antagonist faktorů Xa ze skupiny NOAC. Apixaban vyniká rychlou gastrointestinální absorpcí, poločasem 12 hodin a 25% renální exkrecí (14). Ve skupině NOAC se právě apixaban zdá být nákladově nejefektivnější alternativou – např. ve srovnání s rivaroxabanem a dabigatranem (15, 16). Analýzy nákladové užitečnosti ze Švédska, Portugalska a Spojených států ukazují, že léčba apixabanem ve srovnání s warfarinem vede k nižšímu výskytu CMP a závažných krvácení (15, 17–19), výsledkem je úspora nákladů přímo spojených s léčbou pacientů trpících FiS.

V České republice doposud nebyla provedena studie nákladů spojených s léčbou apixabanem a warfarinem. Nejsou dostupné informace o čerpání péče u pacientů s FIS léčených těmito léčivými ani data o změně nákladů při přechodu z jednoho typu léčiva na další. Primárním cílem této studie je srovnání nákladů u kohorty pacientů s FIS, kteří přecházejí z léčby warfarinem na léčbu apixabanem. Celkové náklady jsou uvažovány z perspektivy plátce zdravotního pojištění a skládají se především z nákladů na hospitalizace, ambulantní návštěvy lékaře, laboratorní diagnostiku a náklady na antikoagulační léčbu.

Metody

Tato multicentrická kohortová studie byla jednoramenná a retrospektivně-prospektivní a byla provedena v neintervenčním režimu dle Zákona č. 378/2007 Sb. Pacienti byli zařazeni v době ukončení léčby warfarinem a nové indikace apixabanu. Studie sestávala ze tří návštěv: zahájení léčby apixabanem a návštěvy po 3 a 6 měsících léčby. Informace o předchozí léčbě warfarinem, čerpání péče a nežádoucích příhodách byly sbírány retrospektivně v rámci první návštěvy. Informace o léčbě apixabanem byly sbírány prospektivně v rámci druhé a třetí návštěvy. Vybraná data byla z patientských dotazníků a ze zdravotní dokumentace zadána ošetřujícím lékařem do elektronického systému pro sběr dat. Všichni pacienti podepsali před zařazením do studie informovaný souhlas. Apixaban byl předepsán v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SPC) Eliquis. Studie byla schválena multicentrickou Etickou komisí Fakultní nemocnice v Hradci Králové pod číslem jednací B0661083. Protokol studie byl prospektivně registrován do databáze neintervenčních peregistračních studií Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Obr. 1. Pacienti zařazení do studie



Kritéria pro zařazení a vyřazení

Zařazení byli dospělí pacienti s diagnostikovanou nevalvulární FIS vyžadující antikoagulační terapii, kteří byli převedeni z warfarinu (nejméně 3 měsíce terapie) na apixaban v souladu s SPC a doporučenými postupy. Zařazení nebyli pacienti v případě ukončení terapie warfarinem z důvodu alergie, pacienti užívající warfarin déle než 12 měsíců, pacienti s mechanickou chlopenní náhradou, mírnou a závažnou mitrální stenózou, těhotné a kojící pacientky a pacienti s kontraindikacemi dle SPC Eliquis.

Velikost vzorku

Velikost vzorku byla odvozena od primárního cíle srovnání celkových nákladů léčby warfarinem a apixabanem. Minimální ekonomicky významný rozdíl byl stanoven na základě zkušeností jako 5 %. Velikost rozdílu byla testována pomocí Waldova testu na 5% hladině významnosti s 80% silou testu. Při předpokládaném drop-out 20 % bylo třeba zařadit 498 pacientů.

Parametry

Spokojenost pacientů s antikoagulační léčbou byla stanovena pomocí specifického validovaného dotazníku SAFUCA® (20). Riziko krvácení a riziko mozkové příhody bylo stanoveno pomocí systémů ATRIA, HAS-BLED a CHA₂DS₂-VASc (20–22). Přímé náklady na léčbu byly odvozeny od poskytnuté péče na základě seznamu zdravotních výkonů a dle vyhlášky 268 z roku 2019. Celkové náklady byly sečteny ve dvou scénářích – se zahrnutím ceny léčby a cenu léčby vyjímaje.

Výsledky

Mezi únorem 2017 a červnem 2019 bylo zařazeno celkem 499 pacientů, kteří ukončovali léčbu warfarinem a byli nově indikováni k léčbě apixabanem. Pacienti byli zařazení ve 29 interních ambulantních centrech zahrnujících angiologická, kardiologická a neurologická pracoviště. Celkem 489 pacientů dokončilo všechny tři návštěvy. Část pacientů byla vyřazena z analýzy z důvodu nesplnění vstupních kritérií či splnění některého z vyřazovacích kritérií, pro analýzu parametrů v třetí návštěvě tedy byla zpracována data celkem 422 pacientů (Obr. 1).

Průměrný věk pacientů byl 73,6 ± 10,2 let, 36,5 % pacientů mělo vysoké riziko krvácení dle HAS-BLED skóre, 85,2 % mělo vysoké riziko CMP dle CHA₂DS₂-VASc skóre a 2,3 % mělo vysoké riziko krvácení dle ATRIA skóre (Tab. 1). Předchozí léčba warfarinem trvala v průměru 5,9 ± 2,7 měsíců, průměrně každý pacient absolvoval 7,8 ± 3,2 odběrů pro monitoraci INR. Hlavními důvody pro ukončení léčby warfarinem a zahájení léčby apixabanem byla neschopnost udržet INR v požadovaném rozmezí (63,0 %) a výskyt nežádoucích příhod (17,9 %). Léčba apixabanem byla zahájena průměrnou dávkou 9,1 ± 2,6 mg, podobná průměrná dávka byla udržována i v následujících návštěvách (Tab. 2).

Léčba warfarinem byla ve srovnání s apixabanem spojena s významně vyšším počtem závažných krvácení a nežádoucích příhod (22 vs. 2, Tab. 3). Při léčbě warfarinem došlo celkem k 17 CMP a 11 ischemickým srdečním příhodám, přičemž v průběhu léčby apixabanem došlo pouze k jedné plicní embolii. V průběhu léčby

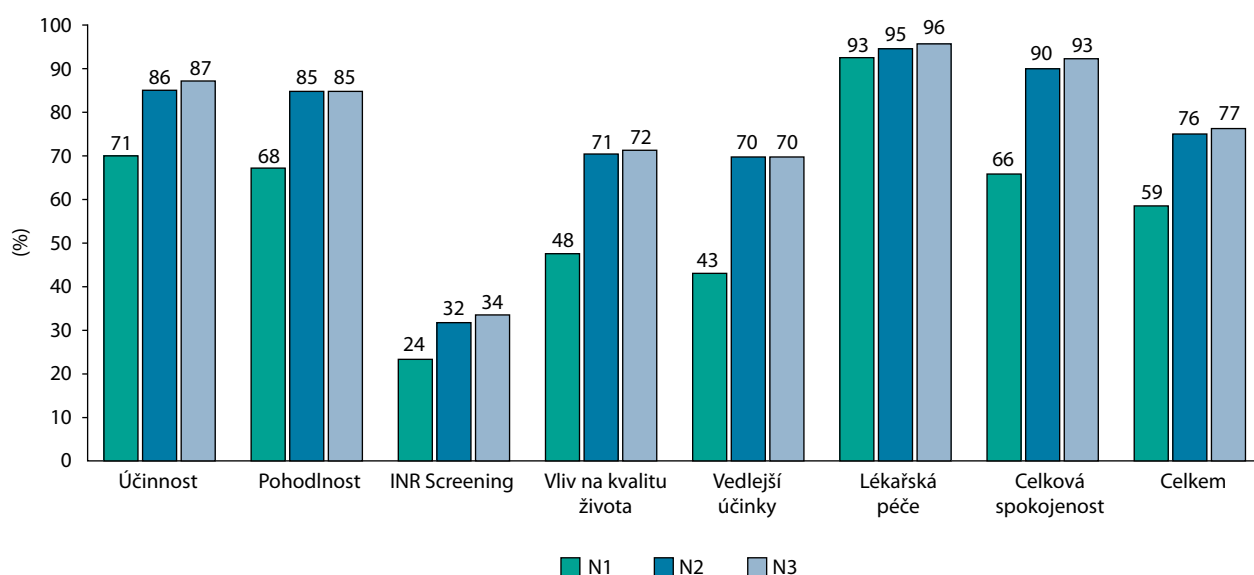
Tab. 1. Popis kohorty pacientů při zahájení studie (tj. na první návštěvě) z hlediska demografie, rizika a souběžné léčby

Popis kohorty pacientů při zahájení studie	n	%/průměr	SD ¹⁾ (min–max)
Celkem pacientů	430	—	—
Demografické údaje	n	%/průměr	SD (min–max)
Žena	206	47,9 %	—
Věk	427 ²⁾	73,6	10,2 (30,0–95,0)
BMI (kg/m ²)	424 ²⁾	29,2	5,3 (18,2–50,7)
Kuřák	86	20,0 %	—
Konzumace více než 8 jednotek alkoholu týdně	64	14,9 %	—
Rizikový profil pacienta	n	%/průměr	
HAS–BLED skóre	—	—	
Nízké riziko (0 bodů)	273	63,5 %	
Střední riziko (1–2 body)	0	0 %	
Vysoké riziko (≥3 body)	157	36,5 %	
CHA2DS2–VASc skóre	—	—	
Nízké riziko (0 bodů)	13	3,0 %	
Střední riziko (1 bod)	51	11,8 %	
Vysoké riziko (≥2 body)	366	85,2 %	
ATRIA skóre	—	—	
Nízké riziko (0–3 body)	414	96,3 %	
Střední riziko (4 body)	6	1,4 %	
Vysoké riziko (5–10 bodů)	10	2,3 %	
Souběžná léčba relevantní z hlediska lékových interakcí³⁾	n	%/průměr	
Léčba žádnou z níže uvedených látek nebyla hlášena	322	71,8 %	
Amiodaron, chinidin	65	14,5 %	
Acetylsalicylová kyselina, aloxiprin, salicylát, propafenon, lornoxikam, piroxikam, sulfpyrazon, fenylbutazon, oxyfenbutazon	36	8,1 %	
Klofibrát, fenofibrát	19	4,3 %	
Koenzym Q10	3	0,7 %	
Jiné	4	0,8 %	

1) směrodatná odchylka (SD)

2) počet pacientů s dostupnými daty

3) každý pacient mohl mít více než jednu relevantní souběžnou léčbu, procentuální základ je součet zaznamenaných léčeb

Obř. 2. Spokojenost pacientů s předchozí léčbou warfarinem na návštěvě 1 (N1) a s novou léčbou apixabanem na návštěvě 2 a 3 po 3 a 6 měsících léčby (N2 a N3)

Spokojenost pacientů s léčbou byla stanovena pomocí standardizovaného validovaného dotazníku SAFUCA®(20), který obsahuje celkem 25 otázek rozdělených do 7 různých kategorií. Maximum je 100 % (největší spokojenost) a minimum 0 % (nejmenší spokojenost).

Tab. 2. Popis kohorty pacientů z hlediska předchozí léčby warfarinem a nové léčby apixabanem, včetně důvodů pro změnu léčby

Popis kohorty z hlediska léčby	n	%/průměr	SD1) (min–max)
Předchozí léčba warfarinem	n	%/průměr	SD (min–max)
Trvání léčba (dny)	430	178,7	81,1 (90,0–365,0)
Ambulantní návštěvy lékaře	430	7,7	4,7 (7,0–29,0)
Ambulantní návštěvy lékaře za posledních 6 měsíců	430	6,7	4,7 (0,0–29,0)
Hospitalizace	27	6,3 %	—
Délka hospitalizace (dny)	27	8,5	4,9 (3,0–21,0)
Krevní transfuze	0	0,0 %	—
Čas od diagnózy (dny)	424	370,7	607,6 (90,0–7645,0)
Počet monitorujících návštěv INR	430	7,8	3,2 (1,0–23,0)
Důvody pro přechod z warfarinu na apixaban	n	%	
INR v rozmezí 2,0–3,0 po méně než 67 % sledování	271	63,0 %	
Nežádoucí příhody	77	17,9 %	
Nemožnost pravidelné monitorace INR	41	9,5 %	
Rezistence na warfarin	21	4,8 %	
Možná interakce s dalšími léčivy	10	2,6 %	
Závažná ischemická příhoda	10	2,6 %	
Nová léčba apixabanem	n	%/průměr	SD (min–max)
Denní dávka (návštěva 1)	430	9,1	2,6 (2,5–20,0)
Denní dávka (návštěva 2)	428	9,0	2,5 (1,0–20,0)
Denní dávka (návštěva 3)	422	9,2	2,4 (1,0–20,0)
Hospitalizace (návštěva 2)	0	0,0 %	—
Hospitalizace (návštěva 3)	0	0,0 %	—
Krevní transfuze (návštěva 2)	0	0,0 %	—
Krevní transfuze (návštěva 3)	1	0,2 %	—
Ambulantní návštěvy lékaře za 6 měsíců (návštěva 2)	428	1,2	0,9 (0,0–11,0)
Ambulantní návštěvy lékaře za 6 měsíců (návštěva 3)	422	1,2	0,7 (0,0–5,0)

Tab. 3. Výskyt krvácení, ischemických příhod a dalších nežádoucích příhod v průběhu léčby warfarinem a v průběhu léčby apixabanem

	Warfarin ¹⁾	Apixaban ¹⁾	
	Návštěva 1 (n = 430)	Návštěva 2 (n = 428)	Návštěva 3 (n = 422)
Závažná krvácení	n (%)	n (%)	n (%)
Žádné	411 (94,9 %)	428 (100,0 %)	419 (99,5 %)
Nitrooční krvácení	5 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Pokles hemoglobinu ≥ 20 g/l	5 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Nitrokloubní krvácení	8 (1,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Krvácení do peritonea	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Perikardiální krvácení	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Nitrolební krvácení	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Intraspinální krvácení	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Transfuze ≥ 2 jednotky krve	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Ischemické příhody	n (%)	n (%)	n (%)
Žádné	400 (91,7 %)	427 (99,8 %)	422 (100,0 %)
CMP	17 (3,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Srdeční ischemie	11 (2,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Systémová embolie	6 (1,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Jiné	2 (0,4 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Další nežádoucí příhody	n (%)	n (%)	n (%)
Klinicky významné nezávažné krvácení	173 (36,6 %)	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Žádné	82 (17,3 %)	425 (99,3 %)	421 (99,8 %)
Nauzea	85 (18,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Jiné	71 (15,0 %)	2 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Průjem	36 (7,6 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zvracení	26 (5,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

1) délka předchozí léčby warfarinem byla 3 až 12 měsíců, návštěva 2 byla po 3 měsících léčby a návštěva 3 po 6 měsících léčby apixabanem. Každý pacient mohl mít více než jednu příhodu, procentuální základ je vždy součet daných příhod

KDYBYSTE LÉČILI SAMI SEBE, CO ZVOLÍTE?



Účinnost a bezpečnost s přípravkem ELIQUIS®¹

Eliquis[®]
apixaban

- Superiorita v prevenci CMP a SE vs. warfarin¹
- Superiorita ve snížení rizika výskytu závažného krvácení vs. warfarin¹

Zkrácená informace o přípravku: ELIQUIS® 2,5 mg a 5 mg potahované tablety. Složení: Léčivá látka apixabanum 2,5 mg nebo 5 mg v jedné potahované tabletě; pomocné látky se známým účinkem: 102,86/51,43 mg laktosy (tableta 5/2,5 mg); a další pomocné látky. **Indikace:** Prevence žilních tromboembolických příhod (VTE) u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu, Prevence cévní mozkové příhody (CMP) a systémové embolie (SE) u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní (NVAF) a s jedním nebo více rizikovými faktory, jako jsou předchozí cévní mozková příhoda nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA); věk > 75 let; hypertenze; diabetes mellitus; symptomatické srdeční selhání (třída NYHA > II), Léčba hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a prevence rekurentní DVT a PE u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Prevence VTE: 2,5 mg perorálně 2x denně. Počáteční dávka by měla být užitá 12 až 24 hod po operaci. Doporučená délka léčby je 32 až 38 dní (náhrada kyčelního kloubu) a 10 až 14 dní (náhrada kolenního kloubu). Prevence CMP a SE u dospělých pacientů s NVAF: 5 mg perorálně 2x denně, snížená dávka 2,5 mg perorálně 2x denně při splnění kritérií pro redukci dávky dle SPC. Pacienti podstupující kardioverzi mohou užít jednorázovou nasyvací dávku 10 mg nejméně 2 hod před výkonem. Léčba akutní DVT a léčba PE: 10 mg perorálně 2x denně prvních 7 dní; poté 5 mg perorálně 2x denně. Prevence rekurentní DVT a PE: 2,5 mg perorálně 2x denně po dokončení 6-ti měsíční léčby apixabanem nebo jiným antikoagulanciem. **Tablety přípravku Eliquis se zapíjejí vodou, užívají se bez závislosti na jídle a lze je také podat rozdrcené a rozmíchané v tekutině či v jablčném protlaku.** Podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, klinicky významné aktivní krvácení, jaterní onemocnění spojené s koagulopatií a klinicky relevantním rizikem krvácení, léze nebo stav s významným rizikem závažného krvácení, souběžná léčba jinými antikoagulancií vyjma specifických případů viz SPC. **Zvláštní upozornění:** Doporučuje se, aby byl přípravek Eliquis používán s opatrností v podmínkách vyššího rizika krvácení. Podávání přípravku Eliquis se musí přerušit, jestliže se vyskytne závažné krvácení. Podrobnosti vysazení před elektivním výkonem viz SPC. Souběžné užívání přípravku Eliquis s antiagregancií zvyšuje riziko krvácení; při souběžné léčbě NSAID (včetně ASA) a SSRI/SNRI je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Podrobnosti k podání u poruch ledvin a jater a hemodynamicky nestabilních pacientů viz SPC. Eliquis není doporučen u pacientů s trombózou v anamnéze, u nichž byl diagnostikován antifosfolipidový syndrom. Je-li u pacientů s nádorovým onemocněním zvažován apixaban k léčbě DVT nebo PE, je třeba pečlivě vyhodnotit přínosy léčby oproti jejím rizikům. **Interakce:** Užívání se nedoporučuje u pacientů, kteří současně užívají systémové silné inhibitory CYP3A4 a P-gp, jakými jsou např. azolová antimykotika a inhibitory HIV proteázy. Při současném podávání se slabšími inhibitory CYP3A4 a/nebo P-gp není nutná úprava dávky apixabanu. Při současném podávání apixabanu se silnými induktory CYP3A4 a P-gp není nutná žádná úprava dávky apixabanu, avšak silné induktory CYP3A4 a P-gp by se měly současně podávat s opatrností. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Užívání apixabanu v průběhu těhotenství se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky:** Časté: krvácení (oční, z dásní, z úst, gastrointestinální, rektální, abnormální vaginální a urogenitální), hematomy, epistaxe, hematurie, kontuze, anémie, nauzea, kožní vyrážka, trombocytopenie, hypotenze, zvýšení gamaglutamyltransferázy a alaninaminotransferázy. **Předávkování:** Předávkování apixabanem může způsobit vyšší riziko krvácení. Je k dispozici látka ke zvrácení aktivity apixabanu proti faktoru Xa. **Uchovávání:** Žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Eliquis 2,5 mg: mimo jiné - 20, 60, 60x1 nebo 168 potahovaných tablet v blistru, Eliquis 5 mg: 28, 60 nebo 168 potahovaných tablet v blistru. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irsko. **Registrační číslo:** mj. EU/11/1/691/002-4,9,11,13,14. **Datum poslední revize textu:** 15.4.2021 Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.

CMP – cévní mozková příhoda, SE – systémová embolie

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992

PP-ELI-CZE-0342

Tab. 4. Srovnání léčby warfarinem a apixabanem z hlediska návštěv, krvácivých příhod a celkových nákladů na léčbu

	Warfarin	Apixaban		
Ambulantní návštěvy a hospitalizace	Průměr (95% IS¹⁾)	Průměr (95% IS¹⁾)	Rozdíl	p-hodnota
Ambulantní návštěvy (počet)	7,7 (7,3–8,2)	2,4 (2,2–2,5)	5,3	< 0,001
Dny hospitalizace	0,6 (0,4–0,7)	0,0 (–)	0,6	< 0,001
Krvácivé příhody				
Závažné krvácení	0,1 (0,0–0,1)	0,02 (–)	0,1	< 0,001
Závažné krvácení – náklady (Kč)	1 132,3	0,0 (–)	1 132,3	0,012
Ischemické příhody	0,1 (0,1–0,2)	0,02 (–)	0,1	< 0,001
Ischemické příhody – náklady (Kč)	4 401,0	0,0 (–)	4 401,0	< 0,001
Celkové průměrné denní náklady (Kč)	Průměr (95% IS¹⁾)	Průměr (95% IS¹⁾)	Rozdíl	p-hodnota
Bez nákladů na antikoagulační léčbu	65,2 (54,4–76,0)	4,8 (4,5–5,1)	60,4	< 0,001
Včetně nákladů na antikoagulační léčbu	68,1 (57,3–78,9)	71,7 (71,4–72,0)	-3,6	0,509

1) interval spolehlivosti (IS)

2) průměrná hodnota incidence < 0,1

warfarinem došlo k 173 nezávažným krvácením, při léčbě apixabanem došlo celkem ke dvěma nezávažným krvácením.

Výskyt nežádoucích příhod se odrazil na počtu ambulantních kontrol a lůžkové péče. Průměrná frekvence ambulantních návštěv klesla po přechodu na apixaban ze 7,7 na 2,4, průměrný počet dní hospitalizace z 0,6 na 0,0. Průměrný rozdíl v nákladech na léčbu závažných krvácení na jednoho pacienta činil 1 132 Kč ($p = 0,012$), průměrný náklad na léčbu ischemických příhod poklesl o 4 401 Kč ($p < 0,001$). Uvážíme-li celkové průměrné denní náklady na léčbu jednoho pacienta s FiS, při přechodu na léčbu apixabanem došlo k poklesu z 65,2 na 4,8 Kč ($p < 0,001$). Při započítání rozdílu v ceně antikoagulační léčby došlo k nevýznamnému nárůstu z 68,1 na 71,7 Kč ($p = 0,509$) (Tab. 4). Spokojenost pacientů s antikoagulační léčbou výrazně vzrostla již po 3 měsících ve všech doménách kromě „lékařské péče“. Markantní bylo zejména zlepšení v pozorované účinnosti (zlepšení o 16 %), hodnocení vlivu léčby na kvalitu života (zlepšení o 24 %), výskytu vedlejších účinků (zlepšení o 27 %) a celkové spokojenosti, která po 6 měsících léčby apixabanem vzrostla ze 66 % až na 93 % (Obr. 2).

Diskuze

Toto je doposud největší systematicky popsaná kohorta českých pacientů s FiS přecházejících z antikoagulační léčby warfarinem na léčbu apixabanem. Retrospektivně prospektivní design této „real-world“ studie nám umožnil zachytit v klinické praxi účinnost a bezpečnost těchto dvou terapeutických alternativ. Kritériem pro zařazení byla minimální 3měsíční délka léčby warfarinem, která dostatečně popisuje spektrum hlavních zdrojů přímých nákladů spojených s touto léčbou. Léčba warfarinem byla spojena s častými návštěvami lékaře, zejména z důvodu měření INR a nežádoucích příhod, z nichž řada byla závažných a vedla k hospitalizaci. Méně účinná léčba warfarinem byla rovněž provázena vyšším počtem CMP a ischemických srdečních příhod, což vedlo k vyšším nákladům v důsledku hospi-

talizace. Průměrné denní náklady spojené s antikoagulační léčbou klesly 14násobně při přechodu z warfarinu na apixaban. Po započítání ceny vlastní antikoagulační léčby se tyto náklady vyrovnaly. Pacienti reportovali již po 3 měsících po přechodu na apixaban vyšší spokojenost s léčbou, zejména hodnotili pozitivně její vliv na kvalitu života a výskyt nežádoucích účinků.

Hlavní limitací této studie je její observační charakter. Léčba warfarinem nebyla ukončena náhodným výběrem, ale z konkrétních důvodů. Nejčastěji byla ukončena léčba warfarinem kvůli neschopnosti udržet INR v požadovaném rozmezí (63 %), dále kvůli nežádoucím příhodám (18 %) a nemožnosti pravidelné monitorace INR (10 %) (Tab. 2). Jedná se tedy o specifickou skupinu pacientů, pro které léčba warfarinem nebyla vhodná. Další limitací je částečně retrospektivní charakter studie, který mohl vést k podcenění krvácení v průběhu léčby warfarinem (tzv. recall bias).

Závěr

U pacientů, pro které nebyla z bezpečnostních či činnostních důvodů léčba warfarinem uspokojivá, predikuje přechod na apixaban nižší riziko závažných ischemických příhod, nižší riziko krvácení a nežádoucích účinků a vyšší spokojenost. Tato pozorování jsou v souladu s dříve publikovanými zahraničními studiemi (23). Vyšší relativní účinnost apixabanu vede k nižším nákladům na léčbu, cena tohoto léčiva však rozdíl smaže. Z farmakoekonomického hlediska je tak apixaban lepší volbou, jelikož přináší vyšší účinnost a lepší bezpečnost v rámci srovnatelných celkových přímých nákladů.

Financování: Studie byla sponzorována společnostmi Pfizer a Bristol Myers Squibb

Možný střet zájmů: DŠ, JT, BP, LL a HD jsou zaměstnanci a TD vlastníkem firmy VALUE OUTCOMES s. r. o., která byla pro účely tohoto manuškriptu placeným konzultantem pro Pfizer a Bristol Myers Squibb. VT je zaměstnancem Pfizer, sponzora studie. MH prohlašuje, že nemá žádný střet zájmů a nečerpá finanční podporu.

LITERATURA

- Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res.* 2020;127(1):4-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
- Williams BA, Chamberlain AM, Blankenship JC, Hylek EM, Voyce S. Trends in Atrial Fibrillation Incidence Rates Within an Integrated Health Care Delivery System, 2006 to 2018. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2014874. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.14874
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147(9):1561-1564.
- Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing.* 2009;38(1):4-5. doi:10.1093/ageing/afn282
- Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):492-501. doi:10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00003
- Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(5):968-977. doi:10.1160/TH11-05-0353
- Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med.* 2011;365(21):2002-2012. doi:10.1056/NEJMsa1103053
- Witt DM, Delate T, Garcia DA et al. Risk of thromboembolism, recurrent hemorrhage, and death after warfarin therapy interruption for gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1484-1491. doi:10.1001/archinternmed.2012.4261
- Alberts MJ, Bhatt DL, Smith SC et al. Risk factors and outcomes for patients with vascular disease and serious bleeding events. *Heart Br Card Soc.* 2011;97(18):1507-1512. doi:10.1136/hrt.2010.221788
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891. doi:10.1056/NEJMoa1009638
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
- Laliberté F, Cloutier M, Crivera C et al. Effects of rivaroxaban versus warfarin on hospitalization days and other health care resource utilization in patients with nonvalvular atrial fibrillation: an observational study from a cohort of matched users. *Clin Ther.* 2015;37(3):554-562. doi:10.1016/j.clinthera.2015.02.001
- Raghavan N, Frost CE, Yu Z et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* 2009;37(1):74-81. doi:10.1124/dmd.108.023143
- Amin A, Bruno A, Trocio J, Lin J, Lingohr-Smith M. Comparison of differences in medical costs when new oral anticoagulants are used for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation and venous thromboembolism vs warfarin or placebo in the US. *J Med Econ.* 2015;18(6):399-409. doi:10.3111/13696998.2015.1007210
- Lip GYH, Kongnakorn T, Phatak H et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2014;36(2):192-210. e20. doi:10.1016/j.clinthera.2013.12.011
- Lanitis T, Kongnakorn T, Jacobson L, De Geer A. Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res.* 2014;134(2):278-287. doi:10.1016/j.thromres.2014.05.027
- Costa J, Fiorentino F, Caldeira D et al. Custo-efetividade dos novos anticoagulantes orais na fibrilhação auricular em Portugal. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(12):723-737. doi:10.1016/j.repc.2015.07.004
- Amin A, Stokes M, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Wu N, Lawrence JH. Estimated medical cost reductions associated with use of novel oral anticoagulants vs warfarin in a real-world non-valvular atrial fibrillation patient population. *J Med Econ.* 2014;17(11):771-781. doi:10.3111/13696998.2014.953682
- Ruiz MA, González-Porras JR, Aranguren JL et al. Development and validation of a new questionnaire measuring treatment satisfaction in patients with non-valvular atrial fibrillation: SAFUCA®. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2017;26(3):767-778. doi:10.1007/s11136-016-1474-4
- Roldán V, Marín F, Fernández H et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a „real-world“ population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest.* 2013;143(1):179-184. doi:10.1378/chest.12-0608
- Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
- Proietti M, Romanazzi I, Romiti GF, Farcomeni A, Lip GYH. Real-World Use of Apixaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(1):98-106. doi:10.1161/STROKEAHA.117.018395

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Doporučení Evropské společnosti pro hypertenzi pro měření krevního tlaku v ordinaci a mimo zdravotnické zařízení

Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Tento dokument byl zpracován Pracovní skupinou ESH pro monitorování krevního tlaku (TK) a kardiovaskulární variabilitu a vyšel v červenci roku 2021 (1). Je pojat jako stručná, praktická doporučení, která shrnují většinou jednoduchá, ale pro správné měření důležitá pravidla. U předkládaných faktů není uváděna úroveň důkazů a síla doporučení tak, jak je to v doporučeních obvyklé, protože řada postupů vychází ze zavedené klinické praxe a těžko bychom pro ně našli oporu v přesně provedených studiích.

Klíčová slova: přesnost tonometrů, krevní tlak v ordinaci, domácí krevní tlak, ambulantní monitorování krevního tlaku.

Recommendations of the European Society of Hypertension for measuring blood pressure in the medical office and outside the medical facility

The document was prepared by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension (1). It presents practical and simple recommendations which are, however, important for accurate blood pressure measurement. Contrary to the majority of other guidelines, it does not assess level of evidence and classes of recommendations because many aspects of blood pressure measurement are based on usual clinical practice rather than on data from high-quality studies.

Key words: accuracy of blood pressure monitors, office blood pressure, home blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring.

Tento dokument byl zpracován Pracovní skupinou ESH pro monitorování krevního tlaku (TK) a kardiovaskulární variabilitu a vyšel v červenci roku 2021 (1). Je pojat jako stručná, praktická doporučení, která shrnují většinou jednoduchá, ale pro správné měření důležitá pravidla. U předkládaných faktů není uváděna úroveň důkazů a síla doporučení tak, jak je to v doporučeních obvyklé, protože řada postupů vychází ze zavedené klinické praxe a těžko bychom pro ně našli oporu v přesně provedených studiích. Dokument se věnuje nejprve aspektům, které jsou společné všem technikám měření krevního tlaku. Jsou to přesnost tonometrů a použití manžety.

Přesnost tonometrů

Pro správné měření TK je zásadní spolehlivost používaných přístrojů. Ověření přesnosti je nejdůležitější u elektronických tonometrů, pracujících na oscilometrickém principu. Ta musí být ověřena řádnou validizační studií

podle mezinárodního protokolu. V minulosti se jich k tomuto účelu používalo několik, v současné době převládá používání jednotného protokolu, publikovaného r. 2018 (2). Pouze tyto tonometry by měly být používány v klinické praxi, avšak odhaduje se, že asi jen 10 % automatických přístrojů, kterých je na trhu kolem 4000, je validizováno. Výběr správného tonometru můžeme provést použitím webových stránek, které shromažďují data o jednotlivých přístrojích. V současné době je nejdůležitější takovou stránkou www.stridebp.org, která je zaštitěna Evropskou i Mezinárodní společností pro hypertenzi a Světovou hypertenzní ligu; dříve doporučená stránka www.dableducational.org dosud existuje, ale od r. 2020 již nejsou přidávány nové výsledky validizačních studií. U některých skupin osob je vyžadována speciální validizace: to se týká zejména dětí, těhotných žen, obézních jedinců a osob s arytmiemi (především fibrilací síní). Údaje o těchto speciálních validizačních studiích lze rovněž nalézt na výše uvedené webové stránce stridebp.org.

Indapamid **PMCS**[®]

2,5 mg tablety

Antihypertenzivum základní třídy s vazodilatačním, diuretickým a kardioprotektivním účinkem.*



vyroben v České republice



vazodilatační



mírný diuretický



kardioprotektivní



dlouhodobě působící

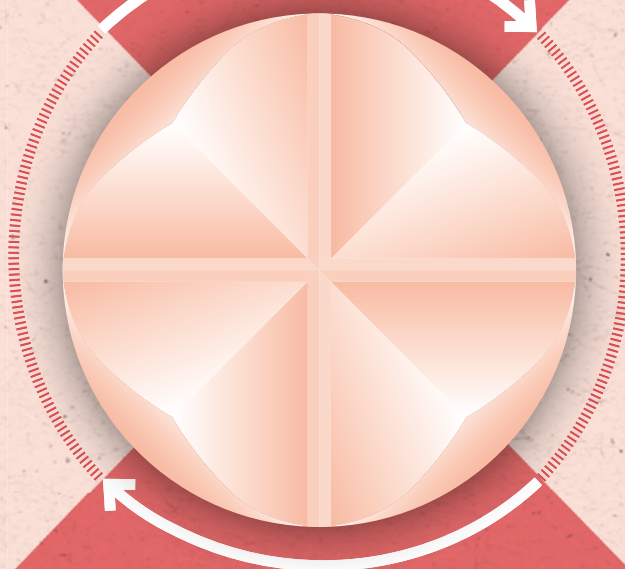


metabolicky neutrální



čtvrtitelné tablety

individuální přístup



Zkrácené informace o léčivém přípravku **Indapamid PMCS 2,5 mg tablety**.

Složení: Indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Esenciální hypertenze u dospělých.

Kontraindikace: Hypersenzitivita na indapamid a jiné sulfonamidy nebo na pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie. **Nežádoucí**

účinky: Hypokalemie, únava, závrať, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce (zejména dermatologické), makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:**

Nedoporučuje se kombinace s lithiem (v případě nutnosti monitorovat hladiny lithia v plazmě). Zvýšenou opatrnost vyžaduje kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsades de pointes* (např. antiarytmika, antipsychotika). Používejte látky, které nemají nevýhodu vzniku *torsades de pointes* při hypokalemii. Hypokalemie vyvolaná indapamidem zvyšuje toxické účinky digitalisových alkaloidů (digoxinu).

Nesteroidní antiflogistika a vysoké dávky kyseliny salicylové mohou snížit antihypertenzní účinek indapamidu. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku zvyšují riziko hypokalemie. Imipraminová antidepresiva, neuroleptika a baklofen mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání). Opatrnosti je třeba při kombinaci s alopurinolem, kalium šetřícími diuretiky, metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem, kortikosteroidy a tetrakosaktidem (systémovým). **Upozornění:** Indapamid, jako další sulfonamidy, může způsobit choroidální efuzi s defektem zorného pole, vedoucí k přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Je nutné pravidelné sledování natrémie, které musí být častější u starších pacientů a pacientů s cirhózou. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u některých vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu dalších léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je potřeba provádět častější kontroly kalemie a případně ji korigovat, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsades de pointes*. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zvláště u nemocných s hypokalemii. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Přípravek se nemá podávat během těhotenství a kojení. Přípravek obsahuje laktózu. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá denní dávka je 2,5 mg užitá nejlépe ráno. Při nedostatečné účinnosti se doporučuje dávku dále nezvyšovat a přidat jiné antihypertenzivum, kromě diuretik. V kombinaci se obvykle podávají nižší dávky indapamidu (0,625 mg; 1,25 mg). Tablety se užívají před jídlem, s jídlem nebo po jídle a zapíjejí se vodou. **Balení:** 30 a 100 tablet po 2,5 mg. **Datum revize textu:** 20. 10. 2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

01051919

* A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Campbell D.B., Brackman F. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65(17): 11H–27H.



U všech používaných přístrojů, určených k auskultačnímu i automatickému měření, dbáme na pravidelnou kalibraci, která má být provedena jednou za dva roky (u málo přesných aneroidních přístrojů jednou za šest měsíců).

Manžeta

Výběr manžety přiměřené velikosti je zásadní pro přesné měření. Menší manžeta nadhodnocuje TK a naopak větší jej podhodnocuje. U většiny moderních tonometrů je provedeno značení tak, že poznáme při přikládání manžety, zda je adekvátně veliká. U přístrojů určených pro auskultační měření má nafukovací vak mít délku 75–100 % obvodu prostředku paže a šířku rovnou 37–50 % délce paže. U osob s širokou paží (obvod prostředku paže > 32 cm) používáme širokou manžetu; pokud je paže zároveň krátká, je doporučeno použít konickou manžetu (v ČR však není na trhu, pozn. autora), případně provedeme měření validizovaným zápěstním tonometrem.

Šířka základní manžety pro dospělé je 16 cm. Elektronické přístroje jsou vybaveny vlastními manžetami, které často mají jiný rozměr. Nelze je zaměňovat za jiné, musíme používat takovou manžetu, s jakou byl přístroj validizován.

Při přikládání manžety věnujeme pozornost tomu, zda prostředek nafukovacího vaku, který bývá rovněž na manžetě vyznačen, je umístěn nad pažní tepnu. Dolní okraj manžety by měl být 2–3 cm nad kubitální jamkou a manžeta by měla být přiložena stejně těsně na dolním a horním konci: měli bychom snadno vsunout jeden prst pod manžetu na obou koncích.

Měření krevního tlaku v ordinaci

K měření v ordinaci můžeme použít oscilometrický validizovaný přístroj; s výhodou lze použít přístroj, který automaticky měří TK třikrát po sobě.

Můžeme také použít přístroj určený k auskultačnímu měření, případně hybridní. U těchto tonometrů je v současné době rtuť nahrazena stupnicí imitující rtuť, a to pomocí tekutých krystalů (LCD) nebo nízkenergetických diod (LED). Vypouštíme vzduch z manžety rychlostí 2–3 mmHg za vteřinu. Systolický TK odečítáme při objevení se Korotkovových fenoménů (fáze 1) a diastolický TK při jejich vymizení (fáze 5), a to u dospělých i u dětí. Čtvrtou fází (oslabení fenoménů) můžeme použít pro odečet diastolického TK pouze v případě, že Korotkovovy fenomény jsou slyšitelné i při úplném vypuštění manžety nebo při TK < 40 mmHg.

Tab. 1. Interpretace krevního tlaku měřeného v ordinaci (nejméně 2–3 návštěvy, 2–3 měření při každé návštěvě)

	Normální – optimální TK < 130/85 mmHg	Vysoký normální TK 130 – 139/85 – 89 mmHg	Hypertenze 1. stupně 140 – 159/90 – 99 mmHg	Hypertenze 2. a 3. stupně > 160/100 mmHg
Diagnóza	Normotenze vysoce pravděpodobná	Zvážíme maskovanou hypertenzi	Zvážíme hypertenzi bílého pláště	Trvalá hypertenze vysoce pravděpodobná
Další postup	Měření TK po jednom roce (po půl roce u osob s dalšími rizikovými faktory)	Provedeme domácí měření TK nebo ambulantní monitorování Pokud není k dispozici, opakujeme návštěvy v ordinaci		Provedeme měření TK za několik dnů nebo týdnů, ideálně pomocí domácího měření nebo ambulantního monitorování*

Při hypertenzi 3. stupně (> 180/110 mm Hg) a výskytu orgánových komplikací nebo KV onemocnění zahájíme ihned léčbu

Tab. 2. Výhody a nevýhody jednotlivých typů měření krevního tlaku

Výhody	Nevýhody
Měření krevního tlaku v ordinaci	
Je snadno dostupné Mnoho dat z epidemiologických studií prokazující vztah ke kardiovaskulárním chorobám Velké farmakologické studie jsou výlučně založeny na měření TK v ordinaci	Často špatně standardizováno Horší reprodukovatelnost, jednotlivé měření má malou diagnostickou hodnotu Častý fenomén bílého pláště Nezachytí maskovanou hypertenzi
Domácí měření krevního tlaku	
Široce dostupné při poměrně nízkých nákladech Vhodná metoda pro dlouhodobé sledování nemocného léčeného pro hypertenzi Přijatelné pro většinu nemocných Poskytuje větší počet měření TK, a to v přirozeném prostředí nemocného Potvrdí nebo vyvrátí hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi Potvrdí nekontrolovanou a rezistentní hypertenzi Zlepšuje adherenci k léčbě Může být využito k telemonitoringu Může snížit náklady na zdravotní péči	Vyžaduje supervizi lékařem Často používán nepřesný přístroj a manžeta nesprávné velikosti Měření může být prováděno příliš často, v přítomnosti chorobných příznaků, nebo za nevhodných podmínek (poloha těla) Může navodit úzkost Může vést ke změně medikace bez vědomí lékaře Nemocný může zatajit některé naměřené hodnoty TK (zejména vysoký TK) Lékař často jen odhaduje průměr naměřených hodnot Většinou nezískáme informaci o TK v práci nebo během spánku
Ambulantní monitorování krevního tlaku	
Získán profil TK za 24 hodin Potvrdí nebo vyvrátí hypertenzi bílého pláště a maskovanou hypertenzi Potvrdí nekontrolovanou a rezistentní hypertenzi Informuje o TK během obvyklých činností Detekuje noční hypertenzi a chybění nočního poklesu TK	Není dostupné pro všechny nemocné Poměrně drahé a časově náročné pro personál Může být špatně tolerováno, zejména v noci Někteří nemocní odmítají vyšetření, zejména při opakování Reprodukovatelnost není dokonalá (ale lepší než u TK v ordinaci) TK během spánku často není určen podle skutečné doby spaní

HARTMANN

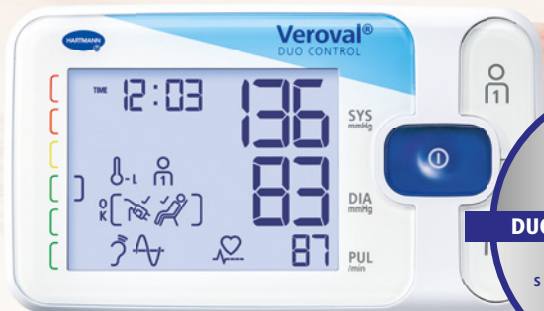


Pomáhá. Pečuje. Chrání.

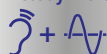
Přesné výsledky i při poruchách srdečního rytmu

Tlakoměr Veroval® DUO CONTROL

- ✓ **Patentovaná technologie DUO SENSOR** kombinuje oscilometrickou a poslechovou metodu měření a zaručuje tak **přesné výsledky i při poruchách srdečního rytmu**
- ✓ Detekuje a **upozorní na poruchy srdečního rytmu**
- ✓ **Speciální manžeta** Secure fit **s ergonomickým tvarem** a vizuální kontrolou správného nasazení
- ✓ **Velký podsvícený displej**, jednoduché ovládání
- ✓ **Ověřeno validační studií STRIDE BP**
- ✓ **Vhodný i pro klinickou praxi**



Kombinuje
2 metody měření



DUO SENSOR-Technology

Vhodné i pro pacienty
s poruchami srdečního rytmu



www.hartmann.cz

Zdravotnický prostředek určený k měření krevního tlaku. Čtěte pozorně návod k použití.

Další pravidla měření TK v ordinaci jsou shrnuta na Obr. 1. Nemocný se má zdržet kouření, jídla, pití kávy a cvičení nejméně 30 minut před měřením; v místnosti má být klidné prostředí, příjemná teplota a nemocný má odpočívat 3–5 minut. Nemocný ani vyšetřující nemluví během měření nebo v pauzách mezi jednotlivými měřeními. Krevní tlak měříme standardně třikrát po sobě, a to v jednodominutových intervalech a bereme v úvahu průměr druhého a třetího měření. Důležitá je poloha těla: nemocný musí sedět pohodlně, s opřenými zády a oběma nohama na podlaze; předloktí spočívá na podložce, prostředek manžety, která je přiložena na paži bez oděvu, je v úrovni srdce.

Diagnóza hypertenze na podkladě měření krevního tlaku v ordinaci

Pro diagnózu hypertenze jsou zpravidla nutné 2–3 návštěvy ordinace v intervalech od jednoho do čtyř týdnů (záleží na hodnotách TK a kardiovaskulárním riziku); pouze v případě hypertenze 3. stupně a/nebo v přítomnosti orgánových komplikací hypertenze, případně manifestní kardiovaskulární nemoci můžeme zahájit léčbu již při první návštěvě. Měření TK v ordinaci můžeme kombinovat s měřením mimo zdravotnické zařízení. To má význam především tehdy, zjistíme-li opakovanými návštěvami, že TK vyšetřovaného spadá do kategorie vysokého normálního TK nebo hypertenze 1. stupně – v těchto rozmezích je častá maskovaná hypertenze, resp. hypertenze bílého pláště (viz Tab. 1). Také u těžší hypertenze, pokud klinický stav nás nenutí k okamžitému zahájení léčby, je vhodné použít domácí měření nebo ambulantní monitorování TK k ověření závažnosti hypertenze. Výhody a nevýhody měření TK v ordinaci jsou uvedeny v Tab. 2.

Domácí měření krevního tlaku

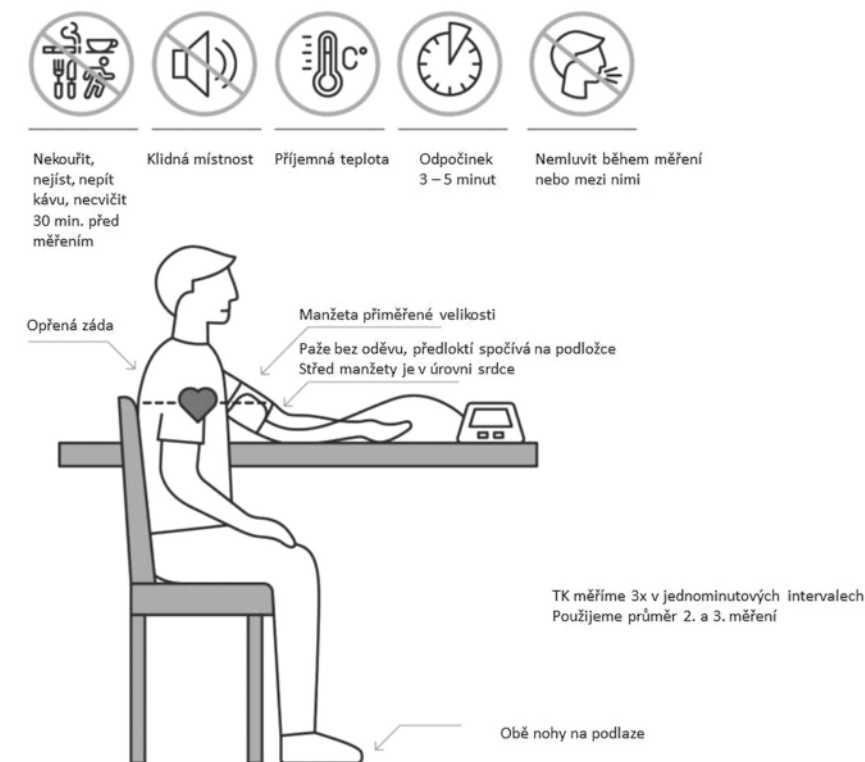
Domácí měření TK je široce používáno ve většině vyspělých zemí. Pokud si nemocný měří TK doma standardně podle náležitého protokolu, poskytuje více měření, než kolik jich je provedeno v ordinaci. Hlavní výhodou je fakt, že dostáváme informaci o TK v obvyklém prostředí nemocného, a porovnáním s TK v ordinaci lze rozhodnout, zda se u nemocného nejedná o hypertenzi bílého pláště nebo maskovanou hypertenzi. U spolupracujícího nemocného jde o nejlepší metodu pro dlouhodobé sledování při léčbě hypertenze. Výhody domácího měření převažují nad možnými úskalími (viz Tab. 2)

Přístroje vhodné k domácímu měření TK jsou především validizované tonometry pracující na oscilometrickém principu. Výhodné jsou přístroje, které ukládají naměřené hodnoty a počítají jejich průměr, a dále přístroje, které mohou být připojeny k mobilnímu telefonu, počítači nebo přímo internetu; ty pak mohou být využity k telemonitoringu. Zápěstíové přístroje obecně nejsou doporučovány kvůli menší přesnosti a problémům s jejich nesprávným používáním. Validizované tonometry s manžetou na zápěstí mohou být použity u lidí s velmi silnou paží, kde měření za pomoci pažní manžety může být nespolehlivé.

Před zavedením domácího měření je třeba nemocného poučit, jak má měření probíhat. Instruktaž má obsahovat následující informace:

- Jaký přístroj (a s jakou manžetou) použít: doporučení validizovaného přístroje.
- Okolnosti a podmínky měření – jsou obdobné jako při měření TK v ordinaci (viz Obr. 1): zvláště poloha těla, pauza před prvním měřením, klidné prostředí.
- Jak chápat výsledky měření: informace o velké variabilitě TK – jedna vychýlená hodnota nic neznamená – a o hranici TK považované za

Obr. 1. Měření krevního tlaku v ordinaci, podle (1)



Čas je
drahoccný
PRECIOUS



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

Denis Waitley

TONANDA®

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum

Jednodušší léčba pro Vaše pacienty

1 měsíc po změně léčby
-14.4 / 9.0 mmHg
pokles TK¹

TK – krevní tlak

Ve studii  83% pacientů dosáhlo cílových hodnot TK za 4 měsíce¹

TONANDA

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato fixní kombinace dávek není vhodná k zahajovací léčbě. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilu snížena. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu (Cl_{cr}) ≥ 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravek Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Perorální podání. 1 tableta denně jako jednotlivá dávka, užívaná nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterékoliv jiné sulfonamidy, na amlodipin nebo na deriváty dihydropridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Těžká hypotenze. Sók (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce výtoku levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min); síly 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie. Těžká porucha funkce jater. Hypokalemie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Mimosledná léčba vedoucí ke kontaktu krve se zapomenutým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se přípravek nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrby a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během deszenzibilizační léčby jedním blankofidých (včely, vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem prodělali vzácné anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a souběžně léčených inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární nedostatečností. Pacienti se srdečním selháním by měli být léčeni se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí výtoku levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ale i hypokalemie, snížené vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadrol. Sirolimus, everolimus, temsirolimus. Kotrimoxazol. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokalemii (amfotericin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa). Srdeční glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (soli). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třešňová tečkovaná). Grapefruitová šťáva. Dantrolen (infuze). Takrolimus. Simvastatin. Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetrakosaktid. Jiná antihypertenziva. Alopurinol, cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Glipitiny. Diuretika. Sympatomimetika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během 1. trimestru těhotenství a je kontraindikován během 2. a 3. trimestru těhotenství. Přípravek je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vztít v úvahu občasný výskyt závratí nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující časté nežádoucí účinky: hypersenzitivita, hypokalemie, závrať, bolest hlavy, parestezie, dyspnoe, somnolence, postúrní zraku, vertigo, tinitus, palpitace, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava. **Balení:** všechny síly po 30 a 90 tabletách. **Doba použitelnosti:** Síla 2 mg/5 mg/0,625 mg: 3 roky; ostatní síly: 3 roky. **Uchovávaní:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Datum poslední revize textu SPC: 10. 11. 2021.

Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d. d., Novo mesto, Slovinsko.

Reg. C.: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: 58/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: 58/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: 58/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: 58/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: 58/350/14-C.

Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis.

Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Neprůtržitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

Sil. Med. 2/2022, Czech Republic, 2022 I-M-AA-5

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

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



STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

- známku dobré kontroly hypertenze: u většiny nemocných se má průměrná hodnota pohybovat pod 135/85 mm Hg). Nemocnému dále vysvětlíme časový plán měření:
- Před návštěvou lékaře je ideální měřit TK po dobu 7 dní předcházejících návštěvě (minimum jsou tři dny).
 - Nemocný provádí měření ráno před užitím léků a večer, vždy 2x v jednodominutových intervalech.
 - Pokud je to možné, nemocný spočítá průměr provedených měření s vynecháním prvního dne.
 - V období mezi návštěvami při dlouhodobém sledování léčeného hypertonika doporučujeme měřit TK s četností minimálně 1x měsíčně až maximálně 2x týdně – v závislosti na stavu nemocného a jeho preferencích.

Ambulantní monitorování krevního tlaku

Stejně jako u jiných metod měření je třeba používat validizovaný oscilometrický přístroj se správnou velikostí manžety.

Základní pravidla, jak provádět ambulantní monitorování TK (AMTK) jsou následující:

- AMTK má být přednostně provedeno v běžném pracovním dni. Je třeba si rezervovat dostatek času na programování a nasazení přístroje (10–15 minut).
- Intervaly mezi jednotlivými měřeními mají být 20–30 minut ve dne i v noci.
- Manžetu přikládáme na paži bez oděvu, a to na nedominantní končetinu, s prostředkem nafukovacího vaku nad pažní tepnou.
- Provedeme testovací měření TK. Pacienta náležitě instruujeme:
- Vysvětlíme fungování přístroje.
- Nemocný zapisuje své denní aktivity.
- Během měření pacient zůstává v klidu, s volně nataženou paží.
- Doporučíme nemocnému, aby neřídil motorové vozidlo.

LITERATURA

1. Stergiou GS, Palatini P, Parati G et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021;39:1293-1302. doi: 10.1097/HJH.0000000000002843.

- Vydáme nemocnému formulář, kam zaznamená dobu spánku, čas užití léků a jakékoli potíže.
- Poučíme nemocného, jak si znovu nasadit manžetu, pokud by se uvolnila.
- Ukážeme nemocnému, jak se přístroj vypíná v případě poruchy.

Přístroj odpojíme po 24 hodinách. Při interpretaci výsledků je správné brát v úvahu čas bdění a spánku podle záznamů nemocného. Monitorování hodnotíme jako validní pouze pokud bylo registrováno alespoň 20 hodnot ve dne a 7 hodnot v noci, v opačném případě je třeba monitorování zopakovat.

Indikace k provedení ambulantního monitorování jsou následující:

- Diagnóza hypertenze.
- Nesoulad mezi TK v ordinaci a domácím TK, potvrzení nebo vyloučení hypertenze bílého pláště a maskované hypertenze.
- Detekce noční hypertenze a absence nočního poklesu TK.
- Potvrzení diagnózy nekontrolované a rezistentní hypertenze.
- Potvrzení 24hodinové kontroly TK (důležité u vysokorizikových nemocných a v těhotenství).
- Zjištění symptomatické hypotenze.
- Nedostatečně kontrolovaná hypertenze: může být prováděno každé 2–3 měsíce až do dosažení dobré kontroly TK; záleží na riziku nemocného a jeho preferencích.
- Kontrolovaná hypertenze: může být prováděno 1x ročně.

Výhody a možné nevýhody AMTK jsou uvedeny v Tab. 2. Správné měření TK je zásadní pro diagnózu a léčbu hypertenze. Falešně nízká hodnota TK může vést k podcenění významu TK a nedostatečnému snížení kardiovaskulárního rizika a naopak, falešně vysoká hodnota může vést k nastavení příliš silné léčby s možnými nežádoucími účinky. Přesné měření TK se stává ještě důležitější v současné době, kdy je tendence doporučovat nižší cílové hodnoty krevního tlaku při léčbě.

2. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S et al. A Universal Standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation / European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens* 2018;36:472-478.

Multicentrická Castlemanova choroba. Příznaky, diagnostika a léčba

Zdeněk Adam¹, Zdeněk Řehák², Zuzana Adamová³, Renata Koukalová², Luděk Pour¹, Marta Krejčí¹, Ivanna Boichuk¹, Viera Sandecká¹, Martin Krejčí¹, Martin Štork¹, Sabina Ševčíková⁴, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Oddělení nukleární medicíny Masarykův onkologický ústav Brno

³Chirurgické oddělení nemocnice Frýdek-Místek

⁴Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

Castlemanova choroba (CD) představuje heterogenní skupinu poruch krvetvorby s charakteristickými histopatologickými znaky. CD může tvořit unicentrickou (UCD) anebo multicentrickou formu (MCD). Některé případy MCD jsou způsobeny infekcí herpesvirem-8 (HHV-8), zatímco jiné jsou HHV-8 negativní (idiopatická multicentrická Castlemanova choroba – iMCD). Léčba iMCD není jednoduchá a výsledky mohou být neuspokojivé. V tomto článku stručně informujeme o symptomech iMCD a mezinárodních diagnostických kritériích pro HHV-8 negativní iMCD a o mezinárodním doporučení pro léčbu iMCD.

Klíčová slova: Castlemanova choroba, siltuximab.

Multicentric Castleman's disease. Symptoms, diagnostics and therapy

Castleman disease (CD) describes a group of heterogeneous hematologic disorders with characteristic histopathological features. CD can present with unicentric (UCD) or multicentric (MCD) regions of lymph node enlargement. Some cases of MCD are caused by human herpesvirus-8 (HHV-8), whereas others are HHV-8-negative/idiopathic (iMCD). Treatment of iMCD is challenging, and outcomes can be poor. In this paper, we briefly report about symptoms of iMCD and about the International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease and International evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease.

Key words: Castleman disease, siltuximab.

Úvod

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci (multicentric Castleman disease) patří mezi velmi vzácné choroby. Epidemiologické údaje z ČR nemáme k dispozici. Incidence unicentrické formy Castlemanovy nemoci (UCD) v USA je 16–19 případů na 1 milion obyvatel. Incidence multicentrické formy Castlemanovy choroby je v USA 5 případů na 1 milion obyvatel (1). Pokud by tomu bylo podobně i v ČR, tak by u nás ročně mělo být diagnostikováno 160–190 případů unicentrické formy a 50 případů multicentrické formy této nemoci. Vývoj poznání a postupné definování jednotlivých forem

a jejich názvů jsme uvedli v článku Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci. Klinické projevy, diagnostika a léčba dle mezinárodních doporučení z roku 2020 (2), v němž jsou základní fakta o vývoji poznání celé skupiny nemocí, které patří pod zastřešující název „Castlemanova choroba“. V tomto článku se budeme věnovat příznakům multicentrické formy Castlemanovy choroby (multicentric Castleman disease – MCD), diagnostice a léčbě a uvedeme nejdůležitější fakta z posledních mezinárodních doporučení pro tuto chorobu. Pro často se vyskytující choroby máme k dispozici národní doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu, vypracované jednotlivými odbornými

mi společnostmi. Pro velmi vzácné choroby však národní doporučení nejsou připravována, a tak v praxi je nutno přihlížet k mezinárodním doporučením.

Etiologie nemoci a role viru Kaposiho sarkomu (HHV-8)

Multicentrická forma Castlemanovy nemoci je termín pro heterogenní skupinu patologických stavů, spojených s proliferací morfoloogicky benigních lymfocytů. Příčinou jsou výrazně zvýšené hladiny proinflatorních cytokinů, dominantně interleukinu-6 (IL-6), s jehož koncentrací koreluje agresivita nemoci. IL-6 je multifunkční cytokin, který indukuje plazmocytózu v kostní dřeni (3), hypergamaglobulinemii, zvýšenou tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), trombocytózu, tvorbu proteinů akutního zánětu v játrech (tedy i CRP), aktivaci makrofágů a T-buněk. IL-6 je zodpovědný i za autoimunitní projevy, které Castlemanovu nemoc občas provázejí.

Na rozdíl od plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci se v případě pacientů s POEMS syndromem (což je akronym pro Polyneuropathy, Organomegaly, Endokrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) předpokládá zvýšení VEGF (vascular endothelial growth factor) nezávislé na IL-6 (3).

Určitou roli v patofyziologii hraje také interleukin-1 (IL-1), neboť byli popsáni pacienti, kteří nereagovali na léčbu protilátkami proti IL-6, ale zareagovali na protilátky proti interleukinu-1 (3), a dále byli popsáni nemocní, kteří při podávání inhibitoru receptoru pro interleukin-1 (anakinra) dosáhli remise (3). IL-6 je tedy zřejmě hlavním vyvolávajícím faktorem, ale ne vždy a ne jediným!

Zatím je pouze známo, že humánní herpesvirus 8 (HHV-8) indukuje tvorbu virového homologu IL-6, a tím zvýšení všech prozánětlivých cytokinů. Nejasnou otázkou zůstává, co je příčinou zvýšených hladin prozánětlivých cytokinů u HHV-8 negativních osob.

Z pohledu vyvolávajícího činitele lze rozdělit multicentrickou formu Castlemanovy nemoci na nemoc způsobenou infekcí HHV-8 a na idiopatickou formu s neznámou vyvolávající příčinou (3). V roce 2021 se člení multicentrická forma této nemoci dle výsledků virologických vyšetření na:

- idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu bez pozitivivity HHV-8 a bez průkazu viru HIV,
- multicentrickou Castlemanovu chorobu s průkazem viru HHV-8 obvykle s pozitivitou HIV. Přítomnost viru HIV byla prokázána jen u menšiny pacientů (u 15 %), přítomnost viru HHV-8 byla prokázána jen u 17 % nemocných (4).

Ačkoliv je vyšetření HHV-8 součástí diagnostiky Castlemanovy choroby a je zakotveno i v indikaci pro siltuximab v dokumentech SÚKL, tak v současné době neexistují obecná doporučení pro výběr diagnostické metody, biologického materiálu ani standardizované laboratorní postupy. Monitorování HHV-8 infekce je možné pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) v periferní krvi, ale pro stanovení diagnózy HHV-8 asociované Castlemanovy choroby je třeba průkaz latentního nukleárního antigenu LANA-1 pomocí imunohistochemického barvení.

Příznaky idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci

Choroba má jako všechny nemoci individuální průběh, od chronicky probíhajících jen mírně agresivních až po značně agresivní formy. Pro označení mírné formy se používá termín „flu-like“. Pro značně agresivní případy, odpovídající cytokinové bouři, pak termín „sepsis-like“. Těchto agresivních průběhů je však méně než průběhů neagresivních. Velmi agresivní případy jsou spojeny s anasarkou s multiorgánovým selháním a vedou často ke smrti. Klinické příznaky lze edukačně rozdělit na příznaky pravidelně se vyskytující a příznaky vyskytující se nepravidelně. A tyto nepravidelně se vyskytující pak na příznaky imunitně mediované a příznaky nejasné patogeneze.

Pravidelně se vyskytující příznaky a laboratorní nálezy

Nadprodukce interleukinu-6 ve svém důsledku zvýší produkci hepcidinu, který blokuje jak vstřebávání železa z trávicího traktu, tak jeho uvolňování z depotních forem v makrofázích. Proto nemoc provází pravidelně anémie chronických chorob. Interleukin-6 dále snižuje tvorbu albuminu v játrech a způsobuje tak hypoalbuminemii. Zvýšená tvorba interleukinu-6 zvyšuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což stimuluje angioneogenezi a zvýšenou vaskulární permeabilitu. K pravidelně vyskytujícím se příznakům patří systémová zánětlivá reakce organismu, která se projeví:

- neinfekčními subfebriliemi či febriliemi,
 - úbytkem hmotnosti,
 - nočním pocením,
 - patologickou únavou.
- Tyto příznaky provázejí následujícími laboratorní nálezy:
- zvýšené hodnoty zánětlivých markerů: CRP, sedimentace erytrocytů, ferritin,
 - vzestup počtu trombocytů, které reagují také jako reaktant akutní fáze a vzestup koncentrace fibrinogenu,
 - anémie s rysy anémie chronických chorob,
 - klesající hodnoty albuminu,
 - zvýšená hodnota celkové bílkoviny,
 - hraniční zmnožení plazmocytů v kostní dřeni občas, které jsou polyklonální,
 - zvýšená koncentrace polyklonálních imunoglobulinů, hlavně imunoglobulinů třídy IgG.

Tyto příznaky jsou způsobeny dominantně interleukinem-6 (IL-6) a VEGF, byť tyto interleukiny nejsou běžně vyšetřitelné.

Nepravidelně se vyskytující příznaky imunitní etiologie

Multicentrická Castlemanova choroba je často asociována s různými autoimunitními poruchami, nejčastější jsou:

- autoimunní anémie či trombocytopenie, méně často je cytopenie způsobena hemofagocytózou,
- vaskulitidy, které mohou být příčinou cévní mozkové příhody,
- paraneoplastický pemphigus,
- Sjögrenův syndrom,
- myasthenia gravis,
- jiné formy autoimunitního poškození organismu.

Četné imunitně mediované projevy MCD jsou formou popisů případů dokumentovány i v české a slovenské odborné literatuře, které citujeme. Z popsaných imunitně mediováných případů je zřejmé, že v této oblasti může mít nemoc opravdu velmi různorodé příznaky (5, 6).

V zahraniční literatuře je několik analýz četnosti autoimunitních projevů. Poslední analýza z roku 2021 obsahuje soubor 40 pacientů, z nichž 9 (22,5 %) mělo prokázány autoimunitní projevy. Jednalo se o paraneoplastický pemphigus u 4 pacientů s UCD a u 1 pacienta s iMCD, dále o 1 případ Sjögrenova syndromu, 1 případ autoimunitní hemolytické anémie, 1 případ myasthenia gravis a 1 případ psoriasis. Autoimunitní poškození u některých nemocných předcházelo stanovení diagnózy Castlemanovy choroby (CD), někdy probíhalo v době stanovení diagnózy a někdy byla autoimunita diagnostikována po ukončení léčby CD. Pacienti s CD a autoimunitou měli častěji než pacienti s CD bez autoimunity kožní a/nebo mukózní komplikace a také plicní komplikace. Pacienti s CD a autoimunitou vykazovali deregulaci imunitní odpovědi s nižšími počty CD3+ T buněk a zvýšeným počtem NK buněk (7). Proto je u každé nové diagnózy CD nutno provést základní vyšetření na autoimunitní choroby a počítat i s jejich pozdějším výskytem při sledování.

Nepravidelně se vyskytující příznaky nejasné etiologie

Do této kategorie lze zařadit následující komplikace:

- poškození ledvin: endoteliozou v 60 %, AA-amyloidózou ve 20 %; mírné poškození funkce ledvin je popisováno relativně častěji, zatímco poškození funkce ledvin s retencí dusíkatých látek, vedoucí až k úplné anurii, je u Castlemanovy nemoci výjimečné (8, 9),
- souběh s POEMS syndromem, (periferní neuropatie, osteosklerotické změny skeletu); POEMS syndrom zmíníme podrobněji v dalším odstavci,
- nekardiální dušnost a retence tekutin – ascites, plicní výpotek, plicní abnormality typu infiltrátů, restriktivní plicní poruchy, intersticiální pneumonitidy či dokonce bronchiolitis obliterans neboli rysy TAFRO syndromu, který je zmíněn dále,

- kožní změny včetně hyperpigmentace, kožní raš, tvorba kožních hemangiomů,
- zcela výjimečně průjmy a hmotnostní úbytek,
- dysfunkce jater,
- osteosklerotické změny na skeletu.

Podrobně o těchto typech poškození se lze dočíst v odpovídajících popisech případů a přehledových článcích (9, 10, 11)

Příznaky odpovídající POEMS syndromu

POEMS syndrom je akronym pro polyneuropatii, organomegalii, endokrinopatii, monoklonální gamapatií a kožní změny (skin changes) (12, 13).

Tato jednotka může existovat samostatně, ale může se také prolínat s Castlemanovou chorobou. Při POEMS syndromu bývá přítomen edém papily, nevýrazná neuropatie a při zobrazení skeletu jsou zřetelné osteosklerotické změny. Protože příznaky POEMS syndromu a Castlemanovy choroby se mohou překrývat, může být problém, jak nemoc nazvat.

Dle autorů z Mayo Clinic by se termín POEMS syndrom měl používat pouze pro nemocné s periferní neuropatií a dalšími znaky POEMS syndromu, kteří mají prokázanou klonální expanzi plazmocytů v kostní dřeni. Pro nemocné s Castlemanovou chorobou, kteří sice mají některé známky POEMS syndromu, ale nemají ani neuropatii a ani klonální plazmocyty v kostní dřeni, doporučují používat termín „variantní forma Castlemanovy choroby se znaky POEMS syndromu“.

V souboru 113 pacientů s multicentrickou formou Castlemanovy choroby byly u 34 % zjištěny příznaky POEMS syndromu (9).

K projevům POEMS syndromu u MCD patří tvorba kožních hemangiomů, které lze považovat za jeden ze znaků (12–16). Výskyt jednotlivých symptomů dokumentuje tabulka 1.

Stanovení diagnózy dle mezinárodních kritérií Castlemanovy nemoci

K diagnóze se obvykle dojde v rámci vyšetřování febrilií či subfebrilií nejasného původu (fever of unknown origin – FUO).

Tab. 1. Klinické nálezy popsané v souboru 113 pacientů s Castlemanovou chorobou na Mayo Clinic (Dispenzieri a kol 2012 – (10))

	UCN N = 53	MCN s osteosklerot ložisky + POEMS N = 10	MCN bez POEMS N = 41	MCD + POEMS bez osteo- sklerózy N = 9
B-symptomy (subfebrilie, febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti 10 % za 6 měsíců)	11%	60 %	49 %	22 %
Dušnost	11 %	30 %	24 %	22 %
Neuropatie	6 %	100 %	20 %	100 %
Endokrinní abnormality	8 %	67 %	6 %	12 %
Kožní změny, svědění kůže	0	70 %	10 %	44 %
Výpotky v dutinách (vascular leak syndrome)	9 %	60 %	34 %	56 %
Edém papily	0 %	30 %	0 %	12 %
Osteosklerotické změny	2 %	100 %	0 %	0 %
Autoimunitní projevy (AIHA)	2 %	0 %	12 %	0 %

UCN = unicentrická Castlemanova nemoc, MCN = multicentrická Castlemanova nemoc

Doporučení pro diagnostiku FUO dnes obsahují v rámci širšího pátrání i provedení FDG-PET/T vyšetření. Toto vyšetření zobrazí nejen velikost lymfatických uzlin, ale stanoví také míru akumulace FDG v lymfatických uzlinách. A pro histologickou diagnostiku se doporučuje odběr právě uzlin s nejintenzivnější akumulací FDG. FDG-PET/CT může detekovat mimo lymfadenopatie také hepatomegalii a splenomegalii a osteosklerotická kostní ložiska či plicní infiltráty, které u této nemoci také mohou být (17–19). Pro stanovení diagnózy jsou přínosná vyšetření uvedená v tabulce 2. Může být prokázána i retence tekutin. K diferenciální diagnóze, zda je retence kardiálního či nekardiálního původu, může pomoci vyšetření mozkového natriuretického faktoru (NT-proBNP či BNP), který je zvýšený u kardiální etiologie a ECHO srdce.

Zásadní význam má histomorfologické stanovení diagnózy. Morfologové stále rozlišují jen dva základní typy a další dva typy jako odvozené varianty. V souboru asi 198 HIV negativních případů multicentrické formy Castlemanovy nemoci byly stanoveny tyto histologické typy:

- hyalinně-vaskulární typ 17–49 %,
- plazmocelulární typ 46–77 %,
- smíšený typ 4–20 %,
- vzácný plazmablastický typ, který se ale vyskytuje jedině při HHV-8 infekci. Zde je možná transformace v plazmablastické lymfomy.

V přehledu se morfologii věnuje Fajgenbaum a další (20, 21).

Biopická diagnostika Castlemanovy choroby je obtížná. Zejména u plazmocelulární varianty jsou morfologické znaky značně nespecifické. Existuje celá řada nádorových, autoimunitních a infekčních onemocnění, která mohou imitovat obraz Castlemanovy choroby. Na druhou stranu jsou málokdy všechny morfologické znaky plně vyjádřeny a odlišení od reaktivně změněné lymfatické uzliny může být problematické. Histopatologickou diagnostiku ztěžuje fakt, že není definován žádný diagnostický marker této nemoci, a proto je nutná diskuse mezi patologem a klinikem. Japonští autoři udávají ve svém souboru interval od prvních symptomů nemoci do stanovení diagnózy 27,5 měsíce, což jen dokresluje problémy při morfologickém stanovení diagnózy. Doporučený rozsah vyšetření dle mezinárodního doporučení uvádí tabulka 2.

V roce 2017 byla definována a publikována diagnostická kritéria této nemoci uvedená v tabulce 3 (20). Takže diagnózu stanovuje společně patolog a klinický lékař konfrontací morfologických, laboratorních a klinických nálezů s požadovanými kritérii.

V roce 2013 vyšel popis nové varianty Castlemanovy nemoci, kterou japonští autoři nazvali TAFRO syndrom. TAFRO syndrom je akronym pro trombocytopenii, ascites (anasarku), fibrotické změny v kostní dřeni s mikrocytární anémií, renální insuficienci, organomegalii a histologický nález Castlemanovy nemoci – obvykle smíšeného nebo hyalinně vaskulárního typu. TAFRO varianta Castlemanovy nemoci nebývá provázena polyklonálním zmnožením imunoglobulinů a v kostní dřeni nebývá proliferace polyklonálních plazmocytů, jak bývá u klasické plazmocelulární formy Castlemanovy nemoci, ale spíše megakaryocytární hyperplazie (22–24). Po prvních popisech TAFRO syndromu se věřilo, že tato choroba je vázaná jen na japonskou rasu. V roce 2015 se objevil první popis této nemoci u rozené obyvateľky Itálie (25) a následně i další zprávy o rozšíření v evropské populaci. V případě TAFRO syndromu je zřetelné výrazná vaskularizace lymfatických uzlin a bylo popsáno odlišné cytokinové spektrum se zvýšeným vaskulárním endoteliálním faktorem (VEGF), ale nižší elevací IL-6 a byla navržena stratifikace dle závažnosti a léčba (26). Kritéria TAFRO uvádí tabulka 4.

Průběh idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Idiopatická multicentrická forma Castlemanovy nemoci se typicky objevuje ve 4. a v 5. dekádě života, častěji u mužů než u žen. Z popisu případů je však zřetelné, že u většiny nemocných má choroba dlouholetý průběh, pacientům sice nebere rychle život, ale výrazně zhoršuje jeho kvalitu. Projevy případné vaskulitidy mohou trvale invalidizovat (cévní mozkové příhody) a komplikují další léčbu i ošetřování. Vzhledem k narušení imunity se zvyšuje u těchto nemocných výskyt dalších maligních chorob ve srovnání s průměrnou populací. V podstatě se popisují následně 4 formy klinických průběhů:

- opakované relapsy a remise (flu-like),
- stabilní perzistující choroba,

Tab. 2. Základní vyšetření při podezření na Castlemanovu chorobu dle „International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease“ (31)

Cíl vyšetření	Výčet jednotlivých vyšetření
Systémová zánětlivá odpověď	CRP, sedimentace erytrocytů (FW), krevní obraz, kreatinin urea, koagulace včetně fibrinogenu, imunoglobuliny typu IgG, IgA, IgM, imunofixace, volné lehké řetězce, albumin, ferritin. Při vyšší koncentraci celkového IgG provést analýzu subtypů a odlišení IgG4 related disease.
Histopatologie	Stanovení typu hyalinně vaskulárního, plazmocytárního, případně smíšeného, výjimečně plazmablastického typu.
Virologická vyšetření	HIV sérologie, vyšetření HHV-8 v periferní krvi polymerázovou řetězovou reakcí, případně průkaz HHV-8 v lymfatické uzlině jako Latency Associated Nuclear Antigen-1, LANA-1 barvení, PCR na EB virus
Cytokinový profil (jen pokud je dostupný)	IL-6, VEGF, sIL-2 receptor
Zobrazovací metody	CT krku, hrudníku, břicha a pánve, nebo FDG-PET/CT vyšetření
Vyšetření kostní dřene	Cílem je vyloučit myelom nebo MGUS a odhalit případnou retikulínovou fibrózu
Imunologické vyšetření	ANA, revmatoidní faktor
Orgánové funkce	ECHO, NT-proBNP, plicní funkce

Vyšetření by měla zahrnovat histopatologické vyšetření lymfatických uzlin k prokázání iMCD a vyloučení EBV HHV-8 infekci pomocí imunohistochemického průkazu EBER a LANA-1. Vyšetření periferní krve by mělo vyloučit HIV infekci, autoimunitní choroby a monoklonální gamapatie. Biochemické vyšetření by mělo podchytit vyšší vstupních zánětlivých markerů a zmapovat funkce jednotlivých orgánů. Vyšetření kostní dřene pomůže vyloučit monoklonální gamapatie a může prokázat megakaryocytární hyperplazii a retikulínovou fibrózu pozorovanou u TAFRO-iMCD.

- progredující fatální choroba (sepsis-like),
- transformace v maligní lymfom.

Mezinárodní kritéria pro léčbu rozdělují léčebné postupy při „flu-like“ průběhu a „sepsis-like“ průběhu a definují stavy „sepsis-like“ (Tab. 5). Mezi oběma formami existuje kontinuální vývoj. A tak se inovace léčebných doporučení možná bude v dalších letech odvíjet od prognostického indexu, který byl publikován v roce 2020 a je uveden v tabulce 6 (27, 28). Pro účely klinických studií jsou definovány i léčebné odpovědi (20).

Přehled léků používaných pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou široce účinkující imunosupresivní léky, které tlumí jak akutní, tak i chronickou zánětlivou reakci. Snižují tvorbu proinflammatorních cytokinů a chemokinů a klíčových enzymů zánětlivé reakce, tedy IL-2, IL-6, TNF alfa. Pro odstranění příznaků nemoci je však třeba vysokých dávek glukokortikoidů, přičemž tyto vysoké dávky nelze podávat dlouhodobě. Příznaky nemoci se rychle obnovují po ukončení

Tab. 3. Diagnostická kritéria idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci (International, evidence based consensus diagnostic criteria for HHV-8 negative / idiopathic multicentric Castleman disease, Feigenbaum 2017) (20)

Hlavní kritéria – musí být splněna obě
1) Histopatologické změny lymfatické uzliny konzistentní se spektrem možných morfologických obrazů idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci, podrobně viz kritéria (20)
2) Zvětšené lymfatické uzliny, průměr nejméně 1 cm v kratší ose uzliny, nejméně ve dvou uzlinových oblastech
Malá kritéria – musí být splněna nejméně 2 z 11, z toho nejméně 1 laboratorní kritérium
Laboratorní kritéria
1) Zvýšené CRP: CRP větší než 10 mg/l nebo sedimentace erytrocytů vyšší než 15 mm/hod.
2) Anémie: hemoglobin nižší než 125 g/l u mužů a nižší než 115 g/l u žen
3) Trombocytopenie: počet nižší než $150 \times 10^9/l$ nebo trombocytóza: počet vyšší než $400 \times 10^9/l$
4) Hypoalbuminemie: albumin nižší než 35 g/l
5) Renální insuficience: glomerulární filtrace nižší než 60 ml/min, nebo proteinurie: odpad bílkoviny za 24 hodin vyšší než 150 mg/24 hod, nebo vyšší než 100 mg/l
6) Polyklonální hypergamaglobulinemie: imunoglobulin G vyšší než 17 g/l
Klinická kritéria
7) B-symptomy neboli projevy zánětlivé reakce organismu – noční pocení, horečka vyšší než 38 st. C, úbytek hmotnosti, fatigue = patologická únava
8) Zvětšená játra či slezina
9) Retence tekutin – edém, anasarka, ascites, pleurální výpotek
10) Eruptivní hemangiomy či lividní či fialové papuly
11) Lymfocytární intersticiální pneumonitida
Vylučovací kritéria – 1) infekční příčiny
1) HHV-8 infekce – může být dokumentováno PCR vyšetřením krve
2) EBV lymfoproliferativní onemocnění ve formě infekční mononukleózy nebo chronické aktivní EB virové proliferace
3) Zánět a lymfadenopatie způsobená jinou infekcí (akutní CMV, toxoplazmóza, HIV, tuberkulóza)
Vylučovací kritéria – 2) autoimunitní / autoinflatorní choroby vyžaduje se splnění všech kritérií těchto chorob, samotný průkaz protilátky není vylučovacím kritériem
1) Systémový lupus erythematoses
2) Revmatoidní artritida
3) Stillova nemoc dospělých
4) Juvenilní idiopatická artritida
5) Autoimunní lymfoproliferativní syndrom
Vylučovací kritéria – 3) maligní lymfoproliferativní choroby
1) Lymfomy
2) Mnohočetný myelom
3) Primární uzlinový plazmocytom
4) Sarkom z folikulárních dendritických buněk
5) POEMS syndrom
Další hodnoty, které podporují diagnózu, ale nejsou podmínkou pro její stanovení
Vysoká hodnota IL-6 a sIL-2R, VEGF, IgA, IgE, LDH a beta2 mikroglobulin
V případě TEFRO syndromu retikulinová fibróza v kostní dřeni
S idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou mohou být asociovány tyto nemoci: paraneoplastický pemphigus, bronchiolitis obliterans, organizující se pneumonie, autoimunitní cytopenie, polyneuropatie, glomerulární nefropatie, inflamatorní myofibroblastový tumor
V případě překrývání diagnózy IgG4 related disease a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby se doporučuje uzavírat jako idiopatickou multicentrickou Castlemanovu chorobu, a to i v případě vysoké koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG4 (4).

kortikoterapie či při snížení jejich dávky. Proto jsou dnes používány jako součást kombinační léčby (29–31).

Klasická chemoterapie

V letech před příchodem biologických léků do klinické praxe (anti-CD20 protilátky a thalidomidu a lenalidomidu a siltuximabu) byly testovány klasické chemoterapeutické kombinace používané pro léčbu maligních lymfomů, tedy kombinace CHOP (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, adriamycin a dexametazon), případně režimy s etoposidem, monoterapie etoposidem podaným denně či intermitentně, aplikace kladribinu, chlorambucil v monoterapii a podobné režimy v té době považované za moderní léčbu maligních lymfomů (29–31).

V době, kdy byly tyto klasické režimy používány bez přidání nových léků, byla diagnostika této nemoci méně přesná než dnes a byly publikovány jen zkušenosti v malých skupinách pacientů. V roce 1998 Herrada popsal 27 % dlouhodobých remisí po klasické chemoterapii (32). Chronowsky (2001) popsal progression free interval 23–119 měsíců u 4 z 9 pacientů léčených klasickou chemoterapií (33).

Zhu (2013) popsal 10 pacientů léčených kombinací CHOP anebo COP. U jednoho pacienta bylo dosaženo kompletní remise, u 6 parciální remise, při mediánu sledování 34 měsíce zůstávali všichni pacienti naživu (34).

Liu v retrospektivním přehledu z roku 2016 uvádí, že cytostatická terapie navodila kompletní remisí u 19 ze 43 pacientů s mediánem intervalu do selhání léčby (time to treatment failure) 6 měsíců (35, 36).

Léčba založená na kombinaci cytostatik v některých případech vedla k vymizení symptomů nemoci – tedy k léčebné odpovědi u 36 % pacientů (11, 30).

Mezinárodní doporučení pro léčbu Castlemanovy nemoci z roku 2018 uvádí, že kombinované chemoterapeutické režimy je vhodné ponechat pro ty pacienty, jejichž nemoc progreduje při použití nových účinných léků, jako je rituximab, siltuximab či tocilizumab, případně IMiDs (29–31).

Tento názor je založen na mínění odborníků, kteří se touto léčbou zabývají, protože pro nízkou incidenci této nemoci nebyly prováděny srovnávací klinické studie vyjma klinické studie se siltuximabem, zmíněné níže.

Anti-CD20 protilátka (rituximab)

Rituximab je monoklonální protilátka proti povrchovému antigenu CD20, který je lokalizovaný na fyziologických i transformovaných B-lymfocytech. Po navázání dochází k destrukci těchto lymfocytů. A protože polyklonální B-lymfocyty tvoří převážnou část uzlin postižených Castlemanovou chorobou, je racionální použít cílené destrukce těchto buněk pomocí anti-CD20 protilátky. Rituximab je u této choroby účinný i v monoterapii, jak vyplývá z četných citovaných popisů případů, ale je možné také účinek rituximabu potencionovat kombinací s dalšími léky, které se používají při léčbě maligních lymfomů, tedy s glukokortikoidy a dále s alkylačními či antracyklinovými cytostatiky. Rituximab má potenciál navodit léta trvající kompletní remisí a podstatné je, že účinnost této léčby byla potvrzena velkým počtem publikací, dominantně sice u HHV-8 pozitivních případů, ale také u HHV-8 negativních nemocných. Takže na rituximab v této indikaci lze nahlížet jako na velmi účinnou léčbu (35–38).

Gerald (2007) popsal 92 % léčebných odpovědí při kombinaci rituximabu s etoposidem, přičemž léčebné odpovědi měly dlouhodobý charakter, 5leté OS bylo 92 % a PFS 82 % (39).

Léčba rituximabem snižuje dle některých pozorování riziko pozdější transformace v maligní lymfom (40). Před podáním rituximabu se doporučuje vyšetřit virové hepatitidy, protože léčba rituximabem může vést k reaktivaci těchto infekcí.

Rituximab je také účinný v léčbě HHV-8 pozitivní formy nemoci, protože eradikuje lymfocyty, v nichž HHV-8 virus žije, a tím snižuje tvorbu IL-6 (29–31).

Na našem pracovišti podáváme pacientům s Castlemanovou chorobou rituximab v kombinaci s cyklofosfamidem a dexameta-

Tab. 4. Navržená kritéria pro TAFRO syndrom při idiopatické Castlemanově nemoci (26)

A: Tři velká hlavní kritéria
1. Anasarka, pleurální výpotek, ascites a generalizované otoky
2. Trombocytopenie $\leq 100\ 000$
3. Systémové zánětlivé projevy definovány jako teplota nad 37,5 st. C anebo hodnota CRP ≥ 20 mg/l
B: Čtyři malá kritéria
1. Histologie uzliny kompatibilní s dg. idiopatická Castlemanova choroba + negativní vyšetření LANA-1 pro vyloučení HHV-8 infekce
2. Retikulinová myelofibróza kostní dřene a/nebo zvýšený počet megakaryocytů v kostní dřeni
3. Mírná organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie, lymfadenopatie)
4. Progresivní renální insuficience
C: Další znaky
■ Absence polyklonálního zmnožení imunoglobulinů
■ Vysoká hodnota ALP při nezvýšených transaminázách, LD zvýšené výjimečně, hepatosplenomegalie jen malá, detekovatelná pomocí CD, masivní hepatosplenomegalie svědčí pro jiné nemoci
D: Nemoci, které je třeba vyloučit
■ Maligní lymfomy a další nádorové nemoci
■ Autoimunitní choroby a infekční nemoci
■ POEMS syndrom, IgG4 related disease
■ Cirhóza jater
■ Trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS)
Stanovení diagnózy vyžaduje splnění všech 3 velkých kritérií a splnění dvou ze čtyř malých kritérií a splnění vylučovacích kritérií jako u idiopatické Castlemanovy nemoci.

zonem. Používáme tedy stejný režim, jaký podáváme pacientům s Waldenströmovou makroglobulinémií.

Jen v jednom případě jsme použili rituximab pouze v kombinaci s dexametazonem. Šlo o mladou ženu toužící mít vlastní děti, a tak jsme s pacientkou prodiskutovali vliv všech dostupných léků na zárodečné buňky a dohodli se na léčbě rituximabem a kortikoidy. Efekt této léčby přetrvával však pouze 3 roky, nyní nemoc u pacientky pomalu dle laboratorních parametrů i FDG-PET/CT progreduje, ale zatím asymptomaticky, a tak další léčbu odkládáme. U pacientů, kteří měli kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu, jsou remise delší, ale obdobné je to například u pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, kteří jsou léčeni rituximabem a dexametazonem anebo rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem (anebo bendamustinem). Přidání cytostatika k rituximabu a dexametazonu prodlužuje také u Waldenströmovy makroglobulinémie trvání remise.

V literatuře je pouze jedna publikace, která se snaží srovnávat siltuximab a rituximab. Pro srovnání nepoužívá klasický ukazatel OS, ale používá progression free survival – PFS. Liu ve svém přehledu porovnal výsledky léčby rituximabem a siltuximabem a dle výsledků v tomto článku je léčba siltuximabem spojena s delším PFS než při aplikaci rituximabu (36).

IMiDs – imunomodulační léky

Thalidomid byl jako první zařazen do skupiny IMiDs – immunomodulatory drugs. V lidském organismu má velmi pestré účinky. Mimo jiné potlačuje tvorbu některých cytokinů, mezi nimi IL-1, IL-6, IL-12 a VEGF. Stimuluje naopak T buňky cestou cereblonové inhibice.

A právě tato jeho vlastnost, potlačování tvorby prozánětlivých cytokinů, jej činí účinným při léčbě Castlemanovy nemoci, jak dokládají četné popisy případů (41–47). Podání imidů vede k poklesu tvorby IL-6, a to má za následek pokles hodnoty CRP.

V literatuře lze najít několik prací, které popisují synergický účinek podání rituximabu a thalidomidu. Thalidomid, imunomodulační, anti-inflamatorní a anti-angiogenní lék, má silnou aktivitu proti této nemoci i v monoterapii. Proto je doporučována kombinovaná léčba rituximabem a thalidomidem (41–47). Ale z vlastních klinických zkušeností víme, že tolerance thalidomidu není ideální, způsobuje neuropatii, dělá útlum a patologickou únavu, takže léčbu delší než 6 měsíců pacienti obtížně

Tab. 5. Kritéria závažné formy Castlemanovy nemoci dle „International, evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease“ (31)

Kritéria závažné formy Castlemanovy nemoci
1. ECOG \geq 2
2. Renální insuficience s glomerulární filtrací menší než 30 ml/min a hodnotou kreatininu vyšší než 3,0 mg/dl = 265,2 μ mol/l (1 mg/dl = 88,4 μ mol/l)
3. Anasarka a/nebo ascites a/nebo pleurální či perikardiální výpotek, projevy hypercytokinémie – snížený albumin pod dolní fyziologickou hranici
4. Hemoglobin \leq 80 g/l
5. Plicní postižení, intersticiální pneumonie, dušnost

Pro hodnocení jako závažná forma idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci musí být splněna 2 z 5 uvedených kritérií. V případě, že tato podmínka není naplněna, pacienti spadají do kategorie nezávažné formy.

tolerují i při dávce jen 100 mg denně. V případě Castlemanovy nemoci jsme používali stejné schéma jako u mnohočetného myelomu, kombinaci thalidomidu, cyklofosfamidu a dexametazonu.

Lenalidomid má podstatně lepší toleranci než thalidomid. V jednom případě jsme jej s úspěchem použili, pacient byl rok léčen lenalidomidem s následující 6 let trvající remisí a nyní znovu nemoc recidivovala a vyžaduje další léčbu (48, 49). Naše pozitivní zkušenost s léčbou iMCD lenalidomidem byla později potvrzena i dalšími publikovanými zkušenostmi na zahraničních pracovištích (50, 51).

Pokud by bylo možné použít kterýkoliv lék ze skupiny IMiDs, tak jistě lépe tolerován než thalidomid bude lenalidomid a nejlepší toleranci z těchto léků má pomalidomid, jak vidíme u pacientů s mnohočetným myelomem. K datu léto 2021 nebylo použito pomalidomidu u MCD popsáno.

Bortezomib

Bortezomib je selektivní inhibitor proteazomu, preferenčně působící na plazmatické buňky, v nichž mimo jiné snižuje tvorbu IL-6 a také inhibuje NF κ B. Úspěchy bortezomibu u mnohočetného myelomu vedly k testování bortezomibu u plazmocelulární varianty Castlemanovy nemoci. A dle tří publikací, které popisují tuto léčbu, bylo podání bortezomibu spojeno s dosažením kompletní remise. Bortezomib je tedy po rituximabu dalším novým účinným lékem pro tyto nemocné (52–57). Na našem pracovišti jsme tuto léčbu použili jednou pro recidivu nemoci ve stejném režimu, jaký podáváme pacientům s mnohočetným myelomem, tedy bortezomib, cyklofosfamid a v tomto případě prednison místo dexametazonu. A otázkou je, zda by byl účinný i carfilzomib, lék ze skupiny proteazomových inhibitorů, podobně jako bortezomib.

Protilátka proti interleukinu-6 a jeho receptoru

V literatuře lze nalézt popisy případů s multicentrickou formou Castlemanovy nemoci úspěšně léčených protilátkou proti receptoru interleukinu-6, zvanou tocilizumab. Tato látka je používána hlavně v Asii a Japonsku, jak plyne z citované literatury (58, 59).

Tocilizumab je humanizovaný antagonist receptoru interleukinu-6, je schopen zablokovat transmembránovou signalizaci, kterou by se normálně aktivoval interleukin-6. Tocilizumab snižuje zánětlivou reakci mediovanou signální kaskádou navázanou na receptor interleukinu-6. Tocilizumab je registrován pro léčbu idiopatické multicentrické

Tab. 6. Mezinárodní prognostický index (IPI iMCD) vypracovaný analýzou souboru 148 pacientů a verifikovaný na souboru 197 pacientů (27, 28)

Riziková kategorie	Skóre	Počet pacientů	Průměrné celkové přežití (měsíce)	Celkové pětileté přežití
Nízké	0–1	56	135,27	97,37 %
Střední	2–3	81	107,59	72,18 %
Vysoké	4–5	11	50,15	20,00 %

Každý splněný prognostický faktor představuje 1 bod. Věk > 40 let, plazmocelulární varianta, hepato a/nebo splenomegalie, hemoglobin <80 g/l, pleurální výpotek.

Castlemanovy nemoci v Japonsku, v jiných zemích je registrován pro léčbu revmatoidní artritidy.

Po léčbě tocilizumabem byla také popsána regrese orgánového poškození při Castlemanově nemoci, ústup kardiomyopatie anebo zlepšení funkce ledvin (58, 59).

V Evropské unii je od května roku 2014 registrována pro léčbu multicentrické formy Castlemanovy choroby protilátka proti interleukinu-6 zvaná siltuximab (SYLVANT).

Siltuximab je chimérická IgG1 protilátka, která tvoří komplexy s interleukinem-6, takže brání jeho vazbě na solubilní a membránové receptory. Siltuximab má registraci pro léčbu idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci v USA a v Evropě. Podmínkou pro jeho podání je diagnóza idiopatické formy Castlemanovy nemoci, tedy nepřítomnost infekce HHV-8 a nepřítomnosti infekce HIV. Siltuximab tvoří stabilní komplexy s bioaktivními formami interleukinu-6 a brání jeho vazbě na rozpustné i membránové vazebné receptory. Siltuximab se podává v doporučené dávce 11 mg/kg formou intravenózní infuze 1x za tři týdny až do případného selhání léčby (anebo nepřijatelné toxicity). Ošetřující lékař si musí být vědom, že přípravek siltuximab může maskovat známky akutního zánětu, včetně potlačení horečky a reaktantů akutní fáze, a naopak může vést ke zvýšení hodnoty triglyceridů a cholesterolu v séru. Proto se požaduje, aby pacienti vždy před podáním siltuximabu měli počet neutrofilů vyšší než $1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů vyšší než $50 \times 10^9/l$, a při závažné infekci by se léčba siltuximabem měla vždy přerušit.

V první studii fáze I bylo léčeno 67 pacientů, z nich 29 bylo léčeno déle než 1 rok. Z 37 hodnocených mělo 32 (86 %) pacientů zlepšen alespoň jeden ze sledovaných parametrů. Celkem 12 z 36 hodnocených mělo léčebnou odpověď dokumentovanou na zobrazovacích vyšetřeních. Kompletní remise (CR) byla zaznamenána v 1 případě, parciální remise (PR) v 11 případech. Tato studie byla zaměřena na toleranci a bylo použito různé dávkování, takže počty léčebných odpovědí z této studie nejsou relevantní pro vytvoření představy o účinnosti léku. Závěry této studie fáze I lze interpretovat, že lék byl pro část pacientů účinnou léčbou a že je celkem dobře tolerován (60).

V následující fázi II klinického zkoušení bylo 79 pacientů randomizováno v poměru 2 : 1 do skupiny (53 pacientů) dostávající 11 mg/kg siltuximabu 1x za tři týdny, nebo do skupiny dostávající placebo (26 pacientů). Celkem 18 z 53 (34 %) pacientů dosáhlo trvalé léčebné odpovědi (1x CR a 17x PR), zatímco ve skupině s placebem nedošlo k žádné léčebné odpovědi, které by odpovídala CR nebo PR. Parciální remise (PR) byla definována nejen vymizením symptomů, ale také zmenšením lymfadenopatie nejméně o 50 %. U dalších 30 pacientů (57 %) byl pozorován ústup symptomů beze změny velikosti lymfadenopatie či hepatosplenomegalie při hodnocení nemoci pomocí zobrazovacích vyšetření (61).

Do prodloužené léčby pak bylo zařazeno 19 pacientů, kteří dostávali siltuximab dlouhodobě až 7 let. Tato studie prokázala, že pokud dojde k léčebnému efektu po siltuximabu, tak tento léčebný efekt dlouhodobě přetrvává při aplikaci siltuximabu. Intervaly mezi jednotlivými aplikacemi byly v této studii při dobrém efektu prodloužovány někdy až na 6 týdnů. Nežádoucí účinky byly hodnoceny jako tolerovatelné (62). Nejčastější nežádoucí účinky byly pruritus (42 %), infekce horního dýchacího traktu (36 %), fatigue (34 %), makulopapulární raš (34 %) a periferní edémy (32 %) (62).

Randomizované srovnání léčby siltuximabu ve srovnání s placebem prokázalo u 53 hodnotitelných pacientů léčených siltuximabem celkem jen 34 % léčebných odpovědí definovaných jako CR či PR, i když ke zlepšení stavu došlo u většího počtu léčených (61). Siltuximab jako jediný z výše vyjmenovaných léků má registraci pro léčbu Castlemanovy nemoci, ale léčebnou odpověď, definovanou jako CR a PR, přinesl pouze třetině nemocných, i když ústup symptomů byl pozorován u více pacientů. Srovnání účinnosti siltuximabu a rituximabu v rámci klinické studie nebylo provedeno k dispozici je pouze srovnání publikovaných dat, které v roce 2016 zveřejnil Liu a uvedl, že PFS bylo při léčbě siltuximabem delší než při léčbě rituximabem (36). Se siltuximabem zatím vlastní zkušenosti nemáme.

Další klinické studie prokázaly, že siltuximab u dříve léčených pacientů jinými léky anebo u nově léčených dosahuje shodný počet odpovědí (63).

Menší studie probíhaly i v Evropě, k dispozici je hodnocení italské (9 pacientů) a polské studie (11 pacientů) léčebná odpověď byla dosažena u 33 % pacientů, tedy podobně jako v registrační studii (64, 65).

Správný lék správnému pacientovi je heslo posledních let, a tak je pochopitelné, že na registrační studie navazují další, které se snaží vytipovat prediktivní markery léčebné odpovědi po podání siltuximabu. Zatím to vypadá, že výrazná systémová zánětlivá reakce se svými markery (vysoké hodnoty CRP a fibrinogenu, snížená koncentrace hemoglobinu) budou signalizovat vysokou pravděpodobnost léčebné odpovědi na siltuximab.

Léčebná odpověď se dostavila častěji u pacientů s iMDC při zvýšení laboratorních markerů korelujících se systémovou zánětlivou reakcí (pokles hemoglobinu, vzestup hodnoty fibrinogenu, CRP a imunoglobulinů) než u pacientů bez laboratorních známek systémové zánětlivé reakce. Byly dosaženy následující výsledky:

- 15 z 18 (83 %) mělo léčebnou odpověď a mělo pravděpodobnost léčebné odpovědi > 50 %
- 19 z 22 (86 %) nemělo léčebnou odpověď a mělo pravděpodobnost léčebné odpovědi < 50 %.

V této studii se podařilo dosáhnout 86% pravděpodobnost rozlišení pacientů reagujících a nereagujících na siltuximab (66, 67). Tato první pozorování zřejmě brzy bude časem následovat přesnější definování podmínek, kdy siltuximab bude dosahovat podstatně vyššího počtu léčebných odpovědí, než bylo v registračních studiích fáze I a II.

Při léčbě siltuximabem proběhla i další sledování, která mimo jiné prokázala zlepšení depresivní nálady a ústup anhedonie (neschopnosti se radovat) vlivem léčby siltuximabem (68).

Anakinra

Anakinra je monoklonální protilátka proti receptoru pro interleukin-1 (IL-1 receptor antagonist). Její biologický poločas je ale jen 4–6 hodin. Anakinra je schválena agenturou FDA pro léčbu revmatoidní artritidy, ale v průběhu posledních let se prokázal účinek tohoto léku u četných dalších chorob včetně Stillovy nemoci, juvenilní artritidy a také u četných autoinflamatorních chorob s manifestací v dětství, a také u syndromu Schnitzlerové. Podává se obvykle denně v dávce 100 mg 1x denně. Její léčebné použití u Castlemanovy nemoci je

založeno na faktu, že interleukin-1 stimuluje tvorbu interleukinu-6, který stimuluje projevy Castlemanovy nemoci. Siltuximab tlumí chorobu blokadou účinku interleukinu-6. Anakinra tlumí chorobu blokadou aktivity interleukinu-1, takže jednu úroveň níže než siltuximab. V odborné literatuře není zatím žádná randomizovaná klinická studie analyzující účinek anakinry u Castlemanovy nemoci. K dispozici jsou tři publikace popisující zásadní zlepšení po podání anakinry u pacientů s Castlemanovou chorobou, často již značně předléčených. První popis léčby Castlemanovy nemoci anakinrou je z roku 2008. U tohoto pacienta předcházela léčba chemoterapií a rituximabem, která však nedosáhla léčebné odpovědi. Až podání anakinry vedlo k vymizení příznaků nemoci (69).

V dalším případě byla anakinra s úspěchem použita u ještě více předléčeného pacienta, u něhož předcházela léčba kladribinem, rituximabem, steroidy, etanerceptem (protilátka proti TNF) a protilátkou proti interleukinu-6, přičemž nemoc byla na vše uvedené refrakterní. Takže klasické léčebné možnosti byly u této ženy, léčené v MD Anderson Cancer, vyčerpány. Proto byla použita anakinra (100 mg denně), do týdne příznaky vymizely a na kontrolních FDG-PET/CT zobrazeních vymizela lymfadenopatie a vymizela zvýšená akumulace FDG v kostní dřeni (70).

Anakinru použili také francouzští autoři u případu Castlemanovy nemoci s anasarkou a trombotickou trombocytopenickou purpurou, odpovídající TAFRO syndromu (71).

Anakinra tedy představuje léčebnou alternativu, ověřenou více autory, která může pomoci, když selžou jiné léčebné postupy, ale zase není účinná u všech případů (72–75). Výhodou anakinry je excelentní tolerance nemocnými. Anakinru používáme pro léčbu syndromu Schnitzlerové a Stillovy nemoci, pro léčbu Castlemanovy nemoci jsme ji zatím nepoužili.

Cyklosporin, sirolimus a takrolimus

Kalcineurinové inhibitory cyklosporin a sirolimus působí na T-buňky. A protože u Castlemanovy nemoci dochází k jejich aktivaci, byly tyto léky také testovány v léčbě Castlemanovy nemoci. Klinické zkušenosti v indikaci Castlemanovy nemoci jsou zatím omezené, cyklosporin navodil remisi u pacientů s TAFRO syndromem (76, 77). V současnosti s těmito léky probíhají další studie (78, 79). S těmito léky zatím nemáme vlastní zkušenosti. Jsou však velmi doporučovány pro léčbu případu s rysy TAFRO syndromu.

Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk

V literární databázi PubMed-Medline jsou k dispozici jen tři zprávy o použití vysokodávkované chemoterapie s transplantací autologních krvetvorných buněk, 2x melfalanu v dávce 200 mg/m² (80, 81) a 1x kombinace etoposid thiotepa, cytarabin cyklofosfamid a melfalanu s podporou autologní transplantace krvetvorných buněk (82). Všichni autoři popisují dosažení kompletní remise. Pouze jedna zpráva popisuje provedení alogenní transplantace (83). Takže i vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací je alternativou, kterou možno zvážit při neúspěchu klasické léčby.

Doporučení pro léčbu dle mezinárodního doporučení pro léčbu idiopatické multicentrické Castlemanovy nemoci 2018

Léčba méně závažné formy (flu-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci dle mezinárodního doporučení

Vzhledem k tomu, že jediná léčba testovaná v rámci klinické studie byl siltuximab, případně příbuzný tocilizumab, tak v obou případech sepsis-like i flu-like průběhu citované mezinárodní doporučení (29–31) začíná léčbu siltuximabem či tocilizumabem, při neúčinnosti této léčby pak doporučuje rituximab (375 mg/m² 4–8 dávek) v kombinaci s glukokortikoidy a případně s dalšími imunomodulačními (thalidomid, lenalidomid) a imunosupresivními léky (cyklosporin A, sirolimus, takrolimus), dále bortezomib, IL-1β receptor antagonist – anakinra, retinoidy a případně interferon-α (31), jak uvádí schéma 1 a tabulka 7. Cyklosporin A byl používán hlavně pro iMCD-TAFRO částečně s cílem zlepšit trombocytopenii. Anakinra, blokující e IL-1β receptor a zřejmě i NF-κB signalizaci, byla s úspěchem podávána pacientům refrakterním na siltuximab.

Léčba závažné formy (sepsis-like) idiopatické multicentrické formy Castlemanovy nemoci

Přibližně 10–20 % pacientů s idiopatickou Castlemanovou nemocí splňuje kritéria závažné formy nemoci s orgánovou dysfunkcí, špatným celkovým stavem a potřebuje velmi intenzivní léčbu. Pro tuto podskupinu pacientů se doporučuje zahájit léčbu vysokými dávkami glukokortikoidů (metylprednisolon 500 mg denně) spolu se siltuximabem. V tomto případě se doporučuje podávání siltuximabu 1x týdně po dobu jednoho měsíce.

U pacientů, kteří na tuto léčbu reagují, se má po měsíci přejít na aplikaci v třítydenních intervalech a postupně snižovat glukokortikoidy.

V případě, že v prvním týdnu nedojde ke zlepšení, doporučuje se použít polychemoterapeutické režimy používané pro B-lymfomy, tedy režimy obsahující antiCD20 protilátku rituximab, nebo režimy obsahující etoposid a cyklofosfamid, které se používají pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy, tedy režimy které mohou potlačit cytokinovou bouři (29–31). Citované doporučení uvádí následující polychemoterapeutické režimy: R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), CVAD (cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexametazon), nebo CVP (cyklofosfamid, vinkristin, prednison), léčebné režimy používané pro myelom nebo etoposid/cyklofosfamid obsahující režimy ve stejném složení, v jakém je používán pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy. Chemoterapeutické kombinace jsou vhodné pro pacienty s velmi závažným průběhem nemoci a mohou dosáhnout 78 % léčených odpovědí, ale s odpovídající toxicitou. Pokud ani tyto polychemoterapeutické režimy nepřinesou očekávanou léčebnou odpověď, tak již další léčebné kroky nejsou přesně definovány. Je možné po utlumení prvotní cytokinové bouře opět použít anti-IL-6 léčbu s nadějí, že nyní po utlumení choroby již bude přínosem, nebo

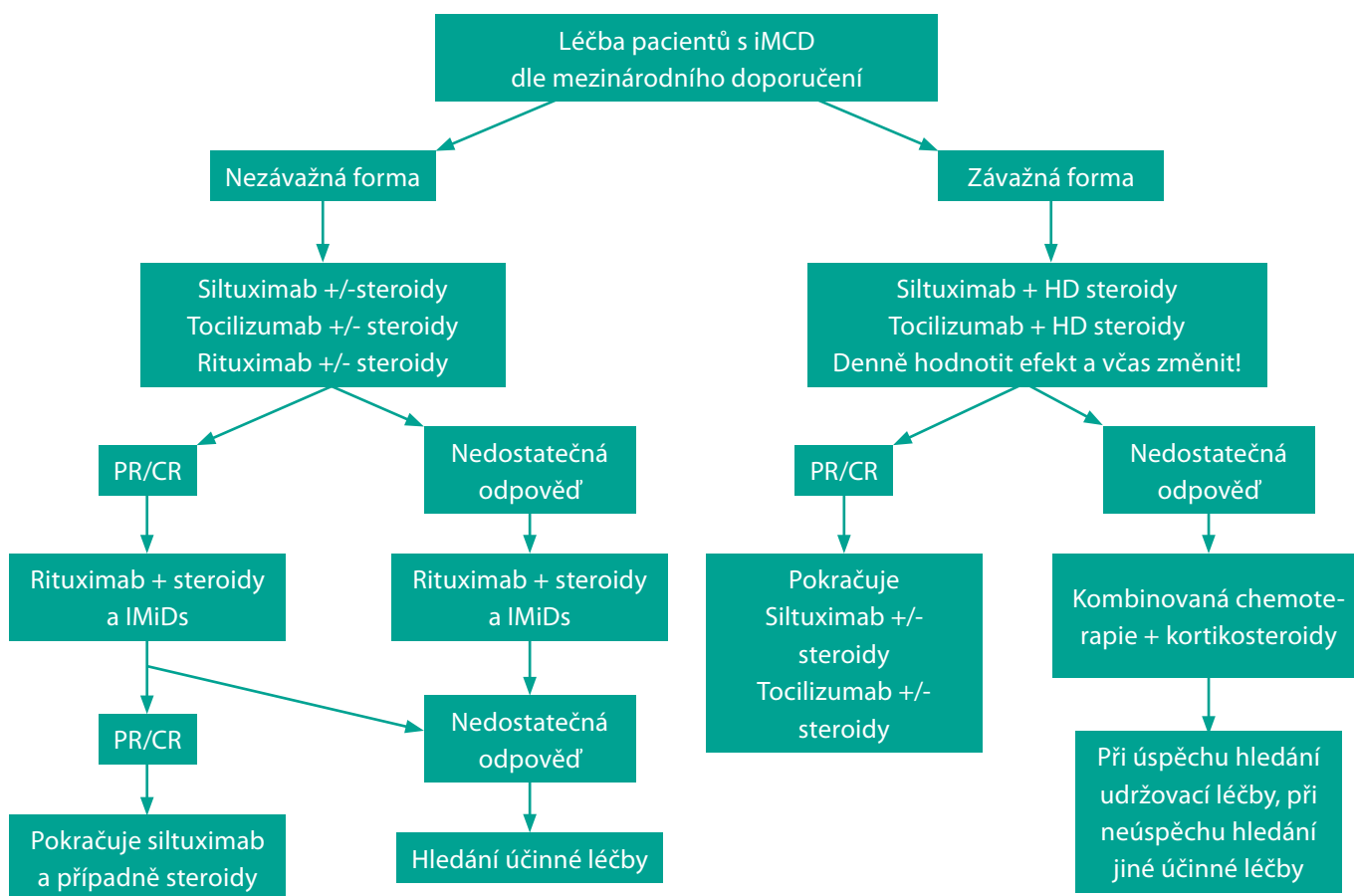
kterýkoliv z léků s popsanou účinností u této nemoci, pokud tuto léčbu pacient toleruje (IMiDs, imunosupresiva typu cyklosporinu A, sirolimu, nebo léky používané pro léčbu mnohočetného myelomu VTD (bortezomib, thalidomid, dexametazon)).

Autologní a alogenní transplantace byla použita pouze v ojedinělých případech a představuje poslední možnost.

Závažné průběhy iMCD se často prezentují jako TAFRO subtyp. Dle analýzy 49 případů iMCD-TAFRO jsou účinné kortikosteroidy, anti-IL-6 protilátky, cytotoxická léčba a cyklosporin A. U pacientů s TAFRO syndromem je cyklosporin A považován za lék volby, může zmenšit ascites a trombocytopenii. Japonští autoři doporučují pro nemocné

s TAFRO syndromem kombinaci vysokých dávek steroidů, tocilizumab a cyklosporin A. Analýza ukázala, že u těchto pacientů je často upregulována dráha mTOR. V souboru 69 pacientů po neúspěchu kortikosteroidů testovali tři způsoby léčby druhé linie, 21 pacientů dostalo tocilizumab, 14 cyklosporin a 8 rituximab ke kortikoidům. Léčbu hodnotili dle intervalu do další léčby či smrti (time to next treatment or death – TTNT). Medián TTNT ve skupině s tocilizumabem byl 2,8 měsíce, s cyklosporinem 9,2 měsíce a v skupině s rituximabem nebylo mediánu v době publikace dosaženo. Tato zkušenost zveřejněná v roce 2021 podtrhuje roli cyklosporinu a rituximabu u agresivní formy nemoci zvané TAFRO syndrom (84).

Schéma 1. Léčba dle mezinárodního doporučení pro léčbu Castlemanovy nemoci (31) (HD high dose, vysoké dávky)



Tab. 7. Doporučené léčebné postupy dle International evidence based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease 2018 (31)

Klinicky méně závažná forma (flu-like)	Klinicky závažná forma (sepsis-like)
Léčba první linie Siltuximab (tocilizumab) + glukokortikoidy, v případě dosažení léčebné odpovědi vysazení glukokortikoidů co nejdříve a pokračování siltuximabu v prodloužených intervalech	Léčba první linie Siltuximab (tocilizumab) první měsíc v akcelerovaném dávkování 1x týdně + vysoké dávky glukokortikoidů, v případě léčebné odpovědi siltuximab 1x za 3 týdny.
Léčba druhé linie Rituximab 375 mg/m ² 4–8 aplikací, obvykle s glukokortikoidy a s cytostatikem (cyklofosfamid), případně při malé účinnosti rituximab s IMiDs (thalidomid nebo lenalidomid)	Léčba druhé linie Kombinace rituximabu a agresivnějších cytostatických režimů (R-CHOP) nebo R-CVAD), případně kombinace rituximabu s etoposidem a cyklofosfamidem, který se používá pro léčbu hemofagocytující lymfohistiocytózy.
Léčba třetí linie Méně jasně definována. Imunomodulační imunosupresivní látky, cyklosporin A, sirolimus, thalidomid, lenalidomid, bortezomib, anakinra, deriváty kyseliny retinové a interferon alfa.	Léčba třetí linie Režimy používané pro mnohočetný myelom obsahující bortezomib a thalidomid. U TAFRO cyklosporin nebo sirolimus, kortikoidy a s rituximabem.

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

Prognóza

Na Mayo Clinic byla popsána série 113 pacientů. Celkové pětileté přežití OS bylo jen 65 % u pacientů s multicentrickou formou nemoci a 91 % s unicecentrickou formou nemoci při mediánu sledování 5,8 roku. V průběhu sledování zemřelo 37 pacientů. Nejvíce indolentní průběh byl u pacientů, kteří měli současně i POEMS syndrom s osteosklerotickými ložisky. Tato podskupina měla 5leté OS 90 % (1, 3, 4).

Závěry pro praxi

- Vyšetření celkové bílkoviny a albuminu by mělo být součástí každého skriningového biochemického vyšetření. Zvýšená koncentrace celkové bílkoviny informuje o zvýšené koncentraci imunoglobulinů, a pak se postupuje dle popsané diferenciatní diagnostiky hypergamaglobulinemie (85) a může se dojít k diagnóze Castlemanovy nemoci.
- PET-CT zobrazení je užitečné pro nasměrování odběru uzliny u místa nejvyšší akumulace FDG, ale také pro zjištění rozsahu nemoci i pro hodnocení léčebného efektu.
- Základními léky pro multicentrickou formu Castlemanovy choroby jsou: monoklonální protilátka proti interleukinu-6 (siltuximab),

monoklonální protilátka anti-CD20 (rituximab), léky ze skupiny IMiDs (thalidomid, lenalidomid) a protilátka inhibující účinek interleukinu-6 (tocilizumab).

- Ve formě popisů případů byla potvrzena účinnost protilátky proti receptoru interleukinu-1 (anakinra). Hypotetické zdůvodnění účinnosti anakinry u této nemoci je blokáda stimulace tvorby interleukinu-6 vlivem blokády interleukinu-1.
- V případech, že nemoc nereaguje na jednu z výše uvedených alternativ, je třeba otestovat další ze jmenovaných léků, protože nemoc nereagující na jeden typ léčby může kompletně ustoupit po jiné léčbě. U některých pacientů nemoc lépe ustupuje po léčbě obsahující IMiDs, zatímco u jiných po léčbě obsahující rituximab a praxe vždy ukáže, který z výše jmenovaných léků je pro konkrétního pacienta optimální.
- Publikace z posledních let často při neúspěchu léčby první linie kombinují léky s prokázanou účinností. Které kombinace jsou neúčinnější, nelze říci, ale v případech TAFRO příznaků jsou doporučovány kombinace obsahující cyklosporin A nebo sirolimus.

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

LITERATURA

1. 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.
2. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Lokalizovaná (unicentrická) forma Castlemanovy nemoci. Klinické projevy, diagnostika a léčba dle mezinárodních doporučení z roku 2020. *Vnitř Lék* 2021;67(8):462-471.
3. Fajgenbaum DC, vanRhee F, Nabel ChS. HHV-8 negative idiopathic multicentric Castleman disease: novel insight into biology pathogenesis and therapy. *Blood* 2014;123(19):2924-2933.
4. Bower M, Pria AD, Coyle C et al. Diagnostic criteria schemes for multicentric Castleman disease in 75 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(2):e80-e82.
5. Jakubíková M, Piřha J, Latta J, et al. Myasthenia gravis, Castleman disease, pemphigus, and anti-phospholipid syndrome Muscle and nerve. 2013;47(3):447-451.
6. Cibíčková L, Soukup T, Bradna P et al. Asociace revmatoidní artritidy a Castlemanovy choroby. *Česká revmatologie*. 2005;13(3):106-109.
7. Sun DP, Chen WM, Wang L et al. Clinical characteristics and immunological abnormalities of Castleman disease complicated with autoimmune diseases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(7):2107-2115.
8. El Karoui K, Vuiblet V, Dion D et al. Renal involvement in Castleman disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(2):599-609.
9. Sydor A, Madura M, Wagrowska-Danilewicz M. Amyloid a amyloidosis and renal failure in a course of Castleman disease. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(6):620-621.
10. Dispenzieri A, Armitage J O, Loes M J et al. The clinical spectrum of Castleman's disease. *Amer J Hematol* 2012;87:997-1002.
11. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-1364.
12. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2014;89(2):214-223.
13. Fajgenbaum DC, Rosenbach M, van Rhee F, et al. Eruptive cherry hemangiomas associated with multicentric Castleman disease: a case report and diagnostic clue. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb;149(2):204-208.
14. Garcia T, Dafer R, Hocker S, Schneck M et al. Recurrent strokes in two patients with POEMS syndrome and Castleman's disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(6):278-284.
15. Huang J, Wang L, Zhou W, Jin J. Hyaline vascular Castleman disease associated with POEMS syndrome and cerebral infarction. *Ann Hematol* 86(1):59-61.
16. Szalat R, Munshi NC. Diagnosis of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):53-64. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.005.
17. Ferda J, Ferdová E, Záhlava J et al. Fever of unknown origin: a value of (18)F-FDG-PET/CT with integrated full diagnostic isotropic CT imaging. *European journal of radiology*. 2010;73(3):518-525.
18. Koa B et al. Emerging role of 18 F-FDG PET/CT in Castleman disease: a review *Insights Imaging*. 2021;12:35.
19. Koukalová R, Selingerová I, Řehák Z. FDG-PET/CT v diagnostice a hodnocení léčebné odpovědi Castlemanovy choroby – retrospektivní studie 29 případů z jednoho centra. *Klinická onkologie*. 2021;34(2):120-127.
20. 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.
21. Cronin DM, Warnke RA. Castleman disease: an update on classification and the spectrum of associated lesions. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:236-246.
22. 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 syndrome (Castleman- Kojima disease) a distinct clinicopathological entity? *J Clin Exp Hematop* 2013;53(1):79-85.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Masaki Y, Kawabata H, Takai K et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int. J. Hematol* 2016;103:686-692.
27. Yu L, Shi M, Cai Q et al. A Novel Predictive Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease: The International Castleman Disease Consortium Study. *Oncologist*. 2020;25(11):963-973.
28. Fang X, Sun Z, Xu-Monette ZY et al. Model for Idiopathic Multicentric Castleman Disease Supporting Treatment Decisions. *Oncologist*. 2021;26(1):4-6.
29. Wu D, Lim MS, Jaffe ES. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):37-52.
30. van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of Idiopathic Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):89-106. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.008.
31. 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.

**Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**

Měření cholesterolu a současná doporučení

Vladimír Soška

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Koncentrace celkového cholesterolu byla doposud součástí tabulek SCORE pro odhad rizika kardiovaskulárních příhod, v nových tabulkách SCORE2 je celkový cholesterol nahrazen non HDL-cholesterolem. Celkový cholesterol nadále slouží k orientačnímu posouzení přítomnosti dyslipoproteinemie a je nutný pro výpočet LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu. Význam HDL-cholesterolu jako samostatného rizikového faktoru je již limitován, je ale nutný k výpočtu non HDL-cholesterolu a LDL-cholesterolu. LDL-cholesterol zůstává základním ukazatelem rizika, je potřebný pro rozhodování a kontrolu terapie hypolipidemiky. Non HDL-cholesterol může být použit jako cíl terapie místo LDL-cholesterolu. Triglyceridy zůstávají nutné pro posouzení reziduálního rizika, pro výpočet LDL-cholesterolu a pro diagnostiku některých typů dyslipoproteinemí.

Klíčová slova: aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění, celkový cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non HDL-cholesterol, triglyceridy.

Cholesterol measurement and current guidelines

The concentration of total cholesterol has so far been part of the SCORE tables for estimating the risk of cardiovascular events; in the new SCORE2 tables, it has already been replaced by non-HDL-cholesterol. Total cholesterol continues to serve as a guide for the presence of dyslipoproteinemia and is necessary for the calculation of LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol. The importance of HDL-cholesterol as a separate risk factor is already limited, but it is necessary for the calculation of non-HDL-cholesterol and LDL-cholesterol. LDL-cholesterol remains an essential indicator of risk, it is needed for decision making and control of hypolipidemic therapy. Non HDL-cholesterol can be used as a therapy target instead of LDL-cholesterol. Triglycerides remain necessary for residual risk assessment, for the calculation of LDL-cholesterol and for the diagnosis of certain types of dyslipoproteinemias.

Key words: atherosclerotic cardiovascular diseases, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, non HDL-cholesterol, total cholesterol, triglycerides.

Úvod

Měření koncentrace celkového cholesterolu (T-Ch) je jedním z nejčastějších biochemických vyšetření, které je požadováno jak v rámci preventivních prohlídek, tak i cíleně u pacientů v primární i sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AS KVO) a při monitorování terapie hypolipidemiky. Ve většině případů je současně s T-Ch měřena i koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-Ch), HDL-cholesterolu (HDL-Ch) a triglyceridů (Tg). Méně často, většinou jen cíleně a na specializovaných pracovištích, je požadavek na měření koncentrace apolipoproteinu B a lipoprotein(a). Na náleзовých listech z laboratoří mohou být navíc i některé vypočtené hodnoty, především non HDL-cholesterol (non HDL-Ch). Klinické využití většiny výše uvedených parametrů, a tím i jejich indikace, se v průběhu času mění v návaznosti na výsledky epidemiolo-

gických studií a intervenčních studií s hypolipidemiky. Tyto změny se pak odráží v odborných doporučeních jak pro management dyslipidemií, tak i pro prevenci AS KVO. Tento článek je stručným souhrnem současného pohledu na interpretaci měření T-CH, HDL-Ch, LDL-Ch a non HDL-Ch.

Patofyziologické poznámky

Ch a Tg jsou v krvi přenášeny (společně s fosfolipidy a bílkoviny – apolipoproteiny) ve formě lipoproteinů (LP). V krvi jsou přítomny ve významném množství vždy 3, někdy 4 druhy LP:

VLDL (LP o velmi nízké hustotě), které nesou výrazně více Tg než cholesterolu. O jejich množství v krvi proto vypovídá především koncentrace Tg. Je-li přítomno velké množství VLDL, může být plazma/sérum zkalené až mírně chylózní a zvyšují se Tg i T-Ch.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):54-57

Článek přijat redakcí: 5. 1. 2022

Článek přijat po recenzích: 3. 2. 2022

LDL (LP o nízké hustotě) nesou téměř výhradně Ch a velmi málo Tg. O jejich množství v krvi vypovídá koncentrace LDL-Ch. Je-li přítomno velké množství LDL, zvyšuje se souběžně LDL-Ch i T-Ch.

HDL (LP o vysoké hustotě) nesou převahu Ch, méně Tg, ale také významné množství bílkovin, především apolipoproteinů. O jejich množství v krvi vypovídá koncentrace HDL-Ch. Je-li přítomno velké množství HDL, zvyšuje se souběžně HDL-Ch a T-CH.

CL (chylomikra) jsou velmi bohatá na Tg (nesou jich více než VLDL), ale nesou i významné množství Ch. Pokud jsou v krvi přítomna i po 8–10hodinové lačnění, jde většinou o některou ze sekundárních dyslipidemií (DLP), vzácně o vrozenou poruchu metabolismu LP. O jejich přítomnosti v krvi svědčí chylozita plazmy/séra. Je-li přítomno velké množství CL, zvyšuje se koncentrace Tg i T-Ch.

Z výše uvedeného vyplývají dvě skutečnosti:

- Koncentrace T-Ch se zvyšuje prakticky u všech DLP (mimo některé hypolipoproteinemie) bez ohledu na to, která frakce LP je zvýšená. Protože se aterogenní potenciál jednotlivých frakcí LP liší, nemusí znamenat zvýšená hladina T-Ch zvýšené riziko AS KVO. Pro interpretaci výsledku T-Ch je nutné znát i koncentraci Tg, HDL-Ch, LDL-Ch a informaci o event. chylozitě plazmy/séra.
- Koncentrace T-Ch není (ani nemůže být) pouhým součtem koncentrace LDL-Ch a HDL-Ch, protože část Ch je vždy nesena ve VLDL, někdy i v CL. Pokud by dával součet koncentrace LDL-Ch a HDL-Ch na náleзовém listu z laboratoře hodnotu těsně se blížíci (nebo rovnou, nebo dokonce větší) než je T-Ch, znamená to chybu měření. Protože hodnota LDL-Ch velmi často rozhoduje o zahájení/nezahájení terapie DLP nebo o úpravě/titraci dávky hypolipidemika, je v takovém případě optimální požádat v laboratoři o zopakování měření krevních lipidů, nejlépe z původního vzorku krve.

Indikace a klinický význam měření základních lipidových parametrů

Celkový cholesterol (TC)

Znalost jeho koncentrace slouží pro orientační posouzení přítomnosti DLP při preventivních prohlídkách nebo screeningových akcích. Hlavním jeho využitím byl donedávna odhad desetiletého rizika první fatální aterosklerotické kardiovaskulární příhody podle tabulek SCORE, a někdy také odhad tzv. vaskulárního věku pacienta (1, 2). Tabulky SCORE jsou využívány u těch osob v primární prevenci AS KVO, které nespádají do kategorie vysokého či velmi vysokého rizika z jiného důvodu (např. diabetes mellitus, chronické renální onemocnění, familiární hypercholesterolemie). V nejnovějších odborných doporučeních pro prevenci AS KVO v klinické praxi, publikovaných v roce 2021, jsou ale nové, odlišně koncipované tabulky SCORE2 (3). Slouží k odhadu rizika nejen fatálních, ale i nefatálních AS KV příhod a T-Ch je v nich nahrazen hodnotou non HDL-Ch. Nicméně je třeba si uvědomit, že k výpočtu hodnoty non HDL-Ch je nutné znát i hodnotu T-Ch, takže ani při použití tabulek SCORE2 se bez měření T-Ch neobejdeme. T-Ch je také nutný, společně s měřením HDL-Ch a Tg, k výpočtu LDL-Ch.

Možná úskalí při interpretaci výsledku T-Ch: pokud je koncentrace T-Ch zvýšená, je pro správné zhodnocení výsledku třeba znát i koncen-

traci Tg nalačno. Jsou-li Tg ve fyziologických mezích, je zvýšení T-Ch způsobeno nejčastěji zvýšenou koncentrací LDL-Ch, méně často zvýšenou koncentrací HDL-Ch. Jsou-li Tg zvýšené v rozmezí 1,8–9,0 mmol/l, bývá zvýšení T-Ch způsobeno zvýšenou koncentrací VLDL (VLDL-Ch). Tento nále z znamená většinou zvýšení rizika AS KVO (4). Jsou-li Tg nad 9–10 mmol/l, bývá příčinou zvýšení T-Ch zvýšená koncentrace CL nebo velkých atypických VLDL. Zvýšení T-Ch pak neznamená zvýšení rizika AS KVO, ale rizika akutní pankreatitidy (1). Příčinou takového DLP je nejčastěji abúzus alkoholu, resp. alkoholový exces, stravovací exces nebo dekompenzace diabetu; další možné příčiny viz (5). Velmi vzácně může jít o geneticky dané onemocnění (6).

Analytická poznámka: metoda pro měření T-Ch je spolehlivá, standardizovaná, splňující mezinárodní požadavky na přesnost stanovení.

HDL-cholesterol

Znalost koncentrace HDL-Ch sloužila doposud hlavně k modifikaci výše rizika AS KVO odečteného z tabulek SCORE. Byl-li HDL-Ch nižší než 1,0 mmol/l u mužů a 1,2 mmol/l u žen, bylo skutečné riziko AS KVO pravděpodobně vyšší než riziko odečtené z tabulek. Dříve platilo i opačné pravidlo: zvýšená hodnota HDL-Ch riziko AS KVO snižuje (4). Novější klinické studie ale ukázaly, že vysoká hodnota HDL-Ch nemusí být protektivní před rozvojem aterosklerózy a v některých případech může riziko AS KVO dokonce zvyšovat (7). Ani farmakologické zvyšování HDL-Ch nevedlo se snížení rizika AS KVO. Význam HDL-Ch jako samostatného rizikového faktoru AS KVO je proto v současné době zpochybněn (8).

Poznámky k využití HDL-Ch: ačkoliv je postavení HDL-Ch jako samostatného rizikového faktoru oslabeno, jeho měření je nutné přinejmenším ze dvou dalších důvodů: a) pro výpočet non HDL-Ch, který je nyní základním parametrem k odhadu rizika AS KVO podle nových tabulek SCORE2; b) pro výpočet LDL-Ch. Bez měření koncentrace HDL-Ch se proto neobejdeme a lze očekávat, že v souvislosti s novými tabulkami rizika SCORE2 se počty měření HDL-Ch ještě naopak zvýší.

Analytická poznámka: metoda pro měření HDL-Ch není metoda standardizovaná a povolená relativní chyba stanovení HDL-Ch je větší než chyba měření T-Ch. Protože jsou ale koncentrace HDL-Ch (ve srovnání s T-Ch) v krvi nízké, chyba stanovení HDL-Ch nemá významný vliv na vypočtenou hodnotu non HDL-Ch.

LDL-cholesterol

LDL-Ch je klíčovým parametrem pro posuzování rizika AS KVO, pro rozhodování o zahájení a pro monitorování terapie hypolipidemiky a je cílovým parametrem pro léčbu DLP – jsou stanoveny jeho cílové hodnoty pro různé kategorie rizika AS KVO (Tab. 1) (3). Jeho koncentrace spolurozhoduje také o tom, zda má pacient (při současném splnění dalších kritérií) nárok na úhradu terapie pomocí PCSK9-inhibitorů. LDL-Ch je dále základním parametrem při cíleném či populačním screeningu familiární hypercholesterolemie, která sama o sobě přináší vysoké riziko velmi časně ICHS a která se v populaci vyskytuje s frekvencí 1 : 250 osob (9). Hodnoty LDL-Ch, svědčící pro diagnózu familiární hypercholesterolemie, jsou v tabulce 2.

Analytické poznámky: koncentraci LDL-Ch může laboratoř získat buď výpočtem (viz dále), nebo tzv. přímým měřením. Metoda pro přesné měření koncentrace LDL-Ch je technicky, metodicky i časově velmi komplikovaná a pro běžné laboratoře nepoužitelná. V laboratorní praxi jsou proto používány metody, které umožňují rutinní měření na automatických analyzátořích i za cenu toho, že jde o metody méně spolehlivé a nestandardizované. Tyto metody mohou vykazovat (především v sérech pacientů s DLP) relativně velkou chybu danou tím, že změna ve složení lipoproteinů mění i vlastnosti LP a tím i jejich afinitu k reakci (10). Situaci navíc komplikuje i skutečnost, že výrobci různých analyzátořů používají ve svých systémech odlišné diagnostické systémy.

Výpočet LDL-Ch: pro výpočet je nutné měření T-Ch, HDL-Ch a Tg. Standardně je používána rovnice podle Friedewalda (11): $LDL-Ch = T-Ch - (HDL-Ch + triglyceridy/2,2)$. V této rovnici udává podíl Tg/2,2 koncentraci VLDL-Ch. Výpočet je limitován hladinou Tg do 4,5 mmol/l.

Přímé měření i výpočet koncentrace LDL-Ch jsou považovány za rovnocenné. Oba přístupy bývají tím méně spolehlivé, čím vyšší jsou Tg. Výsledek nemusí být spolehlivý také při velmi nízkých koncentracích LDL-Ch pod 1,3 mmol/l (3). Některé laboratoře již používají nový algoritmus výpočtu LDL-Ch, ve kterém je koeficient 2,2 nahrazen matricí hodnot v závislosti na aktuální koncentraci Tg a non HDL-Ch, a vypočtená hodnota je výrazně spolehlivější (10, 12).

Interpretace výsledků měření LDL-Ch: z výše uvedených důvodů má být pro monitorování LDL-Ch v čase u jednoho pacienta měřena koncentrace LDL-Ch stále ve stejné laboratoři k zajištění toho, že LDL-Ch je měřen/vypočten stále stejným způsobem (3). Důvodem je snaha vyvarovat se situace, kdy je u sledovaného pacienta změna hodnoty LDL-Ch na náleзовém listu způsobena použitím jiné metody stanovení LDL-Ch v jiné laboratoři, aniž by se změnila koncentrace LDL-Ch v krvi pacienta.

Non HDL-cholesterol

Je to vypočtený parametr podle jednoduchého vzorce: $non\ HDL-Ch = T-Ch - HDL-Ch$. Jak již bylo uvedeno výše, non HDL-Ch

Tab. 2. Kritické hodnoty LDL-cholesterolu (mmol/l) svědčící pro diagnózu familiární hypercholesterolemie (2)

věk [roky]	obecná populace	„100%“ pravděpodobnost
< 20	5,2	> 6,2
20–29	5,7	> 6,7
30–39	6,2	> 7,2
> 40	6,7	> 7,8

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu a non HDL-cholesterolu pro jednotlivé kategorie rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (1)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
LDL-CH (mmol/l)	< 3,0	< 2,6	< 1,8*	< 1,4*
Non HDL-CH (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2

Legenda: *Současně je požadováno snížení alespoň o 50 % z výchozí hodnoty před léčbou.

Pro pacienty, kteří prodělali v posledních 2 letech (i přes optimální farmakoterapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem) recidivující aterosklerotickou kardiovaskulární příhodu, je cílový LDL-cholesterol pod 1,0 mmol/l a non HDL-cholesterol pod 1,8 mmol/l

nahrazuje v nových tabulkách SCORE2 pro odhad rizika AS KV příhody celkový cholesterol (3). Důvodem této změny je to, že non HDL-Ch může být lepším prediktorem rizika budoucí AS KV příhody než LDL-Ch. Zahrnuje v sobě totiž nejen riziko dané LDL-Ch, ale současně i tzv. reziduální riziko, které je dáno přítomností lipoproteinů VLDL (přesněji řečeno cholesterolem, který je v nich obsažen) a který se podílí na rozvoji aterosklerotického plátu. Výpočet non HDL-Ch by měly automaticky provádět (a uvádět na výsledkovém listu) všechny laboratoře, které změří u jednoho pacienta z jednoho vzorku krve současně T-Ch a HDL-Ch.

Interpretace výsledku non HDL-Ch: tento parametr může také nahradit LDL-Ch jako cílový parametr pro posuzování účinnosti/cíle hypolipidemické terapie. Jsou pro něj stanoveny cílové hodnoty pro všechny kategorie rizika obdobně, jako jsou stanoveny cílové hodnoty pro LDL-Ch (3) (Tab. 1). Non HDL-Ch je vhodnější parametr jako cíl terapie u těch pacientů, u kterých jsou zvýšené triglyceridy (rozmezí 1,7–10,0 mmol/l), protože u těchto pacientů je v krvi významný podíl „aterogenního“ cholesterolu neseného ve VLDL (tedy VLDL-Ch). Jedná se především o pacienty s diabetes mellitus, s renální insuficiencí, obezitou, metabolickým syndromem (3). Pokud je u těchto pacientů dosažen cílový LDL-Ch, ale zůstává zvýšený non HDL-Ch, nemusí to stačit k dostatečnému snížení jejich rizika AS KVO a je žádoucí pokusit se dosáhnout i cílovou hodnotu non HDL-Ch (další zintenzivnění terapie hypolipidemiky) k eliminaci tzv. „reziduálního rizika“. U pacientů se zvýšenými triglyceridy je non HDL-Ch spolehlivějším parametrem než změřený/vypočtený LDL-Ch (viz výše v části LDL-CH a HDL-CH)

Další vypočtené indexy ze změřených krevních lipidů

V současné době má klinické využití a oporu v odborných doporučeních (kromě výpočtu LDL-Ch) pouze již výše uvedený non HDL-Ch. Ostatní, dříve doporučené či používané výpočty, již nemají pro terapii pacientů s DLP a pro prevenci AS KVO žádný praktický význam. Příkladem obsolentních výpočtů je např. poměr LDL-Ch/HDL-Ch nebo tzv. Klimovův „aterogenní index“. Klinický význam nemá ani poměr TC/HDL-Ch, který starší odborná doporučení (4) ještě uváděla v modifikovaných tabulkách SCORE namísto T-Ch.

Odběr krve na měření krevních lipidů

U nového pacienta, dosud neléčeného pro DLP, nemají být učiněny jakékoliv závěry z jediného vyšetření krevních lipidů a vyšetření má být vždy zopakováno. Důvodem je snaha o omezení vlivu biologické a analytické variability, která by vedla k chybné diagnostické a terapeutické rozvaze. Vyšetření musejí být provedena ve stejné laboratoři a pacient by měl v této době dodržovat svůj běžný životní styl. Lékař by měl pracovat

s průměrnými hodnotami z obou vyšetření. K omezení biologické variability nemá být vyšetření krevních lipidů prováděno v průběhu vážnějšího akutního či subakutního onemocnění, při dekompenzaci diabetes mellitus, v těhotenství a do 1/2 roku po porodu (13). Vždy je třeba také myslet na možnost sekundární DLP, např. hypothyreózu, dekompenzaci diabetu, abúzus alkoholu, renální insuficienci; podrobněji viz (5).

Závěr

Při hodnocení výsledků měření krevních lipidů by neměly být jednotlivé parametry (T-Ch, LDL-Ch, HDL-Ch, Tg) hodnoceny izolovaně,

ale vždy ve vzájemném kontextu a také s ohledem na klinický nález, anamnestické údaje, souběžnou medikaci a event. další přidružená onemocnění u konkrétního pacienta.

U již dispenzarizovaného či léčeného pacienta má být měření krevních lipidů (především LDL-Ch) prováděno vždy ve stejné laboratoři. Pokud to z nějakého důvodu není možné, je třeba zohlednit raději trend laboratorních hodnot než jeden odchylný výsledek. Pro odhad rizika budoucích AS KVO u osob v primární prevenci je žádoucí postupně přejít na systém nových tabulek SCORE2 s využitím non HDL-Ch místo T-Ch.

LITERATURA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019;41:111-188.
2. Cuende JI, Cuende N, Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: a new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010;31:2351-2358.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
5. Soska V. Secondary dyslipidemias and their treatment. *Vnitr Lek* 2007;53:396-400.
6. Meyers CD, Tremblay K, Amer A et al. Effect of the DGAT1 inhibitor pradigastat on triglyceride and apoB48 levels in patients with familial chylomicronemia syndrome. *Lipids Health Dis* 2015;14:8.
7. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J* 2015;36:539-550.
8. Group HTRC, Bowman L, Hopewell JC et al. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-1227.
9. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-3490a.
10. Nordestgaard BG, Langlois MR, Langsted A et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis* 2020;294:46-61.
11. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
12. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol* 2018;3:749-753.
13. Vaverkova H, Soska V, Rosolova H et al. [Czech Atherosclerosis Society Guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemias in adults]. *Vnitr Lek* 2007;53:181-187,189,191-183 passim.

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

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

Akutní infekce horních cest dýchacích a jejich management / Akutní respirační infekce – symptomatická samoléčba u dospělých / Mohou sérologické metody pomoci při diagnostice covid-19 v případě opakované falešné negativity výsledku PCR testu? / Nejčastější chyby při používání osobních ochranných pomůcek / Koagulopatie asociovaná s onemocněním covid-19 / Etické konotace léčby onemocnění covid-19 / Molekula 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 tromboprolaxe / Zpráva z TCT 2020 / Pětileté zkušenosti z ECMO programu regionálního kardiocentra bez kardiochirurgie / Jsou vakcíny bezpečné? ... A ŘADA DALŠÍCH ČLÁNKŮ



Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy

Katarína Štěchovská¹, Tomáš Tůma², Václav Masopust³, Mikuláš Kosák¹

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

²Ústřední vojenská nemocnice, Radiodiagnostické oddělení, Praha

³Ústřední vojenská nemocnice, Neurochirurgická a neuroonkologická klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy zahrnuje fyziologické a patologické procesy. Používání termínu hyperplazie hypofýzy, hypofyzitida nebo selární expanze není v české ani zahraniční literatuře konzistentní a popisuje nález zvětšení hypofýzy při zobrazovacím vyšetření bez ohledu na příčinu. Nejčastější příčinou nefyziologického zvětšení hypofýzy je adenom. Další příčiny zahrnují fyziologické zvětšení v třetím trimestru gravidity, jiné primární a sekundární nádory, autoimunitní hypofyzitidu, infiltrativní procesy při sarkoidóze, histiocytóze a další. Narůstá incidence hypofyzitidy vzniklé v důsledku onkologické imunoterapie checkpoint inhibitory.

V některých situacích, zejména u centrálně lokalizovaných lézí, může být těžké rozlišit hypofyzární adenom od difuzního zvětšení vzniklého z jiných příčin např. na podkladě hypofyzitidy. Někdy nelze z jednorázového vyšetření jednoznačně určit příčinu zvětšení hypofýzy a diagnóza je stanovena dle vývoje nálezu na kontrolních zobrazovacích vyšetřeních nebo na základě odpovědi na terapii kortikoidy.

V kazuistice uvádíme příklad zvětšení hypofýzy imitující adenom u pacientky s dlouhotrvající neléčenou těžkou periferní hypotyreózou. Postup stanovení diagnózy je založen na mezioborové spolupráci endokrinologa, neurochirurga a radiologa.

Klíčová slova: adenom hypofýzy, hypotyreóza, hypofyzitida, checkpoint inhibitory, selární expanze.

Differential diagnosis of pituitary enlargement

Enlargement of the pituitary gland is heterogenous in the etiology. Common causes of pituitary enlargement are physiological hypertrophy during pregnancy, primary and secondary tumors, autoimmune hypophysitis including side effects of anticancer therapy with check-point inhibitors. Terms like hypertrophy, hyperplasia, sellar expansion and hypophysitis are commonly used to describe enlargement of the pituitary gland on MR scan regardless its etiology.

The most common pathology causing pituitary gland enlargement is pituitary adenoma. Magnetic resonance imaging can differentiate pituitary tumors from diffuse enlargement due to hypophysitis in most but not all cases. Changes on imaging during time or response to pharmacotherapy might help determine the final diagnosis in uncertain cases.

We present a case report of a young woman with sellar expansion due to prolonged untreated peripheral hypothyroidism mimicking pituitary adenoma. Interdisciplinary cooperation of endocrinologist, radiologist and neurosurgeon is crucial in determining the diagnosis.

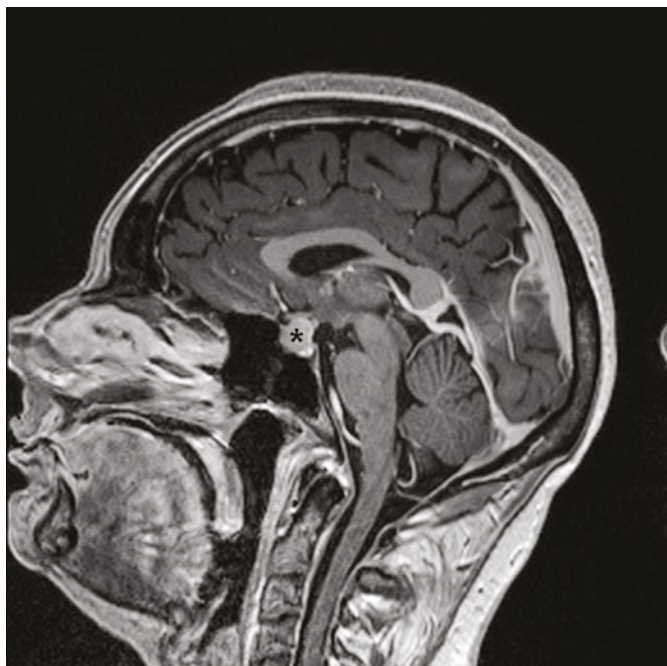
Key words: hypophysitis, hypothyroidism, immune checkpoint inhibitors, pituitary tumor, sellar expansion.

Kazuistika

37letá pacientka byla vyšetřena pro bolesti hlavy ve frontální oblasti, únavu, poruchu soustředění. Byla provedena magnetická rezonance (MR) mozku s nálezem selární expanze o rozměru 13 × 15 × 12

mm, která byla v kontaktu s chiasma optikum (Obr. 1, 2). Oční vyšetření s perimetrem výpadky v zorném poli neprokázalo. S těmito nálezy byla pacientka odeslána na neurochirurgickou kliniku k určení dalšího postupu. Nález imponoval jako adenom hypofýzy. K endokrinologic-

Obr. 1. Magnetická rezonance mozku v sagitálním řezu v postkontrastním T1-váženém obraze, hvězdička označuje zvětšenou hypofýzu před zahájením substituční léčby hypotyreózy

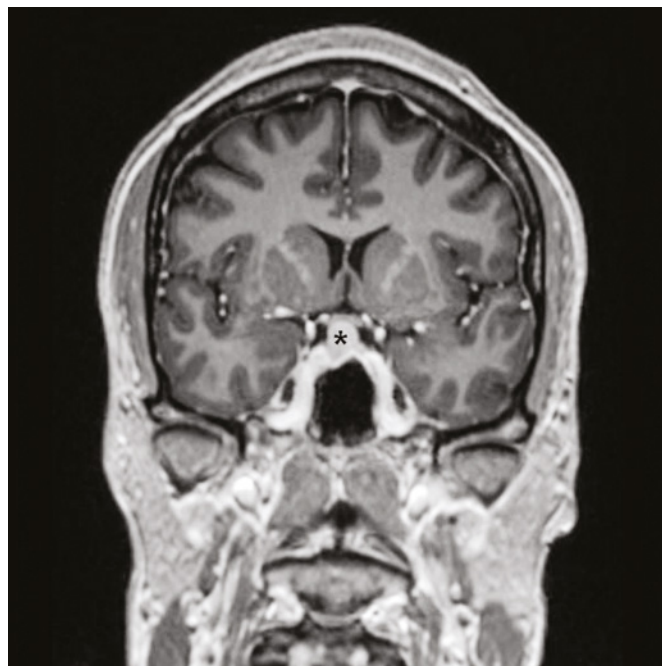


kému vyšetření byla pacientka odeslána na naši kliniku. Pacientka byla v minulosti léčena na endokrinologii pro hypotyreózu na podkladě autoimunitní tyreoiditidy. Substituční léčbu levothyroxinem v dávce 100 µg/den ale vysadila více než před rokem z obavy, že je příčinou alopecie a na další kontroly nedocházela. Klinický obraz odpovídal hypotyreóze (únava, zimomřivost) a laboratorní nálezy toto podezření potvrdily – elevované hodnoty TSH (265 mU/l) a snížená hodnota fT4 (2,1 pmol/l), elevace titrů autoprotilátek anti-TG (113 kU/l) a anti-TPO (232 kU/l). Dále byla přítomna mírná hyperprolaktinémie (1611 mIU/l), hraniční hodnota sérového kortizolu (192,6 nmol/l), hypercholesterolemie (9,07 mmol/l) s hypertriglyceridemií (3,53 mmol/l), hodnoty FSH, LH, IGF-1 byly v normě. Ultrazvukový nálezn na štítné žláze odpovídal autoimunitní tyreoiditidě. Pacientce byla nasazena substituční léčba levothyroxinem a vzhledem k hraniční hodnotě sérového kortizolu byla zahájena i substituce hydrokortisonem. Deficit kortizolu byl posléze vyloučen ACTH stimulačním testem, při kterém došlo k adekvátnímu vzestupu 5-kortizolu na 603 nmol/l a hydrokortison mohl být posléze vysazen. Při dalších kontrolách byl dokumentován postupný pokles TSH, vzestup fT4 s úpravou dyslipidemie a hyperprolaktinémie a ústupem symptomů. Již kontrolní MR v odstupu 3 měsíců od zahájení léčby prokázala částečnou regresí nálezu (Obr. 3, 4). Další vyšetření po 12 měsících potvrdilo kompletní regresí (Obr. 5, 6). Jednalo se tedy o difuzní zvětšení hypofýzy při těžké periferní hypotyreóze na podkladě hyperplazie buněk produkujících TSH imitující adenom hypofýzy s regresí po zahájení substituční léčby levothyroxinem.

Úvod

Centrálním orgánem endokrinního systému je hypofýza skládající se ze dvou částí, přední adenohypofýzy a zadní neurohypofýzy. Je uložena v tureckém sedle a stopkou (infundibulem) spojena s hypothalamem. Anatomické rozměry hypofýzy jsou ve vertikálním rozměru do 6–9 mm,

Obr. 2. Magnetická rezonance mozku ve frontálním řezu v postkontrastním T1-váženém obraze, hvězdička označuje zvětšenou hypofýzu před zahájením substituční léčby hypotyreózy



předozadním 9 mm a transverzálním do 13 mm, průměrná hmotnost je 600 mg. Normální kraniokaudální velikost hypofýzy prepubertálně dle magnetické rezonance je 2–6 mm, u dospělých žen je horní hranice normy 10 mm (1, 2). Normální šíře v infundibulu je do 3 mm (2).

Fyziologicky dochází ke zvětšení hypofýzy v období puberty, v graviditě a přetrvává u multipar. Ke změnám velikosti dochází i během menstruačního cyklu. Nejvýraznější fyziologické zvětšení se vyskytuje během 3. trimestru gravidity, kdy dochází ke zvětšení až o 70 % původního objemu. Podkladem zvětšení je hypertrofie laktotropních buněk v adenohypofýze. Kraniokaudální rozměr hypofýzy v těhotenství a v období laktace dosahuje až 12 mm. V průběhu 2–6 měsíců po porodu dojde k částečnému zmenšení, což vysvětluje větší objem hypofýzy u multipar ve srovnání s nullipary (2–5).

Epidemiologie

Náhodné nálezy expanzivních procesů hypofýzy ve velikosti do 10 mm byly zaznamenány u 6–10 % všech magnetických rezonancí prováděných z jiných důvodů než pro suspekci na nádor hypofýzy. Jedná se nejčastěji o mikroadenomy, drobné cysty, jiné nádory nebo zánětlivá ložiska (3).

Nejčastější nádorové léze hypofýzy jsou adenomy. Jejich prevalence je obtížné přesně určit, protože část adenomů je klinicky němá. Adenom hypofýzy byl v pitevních studiích popsán ve 14 % případů, v radiologických studiích až ve 22 %. U žen je jejich výskyt ve srovnání s muži dvojnásobný (6).

Autoimunitní hypofyzitida je vzácné onemocnění vyskytující se nejčastěji u žen v období těhotenství a po porodu a jenom sporadicky u dětí a mužů (7). Často bývá asociovaná s jinými autoimunitními chorobami, typicky s Hashimotovou tyreoiditidou (8).

U pacientů léčených protinádorovou imunoterapií checkpoint inhibitory je autoimunitní hypofyzitida jednou z nejčastějších endo-

krinologických komplikací léčby. Dle klinických studií je její incidence 1,8–17 % (9–11).

Diagnostika

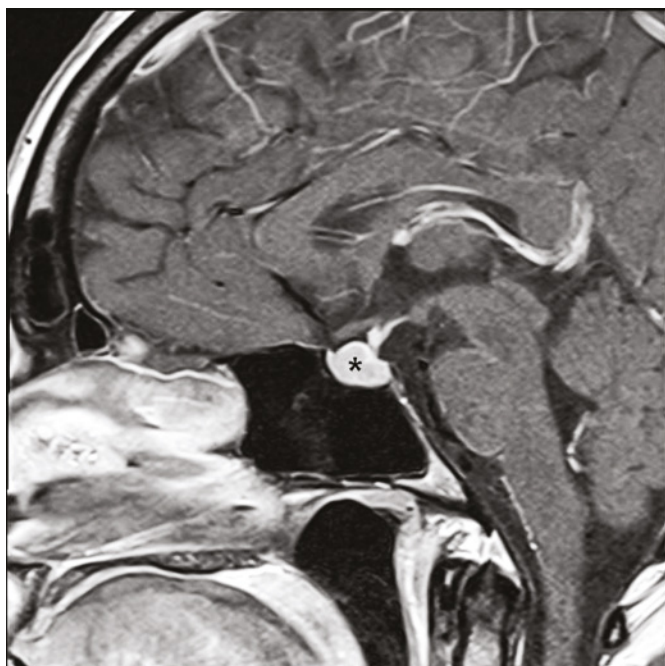
Klinický obraz

Symptomy zvětšení hypofýzy jsou do značné míry nespecifické. Typickým nálezem je porucha zraku vznikající při tlaku na chiasma optikum. Vnímání výpadku v zorném poli je ale interindividuálně značně rozdílné, proto někteří pacienti přichází až s pokročilými nálezy. Dalším možným příznakem je bolest hlavy obvykle lokalizovaná do oblasti za kořenem nosu. Při paraselární propagaci procesu s infiltrací kavernozního splavu mohou být projevem i další neurologické symptomy vyplývající z útlaku okoohybných nervů. Symptomy vyplývající z hormonální nedostatečnosti jsou dané chybějícím hypofyzárním trojným hormonem. Při deficitu TSH je projevem centrální hypothyreóza, která se svými projevy neliší od periferní hypothyreózy. Centrální hypokortikalismus vznikající při deficitu ACTH se může projevit únavou, bolestmi kloubů, nauzeou a hubnutím. Hypogonadismus se u žen manifestuje výpadky v menstruačním cyklu (oligo-amenorrhea), u mužů jsou klinickými projevy erektilní dysfunkce, pokles libida, úbytek ochlupení a svalové hmoty a nižší svalová síla.

Zobrazovací vyšetření

Standardním vyšetřením pro hodnocení morfologického nálezu na hypofýze je magnetická rezonance cílená na selární oblast – tedy s tenkými řezy a v případě absence kontraindikací s podáním kontrastní látky. Počítačová tomografie má nízkou senzitivitu, a proto ji používáme pouze výjimečně v případech, kdy je vyšetření magnetickou rezonancí kontraindikované.

Obr. 3. Kontrolní magnetická rezonance mozku (sagitální řez v postkontrastním T1-váženém obraze) po 3 měsících substituční hormonální léčby, hvězdička zobrazuje regresi hyperplazie hypofýzy



Oční vyšetření

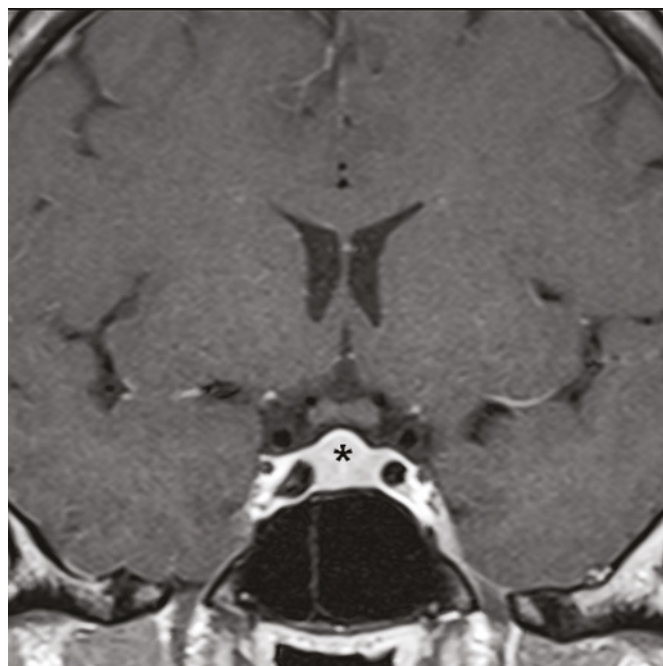
V případě nálezu selární expanze, která je v kontaktu s chiasma optikum, je třeba provést oční vyšetření se zhodnocením perimetru. Při útlaku zrakové dráhy expanzí v selární oblasti je typickým nálezem bitemporální hemianopsie. V klinické praxi jsou výpadky v zorném poli často asymetrické s akcentací postižení na jednom oku.

Laboratorní diagnostika

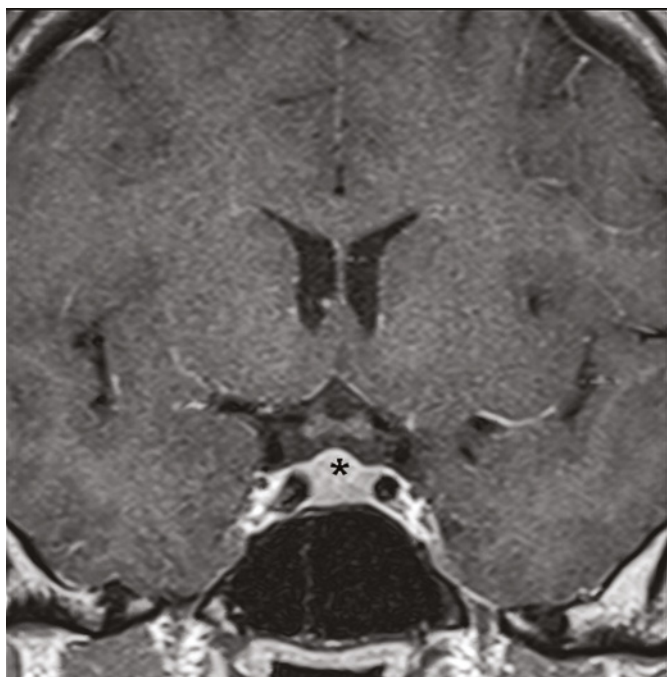
Nález zvětšené hypofýzy na zobrazovacím vyšetření (nejčastěji MR) by měl být vždy indikací k laboratornímu zhodnocení hypofyzárních funkcí. Cílem je vyloučit deficit hypofyzárních hormonů (hypopituitarismus). Kromě základních odběrů, jako je krevní obraz, mineralogram, glykemie, je dále zapotřebí stanovit ranní hladinu kortizolu, TSH, fT4, prolaktinu, FSH, LH, estradiolu u žen a testosteronu u mužů. Pro centrální poruchy je charakteristická nízká hladina periferních hormonů (fT4, kortizol, testosteron/estradiol). Hladiny hypofyzárních hormonů (TSH, ACTH, gonadotropiny) mohou být u pacientů s hypopituitarismem v normě. Hodnoty ranní kortizolemie jsou často nediodagnostické a pokud je hladina ranního sérového kortizolu v rozmezí 200–450 nmol/l, je k vyloučení hypokortikalismu nutné doplnit stimulační test (nejčastěji ACTH stimulační test či inzulinový toleranční test). Podrobnosti stran přesných indikací, kontraindikací a provedení jednotlivých testů přesahují svým rozsahem zaměření toho článku. Pokud je v rámci diferenciální diagnostiky zvažován adenom, pak je třeba doplnit příslušná vyšetření k vyloučení hormonální aktivity expanze. Tedy zejména stanovit hladinu prolaktinu (k vyloučení prolaktinomu) a IGF-1 jako screeningový test k vyloučení akromegalie.

Deficit hypofyzárních hormonů může postihovat pouze některé osy, či všechny funkce – pak hovoříme o panhypopituitarismu. U adenomů hypofýzy, i jiných selárních nádorů, dochází typicky iniciálně k poklesu

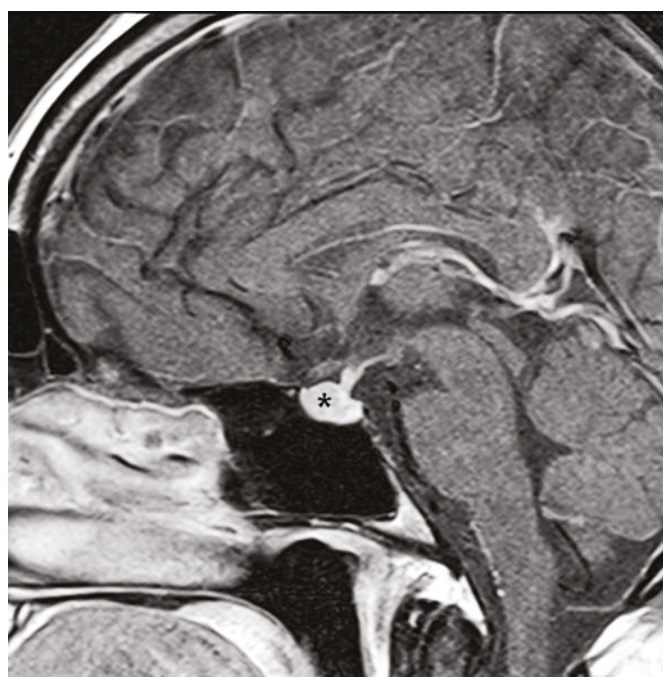
Obr. 4. Kontrolní magnetická rezonance mozku (frontální řez v postkontrastním T1-váženém obraze) po 3 měsících substituční hormonální léčby, hvězdička zobrazuje regresi hyperplazie hypofýzy



Obr. 5. Kontrolní magnetická rezonance mozku ve frontálním řezu v postkontrastním T1-váženém obraze, hvězdička označuje zmenšenou hypofýzu po 12 měsících substituční hormonální léčby



Obr. 6. Kontrolní magnetická rezonance mozku ve sagitálním řezu v postkontrastním T1-váženém obraze, hvězdička označuje zmenšenou hypofýzu po 12 měsících substituční hormonální léčby



produkce růstového hormonu a poruše funkce gonadotropní osy a až posléze k postižení osy kortikotropní a thyreotropní. Naproti tomu u hypofyzitid je typickým nálezem právě porucha kortikotropní či thyreotropní osy, přičemž k postižení gonadotropní osy dochází méně často (12, 13). Pro imunoterapií indukované hypofyzitidy je typický izolovaný deficit ACTH způsobující centrální hypokortikalismus, přičemž poruchy ostatních os jsou mnohem méně časté. Z laboratorních nálezů, které mohou upozornit na možný hypokortikalismus, je třeba uvést hypoosmolární hyponatremii – jinak nevysvětlitelná hyponatremie by měla být vždy indikací k vyloučení hypokortikalismu. Častým nálezem v akutní fázi lymfocytární hypofyzitidy je hyperprolaktinémie, která může vést k diagnostickým rozpakům (14) a mylné diagnóze prolaktinomu.

Diferenciální diagnostika příčiny difuzního zvětšení hypofýzy

Nádory hypofýzy

Adenomy hypofýzy jsou nejčastějšími nádory hypofýzy. Jde o benigní nádory vycházející z předního laloku hypofýzy (adenohypofýzy). Základní dělení zohledňuje jejich hormonální aktivitu – adenomy

funkční (adenomy produkující hormony a vyvolávající příslušné klinické příznaky) a adenomy afunkční (adenomy neprodukující klinicky významná množství hormonů). Hormonálně aktivní adenomy se manifestují nejčastěji typickým klinickým obrazem odpovídajícím hormonální nadprodukcí. U hormonálně afunkčních adenomů převládají příznaky z útlaku hypofýzy (deficit hypofyzárních hormonů – hypopituitarismus) a okolních struktur (zrakový nerv, okoohybné nervy, kavernózní splav, u gigantických adenomů tlakem na hypothalamus, frontální/temporální lalok). Vzácně se mohou adenomy hypofýzy manifestovat hydrocefalem. Terapie adenomu spočívá v kombinaci farmakoterapie, neurochirurgických a radioterapeutických postupů dle typu a velikosti nádoru se zohledněním dalších faktorů, jako je věk a preference pacienta.

Dalšími nádory v selární oblasti jsou cysty, kraniofaryngeom, pituitocytom, meningiom a další. Tyto nádory mají obvykle specifické charakteristiky při zobrazovacím vyšetření a v diferenciální diagnostice zvětšení hypofýzy je obvykle není třeba zvažovat.

Hyperplazie hypofýzy při deficitu hormonů periferních žláz

Ke zvětšení hypofýzy může dojít při deficitu hormonů periferních žláz. Nejčastěji k tomu dochází při neléčené primární hypothyreóze.

Tab. 1. Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy

Typ procesu (patologie)		Rozpoznávací charakteristika
Tumorózní procesy	Adenom (nejčastější)	MRI vyšetření s nálezem asymetrické expanze / expanze lokalizované v periferní části hypofýzy
	Metastáza	
	Karcinom (extrémně vzácný)	
	Jiné expanze (Rathkeho cysta, kraniofaryngeom)	
Hypofyzitida	IgG4 asoc.	Diabetes insipidus
	Lymfocytární hypofyzitida (primární)	Těhotenství, laktace
	Imunoterapie (sekundární, indukovaná léčbou)	Onkologičtí pacienti
Infiltrativní procesy	Sarkoidóza	Diabetes insipidus
	Histiocytóza X	

Podkladem je hyperplazie buněk produkujících TSH. Tak, jak je uvedeno v naší kazuistice, může nález na MR imitovat adenom hypofýzy (někdy je používán termín pseudotumor). Po zahájení substituční léčby dochází k regresi zvětšení. Ostatní periferní hormonální deficity obvykle ke zvětšení hypofýzy nevedou, nicméně kazuisticky bylo popsáno zvětšení hypofýzy u pacientů s periferním hypokortikalismem (Addisonovou chorobou).

Hypofyzitida

Hypofyzitidy lze klasifikovat podle etiologie nebo histologického nálezu. Konvenčně se hypofyzitidy klasifikují na základě etiologie na onemocnění, které poškozují primárně hypotalamo-hypofyzární struktury (tzv. primární hypofyzitidy) nebo sekundární hypofyzitidy. Nejčastějším primárním onemocněním je lymfocytární hypofyzitida a idiopatická granulomatózní hypofyzitida (15).

Sekundární hypofyzitidy vznikají při některých autoimunitních onemocněních (systémový lupus erythematosus a granulomatózy s polyangiitidou) a jako vedlejší efekty léčby checkpoint inhibitory. Dále mohou hypofýzu postihnout infiltrativní procesy (sarkoidóza, histiocytóza či vzácně lymfoproliferativní onemocnění).

Stejně jako u ostatních selárních expanzí může dojít při zvětšení hypofýzy způsobené hypofyzitidou k supraselární propagaci procesu s kompresí optických drah vedoucí k výpadku v zorném poli (s typickou distribucí poruchy bitemporální hemianopsie) a také k poruše barvocitu a snížení zrakové ostrosti. Při infiltraci kavernózních splavů může dojít ke vzniku okoahybných poruch (16). Častým klinickým symptomem hypofyzitid je bolest hlavy, typicky lokalizovaná frontálně ve střední části za kořenem nosu.

Diagnóza hypofyzitidy je založena na příznacích, laboratorních vyšetřeních a zobrazovacích metodách (MR). Biopsie hypofýzy se provádí vzácně. Někdy je diagnóza stanovena na základě příznivé terapeutické odpovědi (regrese objemu) na kortikoidy (viz dále).

K léčbě primární hypofyzitidy se používají kortikosteroidy, farmakoterapie může být eskalovaná na terapii azathioprinem, methotrexátem, mykofenolátem, rozšířena o radioterapii, případně biologickou léčbu rituximabem. Nedílnou součástí je v případě průkazu deficitu hypofyzárních hormonů substituce dané osy.

Hypofyzitida asociovaná s checkpoint inhibitory

Hypofyzitida se může vyskytnout jako vedlejší efekt onkologické léčby checkpoint inhibitory (17). První checkpoint inhibitor používaný v terapii melanomu byl ipilimumab (CTLA4 protilátka). Novější PD1 a PD-L1 inhibitory jsou používány pro terapii celé řady maligních onemocnění. Postižení hypofýzy při léčbě checkpoint inhibitory se častěji vyskytuje u mužů a starších osob v porovnání s primární lymfocytární hypofyzitidou (18). K rozvoji hypofyzitidy dochází obvykle do 3. cyklu terapie a cca od 5. do 36. týdne od započetí léčby (19). Byly ale popsány případy hypofyzitid diagnostikovaných 19 měsíců po zahájení léčby (20, 21). Kombinační léčba CTLA-4 s anti PD-1 je asociovaná s dřívějším rozvojem hypofyzitidy (22).

Poměrně široký rozptyl uváděné incidence imunoterapií indukovaných hypofyzitid je ovlivněn různými faktory, zejména nekonzis-

tentní definicí termínu hypofyzitida a délkou sledování. Riziko rozvoje hypofyzitidy ovlivňuje i konkrétní typ checkpoint inhibitoru (23). Při nízkodávkových režimech léčby anti-CTLA-4 (do 3 mg/kg ipilimumabu) je uváděná incidence pouze 1,8–3,3 %, u vyšších dávek se zvyšuje na 4,9–17 %. V metaanalýze 34 studií byla incidence hypofyzitid u terapie anti-PD-1 a anti-PD-L1 nižší (do 3 %) než u terapie CTLA-4 inhibitory (24). Kombinační terapie ipilimumabem s anti-PD-1 nivolumabem je asociovaná se zvýšeným rizikem hypofyzitidy v porovnání s monoterapií ipilimumabem (RR=1,94 [95% CI: 1,7–3,5]) (25). Postupná léčba anti-CTLA-4 a anti-PD1 zvyšuje riziko rozvoje hypofyzitidy na úroveň kombinované terapie (26). Kromě toho byla vysoká míra zaznamenána i u pacientů léčených adjuvantní terapií bevacizumabem nebo aktivní buněčnou imunoterapií (27, 28). Zvýšená incidence hypofyzitidy nebyla pozorována u kombinační terapie ipilimumabu s chemoterapií jako carboplatina, dacarbazine, paclitaxel a fotemustine nebo v kombinaci s vemurafenibem a dabrafenibem v porovnání s monoterapií ipilimumabem (29–31). Ve srovnání s idiopatickou hypofyzitidou, která je častější u žen, je incidence checkpoint inhibitory asociovaných hypofyzitid vyšší u mužů.

Klinické projevy jsou podobné jiným formám hypofyzitid. Všichni pacienti na terapii checkpoint inhibitory s nově udávanou bolestí hlavy nebo podezřením na deficit kortizolu by měli být vyšetřeni pro podezření na hypofyzitidu (32). Výskyt zrakových symptomů je vzácný a je indikací pro léčbu vysokými dávkami kortikoidů s cílem ovlivnění velikosti hypofýzy. Endokrinní nedostatečnosti jsou zaznamenány u více než 70 % pacientů, obvykle bývá vyjádřena nedostatečná produkce ACTH s normální sekrecí TSH a gonadotropinů (33). Poměrně často vznikají při léčbě checkpoint inhibitory periferní poruchy funkce štítné žlázy – tedy primární hypothyreóza, která někdy předchází hyperfunkční fáze. Diabetes insipidus v důsledku imunoterapií indukované hypofyzitidy je raritní (17, 32). Obvykle jde o permanentní poruchy a zejména v případě sekrece ACTH je obnovení endogenní produkce výjimečné (32, 33). Radiologicky nelze rozlišit CTLA-4 indukovanou hypofyzitidu od primárních, ale radiologické nálezy mohou předcházet klinickou manifestací o několik týdnů (18). Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG PET) u onkologických pacientů má potenciál identifikovat rozvíjející se hypofyzitidy, pankreatitidy, adrenalitidy a tyreoiditidy při vyšetřeních z indikace sledování efektu onkologické terapie. Management imunoterapií indukované hypofyzitidy obvykle spočívá jen v substituční terapii bez nutnosti přerušovat či dokonce ukončit léčbu onkologického onemocnění. Pouze závažné stavy, které se vyskytují naštěstí vzácně, se symptomy vyplývající z útlaku paraselárních struktur vyžadující léčbu vysokými dávkami kortikosteroidů mohou být důvodem k přerušení onkologické léčby. Podle některých prací je rozvoj endokrinních komplikací i jiných komplikací při léčbě checkpoint inhibitory spojen s větší pravděpodobností dosažení remise základního onkologického onemocnění.

Hypofyzitida asociovaná s IgG4

Hypofyzitida asociovaná s IgG4 byla poprvé popsána v roce 2004 (34), retrospektivně se ukázalo, že se jedná až o 41 % hypofyzitid původně klasifikovaných jako lymfocytární hypofyzitida. Exaktní role IgG4 v patogenezi tohoto onemocnění není ještě přesně definována. Často jsou přítomné pseudotumory s IgG4-dominantní plazmatickou infiltrací

různých orgánů. Nejčastější IgG4-související patologie asociovaná s nemocí hypofýzy je retroperitoneální fibróza. Specifické pro diagnózu IgG4 hypofyzitidy je přítomnost víc než 10 IgG4 pozitivních buněk na zorné pole a poměr IgG4/IgG-pozitivních buněk je víc než 40 % při provedení biopsie. Sérové hladiny IgG4 nejsou specifické pro IgG4-asociovaná onemocnění. Wallace et al. předpokládají, že zvýšené hladiny IgG4 má podskupina pacientů s multiorgánovým postižením (35). Z endokrinologického hlediska je prvním projevem IgG4 hypofyzitidy nejčastěji diabetes insipidus s možným rozvojem deficitu hormonů adenohipofýzy v dalším průběhu choroby. K zobrazení systémového postižení se používá FDG PET. Léčba spočívá v imunosupresivní terapii kortikosteroidy.

Infiltrativní procesy

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH)

Histiocytóza z Langerhansových buněk je raritní onemocnění, více se vyskytující v dětské populaci. První manifestace je často centrální diabetes insipidus, poruchy funkce adenohipofýzy jsou popisovány u 20 % případů (36). Nejčastěji jde o nedostatek růstového hormonu a nedostatek gonadotropinů (15, 37). Elevace prolaktinu je považována jako možný výsledek disinhbice způsobenou tlakem stopky hypofýzy. Potvrzení diagnózy je na základě histologických a imunologických kritérií. Často je třeba provést další zobrazovací vyšetření k odhalení extrakraniálního postižení s určením lokalizace vhodné k biotické verifikaci procesu. V této indikaci je některými autory doporučováno provedení PET-CT. LCH se léčí imunosupresivy, chemoterapií nebo radioterapií (36). Samozřejmostí je hormonální substituční terapie.

Sarkoidóza

Sarkoidóza je systémová granulomatózní nemoc vyskytující se převážně u dospělých před 50. rokem věku. Neurologické komplikace

vyvine 5–10 % pacientů. Pacienti trpící neurologickými obtížemi nemusí mít vyjádřené jiné systémové projevy. Sarkoidóza může poškozovat jak centrální, tak periferní nervový systém. Tito pacienti trpí kraniiální mononeuropatií nebo se u nich rozvine granulomatózní hypofyzitida. Diagnóza neurosarkoidózy je většinou provedena na základě zobrazení pomocí MR a lumbální punkce. Při postižení selární oblasti sarkoidózou je prvním příznakem obvykle polyurie/polydipsie. Zde je možnou příčinou centrální diabetes insipidus, v rámci diferenciální diagnostiky je ale třeba vyloučit polyurii způsobenou hyperkalcemií při zvýšené produkci kalcitriolu aktivovanými makrofágy. Léčba spočívá obvykle v kortikoterapii a substituci hormonálního deficitu. V případě pacientů nereagujících na léčbu lze použít i biologickou terapii, u akutní život ohrožující formy se může přistoupit k radioterapii (38).

Závěr

Diferenciální diagnostika zvětšení hypofýzy je rozsáhlá. Přestože prevalence adenomů hypofýzy je mnohonásobně větší než ostatních onemocnění hypofýzy, je zapotřebí vždy zvažovat i další příčiny. Jak potvrzuje uvedená kazuistika, příčinou selární expanze nemusí být vždy neoplazie – v našem případě se jednalo o „pouhou“ hyperplazii hypofýzy při těžké periferní hypothyreóze s regresí po zahájení hormonální substituce levothyroxinem. Lékaři pečující o pacienty na protinádorové terapii checkpoint inhibitory by měli pátrat po klinických i laboratorních příznacích upozorňujících na rozvíjející se hypofyzitidu. Hypofyzitida může probíhat oligosymptomaticky či zcela asymptomaticky, ale její nerozpoznání může mít až fatální následky při rozvoji hypokortikalismu s adrenokortikální krizí. Terapie se liší podle vyvolávající příčiny, avšak bez ohledu na etiologii je třeba vždy myslet na možný deficit hypofyzárních hormonů, který je nutné bezodkladně diagnostikovat a zahájit substituční léčbu.

LITERATURA

- Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD et al. Diagnostic imaging Brain, 3rd ed. Elsevier: 2010: 1060-62. ISBN 978-0-323-37754-6.
- Bonneville JF, Cattin F, Nagi S et al. MRI of the Pituitary Gland. Springer: 2016: 53-55. ISBN 978-3-319-29043-0.
- Hána V. Hypopituitarismus a diabetes insipidus centralis: průvodce ošetřujícího lékaře. In: Hugo J. Farmakoterapie pro praxi. Maxdorf: Praha:2011:10–21. ISBN 978-80-7345-241-4.
- Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW. Pituitary hyperplasia. Pituitary 1999;1:169-79.
- Marek J. Hypofýza a její onemocnění. Sanquis 2005;40:24.
- Netuka D, Masopust V, Beneš V. Léčba adenomů hypofýzy. Cesk Slov Neurol N 2011;74:240-253.
- Howlett TA, Levy MJ, Robertson IJ. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;73:18–21.
- Krvarup T, Hagen C. Autoimmun hypophysitis [Autoimmune hypophysitis]. Ugeskr Laeger 2010;172:875-880.
- Bertrand A, Kostine M, Barnette T et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. BMC Med 2015;13:211.
- Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J et al. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. Pituitary 2010;13:29-38.
- Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A et al. Managing Ipilimumab-Induced Hypophysitis: Challenges and Current Therapeutic Strategies. Cancer Manag Res 2020; 12: 9551-9561.
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A et al. Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 2005;26:599-614.
- Falorni A, Minarelli V, Bartoloni E et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis. Autoimmun Rev 2014;13:412-416.
- Bellastella G, Maiorino MI, Bizzarro A et al. Revisitation of autoimmune hypophysitis: knowledge and uncertainties on pathophysiological and clinical aspects. Pituitary 2016;19:625-642.
- Joshi MN, Whitelaw BC, Carroll PV. Mechanisms in Endocrinology: Hypophysitis: diagnosis and treatment. Eur J Endocrinol 2018;179:151-163.
- Donadieu J, Rolon MA, Thomas C et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. J Pediatr 2004;144:344-350.
- Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review. Clin Endocrinol (Oxf) 2016;85:331-339.
- Faje AT, Sullivan R, Lawrence D et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:4078-4085.
- Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A et al. Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. Clin Cancer Res 2015;21:749-755.
- Ryder M, Callahan M, Postow MA et al. Endocrine-related adverse events following ipilimumab in patients with advanced melanoma: a comprehensive retrospective review from a single institution. Endocr Relat Cancer 2014;21:371-381.
- Angelousi A, Alexandraki KI, Tsoli M et al. Hypophysitis (including IgG4 and immunotherapy). Neuroendocrinology 2020;110:822-835.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015;373:23-34.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Výhody současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie UK LF v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň

Společný výskyt vysokého krevního tlaku a vysoké hladiny cholesterolu je velmi častý, v naší populaci se vyskytuje u 30 % a představuje násobně vyšší riziko pro aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění. Na druhé straně jejich současná léčba synergicky snižuje toto riziko. Nová fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu (Kastel) je vhodná volba pro pacienty s hypercholesterolemií a mírnou hypertenzí, která hned nevyžaduje kombinaci antihypertenziv.

Klíčová slova: léčba hypertenze a hypercholesterolemie, prevence kardiovaskulárních onemocnění, ramipril a rosuvastatin ve fixní kombinaci.

Advances of the contemporary treatment of hypertension and hypercholesterolemia by a new fixed combination

Parallel occurrence of high blood pressure and high plasma cholesterol level is very frequent, in our population in 30 %, and brings multiplicative higher risk for atherosclerotic cardiovascular diseases. On the other hand the contemporary treatment of them reduces that risk synergically. New fixed combination pill of rosuvastatin and ramipril (Kastel) is very felicitous choice for patients with hypercholesterolemia and mild hypertension, in which two antihypertensive drugs are not required immediately.

Key words: hypertension and hypercholesterolemia treatment, cardiovascular disease prevention, the fixed combination of ramipril and rosuvastatin.

Úvod

Společný výskyt vysokého krevního tlaku (TK) a vysoké hladiny cholesterolu (CHOL) je velmi častý a představuje násobně vyšší riziko pro aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) než pouhý součet rizik těchto významných rizikových faktorů. Z experimentálních studií je známo, že existuje společný patofyziologický mechanismus, který se podílí na vyšší koncentraci CHOL a zvyšování TK; hypercholesterolemie (HYPERCHOL) zvyšuje (kromě jiného) aktivitu především tkáňového renin-angiotenzinového systému (RAS), který má vztah k patofyziologii arteriální hypertenze. Vysoká koncentrace CHOL se podílí na rozvoji endotelové dysfunkce a na strukturálních změnách tepen, které jsou citlivější k vazokonstriktorům. V ledvinách narušuje membránu renálních buněk a brání dostatečnému vylučování natria močí. To vše jsou mechanismy, které vedou ke zvyšování TK a rozvoji hypertenze (1, 2). Hypertenze a HYPERCHOL spouští postupně kaskádu patofyziologických pochodů, které vedou k rozvoji aterosklerotických plátů a atherotrombotických

příhod na srdci i mozku, ale i jinde. Prevalence společného výskytu těchto významných rizikových faktorů v české dospělé populaci ve věku 40–65 let byla sledována ve studii post-MONIKA (n = 2 508). HYPERCHOL, definovaná podle celkového KV rizika jednotlivých osob, se vyskytovala u 40 % mužů a žen a hypertenze (TK 140/90 mmHg a vyšší) u 52 % souboru. Společný výskyt obou se vyskytoval u 30 % souboru. Relativní riziko HYPERCHOL bylo 2,4krát vyšší u hyperteniků oproti normotetikům (3). Ve velké francouzské studii, která zahrnovala více než 190 tisíc osob, mělo HYPERCHOL 46 % hypertenzních mužů, což bylo 2× více než u normotenzních mužů. Výskyt HYPERCHOL u hypertenzních žen byl dokonce 3× vyšší než u normotenzních žen (4). Data z velké epidemiologické studie mužů středního věku MRFIT (Multiple Risk Factor Interventional Trial) ukázala, že věkově adjustované riziko pro KV úmrtí bylo 10× vyšší pro muže, kteří patřili do 5. kvintilu TK a CHOL ve srovnání s muži vyskytujícími se v 1. kvintilu hodnot těchto faktorů (5).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., rosolova@fnplzen.cz
Centrum preventivní kardiologie UK LF v Plzni, 2. interní klinika FN Plzeň
Edvarda Beneše 13, 305 99 Plzeň

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):64-67
Článek přijat redakcí: 23. 12. 2021
Článek přijat po recenzích: 30. 12. 2021

KASTEL®

rosuvastatin

ramipril

DVA problémy JEDNO řešení

Zkrácená informace o přípravku: Kastel® 10 mg/5 mg tvrdé tabletky; Kastel® 10 mg/10 mg tvrdé tabletky; Kastel® 20 mg/5 mg tvrdé tabletky; Kastel® 20 mg/10 mg tvrdé tabletky

Složení: Jedna tabletky obsahuje rosuvastatinum (jako rosuvastatinum calcium) a ramiprilum 10 mg/ 5 mg; 10 mg/10 mg; 20 mg/5 mg; 20 mg/10 mg. **Indikace:** Kastel je indikován k substituční léčbě pacientů s esenciální hypertenzí, jejichž krevní tlak lze kontrolovat ramipriem, kdy je rovněž diagnostikováno jedno z onemocnění: primární hypercholesterolemie, smíšené dyslipidemie, homozygotní familiární hypercholesterolemie, u pacientů, u nichž se usuzuje na vysoké riziko první KV příhody, k prevenci velkých kardiovaskulárních příhod. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je jedna tabletky příslušné síly každý den ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla. **Přípravek není vhodný k zahajovací léčbě. Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Kastel® u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny, proto se jeho použití v této věkové skupině nedoporučuje. **Starší pacienti:** U pacientů ve věku >70 let se doporučuje zahajovací dávka 5 mg rosuvastatinu. **Porucha funkce ledvin:** Pokud je clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, je maximální dávka ramiprilu 10 mg. Pokud je clearance kreatininu mezi 30 a 60 ml/min, je maximální dávka ramiprilu 5 mg. **Porucha funkce jater:** Přípravek Kastel® je u pacientů s aktivním onemocněním jater kontraindikován. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky (rosuvastatinum, ramiprilum) nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Související s rosuvastatinem:** aktivní onemocnění jater, těžká porucha funkce ledvin, myopatie, těhotenství a kojení, současné užívání cyklosporinu. **Související s ramipriem:** angioedém v anamnéze, hypotenze, současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem, prokázaná bilaterální renální arteriální stenóza, druhý a třetí trimestr těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Všechny pacienty zahajující léčbu je třeba poučit, aby okamžitě hlásili jakoukoli nevyvětlitelnou bolest svalů, citlivost nebo slabost, doporučuje se provést testy jaterních funkcí a kreatininkýzy (CK). Kastel® se nesmí podávat souběžně se systémově působícími přípravky s obsahem kyseliny fusidové nebo do 7 dnů po ukončení léčby. **Účinky na játra:** Pacientům mají být prováděny jaterní funkční testy. Je nutné snížit dávkování nebo rosuvastatin vysadit, pokud je hladina sérových transamináz >3x vyšší. Při rozvinutí závažných kožních NÚ vč. Stevensova-Johnsonova syndromu a lékové reakce s eozinofilií a systém. příznaky podávání LP Kastel okamžitě přerušit a již nezahajovat. **Účinky na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK významně zvýšené (>5x ULN), nemá být léčba zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významně zvýšené hladiny CK (>10x ULN) nebo pokud je diagnostikována/předpokládána rhabdomyolýza. **Intersticiální plicní onemocnění:** při podezření musí být léčba přípravkem přerušena. **Diabetes mellitus:** u diabetiků léčených perorálními antidiabetiky/inzulínem, má být v průběhu léčby sledována glykemie. **Angioedém:** okamžitě vysazení přípravku Kastel®. Léčba sakubitrilem/valsartanem je kvůli zvýšenému riziku kontraindikována. **Hyperkalemie:** pravidelné kontrolování hladin draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku >70 let, diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a současného podávání kalium šetřících diuretik. **Neutropenie/agranulocytóza:** častější sledování počtu bílých krvinek u pacientů s poruchami funkce ledvin, u pacientů se současným kolagenovým onemocněním*. **Interakce:** Kastel® je kontraindikován u pacientů současně léčených cyklosporinem, sakubitrilem/valsartanem, kombinací sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, s mimotělní terapií. **Současné podávané léčivé přípravky ovlivňující se s rosuvastatinem:** inhibitory proteáz, inhibitory transportních proteinů, gemfibrozil, ezetimib, erytromycin, tikagrelor, kyselina fusidová. **Současné podávané léčivé přípravky ovlivňující se s ramipriem:** heparin, přípravky zvyšující hladinu draslíku v plazmě, antihypertenziva, vazopresorická sympatomimetika, alopurinol, imunosupresiva, kortikosteroidy, prokainamid, cytotatika, soli lithia, NSAID, kyselina acetylsalicylová, inhibitory mTOR, DPP-IV, inhibitory neprilysinu. **Nežádoucí účinky:** Časté: diabetes mellitus, bolest hlavy, točení hlavy, zácpa, nauzea, bolest břicha, myalgie, astenie, hyperkalemie, hypotenze, synkopa, suchý kašel, poruchy trávení, vyrážka. Výskyt nežádoucích účinků častější při zvyšování dávky přípravku*. **Farmakologické vlastnosti:** Rosuvastatin je selektivní a kompetitivní inhibitor HMG-CoA reduktázy. Ramipril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu, který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte přípravek v původním obalu, aby byl chráněn před světlem a vlhkostí.

Balení: 30, 60, 90, 100 tvrdých tabletek v blistru (OPA/AL/PVC/Al). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci: EGIS Pharmaceuticals PLC, 1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38., Maďarsko.

Registrační čísla: Kastel® 10 mg/5 mg: 58/035/20-C; Kastel® 10 mg/10 mg: 58/036/20-C; Kastel® 20 mg/5 mg: 58/037/20-C; Kastel® 20 mg/10 mg: 58/038/20-C.

Datum první registrace: 29. 7. 2021. **Datum revize textu:** 29. 7. 2021

Pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Před předepsáním léku se, prosím, seznamte se Souhrnem údajů o přípravku.

KA_02_2201

Kontaktní údaje: EGIS Praha spol. s r.o.
Ovocný trh 1096/8, 110 00 Praha 1
tel.: +420 227 129 111, www.egispraha.cz



Léčebné možnosti u hypertenze a hypercholesterolemie

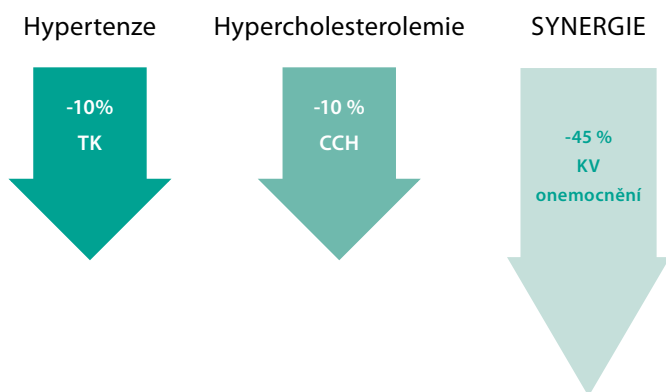
Medicína založená na důkazech ukazuje na základě velkých prospektivních intervenčních studií, že včasná léčba hypertenze významně snižuje kardiovaskulární nemocnost a úmrtnost v primární i sekundární prevenci ASKVO, ale i riziko krvácivých cévních mozkových příhod, srdeční a ledvinné selhání i celkovou úmrtnost (6). Na základě popsaného patofyziologického mechanismu společného výskytu hypertenze a HYPERCHOL je zřejmé, že lékem první volby v léčbě hypertenze u pacientů s HYPERCHOL budou inhibitory ACE nebo inhibitory AT1 receptorů pro angiotenzin II. Ve studii SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) bylo sledováno 1 500 pacientů s akutním infarktem myokardu; léčba inhibitorem ACE zofenoprilem redukovala o 57 % více relativní riziko fatálních i nefatálních KV příhod u pacientů s HYPERCHOL ve srovnání s pacienty bez HYPERCHOL (7).

Na základě všech statinových studií provedených za posledních více než 30 let mají statiny v sekundární i primární prevenci ASKVO nejvyšší úroveň důkazů (A) a nejvyšší třídu doporučení (I). Primárním cílem léčby HYPERCHOL, ale i jiných dyslipidemií, je hladina LDL-cholesterolu definovaná podle celkového KV rizika. Cholesterol je v současné době považován za nejkauzálnější rizikový faktor pro aterosklerózu a její komplikace. Nejmodernější a nejvíce používané statiny v současné době jsou atorvastatin a rosuvastatin. Jejich účinnost na koncentrace cholesterolu je srovnatelná v jejich ekvivalentních dávkách: 20 mg atorvastatinu odpovídá 10 mg rosuvastatinu apod. (8). Statiny mají také pleiotropní účinky, mezi které patří mimo jiné i snižování TK, jak ukázala metaanalýza studií (9). I když nebyly vytvořeny velké prospektivní studie, které by sledovaly vliv statinů na změnu TK jako primárního cíle studie, rosuvastatin v kombinaci s ramipilem by mohl podpořit antihypertenzní efekt inhibitoru ACE.

Výhoda současné léčby hypertenze a hypercholesterolemie fixní kombinací

U pacientů se společným výskytem hypertenze a HYPERCHOL je vhodné začít léčbu obou rizikových faktorů, resp. chorob, současně. Sniží se nejen jednotlivé faktory, tj. TK a koncentrace CHOL, ale sníží se

Obr. 1. Souběžná léčba hypertenze a dyslipidemie. Současné snížení krevního tlaku a cholesterolu o 10 % vede ke snížení výskytu kardiovaskulárních onemocnění o 45 %. Upraveno podle citace 10



také výskyt ASKVO, a to synergicky; snížení TK o 10 % a současně snížení koncentrace CHOL o 10 % vedlo ke snížení výskytu KV onemocnění o 45 % (Obr. 1) (10).

Přesto se doporučuje u pacientů s hypertenzí a hypercholesterolemii zahájit léčbu oběma léky odděleně, abychom mohli dobře posoudit jejich snášitelnost, vytitrovat potřebnou dávku a poté nahradit fixní kombinací. Pokud jsou již pacienti léčeni inhibitorem ACE a statinem, je možné nahradit tyto dvě tablety jednou tabletou s fixní kombinací obou léků. Tím se významně zlepší adherence (tj. počet tbl. užitých za určité časové období) a perzistence (tj. dlouhodobá adherence) k léčbě, která je nejdůležitější pro významné snížení rizika ASKVO.

Kastel – fixní kombinace pro léčbu hypertenze a hypercholesterolemie – nově v ČR

Na našem trhu se objeví nová fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu v různých dávkách (Tab. 1). Oba léky mají dostatek důkazů ze studií, že jsou prospěšnými léky hojně užívanými v léčbě dyslipidemií, resp. hypertenze. Oba léky jsou plně indikovány v léčbě a prevenci ASKVO. Ramipril má kromě antihypertenzního účinku prokázaného ve studii CARE také důkazy o účinnosti v primární a sekundární prevenci cévních mozkových příhod a infarktu myokardu (studie HOPE: Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE TOO, AIRE: Acute Infarction Ramipril Efficacy), a o nefroprotektivních účincích u diabetické i nedibetické nefropatie (MICRO-HOPE, REIN Ramipril Efficiency in Nephropathy). Ramipril může být indikován i u pacientů s chronickým srdečním selháváním (AIRE, AIREX AIRE Extension study).

Bylo opakovaně popsáno, že inhibitory ACE, a tedy i ramipril, účinkují protizánětlivě, upravují dysfunkci endotelu, zlepšují fibrinolýzu a působí antiproliferativně na stěnu cév i na myokard. Z těchto výsledků vyplývá, že kombinace rosuvastatinu s ramipilem je velmi protektivní v primární a sekundární prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění.

Pro které pacienty je tedy vhodná tato kombinace rosuvastatinu a inhibitoru ACE ramiprilu (Kastel)? Tak např. 55letý muž, kuřák cigaret od 16 let (průměrný počet vykouřených cigaret za den 15), s BMI 27,8 kg/m², obvodem pasu 100 cm (nadváha s abdominální distribucí tuku), krevním tlakem 150/96 mmHg (průměr ze tří měření tlaku v klidu vsedě), celkovým cholesterolem 7,2 mmol/l, LDL-cholesterolem 4,5, HDL 0,9, TG 3,5 mmol/l, glukózou 6,2 mmol/l. Jedná se o nově zjištěného hypertonika bez orgánových komplikací, se smíšenou dyslipidemií a porušenou lačnou glykemií. Tento pacient splňuje všechna kritéria metabolického syndromu a patří do velmi vysokého celkového kardiovaskulárního rizika. Kromě změny životních

Tab. 1. Kvalitativní a kvantitativní složení přípravku Kastel (tvrdá želatinová tobolka se dvěma tabletami)

	Rosuvastatinum calcium (mg)	Ramiprilum (mg)
Kastel 10 mg/5 mg	10	5
Kastel 10 mg/10 mg	10	10
Kastel 20 mg/5 mg	20	5
Kastel 20 mg/10 mg	20	10

Seznam pomocných látek je uveden v SPC.

návyků (zanechání kouření, redukce hmotnosti pomocí racionální nízkokalorické diety a pravidelné pohybové aktivity) je třeba zahájit farmakologickou terapií mírné hypertenze (nejlépe inhibitorem ACE pro příznivé metabolické účinky – zlepšení inzulinové rezistence) a smíšené dyslipidemie (statin je lék první volby). Fixní kombinace ramiprilu a rosuvastatinu je tedy ideální volba. Intervence u tohoto pacienta by měla být včasná, neboť jeho vysoké kardiometabolické riziko by mohlo vyústit do atherotrombotické příhody, nejčastěji do infarktu myokardu, a mohl by dospět do diabetu 2. typu. Zanechání kouření a redukce hmotnosti spolu s farmakologickým snížením krevního tlaku a aterogenních lipoproteinů je důležitou prevencí těchto chorob. Včasná intervence všech rizikových faktorů prodlouží život nemocného alepší i jeho kvalitu.

LITERATURA

1. Strehlow K, Wassmann S, Bohm M et al. Angiotensin AT1 receptor over-expression in hypercholesterolemia. *Ann Med* 2000;32:386-389.
2. Stulak JM, Lerman A, Caccitolo JA et al. Impaired renal vascular endothelial function in vitro in experimental hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;154:195-201.
3. Wohlfahrt P, Krajčovičová A, Bruthans J et al. Hypertenze a hypercholesterolemie v české populaci. *Vnitř. Lék.* 2016;62:863-867.
4. Thomas F, Bean K, Guize I et al. Combined effect of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (< 55 years) men and women. *Eur Heart J* 2002;23:528-535.
5. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary artery disease: overall findings and differences by age for 316 099 white men. MRFIT Research group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the

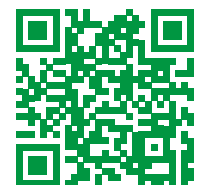
Závěr

Fixní kombinace rosuvastatinu a ramiprilu (přípravek Kastel) je kombinací významně kardioprotektivních léků, které byly testovány v minulosti v řadě velkých prospektivních studií. Kastel je vhodný pro pacienty s hypercholesterolemií vyžadující farmakologickou léčbu statinem, tj. mají vysoké nebo velmi vysoké celkové kardiovaskulární riziko a mírnou až středně těžkou hypertenzi. Podle tíže hypertenze jej lze kombinovat s dalšími antihypertenzivy. Pacienti vhodní pro léčbu Kastelem mohou být v primární nebo sekundární prevenci ASKVO. Vhodní jsou i pacienti s chronickou nefropatií, diabetici i pacienti bez diabetu, avšak jejich clearance kreatininu by měla být 60 ml/min a vyšší. Kontraindikace tohoto přípravku jsou totožné s kontraindikacemi jednotlivých komponent.

European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Europ Heart J*, 2018;39:3021-3104.

7. Borghi C, Cicero f, Bacchelli S et al. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril a post hoc analysis of the SMILE trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009;23:641-648.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455
9. Briasoulis A, Agarwal B, Valachis A et al. Antihypertensive effects of statins: a metaanalysis of prospective controlled studies. *J Clin Hypertens* 2013;15:310-320.
10. Emberson J, Whincup P, Morris R et al. Evaluating the impact of population and high risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004;25:484-491.

Víte, že listovačky časopisu Klinická farmakologie a farmacie jsou volně dostupné on-line?



V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Revmatologie (4/2021)
- Hematologie (3/2021)
- Farmakoterapie v kardiologii (2/2021)
- Klinická farmakologie (1/2021)

... a mnoho článků z jiných
oblastí medicíny a farmacie

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Levotyroxin

Jan Krátký

3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a VFN v Praze

Levotyroxin je synteticky připravená levotočivá forma tyroxinu. V současnosti patří celosvětově k nejčastěji předepisovaným lékům. Hlavní indikací k terapii levotyroxinem je substituce hypotyreózy jakéhokoliv typu. Využívá se také k supresní léčbě u tyreoidálních karcinomů. Terapeutická dávka závisí na reziduální tyreoidální aktivitě, hmotnosti pacienta a požadovaném cíli léčby. Obvyklé zahajovací dávky se pohybují od 25–50 µg denně, léčbu dále upravujeme za monitorace tyreostimulačního hormonu (TSH). Postupná titrace dávky není doporučována při zahajování pooperační substituční terapie a u gravidních žen s hypotyreózou.

Většina tyroxinu je v plazmě navázána na transportní proteiny. Biologicky aktivní je však pouze volná frakce. Tyroxin funguje především jako prohormon, ze kterého vzniká dejodací hormonálně výrazně aktivnější trijodotyronin.

Správně vedená terapie levotyroxinem je bezpečná a má minimum nežádoucích účinků. Při předávkování se mohou vyskytnout palpitace a další příznaky hypertyreózy. Pro správné vstřebávání je třeba levotyroxin užívat nalačno, odděleně od ostatní medikace, zapíjet pouze vodou a poté minimálně 30 minut nejíst. Vstřebávání může být narušeno i jinou medikací, především léky zvyšujícími pH žaludeční šťávy.

Klíčová slova: hypotyreóza, levotyroxin, tyreoidální hormony.

Levothyroxine

Levothyroxine is a synthetic levoisomer of thyroxine. Currently, it is one of the most commonly prescribed drugs worldwide. The main indication for levothyroxine treatment is hypothyroidism of any type. It is also used for suppression therapy in patients with thyroid cancer. The therapeutic dose depends on the residual thyroid secretion, the weight of the patient, and the purpose of the treatment. The initial dose typically ranges from 25 to 50 µg daily, with further adjustment according to the level of thyroid-stimulating hormone (TSH). Initial dose titration is not recommended during postoperative replacement therapy and in pregnant women with hypothyroidism.

Most of the plasma thyroxine is bound to transport proteins. However, only the free thyroxine is biologically active. Thyroxine is mainly a prohormone which is metabolized to the more active triiodothyronine.

Properly managed levothyroxine treatment is safe with minimal adverse effects. Palpitations and other symptoms of hyperthyroidism may occur with overdose. For proper absorption, levothyroxine should be taken on an empty stomach, separately from other medications, at least 30 minutes before breakfast. Absorption may be impaired by other medications, especially by those increasing the pH of gastric acid.

Key words: hypothyroidism, levothyroxine, thyroid hormones.

Úvod

Terapie tyreopatií představuje hlavní náplň práce ambulantního endokrinologa. Je to dáno především vysokým výskytem onemocnění štítné žlázy v populaci a také tím, že obvykle jde o chronická onemocnění, která vyžadují dlouhodobou dispenzarizaci. Nejčastější funkční tyreoidální poruchou je periferní hypotyreóza, která se může vyskytovat

u 5–10 % lidí v závislosti na zkoumané populaci (1). Nejvyšší prevalence je v populaci starších žen. V oblastech s dostatečným zásobením jódem je periferní hypotyreóza nejčastěji vyvolána chronickou lymfocytární tyreoiditidou (CLT), tedy autoimunitním zánětem štítné žlázy charakterizovaným lymfocytární infiltrací, který může vést k destrukci tyreoidální tkáně. CLT se podobně jako většina ostatních tyreopatií vyskytuje

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Krátký, Ph.D., Jan.Kratky@vfn.cz
3. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a VFN v Praze
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):68-73
Článek přijat redakcí: 2. 1. 2022
Článek přijat po recenzích: 2. 2. 2022

častěji u žen a její výskyt stoupá s věkem. Prevalence CLT se odhaduje kolem 5–10 % (2). Mezi časté příčiny hypotyreózy dále patří stavy po operaci štítné žlázy a po terapii radiojódem, farmakologicky indukovaná hypotyreóza (např. amiodaron, „check point inhibitory“, lithium) anebo pozdější fáze subakutní či poporodní tyreoiditidy.

Základem terapie hypotyreózy je podávání tyreoidálních hormonů, v dnešní době prakticky jen levotyroxinu. V ojedinělých případech, pokud samotný levotyroxin nestačí, může být do terapie přidán i trijodotyronin (T3). Kombinační terapie však nemá oporu v současných doporučených postupech a měla by být vyhrazena pouze pro ojedinělé případy, kdy přetrvává symptomatologie hypotyreózy i po normalizaci tyreostimulačního hormonu (TSH) při terapii levotyroxinem (3). Monoterapie levotyroxinem je tedy v současné době metodou volby v terapii hypotyreózy.

Fyziologický poměr tyreoidální sekrece tyroxinu (T4) : T3 je asi 14 : 1. T4 však funguje především jako prohormon, který je dále v periférii pomocí enzymů zvaných dejodázy upravován na hormonálně výrazně aktivnější T3.

V minulosti byly v terapii hypotyreózy využívány preparáty vyrobené ze sušených živočišných štítných žláz. Jejich hlavní nevýhodou byla kolísající koncentrace hormonů a s tím spojené obtížné nastavení substituční dávky léku. Tyto preparáty jsou sice stále v některých zemích dostupné, ale jejich využití je již minimální. Od 60. let minulého století je postupně nahradil synteticky připravený levotyroxin. Levotyroxin byl poprvé uměle syntetizován v roce 1927 (4), výrazněji se začal rozšiřovat až od konce 60. let minulého století a dnes patří k nejčastěji předepisovaným lékům na celém světě. Například v USA byl v roce 2019 levotyroxin druhým nejčastěji předepisovaným lékem s celkovým počtem více než 100 milionů předepsaných balení (5).

Chemická struktura

Levotyroxin je synteticky připravená levotočivá forma T4, má tedy stejnou strukturu a účinek jako přirozený hormon. Chemicky je tvořen dvěma zbytky aminokyseliny tyrozinu, na kterých jsou navázány 4 atomy jódu. Chemický vzorec levotyroxinu je uveden na obrázku 1.

Mechanismus účinku

Levotyroxin je v České republice dostupný pouze v perorální formě. Existují i transdermální a parenterální preparáty, ty však u nás nejsou standardně dostupné.

Po podání per os se levotyroxin vstřebává téměř výlučně v horní části zažívacího traktu, především v proximálním tenkém střevě. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo asi 5–6 hodin po požití. Obvykle se vstřebává 70–80 % užití dávky (6). Vstřebávání levotyroxinu může být ovlivněno přítomností stravy v zažívacím traktu a závisí na kyselosti žaludeční šťávy. Při zahájení terapie levotyroxinem je tedy nutné pacienty poučit o správném užívání léku. Pacienti by měli levotyroxin užívat ráno nalačno, odděleně od ostatní medikace, tablety zapíjet pouze vodou a poté minimálně 30 minut nejíst. Druhou možností je večerní užití po minimálně čtyřhodinovém lačnění (7), to je však pro většinu pacientů méně komfortní. Problematické vstřebávání může být i u pacientů, kteří užívají medikamenty snižující kyselost žaludečních

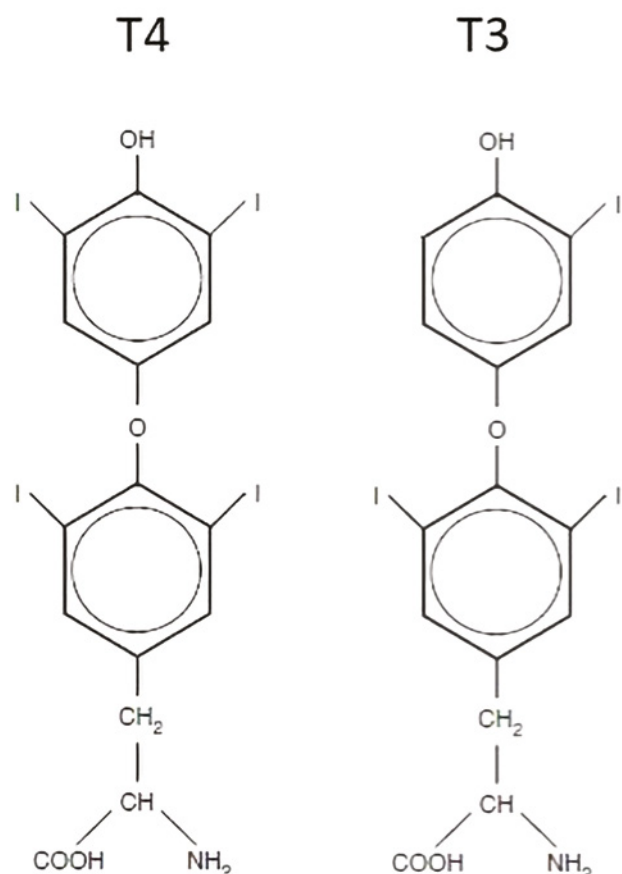
šťáv. V dnešní době jde především o často předepisované blokátory protonové pumpy. Při jejich nasazení se můžeme často setkat u dosud dobře substituovaného jedince s rozvojem hypotyreózy a s nutností úpravy dávky levotyroxinu.

Po vstřebání ze zažívacího traktu se v plazmě více než 99 % levotyroxinu naváže na transportní bílkoviny (TBG-tyroxin binding globulin, transthyretin, albumin). Přibližně 0,3 % plazmatického levotyroxinu je ve volné, biologicky aktivní formě. Levotyroxin má velmi dlouhý biologický poločas (až 7 dní), který teoreticky umožňuje i dávkování v delších než jednodenních intervalech.

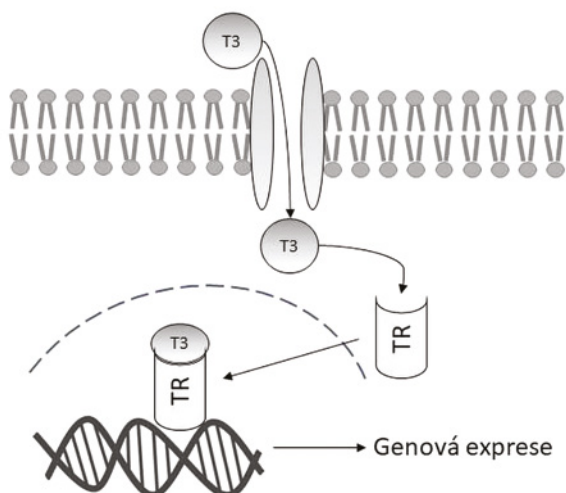
Hormonální aktivita T4 je výrazně nižší v porovnání s trijodotyroninem (T3), ten vzniká v periferních tkáních působením dejodáz – enzymů, které z T4 odštěpí jeden atom jódu za vzniku T3. T3 je následně uvolněn do krevního oběhu, kde je opět navázán na transportní proteiny. Biologický efekt tyreoidálních hormonů je převážně zprostředkován vazbou volného T3 na intracelulární receptory pro tyreoidální hormony, tento komplex se následně váže na cílové oblasti DNA a reguluje genovou expresi (viz Obr. 2) (8). Tímto mechanismem je regulována i zpětnovazebná suprese pituitární sekrece TSH.

Mechanismus periferní dejodace prohormonu T4 na aktivní T3 přidává další možnost, jak reagovat na aktuální potřeby T3 v organismu. Změna aktivity periferních dejodáz vede ke změně koncentrace hormonálně aktivního T3. Například vzestup koncentrace T4 v periferních tkáních dejodázy inhibuje. Díky tomuto mechanismu nevyvolá krát-

Obr. 1. Chemická struktura levotyroxinu (T4) a trijodotyroninu (T3)



Obr. 2. Mechanismus účinku trijodotyroninu (T3) přes vazbu na cytoplazmatický receptor tyreoidálních hormonů (TR)



kodobé zvýšení sérové koncentrace T4 po užití levotyroxinu výraznější změnu koncentrace T3. Monoterapie levotyroxinem tedy u většiny pacientů vede k relativně stabilním diurnálním koncentracím T3. Naopak kombinační terapie T4 + T3 způsobuje značné, nefyziologické kolísání koncentrací T3. Při terapii T3 stoupá sérová koncentrace volného T3, i když celkovou denní dávku T3 rozdělíme do dvou až třech denních dávek (9).

Indikace a kontraindikace terapie levotyroxinem

Hlavní indikací k zahájení terapie levotyroxinem je substituce hypotyreózy, především jde o periferní (primární) hypotyreózu nebo vzácněji i hypotyreózu centrální etiologie. U některých pacientů s diferencovanými karcinomy štítné žlázy, které vychází z folikulárních buněk (papilární a folikulární tyreoidální karcinom), využíváme levotyroxin k supresní terapii. Podání suprafyziologických dávek levotyroxinu způsobí žádoucí útlum hypofyzární sekrece TSH. Indikace a míra suprese TSH závisí na velikosti, agresivitě nádoru a na stadiu onemocnění (10). Levotyroxin je dále využíván k substituci u pacientů po tyreoidektomii pro benigní strumu. Někteří endokrinologové využívají levotyroxin k léčbě benigní uzlové strumy, což je v souladu s SPC, nicméně pozitivní přínos této terapie nebyl jednoznačně prokázán a je od něho spíše ústup z důvodu převažujících rizik. Například Americká tyreoidologická společnost ve svém aktuálním doporučení nedoporučuje rutinní terapii levotyroxinem u pacientů s benigní uzlovou strumou s normálním TSH (10). Další indikací dle SPC je použití v rámci supresních testů v diagnostice endokrinopatií (11).

Absolutní kontraindikací k podání levotyroxinu je předchozí alergická reakce. Terapie levotyroxinem by neměla být zahájována u pacientů s akutním infarktem myokardu a probíhající myokarditidou pro zvýšené riziko rozvoje maligní arytmie, dále u pacientů s akutní pankreatitidou. V případě souběžné adrenální insuficience je vždy nutné nejprve substituovat glukokortikoidní deficit a následně teprve zahájit léčbu hypotyreózy. Podání levotyroxinu před adekvátní substitucí glukokortikoidy může totiž dále prohloubit příznaky adrenální krize.

Dávkování

Dávkování levotyroxinu je individuální. Velikost denní dávky záleží především na tom, zda a v jaké míře má pacient zachovanou vlastní tyreoidální hormonální produkci. Dalšími podstatnými faktory jsou hmotnost a tělesné složení. Ukazuje se, že potřebná dávka levotyroxinu koreluje spíše s beztukovou tělesnou hmotou (lean body mass) než s vlastní tělesnou hmotností (12). U atyreozních pacientů (pacienti s nulovou vlastní produkcí tyreoidálních hormonů) se průměrná denní substituční dávka levotyroxinu pohybuje kolem 1,6 – 1,7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ na den. U obézních lidí s vyšším procentuálním zastoupením tukové tkáně bývá relativní potřeba obvykle nižší. Například u lidí s BMI > 40 kg/m^2 se pohybuje pouze kolem 1,3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ za den (13). Terapeutickou dávku levotyroxinu konkrétního jedince vždy upravujeme tak, abychom dosáhli cílového rozmezí TSH. V případě prosté substituční terapie za cílové hodnoty TSH považujeme normální rozmezí dané laboratoří. Výjimkou jsou pacienti s diferencovanými tyreoidálními karcinomy, u kterých může být součástí léčebného postupu cílená supresní terapie s hodnotami TSH pod fyziologickým rozmezím. U pacientů s centrální hypotyreózou nemá monitorace TSH význam, proto se v jejich případě řídíme podle koncentrací volného T4, která by měla být před užitím levotyroxinu v horní polovině normálního rozmezí.

Zahajujeme-li substituční terapii u periferní hypotyreózy, volíme nižší iniciační dávky, než které odpovídají plné substituční dávce. Zahajovací dávka se obvykle pohybuje kolem 50 μg denně. U starších, polymorbidních pacientů je na místě opatrnost a je vhodné volit ještě nižší počáteční dávky (12,5–25 $\mu\text{g}/\text{den}$). Denní dávku dále titrujeme obvykle po 12,5–25 μg dle kontrolních sérových koncentrací TSH. U mladších pacientů s těžší hypotyreózou můžeme dávku zvyšovat i razantněji bez rizika závažnějších nežádoucích účinků. Po zahájení léčby nebo při změně dávky je doporučeno provést laboratorní kontrolu po 2 měsících. Časnější kontrola (dříve než po 6 týdnech) nemá vzhledem k dlouhému biologickému poločasu levotyroxinu význam. V případě dosažení stabilních hodnot TSH v cílovém rozmezí je možné monitoraci protáhnout až na jeden rok. Existují však důvody k časnější kontrole. Patří mezi ně změna hmotnosti o více než 10 %, nasazení interferující medicíny, onemocnění zažívacího traktu s rizikem poruchy vstřebávání anebo naopak zvýšená exkrece tyroxinu ledvinami při rozvoji nefrotického syndromu. Důvodem k časnější kontrole je i záměna jednotlivých preparátů s levotyroxinem ve stejné dávce.

Výjimkou, kdy nepoužíváme postupnou titraci, je zahájení léčby po totální tyreoidektomii a především gravidita. U pacientů po odstranění celé štítné žlázy obvykle volíme odpovídající plnou substituční dávku, kterou dále upravujeme dle laboratorních kontrol. Naopak u pacientů po hemityreoidektomii není potřeba zahajovat časnou substituční léčbu, protože pro část pacientů je k zachování normální tyreoidální funkce dostačující pouze polovina štítné žlázy (14). Navíc mírná elevace TSH po hemityreoidektomii může být pouze přechodného charakteru. Případnou substituční terapii je možné zahájit až při rozvoji trvalé anebo závažnější hypotyreózy (15).

Léčba hypotyreózy v graviditě je specifická záležitost. Pro správný vývoj plodu a fyziologický průběh gravidity je nezbytný dostatek tyreoidálních hormonů. Nejrizikovější období z pohledu plodu je prv-

NOVINKA

ALTHYXIN[®]

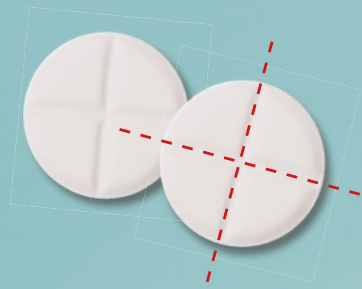
levothyroxin

 **Pro všechny věkové skupiny¹**

 **Dostupný lék**

0,- **Bez doplatku pacienta²**

Tablety lze čtvrtit na stejné dávky!



SMĚREM K ROVNOVÁZE

Zkrácená informace o přípravku: ALTHYXIN

Léčivá látka: levothyroxin v množství 50 μ g/75 μ g/100 μ g/125 μ g/150 μ g/175 μ g/200 μ g v 1 tableti. **Indikace:** Althyxin 50 - 200 μ g: léčba benigní eutyroidní strumy s eutyroidní funkcí, profylaxe recidivy strumy po strumektomii, eutyroidní strumy v závislosti na pooperačním hormonálním stavu, substituční léčba hypotyreózy, supresní léčba maligního tumoru štítné žlázy. Althyxin 50 - 100 μ g: konkomitantní suplementace během tyrostatické léčby hypertyreózy. Althyxin 100 - 200 μ g: supresní test v diagnostice štítné žlázy. **Dávkování:** obvykle 1 tableta 1x denně, dávka podle individuální potřeby pacienta stanovené na základě výsledků léčby. Léčba má být zahájena nízkou dávkou a postupně zvyšována každé 2 - 4 týdny do dosažení cílové udržovací dávky. Obezřetnost je nutná u starších pacientů (zvážit nižší dávku v úvodě léčby i v udržovací fázi), novorozenců a dětí s vrozenou hypotyreózou (nutná rychlá substituce). **Způsob podání:** je možné užít celou denní dávku v jedné dávce - ráno nalačno, nejméně 30 minut před prvním jídlem, společně s malým množstvím tekutiny. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na účinnou nebo kteroukoli pomocnou látku; neléčená adrenální insuficience, neléčená hypofyzární insuficience a neléčená hypertyreóza. Zahájení podávání je kontraindikováno u akutního infarktu myokardu, akutní myokarditidy a akutní pankreatitidy. Kombinovaná léčba hypertyreózy levothyroxinem a tyrostatiky není indikována během těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Před zahájením podávání je nutné vyloučit/léčit: ischemickou chorobu srdeční, anginu pectoris, arteriosklerózu, hypertenzi, hypofyzární insuficenci, adrenální insuficenci, tyroidální autoimunit. Zvýšená opatrnost je nutná u: pacientů s rizikem psychotických poruch nebo při výskytu jejich známek; u pacientů s předchozí přerušenoou léčbou levothyroxinem nebo při přechodu na jiný přípravek s obsahem levothyroxinu, adrenokortikální dysfunkce. Při zjištění sekundární hypotyreózy je nutné určit její příčinu. Pečlivé sledování nutné: u pacientů s rizikem léky indukované hypertyreózy, u postmenopauzálních žen s hypotyreózou a zvýšeným rizikem osteoporózy, před nebo při společném užívání levothyroxinu a orlistatu. Sledování hemodynamických parametrů se vyžaduje u zahájení léčby u novorozenců a dětí nízkou tělesnou hmotností. Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Levothyroxin může snižovat účinek antidiabetik. Účinek antikoagulační léčby může být levothyroxinem zesílen. Možná je interakce s ritonavirem. Fenytoin může ovlivnit účinek a metabolismus levothyroxinu. Iontoměničové pryskyřice snižují vstřebávání levothyroxinu. Soli železa, vápníku a přípravky s hliníkem, inhibitory tyrosinkinázy, sertralin a chlorochin/pruguanil mohou snižovat účinek levothyroxinu. Salicyláty, dikumarol, furosemid a klobufát mohou zvýšit účinek levothyroxinu. Orlistat a sevelamer může snížit absorpci levothyroxinu. Výrobky se sójovou mouhou ovlivní vstřebávání Althyxinu. Induktory jaterních enzymů mohou ovlivnit metabolismus levothyroxinu. Užívání estrogenů může vést k vyšší potřebě levothyroxinu. Propylthiouracil, glukokortikoidy, beta-sympatolytika, amiodaron a kontrastní látky obsahující jód inhibují periferní konverzi T₄ na T₃. Amiodaron může vyvolat hypo- i hypertyreózu. **Těhotenství a kojení:** Léčba levothyroxinem musí být podávána shodně zvláště během těhotenství a v období kojení. Během těhotenství může být nutné zvýšení dávky, po porodu se však má dávka opět snížit na dávku užívanou před těhotenstvím. Při doporučeném dávkovacím rozsahu neexistují důkazy pro léky indukovanou teratogenicitu a/nebo fetotoksicitu u člověka. Nadměrně vysoké dávky levothyroxinu během těhotenství mohou mít negativní účinek na fetální a postnatální vývoj. Levothyroxin se vylučuje do mateřského mléka, ale koncentrace dosažené při doporučeném rozmezí dávek není dostatečná pro vyvolání hypertyreózy nebo suprese sekrece TSH u dítěte. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: neočekává se, že by přípravek mohl ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Při překročení individuálního limitu tolerance nebo po předávkování je možné, že se vyskytnou klinické příznaky typické pro hypertyreózu, zvláště pokud se dávka na začátku léčby zvýší příliš rychle. V případě hypersenzitivit se mohou objevit kožní alergické reakce a alergické reakce respiračního traktu. **Předávkování:** příznaky: prudké zvýšení metabolismu, příznaky hypertyreózy, příznaky beta-mimetického účinku, u predisponovaných byly hlášeny izolované případy křečí nebo akutní psychózy. U dlouhodobého abúzu byly hlášeny případy náhle srdeční smrti. V závislosti na rozsahu předávkování je doporučeno přerušenoou léčby a sledování, při výskytu příznaků intenzivního beta-sympatometického účinku lze podat betablokatory. Po extrémních dávkách může pomoci plazmatereza. **Velikost balení:** 100 tablet. **Podmínky uchování:** teplota do 25°. **Registrační číslo:** Althyxin 50 μ g: 56/156/18-C; Althyxin 75 μ g: 56/157/18-C; Althyxin 100 μ g: 56/158/18-C; Althyxin 125 μ g: 56/159/18-C; Althyxin 150 μ g: 56/160/18-C; Althyxin 175 μ g: 56/161/18-C; Althyxin 200 μ g: 56/162/18-C **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum revize textu:** 30. 6. 2020. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Učeno pro odbornou veřejnost.

Reference:

1. SPC přípravku Althyxin, datum revize textu 30. 6. 2020 2. Ceňík Zentiva k.s., platný od 1. 7. 2021

Zentiva, k.s., marketingové oddělení,
U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 261 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

ní trimestr, protože asi do 12. týdne si plod neumí sám syntetizovat tyreoidální hormony a je zcela závislý na transplacentárním přísunu od matky. Abychom předešli hypotyreóze plodu s trvalými následky, volíme při nově diagnostikované hypotyreóze matky vyšší iniciační dávky levotyroxinu. V případě manifestní hypotyreózy 1,5–2,3 µg/kg, u subklinické hypotyreózy 1–1,5 µg/kg. TSH dále monitorujeme přibližně ve čtyřtýdenních intervalech až do dovršení 20. týdne těhotenství (16). Chronicky léčené pacientky je vhodné poučit, aby v případě gravidity zvýšily svoji chronickou dávku levotyroxinu přibližně o 20 % (tj. aby například užíly 2x týdně dvojnásobek své denní dávky) a aby kontaktovaly svého dispenzarizujícího lékaře, který zajistí další pravidelné kontroly. Pro ženy v prvním trimestru jsou mírně odlišné normy TSH. Je to dáno hormonálními změnami v průběhu gravidity, kdy v prvním trimestru výrazně stoupá hladina choriového gonadotropinu (hCG). hCG má podobnou strukturu jako TSH a působí synergicky na TSH receptorech folikulárních buněk. Každá laboratoř by měla mít ideálně své vlastní normy pro gravidní ženy v prvním trimestru. Pokud to tak není, doporučuje se od horní hranice odečíst přibližně 0,5 mIU/l (17).

Nežádoucí účinky a interakce

Nežádoucí účinky správně vedené terapie levotyroxinem jsou vzácné. Ojedinele se mohou vyskytnout alergické reakce, které jsou většinou vyvolány přídatnými pomocnými látkami. Je tedy možné vyzkoušet záměnu preparátu.

V případě předávkování se mohou vyskytnout příznaky typické pro hypertyreózu. Pacienti si mohou stěžovat především na palpance, zažívací obtíže (průjem), intoleranci tepla a při výraznější hypertyreóze mohou pozorovat i hubnutí. V tomto případě obvykle postačuje adekvátní úprava substituční léčby s dosažením cílových hodnot TSH. Již subklinická hypertyreóza (snížený TSH s normálním volným tyroxinem) je spojena se zvýšeným rizikem fibrilace síní a osteoporózy, proto bychom se měli snažit dosahovat eutyreózy a pacienty cíleně nepředávkovat, pokud to není nezbytně nutné z indikace tyreoidálního karcinomu.

Z pohledu lékových interakcí mají největší význam léky, které mohou interferovat s gastrointestinální absorpcí levotyroxinu. Jde především o léky snižující pH žaludeční šťávy (blokátory protonové pumpy, antihistaminika), dále o antacida s obsahem hliníku, cholestyramin, orlistat a soli železa užívané k terapii sideropenické anémie (18). Vyšší potřeba levotyroxinu může být také u žen, které užívají estrogény, z důvodu zvýšené jaterní produkce vazebných proteinů.

Farmaka s vysokým obsahem jódu (kontrastní látky, amidaron), také glukokortikoidy a propylthiouracyl mohou blokovat periferní konverzi T4 na T3 a tím snižovat účinek levotyroxinu. Kombinované užívání levotyroxinu a tyreostatika propylthiouracylu však nemá význam a nemělo by být prakticky využíváno.

Levotyroxin může vytěsňovat kumarinová antikoagulantia z vazebných proteinů. Při zahájení léčby levotyroxinem se zvyšuje riziko krvácení, proto je nutná častější kontrola koagulačních parametrů.

LITERATURA

1. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull* 2011;99:39-51

Tab. 1. Přehled dostupných preparátů s levotyroxinem.

Preparát	gramáž (µg)
Althyxin	25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200
Euthyrox	50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 200
Letrox	50, 75, 100, 125, 150
Levothyroxine Aristo	25, 50, 100, 200
Syntroxine	13, 25, 50, 75, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200

Antiepileptikum fenytoin může uvolňovat tyroxin z vazebných proteinů a může tedy způsobit vzestup plazmatické koncentrace volného T4 a tím zvyšovat účinek levotyroxinu.

Aktuálně dostupné preparáty

V České republice jsou aktuálně registrované pouze perorální formy levotyroxinu. V současnosti můžeme vybírat z široké skupiny preparátů od rozmanitých výrobců. Většina výrobců distribuuje levotyroxin ve formě tablet, což je nejčastěji užívaná forma levotyroxinu u nás. K dispozici máme široké rozmezí jednotlivých dávkovacích sil (od 25 µg po 200 µg tablety). Jednotlivé preparáty mají síly většinou odstupňovány po 12,5 až 50 µg, navíc jsou tablety obvykle vybaveny půlčímí a někdy i čtvrtčími rýhami, což umožňuje ještě citlivější dávkování. Přehled aktuálně dostupných preparátů je uveden v tabulce 1. Jednotlivé preparáty nejsou zcela ekvivalentní, liší se stabilitou preparátu, složením pomocných substancí i přesnou koncentrací účinné látky. Záměna preparátu u dobře nastaveného pacienta může způsobit změnu tyreoidálních parametrů, a proto je vhodné při případné změně provést časnější laboratorní kontrolu (2–3 měsíce).

V posledních letech je u nás nově dostupný preparát ve formě gelových kapslí. Existují práce, které ukazují, že vstřebávání gelových kapslí není tolik závislé na kyselém žaludečním pH (19). Gelové kapsle by teoreticky mohly být výhodné pro pacienty s poruchou absorpce, například při užívání blokátorů protonové pumpy anebo u pacientů po gastrických operacích.

V ČR není aktuálně volně dostupný žádný parenterální preparát s levotyroxinem. Pro pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety, je vhodnou alternativou podání tablet do nazogastrické sondy (NGS) anebo do PEGu. Aplikaci tablet s levotyroxinem do NGS můžeme zvolit i u pacientů s myxedémovým kómatem. V tomto případě se doporučuje zahájit terapii stresovými dávkami hydrocortisonu, následně podat bolus 300–500 µg levotyroxinu do NGS, následně podávat cca 1,6 µg/kg cestou NGS až do obnovení perorálního příjmu.

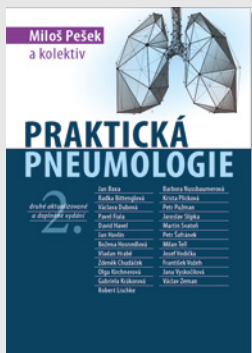
Závěr

Levotyroxin je jedním z celosvětově nejčastěji předepisovaných léků. Hlavní indikací je substituce hypotyreózy. Správně vedená a monitorovaná terapie levotyroxinu je účinná, bezpečná a má minimum nežádoucích účinků.

2. McLeod DS, Cooper DS. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012;42:252-265.

3. Jonklaas J, Bianco AC, Cappola AR et al. Evidence-Based Use of Levothyroxine/Liothyronine Combinations in Treating Hypothyroidism: A Consensus Document. *Thyroid* 2021;31:156-182.
4. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. *J Thyroid Res* 2011;809341.
5. The Top 300 of 2019. Dostupné z <<https://clincalc.com/DrugStats/Top300Drugs.aspx>>
6. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987;31:764-770.
7. Pang X, Pu T, Xu L et al. Effect of l-thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: A meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;92:475-481.
8. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001;81:1097-1142.
9. Saravanan P, Siddique H, Simmons D J et al. Twenty-four hour hormone profiles of TSH, Free T3 and free T4 in hypothyroid patients on combined T3/T4 therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:261-267.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2016;*Thyroid* 26:1-133.
11. SPC přípravku Euthyrox dostupné z <<https://www.sukl.cz/download/spc/SPC21491.pdf>>
12. Santini F, Pinchera A, Marsili A et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:124-127.
13. Papoian V, Ylli D, Felger EA et al. Evaluation of Thyroid Hormone Replacement Dosing in Overweight and Obese Patients After a Thyroidectomy. *Thyroid* 2019; 29: 1558-1562.
14. Stoll SJ, Pitt SC, Liu J et al. Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy. *Surgery* 2009;146:554-558.
15. Park S, Jeon MJ, Song E et al. Clinical Features of Early and Late Postoperative Hypothyroidism After Lobectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1317-1324.
16. Doporučení pro prevenci, časný záchyt a léčbu tyreopatií v těhotenství 2018. Dostupné z <<https://www.endokrinologie.cz/cs/doporuzeni-pro-prevenci-casny-zachyt-a-lecbu-tyreopatii-v-tehotenstvi-2018>>
17. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389.
18. Dvorakova M. Levothyroxine therapy - factors influencing its outcome. *Vnitr Lek* 2016;62:50-55.
19. Vita R, Benvenga S. Tablet levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor; a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule. *Endocr Pract* 2014;20:38-41.

KNIŽNÍ NOVINKA



Praktická pneumologie, 2. aktualizované a doplněné vydání

Miloš Pešek a kol.

Tento vynikající kompaktní a přitom velmi obsažný průvodce moderní respirační medicínou pro přípravu na zkoušky i pro každodenní praxi získal velmi příznivé hodnocení napříč pneumologickou komunitou v ČR i SR. Kniha byla v průběhu jediného roku od vydání zcela vyprodána, autoři proto připravili druhé, doplněné a aktualizované vydání. Velký důraz je kladen na využitelnost informací v reálné pneumologické praxi – ambulanti i nemocniční. Autorský kolektiv v čele s předním českým pneumologem prof. MUDr. Milošem Peškem, CSc., dokázal v záplavě informací z tohoto stále expandujícího oboru vybrat to skutečně podstatné, a to jak z oblasti současných diagnostických metod, tak s ohledem na aktuální možnosti farmakoterapie, včetně biologické a cílené léčby.

Maxdorf 2021, 376 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-710-5

Cena: 795 Kč

Formát: 132 × 210 mm, brožovaná



Vyšetřovací postupy u kardiovaskulárních onemocnění

Aleš Linhart a kol.

Kardiovaskulární choroby jsou dominantní příčinou nemoci a úmrtnosti a každý lékař bez ohledu na specializaci s nemocnými s chorobami srdce a cév přichází pravidelně do kontaktu. Kniha nabízí ucelený přehled vyšetřovacích postupů u nemocných s chorobami srdce a cév tak, aby si lékař nejen připomněl základy propedeutiky, ale aby i pochopil indikace, výsledky a úskalí jednotlivých metod, které pravidelně indikuje a používá. Text je bohatě doplněn ilustracemi a obrazovou dokumentací. I po pouhém prolistování knihy by tak i zcela nezkušený lékař či studující medicíny měl mít dobrý přehled o tom, co vše diagnostický proces kardiovaskulárních chorob může představovat. Z publikace byly cíleně vynechány složité patofyziologické úvahy a algoritmy. Důvodem je jednak snaha o maximální jednoduchost předkládaného textu, jednak skutečnost, že terapeutické postupy mají daleko rychlejší vývoj v čase a u mnoha chorob se nutně stávají doménou úzkých specialistů. Publikace chce oslovit všechny ty, kteří dělají dobrou ambulanti či klinickou medicínu bez výjimky.

Maxdorf 2021, 692 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-640-5

Cena: 1495 Kč

Formát: 200 × 265 mm, pevná vazba

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 1

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



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,
e-mailem: 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, 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



EUVASCOR®

atorvastatin / perindopril arginin

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

Stožení: EUVASCOR 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg tvrdé tobolky obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindoprilu arginine (per), 20 mg ator/5 mg per, 40 mg ator/5 mg per, 10 mg ator/10 mg per, 20 mg ator/10 mg per, 40 mg ator/10 mg per. Obsahuje sacharózu jako pomocnou látku. **Indikace:** Euvascor je indikován v rámci léčby ke snížení kardiovaskulárního rizika jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem a perindoprilem podávanými současně ve stejné dávce, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je jedna tobolka denně ráno před jídlem. Euvascor není vhodný pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. Během léčby přípravkem Euvascor má pacient pokračovat v běžné dietě snižující hladinu cholesterolu. Souběžně podávání s jinými léčivými přípravky: U pacientů, kteří současně užívají tipranavir, ritonavir, telaprevir nebo cyklosporin, nesmí dávka atorvastatinu překročit 10 mg/den. U pacientů, kteří současně užívají boceprevir, elbasvir/grazoprevir nebo letemovir v profylaxi infekce zosterem, nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den. Použití přípravku Euvascor se nedoporučuje u pacientů užívajících letemovir souběžně podávaných s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** Lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory nebo statiny, nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení), současně užívání s antivirovými glekaprevir/pibrentasvir proti hepatitidě C, anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE, hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém, současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce), současně užívání se sakubitrilem/valsartanem, Euvascor nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu** (viz bod Zvláštní upozornění a Interakce), mimotělná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz bod Zvláštní upozornění). **Upozornění:** Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Vliv na játra: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Euvascor mají být pravidelně prováděny jaterní funkční testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět normalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacientům, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné podávat přípravek Euvascor s opatrností. Vliv na kosterní svalstvo: Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ($> 5 \times$ ULN) oproti normálním hodnotám, léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významně zvýšené hladiny CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. **Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:** Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Euvascor s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, ketokonazol, letemovir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fusidové, antivirových léčeb hepatitidy C (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Euvascor se nesmí podávat současně se systémem léčby kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Během léčby nebo po léčbě některými statiny byly velmi vzácně hlášeny případy imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (MNM). **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Euvascor přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užitečné bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofičká kardiomyopatie:** Přípravek se má podávat s opatrností. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** Monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dávky s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. U pacientů na hemodialýze: U pacientů dialyzovaných pomocí vysocemolekulárních membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce, má být zvaženo použití jiných membrán. **Hypersenzitivita/angioedém:** Okamžité vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotriolu, mTOR inhibitorů a gliptinů**. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** Vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předejít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** Byly zaznamenány život ohrožující anafylaktoidní reakce (např. jedem blanokřídých), reakcí je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Euvascor má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léky, léčbu aplurinomem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacientů mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** Perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černookých pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** neproduktivní, ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie:** Léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem. **Hyperkalemie:** Pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současně užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin**. **Kombinace s lithiem:** Nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** Současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Primární hyperaldosteronismus:** Pacienti s primární hyperaldosteronismem obvykle nedopovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibiční systém renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo nedostatkem sacharoso-isomaltasy by přípravek Euvascor neměli užívat. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Interakce:** Kontraindikace: Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimotělná léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasvir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, inhibitory proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), aliskiren (u jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin), heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, grapefruitu nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fusidové, inhibitory transportérů, warfarin, antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baktolen, diuretika nešetřící draslík, racekadotril, imTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** Kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/antipsychotika/anestetika, zlato, antihypertenziva a vasodilatancia. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Euvascor je kontraindikován během těhotenství, kojení a u žen plánujících těhotenství, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky. **Fertilita Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** U některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky:** Časté: Nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, závrať, bolest hlavy, dysgezie, parestezie, porucha zraku, tinitus, vertigo, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatinofosfokinázy v krvi. **Méně časté:** Eozinoflie, hypoglykemie, hyponatremie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, deprese, změny nálad, poruchy spánku, noční můry, somnolence, synkopa, hypestezie, amnezie, rozmanité vidění, tachykardie, palpitace, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, hyperhidróza, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest šíje, svalová slabost, renální selhání, erektilní dysfunkce, únava, bolest na hrudi, malátnost, periferní edém, pyrexie, zvýšená hladina urey a kreatininu v krvi, zvýšení tělesné hmotnosti, pozitivní nálezy leukocytů v moči, pád. **Vzácné:** Trombocytopenie, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), periferní neuropatie, zčervenání, cholestatická, zhoršení psoriázy, Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme, myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, ruptura svalů, tendinopatie (někdy komplikovaná rupturou), akutní renální selhání, anurie/oligurie, vzestup jaterních enzymů, zvýšená hladina bilirubinu v krvi. **Velmi vzácné:** Rinitida, leukopenie/neutropenie, agranulocytóza nebo pancytopenie, hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH, anafylaxe, stav zmatenosti, cévní mozková příhoda možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysocemolekulárních pacientů, ztráta sluchu, infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysocemolekulárních pacientů, angina pectoris, arytmie, eosinofilní pneumonie, jaterní selhání, lupus-like syndrom, gynekomastie, snížení hladiny hemoglobinu a snížení hemokritu. **Není známo:** Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie. Raynaudův fenomén. **Předávkování:** Farmakologické vlastnosti: Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na vazokonstriktor angiotensin II. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 90 (3 obaly na tvrdé tobolky po 30 tobolkách) tvrdých tobolek Euvascor 10 mg/5 mg, 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. **Registrační číslo:** Euvascor 10 mg/5 mg: 31/985/16-C, Euvascor 20 mg/5 mg: 31/986/16-C, Euvascor 40 mg/5 mg: 31/987/16-C, Euvascor 10 mg/10 mg: 31/988/16-C, Euvascor 20 mg/10 mg: 31/989/16-C, Euvascor 40 mg/10 mg: 31/990/16-C. **Datum posledního revize textu:** 3. 1. 2022. **Výdej:** Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici u lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny z povinného veřejného pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku

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



EUVASCOR[®]

atorvastatin / perindopril arginin



POLOVIČNÍ
OCHRANA
NESTAČÍ

TLAK A CHOLESTEROL POD KONTROLOU



Vnitřní lékařství

E-1

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Zanechání kouření a riziko diabetes mellitus 2. typu

Etické konotace provádění klinických hodnocení léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19

Možnosti cvičenia v liečbe ankylozujúcej spondylitídy

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Vyšetření renální funkce v praxi

LAUDATIO / LAUDATIO

Muž s dýmku, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let

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



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Zanechání kouření a riziko diabetes mellitus 2. typu

Smoking cessation and risk of type 2 diabetes

Jana Malinovská, Jana Urbanová, Veronika Vejtasová, Alexandra Romanová, Sabina Pálová,
Helin Taha za Syed Taha Naeem, Jan Brož - - - - - E4

Etické konotace provádění klinických hodnocení léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19

Ethical connotations of conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic

Anetta Jedličková - - - - - E9

Možnosti cvičenia v liečbe ankylozujúcej spondylitídy

Exercise in the treatment of ankylosing spondylitis

Dávid Líška - - - - - E16

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer

Závažné zlyhávanie srdca a arytmia po protinádorovej liečbe podávanej v detstve

Xénia Faktorová, Milan Luknár, Zuzana Želinková, Lucia Horniaková, Eva Mikušková, Michal Šašov,

Mária Szántová, Viliam Mojto, Beata Mladosievičová - - - - - E22

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Vyšetření renální funkce v praxi

Testing renal function in practice

Vladimíra Bednářová, Hana Šafránková - - - - - E27

LAUDATIO / LAUDATIO

Muž s dýmkou, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let

The man with a pipe, professor Pavel Klener, MD, DrSc., will turn 85 in April 2022

Jan Haber, Marek Trněný - - - - - E33

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2021



Zanechání kouření a riziko diabetes mellitus 2. typu

Jana Malinovská^{1,2}, Jana Urbanová³, Veronika Vejtasová⁴, Alexandra Romanová¹, Sabina Pálová¹, Syed Taha Naeem¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Adiktologická poradna, odborné pracoviště Area fausta, Praha

³Interní klinika 3. LF UK a FN KV, Praha

⁴Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2) je vyšší u kuřáků cigaret v porovnání s nekuřáky. Po zanechání kouření toto riziko klesá, avšak u bývalých kuřáků je zároveň po zanechání kouření častěji pozorován metabolický syndrom. Nabízí se proto otázka, zda u kuřáků po zanechání kouření nedochází na přechodnou dobu ke zvýšení rizika rozvoje DM2 nad úroveň současných kuřáků. Z dostupných studií zabývajících se touto otázkou není možno vyvodit jednoznačný závěr i s ohledem na to, že většina studií neporovnává primárně bývalé kuřáky se současnými kuřáky, ale s nekuřáky. Výsledky studií spíše ukazují na přechodné zvýšení rizika DM2 po zanechání kouření. Vyšší riziko rozvoje DM2 je zřejmě potencováno přírůstkem váhy, který typicky v prvních letech po zanechání kouření bez intervence nastává. Proto by u pacientů-kuřáků, u kterých předpokládáme vyšší riziko rozvoje DM2, měla být léčba závislosti na tabáku spojena s prevencí rozvoje DM2 (úprava životního stylu, monitorování tělesné hmotnosti a doporučení farmakologické terapie závislosti na tabáku pro snížení rizika nárůstu váhy) a častějšími kontrolami glykemie pro zajištění časně detekce DM2.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, kouření, rizikové faktory, zanechání kouření.

Smoking cessation and risk of type 2 diabetes

Risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is higher in tobacco smokers compared to non-smokers. The risk declines after smoking cessation. However, ex-smokers are also more prone to the metabolic syndrome. The question thus is, whether ex-smokers could temporarily have a higher risk of T2DM than current smokers. The available studies on this topic are not in agreement in their conclusions, as most of them also primarily do not compare ex-smokers to current smokers, but to non-smokers. However, based on the available studies, it rather seems the risk of T2DM is temporarily higher after smoking cessation. The higher risk of T2DM seems to be enhanced by weight gain that typically occurs first years after smoking cessation without intervention. Therefore, smoking cessation in patients who are in an increased risk of T2DM should be accompanied by T2DM preventative measures (lifestyle modification, weight monitoring and recommendation of pharmacotherapy of tobacco addiction to lower the risk of weight gain) and more frequent checks of blood glucose level to ensure early T2DM detection.

Key words: risk factors, smoking, smoking cessation, type 2 diabetes mellitus.

Úvod

Kouření cigaret je již mnoho let známým rizikovým faktorem diabetes mellitus 2. typu (DM2). Relativní riziko vzniku DM2 u kuřáků bylo 1,44 (95% CI 1,31–1,58) v metaanalýze 25 studií, které dohromady zahrnovaly

více než 1,2 milionů lidí. Velikost rizika rostla ve studiích úměrně dávce stanovené jak dle počtu vykouřených cigaret za den, tak formou krabičkoroků (průměrným počtem denně vykouřených cigaret vynásobený počtem let kouření a vydělený 20, tj. počtem cigaret v krabičce) (1).

Je několik možných faktorů, které podporují rozvoj DM2 u kuřáků. Kuřáci vykazují častěji abdominální typ obezity (i ti s normálními hodnotami BMI a/nebo poměrem obvodu pasu a boků) a rychlejší progresi poruchy glukózové tolerance. Tabákový kouř vyvolává v těle chronické zánětlivé reakce, prokazatelné zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu, interleukinu-6 a fibrinogenu, a působí oxidativní stres. Zároveň ovlivňuje glukózový metabolismus (rozvoj inzulinové rezistence a vliv na acetylcholinové receptory beta buněk pankreatu) a lipidový metabolismus (snížení hladiny HDL cholesterolu, zvýšení hladiny triacylglycerolů, ukládání viscerálního tuku zvýšením hladiny kortizolu) a svým působením může poškodit buňky endotelu i beta buňky pankreatu (2).

Po zanechání kouření dochází postupně k vymizení negativních účinků kouření – postupně odeznívá chronický zánět, snižuje se inzulinová rezistence, dochází ke snížení krevního tlaku a tepové frekvence a zvyšuje se hladina HDL cholesterolu. U bývalých kuřáků v prvních letech po zanechání kouření byl však zároveň častěji pozorován metabolický syndrom a hyperglykemie. Tento vyšší výskyt metabolického syndromu byl přisuzován zejména zvýšenému množství viscerálního tuku, který byl výraznější u bývalých kuřáků v porovnání s nekuřáky a současnými kuřáky. Zároveň po zanechání kouření byly pozorovány vyšší hladiny adiponektinu. Metabolické změny byly pozorovány u bývalých kuřáků až 14 let po zanechání kouření (3, 4).

Prevalence kouření u diabetiků

V roce 2019 bylo v ČR odhadováno 24,9 % současných kuřáků (95% CI 22,9–26,9) dle výsledků populační studie Státního zdravotního ústavu na reprezentativním vzorku populace nad 15 let věku. Mezi kuřáky převažovali muži (29,2 % vs. 20,7 %). Z celkového vzorku 18,1 % respondentů kouřilo denně (95% CI 16,3–19,9) a bývalí kuřáci tvořili 16,4 % (95% CI 14,7–18,2). Nikdy nekouřilo 58,7 % z dotázaných (95% CI 56,4–61,0) (5).

Dle studie EHES 2013/2014 v České republice (6) současní kuřáci tvořili 29,5 % z celkového vzorku respondentů ve věku 25–64 let bez ohledu na poruchu glukózového metabolismu (pro srovnání dle každoročního průzkumu SZÚ zjištěná prevalence kouření v roce 2013 byla 29,9 % v populaci nad 15 let věku (5)). Mezi prediabetiky a respondenty bez poruchy glukózového metabolismu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve vztahu ke kouření, významný rozdíl byl však nalezen mezi diabetiky a respondenty bez poruchy glukózového metabolismu. Největší podíl nekuřáků byl ve skupině osob bez poruchy glukózového metabolismu (52,9 %). Největší podíl bývalých kuřáků byl ve skupině osob s DM2 (38,6 %). Zajímavým výsledkem bylo, že největší podíl současných kuřáků byl ve skupině osob s prediabetem (33,0 %), z diabetiků 2. typu bylo 26,3 % současných kuřáků (6). Pro srovnání v USA byla dle studie z let 1998–2008 prevalence kouření mezi diabetiky 2. typu a prediabetiky podobná jako u nediabetiků (7).

Vztah DM2 a zanechání kouření

Dle posledních poznatků se zdá, že v případě zanechání kouření může překvapivě dojít na přechodnou dobu ke zvýšení některých rizik spojených s kouřením, konkrétně riziku rozvoje DM2 a zhoršení kompenzace hypertenze a glykemie u diabetiků 2. typu (8). Jedním

z předpokládaných důvodů zvýšení rizika DM2 a komplikací u diabetiků 2. typu po zanechání kouření je zvýšení tělesné hmotnosti, ke které často u nových ex-kuřáků vlivem působení více mechanismů dochází. Dle rozsáhlé metaanalýzy 62 studií je zanechání kouření spojeno průměrně s přírůstkem váhy 4–5 kg po 12 měsících abstinence, kdy nejvyšší nárůst váhy je pozorován zejména v prvních 3 měsících po zanechání kouření. Z metaanalýzy zároveň vyšla značná variabilita ve změně váhy mezi kuřáky – 13 % kuřáků přibralo více než 10 kg po zanechání kouření, a naopak 16 % kuřáků na váze ztratilo (9).

Evidence pro zvýšení rizika DM2 po zanechání kouření

Studie poskytující přímé srovnání bývalých kuřáků se současnými kuřáky

Zvýšené riziko DM2 po zanechání kouření v porovnání s rizikem u současných kuřáků potvrdila analýza 3 kohortových studií 150 tisíc britských pacientů s délkou follow-upu v průměru 19,6 let s přibližně dvouletými kontrolami. U recentních ex-kuřáků, kteří zanechali kouření v posledních 2 až 6 letech, bylo nalezeno zvýšené riziko DM2 v porovnání se současnými kuřáky (HR 1,22; 95% CI 1,12–1,32 po zohlednění možných proměnných včetně počátečního BMI), a riziko bylo nejvyšší mezi 5 až 7 lety od zanechání kouření s následným poklesem rizika až na úroveň nekuřáků po 30 letech abstinence. Po zohlednění přírůstku váhy nebyl nalezen statisticky signifikantní nárůst rizika u recentních ex-kuřáků, u nichž nárůst hmotnosti po zanechání kouření byl do 5 kg. U osob s přírůstkem hmotnosti o více jak 5 kg a o více jak 10 kg po zanechání kouření bylo riziko DM2 1,36 (95% CI 1,16–1,58) a 1,59 (95% CI 1,36–1,85). Na základě analýzy mediace bylo odhadnuto, že změnou váhy v prvních 6 letech po zanechání kouření je možno vysvětlit 68,4 % (95% CI 8,3–98,1) zvýšeného rizika DM2 (10).

Statisticky významně zvýšené riziko DM do 3 let po zanechání kouření v porovnání se současnými kuřáky potvrdila taktéž 3letá longitudinální studie, kdy u bývalých kuřáků do 3 let od zanechání kouření vyšlo riziko DM v porovnání se současnými kuřáky 2,60 (95% CI 1,44–4,67). U recentních ex-kuřáků byl pozorován vyšší nárůst hmotnosti, BMI, obvodu pasu, glykovaného hemoglobinu a glykemie nalačno mezi vstupní a follow-up návštěvou po 3 letech v porovnání se současnými kuřáky. Nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj DM2 u bývalých kuřáků byly zjištěny vyšší věk, vyšší vstupní hmotnost a přírůstek hmotnosti, vyšší míra kouření, porušená glukózová tolerance při vstupu do studie a vyšší vstupní glykovaný hemoglobin (11).

Studie přímo porovnávající bývalé kuřáky a nekuřáky

Yeh et al. (12) analyzovali rozsáhlá 9letá longitudinální data studie Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) s ohledem na riziko rozvoje DM2 po zanechání kouření. Nejvyšší riziko rozvoje DM2 bylo zjištěno u bývalých kuřáků, kteří přestali kouřit v průběhu prvních 3 let sledování (HR 1,73; 95% CI 1,19–2,53), kuřáci měli relativní riziko rozvoje DM2 1,31 (95% CI 1,04–1,65) a bývalí kuřáci, kteří přestali kouřit před více než 9 lety, měli relativní riziko 1,22 (95% CI 0,99–1,50) v porovnání s nekuřáky. U nových ex-kuřáků, kteří zanechali kouření v prvních 3 letech sledování, byl pozorován statisticky významný nárůst hmotnosti, obvodu

pasu a glykemie a pokles počtu bílých krvinek v porovnání s nekuřáky. Riziko rozvoje DM2 u bývalých kuřáků ve studii následně klesalo a po 12 letech abstinence dosáhlo na úroveň nekuřáků (12).

Zvýšené riziko nově diagnostikovaného DM v druhém roce po zanechání kouření zjistili i Sung et al. (13) v 6leté retrospektivní studii na vzorku necelých 8,5 tisíce dospělých. V porovnání s nekuřáky vyšlo statisticky významné zvýšené riziko u současných kuřáků s OR 1,499 (95% CI 1,147–1,960) a u bývalých kuřáků v druhém roce od zanechání kouření s OR 2,020 (95% CI 1,031–3,955), a to nezávisle na přírůstku hmotnosti. U bývalých kuřáků do jednoho roku od zanechání kouření nebylo zvýšené riziko DM statisticky signifikantní (13).

V rámci 8leté prospektivní studie mužů ve věku 35–44 let ($n = 27\,635$) v korejské populaci bylo také zjištěno zvýšené riziko DM2 v prvních letech po zanechání kouření. Zatímco současní kuřáci měli riziko DM2 v porovnání s nekuřáky vyšší o 60 % (HR 1,6; 95% CI 1,29–1,97), recentní ex-kuřáci, kteří zanechali kouření před 3 až 5 lety, měli HR 2,13 (95% CI 1,51–3,00) po zohlednění možných zavádějících faktorů včetně změny váhy po zanechání kouření. U bývalých kuřáků, kteří zanechali kouření před více než 5 lety, nebylo nalezeno numericky zvýšené riziko DM2 v porovnání s nekuřáky (14).

Podobně hovoří i výsledky prospektivní studie britských mužů ve věku 40–59 let, kteří byli v průměru sledováni 16,8 let. U recentních ex-kuřáků při zařazení do studie, kteří přestali kouřit před méně než 5 lety, bylo riziko rozvoje DM2 numericky vyšší než u současných kuřáků (v porovnání s nekuřáky HR 1,89 (95% CI 1,16–3,06) vs. HR 1,74 (95% CI 1,24–2,43)) po zohlednění BMI a dalších zavádějících faktorů. U bývalých kuřáků, kteří zanechali kouření v průběhu studie mezi první návštěvou a návštěvou po 5 letech, bylo riziko DM2 oproti současným kuřákům numericky výrazně vyšší i po zohlednění změny hmotnosti od první návštěvy, zároveň však i zde byl pozorován překryv konfidenčních intervalů výsledných HR (15).

Rizikem DM2 u žen po menopauze se zabývali Luo et al. (16), kteří analyzovali data více než 100 tisíc žen z prospektivní studie Women's Health Initiative. V porovnání s nekuřáčkami měly bývalé kuřáčky, které přestaly kouřit před méně než 3 lety, HR pro riziko rozvoje DM2 1,43, u současných kuřáček bylo HR 1,20 s překryvem konfidenčních intervalů těchto dvou skupin. HR zůstávalo u bývalých kuřáček do 3 let od zanechání kouření numericky vyšší oproti současným kuřáčkám i po zohlednění přírůstku hmotnosti. Riziko DM2 u bývalých kuřáček klesalo s délkou abstinence a dosáhlo úrovně nekuřáček po 10 letech od zanechání kouření. V podskupině bývalých kuřáček do 3 let od zanechání kouření, u kterých došlo ke zvýšení hmotnosti o 5 kg a více, bylo nalezeno o 67 % vyšší riziko DM2 v porovnání s nekuřáčkami. U stejné skupiny s přírůstkem hmotnosti méně než 5 kg nebylo nalezeno statisticky významné zvýšení rizika DM2 v porovnání s nekuřáčkami (16).

Metaanalýza a systematické review, které provedli Pan et al. (17), poskytují rozsáhlou analýzu 88 prospektivních studií, týkající se rizika DM2 ve vztahu ke kouření. U bývalých kuřáků bylo zjištěno nižší riziko DM2 než u současných kuřáků. Zároveň však subanalýza 10 studií, které se zabývaly i vztahem doby od zanechání kouření a rizika DM2, ukazuje, že do 5 let od zanechání kouření je u bývalých kuřáků riziko DM2 numericky vyšší v porovnání se současnými kuřáky, přestože se

konfidenční intervaly částečně protínají (RR 1,54 (95% CI 1,36–1,74) pro bývalé kuřáky a RR 1,47 (95% CI 1,34–1,62) pro současné kuřáky) (17).

Evidence pro snížení rizika DM2 po zanechání kouření

Studie poskytující přímé porovnání bývalých kuřáků se současnými kuřáky

Některé studie ovšem vztah zvýšeného rizika DM2 a zanechání kouření nepotvrzují. Analýza klinických dat více než 5 milionů osob z korejské populace neprokázala zvýšené riziko DM u osob, které přestaly kouřit v posledních 6 letech. V porovnání se současnými kuřáky měli bývalí kuřáci nižší riziko rozvoje DM (HR 0,858; 95% CI 0,838–0,878) a to samé nekuřáci s HR 0,616 (95% CI 0,606–0,625). Riziko u kuřáků a bývalých kuřáků rostlo s počtem krabičkoroků (počet vykouřených krabiček cigaret denně násobený počtem let kouření). U bývalých kuřáků, kteří bývali těžcí a extrémně těžcí kuřáci (definované jako 14–26 krabičkoroků a více než 26 krabičkoroků resp.) měli výrazně vyšší riziko rozvoje DM v porovnání se současnými lehkými kuřáky (do 5 krabičkoroků) – HR 1,119 (95% CI 1,057–1,185) u bývalých těžkých kuřáků a HR 1,348 (95% CI 1,275–1,425) u bývalých extrémně těžkých kuřáků. Nebyla nalezena souvislost mezi rozvojem DM a přírůstkem tělesné hmotnosti po zanechání kouření (18).

Podobně Choi et al. (19) ve 2leté prospektivní studii korejské populace ve věku ≥ 20 let bez DM2 a hypertenze došli k závěrům, že zanechání kouření bez následného zvýšení váhy vede ke snížení rizika rozvoje DM2 i u recentních exkuřáků (do 2 let od zanechání kouření), a ačkoli míra zvýšení hmotnosti po zanechání kouření numericky zmenšovala tento efekt, tato asociace nevyšla statisticky signifikantní (19).

Studie přímo porovnávající bývalé kuřáky a nekuřáky

Cenná data na toto téma přinesla i metaanalýza 15 studií týkající se rizika DM2 u bývalých kuřáků v japonské populaci. V porovnání s nekuřáky měli bývalí kuřáci vyšší riziko DM2 (RR 1,19; 95% CI 1,09–1,31), toto riziko však zůstávalo nižší než u současných kuřáků. Riziko DM2 zůstávalo vysoké prvních 5 let po zanechání kouření, na úroveň nekuřáků se dostalo po 10 letech od zanechání kouření. Riziko DM2 bylo vyšší s vyšším počtem vykouřených cigaret (20).

Diskuze

Z výše uvedeného souhrnu výsledků studií vyplývá, že není možné z dostupných dat s jistotou stanovit, zda zanechání kouření v krátkodobém horizontu zvyšuje riziko DM2 nad úroveň současných kuřáků. V tomto ohledu jsou nejucennější prospektivní studie s dlouhým follow-up obdobím, které zahrnují velkou populaci pacientů pro získání dostatečného počtu nově diagnostikovaných případů DM2 jak ve skupině současných kuřáků, tak recentních ex-kuřáků, nekuřáků a delší období abstinujících bývalých kuřáků. Většina studií posuzovala riziko bývalých kuřáků a současných kuřáků vůči nekuřákům, kdy u některých studií vyšlo riziko u nedávných bývalých kuřáků numericky vyšší než riziko u současných kuřáků, zároveň však s překryvem konfidenčních intervalů těchto skupin (tj. nemáme přímé srovnání bývalých kuřáků vůči současným kuřákům, ani nebyla posuzována statistická významnost).

Nelze proto s jistotou dojít k závěrům, že riziko u nedávných bývalých kuřáků je vyšší než u současných kuřáků. V tomto ohledu přináší cenné informace výše zmíněné studie Hu et al. (10) a Park et al. (18), z nichž první našla statisticky významně zvýšené riziko DM2 u bývalých kuřáků, kteří přestali kouřit v posledních 2–6 letech, a druhá našla zvýšené riziko pouze u bývalých těžkých a extrémně těžkých kuřáků do 6 let od zanechání kouření v porovnání se současnými lehkými kuřáky.

Porovnávání výsledků výše popsaných studií je obtížné s ohledem na různý design, délku sledování a různou populaci. Mimo jiné se studie liší věkem zkoumané populace, zastoupením žen a mužů ve studii, ale i definicí DM2 či blíže nespecifikovaného diabetes mellitus. Výsledky studií o menším vzorku pacientů také nesou limitaci malého počtu subjektů v jednotlivých podskupinách. Popsané studie zohledňují při výpočtu rizika možné zavádějící faktory, jako je věk, pohlaví, vstupní BMI a váha a jejich změna či obvod pasu. Pouze část studií zohlednila i další faktory, jako je užívání alkoholu, vzdělání, sociální třída, hypercholesterolemie a hypertenze.

Nejsilnějším důvodem zvýšení rizika DM2 v prvních letech po zanechání kouření se zdá být přírůstek hmotnosti (9–11, 16), který může být způsoben kombinací faktorů, jako je vysazení nikotinu, zvýšení chuti k jídlu a kalorického příjmu v reakci na chybějící cigaretu a nikotin, snížený výdej energie a ustoupení chronického zánětu (9). Další rizikové faktory, které přispívají k riziku DM2 po zanechání kouření, se zdají být stejné jako rizikové faktory DM2 v obecné populaci – tj. vyšší věk, vyšší hmotnost, obvod pasu a BMI a porušená glukózová tolerance (11, 12). Rizikovým faktorem je zřejmě i míra kouření (počet vykouřených krabičkoroků či průměrný počet vykouřených cigaret za den) (18, 20).

Z výsledků je patrné, že pokud je po zanechání kouření zvýšené riziko DM2 nad úroveň současných kuřáků, toto riziko následně klesá s délkou abstinence a může být sníženo prevencí zvýšení hmotnosti po zanechání kouření. Kromě pacientů s rizikovými faktory DM2 je třeba zvážit zvýšené riziko DM2 v prvních letech po zanechání kouření u silných kuřáků. Pokles rizika DM2 po zanechání kouření až na úroveň nekuřáků byl v různých studiích pozorován až po 10 až 30 letech abstinence. Nicméně potenciálně zvýšené riziko DM2 a přírůstek váhy nepřevažují nad kardiovaskulárními benefity po zanechání kouření (21).

Jak pomoci rizikovým pacientům?

Intervence podporující zanechání kouření u pacientů s DM2 jsou součástí standardní lékařské péče a jsou zakotveny i v doporučeních odborných společností, jako je např. Americká diabetická asociace (22).

LITERATURA

- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654–2664. doi: 10.1001/jama.298.22.2654.
- Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:265–276. doi: 10.1177/1479164117701876.
- Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation [published correction appears in *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Nov;12(11):684]. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:299–308. doi:10.1038/nrendo.2016.32
- Matsushita Y, Nakagawa T, Yamamoto S et al. Associations of Smoking Cessation With Visceral Fat Area and Prevalence of Metabolic Syndrome in Men: The Hitachi Health Study. *Obesity* 2011;19:647–651. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.237>
- Csémy L, Dvořáková Z, Fialová A et al. Užívání tabáku a alkoholu v České republice 2019, Výzkumná zpráva. Praha: SZÚ 2020. ISBN 978-80-7071-394-5
- Brož J, Malinová J, Nunes MA et al. Prevalence of diabetes and prediabetes and its risk factors in adults aged 25–64 in the Czech Republic: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;170:108470. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108470.
- Clair C, Meigs JB, Rigotti NA. Smoking behavior among US adults with diabetes or impaired fasting glucose. *Am J Med* 2013;126:541.e15–e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.029.
- Alshahrani A. The Effects of Smoking Cessation on Diabetes Mellitus Patients. *Curr Diabetes Rev* 2020;16(2):137–142. doi: 10.2174/1573399815666190729111041. PMID: 31362677.
- Aubin H, Farley A, Lycett D et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis *BMJ* 2012;345:e4439 doi:10.1136/bmj.e4439.
- Hu Y, Zong G, Liu G et al. Smoking Cessation, Weight Change, Type 2 Diabetes, and Mortality. *N Engl J Med* 2018;379:623–632. doi: 10.1056/NEJMoa1803626.
- Stein JH, Asthana A, Smith SS et al. Smoking cessation and the risk of diabetes mellitus and impaired fasting glucose: three-year outcomes after a quit attempt. *PLoS One* 2014;9:e98278. doi: 10.1371/journal.pone.0098278.

V běžné praxi u nespecifických cílových skupin je účinnou metodou podpory pacientů k zanechání kouření krátká intervence („brief intervention“), o které podrobně pojednávají odborná doporučení léčby závislosti na tabáku dříve publikovaná ve Vnitřním lékařství (23). Podstata krátké intervence ve zkratce spočívá v tom, že by se každý zdravotník měl pacienta zeptat, zda je kuřák, jasně mu doporučit, aby přestal, a pomoci jak, tj. nabídnout léčbu nebo předat informační leták či kontakt na místa nabízející podporu (23). V případě pacientů s DM2 bylo randomizovanou, kontrolovanou studií zjištěno, že krátká intervence v porovnání se standardní péčí nezvyšuje úspěšnost v zanechání kouření a udržení abstinence (24). Autoři dané studie proto u pacientů s DM2 navrhuji intenzivní intervenci a personalizovaná varovná sdělení a komunikaci rizik s ohledem na konkrétního pacienta a rizika v souvislosti s diagnózou DM2. Podobná studie u pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje DM2 nebo u pacientů s prediabetem dosud nebyla provedena, nelze tedy s jistotou říct, zda i u pacientů ve zvýšeném riziku DM2 by bylo vhodné implementovat cílenou intervenci s ohledem na specifická rizika.

V souvislosti s výsledky studií popsaných výše a rizikem zvýšení váhy po zanechání kouření, které potenciálně může zvyšovat riziko DM2, byly hledány způsoby, jak efektivně předcházet zvýšení hmotnosti po zanechání kouření, respektive snížit míru přírůstku hmotnosti u pacientů v riziku. Na základě výsledků studií a metaanalýz byly jako potenciálně účinné navrženy: otevřená diskuze s pacientem nad jeho obavami z přírůstku váhy po zanechání kouření; doporučení pacientovi zvýšit fyzickou aktivitu a zavést nízkokalorickou dietu do svého jídelníčku; monitorování hmotnosti pacienta v průběhu léčby a po ní a zpětná vazba pacientovi; a farmakologická léčba závislosti na tabáku v dostatečné délce (25).

Závěr

Vzhledem k možnému zvýšenému riziku DM2 v prvních letech po zanechání kouření, potencovaného přírůstkem váhy, by v případě léčby závislosti na tabáku u kuřáků, kteří mají zvýšené riziko rozvoje DM2, měla být léčba závislosti spojena s prevencí rozvoje DM2 (úprava dalších faktorů životního stylu, monitorování tělesné hmotnosti a doporučení farmakologické podpůrné terapie závislosti na tabáku pro snížení rizika nárůstu váhy po zanechání kouření) a častějšími kontrolami glykemie pro zajištění časně detekce DM2.

Etické konotace provádění klinických hodnocení léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19

Anetta Jedličková

Fakulta humanitních studií UK Praha, Oddělení doktorských studií, Obor Aplikovaná etika

Článek je zaměřen na problematiku provádění klinických hodnocení humánních léčivých přípravků během pandemie onemocnění covid-19, která přinesla odborné i laické veřejnosti také v této oblasti výzkumu zcela nová etická dilemata. Rostoucí obavy etické povahy akcentovaly potřebu částečně pozměněných či zcela nových procesů zajišťujících bezpečnost účastníků klinických hodnocení, dodržování správné klinické praxe a minimalizaci rizik pro integritu a validitu dat získaných při provádění klinických hodnocení během doby trvání pandemie. V jednotlivých částech článek seznamuje s mimořádnými opatřeními Státního ústavu pro kontrolu léčiv během nouzového stavu, pojednává o řízení kvality, o ověřování bezpečnosti subjektů hodnocení a validity dat a v neposlední řadě představuje potenciální rizikové oblasti a jejich etické aspekty při provádění klinických hodnocení v době pandemie onemocnění covid-19.

Klíčová slova: etické aspekty, etická dilemata, covid-19, klinická hodnocení, remote audit, řízení kvality.

Ethical connotations of conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic

The paper focuses on conducting clinical trials on medicinal products for human use during the COVID-19 pandemic, which has brought entirely new ethical dilemmas to clinical research professionals, as well as to the general public. Growing ethical concerns emphasized the need for partially modified or completely new procedures in order to ensure the safety of clinical trial participants, compliance with good clinical practice, and minimizing risks to the clinical trial integrity and validity of data obtained from clinical trials conducted during the pandemic. The paper acquaints with emergency measures issued by the State Institute for Drug Control during the COVID-19 public health emergency, discusses quality management, methods of efficient verification of the safety of subjects and data validity, and last but not least, presents risk areas and their ethical aspects in conducting clinical trials during the COVID-19 pandemic.

Key words: ethical aspects, ethical dilemmas, clinical trials, COVID-19, quality management, remote audit.

Úvod

Provádění klinických hodnocení je v rámci procesu vývoje nových léčivých přípravků regulováno celou řadou právních norem a etických požadavků. Pravidelná kontrola kvality provádění klinických hodnocení se stala rutinní součástí procesu výzkumu a vývoje léčiv a působí zejména jako záruka zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení¹ a validity dat,

kteřá se během klinických hodnocení shromažďují, dále se zpracovávají a vyhodnocují.

Současná pandemie onemocnění covid-19 přinesla nové výzvy rovněž v této oblasti a celá řada aktivit v rámci provádění klinických hodnocení léčivých přípravků (nesouvisejících s diagnostikou, vakcinací či léčbou nemoci covid-19) musela doznat podstatných změn.

¹ Pod pojmem subjekt hodnocení se rozumí „fyzická osoba, která se účastní klinického hodnocení buď jako příjemce hodnoceného léčivého přípravku, nebo jako člen srovnávací nebo kontrolní skupiny, kterému není hodnocený léčivý přípravek podáván“ (1).

Bez náležité kontroly mohou mít změny v zavedených postupech významný dopad nejen na kvalitu provádění klinických hodnocení a jejich výsledky, ale mohou mít především závažné důsledky na bezpečnost subjektů hodnocení a v neposlední řadě mohou také způsobit závažné implikace v každodenní klinické praxi v případě, že léčivý přípravek, který v průběhu svého vývoje nebyl podroben patřičné kontrole, je následně zaregistrován pro použití k běžné terapeutické intervenci. Způsoby systematického a nezávislého posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení, jak právní předpisy definují audit v klinickém hodnocení (2), se během současné pandemie podstatně změnily. Otázkou k diskusi zůstává, zda lze i náhradními způsoby spolehlivě a náležitě určit, zda činnosti vztahující se ke klinickému hodnocení byly realizovány a příslušné údaje byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny podle protokolu klinického hodnocení, standardních pracovních postupů zadavatele², správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů (2). Do popředí se v této souvislosti dostává celá řada nových etických otázek a dilemat.

Provádění klinických hodnocení v době pandemie onemocnění covid-19

Mimořádná situace během nouzového stavu může významně postihovat celou řadu aspektů klinického výzkumu od samotného průběhu klinických studií až po otázky spolehlivosti statistické analýzy při omezeném sběru dat a ověření výzkumného cíle. Z praktického hlediska lze dopady na provádění klinických hodnocení rozdělit do dvou kategorií. První kategorie má spíše administrativní nebo organizační povahu, např. přerušení léčby z důvodu problémů se zajištěním dodávky studijní medikace, přerušení léčby z důvodu obav subjektů hodnocení, nemožnost provádění důležitých laboratorních či diagnostických testů, neuskutečněné nebo odložené kontrolní návštěvy z organizačních či epidemiologických důvodů. Do této kategorie můžeme zařadit také zdravotní problémy subjektů hodnocení vyvolané nebo zhoršené vládními omezeními nebo přetížením zdravotního systému (např. zanedbání chronických onemocnění, zhoršující se nebo nově vzniklé nemoci, jejich pozdní diagnostika a následná léčba). Všechny vyjmenované příčiny mohou způsobit ohrožení bezpečnosti subjektů hodnocení a vést k závažným etickým implikacím. Do druhé kategorie patří dopady, které souvisejí s ovlivněním zdravotního stavu subjektů hodnocení z důvodu nemoci covid-19. Jedná se například o přerušení léčby testovaným léčivým přípravkem kvůli symptomům nemoci covid-19, o aplikaci léčiv z důvodu léčby symptomů onemocnění covid-19, neschopnost subjektů hodnocení infikovaných nemocí covid-19 absolvovat plánované kontrolní návštěvy a vyšetření ze zdravotních důvodů a v neposlední řadě také úmrtí subjektů hodnocení v důsledku nemoci covid-19. S uvedenými okolnostmi se při přípravě statistického plánu ve fázi návrhu klinických hodnocení před pandemií nemoci covid-19 neuvažovalo a množství chybějících dat může významně narušit statistickou analýzu a ovlivnit interpretaci výsledků klinických výzkumů (3).

V souvislosti s vyvíjející se epidemiologickou situací vydaly příslušné národní regulační a kontrolní úřady (tzv. regulační autority), které jsou za regulaci klinických hodnocení odpovědné, obecná doporučení pro provádění probíhajících anebo ještě nezahájených klinických hodnocení. V České republice vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) stanovisko s příslušnými doporučeními již 13. 3. 2020 a následně docházelo k jejich pravidelné aktualizaci. Ve svých stanoviscích SÚKL zdůraznil, že bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat, a tedy kvality průběhu klinického hodnocení, je vždy na zodpovědnosti zadavatele (4). Je tedy nutné, aby zadavatel zajistil dostatečnou kontrolu provádění klinických hodnocení také v době pandemie nemoci covid-19. Zadavatelé klinických hodnocení v návaznosti na mimořádná opatření nejen modifikovali nezbytné parametry studijní dokumentace a procedur souvisejících s klinickými studiemi, ale upravovali také své standardní pracovní postupy, čímž docházelo k bezprecedentnímu poklesu úrovně hodnocení kvality probíhajících klinických studií, a to nemožností provádět pravidelné monitorování a rutinní audity v klinických centrech.

Primárním základem pro bezpečnost subjektů hodnocení v době nouzového stavu bylo doporučení SÚKL, které stanovilo pro všechna klinická hodnocení povinnost zjišťování aktuální situace u každého subjektu hodnocení, a to vždy předem telefonicky nebo e-mailem, zda subjekt hodnocení není v karanténě, protože navštívil rizikovou oblast, zda nebyl v kontaktu s člověkem, který má potvrzenou infekci koronavirem SARS-CoV-2, zda není v domácnosti s osobou, která je v karanténě, zda nečeká na výsledky testu a zda u subjektu hodnocení není potvrzeno onemocnění covid-19. U prokázaného onemocnění je nutné tuto informaci zapsat do zdravotnické dokumentace (v klinickém hodnocení se používá termín zdrojová dokumentace) a záznamových listů subjektů hodnocení (Case Report Form – CRF) a doplnit také informace týkající se hospitalizace, léčby, jejího trvání či vyléčení (4).

Mimořádná opatření SÚKL během nouzového stavu v souvislosti s pandemií onemocnění covid-19

Jelikož během nouzového stavu nebylo možné provádět řadu činností spojených s prováděním klinických studií, SÚKL vydal mimořádná opatření týkající se například organizace kontrolních návštěv subjektů hodnocení, zařazování nových subjektů hodnocení, procesu informování pacientů a podepsání informovaného souhlasu subjekty hodnocení, alternativních způsobů zajištění studijní medikace pro subjekty hodnocení, provádění kontrolních laboratorních vyšetření, monitorování klinických hodnocení a bezpečnostního hlášení. Níže jsou shrnuty některé důležité aspekty a významné změny v provádění klinických hodnocení, které SÚKL doporučil během nouzového stavu (4). Jejich značný potenciál ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení a validitu dat při nedostatečné kontrole provádění klinických hodnocení je nezpochybnitelný. Zachovávaní požadavků mimořádných opatření přinášelo zkoušejícím³

² Zadavatelem klinického hodnocení je „fyzická nebo právnická osoba, která odpovídá za zahájení, řízení, popřípadě financování klinického hodnocení“ (1).

³ Zkoušejícím je „lékař, který odpovídá za průběh klinického hodnocení v daném místě hodnocení. Pokud klinické hodnocení v jednom místě hodnocení provádí tým osob, označuje se zkoušející, který vede tým těchto osob, jako hlavní zkoušející“ (1).

nespočet nových povinností nad rámec povinností obvyklých podle platné legislativy.

- Fyzické kontrolní návštěvy subjektu hodnocení z důvodu zajištění bezpečnosti či uzavření zdravotnických zařízení lze změnit na telefonické kontroly, které je vždy nutné zdokumentovat ve zdrojové dokumentaci subjektu hodnocení, včetně jejich zdůvodnění. V případě, že bude kontrolní návštěva zcela vynechána s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení, je třeba zdokumentovat a následně vyhodnotit taktéž dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení.
- V případě osobní návštěvy subjektů hodnocení v klinickém centru je pro ně nutné zajistit osobní ochranné pomůcky. Zajistit ochranné pomůcky by měl zadavatel.
- V případě, že zadavatel vyhodnotí poměr risk/benefit pro nově zařazované subjekty hodnocení do probíhajících klinických hodnocení ve prospěch zařazení do studie a epidemiologická či personální situace v daném klinickém centru to umožní, formulář informací pro pacienta/informovaného souhlasu (dále jen IP/IS) lze novým potenciálním subjektům hodnocení zaslat předem (např. e-mailem) a provést rozhovor o všech informacích týkajících se klinického hodnocení telekonferenčně. Informovaný souhlas je následně podepsán subjektem hodnocení a zkoušejícím během iniciační návštěvy v centru.
- V případě aktuální potřeby informování zařazených subjektů hodnocení o nových okolnostech či bezpečnostních rizicích je kromě osobního kontaktu možné využít jiné možnosti podání informací (telefonicky či písemně prostřednictvím e-mailové komunikace; nutné je potvrzení přijetí e-mailu subjektem hodnocení a v obou případech zdokumentování ve zdrojové dokumentaci a v CRF).
- Dodatek IP/IS či aktualizovanou verzi IP/IS lze poslat subjektu hodnocení e-mailem či poštou, není však přípustné vyžadovat podepsání takto doručeného dokumentu a zaslání podepsaného IP/IS poštou či elektronicky zpět. V případě využití e-mailu je nutné potvrzení přijetí dokumentu a zaznamenání této skutečnosti do CRF se založením příslušného e-mailu do zdrojové dokumentace. V případě zaslání dokumentu poštou je nutné ověření obdržení dokumentu telefonicky a zaznamenání této skutečnosti do CRF a zdrojové dokumentace. Při nejbližší osobní návštěvě v klinickém centru podepíše subjekt hodnocení dodatek nebo aktualizovanou verzi IP/IS, uvede datum návštěvy a potvrdí svým podpisem, že byl s tímto dokumentem dříve seznámen.
- K alternativním způsobům zajištění studijní medicace⁴ pro subjekty hodnocení SÚKL uvádí, že hodnocené léčivé přípravky (Investigational Medicinal Products – IMPs), které jsou uchovávány při pokojové teplotě, a to všechny lékové formy vyjma parenterálně podávaných IMPs, je možné poskytnout v rámci kontrolní návštěvy na delší časový úsek, než byl původně ve studijní dokumentaci plánován. Je také možné mimořádně zaslání IMP kurýrní službou za přesně stanovených podmínek a kontroly. Náklady na kurýrní službu hradí vždy zadavatel. V úvahu přichází

také vyzvednutí studijní medicace v klinickém centru příbuzným, kterého jednoznačně určí subjekt hodnocení. Všechny uvedené způsoby musí být zaznamenány do zdrojové dokumentace a CRF subjektu hodnocení. V případě sterilních lékových forem (kromě IMP podávaných intravenózně) např. parenterální podání subkutánně, oční kapky aj., které si subjekt hodnocení aplikuje doma svépomocně, je třeba zohlednit i požadavky na uchovávání studijní medicace. U přípravků, které mají být uchovávány při teplotě 2–8 °C, je nutné zajistit jejich transport v chladících boxech a po celou dobu transportu musí být zajištěno kontinuální měření teploty, které bude zdokumentováno ve studijní dokumentaci klinického hodnocení. V případě IMP pro parenterální intravenózní podání (bolus či infuze), které jsou během obvyklých kontrolních návštěv aplikovány v klinickém centru lékařem, je doporučováno odložit kontrolní návštěvu i aplikaci IMP, pokud to protokol klinického hodnocení a zdravotní stav subjektu hodnocení umožňuje. Nelze-li odložit podání studijní medicace, lze zajistit podání v klinickém centru za dodržování bezpečnostních hygienických pravidel. V případě nouze a nezbytnosti je také možné intravenózní podání studijní medicace v domácím prostředí subjektu hodnocení, nutné je však zajistit podání zdravotnickým personálem, který má patřičnou kvalifikaci a je k intravenózní aplikaci léčiva řádně vyškolen. Zvažuje-li zadavatel využití specializované společnosti licencované k provádění domácí zdravotní péče, je nezbytné, aby s tímto postupem souhlasil zkoušející, který nese plnou zodpovědnost za subjekt hodnocení, a to včetně zajištění léčby. S tímto postupem musí souhlasit rovněž poskytovatel zdravotních služeb daného klinického centra z důvodu pojištění klinického hodnocení, pokud se na tuto službu nevztahuje. IMP, u nichž hrozí riziko anafylaktické reakce, by však měly být podány pouze v klinickém centru, kde je možnost zajištění případné intenzivní a resuscitační péče.

- Je-li nezbytné v rámci kontrolní návštěvy provést laboratorní vyšetření, je nutné předem telefonicky domluvit přesný termín a čas provedení odběrů. V úvahu přichází taktéž zajištění odběrů v domácnosti subjektu hodnocení personálem nasmlouvané laboratoře či smluvně zajištěné domácí zdravotní péče, které mají k této činnosti vyškolený a kvalifikovaný personál, a to při dodržení bezpečnostních opatření. Možné je také zajištění odběrů v místně blízké laboratoři nebo u praktického lékaře, budou-li s tím souhlasit. Náklady za laboratorní odběry v takovém případě nese zadavatel.
- K možnosti alternativního zajištění monitoračních návštěv prostřednictvím vzdáleného přístupu (dále je v textu uváděn termín remote, který je používán v praxi) je stanovisko odboru klinických hodnocení a inspektorů správné klinické praxe SÚKL odmítavé. Remote monitoring formou kopírování či skenování zpráv a zdravotnické dokumentace, pořizování a použití deidentifikovaných certifikovaných kopií nebo certifikovaných kopií deidentifikovaných zdrojových dokumentů považují za nepřijatelné a monitoring zajištěný tímto způsobem za porušení správné klinické praxe a právních předpisů.

⁴ Studijní medicaci tvoří hodnocené léčivé přípravky a nehodnocené přípravky specifikované protokolem klinického hodnocení, pokud je zajišťuje zadavatel.

K monitorování průběhu klinických hodnocení zadavatelem vydaly jednotlivé regulační autority rozdílné pokyny. Například Evropská agentura pro léčivé přípravky (European Medicines Agency – dále jen EMA) ve svých pokynech připouští za jistých okolností možnost vzdáleného ověřování zdrojových dat (tzv. remote source data verification), a to především za účelem kontroly kvality kritických dat, jako jsou data o účinnosti a bezpečnosti, je-li remote monitoring v souladu s národní legislativou. Vždy je však nutné zajistit adekvátní ochranu dat, včetně ochrany osobních údajů. Detaily jsou specifikovány v příloze č. 1 příslušných pokynů, které vydala EMA (5).

Regulační autorita Spojených států U. S. Food and Drug Administration (FDA) ve svých pokynech týkajících se provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 také připouští remote monitoring a v této souvislosti uvádí, že předpisy FDA vyžadují, aby zadavatelé monitorovali průběh a pokrok svých klinických hodnocení. Způsoby provádění monitorování nejsou předpisy specifikovány, jsou proto kompatibilní s řadou přístupů, které se mohou lišit v závislosti na mnoha faktorech. Určité aspekty monitorování lze proto provádět vzdáleně, je-li to technicky proveditelné (6).

SÚKL v případě ohrožení integrity klinického hodnocení z důvodu snížení frekvence monitoračních návštěv v klinických centrech akceptuje alternativní přístup, např. kombinaci centralizovaného a telekonferenčního monitoringu, pokud jej lze personálně v klinickém centru zajistit. Podle vyjádření SÚKL je však nutné takto ověřené údaje po skončení mimořádné situace podrobit verifikaci standardním způsobem, proto tento alternativní postup doporučuje SÚKL použít pouze v odůvodněných případech identifikovaných na základě analýzy rizik. Videokonferenční monitoring musí být zajištěn prostřednictvím zabezpečeného přenosu a není přípustné pořizovat jakékoli fotokopie dokumentů. Je vždy nutné dodržet požadavky nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů) (7).

■ EMA při sledování bezpečnostních parametrů z klinických hodnocení ve svých pokynech k provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 zdůrazňuje, že v případě omezených či odložených fyzických kontrolních návštěv v klinickém centru je důležité, aby zkoušející pokračovali v identifikaci nežádoucích příhod u subjektů hodnocení alternativními způsoby, např. telefonicky (5).

SÚKL dále v souvislosti s mimořádnými opatřeními uvádí, že vzhledem k variabilitě klinických hodnocení nelze opatřeními postihnout všechny možnosti. Bezpečnost subjektů hodnocení při zajištění validity dat, a tedy kvality průběhu klinického hodnocení, je na zodpovědnosti zadavatele, bezpečnost subjektu hodnocení v klinickém centru je na zodpovědnosti zkoušejícího či hlavního zkoušejícího, který zodpovídá také za celý studijní tým (4). Úprava podmínek provádění klinického hodnocení během pandemie nemoci covid-19 a přijetí mimořádných opatření představovaly zcela nutné kroky v souladu s následujícím legislativním požadavkem: „Vyskytne-li se v souvislosti s prováděním klinického hodnocení nebo vývojem hodnoceného léčivého přípravku

nová skutečnost, která může ovlivnit bezpečnost subjektů hodnocení, jsou zadavatel a zkoušející povinni přijmout okamžitá opatření k ochraně subjektů hodnocení před bezprostředním nebezpečím.“ (1)

Kontrola bezpečnosti subjektů hodnocení a validity a integrity dat

K zajištění validity a integrity dat z klinického hodnocení je důležitá pravidelná kontrola při jejich získávání a následném zpracovávání a vyhodnocování. Podle ustanovení § 12 odst. 1 vyhlášky č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi, je zadavatel klinického hodnocení povinen „zajistit zavedení a udržování systémů zabezpečování a řízení jakosti a používání písemně zpracovaných standardních pracovních postupů zaručujících, že klinické hodnocení, včetně provádění s ním souvisejících laboratorních zkoušek a zacházení s údaji, bude prováděno a údaje budou získávány, dokumentovány, zpracovávány, vyhodnocovány a hlášeny v souladu s protokolem, zásadami správné klinické praxe a jinými právními předpisy, aby byla zajištěna jejich věrohodnost a správnost“ (2). Stanovisko SÚKL však neobsahuje žádná doporučení nebo pokyny pro provádění nezávislých auditů klinických hodnocení v době nouzového stavu. Z důvodu absence kontroly provádění klinických hodnocení nelze tedy potvrdit, zda určité klinické hodnocení bylo realizováno a příslušné údaje byly zaznamenány, analyzovány a přesně hlášeny podle protokolu klinického hodnocení, standardních pracovních postupů zadavatele, správné klinické praxe a souvisejících právních předpisů, jak je audit definován v legislativě (2).

EMA ve svých pokynech k provádění klinických hodnocení během pandemie nemoci covid-19 uvádí, že obecně by audity v klinických centrech (tzv. on-site audity) neměly být prováděny a měly by být odloženy. Audity by měly být prováděny pouze tehdy, pokud tuto činnost dovolují příslušná restriktivní opatření (na národní či místní úrovni). Při provádění klíčových (EMA uvádí „kritických“) klinických hodnocení však mohou být po dohodě se zkoušejícím zváženy on-site audity i vzdálené audity (tzv. remote audity). Audity se mohou uskutečnit také v případě, je-li jejich provedení považováno za zásadní, např. za účelem prověření závažných odchylek od protokolu klinického hodnocení nebo při porušení příslušných právních předpisů (5).

Zadavatelé se během doby pandemie nemoci covid-19 k provádění auditů klinických hodnocení stavějí různě. Někteří zadavatelé provádějí audity správné klinické praxe alespoň částečně formou remote auditů, jiní na systematické a nezávislé posouzení činností a dokumentů vztahujících se ke klinickému hodnocení během nouzového stavu zcela rezignovali. Remote audity mají bezpochyby svá specifika a limity, například technická a legislativní omezení, omezení regulačních autorit a důležitou roli hraje také lidský faktor (lidské zdroje, schopnost a ochota ke vzdáleným aktivitám prostřednictvím technologií). Nejproblematictější limitem provádění remote auditů se jeví zajištění vzdáleného přístupu ke zdrojovým údajům subjektů hodnocení při odpovídajícím zabezpečení dat. Zároveň je nutné klinickému auditorovi zajistit na dostatečně dlouhou dobu před i po provedení remote auditu vzdálený přístup ke všem relevantním elektronickým systémům, které jsou v určitém klinickém hodnocení aktivně používány. Kromě obvyklých elektronických záznamových listů subjektů

hodnocení (electronic Case Report Forms – eCRFs) a elektronické databáze studijní dokumentace (electronic Trial Master File – eTMF) se jedná například o elektronický systém centrální biochemické a hematologické laboratoře, elektronický systém centrálního vyhodnocování EKG záznamů (eResearchTechnology – eRT ECG), elektronický systém pro zařazování a randomizaci subjektů hodnocení a přidělování léčby (Interactive Response Technology – IRT: Interactive Web Response Systems – IWRS, Interactive Voice Response Systems – IVRS), elektronický systém patientských deníčků a dotazníků (electronic Patient Reported Outcome – ePRO) a další specifické elektronické systémy. Přístup musí být klinickému auditorovi udělen prostřednictvím vlastního jedinečného hesla.

Praktické zkušenosti s prováděním remote auditů během pandemie nemoci covid-19

Na základě vlastních zkušeností z provádění remote auditů však lze potvrdit, že navzdory všem specifikům a limitům, které provází remote audit, je jejich provedení zcela jistě možné a také přínosné. Během provádění remote auditů v klinických centrech (mimo území České republiky) došlo k odhalení několika zásadních pochybení souvisejících s bezpečností subjektů hodnocení a validitou dat reportovaných klinickými centry během doby pandemie nemoci covid-19. Provedení remote auditu si ve srovnání s rutinním auditem klade vyšší nároky zejména na přípravnou fázi auditu, během níž se navíc ve srovnání s on-site auditu musí detailně specifikovat jak dokumenty dostupné během auditu a elektronické systémy s přístupem pro auditora, tak konkrétní členové studijního týmu a zástupci zadavatele, kteří budou během remote auditu k dispozici a budou odpovědní za jednotlivé fáze auditu. V přípravné fázi probíhá také test funkčnosti dohodnutých metod komunikace a je-li potřeba, konají se rovněž příslušná školení. Vzájemná spolupráce všech zúčastněných při přípravě auditu je zcela zásadní. Stěžejní je zejména příprava auditora, který relevantní dokumentaci a data kontroluje již během přípravné fáze na základě tzv. risk-based konceptu zadavatele.

Ve fázi vlastního remote auditu probíhá ověřování bezpečnosti subjektů hodnocení a validity dat ve zdrojových dokumentech (Source Data Review proti záznamům v eCRF) prostřednictvím předem dohodnuté metody, nejčastěji se jedná o videokonferenční hovory. V návaznosti na specifický proces komunikace probíhá předem definovaný proces sdílení požadovaných dokumentů a informací v přijatelném časovém rozmezí, nejčastěji tentýž pracovní den. Důležité jsou zejména pravidelné on-line diskuze se všemi zúčastněnými v předem dohodnutých intervalech. Považují za korektní, když si všechny odpovědi na dotazy, které indikují potenciální nálezy, auditor ověří opakovaně.

Po ukončení remote auditu v čase přípravy zprávy z auditu lze na rozdíl od rutinních on-site auditů doplnit do předem dohodnuté lhůty další relevantní informace či dokumenty, nebyly-li některé nesrovnalosti a potenciální nálezy dořešeny v průběhu remote auditu.

Mezi výhody provádění remote auditů patří větší bezpečnost, efektivita, flexibilita, nižší náklady na audit a důkladnější příprava auditora. Mezi nevýhody patří omezená možnost Source Data Review, a tedy nemožnost detekce některých nedostatků, zvýšené nároky na technické vybavení v klinickém centru a na způsobilost studijního týmu s technolo-

giemi pracovat, omezená komunikace a chybějící přímý kontakt či časově náročnější příprava na audit. Největší problém při provádění remote auditů představuje zajištění bezpečného přístupu ke zdrojové dokumentaci. Je nutné zdůraznit, že jakýkoli vzdálený přístup ke zdrojovým údajům subjektů hodnocení bez odpovídajícího zabezpečení a ochrany údajů je nepřijatelný a je nutné dodržovat relevantní právní normy.

Potenciální rizikové oblasti při provádění klinických hodnocení a při dodržování správné klinické praxe související s pandemií onemocnění covid-19

Hlavním cílem remote auditu je ověření bezpečnosti subjektů hodnocení, validity dat a kontrola compliance s právními předpisy a platnými doporučeními a stanovisky regulačních autorit (SÚKL, EMA, FDA apod). Tímto směrem se zaměří pozornost nejen auditorů, ale taktéž inspektorů správné klinické praxe, a to také po ukončení současné pandemie. Rizikové oblasti při provádění klinického hodnocení představují především změny kontrolních návštěv subjektů hodnocení a provádění telefonických kontrol, včetně identifikace a zaznamenávání nežádoucích příhod a závažných nežádoucích příhod, změny dávkování studijní medikace, záznamy o změnách souběžných onemocnění a o změnách dávkování doplňkové a průvodní léčby. Všechny uvedené aspekty mohou mít významný vliv na bezpečnost subjektů hodnocení, proto je kladen důraz na jejich náležitou kontrolu a dokumentování. Neméně důležité jsou rovněž záznamy o významných odchylkách laboratorních hodnot. Kontrola se zaměří taktéž na podmínky případného zapojení domácí zdravotní péče během doby pandemie a na zajištění kvalifikovaného zdravotnického personálu v případě podání studijní medikace nebo laboratorních odběrů v domácnostech subjektů hodnocení. Velmi důležitou oblast představuje informování subjektů hodnocení a potvrzování přijetí informace, jelikož i řádné zdokumentování celého procesu získávání informovaných souhlasů. V případě zaslání studijní medikace kurýrní službou probíhá kontrola příslušné dokumentace, včetně záznamů monitorování teploty během transportu. Bezpečnost subjektů hodnocení může významně ovlivnit také nedodržování předepsaného dávkování hodnoceného léčiva. V případě, že nelze pravidelně kontrolovat compliance užívání studijní medikace, hrozí, že subjekt hodnocení nedodržel léčbu přesně podle instrukcí protokolu klinického hodnocení, aniž by tato informace byla známá pro následné zpracování dat pro závěrečné vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva. Dalším rizikovým faktorem bez řádné a pravidelné kontroly zkoušejícího je nezaznamenávání požadovaných údajů, které s léčbou souvisí, do patientských deníčků. Vyjmenované oblasti tvořily významný podíl nálezů během klinických auditů již před pandemií nemoci covid-19, v současné situaci, bez provádění obvyklé průběžné kontroly v klinických centrech, se podíl těchto nálezů výrazně zvyšuje. V tomto kontextu je nutné vnímat a řešit celou řadu etických aspektů, které zvýšená míra některých nálezů konkrétně přináší do praxe, zejména ohrožení subjektů hodnocení.

V případě, že jsou kontrolní návštěvy v klinickém centru zcela vynechány s ohledem na zajištění bezpečnosti subjektů hodnocení v době

nouzového stavu, je nutné zdokumentovat a následně zhodnotit dopad na validitu a kvalitu dat z klinického hodnocení (4). Na tuto oblast se jistě následně zaměří jak audity, tak případné inspekce správné klinické praxe.

V neposlední řadě nelze opomenout podvodná jednání jako další rizikovou oblast při provádění klinických hodnocení. Z výzkumu o podvodném jednání v klinických hodnoceních před současnou pandemií plyne, že podvody se vyskytly ve 13,1 % ze všech auditovaných klinických hodnocení (8), což jednoznačně poukazuje na důležitou roli průběžné kontroly dat v klinických centrech. Závažnost nálezů během auditů nutí k zamýšlení a odpovědnému zvážení, zda nevykonávání kontroly v klinických centrech alespoň formou remote auditů v době současné pandemie není neetické z důvodu podcenění potenciálních rizik, zejména zvýšeného rizika ohrožení subjektů hodnocení a validity dat. Z vlastních zkušeností při provádění remote auditů mohu potvrdit, že kromě závažných a kritických nálezů byly identifikovány také případy podvodu.

V této souvislosti je také nutné připomenout, že v případě, že zadavatel z důvodu bezpečnosti subjektu hodnocení uplatňuje některá mimořádná opatření, je nutné zdokumentovat, že subjekt hodnocení souhlasí s navrženým postupem, např. s kontrolními telefonickými návštěvami či s alternativním způsobem doručení studijní medikace kurýrem (4).

Po ukončení platnosti stanoviska odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL v souvislosti s nouzovým stavem měli zadavatelé přejít na běžný režim a nadále již neuplatňovat mimořádná opatření povolená tímto stanoviskem (9). Přechod na obvyklý režim přinesl celou řadu dalších problémů, které musí zadavatelé i zkoušející řešit, je proto nutné, aby jejich řešení probíhalo v souladu s etickými principy.

Pro názornost jsou níže uvedeny některé skupiny nálezů, které jsem detekovala v průběhu remote auditů během pandemie nemoci covid-19 a které mají potenciál ohrozit jak bezpečnost subjektů hodnocení, tak validitu dat z klinického hodnocení.

- Neadekvátní dohled zadavatele a nedostatečné vedení klinické studie ze strany smluvní výzkumné organizace
- Neadekvátní dohled hlavního zkoušejícího
- Nedodržení zařazovacích a vylučovacích kritérií
- Nedodržení ukončení účasti ve studii podle kritérií protokolu klinického hodnocení
- Nenahlášení závažných nežádoucích příhod
- U klinicky významných laboratorních výsledků mimo referenční meze nebyla provedena žádná nutná opatření
- Nedostatečný proces informovaného souhlasu
- Chybějící zdrojová data nebo zdrojové dokumenty
- Nesprávnost a/nebo neúplnost vyplnění údajů v eCRF⁵

Nálezy pozorované během remote auditů jednoznačně poukazují na nutnost kontroly provádění klinických hodnocení také během nouzového stavu. Zejména v případech velmi omezeného, nebo dokonce žádného on-site monitorování v klinických centrech hrozí, že nedodržování předpisů či požadavků studijní dokumentace bude identifikováno s významným

opožděním, případně vůbec, a to může vést k závažným dopadům na bezpečnost subjektů hodnocení se závažnými etickými implikacemi.

Závěr

Mimořádná situace pandemie onemocnění covid-19 významným způsobem zasáhla také oblast klinického výzkumu. Bylo nutné signifikantně modifikovat celou řadu dlouhodobě ověřených procesů, a to jak ze strany regulačních autorit, tak ze strany zadavatelů. Jelikož následky chybného provádění klinických hodnocení mohou být závažné, je pozitivní, že regulační autority vytvořily v poměrně krátké časové lhůtě konkrétní požadavky přizpůsobené okolnostem a možnostem nouzového stavu. Klinická centra musela všechny úpravy náležitě aplikovat bez možnosti jakéhokoli zaškolení, navíc při nesmírné vytiženosti z důvodu extrémního přetížení zdravotnických zařízení. Z diskuzí se zkoušejícími během provedených auditů vyplývá, že z důvodu nepřehledných a často se měnících požadavků zadavatelů vznikaly během nouzového stavu zbytečné chyby s více či méně závažnými důsledky na validitu dat, z nichž některé již nelze odstranit. Studijní týmy jsou při provádění klinických hodnocení v době nouzového stavu nepochybně pod velkým tlakem, je proto nutné, aby zhoršující od zadavatelů dostávali jednoznačné a zejména proveditelné pokyny. Zadavatelé si musí být vědomi, že svých povinností zajistit ochranu subjektů hodnocení a validitu výsledků klinického hodnocení zejména včasnou identifikací rizik, jejich vyhodnocováním a kontrolou (10), nejsou zbaveni žádnou mimořádnou událostí. Za provádění klinických hodnocení v době pandemie nesou za svá rozhodnutí odpovědnost, je proto nutné, aby s vývojem situace pravidelně prováděli vyhodnocování rizik. Z dlouhodobé praxe a také ze zkušeností během remote auditů správné klinické praxe v době pandemie nemoci covid-19 jednoznačně plyne, že pochybení v klinických centrech vznikají především nesprávným vedením klinických hodnocení ze strany zadavatele. Studijní týmy potřebují zvláště v mimořádných situacích zvýšenou podporu, avšak mnoho zkoušejících během auditů potvrdilo, že se jim mnohokrát nedostalo žádné konkrétní pomoci, často obdrželi pouze informační bulletiny s obecnými informacemi.

Při provádění klinických hodnocení záleží v dnešní době více než kdy jindy na morálce, odpovědnosti a svědomitosti každého jednotlivce. Respekt k etickým principům a základní povinnost úcty k člověku, ke zdraví i k samotnému životu, důsledné opatrování lidských hodnot, dodržování legislativních předpisů a mimořádných opatření představují stěžejní požadavky potřebné pro předcházení jakéhokoli ohrožení lidské důstojnosti. Je nutné zamezit závažným následkům, které vznikají jako konsekvence provinění člověka zanedbáním povinností či z důvodu neschopnosti identifikovat zásadní etická dilemata, vést kvalifikovanou etickou rozvahou a nalézat řešení problémů v souladu s etickými profesními standardy. Je evidentní, že etika výzkumu hraje nadále zásadní roli při řešení dopadů pandemie nemoci covid-19 na integritu klinických hodnocení a při prevenci negativních etických implikací.

⁵ Zdrojem uvedených příkladů jsou nálezy detekované autorem článku během remote auditů.

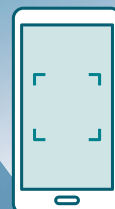
LITERATURA

1. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, § 51 odst. 2 písm. d), g), § 52 odst. 2 a § 56 odst. 3. In: Sběrka zákonů České republiky 2007. ISSN 1211-1244. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378/zneni-20210526>>.
2. Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků, ustanovení § 12 odst. 1 a § 22 odst. 1. In: Sběrka zákonů České republiky 2008. ISSN 1211-1244. Dostupné z WWW: <<https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-226>>.
3. Akacha M, Branson J, Bretz F et al. Challenges in Assessing the Impact of the COVID-19 Pandemic on the Integrity and Interpretability of Clinical Trials. Stat Biopharm Res 2020; 12(4): 419–426. Dostupné z DOI: <[10.1080/19466315.2020.1788984](https://doi.org/10.1080/19466315.2020.1788984)>.
4. Stanovisko odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL k probíhajícím klinickým hodnocením a k ještě nezahájeným klinickým hodnocením v souvislosti s COVID-19 ze dne 22. 12. 2020. SÚKL 2020. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.cz/leciva/stanovisko-odboru-klinicky-hodnoceni-levy-ch-pripravku?highlightWords=stanoviska+odboru+klinick%C3%BDch+hodnoceni%C3%AD+%C3%A9%C4%8Div%C3%BDch+p%C5%99%C3%ADpravk%C5%AF+S%C3%9AKL+dne+22.+12.+2020>>.
5. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALS DURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC, Version 4. European Medicines Agency 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf>.
6. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Food and Drug Administration, Version 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/media/136238/download>>.
7. NAŘÍZENÍ EVROPSKÉHO PARLAMENTU A RADY (EU) 2016/679 ze dne 27. dubna 2016 o ochraně fyzických osob v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a o zrušení směrnice 95/46/ES (obecné nařízení o ochraně osobních údajů). Evropský parlament a Rada EU. In: Úřední věstník Evropské unie 2016. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=EN>>.
8. Jedličková A. Podvod v klinickém hodnocení léčiv z pohledu etiky a práva. Univerzita Karlova, Fakulta humanitních studií: Praha 2015. ISBN 978-80-87398-76-0.
9. Dnem 30. 6. 2021 bude ukončena platnost stanoviska odboru klinických hodnocení léčivých přípravků SÚKL ze dne 22. 12. 2020. SÚKL 2021. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <<https://www.sukl.cz/leciva/dnem-30-6-2021-bude-ukoncena-platnost-stanoviska-odboru>>.
10. Guideline for good clinical practice E6(R2), čl. 5. 0. 2–5. 0. 7. European Medicines Agency 2016. [cit. 2021–10–22]. Dostupné z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf>.

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

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

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



Možnosti cvičenia v liečbe ankylozujúcej spondylitídy

Dávid Líška

Univerzita Mateja Bela, Filozofická fakulta, Katedra telesnej výchovy a športu, Banská Bystrica

Spondyloartritídy sú progresívne zápalové ochorenia so širokou a pestrou škálou symptómov. Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické zápalové reumatické ochorenie charakterizované bolesťou a štrukturálnymi zmenami. Pre ankylozujúcu spondylitídu sú charakteristické funkčné poruchy, ako je znížená pohyblivosť a axiálna deformita, ktoré vedú k zníženiu kvality života pacientov. Cieľom článku je priniesť základné informácie o terapeutických možnostiach cvičenia pri liečbe. Terapeutické cvičenie je najdôležitejšia nefarmakologická intervencia u pacientov. Okrem pozitívnych metabolických vplyvov zohráva cvičenie dôležitú úlohu aj pri zlepšení spinálnej mobility a svalovej sily. Udržanie správneho posturálneho držania javí kľúčovú úlohu u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Kontrakcia svalu stimuluje a podporuje vylučovanie cytokínov s názvom myokíny. Najznámejší je interleukín-6 (IL-6). Tento myokín nepriamo pôsobí aj pri expresii tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α). U pacientov vedie cvičenie k zlepšeniu kvality života, zlepšeniu fyzickej kondície a zníženiu bolesti.

Kľúčové slová: ankylozujúca spondylitída, silové cvičenie, aeróbne cvičenie, rehabilitačné koncepty, intervalové cvičenie, fyzioterapia.

Exercise in the treatment of ankylosing spondylitis

Seronegative spondyloarthritis is a progressive inflammatory disease with a wide and varied range of symptoms. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease characterized by pain and structural changes. Ankylosing spondylitis is characterized by functional disorders such as reduced mobility and axial deformity, leading to a decrease in patient quality of life. The purpose of this article is to provide basic information on therapeutic options for exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. Therapeutic exercise is the most important non-pharmacological intervention in patients. In addition to positive metabolic effects, exercise also plays an important role in improving spinal mobility and muscle strength. Maintaining proper postural posture appears to play a key role in patients with ankylosing spondylitis. Muscle contraction stimulates and promotes the secretion of cytokines called myokines. The best known is interleukin-6 (IL-6). This myokine also acts indirectly in the expression of tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Exercise improves quality of life, physical condition, and symptoms associated with ankylosing spondylitis.

Key words: ankylosing spondylitis, strength exercise, aerobic exercise, rehabilitation methods, interval exercise, physiotherapy.

Úvod

Spondyloartritídy sú progresívne zápalové ochorenia so širokou a pestrou škálou symptómov. Presná patofyziológia týchto ochorení nie je jednoznačná. Kľúčovú úlohu zohrávajú zápalové cytokíny, ako je tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α) alebo interleukín 17 (IL-17) (1). Ankylozujúca spondylitída (AS) je chronické zápalové reumatické ochorenie charakterizované bolesťou a štrukturálnymi zmenami. Výskyt AS v populácii sa odhaduje na 0,2 – 0,9 %. Prevalencia a incidencia

ankylozujúcej spondylitídy má stúpajúcu tendenciu (2). Ankylozujúca spondylitída postihuje častejšie mužov, ako ženy (3). O genetickej predispozícii svedčí zvýšený výskyt ankylozujúcej spondylitídy v rodinách pacientov a zvýšená asociácia s antigénom HLA-B27 (4). Axiálne spondyloartritídy (axSpA) je možné rozdeliť podľa klasifikačných kritérií Medzinárodnej spoločnosti pre hodnotenie spondyloartritíd (Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS) na nerádiografickú axiálnu spondyloartritídu (nr-axSpA) a rádiografickú

axiálnu SpA. Pre ankylozujúcu spondylitídu sú charakteristické funkčné poruchy, ako je znížená pohyblivosť a axiálna deformita, ktoré vedú k zníženiu kvality života pacientov. Pacienti s ankylozujúcou spondylitídou (AS) pociťujú bolesť a stuhnutosť hlavne ráno. Medzi najčastejšie extraartikulárne prejavy patrí únava, entezeitída, uveitída. U pacientov s reumatickým ochorením je tiež zaznamenaná horšia fertilita (5). Primárnou patologickou léziou u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou je osifikujúca entezeitída (6). Vyskytuje sa charakteristicky v mieste pripojenia stavcového tela k intervertebrálnemu disku. Klinicky sa ankylozujúca spondylitída manifestuje zápalovou bolesťou dolnej časti chrbta spojenou s vachodínovou rannou stuhnutosťou, ktorá sa zlepšuje rozcvičením. V neskorších fázach choroby dochádza k obmedzeniu pohyblivosti chrbtice. Medzi najčastejšie používanú farmakologickú liečbu patria nesteroidné antiflogistiká, lieky modifikujúce priebeh ochorenia, biologická liečba. Liečba zahŕňa nielen farmakologickú liečbu pri reumatických ochoreniach, ale aj nefarmakologickú liečbu. Ankylozujúca spondylitída je spojená aj s ďalšími komorbiditami ako ateroskleróza, zvýšené kardiovaskulárne riziko, osteoporóza, zhoršená kardiovaskulárna funkcia (7).

V zdravej populácii je cvičenie spojené s priaznivými vplyvmi na fyzické, mentálne, sociálne a kognitívne zdravie. Pravidelné cvičenie je asociované so znížením úmrtnosti spôsobenej viacerými faktormi. Cvičenie má významný vplyv na index telesnej hmotnosti (BMI).

Cvičenie zohráva významnú úlohu pri liečbe viacerých ochorení, ako napr. metabolických (8, 9). Terapia cvičením javí dôležitú úlohu aj v liečbe reumatických ochorení (10). Cvičenie zohráva dôležitú úlohu tiež pri liečbe osteoporózy (11).

Terapeutické cvičenie je najdôležitejšou nefarmakologickou intervenciou u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Cvičenie má u pacientov preventívne a terapeutické účinky. Cvičenie sa javí ako perspektívna modalita v znížení symptómov a aktivity ochorenia pacientov. Cvičenie má významné protizápalové účinky (12). Kontrakcia svaly stimuluje a podporuje vylučovanie cytokínov s názvom myokíny. Najznámejší je interleukín-6 (IL-6) (13). Tento myokín nepriamo pôsobí aj pri expresii tumor nekrotizujúceho faktora alfa (TNF- α). Okrem pozitívnych metabolických vplyvov, dôležitú úlohu zohráva cvičenie aj pri zlepšení spinálnej mobility a svalovej sily. Udržanie správneho posturálneho držania javí kľúčovú úlohu u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou (14). Posturálne držanie predstavuje komplexnú funkciu zahŕňajúcu viacero neuromuskulárnych procesov. Zvyčajne sa môžu pozorovať posturálne zmeny pri ranom štádiu ankylozujúcej spondylitídy,

ktoré sa postupom času stávajú výraznejšími. Na začiatku ochorenia je u pacientov znížená lumbálna lordóza. S progresiou ochorenia vzniká flekčná kontraktúra v bedrovom kĺbe, ktorá je kompenzovaná vyššou flexiou v kolenom kĺbe. V niektorých prípadoch nastáva aj opačné zakrivenie, a to do extenzie. Ďalšou významnou posturálnou zmenou je kyfotické držanie hrudníkovej časti chrbtice.

Všeobecne u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou platí, že cvičenie má začať na nižšej intenzite a postupne túto intenzitu stupňovať. Existuje viacero druhov cvičenia, pri ktorých je možné doceliť terapeutický efekt pohybovej aktivity. Medzi základné odporúčané pohybové aktivity u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou patrí aeróbne cvičenie, ktoré zahŕňa aktivity ako chôdza (15), plávanie, cyklistika, nordic walking, eventuálne jogging. Pri liečbe ankylozujúcej spondylitídy je možné vyžiť aj ďalšie varianty cvičení, a to cvičenie posilňovacie, strečingové, cvičenia zamerané na zlepšenie postúry. Viac terapeutických možností je uvedených v tabuľke č. 1.

Cvičenie môže byť rozdelené na štruktúrované a neštruktúrované. Štruktúrované cvičenie je cvičenie s určitým cieľom a môže pozostávať z viacerých zložiek, resp. viacerých pohybových aktivít. Rozdiel medzi štruktúrovaným cvičením a pohybovou aktivitou je ten, že pohybová aktivita zahŕňa všetky fyzické aktivity, ktoré vyžadujú kontrakciu kostrového svalstva.

Pri ankylozujúcej spondylitíde je dôležité dodržať niekoľko zásad (16). Pri vstupnom vyšetrení je dôležité zohľadniť funkčnú schopnosť pacienta a zohľadniť axiálnu mobilitu a expanziu hrudníka. Podstatnou časťou je aj zohľadnenie somatotypu a množstva svalovej hmoty. Ďalším dôležitým prvkom je vyšetrenie postúry. Monitoring efektivity cvičenia tvorí tiež dôležitú časť terapie. Pacient by mal byť pravidelne kontrolovaný a výsledky terapie zaznamenávané, čo môže slúžiť aj ako motivačný faktor. Pri dávkovaní cvičenia u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou je nutné myslieť aj na potenciálne prítomné komorbidity, ako vyššie kardiovaskulárne riziko, znížená pulmonálna funkcia, osteoporóza, eventuálne spinálna fraktúra, zhoršené balančné a reakčné schopnosti. Správnou diagnostikou a identifikáciou komorbidít je možné minimalizovať riziko aplikovaného cvičenia u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Podstatné je pacienta zaťažiť tak, aby cvičenie nevedlo k zhoršeniu symptómov pacientov, najmä pri vysokej aktivite ochorenia. Medzi základné ciele cvičenia u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou patrí:

- zlepšenie mobility
- zlepšenie držania tela

Tab. 1. Príklady cvičenia v liečbe

Možnosti vhodnej pohybovej aktivity	Špecifické typy cvičenia	Využitie rehabilitačných konceptov
Pohybová aktivita	Špecifické cvičenia	Rehabilitačné koncepty
Chôdza	Silové cvičenia (koncentrické, excentrické cvičenia)	Dynamická neuromuskulárna stabilizácia (DNS)
Jogging	Uvoľňovacie cvičenia	Akrálna koaktivačná terapia (ACT)
Nordic walking	Balančné cvičenia	McKenzie metóda
Plávanie	Strečingové cvičenia	Spiral stabilisation system (SM)
Turistika	Dychové cvičenia	Kaltenborn
Cyklistika	Intervalové cvičenie pod dohľadom	Pilates
Cvičenie vo vode	Tai-chi	Jóga
Tanec		Feldenkrais

- zvýšenie svalovej sily
- zlepšenie kardiovaskulárnej funkcie
- zlepšenie funkcie (rovnováha, koordinácia, chôdza, pohyblivosť a propriocepcia)
- zníženie bolesti

Preskripcia cvičenia u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou musí byť všestranná. Základ tvoria cvičenia na zlepšenie spinálnej a celkovej mobility pacienta. Medzi ďalšie formy s očakávaným benefitom cvičenia patria silové cvičenia zamerané na zlepšenie svalovej sily pacienta, a tiež funkcie. Dôležitú časť terapie tvoria cvičenia zamerané na kardiovaskulárnu funkciu. V prevencii pádov tvoria dôležitú časť balančné cvičenia. Na zlepšenie postúry je dôležité využiť cvičenia s cieľom ovplyvnenia posturálneho držania tela.

Zostaviť presne časovo ohraničené cvičenie u pacientov je náročné, najmä kvôli veľkej interpersonálnej variabilite. Dôležité však je, aby do cvičenia boli zahrnuté viaceré typy cvičenia niekoľkokrát do týždňa a založené na cieľoch, ktoré pomôžu pacientovi zlepšiť zdravotný stav. Okrem toho je nutné u pacienta vybudovať vzťah ku vykonávanej pohybovej aktivite. Najvhodnejšia forma cvičenia je cvičenie s fyzioterapeutom, ktorá môže byť aplikovaná individuálne aj skupinovo. Osobná forma by mala byť preferovaná. V niektorých prípadoch je možné využiť aj online formu cvičenia. Významnú časť terapie predstavuje kúpeľná liečba, kde môže pacient cvičiť individuálne aj skupinovo.

Efektivita jednotlivých cvičení

Vplyv posilňovacích a kardiovaskulárnych cvičení testoval Sveeas et al. (17). Zaradených bolo 26 randomizovaných štúdií s 1 286 pacientmi. Pravidelné cvičenie bolo asociované s nižšou aktivitou ochorenia (0,19, 9% CI 0,05–0,33, $p < 0.01$) a s menším poškodením kĺbov (MD 0,27, 95% CI 0,07–0,46, $p < 0.01$). Zaznamenané bolo tiež zníženie sedimentácie erytrocytov (MD 0,20, 95% CI 0,0–0,39, $p = 0.04$), avšak nebol zaznamenaný pokles CRP (MD –0,14, 95% CI –0,37–0,08, $p = 0.21$). U pacientov bolo tiež zaznamenané zlepšenie symptómov spojených s ochorením.

12-týždňový cvičebný program s priemernou intenzitou testoval Niederman et al. (18). Súbor tvorilo 106 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na skupinu, ktorá cvičila 3-týždne kardiovaskulárny tréning a kontrolnú skupinu. Fyzická kondícia bola signifikantne vyššia v skupine, ktorá cvičila (MD 90.32 W \pm 4.52 W vs. 109.84 W \pm 4.72 W; $P = 0.001$). Skóre podľa Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) bolo nižšie v skupine, ktorá cvičila ($P = 0.31$).

Aeróbne cvičenie testovali v porovnaní s tradičnou fyzioterapiou Verhoeven et al. (19). Do analýzy bolo zahrnutých 6 randomizovaných štúdií. Aeróbne cvičenie viedlo k zlepšeniu symptómov u pacientov (n=138) podľa BASDAI skóre (MD-0.52, 95% CI: -0.9–0.13, I²: 10.3%, $P = 0.35$), avšak výsledok nebol štatisticky signifikantný oproti štandardnej fyzioterapii (MD: -0.25, 95% CI: -0.83–0.32 : 0%, $P = 0.41$).

Vplyv cvičenia na pulmonálnu funkciu testoval Saracoglu et al. (20). Zaradených bolo celkovo 8 štúdií. V štúdiách bolo cvičenie spojené so zlepšením BASDAI a Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Špecifické cvičenia mali väčší vplyv na spiroergometrické parametre, ako klasické cvičenia. Zlepšenie tiež nastalo v expanzii hrudníka ($p < 0.05$).

Masiero et al. (21) testovali efektivitu 12-mesačného cvičenia pod dohľadom a v domácej rehabilitácii u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. 69 pacientov bolo randomizovane rozdelených do troch skupín. Prvá skupina (n=22) absolvovala rehabilitačný program, druhá edukačný behaviorálny program (n=24) a tretia skupina bola kontrolná a neabsolvovala žiadny (n=23). Rehabilitačný program pozostával z posilňovacích cvičení, strečingových cvičení, cvičení na podporu mobility a aeróbných cvičení. Edukačný program obsahoval informácie o zvládaní a kontrole bolesti a stresu. Cvičenie oproti edukačnému programu viedlo k lepším výsledkom v dynamike hrudníka ($p = 0.001$, $p < 0.001$), BASDAI skóre ($p = 0.012$, $p = 0.050$) a v goniometrických parametroch rotácie cervikálnej chrbtice ($p = 0.007$, $p = 0.014$), thorakolumbálnej rotácie ($p = 0.009$) a celkových pohybov krčnej chrbtice ($p = 0.009$, $p = 0.001$).

Benefity a riziká cvičení testoval aj Regnaud et al. (22). Do analýzy zahrnuli 14 randomizovaných štúdií a 1 579 pacientov. Najčastejšie boli testované cvičenia na zvýšenie svalovej sily, flexibility a dychové cvičenia. U pacientov bolo zaznamenané zlepšenie podľa BASFI škály (MD) -1.3, 95% CI -1.7 -0.9; 7 štúdií, 312 pacientov) zlepšenie bolesti podľa vizuálnej analógovej škály (VAS) (MD -2.1, 95% CI -3.6 to -0.6; 6 štúdií 288 účastníkov), zlepšenie podľa BASDAI (MD -0.9, 95% CI -1.3 to -0.5; 6 štúdií, 262 pacientov). V zlepšení spinálnej mobility (MD -0.7 95%, -1.3 -0.1; 5 štúdií, 232 pacientov). Podľa Regnaud et al, cvičenie vedie k zlepšeniu funkcie a bolesti u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou.

Efektivitu aeróbného cvičenia testoval aj Jennings et al. (23). Sedemdesiat pacientov bolo randomizovane rozdelených na dve skupiny. Jedna cvičila 50 min chôdze, po ktorej nasledoval strečing 3x týždenne a druhá skupina robila iba strečingové cvičenia. Signifikantné zlepšenie bolo zaznamenané v oboch skupinách podľa BASFI, health assessment dotazníka (HAQ-S), BASMI, BASDAI a ASDAS ($p < 0.05$). Zlepšenie aeróbnej kapacity a schopnosti prejsť väčšiu vzdialenosť bolo zaznamenané v intervenčnej skupine.

Efektivitu cvičenia pri ankylozujúcej spondylitíde vzhľadom na funkciu a aktivitu ochorenia testovali Pécourneau et al. (24). Do analýzy boli zaradené randomizované štúdie. Efektivita bola testovaná pomocou Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) a Spondylitis Functional Index (BASFI). Zahrnutých bolo celkovo 8 štúdií, z ktorých 2 testovali efektivitu domáceho cvičenia, jedna testovala efektivitu plávania, jedna efektivitu pilatesu, v štyroch štúdiách bolo cvičenie pod odborným dohľadom. Celkovo bolo zahrnutých 331 pacientov. Vo všetkých štúdiách, okrem jednej, bolo zaznamenané zlepšenie aktivity ochorenia a funkcie u pacientov (MD-0.90, 95% CI, -1.52- 0.27; I²=69%; $P=0.005$), resp. (MD 0.72, 95% CI, -1.03-0.40; I²=0%; $P<0.00001$).

Sveeas et al. (25) testovali efektivitu trojmesačných cvičení u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou vzhľadom na zvýšenie pohybovej aktivity z dlhodobého hľadiska. Sto pacientov bolo randomizovane rozdelených na dve skupiny. Jedna pravidelne cvičila a druhá bola bez cvičenia. Po jednom roku bola zaznamenaná vyššia pohybová aktivita v skupine, ktorá cvičila (29 [67%] vs. 13 [30%], $p<0.001$). Podľa Sveeasa et al. vedie cvičenie pod dozorom k vyššej motivácii pacientov v budúcnosti.

Cvičení vo vode

Pri liečebnom cvičení vo vode sa uplatňujú hydrodynamické účinky vody ako vztlak, hustota, odpor, viskozita, hydrostatický tlak a prietok. Teplota vody vedie k fyziologickým a zmyslovým terapeutickým účinkom (26, 27). Ďalší dôležitý benefit cvičenia vo vode predstavuje pozitívny psychologický efekt. Cvičenie vo vode môže prispievať k tlmeniu bolesti prostredníctvom ovplyvnenia blokády nociceptívnych signálov. Cvičenie vo vodnom prostredí tiež pozitívne vplyva na sympatikus a parasympatikus. Cvičením vo vodnom prostredí môžeme zlepšovať toleranciu bolesti. Dôležitý efekt cvičenia vo vode u pacientov s reumatickým ochorením je aj v zlepšení rozsahu pohyblivosti jednotlivých kĺbov. Efektivitu cvičenia vo vode testovali Liang et al. (28). Zamerali sa na aktivitu ochorenia, funkčnú kapacitu, mobilitu chrbtice a bolesť u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Zahnutých bolo 8 randomizovaných štúdií s 383 pacientami. Pravidelné cvičenie vo vode viedlo k zlepšeniu symptómov a aktivity ochorenia. Neviedlo však k zlepšeniu spinálnej mobility. Terapeutický efekt cvičenia vo vode u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou testoval aj Zāo et al. (29) (n=5), zaradené boli však aj štúdie mimo cvičenia vo vode (n=30). Súbor tvorilo 2 515 pacientov. Väčšina štúdií zaznamenala zlepšenie u pacientov pomocou BASDAI skóre, BASFI skóre, bolesti, mobility, funkcie a kvality života.

Fernández García et al. (30) testovali efektivitu cvičenia vo vode u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou u 30 pacientov. Pacienti absolvovali cvičenie vo vode a relaxačné cvičenia 3x týždenne v období dvoch mesiacov. U pacientov nastalo zlepšenie vo fyzickej funkcii (P=0.05), BASFI skóre (P=0.015), BASDAI skóre (P=0.032).

Intenzívne intervalové cvičenie

Potenciálnu terapeutickú možnosť u niektorých pacientov môže predstavovať vysoko intenzívny intervalový tréning. Efektivitu vysoko intenzívneho tréningu u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou testoval Sveeas et al. (31). Súbor tvorilo 100 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na dve skupiny. Pacienti cvičili tri mesiace. Pacienti v kontrolnej skupine mali dodržiavať svoju štandardnú liečbu a fyzickú aktivitu. Výsledky boli vyhodnocované pomocou ASDAS škály a BASDAI škály. Sekundárne bola zaznamenávaná fyzická funkcia a zápalové markery. U pacientov v intervenčnej skupine bolo zaznamenané signifikantné zlepšenie stavu podľa primárneho skóre (ASDAS: -0.6 [-0.8 - -0.3], p < 0.001 a BASDAI: -1.2 [-1.8 - -0.7], p < 0.001). Signifikantné zlepšenie tiež nastalo v symptómoch, fyzickom skóre a kardiovaskulárnej funkcii.

Multimodálny prístup

V rámci multimodálnej liečby môžu byť využité aj iné druhy cvičenia, ako napr. McKenzie metóda. McKenzie metóda je medzinárodne uznávaná metóda liečby bolestí chrbtice a končatín vyvinutá novozélandským fyzioterapeutom Robinom McKenzieim. Najčastejšie používanou fyzioterapeutickou metódou je Dynamická neuromuskulárna stabilizácia (DNS), ktorú vytvoril prof. PaedDr. Pavel Kolář. DNS je diagnostická a terapeutická metóda so širokým využitím vo fyzioterapii. Princíp DNS vychádza z vývojovej kineziológie dieťaťa podľa vývoja bábätka od narodenia po obdobie vertikalizácie v stoji. Cieľom tejto metódy je ovplyvniť posturálne a lokomočné funkcie pomocou špe-

ciálnych cvičení. Ďalšou používanou metódou je Akrálna koaktivačná terapia (ACT). ACT sa zaoberá motorickým správaním a procesom motorického učenia. Využíva pritom polohy vývojovej kineziológie v biomechanicky uzavretých a následne otvorených kinematických reťazcoch a funkčného nastavenia akier pre aktiváciu pohybových vzorcov. Metóda Pilates je cvičenie zamerané na odstránenie svalovej nerovnováhy medzi preťaženými a ochabnutými svalovými skupinami, vonkajšími a vnútornými svalmi, na uvoľnenie a natiahnutie skrútených svalov a posilnenie oslabených. SM systém je systém funkčnej stabilizácie a mobilizácie chrbtice. Jeho cieľom je liečiť bolesť chrbtice. V rámci rehabilitácie je možné aj využitie iných metód, ako napr. Tai Chi. Tai Chi je tradičné čínske fyzické, mentálne a duchovné cvičenie. Historicky je spojené predovšetkým s bojovým umením, ktoré v sebe obsahuje najlepšie prvky z čínskeho kung-fu.

Efektivita jednotlivých metód bola overovaná niekoľkými štúdiami. Rosu et al. (32) testovali efektivitu McKenzie metódy u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. Pacienti boli rozdelení na intervenčnú skupinu (n=28), ktorá cvičila McKenzie metódu a skupinu, ktorá cvičila klasické cvičenia (n=24). Pacienti cvičili v období 24 týždňov pod kontrolou. U pacientov, ktorí cvičili McKenzie metódu, nastalo signifikantné zlepšenie v bolesti po 12 a 24 týždňoch (P=0.015, P=0.003), v aktivite ochorenia (P=0.015, P=0.003) a vo funkcii (BASFI: P=0.001). V kontrolnej skupine tiež nastalo zlepšenie stavu.

Efektivitu multimodálneho prístupu, ktorý zahŕňal cvičenia v kombinácii Pilates, McKenzie, Heckscher cvičenie, testovali Rosu et al. (33). 96 pacientov bolo randomizovane rozdelených na dve skupiny. Jedna cvičila kombináciu Pilates, McKenzie, Heckscher cvičenia a druhá klasický pohybový tréning. Cvičebný program pozostával z 50 min cvičenia 3x týždenne v trvaní 48 týždňov. U pacientov v kontrolnej skupine prišlo k zlepšeniu výsledkov pacientov, avšak v skupine, ktorá zahŕňala multimodálny prístup nastalo štatisticky signifikantné zlepšenie v bolesti, v mobilite chrbtice, BASFI, BASDAI a BASMI skóre (p = 0.001). Podľa Rosu et al, môže byť multimodálny prístup v zložení Pilates, McKenzie a Heckscher zahrnutý do liečby ankylozujúcej spondylitidy.

Levitová et al. (34) testovali efektivitu u 46 pacientov počas šiestich mesiacov. U všetkých pacientov prišlo k zlepšeniu výsledkov po šiestich mesiacoch podľa ASDAS-CRP (2.10 ± 0.12 - 1.84 ± 0.11, p < 0.01) a BASMI (1.28 ± 0.14 - 0.66 ± 0.84, p < 0.0001). U pacientov bolo tiež zaznamenané zníženie kalprotektínu (z 2379.0 ± 243.20 na 1779.0 ± 138.30 µg/mL 2430.0 ± 269.70 - 1816.0 ± 148.20 µg/mL, p < 0.01).

Potenciálny dlhodobý benefit Pilatesu u 11 pacientov testoval Rodríguez-López (35). U pacientov po jednom roku nastalo zlepšenie v BASFI skóre (77.51%), BASDAI skóre (64.39%) a BASMI skóre (58.95%), a tiež v mobilite hrudníka (88.74%).

Terapiu cvičením pomocou stabilizačných a balančných cvičení v kúpeľnej liečbe testovali Gunay et al. (36). Súbor tvorilo 21 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na dve skupiny. V intervenčnej skupine bolo zaznamenané signifikantné zlepšenie pomocou Timed Up and Go testu, Trendelenburgovho testu a Functional Reach testu. Po skončení kúpeľnej liečby nastalo v oboch skupinách signifikantné zlepšenie BASMI, BASFI, BASDAI a ASQo (p < 0.05).

Kombináciu cvičenia s celotelovou kryoterapiou testovali Romanowski et al. (37). Súbor tvorilo 93 pacientov, ktorí boli rozdelení do troch skupín. Prvá skupina absolvovala cvičenia a celotelovú kryoterapiu pri -110 stupňoch Celzia, druhá skupina pri -60 stupňoch Celzia a tretia skupina mala len cvičenie. Cvičenie v kombinácii s celotelovou kryoterapiou viedlo k zlepšeniu u pacientov podľa BASDAI, ASDAS, bolesti chrbtice, únavy pacientov, v intenzite rannej bolesti, a tiež k zlepšeniu mobility chrbtice.

Kombináciu ultrazvuku a cvičenia testovali Sun et al. (38). Súbor tvorilo 62 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na skupinu, ktorá cvičila a kde bol aplikovaný ultrazvuk a na skupinu, ktorá iba cvičila a dostávala falošnú terapiu ultrazvukom. Cvičenie trvalo 8 týždňov. Skupina, ktorá absolvovala cvičenia a dostávala ultrazvuk, dosiahla lepšie výsledky ako skupina, ktorá cvičila a dostávala placebo.

Ďalšiu potenciálnu terapiu cvičením predstavujú inspiračné cvičenia. Basakci Calik et al. (39) testovali efektivitu inspiračného tréningu svalov. Súbor tvorilo 32 pacientov, ktorí boli randomizovane rozdelení na skupinu, ktorá cvičila konvenčné cvičenia s inspiračným tréningom (n=16) a kontrolnú skupinu, ktorá cvičila iba konvenčné cvičenia (n=16). U pacientov v intervenčnej skupine bolo zaznamenané zlepšenie svalovej sily a funkcie inspiračných svalov ($p = 0.017$) a 6-minutového chodeckého testu ($p = 0.053$) oproti kontrolnej skupine.

Diskusia

Vo väčšine prípadov je cvičenie u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou dobre tolerované. U pacientov môže predstavovať problém nedostatok motivácie. Potenciálne zhoršenie symptómov môže u pacientov nastať po náročnej pohybovej aktivite a vzájomnej kombinácii psychického a fyzického stresu. Tento negatívny efekt môže ovplyvniť zníženie náročnej fyzickej aktivity pacienta. Dôležité je aj samotné mentálne nastavenie pacienta pre terapiu cvičením. Pokiaľ je pacient

príliš edukovaný o možných negatívnych účinkoch väčšej záťaže, bez adekvátnej edukácie o benefitoch pohybovej terapie, tak to môže viesť ku kontraproduktívnemu účinku. Pri pohybovej aktivite je však nutné vyhýbať sa nekontrolovaným pohybom vo flexii chrbtice, a tiež zdvíhaniu ťažkých bremien bez adekvátneho správneho držania tela. Vysoké riziko predstavuje tiež rotácia s flexiou chrbtice.

U pacientov s ankylozujúcou spondylitídou je okrem výberu vhodnej pohybovej aktivity dôležitý aj výber zamestnania. Pri výbere zamestnania platia podobné zásady o záťaži ako pri cvičení. Neadekvátny druh práce môže viesť k zhoršeniu symptómov a potenciálnej progresii AS (40). Ďalší problém pri výbere cvičenia môže predstavovať prítomnosť iných komorbidít asociovaných s ankylozujúcou spondylitídou, ako napr. degeneratívne zmeny na chrbtici, prítomnosť hernie disku intervertebralis, spinálnej stenózy a pod. Pri výbere vhodnej pohybovej aktivity pacienta je nutné zvážiť osobnú preferenciu pohybovej aktivity pacienta. Výber správnej a vhodnej aktivity u pacienta vzhľadom na osobnú preferenciu môže zvyšovať efektivitu terapie. Pri cvičení je dôležité zohľadniť fyzický stav pacienta, a tomu prispôbiť primeranú záťaž. Pri preskripcii cvičenia je podstatné myslieť aj na dĺžku, intenzitu a frekvenciu.

Záver

Cvičenie javí dôležitý efekt v prevencii a liečbe ankylozujúcej spondylitídy. Okrem pozitívnych metabolických vplyvov zohráva cvičenie dôležitú úlohu aj pri zlepšení spinálnej mobility a svalovej sily. Dôležitý benefit cvičenia sa uplatňuje aj pri zlepšení kardiovaskulárnej funkcie pacientov. Aplikácia rehabilitačných konceptov môže prispieť k ďalšiemu pozitívnemu benefitu u pacientov. Udržanie správneho posturálneho držania predstavuje kľúčovú úlohu u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou. U pacientov cvičenie vedie k zlepšeniu kvality života, zlepšeniu fyzickej kondície a zníženiu bolesti.

LITERATÚRA

- Gregová M. Lze ovlivnit strukturální progresi u pacientů s axiální spondyloartritiidou? Čes. Revmatol., 27, 2019;No. 2,p.50-56.
- Wright KA, Crowson CS, Michet CJ et al. Time trends in incidence, clinical features, and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis over three decades: a population-based study. Arthritis care & research, 67(6), 836-841.
- Dean LE, Jones GT, MacDonald AG et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford, England). 53(4),650-657.
- de Vlam K. Soluble and tissue biomarkers in ankylosing spondylitis. Best practice & research. Clinical rheumatology, 24(5),671-682.
- Procházková L. Fertilita a revmatická onemocnění Čes. Revmatol., 26, 2018;No. 2,p.72-78.
- Sivas F, Mermerci Başkan B, Erkol Inal E et al. The relationship between enthesitis indices and disease activity parameters in patients with ankylosing spondylitis. Clinical rheumatology, 28(3),259-264.
- Rosenbaum J, Chandran V. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. The American journal of the medical sciences. 343(5),364-366. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182514059>
- Vařeková J, Vrátná E, Daďová et al. Pohybová rehabilitace a její edukace u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. mellitus Rehabilitácia, Vol. 56, No. 1, 2019. ISSN 0375-0922
- Petriková Rosinová I, Shtin Banarová P, Korcová J. Severská chůzda ako vhodná liečebná aktivita u pacientov s diagnózou diabetes mellitus Rehabilitácia. Vol.55, No. 2, 2018. ISSN 0375-0922
- Špiritović M, Alexanderson H, Štokánová H. Nefarmakologická terapie u idiopatických zánětlivých myopatií – cvičení a jeho účinky na pacienty s IZM, od roku 1993 až po dnes Čes. Revmatol., 26,2018;No.4,p.181-189.
- Štěpán J. Utlumení chronického zánětu cvičením nebo úpravou střevní mikrobioty jako kauzální opatření při involuční osteoporóze Čes. Revmatol., 26, 2018, No. 3, p. 142-150. Čes. Revmatol., 26, 2018;No.4,p.181-189.
- Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. Essays Biochem. 2006;42:105-117. doi:10.1042/bse0420105
- Reihmane D, Dela F. Interleukin-6: possible biological roles during exercise. Eur J Sport Sci. 2014;14(3):242-250. doi:10.1080/17461391.2013.776640
- De Nunzio AM, Iervolino S, Zincarelli C et al. Ankylosing spondylitis and posture control: the role of visual input. Biomed Res Int. 2015;2015:948674. doi:10.1155/2015/948674
- Poděbradská R, Baniarová K, Pekník O et al. 2019 Využití chůze jako pohybové intervence v praxi. Rehabilitácia. Vol. 56, No. 3 ISSN 0375-0922
- Millner JR, Barron JS, Beinke KM et al. Exercise for ankylosing spondylitis: An evidence-based consensus statement. Semin Arthritis Rheum. 2016;45(4):411-427. doi:10.1016/j.semarthrit.2015. 08. 003
- Sveaas SH, Smedslund G, Hagen KB et al. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis British Journal of Sports Medicine 2017;51:1065-1072.
- Niedermann K, Sidelnikov E, Muggli C et al. Effect of cardiovascular training on fitness and perceived disease activity in people with ankylosing spondylitis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Nov;65(11):1844-1852. PubMed PMID: 23836515.
- Verhoeven F, Guillot X, Prati C et al. Aerobic exercise for axial spondyloarthritis - its effects on disease activity and function as compared to standard physiotherapy: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum, Dis. 2019 Feb;22(2):234-241. doi:10.1111/1756-185X.13385. Epub 2018 Sep 5. PubMed PMID: 30187695.
- Saracoglu I, Kurt G, Okur EO et al. The effectiveness of specific exercise types on cardiopulmonary functions in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review. Rheuma-

tol Int. 2017 Mar;37(3):409-421. doi: 10.1007/s00296-016-3603-3. Epub 2016 Nov 11. Review. PubMed PMID: 27837263.

21. Masiero S, Poli P, Bonaldo L et al. Supervised training and home-based rehabilitation in patients with stabilized ankylosing spondylitis on TNF inhibitor treatment: a controlled clinical trial with a 12-month follow-up. Clin Rehabil. 2014 Jun;28(6):562-72. doi: 10.1177/0269215513512214. Epub 2013 Nov 27. PubMed PMID: 24285801.

22. Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 2;10:CD011321. doi: 10.1002/14651858.CD011321.pub2. Review. PubMed PMID: 31578051; PubMed Central PMCID: PMC6774752.

23. Jennings F, Oliveira HA, de Souza MC et al. Effects of Aerobic Training in Patients with Ankylosing Spondylitis. J Rheumatol. 2015 Dec;42(12):2347-2353. doi: 10.3899/jrheum.150518. Epub 2015 Nov 1. PubMed PMID: 26523029.

24. Pécourneau V, Degboé Y, Barnetteche T et al. Effectiveness of Exercise Programs in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Phys Med Rehabil. 2018 Feb;99(2):383-389.e1. doi: 10.1016/j.apmr.2017.07.015. Epub 2017 Aug 30. Review. PubMed PMID: 28860095.

25. Sveaas SH, Dagfinrud H, Johansen MW et al. Beneficial long-term effect on leisure time physical activity level in individuals with axial spondyloarthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Rheumatol. 2019 Nov 15. pii: jrheum.190317. doi:10.3899/jrheum.190317. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31732552.

26. Čelko J, Gúth A. Adaptácia na hypertermálne podnety pôsobí cytoprotektívne. Rehabilitácia, Vol. 56. No.1 2019 ISSN 0375-0922

27. Čelko J, Gúth A. Hypertermálne procedúry ako súčasť prevencie kardiovaskulárnych ochorení. Rehabilitácia, Vol. 54. No.1 2017 ISSN 0375-0922

28. Liang Z, Fu C, Zhang Q, Xiong F et al. Effects of water therapy on disease activity, functional capacity, spinal mobility and severity of pain in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Disabil Rehabil. 2019 Jul 29;1-8. doi:10.1080/09638288.2019.1645218. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31355676.

29. Zão A, Cantista P. The role of land and aquatic exercise in ankylosing spondylitis: a systematic review. Rheumatol Int. 2017 Dec;37(12):1979-1990. doi: 10.1007/s00296-017-3829-8. Epub 2017 Oct 5. Review. PubMed PMID: 28983663.

30. Fernández García R, Sánchez Sánchez Lde C et al. Effects of an exercise and relaxation aquatic program in patients with spondyloarthritis: A randomized trial. Med Clin (Barc). 2011 Nov 6;145(9):380-384. doi: 10.1016/j.medcli.2014.10.015. Epub 2015 Jan Spanish. PubMed PMID: 25639496.

31. Sveaas SH, Bilberg A, Berg U et al. High intensity exercise for 3 months reduces disease activity in axial spondyloarthritis (axSpA): a multicentre randomised trial of 100 patients British Journal of Sports Medicine Published Online First: 11 February 2019. doi: 10.1136/bjsports-2018-099943

32. Rosu OM, Ancuta C. McKenzie training in patients with early stages of ankylosing spondylitis: results of a 24-week controlled study. Eur J Phys Rehabil Med. 2015 Jun;51(3):261-268. Epub 2014 Oct 31. PubMed PMID: 25358635.

33. Roşu MO, Ţopa I, Chiriac R et al. and Heckscher training on disease activity, spinal motility and pulmonary function in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. Rheumatol Int. 2014 Mar;34(3):367-372. doi: 10.1007/s00296-013-2869-y. Epub 2013 Sep 26. PubMed PMID: 24071935

34. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondyloarthritis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Res Ther. 2016 Nov 25;18(1):275. PubMed PMID: 27887637; PubMed Central PMCID: PMC5124318.

35. Rodríguez-López ES, Garnacho-Garnacho VE, Guodemar-Pérez J et al. Year of Pilates Training for Ankylosing Spondylitis: A Pilot Study. J Altern Complement Med. 2019 Oct;25(10):1054-1061. doi: 10.1089/acm.2018.0405. Epub 2019 Aug 9. PubMed PMID: 31397578.

36. Gunay SM, Keser I, Bicer ZT. The effects of balance and postural stability exercises on spa based rehabilitation programme in patients with ankylosing spondylitis. J Back Musculoskelet Rehabil. 2018;31(2):337-346. doi: 10.3233/BMR-169755. PubMed PMID: 28946534.

37. Romanowski MW, Straburzyńska-Lupa A. Is the whole-body cryotherapy a beneficial supplement to exercise therapy for patients with ankylosing spondylitis? J Back Musculoskelet Rehabil. 2019 Sep 20. doi: 10.3233/BMR-170978. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31594196

38. Sun YY, Cui HJ, Dong JN et al. Randomized, Controlled Trial: Efficacy of Ultrasound and Exercise in Patients With Ankylosing Spondylitis. Altern Ther Health Med. 2018 Jul;24(4):30-34. PubMed PMID: 29477133.

39. Basakci Calik B, Gur Kabul E, Taskin H et al. The efficiency of inspiratory muscle training in patients with ankylosing spondylitis. Rheumatol Int. 2018 Sep;38(9):1713-1720. doi:10.1007/s00296-018-4093-2. Epub 2018 Jun 25. PubMed PMID: 29943207.

40. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study [published correction appears in Ann Rheum, Dis. 2015 Jul;74(7):1482]. Ann Rheum, Dis. 2015;74(1):52-59. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204055

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

42

on-line kurzů a kongresů

229

přednášek

3418

vydaných certifikátů

10 673

účastníků



Advanced heart failure and cardiac arrhythmia in a young adult survivor of childhood cancer

Xénia Faktorová¹, Milan Luknár^{2,3}, Zuzana Zelinková¹, Lucia Horniaková⁴, Eva Mikušková⁵, Michal Šašov⁶, Mária Szántová⁴, Viliam Mojto⁴, Beata Mladosičová⁷

¹Department of Internal Medicine of the Slovak Medical University, University Hospital – St. Michael's Hospital, a.s, Bratislava

²Department of Heart Failure and Heart Transplantation National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

³Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Comenius University and National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

^{4,3rd} Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Comenius University and University Hospital, Bratislava

⁵Department of Oncohematology Faculty of Medicine, Comenius University and National Cancer Institute, Bratislava

⁶Department of Arrhythmias and Cardiac Stimulation National Institute of Cardiovascular Diseases, Bratislava

⁷Institute of Pathological Physiology, Department of Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava

The goal of this case report is to describe the young childhood cancer survivor who was treated for non-Hodgkin lymphoma with chemotherapy containing anthracycline doxorubicin and who developed symptoms of serious cardiovascular damage 27 years after diagnosis of cancer. The patient is in long-term complete remission of the lymphoma. He started guideline medical therapies for chronic heart failure and had a cardioverter defibrillator implanted for primary prevention of sudden cardiac death. He is currently a candidate for heart transplantation.

Key words: anthracyclines, arrhythmia, heart failure, implantable cardioverter defibrillator, late cardiotoxicity.

Závažné zlyhávanie srdca a arytmia po protinádorovej liečbe podávanej v detstve

Cieľom kazuistiky je popísať prípad mladého pacienta, v detstve úspešne liečeného pre non-Hodgkinov lymfóm chemoterapiou s obsahom anthracyklínu doxorubicínu s neskorším rozvojom príznakov závažného kardiovaskulárneho poškodenia 27 rokov od diagnostiky lymfómu. Pacient je dlhodobo v kompletnej remisii onkologického ochorenia. U pacienta bola započatá liečba chronického srdcového zlyhávania v súlade s najnovšími odporúčaniami vrátane implantácie kardioverter-defibrilátora, ako primárnej prevencie náhlej kardiálnej smrti. Momentálne je pacient čakaťom na transplantáciu srdca.

Kľúčové slová: antracyklíny, arytmia, srdcové zlyhávanie, implantovateľný kardioverter-defibrilátor, neskorá kardiotoxicita.

Introduction

Every year, 15 million people worldwide are diagnosed with cancer, of which about 300.000 are children. In developed countries, more than 2/3 of paediatric cancer patients have been cured in the last two decades and for some diagnoses (e.g., haematology-oncological malig-

nancies) the number of patients treated is even higher. However, 60% of paediatric cancer survivors experience serious or less serious long-term and late adverse health outcomes after the cancer treatment. Serious late outcomes after a multiyear latent period also include cardiovascular (CV) complications (1). In cardiology practice, childhood cancer survivors

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Xénia Faktorová, xenia.faktorova@gmail.com

Interná klinika SZU, Univerzitná Nemocnica – Nemocnica svätého Michala, a.s.
Satinského 1, 833 08 Bratislava

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(1):E22-E26

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2021

Článek přijat po recenzích: 24. 1. 2022

who received cardiotoxic treatment require special long-term attention and follow-ups (2-5). Although there is a growing base of knowledge about cardiotoxicity with classical cytostatics, targeted (biological) hormonal treatment and tumour immunotherapy, anthracycline cardiotoxicity is the most studied and understood – acute, chronic (within 1 year after treatment) and late (after 1 year or even several decades after treatment) (6-8). Despite the irreversible anthracycline-induced loss of cardiomyocytes, the heart is able to compensate this damage with no clinical manifestations for many years. As the risk factors accumulate and stressful situations increase (e.g., viral infections, excessive physical activity, increased somatic growth, pregnancy, surgeries), compensatory mechanisms cease to be effective and structural myocardial damage progresses to systolic dysfunction and clinical heart failure (1, 5, 9, 10).

Case analysis

We report a case of a 31-year-old male patient of T-cell non-Hodgkin lymphoma. He was diagnosed at the age of 4 years in 1991. He underwent diagnostic thoracotomies followed by chemotherapy (doxorubicin (cumulative dose of 230 mg/m²), cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase, methotrexate, mercaptopurine, cytarabine, teniposide, bleomycin (total dose of 22.5 mg/m²), prednisone) of T-cell non-Hodgkin lymphoma. He achieved long-term remission and has been monitored by his oncologist. He was also diagnosed with genetically confirmed, asymptomatic CADASIL syndrome (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) and hypothyroidism without the need for substitution therapy. In April 2019, he presented with a two months of non-productive cough, night sweats, decreased appetite, fatigue and dyspnea on exertion (after a walking a few meters). He had no chest pain and no peripheral edema. The initial physical exam demonstrated clear lungs and no evidence of edema. The laboratory evaluation showed elevated NT-proBNP (1423 ng/l). Serological examination (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae) was negative. Microbiological examination (nasal swabs/tonsils/urine/sputum) revealed no infectious agent. Chest X-ray demonstrated pulmonary venous congestion. Transthoracic echocardiogram was obtained and revealed severely decreased left ventricular systolic function. The estimate left ventricular ejection fraction was 10%. There was global left ventricular hypokinesis. Right

ventricular function was normal. The estimated right ventricular systolic pressure was elevated (50 mmHg) consistent with moderate pulmonary hypertension. (Tab. 1). PET-CT scan did not show any evidence of lymphoma recurrence. Cardiomegaly and minimal fluidopericardium were seen. We obtained these results of previous echocardiographic examinations for comparison:

- (2010): left ventricle slightly dilated, with preserved systolic and diastolic function, with diffuse hypokinesia, left ventricular ejection fraction 50-55%. Valves with good kinetics, sufficient.
- (2016): neither dilatation nor left ventricular hypertrophy, which is without significant kinetics or global systolic dysfunction, was confirmed. No hemodynamically significant valve or short-circuit disorder, left ventricular ejection fraction (LVEF) of 54%.

Based on the case history and results of the examinations, we diagnosed the condition as dilated cardiomyopathy, most likely on the basis of late anthracycline toxicity. In April 2019, at the beginning of hospitalization, we administered the beta-blocker bisoprolol for sinus tachycardia and, after the first echocardiographic examination, we also indicated the ACE inhibitor perindopril, the diuretic furosemide and the selective aldosterone blocker eplerenone. Due to symptomatic manifestations of hypotension (dizziness, collapse conditions) and worsening of renal parameters, we had to discontinue both the beta-blocker and the ACE inhibitor, titrate the dose of diuretics and indicate the selective sinoatrial node inhibitor ivabradine. The patient's condition improved during the above treatment and the patient was discharged to outpatient care. The patient then adhered to a regime of restricted of physical activity and stress and after consultation with experts of the National Institute for Cardiovascular Diseases, he was monitored by a cardiologist. The patient was taking atorvastatin (for both higher total and LDL cholesterol), eplerenone, furosemide, trimetazidine, ivabradine and 1 month after being discharged (May 2019) he underwent echocardiography, that again, showed severe diffuse hypokinesis with the above valve defects, but with an increase in left ventricular ejection fraction from 10% to 25%. In August 2019, another echocardiography showed the same LVEF of 25% and concluded: dilated cardiomyopathy with left ventricular failure. Cardiac symptoms (dyspnoea) occurred mainly under high stress levels. In early October 2019, CT coronary angiography was performed where no atherosclerotic changes in the

Tab. 1. Selected echocardiographic indicators

	2010	2016	4/2019	5/2019	10/2019	12/2020	5/2021
Diameter of the left ventricle on diastole	—	53	60	63	57	59	60
Ejection fraction	50-55	54	15	25	30	25	30
Septa thickness	—	—	10	10	10	9	9
Mitral regurgitation (degree)	0	0	2	2	1	1	1
Tricuspid regurgitation (degree)	0	0	1	1	0	0	0
Tricuspid regurgitation gradient	—	—	40	30	—	—	—
Estimation of pulmonary vein systolic pressure	—	—	50	35	—	—	—
Left atrium	—	33	43	37	37	36	36

coronary arteries were identified. The lung parenchyma was without focal and infiltrative changes and without pleural effusion. In late October, ECG Holter monitor showed frequent monomorphic premature ventricular contractions (overall burden 10%) with right bundle branch block morphology. Sinus tachycardia and numerous ventricular extrasystoles were present at the time of subjective difficulties reported by the patient. No supraventricular extrasystole or atrial fibrillation was identified. As part of the primary prevention of sudden cardiac death, a single-chamber cardioverter defibrillator (ICD Visia) was implanted in the patient in November 2019 at the Division of Arrhythmias and Cardiac Pacing of the National Institute for Cardiovascular Diseases in Bratislava. After increasing the dose of beta-blocker, the incidence of ventricular extrasystole were reduced. Mild cardiomegaly, increased bronchovascular pattern, and elevated left diaphragm persisted on the follow-up chest X-ray (Figure 1). The follow-up spirometry test documented a moderate restriction disorder with a moderate reduction in diffusion capacity. In October 2019, the NT-proBNP level was 255 ng/l and the LVEF was 30%. The echocardiographic image is shown in Figure 2. During another follow-up, in December 2020, the level of NT-proBNP was 204 ng/l and LVEF was 25%. At another follow-up, in May 2021, the level of NT-proBNP was 180 ng/l and LVEF was 30%. Subjectively, the patient feels good, has no chest pain, tolerates normal physical exertion without difficulty. The patient is treated by a cardiologist with the recommendation of regular blood pressure checks and adequate physical activity and the recommended treatment: beta-blocker, ACE inhibitor, eplerenone, vitamin D and furosemide. The patient is a potential candidate for a heart transplant, which currently is not indicated for good functioning. Possible barriers in the future include the carrying of the gene for CADASIL syndrome.

Discussion

The present case report describes a patient, who at the age of four years was treated for T-cell non-Hodgkin lymphoma with chemotherapy containing doxorubicin at a cumulative dose of 230 mg/m². Even though this anthracycline dose is not high (the maximum cumulative dose in children is 400 mg/m²), it cannot be considered safe, especially given the patient's young age and stressful situations (such as respiratory infection) during the years following successful cancer treatment. Already in 2010, the patient was diagnosed with mild diffuse hypokinesia with LVEF of 50-55%, and in 2016 the LVEF was 54%. In the early 1990s, first data that long-term survivors of childhood cancer

may develop irreversible, often progressive heart damage (cardiomyopathy, LV dysfunction, heart failure) and arrhythmias were published. The data of the first 15 patients with serious late clinical cardiotoxicity after therapy of childhood cancer were analysed by Steinherz et al. in 1995. Cardiac failure and arrhythmias were manifested in these series of patients from 6 to 19 years after the completion of anthracycline treatment. One out of 15 patients died, others underwent successful heart transplantation (8). In 2015, Cardinale et al. prospectively evaluated the incidence, timing of occurrence, clinical correlates, and response to heart failure therapy of cardiotoxicity in 2625 of anthracycline-treated adult patients. Cardiotoxicity occurred in 226 (9%) of them. One hundred eighty-three (81%) patients, were in New York Heart Association class I to II, and 43 (19%) were in class III to IV. In 9 patients, cardiotoxicity was manifested as an acute decompensated heart failure. Six of them subsequently died. In the remaining 217 patients developing cardiotoxicity, no hospitalization was needed. Heart failure therapy was initiated in all

Fig. 1. Chest X-ray of October 2019



Fig. 2. Echocardiography image of October 2019



Tab. 2. Recommended frequency of echocardiographic examinations (according Children's Oncology Group, 2018)

Dose of ANTR	Dose of RT	Frequency of Echokg
None	< 15 Gy or none	No screening
	≥ 15 < 35 Gy	Every 5 years
	≥ 35 Gy	Every 2 years
< 250 mg/m ²	< 15 Gy or none	Every 5 years
	≥ 15 Gy	Every 2 years
≥ 250 mg/m ²	undecided	Every 2 years

Abbreviations: ANTR, anthracycline; RT, radiotherapy; Echokg, Echocardiography

patients developing cardiotoxicity. In 40 (17% of patients), enalapril was given. The remaining 186 patients received enalapril and carvedilol or bisoprolol. Intravenous diuretics were required only in patients hospitalized for acute heart failure. Oral diuretics were added to the therapy in 43 (20% of cases). One hundred eighty-five (82% of patients) recovered from cardiotoxicity, of those 25 (11% of patients) achieved full recovery, and 160 (71% of patients) achieved partial recovery (11).

Regarding cardiotoxicity, there is no safe cumulative dose of anthracycline. According to renowned experts in the field of cardio-oncology lifelong follow-up of childhood cancer survivors treated with anthracyclines is recommended. The most widely known are the recommendations of the Children's Oncology Group (drawing from evidence-based medicine) for the long-term follow-up of patients treated in childhood and under the age of 25 (5). According to these recommendations, the patient should be clinically examined annually after the completion of anthracycline treatment. At the same time, his blood pressure should be monitored annually and he should also be monitored by echocardiography (or using other imaging methods) regularly, according to the dose of doxorubicin (or equivalent dose of other anthracycline), age at time of diagnosis and chest radiotherapy as shown in Table 2. ECG also focusing on QTc interval should be performed after the completion of potential cardiotoxic treatment and later as needed. At the same time, the patient should be instructed on healthy lifestyle and aggressive management of cardiovascular risk factors. Any cancer patient under age of 5 years is considered to be at risk of cardiotoxicity when starting chemotherapy included anthracyclines. Our patient in the present article underwent cardiological examination in 2010, before the onset of cardiological symptoms, with the finding of diffuse hypokinesia and a slightly reduced LV ejection fraction of 50%. Twenty-seven years after the completion of chemotherapy, the patient develops manifestations of heart failure and is diagnosed with sinus tachycardia and numerous ventricular extrasystoles. There is no relevant evidence for acute viral myocarditis. This patient should have been monitored annually or every other year. With regard to the type of anticancer therapy and the development of dilated cardiomyopathy, late anthracycline toxicity is considered to be the aetiology of myocardial dysfunction in our patient. Endomyocardial biopsy was not indicated. The patient responded auspiciously to routine treatment of heart failure and we assumed that it would not provide information that would affect further treatment procedure. He is currently stabilized, but with a low LV ejection fraction of 30% (based on echocardiography in October 2019). After assessing the prognostic markers (good exercise tolerance, NYHA class II, improvement of LV ejection fraction, almost normal level of NT-proBNP), the short-term prognosis is considered good, and so the conservative treatment procedure is continued. The patient met the criteria for primary prevention of sudden cardiac death and was implanted with the ICD. Due to the narrow QRS complex on the ECG, cardiac resynchronization therapy (CRT) was not indicated. Heart transplantation is not excluded to be considered in the future. However, the presence of CADASIL syndrome may prevent the transplantation (12, 13). CADASIL syndrome is associated with

possible serious neurological and psychiatric dysfunction at a young age. Authors Lesnik Oberstein et al. published a study on the possible association between CADASIL and myocardial infarction in 2013. In this study, NOTCH3 mutation was confirmed in 41 individuals. Thirty-two of the 41 mutation carriers had neurological symptoms, ranging from 1 transient ischemic attack to multiple strokes and cognitive decline. The evidence of myocardial infarction was found in 10 of 41 (24.4%) mutation carriers, 3 had a history of acute myocardial infarction and current Q/QS ECG abnormalities, 2 had a history of acute myocardial infarction but no current Q/QS abnormalities, and 5 had current Q/QS abnormalities without a history of acute myocardial infarction (silent myocardial infarction) (14).

In addition, the aetiology of restrictive ventilation disorder needs to be dealt with. It may involve paresis of the left diaphragm, which was noted by auscultation findings on admission and the chest X-ray. Symptoms of late anthracycline toxicity may also include arrhythmias. (2) In case of our patient we found frequent premature ventricular contractions (PVCs). PVCs may contribute to LV dysfunction and manifestation of heart failure. Interventional radiofrequency ablation therapy is currently available and can affect the ventricular ectopy substrate and eliminate or significantly reduce PVCs. As the number of ventricular extrasystoles decreased and LVEF improved, the intervention was indicated. The present case is similar to another 4-year old patient (published by us in 2010) who was treated with standard doses of chemotherapy containing cardiotoxic daunorubicin (at a cumulative dose of 375 mg/m²), mitoxantrone, and with an allogeneic bone marrow transplantation. Twelve years after the diagnosis of acute myeloid leukemia, and following a viral infection of an unknown cause, he developed symptoms of heart failure. Severe dilated cardiomyopathy; and severe, left ventricular dysfunction with ejection fraction of 12% were found on echocardiography. The patient required a heart transplant 19 years after the diagnosis of leukemia at the age of 23 (15).

Conclusion

Late cardiac consequences after anthracycline therapy may become a complicated therapeutic problem even many years after successful anticancer therapy.

Although the treatment of heart damage is constantly improving, long-term follow-up of high-risk cancer survivors should focus on subclinical cardiotoxicity before the onset of such complications, in particular on possible progressive left ventricular dysfunction, by regular monitoring of levels of serum cardiac biomarkers and using of modern imaging methods. If the cardiac dysfunction has already progressed into a heart failure, no treatment guarantees a complete restoration of the heart function. In order to better understand the pathogenesis and dynamics of late cardiovascular complications after anticancer treatment and the possibilities of its primary and secondary prevention, further randomized studies are necessary.

This publication was supported in part by a grant from Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic, VEGA 01/0738/21 (administrative financial support).

REFERENCES

1. Bates JE, Howell RM, Liu Q et al. Therapy-Related Cardiac Risk in Childhood Cancer Survivors: An Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2019;37(13):1090-1101. DOI: <<http://doi.org/10.1200/JCO.18.01764>>.
2. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK et al. Major cardiac events for adult survivors of childhood cancer diagnosed between 1970 and 1999: report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 2020;368:l6794. DOI: <<https://doi.org/10.1136/bmj.l6794>>.
3. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16(3):123-136. DOI: <[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70409-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70409-7)>.
4. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C et al. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 2016;133(1):31-38. DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016686>>.
5. Children's Oncology Group. Data from October 2018. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group. [2021-02-28]. Retrieved from: <<https://www.survivorshipguidelines.org>>.
6. Hilfiker-Kleiner D, Ardehali H, Fischmeister R et al. Late onset heart failure after childhood chemotherapy. *Eur Heart J* 2019;40(10):798-800. DOI: <<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz046>>.
7. Scully RE, Lipshultz SE. Anthracycline cardiotoxicity in long-term survivors of childhood cancer. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7(2):122-128. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s12012-007-0006-4>>.
8. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs* 2005;7(3):187-202. DOI: <<https://doi.org/10.2165/00148581-200507030-00005>>.
9. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995;24(6):352-361. DOI: <<https://doi.org/10.1002/mpo.2950240604>>.
10. Chen Y, Chow EJ, Oeffinger KC et al. Traditional cardiovascular risk factors and individual prediction of cardiovascular events in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(3):256-265. DOI: <<https://doi.org/10.1093/jnci/djz108>>.
11. Cardinale D, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981-1988. DOI: <<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>>.
12. Hines MR, Mulrooney DA, Hudson MM et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy in survivors of childhood cancer. *J Cancer Surviv* 2016;10(1):113-121. DOI: <<https://doi.org/10.1007/s11764-015-0457-8>>.
13. Wang J, Li J, Kong F et al. Bipolar II disorder as the initial presentation of CADASIL: an underdiagnosed manifestation. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:2175-2179. DOI: <<https://doi.org/10.2147/NDT.S142321>>.
14. Lesnik Oberstein SA, Jukema JW, Van Duinen SG et al. Myocardial Infarction in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine* 2003;82(4):251-256. DOI: <<https://doi.org/10.1097/01.md.0000085054.63483.40>>.
15. Urbanova D, Bubanska E, Hrebik M, Mladosevicova B. Heart transplant in a childhood leukaemia survivor: a case report. *Exp Clin Transplant* 2010;8(1):79-81.

KNIŽNÍ NOVINKA



Anesteziologie (nejen) k atestaci

Tomáš Vymazal, Pavel Michálek, Olga Klementová a kol.

Komplexní odborná publikace o anesteziologii je zpracována špičkovými českými anesteziology z různých pracovišť. Jednotlivá témata i kapitoly byly zvoleny tak, aby pokryly celé spektrum anesteziologické péče v rozsahu přiměřeném a potřebném právě pro získání kvalifikace.

Obsahuje i témata, která s vlastním podáváním anestezie souvisí zdánlivě okrajově, avšak doplňují a dokreslují komplexní problematiku anesteziologické péče v našich podmínkách.

Volba a rozsah kapitol a „něco navíc“ předurčují tuto publikaci především jako studijní pomůcku lékařům, kteří se připravují ke specializační zkoušce, ale nepochybně i všem anesteziologům nehledě na délku jejich klinické praxe a erudici. Jistě bude užitečná i pregraduálním studentům se zájmem o obor.

1264 stran, 2190 Kč, ISBN: 978-80-271-1230-2, vydáno v lednu 2022, brož., 216 str., 365 Kč

Vyšetření renální funkce v praxi

Vladimíra Bednářová, Hana Šafránková

Klinika nefrologie VFN a 1. LF UK Praha

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin nejsou často pro minimální obtíže včas podchyceni ani praktickým lékařem ani odborným lékařem a přicházejí k léčbě nahrazující funkci ledvin nepřipraveni a pozdě. Nemají informace o možnostech léčby, včetně preemptivní transplantace ledvin a nemají vytvořený trvalý dialyzační přístup. Tento fakt pak zvyšuje riziko úmrtí a morbiditu pacientů po zařazení do dialyzačního programu. Preventivní vyšetření, jako je kontrola krevního tlaku, biochemické vyšetření séra, vyšetření moči a vyšetření glomerulární filtrace by umožnilo záchyt těchto pacientů praktickými a odbornými lékaři a včasné předání nemocných nefrologům.

Klíčová slova: chronické selhání ledvin, albuminurie, proteinurie, glomerulární filtrace.

Testing renal function in practice

Chronic kidney disease patients often present late for dialysis due to minimal clinical symptoms, which are frequently undiscovered by both general practitioners and specialists. They have no information about renal replacement therapy, including preemptive kidney transplantation and do not have a permanent dialysis access. This fact increases the morbidity and mortality of those patients. Common preventive examinations such as blood pressure measurement, serum biochemistry, urinalysis, and glomerular filtration tests, might help with earlier diagnosis of these patients by others specialities and timely referral to nephrologist.

Key word: chronic kidney disease, albuminuria, glomerular filtration.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) je definováno přítomností zhoršené renální funkce nebo přítomností strukturálních a funkčních změn ledvin a dobou trvání více než 3 měsíce (tabulka 1). Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která ve výsledku ovlivňuje celkový stav pacienta, zvyšují riziko kardiovaskulárního onemocnění, riziko akutního renálního selhání a riziko mortality (1). Snížená glomerulární filtrace je definována jako snížení renální funkce pod 1 ml/s na 1,73 m². Selhání ledvin nebo ESKD (end stage kidney disease) je definováno jako zhoršení renální funkce pod 0,25 ml/s na 1,73 m² (2). Pacienti s ESKD jsou indikováni při dalším zhoršení glomerulární filtrace k léčbě nahrazující funkci ledvin, k RRT (renal replacement therapy). Včasná diagnostika CKD je velmi obtížná, neboť pacienti s CKD nemají žádné klinické projevy až do stadia pokročilé renální insuficience. V této fázi onemocnění se začínají projevovat metabolické a hormonální změny, jako je anémie, pokročilá kostní nemoc, těžká metabolická acidóza, poruchy kognitivních funkcí a retence uremických toxinů, které společně vedou k rozvoji uremického syndromu. Uremický syndrom se

může projevit gastroenteritidou, krvácivými stavy, uremickou encefalopatií a polyserositidou. Komplikace mohou vést k úmrtí pacienta (3). Cílem péče o pacienty s CKD je zpomalit progresi renálního poškození a co nejdále oddálit konečné selhání ledvin. Dalším úkolem je léčba komplikací renální insuficience a včasná příprava do transplantačně dialyzačního programu. Pacient s CKD by měl být proto včas diagnostikován a odeslán k nefrologovi, to je nejpozději rok před zahájením dialyzační léčby (2). Další indikace k odeslání pacienta na nefrologii jsou uvedeny v Tabulce číslo 6. Odhalení rizika CKD a diagnostika CKD může významně ovlivnit další osud nemocného. Cílem tohoto článku je seznámit lékaře, jak postupovat při vyšetření pacienta s chronickým onemocněním ledvin a pacienta s rizikem CKD, jaká vyšetření provést a kdy odeslat pacienta k nefrologovi.

Chronické onemocnění ledvin CKD

Může mít celou řadu příčin, které jsou uvedeny v tabulce č. 2. Mezi hlavní rizikové faktory CKD patří hypertenze, diabetes, genetická predispozice, kardiovaskulární onemocnění, riziko CKD se zvyšuje s vě-

kem pacienta. Z ročenky České nefrologické společnosti víme, kolik je v České republice pacientů s konečným selháním ledvin léčených RRT. Počet pacientů s renální insuficiencí není přesně znám, ale můžeme jej odhadnout ze statistik podobně vyspělých zemí. Snížená renální funkce má celosvětově za následek čtyři procenta všech úmrtí, z toho polovina pacientů umírá na kardiovaskulární onemocnění. V USA v roce 2010 mělo CKD 10,4 procent mužů a 11,4 procent žen. Čísla jsou srovnatelná s prevalencí diabetu, která je v USA 10,6 % (4, 5). CKD se dělí do pěti stadií G1-G5 podle renální funkce a podle přítomnosti albuminurie do stadií A1-A3. Kategorizace dle renální funkce a albuminurie je uvedena v tabulkách č. 3 a 4. Hlavním cílem péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin je maximální renoprotekce a zpomalení progresse onemocnění do konečného stadia selhání ledvin. Mezi rizikové faktory zhoršení renální funkce patří proteinurie, nedostatečně kontrolovaná hypertenze a ostatní faktory uvedené v tabulce č. 2. Senioři s mírnou renální insuficiencí bez proteinurie a s dobře kompenzovaným krevním tlakem mají obdobné mortalitní riziko jako lidé s normální renální funkcí. Nefrologická péče o pacienty s CKD se zaměřuje na maximální ovlivnění všech rizikových faktorů. Hlavním cílem je snížení proteinurie, léčba hypertenze, kontrola diabetu, léčba hypercholesterolemie. Nelze opomenout ani režimová a dietní opatření, nutný je zákaz kouření (6).

Tab. 1. CKD – definice a známky poškození ledvin

Doba trvání	> 3 měsíce	
Kritéria	GF <1 ml/s nebo	Známky poškození ledvin
		Proteinurie, erytrocyturie
		Patologie močového sedimentu
		Histologické změny (biopsie)
		Poruchy elektrolytů
		Abnormality struktury – polycystóza, podkovovitá ledvina
		Transplantace ledvin

GF – glomerulární filtrace

Tab. 2. Příčiny selhání ledvin a rizikové faktory progresse CKD

Příčiny CKD	Rizikové faktory progresse CKD
Hypertenze	Dekompensovaná hypertenze
Diabetes	Erytrocyturie, sterilní leukocyturie
Autoimunitní onemocnění, glomerulonefritidy	Proteinurie
Infekce močových cest	Urolithiáza recidivující
Urologické onemocnění	Minerálové změny v séru
Toxická medikace	Genetické onemocnění
Genetické onemocnění	Strukturální změny
Intersticiální nefritida	Rychlá progresse CKD

Tab. 3. Kategorie CKD dle hodnoty GF

Kategorie		GF ml/s 1,73 m ²
G1	Normální, nebo vysoká	≥ 1,5
G2	Mírně snížená	1–1,49
G3a	Mírně až středně snížená	0,75–0,99
G3b	Středně až těžce snížená	0,5–0,74
G4	Těžce snížená	0,25–0,49
G5	Selhání ledvin	< 0,25

Lékem první volby léčby hypertenze jsou ACEI nebo sartany pro svůj renoprotektivní efekt (7). Novými léky snižujícími riziko progresse renálního onemocnění jsou glifloziny. Studie DAPA CKD prokázala snížení kardiovaskulárního a renálního rizika i u pacientů s CKD bez diabetu (8). Léčba glifloziny není u nediabetiků v současné době hrazena pojišťovnamí.

Léčba nahrazující funkci ledvin

Při progresi renální insuficience by měl být pacient postupně připraven k léčbě nahrazující funkci ledvin. Pacient, který je schopen podstoupit transplantaci ledvin, by měl být v optimálním případě transplantován ještě před zahájením dialyzační léčby preemptivně a měla by být zvážena možnost příbuzenské transplantace (2). Preemptivní zařazení do čekací listiny nebo příbuzenská transplantace se uskuteční při poklesu glomerulární filtrace pod 0,17 ml/s (9). Léčbou první volby pro pacienty čekající na transplantaci ledviny od zemřelého dárce je peritoneální dialýza. Výhodou tohoto postupu je, že při peritoneální dialýze není třeba zakládat trvalý cévní přístup a je delší doba zachována reziduální diuréza. Peritoneální katétr se zakládá asi 3 týdny před zahájením dialyzační léčby. Peritoneální dialýzu lze zahájit v případě potřeby i bezprostředně po zavedení peritoneálního katétru (10). Nemocní, kteří nejsou indikováni k transplantaci ledvin, mají možnost volby mezi peritoneální dialýzou, hemodialýzou ve středisku, domácí hemodialýzou a konzervativní léčbou (11). Volba léčby má být individuální, tak aby vyhovovala pacientovi jak z medicínského hlediska, tak také ze sociálního hlediska. Pacient, který se rozhodne pro hemodialýzu, musí mít vytvořený cévní přístup (arteriovenózní spojku nebo permanentní centrální žilní katétr). Zahájení dialyzační léčby s nativní arteriovenózní spojkou je spojeno s nejnižším rizikem infekčních komplikací, větší riziko komplikací je v případě arteriovenózní spojky s umělou protézou (12). Nejhorší prognózu mají pacienti zahajující dialyzační léčbu s dočasnou centrální žilní kanylou (13). Arteriovenózní spojka se zakládá minimálně 2 měsíce před zahájením dialyzační léčby. Včasné a pravidelné nefrologické sledování umožní zahájit léčbu nahrazující funkci ledvin v době, kdy pacient nemá žádné uremické příznaky. Transplantace ledvin ještě před zahájením dialyzační léčby – preemptivní transplantace od příbuzného dárce je indikována, jak bylo uvedeno, až při poklesu renální funkce pod 0,17 ml/s. V této době nemá ještě pacient žádné uremické obtíže. Při stejné glomerulární filtraci (pod 0,17 ml/s) zařazujeme pacienta do čekací listiny od zemřelého dárce (9). Rozhodování, kdy zahájit dialyzační léčbu, není jednoduché. Hodnoty kreatininu a močoviny jsou jen pomocnými parametry. Zahájení dialyzační léčby je nutné při přítomnosti uremických příznaků, jako je nechutenství, únava, nauzea, další indikací je nedostatečně kompenzovaná metabolická acidóza a hyperhydratace nezvládnutelná diuretiky. Pokud je pacient bez obtíží, kardiopulmonálně a metabolicky je kompenzován, zahájení dialyzační léčby je indikováno až při poklesu glomerulární filtrace pod 0,1 ml/s (2).

K 31. 12. 2020 bylo v České republice léčeno hemodialýzou celkem 5808 pacientů, peritoneální dialýzou bylo léčeno 295 pacientů. V roce 2020 bylo transplantováno 443 pacientů, příbuzenská transplantace byla provedena u 28 pacientů. Nově bylo do dialyzačního programu zařazeno 2077 pacientů, z toho pouze 961 bylo odesláno z nefrologické ambulance. Alarmující je, že více než polovina pacientů (1116) přichází

takzvaně z ulice (14). Termín z ulice znamená, že pacient s chronickým selháním ledvin se dostává do dialyzačního programu akutně. Obecně je pozdní předání pacienta do nefrologické péče definováno jako první vyšetření nefrologem měsíc před zahájením dialyzační léčby. Jedná se o pacienty s již rozvinutými a neléčenými komplikacemi selhání ledvin, jako je anémie, metabolická acidóza, kostní nemoc. Pacienti nejsou připraveni k další léčbě nahrazující funkci ledvin, nemají vytvořený dialyzační přístup, nemají informace o transplantaci ledvin. Pacienti z ulice nebo pozdně předání pacienti mají, ve srovnání s pacienty sledovanými v nefrologické ambulanci, vyšší riziko mortality a morbiditu po zahájení dialyzační léčby, mají i zhoršenou morbiditu a mortalitu po transplantaci ledvin (15).

Jaké parametry a jaká vyšetření je třeba provádět preventivně, a jaká vyšetření provádět u pacientů s onemocněním ledvin?

Hlavním cílem prevence rozvoje CKD je vyšetřit pacienty s rizikem CKD a u pacientů s již zjištěným CKD zajistit ochranu stávající renální funkce. Novela vyhlášky o preventivních prohlídkách z roku 2016 rozšiřuje preventivní vyšetření o vyšetření sérového kreatininu a odhad glomerulární filtrace pro pacienty s diabetem, hypertenzí a kardiovaskulárním onemocněním nad 50 let věku ve čtyřletých intervalech. Podle našich klinických zkušeností se domníváme, že by preventivní vyšetření sérového kreatininu a odhad glomerulární filtrace mělo být provedeno i u zdravé populace po 50 roce věku a u pacientů s rizikem CKD bez ohledu na věk. Počet pacientů přicházejících z ulice je skutečně alarmující a jsou to často i mladí pacienti. Základním vyšetřením je vyšetření moči chemicky a močového sedimentu a vyšetření sérového kreatininu. Při hodnotách kreatininu nad horní hranici normy je třeba zajistit vyšetření glomerulární filtrace. Hodnoty kreatininu pro muže od 18 do 64 let jsou 64–104 μmol na liter a pro ženy od 18 do 64 let 49–90 μmol na liter (16). Algoritmus vyšetření je uveden ve schématu číslo 1 (17).

Vyšetření kreatininu v séru

V rámci prevence stačí vyšetření sérového kreatininu. V nefrologické ambulanci kromě kreatininu a močoviny vyšetřujeme i další parametry. Hodnoty sérového kreatininu závisí na velikosti svalové hmoty, na stavu nutriční, na celkovém stavu pacienta. Mladý svalnatý muž může mít hodnoty kreatininu vyšší ve srovnání s malou starší ženou, i když jejich renální funkce bude stejná. Hodnoty močoviny jsou ovlivněny nutričním stavem, při katabolismu se mohou hodnoty urey zvyšovat, při malnutrici může být hodnota močoviny v séru nízká. Zvýšené hodnoty močoviny jsou i při terapii kortikoidy nebo při dehydrataci. Laboratorní vyšetření je třeba vždy hodnotit současně s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného (16).

Vyšetření glomerulární filtrace

Hodnota kreatininu nad horní hranici normy je indikací k vyšetření glomerulární filtrace. CKD je definováno poklesem GF pod 1 ml/s, hraniční hodnota kolem 1 ml/s by měla být ověřena dalším vyšetřením do 3 měsíců.

Ledvinou proteče za minutu 20 % celkového minutového srdečního objemu, to je asi 1 litr krve. Denně se vytvoří v ledvině až 150 litrů primární moči, která se po průchodu tubulárním systémem ledvin změní v definitivní moč. Glomerulární filtrace je u lidí ve třetí dekádě věku 1,78 ml/sekundu na 1,73 m² tělesného povrchu, během stárnutí se postupně glomerulární filtrace zmenšuje a ve věku nad 80 let je zhruba poloviční.

Glomerulární filtrace pod 1 ml/s na 1,73 m² u seniorů nemusí proto znamenat patologickou hodnotu. Nicméně pokles glomerulární filtrace je prognosticky nepříznivý faktor úmrtí a renálního selhání jak u mladých nemocných, tak i u seniorů. Riziko zhoršení renální funkce zvyšuje přítomnost albuminurie (18).

Glomerulární filtrace se vyšetřuje jako clearance látky, která se vylučuje v glomerulech a v tubulech se již nevstřebává ani nevylučuje. Ideální látkou pro měření glomerulární filtrace je například inulin.

Tab. 4. Kategorie albuminurie a proteinurie

	Normální nebo mírně zvýšená A1	Středně zvýšená A2	Těžce zvýšená A3
Albuminurie mg/den	< 30	30–300	300
ACR mg/mmol (mg/g)	< 3 (< 30)	3–30 (30–300)	> 30 (> 300)
Proteinurie mg/den	<150	150–500	> 500
PCR mg/mmol (mg/g)	< 15 (pod 150)	15–50 (150–500)	> 50 (nad 500)
Testovací proužek	Negativní	1+	> 1+

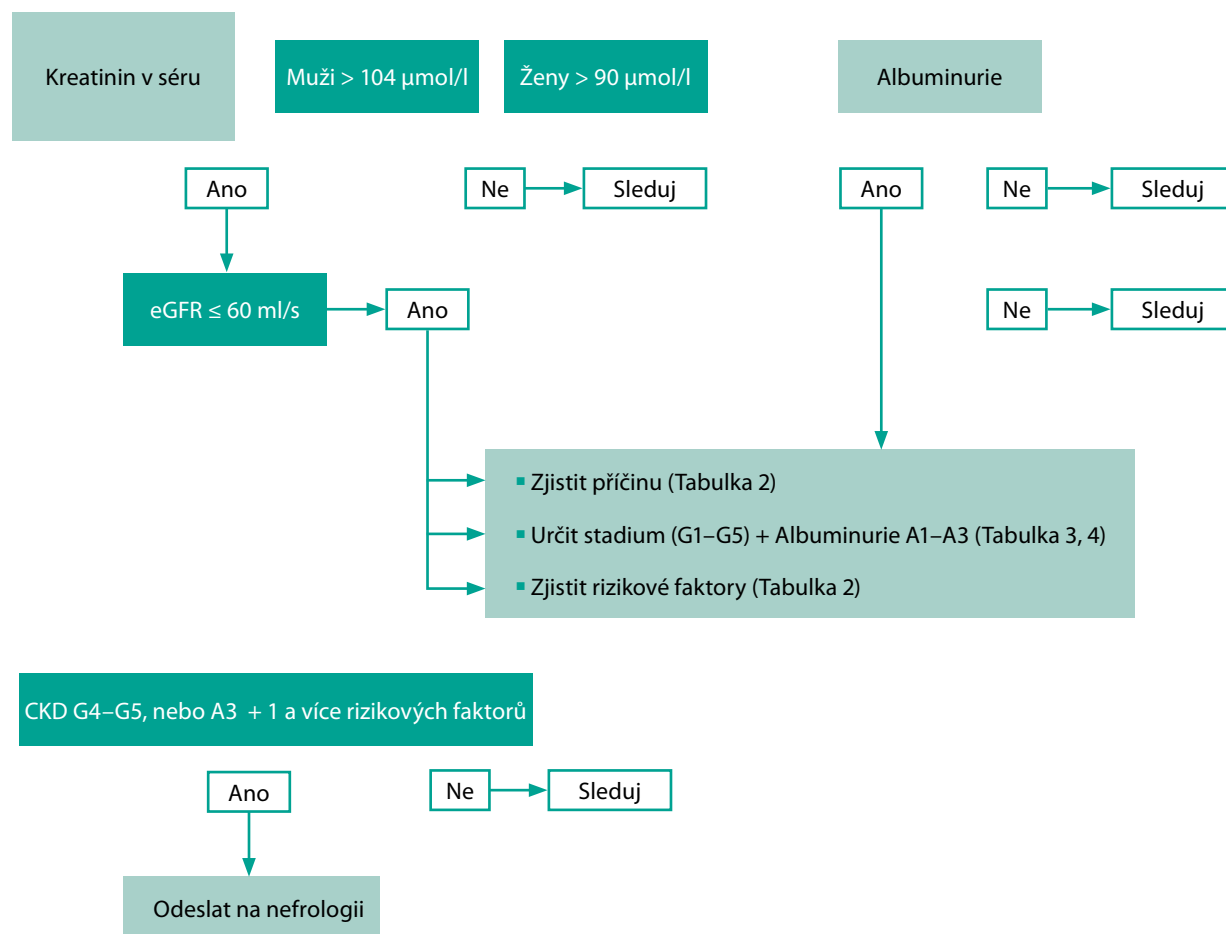
ACR albumin to creatinine ratio, PCR protein to creatinine ratio

Tab. 5. Možnosti vyšetření glomerulární filtrace

Vyšetření GF	Indikace
eGF ze sérového kreatininu CKD EPI	Základní vyšetření u všech pacientů
eGF ze sérového cystatinu CKD EPI	Potvrzení CKD, malnutrice, zánět,
eGF ze sérového cystatinu a kreatininu CKD EPI	Potvrzení CKD, malnutrice, zánět,
GF dle clearance kreatininu ze sběru moči	Nedoporučuje se, nepřesná, nadhodnocení
Inulinová clearance	Žijící dárce ledviny, výzkumné účely
Izotopové metody	Posouzení symetrie, před urologickým výkonem
MDRD a Cocroft Golt	Nedoporučují se

Tab. 6. Indikace k odeslání pacienta k nefrologickému vyšetření

eGFR \leq 0,5 ml/s
ACR > 30 mg/mmol
Glomerulární erythrocyturie
Nejasná příčina CKD
Kalium nad 5,5 mmol/l
Rezistentní hypertenze
Geneticky podmíněné onemocnění (polycystická choroba ledvin, Alportův syndrom)
Progrese anémie – zahájení léčby erythropoetinem
Progrese kostní nemoci – léčba hyperfosfatemie

Schéma 1. Algoritmus vyšetření pacientů s rizikem CKD nebo preventivní vyšetření pacientů nad 50 let věku k odhalení CKD

Inulinová clearance je nejpřesnější metodou vyšetření glomerulární filtrace. V praxi se užívá na některých pracovištích při vyšetření žijících dárců ledviny k přesnému určení jejich renální funkce. Vyšetření je však spíše vyhrazeno pro výzkumné účely.

K vyšetření glomerulární filtrace se používají dnes výpočtové metody. Glomerulární filtrace se podle KDIGO z roku 2012 určuje výpočtem podle rovnice CKD EPI ze sérového kreatininu. Vzorec MDRD a Cockcroft Gault se dnes ke stanovení GF nepoužívá. Odhad GF podle CKD EPI více odpovídá skutečnosti i pro zdravou populaci na rozdíl od rovnice MDRD. Další možností určení GF je odhad podle vzorce CKD EPI ze sérového cystatinu. Vyšetření se užívá hlavně u pacientů s malnutricí, s malou svalovou hmotou, při dlouhodobé imobilizaci. Nemá se používat u pacientů užívajících glukokortikoidy, u pacientů s hypertyreózou nebo hypotyreózou a u pacientů s nádorem. Glomerulární filtraci lze vypočítat i podle rovnice CKD EPI ze sérového kreatininu a sérového cystatinu. Hodnota cystatinu vykazuje vyšší korelaci s rizikem kardiovaskulárního onemocnění ve srovnání s kreatininem, ale v rámci preventivního vyšetření není vyšetření cystatinu a cystatinové clearance nutné (19).

Vyšetření glomerulární filtrace vypočítané z 24hodinového sběru moči je spojeno s chybou při sběru moči. Kreatinin se navíc při zhoršující se renální funkci vylučuje i tubuly, proto je takto vypočítaná hodnota clearance kreatininu nadhodnocena a neodpovídá skutečné glomerulární filtraci. K diagnostice tubulárních poruch je stále nutný sběr moči za 24 hodin ke stanovení odpadů minerálů.

Izotopové metody GF Tc DTPA nebo Cr EDTA – dynamická scintigrafie umožňuje určit přesnou glomerulární filtraci u žijících dárců, nebo se používá ke zhodnocení symetrie funkce ledvin před urologickými výkony (16).

Metody vyšetření glomerulární filtrace jsou uvedeny v tabulce č. 5.

Vyšetření moči chemicky a vyšetření močového sedimentu

Vyšetření moči chemicky a vyšetření močového sedimentu patří mezi základní preventivní vyšetření. Patologické nálezy pak vedou v rámci diferenciální diagnostiky k další sérii vyšetření.

Chemickým vyšetřením moči zjišťujeme přítomnost krevního barviva, glukózy, žlučových barviv, ketokyselin a bílkoviny. Pokud je při chemickém vyšetření moč na bílkovinu negativní, je třeba vyšetřit u pacientů s rizikem CKD a u pacientů s CKD albuminurii.

Vyšetření albuminurie a proteinurie

Proteinurie může být fyziologicky přítomna při nadměrné fyzické zátěži, při prolongované ortostáze, při dehydrataci a při zánětu ledvin. Horní hranice fyziologické proteinurie je 150 mg za 24 hodin. Albuminurie dříve označovaná jako mikroalbuminurie je známkou endoteliálního poškození. Objevuje se u pacientů s diabetem jako první známka poškození ledvin. Albuminurie je u pacientů s hypertenzí indikátorem poškození ledvin.

Vyšetření albuminurie

Jednoduchým orientačním vyšetřením moči na přítomnost albuminu je vyšetření papírkem. Standardním vyšetřením albuminurie je vyšetření imunochemické v ranním vzorku moči, výsledek se uvádí jako poměr albuminu a kreatininu v moči (ACR – albumin creatinine ratio). Vyšetření albuminurie v 24hodinovém sběru moči se již nedoporučuje pro možné chyby při sběru moči. Nález malé albuminurie by měl být potvrzen dalším vyšetřením do 3 měsíců. Albuminurie v kombinaci s renální insuficiencí zhoršuje kardiovaskulární mortalitu a celkovou mortalitu a riziko progresu do konečného stadia renální insuficience (20).

Vyšetření proteinurie

Provádí se orientačně papírkem nebo kyselinou sulfosalicylovou. V případě nálezu bílkoviny v moči při orientačním vyšetření jsou kromě albuminu přítomny i další proteiny s větší molekulovou hmotností. K přesnému kvantitativnímu vyšetření proteinurie se využívají standardizované kolorimetrické a turbidimetrické metody. Při pozitivitě vyšetření na proteinurii není již třeba provádět vyšetření albuminurie. V současné době se doporučuje vyšetření poměru proteinu a kreatininu (PCR) nejlépe v ranním vzorku moči. Stále v klinické praxi provádíme stanovení proteinurie ve sbírané moči za 24 hodin, výsledek se vyjadřuje v gramech za 24 hodin. Výsledek závisí na přesnosti provedeného sběru moči. Proteinurie se dle etiologie dělí na prerenální, renální a postrenální. Příčinou prerenální proteinurie je zvýšená koncentrace některých bílkovin v séru, nejčastěji při zvýšené produkci lehkých řetězců u mnohočetného myelomu nebo při hemolýze nebo rhabdomyolýze. Proteinurie renální glomerulární vzniká při poškození glomerulární membrány, sérové bílkoviny pronikají do primární moči a následně při přetížení tubulárního transportu do definitivní moči. Příčinou jsou jak primární, tak i sekundární glomerulopatie (glomerulonefritidy, diabetes, hypertenze nebo systémové onemocnění jako systémový lupus erythematodes). Proteinurie renální tubulární vzniká při poškození tubulů. V moči je přítomen beta-2-mikroglobulin a alfa-1-mikroglobulin. Při postrenální proteinurii dochází k úniku sérových bílkovin přímo do moči při zánětech, krvácení nebo nádorech. Podle odhadu odpadu bílkoviny do moči se proteinurie označuje za malou 0,15–1,5 g/24 hodin, střední 1,5–3,4 g za 24 hodin a velkou – nefrotickou (16).

Vyšetření močového sedimentu poskytne další informace

V močovém sedimentu vyšetřujeme přítomnost krevních elementů, epitelů, válců a krystalů. Leukocyturie je definovaná jako přítomnost více než 10 leukocytů na 1 mikrolitr moči nebo více než 5 leukocytů v zorném poli. Leukocyturie je nejčastějším nálezem u pacientů s akutní infekcí močových cest. Může být přítomna u pacientů s intersticiálním onemocněním ledvin. Opakovaný nález leukocyturie při negativní močové infekci by měl vést k další diferencially diagnostické rozvaze. Měli bychom vyloučit mykobakteriální infekci a STD infekci (sexual transmitted diseases). Patří sem mimo jiné infekce vyvolané bakteriemi chlamydie, ureaplazma a mykoplazma. Opakovaná leukocyturie by měla být i podnětem k vyloučení tumorózní etiologie a mělo by být doplněno cytologické vyšetření moči, urologické a u žen gynekologické vyšetření (21).

Erytrocyturie je přítomnost více než 5 erytrocytů na zorné pole nebo 5 erytrocytů na 1 mikrolitr moči. Erytrocyturie je patologickým nálezem a musí vést k dalšímu vyšetření. V rámci diferencially diagnostiky je třeba rozlišit, zda se jedná o erytrocyturii glomerulární, nebo neglomerulární. Vyšetření se provádí ve fázovém mikroskopu, kdy se vzorek čerstvé moči vyšetřuje na přítomnost erytrocytů tvarově změněných a akantocytů. Jedná se o erytrocyty, které projdou do moči glomerulární membránou. Glomerulární erytrocyturie je definovaná přítomností 80 procent změněných erytrocytů ve vzorku moči a přítomností více než 5 procent akantocytů. Pacienti s glomerulární erytrocyturií by měli být dále vyšetřeni nefrologem. Při malé erytrocyturií je vyšetření ve fázovém mikroskopu nepřínosné, proto je indikací k vyšetření ve fázovém mikroskopu nález více než 30 erytrocytů v jednom mikrolitru (22). Pacient s neglomerulární erytrocyturií má být odeslán k urologickému vyšetření.

Přítomnost válců je známkou poškození glomerulů a tubulů. Mohou být přítomny válce erytrocytrání při masivní glomerulární erytrocyturií, leukocytární při infekci, smíšené, nebo bílkovinné a tukové při velké proteinurii, nebo válce tvořené lehkými řetězci globulinu při nefropatii u pacientů s myelomem.

Pacienti s pokročilou renální insuficiencí nebo s patologií v močovém sedimentu by měli být odesláni k nefrologickému vyšetření. Indikace k odeslání pacienta jsou uvedeny v tabulce 6.

Pacient s CKD, který zůstává v péči praktického lékaře nebo jiného odborného lékaře musí být pravidelně vyšetřen, a to v intervalech dle stadia renální insuficience a přítomnosti albuminurie jednou nebo dvakrát ročně a od stadia G3 A3 jednou za 4 měsíce. Důležitá je kontrola krevního tlaku, kontrola proteinurie a renální funkce. Základem léčby je léčba a prevence komplikací CKD (2). Při poklesu hemoglobinu pod 90 g/l při dostatečných zásobách železa je indikována léčba erythropoetin stimulačními léky, u pacientů s CKD 5 a na dialýze je indikováno zahájení léčby při poklesu hemoglobinu pod 100 g/l (23). Vysoké hladiny fosfátu v séru a nízké koncentrace nativního vitamínu D jsou rizikem pro rozvoj sekundární hyperparathyreózy. V rámci prevence kostní nemoci by měla být zahájena léčba vazači fosfátů, nativním vitamínem D a upravována metabolická acidóza podáním natrium bikarbonátu (24). Indikováno je sonografické vyšetření ledvin a močového měchýře. Nejpozději ve stadiu G3b je nutné zahájit očkování proti hepatitidě B. V rámci renoprotekce je nutné vysazení všech nefrotoických léků a úprava medikace dle stadia renální insuficience. Hlavním cílem léčby CKD je minimalizovat progresi onemocnění, předcházet a léčit komplikace se zachováním kvality života.

Závěr

Cílem péče o pacienty s onemocněním ledvin je snaha o maximální renoprotekci. Pokud pacient i přes maximální léčbu progreduje do terminálního stadia onemocnění ledvin, je třeba jej na léčbu nahrazující funkci ledvin včas a dobře připravit, včetně možnosti preemptivní transplantace ledvin. Těsná spolupráce s praktickými lékaři a lékaři jiných odborností je z tohoto důvodu důležitá. Jednoduché preventivní vyšetření může podchytit nemocné včas a snížit počet pacientů, kteří zahajují léčbu nahrazující funkci ledvin nepřipraveni a pozdě. Cílem je i zachyt pacientů s ještě normální renální funkcí, ale s nálezem v močovém sedimentu, aby mohlo být diagnostikováno a léčeno onemocnění ledvin.

LITERATURA

- Jankowski J, Floege J, Fliser D et al. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Circulation. 2021;143:1157-1172.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3:1-150.
- Levey AS, Becker C, Inker LA. Et al. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review JAMA 2015;313:837-846.
- Mills KT, Xu Y, Zhang W et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int 2015;88:950-7.
- Thomas B, Matsuhita K, Abata KH et al Global Cardiovascular and Renal Outcomes of reduced GFR. J Am Soc Nephrol 2017;28:2167-2179.
- Koye DN, Magliano DJ, Reid ChM. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study Am J Kidney Dis 2018;72:653-661.
- Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review JAMA 2019;322:1294.
- Cherney DZJ, Verma S: DAPA-CKD: The Beginning of a New Era in Renal Protection J Am Coll Cardiol Basic Trans Science 2021;6:74-77.
- www.transplant.cz
- Zimmerman AM, Peritoneal dialysis: increasing global utilization as an option for renal replacement therapy. J Glob Health 2019;9: Published online 2019 Oct 7. doi: 10.7189/jogh.09.020316.
- Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT et al. Propensity-Matched Mortality Comparison of Incident Hemodialysis and Peritoneal dialysis JASN 2010;21:499-506.
- Allon M. Vascular Access for hemodialysis Patients New Data Should Guide Decision Making CJASN 2019;14:954-961.
- Ravani P, Quinn R, Oliver M et al. Association between Hemodialysis Access Type and Mortality: The Role of Access Complications. CJASN 2017;12:955-964.
- Rychlík: Statistická ročenka ČNS 2020 www.nefrol.cz.
- Tu YR, Tsai TY, Lin et al. Association between initial dialytic modalities and the risks of mortality, infection death, and cardiovascular events: A nationwide population-based cohort Sci Re 2020;10:8066doi:10.1038/s41598-020-64986.
- Zima T, Racek J, Ryšavá R et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin Česká nefrologická společnost a Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP Klin. Biochem. Metab., 2021;29: 94-103.
- Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician Am J Med 2016;129:153-162
- Ping L, Rob RQ, Ngan NLI. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease. JAMA Intern Med 2021;181j 1359-1366.
- Potok OA, Ix JH, Shlipak MG et al. The Difference Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated GFR and Associations With Frailty and Adverse Outcomes: A Cohort Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Am J Kidney Dis. 2020 Dec;76(6):765-774.
- Sumida K, Nadkarni G, Grams ME. Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening and Prognosis: An Individual Participant-Based Meta-analysis Annals of Internal Medicine 2020;6:173,426-465.
- Glen P, Prashar A, Hawary A et al. Sterile pyuria: a practical management guide Br J Gen Pract. 2016 Mar; 66(644): e225-e227.
- Judge C, Cifu AS, Faris S Management of Patients With Microhematuria JAMA. 2021;326(6):563-564.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease Kidney Int Supl. 2012; 283-287.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Kidney Int. Supl.2017;1-60.

KNIŽNÍ NOVINKA

**Acute appendicitis**

Marek Vítězslav et al.

Generations of Slovak surgeons drew information mostly from renowned Czech publications where the diagnosis of acute appendicitis was described as part of the diagnosis of acute abdomen.

The publication Acute appendicitis – early diagnosis and preoperative consideration was created, with the intention of filling this blank space in Slovak professional libraries.

The aim of the monograph was to provide the latest, but also time-tested knowledge in the diagnosis of acute appendicitis. We avoided headless transcription of information from other professional books, the effort was their initial evaluation in clinical practice.

Thus we wanted to fulfill the main idea of the new publication – maximum practicality.

Complexity was our next criterion. We tried to close long-term open question of diagnosis of this most common acute abdominal disease. However, we encountered an unpredictable barrier and understood that even today the issue of acute appendicitis is not fully clarified. In this cases we have tried with all humility to lay a solid foundation for the research of future generations doctors.

The first part of the publication (chapters 1–13) is devoted to the history, anatomy, etiology, pathophysiology, classification and comprehensive diagnosis of acute appendicitis in patients of all ages. We emphasize the fundamental importance of the anamnesis and clinical examination of the abdomen in the process of diagnosing AA, which is currently wrongly underestimated by many doctors.

In the second part (chapter 14), the diagnosis of acute appendicitis is subject to the view of a forensic expert.

The third part (chapters 15–16) gives the reader instructions on when to indicate conservative and when, on the contrary, surgical treatment of acute appendicitis.

117 stran, 239 Kč, ISBN: 978-80-271-3342-0, vydáno 2021

Muž s dýmkou, prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., se v dubnu 2022 dožívá 85 let

Dnes, v 85 letech, je profesor Klener stále pracovníkem I. interní kliniky VFN a 1. LF UK Praha. V posledních letech již omezuje pracovní aktivity, stává se spíše konzultantem, z času mu ukrájí drobné zdravotní neduhy, a tak více věnuje udržování fyzické kondice. Uplynulé desítky let byly pracovně hektické, a tak zpomalení tempa, na kterém má velký podíl také jeho manželka Marcela, je na místě.

Jen si připomeňme: Profesor Klener se narodil 9. 4. 1937 v Bratislavě českým rodičům, vystudoval Fakultu všeobecného lékařství UK v Praze a promoval v roce 1961. Elévké období ukončil v roce 1982 docenturou z vnitřního lékařství na II. interní klinice VFN, v roce 1989 se stal profesorem vnitřního lékařství. V letech 1988–1990 byl přednostou Onkologické kliniky, poté byl 17 let, až do 31. 12. 2007, přednostou 1. interní kliniky VFN. V letech 1989–2009 byl vedoucím katedry klinické onkologie IPVZ a v době 2002–2007 byl ředitelem ÚHKT.

Napsal více než 300 odborných sdělení, 20 monografií (10× jako jediný autor, 9× jako hlavní autor a editor). Co je však pozoruhodné, jak z jeho bibliografie je patrná koncepčnost a cílevědomost. Dominantním odborným zájmem profesora Klenera byla již od studentských let hematologie a onkologie, mezinárodní rozměr zformoval jeho první studijní pobyt ve Francii v letech 1965–1966, kde obhájil dizertaci a získal titul „assistant étranger“ Univerzity v Paříži. Jeho největší zájem byl v oblasti protinádorové chemoterapie a také jeho první monografie z roku 1974, která odráží počátky protinádorové chemoterapie, řadí profesora Klenera k zakladatelům této disciplíny u nás. Později (2002) následovala monumentální monografie Klinická onkologie. Stejně systematicky pokračoval v oblasti vnitřního lékařství, nejdříve vydal Interní propedeutiku, pak následovala monografie Vnitřní lékařství. Pedagogický přínos dokladují další učební texty pro mediky, bakaláře a zdravotnické školy. Za své publikace získal opakovaně různé ceny. Monografii „Protinádorová chemoterapie“ byla udělena Cena ministra školství, 1. cena za odbornou literaturu IPVZ a cena Nadace Paula Janssena.

Odborné znalosti a mezinárodní kontakty využil profesor Klener při organizování domácích i mezinárodních konferencí, opakovaně předná-

šel jako „visiting professor“ a „invited speaker“ v USA, v Británii a v dalších evropských státech, ale i v rámci European School of Oncology, jejíž byl místopředsedou. Také u nás aktivně pracoval v odborných společnostech, například jako vědecký sekretář České hematologické společnosti a jako předseda České onkologické společnosti.

Za svého působení jako přednosty I. interní kliniky obnovil její orientaci na hematologii se zaměřením na maligní lymfoproliferace i myeloproliferace. V tomto období se klinika modernizovala, byla otevřena transplantační jednotka, byla vytvořena laboratoř molekulární genetiky a buněčné biologie, ustavil Kooperativní lymfomovou skupinu (KLS), která je dnes vůdčí společností s celostátní působností. Podobně vznikla i pracovní skupina pro mnohočetný myelom a dnes se dominantním způsobem podílí na činnosti České myelomové skupiny. Podobně vznikla i pracovní skupina pro myelodysplastický syndrom (MDS) a postupně získala vůdčí postavení v oboru s mezinárodním rozsahem. Od r. 2002, kdy se stal profesor Klener ředitelem ÚHKT, prohloubil úzkou spolupráci obou pracovišť, což podpořilo další spolupráci v oblasti klinické hematologie, ale i transfuzního lékařství a v neposlední řadě v základním i experimentálním výzkumu.

Jak jsme již uvedli, vědecké práci a akademické činnosti profesora Klenera se dostalo řady ocenění. Byly to ceny odborných lékařských společností, fakult Univerzity Karlovy a nadací. Mezi nejvýznamnější ocenění se řadí Cena ministra školství za vědu (1997), Zlatá medaile Univerzity Karlovy (1997) a Státní vyznamenání za zásluhy o stát v oblasti vědy (2003). V poslední dekádě pak medaile AV-ČR „De scientia et humanitate optime meritis“ (2007), Cena rektora UK za nejlepší vědeckou publikaci v r. 2007, Medaile Jana Evangelisty Purkyně (2011), Cena předsednictva ČLS za nejlepší publikaci v r. 2010. Nevýznamnějším oceněním vědecké práce byla v roce 2012 Národní cena vlády ČR „Česká hlava“.

Prof. Klener se významně angažoval i společensky. Ať už jako náš první porevoluční ministr zdravotnictví v letech 1989–1990, jako poslanec České národní rady (1990–1992) a člen Rady vlády pro vědu (1992–1998), nebo jako proděkan 1. LF UK Praha či jako prorektor UK pro vědu, kde působil 12 let. Projevem celospolečenského uznání byl i návrh na funkci prezidenta republiky. Oceněním jeho odborného, ale i společenského významu je jistě jmenování Čestným občanem hlavního města Prahy v roce 2021.

V posledních letech se častěji vyjadřuje k celospolečenským otázkám v různých médiích. V tomto smyslu je bestsellerem jeho útlá knížka „Jde to i slušně“ (2. vydání 2019), ve které vzpomíná a komentuje klíčové momenty svého života v kontextu s celospolečenskými událostmi a postoji různých osobností.

V nezměněné míře prof. Klener navštěvuje koncerty, divadelní představení, která jsou již od mládí součástí jeho života. Na kulturní akce jej



doprovází již velká vnoučata a samozřejmě manželka, která má v poslední době možnost si, proti dřívějšímu létům, svého manžela více užívat.

Prof. Klenera vídáme dnes na pracovišti již v jiné roli a při setkání se těšíme na jeho laskavý a přátelský projev a, samozřejmě, na příjemný

kouř jeho dýmky. Přejeme mu hodně elánu a zdraví do dalších let. Ad multos annos!

*Za kolektiv I. interní kliniky – kliniky hematologie VFN Praha
Jan Haber, Marek Trněný, leden 2022*

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022

2

- Hlavní téma: Diabetologie
- Co internistům přinášejí nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání 2021?
- Kolorrektální karcinom u pacientů s diabetem – epidemiologie, patofyziologie a implikace pro praxi
- Antikoagulace u onkologických pacientů, nová doporučení na základě randomizovaných klinických studií
- Incidentalom hypofýzy
...a mnoho dalších článků



VYJDE
V DUBNU



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz