



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.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

2

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: DIABETOLOGIE

Prediabetes

**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

Kolorektální karcinom u pacientů s diabetes mellitus – epidemiologie, patofyziologie
a implikace pro praxi

VE ZKRATCE

Co čekat od silnějšího dulaglutidu?
Incidentalomy hypofýzy

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Možnosti farmakologického využití vitamínu C v onkologii

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

Editorial

Vážení čtenáři,

k vašim rukám se dostává další výtisk časopisu Vnitřní lékařství. Věřím, že v záplavě nepříznivých zpráv, které se k nám dostávají zejména v souvislosti s mezinárodním děním, vám toto číslo přinese jen pozitivní informace. Hlavním tématem je diabetologie. Na tomto poli se neustále něco děje a jsem rád, že vám můžeme zprostředkovat některé aktuální novinky i souhrnné přehledy věnované tématům, které se bezprostředně týkají naší každodenní praxe.

Paní profesorka Rosolová se ve svém článku zabývá problematikou prediabetu, možnostmi jeho předcházení, léčby a významem těchto opatření z hlediska ovlivnění rizika kardiovaskulárních chorob. Již delší dobu víme, že především glifloziny a agonisté receptorů pro GLP-1 patří mezi antidiabetika, která jsou schopna pozitivně měnit kardiovaskulární

osud nemocných. Proto také jim je věnován náležitý prostor. Prof. Prázný se zaměřil na význam SGLT-2 inhibitorů v klinické praxi, jejich uplatnění v léčbě srdečního selhání a chronického onemocnění ledvin, a to i u nemocných, kteří diabetem netrpí. Další příspěvky se věnují moderním GLP-1 receptorovým agonistům – dulaglutidu a semaglutidu, jejich novým formám a dávkování, včetně revoluční formy semaglutidu, která prvně umožňuje perorální podávání GLP-1 analogů. Ve sdělení doktora Jana Škrhy jr. se dále dozvíme, co nového přináší ADA standardy péče o pacienty s diabetem z roku 2022.

Doufám, že i ostatní články nového čísla Vnitřního lékařství vás zaujmou a že v době, kdy je budete číst, bude příznivých zpráv přibývat. Přeji vám, pokud možno, ničím nerušené čtení.

David Karásek

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Nezapomněli
jste si zajistit
předplatné
na rok 2022?



+



ISSN 0042-773X (print) / ISSN 1801-7592 (online) www.casopisvnitrolekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

1
2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST SLS SLOVENSKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST

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 prokázaným 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

SOLEN MEDICAL EDUCATION



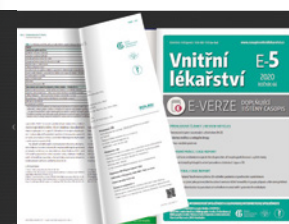
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1200 Kč



MLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET

8 čísel / rok
600 Kč (50% sleva)



Oficiální časopis České internistické společnosti ČLS JEP
a Slovenskej internistickej spoločnosti SLS

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

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Editorial

Editorial

David Karásek - - - - - 79

HLAVNÍ TÉMA: DIABETOLOGIE / MAIN TOPIC: DIABETOLOGY

Prediabetes

Prediabetes

Hana Rosolová - - - - - 82

Co nového přinášejí ADA standardy péče o pacienty s diabetem z roku 2022?

ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2022 – what's new?

Jan Škrha jr. - - - - - 85

Orální semaglutid – Rybelsus®, první agonista GLP-1 receptoru pro perorální použití v klinické praxi

Oral semaglutide – Rybelsus®, the first GLP-1 receptor agonist for oral use in clinical practice

David Karásek - - - - - 89

SGLT-2 inhibitory a jejich uplatnění v praxi – update 2022

The position of SGLT2 inhibitors in current medical practice – update 2022

Martin Prázný - - - - - 96

PŮVODNÍ PRÁCE/ ORIGINAL ARTICLES

Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody

Medication adherence terminology – the first consensual translation using the Delphi method

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

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Co internistům přinášejí nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání 2021?

What do the new ESC Guidelines for the treatment of heart failure bring to internists?

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec - - - - - 104

Antikoagulace u onkologických pacientů, nová doporučení na základě randomizovaných klinických studií

Anticoagulation in cancer patients; new recommendations based on randomized clinical trials

Dalibor Musil - - - - - 111

Kolorektální karcinom u pacientů s diabetes mellitus – epidemiologie, patofyziologie a implikace pro praxi

Colorectal cancer in patients with diabetes – epidemiology, pathophysiology and applications for clinical practice

Alexandra Romanová, Jana Malinovská, Michala Lustigová, Jana Urbanová, Ludmila Brunerová, Veronika Vejtasová, Ankita Verma, Tung A. Duong, Jan Šťovíček, Jan Brož - - - - - 116

Mikrobióm pri srdcovom zlyhávani a aortálnej stenóze

Gut microbiome in heart failure and aortic stenosis

Pavol Fülöp, Marianna Dvorožňáková, Marianna Vachalcová, Zuzana Fülöpvová, Katarína Šoltys, Gabriel Valočik

E Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH). Přehled příznaků, které přivádějí pacienty k lékařům všech medicínských odborností

Langerhans cell histiocytosis (LCH). Overview of symptoms of LCH, which may lead the patients to any of these medical specialists

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Miroslav Tomáška, Karel Starý, Theodor Horváth, Martina Doubková, Tomáš Nebeský, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Yvanna Boichuk, Martin Štork, Sabina Ševčíková, Zdeněk Král

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Co čekat od silnějšího dulaglutidu?

Any expectations from the more powerful dulaglutide?

Jan Škrha jr. - - - - - 124

Incidentalomy hypofýzy

Pituitary incidentaloma

Michal Kršek - - - - - 127

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Možnosti farmakologického využití vitamínu C v onkologii

Pharmacological possibilities of vitamin C in oncology

Marek Lapka - - - - - 131

KAZUISTIKA / CASE REPORT

E Rare cause of spontaneous spleen bleeding: a case report and literature review

Vzácná příčina spontánního krvácení sleziny: kazuistika a přehled literatury

Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Jakub Hoferica, Miroslav Pindura, Juraj Marcinek, Juraj Miklušica, Katarína Stašková, Ľudovít Laca, Peter Bánovčín

LAUDATIO / LAUDATIO

E Prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc. – 80 let

Professor Jarmila Siegelová, MD, DrSc. – 80 years

Petr Dobšák

Rádi vám pomůžeme v on-line vzdělávání

42

on-line kurzů a kongresů

229

přednášek

3418

vydaných certifikátů

10 673

účastníků



Prediabetes

Hana Rosolová

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

Prediabetes je definován jako hraniční glykemie nalačno nebo porušená glukózová tolerance. Je často součástí metabolického syndromu, a tak představuje vysoké kardiometabolické riziko. Základem léčby prediabetu a prevence diabetu 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění je především redukce hmotnosti a pravidelná pohybová aktivita. Je uveden přehled léků vhodných pro pacienty s prediabetem.

Klíčová slova: prediabetes, metabolický syndrom, prevence diabetu 2. typu, prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, zdravý životní styl.

Prediabetes

Prediabetes is defined as impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. It often appears as a part of metabolic syndrome and then represents high cardiometabolic risk. The cornerstones of prediabetes management and Type 2 diabetes and cardiovascular disease prevention are weight reduction and regular physical activity. Suitable drugs for prediabetic patients are mentioned.

Key words: prediabetes, metabolic syndrome, type 2 diabetes prevention, atherosclerotic cardiovascular disease prevention, healthy life style.

Definice prediabetu a jeho riziko

Prediabetes je stav, kdy glykemie je vyšší než normální hladina, ale přitom nesplňuje kritéria pro diabetes. Prediabetes je definován jako hraniční glykemie nalačno (HGL) nebo porušená glukózová tolerance (PGT) (Tab. 1) (1). Podle Světové zdravotnické organizace je možno použít také hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA1c) v rozmezí 39–47 mmol/mol. Podobně některé odborné společnosti např. v Kanadě také doporučují pro diagnostiku prediabetu a DM sledování HbA1c (2). Téměř 70 % prediabetiků vyústí do diabetu mellitu 2. typu (DM2). Fáze prediabetu předchází i vzniku DM 1, ale vzhledem k odlišné patofyziologii (nedostatečná produkce inzulínu pankreatem) nelze zatím zabránit rozvoji DM 1. typu. Naopak prediabetes předchází DM2 lze ovlivňovat, a tak snížit riziko rozvoje DM2. Tento prediabetes se většinou nevyskytuje osamoceně, ale je často spojen s viscerální nadváhou nebo obezitou, s vyšším krevním tlakem (TK $\geq 130/85$ mmHg) a aterogenní dyslipidemií (mírně zvýšené triglyceridy a/nebo snížený HDL-chol). Tento stav je známý jako metabolický syndrom, jehož patofyziologickým podkladem je inzulinová rezistence a zvýšená aktivita sympatického nervového systému (Tab. 2) (3).

Tab. 1. Definice hraniční glykemie nalačno a porušené glukózové tolerance

| |
|---|
| Hraniční glykemie nalačno (HGL) |
| Glykemie v žilní plazmě nalačno je v rozmezí 5,6–6,9 mmol/l |
| Porušená glukózová tolerance (PGT) |
| Glykemie v žilní plazmě ve 2. hod orálního glukózového testu (po perorálním podání 75 g glukózy) je v rozmezí 7,8–11 mmol/l |
| Kombinované poruchy (HGL + PGT) |

Tab. 2. Metabolický syndrom

| | |
|---|---|
| Obvod pasu | muži > 102 (94) cm ženy > 88 (80) cm |
| TG $\geq 1,7$ mmol/l nebo léčba hypolipidemií | |
| HDL-ch | muži < 1,0 ženy < 1,3 mmol/l |
| TK $\geq 130 / \geq 85$ mmHg (nebo léčba antihypertenziv) | |
| Glykémie nalačno $\geq 5,6$ mmol/l nebo PGT, nebo DM nebo léčba antidiabetiky | |
| TG – triglyceridy, HDL-ch – high density lipoprotein cholesterol, TK – krevní tlak, PGT – porušená glukózová tolerance, DM – diabetes mellitus. Výskyt nejméně tří rizikových faktorů z uvedených 5 představuje metabolický syndrom. Definice metabolického syndromu podle (3). | |

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(2):82-84
Článek přijat redakcí: 7. 3. 2022
Článek přijat po recenzích: 15. 3. 2022

Pacienti v prediabetu mají vyšší kardiometabolické riziko, tj. riziko pro DM2 a aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (ASKVO), méně však riziko pro mikrovaskulární komplikace, které se rozvíjejí především u pacientů s vyššími glykemiemi (4, 5). Pokud se prediabetes vyskytuje v rámci metabolického syndromu, tj. s dalšími rizikovými faktory, riziko pro rozvoj DM2 je 5x vyšší a riziko pro ASKVO je 2–3x vyšší (vyšší u žen než u mužů). Proto bychom měli prediabetes v rámci metabolického syndromu v klinické praxi včas diagnostikovat a intervenovat. Protože se jedná ve většině případů o pacienty bez jakýchkoli potíží, lze jej zachytit především během preventivních prohlídek u praktických lékařů, event. u internistů (např. během předoperačního nebo jiného vyšetření) anebo u jiných odborníků.

Rizikové faktory pro rozvoj prediabetu a screeningové vyšetření

Mezi rizikové faktory pro prediabetes a později i pro DM2 je akumulace tukové tkáně do břicha a břišních orgánů (abdominální, viscerální nadváha a obezita), která se projevuje větším obvodem pasu a častější obstrukční spánkovou apnoí. Typické stravovací návyky jsou založeny na větší konzumaci masa a masných výrobků a pití většího množství slazených nápojů fruktózou. Ve věku nad 45 let stoupá riziko prediabetu. Větší riziko prediabetu je u černochů, Hispánců a Asiatů. U žen, které prodělaly gestační diabetes nebo mají polycystický ovariální syndrom, se často vyskytuje prediabetes. Sedavý způsob života a kouření tabáku jsou další důležité rizikové faktory pro prediabetes. V poslední době se v odborné literatuře diskutuje úloha mikrobiomu v patogenezi řady chorob včetně DM2. Jedná se zřejmě o další článek ve složitém patologickém procesu vlivu potravy (především technologicky zpracované potravy) a znečištěného zevního prostředí na různé biologické procesy v živých organismech.

Screeningové vyšetření na prediabetes i DM je založeno na měření náhodné glykemie v plné kapilární krvi stanovené kdykoli během dne nezávisle na jídle (např. na glukometru). Hodnoty potvrzující prediabetes: náhodná glykemie v rozmezí 7–7,8 mmol/l by měly vést lékaře k provedení glykemie nalačno, která je diagnostickou metodou; pokud bude v žilní krvi glykemie 5,6 mmol/l a vyšší nebo HbA1c 39 mmol/mol a vyšší, měl by být pacient s prediabetem (případně i DM) sledován a včas léčen. V případě rozdílných výsledků při kontrolním vyšetření, je vhodné provést zátěžový orální glukózový toleranční test, který může prokázat normální glukózovou toleranci (glykemie ve 2. h pod 7,8 mmol/l), prediabetes (7,8–11 mmol/l) nebo DM (nad 11 mmol/l).

Screeningové vyšetřování by mělo být prováděno v rámci preventivních prohlídek u praktických lékařů. Při zjištění prediabetu by měl být pacient podrobněji vyšetřen na ostatní kardiovaskulární rizikové faktory, mělo by být stanoveno celkové kardiovaskulární riziko a zahájena intervence životního stylu a u pacientů s vysokým nebo velmi vysokým KV rizikem i farmakologická léčba klasických rizikových faktorů (hypertenze, dyslipidemie, obezita). U terapie vyšších hodnot glykemie potvrzující prediabetes není zatím v ČR konsenzus ve farmakologické léčbě. Pokud by byla potvrzena diagnóza DM, bylo by třeba zavést důslednou a individuálně zaměřenou nefarmakologickou a farmakologickou terapii dle příslušných doporučených postupů pro léčbu DM.

Terapie prediabetu

Hlavním cílem terapie prediabetu je zabránit nebo oddálit rozvoj DM2 a snížit riziko pro aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění. Intervence prediabetu nebo dalších rizikových faktorů metabolického syndromu by měla být založena na doporučení zdravého životního stylu. Především redukce hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity je nejúčinnější v prevenci DM2, jak prokázaly studie Finnish Diabetes Prevention Study (6) a US Diabetes Prevention Project (DPP) (7). Ve studii DPP bylo zjištěno, že každý zredukovaný 1 kg hmotnosti byl v asociaci s 16% redukcí rizika DM2 (8). Redukce hmotnosti o 5–10 % vede především k redukcí viscerálního tuku, což má za následek zlepšení kardiometabolického profilu a následně i kardiometabolického rizika. V dietě je třeba vynechat jednoduché cukry, a to i fruktózu, která se hojně používá ke slazení nápojů. Je třeba konzumovat potraviny s nízkým glykemickým indexem (potraviny bohaté na vlákninu, bílkovinu, s nižším obsahem sacharidů) a potraviny bohaté na nenasycené mastné kyseliny (rostlinné a rybí tuky) a omezit potraviny bohaté na živočišné tuky, které obsahují převážně nasycené mastné kyseliny. Pohybová aktivita by měla být především pravidelná a nemusí být intenzivní. Stačí např. 6 tisíc kroků denně nebo středně těžká pohybová aktivita 2,5 h 2x týdně (např. jízda na kole rychlostí 15 km/h, čtyřhra v tenisu, golf apod.) (9).

Pokud je pacient kuřákem, měl by být motivován k zanechání kouření, neboť existují důkazy ze studií, že kouření tabáku zvyšuje kromě jiného sympatickou nervovou aktivitu i inzulínovou rezistenci. Důležitou součástí zdravého životního stylu je také prevence nebo kompenzace stresu, který má negativní účinky na řadu procesů včetně aktivace sympatiku, RAS systému a hypotalamo-hypofyzárně-adrenální osy. Tuto neurohormonální osu aktivuje také řada toxinů ve znečištěném ovzduší. Dochází k aktivaci syntézy glukokortikoidů, následně ke zhoršení inzulínové senzitivity. Toxiny působí pro-oxidačně a pro-zánětlivě, a tím se podílejí na poškození endotelu, intermediárního metabolismu i mozku (10).

Zdravý životní styl a zdravé životní prostředí jsou nejdůležitější parametry pro zachování anebo zlepšení zdraví včetně prevence vzniku DM2 a ASKVO.

Otázkou zůstává farmakologická léčba prediabetu

Je vhodné nasadit terapii metforminem nebo dokonce jiným anti-diabetikem u osob v prediabetu? Bohužel není dostatek dat z klinických studií. Lékem první volby u DM2 zůstává metformin, který zlepšuje inzulínovou rezistenci a redukuje glukoneogenezi v játrech. Metformin podávaný pacientům s PGT snížil riziko vzniku DM2 v průměru o 45 % (11), ale ve studii US DPP byla účinnější úprava životního stylu než léčba metforminem.

Thiazolidindiony neboli glitazony stimulují PPAR- γ receptory a zvyšují jaterní i periferní inzulínovou senzitivitu. Pioglitazon ukázal ve studii ACT NOW Study u obézních pacientů s PGT, že riziko DM2 pokleslo o více než 70 %; došlo k poklesu diastolického krevního tlaku a zvýšení HDL-cholesterolu. Vedl však ke zvýšení hmotnosti a častějším otokům (12).

Z nových anti-diabetik jsou to především GLP-1 agonisté (liraglutid, semaglutid), které jsou současně antiobezitiky. Tyto léky mají výborný úči-

nek na zlepšení kompenzace DM2 a zároveň na pokles tělesné hmotnosti. Zvláště semaglutid (Ozempic) v dávce 1,0 mg podávaný 1x týdně podkožně byl významně účinnější než další agonisté receptoru pro GLP1 i než jiná anti-diabetika (13). Tento lék je nyní k dispozici i v perorální podobě (Rybelsus®). Tyto moderní léky jsou sice registrovány pro léčbu DM2, ale zatím jim chybějí data pro léčbu prediabetu. Oba léky jsou však registrovány jako antiobezitika, a právě u prediabetiků s nadvahou nebo obezitou by mohly představovat tu nejlepší léčbu ve spojení s modifikací životních návyků.

LITERATURA

1. Perušičová J, Pelikánová T, Škrha M et al. za výbor ČDS. Doporučený postup péče o nemocné s prediabetem. DMEV 2012;15:20-22.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee: Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can J Diabetes. 2018;42:S10-S15.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the IDF Task Force on Epidemiology and Prevention; NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO. Circulation 2009;120:1640-1645.
4. Huang Y, Cai X, Mai W et al. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality. Systematic review and metaanalysis. BMJ 2016;355:i5953.
5. Warren B, Pankow JS, Matsushita K et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes. A prospective cohort analysis of the ARIC study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016;5:34-42.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344:1343-1350.
7. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet. 2009; 374:1677-1686.
8. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care. 2006; 29:2102-2107.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. EHJ 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
10. Thomson EM: Air Pollution, Stress, and Allostatic Load: Linking Systemic and Central Nervous System Impacts. Journal of Alzheimer's Disease. 69 (2019) 597-614.
11. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. Can Fam Physician. 2009;55:363-369.
12. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2011;364:1104-1115.
13. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. Drugs. 2018 Jul;78(11):1113-1132.

Závěr

Cílem včasného zjištění prediabetu a jeho léčby je prevence nebo alespoň oddálení rozvoje DM2, jehož strmě přibývá na celém světě, a prevence ASKVO, která jsou stále nejčastější příčinou úmrtí. Nejedná se pouze o normalizaci glykemie, ale i o dosažení optimální hmotnosti, zanechání kouření, snížení krevního tlaku a zlepšení lipidového profilu, především snížení LDL-cholesterolu, jako hlavního kauzálního rizikového faktoru pro aterosklerózu a její komplikace.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ Závratě 3



PŘEDNÁŠKY

- **Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Algoritmus vyšetření závrativého pacienta** – MUDr. Michaela Danková
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci**
doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Vyšetření pacienta se závratí** – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Repoziční manévry** – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

Počet kreditů 3

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

TERMÍN:

březen až prosinec 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neurootologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU:

135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Co nového přináší ADA standardy péče o pacienty s diabetem z roku 2022?

Jan Škrha jr.

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

Článek přináší stručný výběr hlavních změn v nejnovějších doporučeních Americké diabetologické asociace z roku 2022 ve screeningu, diagnostice, farmakoterapii či využívání technologií v diabetologii.

Klíčová slova: doporučení, farmakoterapie, diabetes, technologie.

ADA Standards of Medical Care in Diabetes 2022 – what's new?

A selection of the most important changes in recent ADA guidelines on diabetes screening, diagnosis, pharmacotherapy, or technologies in 2022.

Key words: guidelines, pharmacotherapy, diabetes, technology.

Koncem minulého roku byla prezentována aktualizovaná doporučení Americké diabetologické asociace (ADA) k péči o pacienty s diabetem pro rok 2022 – „Standards of Medical Care in Diabetes“ (1). Jedná se o velmi rozsáhlý dokument přesahující 250 stran, který zahrnuje nejnovější poznatky a doporučení týkající se celé diabetologie. V následujícím textu uvádím výběr toho nejpodstatnějšího z těchto doporučení ve screeningu, diagnostice, farmakoterapii či využívání technologií v diabetologii.

Screening a diagnostika diabetu

Screening diabetu by měl u asymptomatických osob začínat v 35 letech (oproti původně doporučovaným 45 roků) a být opakován každé 3 roky. Naproti tomu v České republice probíhá screening u asymptomatických osob jednou za 2 roky od 40 let věku a u rizikových osob pravidelně každý rok. Samotná diagnostická kritéria diabetu nezaznamenala významné změny, zůstávají 4 diagnostické možnosti: glykemie nalačno ≥ 7 mmol/l, náhodná glykemie $\geq 11,1$ mmol/l a přítomnost typických příznaků diabetu glykemie, glykemie ve 2. hodině oGTT $\geq 11,1$ mmol/l, popř. glykovaný hemoglobin ≥ 48 mmol/mol (tato možnost neplatí v ČR). Nově však je zdůrazněno, že by se stanovení glykovaného hemoglobinu mělo provádět jen v certifikované laboratoři, nikoliv formou point-of-care analýzy.

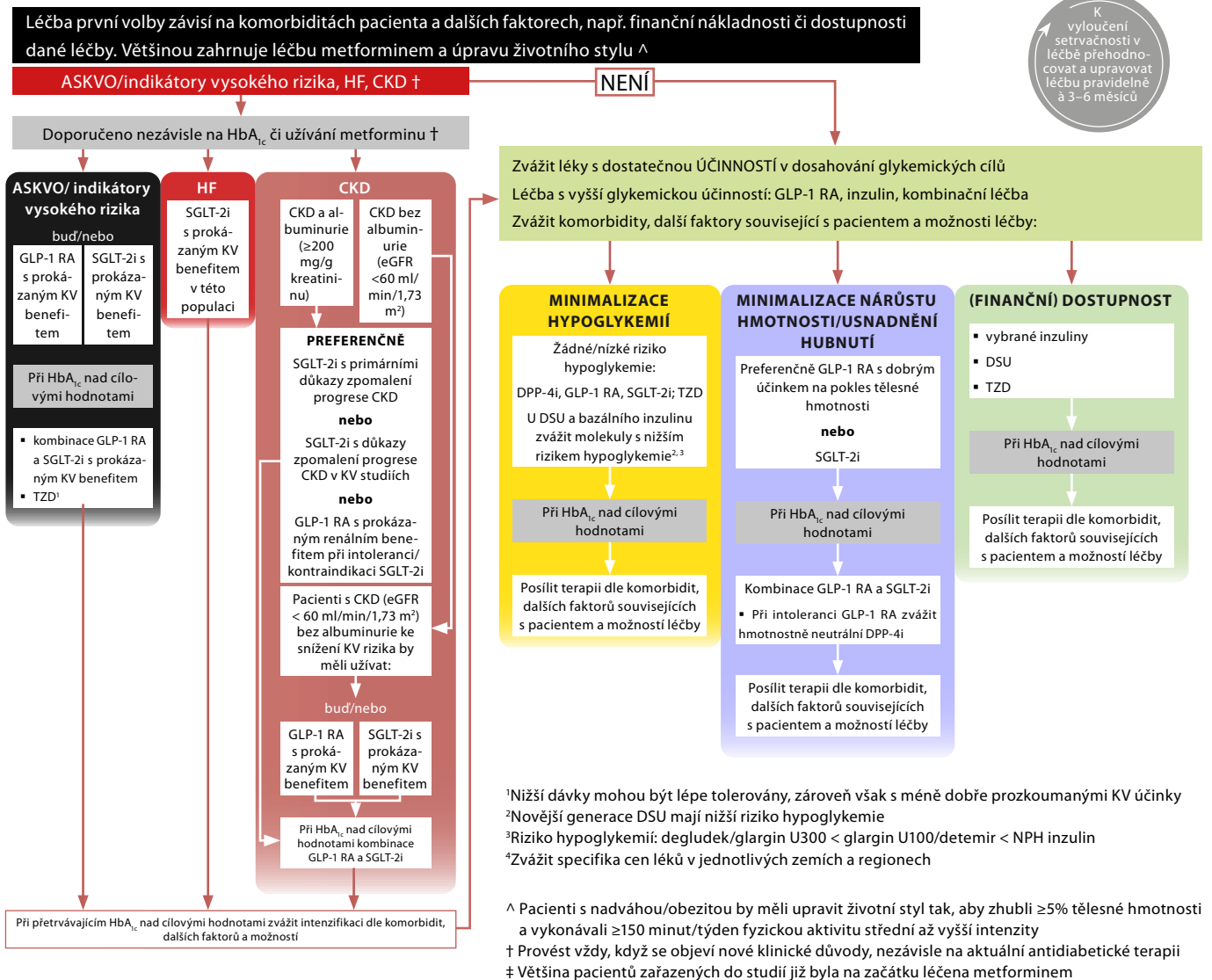
Farmakoterapie

Terapie diabetu 2. typu vychází z předcházejících konsenzuálních doporučení Evropské (EASD) a Americké (ADA) diabetologické asoci-

ace z roku 2018, resp. 2019 (2, 3). Již v první léčebné linii je stále více zdůrazňována individualizace terapie se zohledněním komorbidit pacienta i dostupnosti a ceny zvolené léčby. Lékem první volby zůstává metformin společně s modifikací životního stylu. U vybraných osob je však vhodné metformin rovnou kombinovat s dalšími farmaky (Obr. 1).

Pacient s vysokým rizikem rozvoje aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (KVO) (věk ≥ 55 let s $> 50\%$ stenózou v koronárním či karotickém řečišti, popř. tepnách dolních končetin, nebo s hypertrofií levé komory srdeční) nebo již rozvinutým aterosklerotickým KVO, chronickým onemocněním ledvin (CKD) či srdečním selháním má být léčen nezávisle na kompenzaci diabetu či dosavadní léčbě SGLT-2 inhibitory nebo GLP-1 agonisty s prokázaným kardiovaskulárním benefitem následovně:

- Pacient s vysokým rizikem rozvoje nebo již rozvinutým aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním má být léčen buď SGLT-2 inhibitory nebo GLP-1 agonisty s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. Třebaže zatím nejsou k dispozici data z kardiovaskulárních intervenčních studií, která by dokládala benefit kombinace zmíněných lékových skupin, předpokládá se výrazný synergický efekt těchto antidiabetik nejen v glykemických, ale i neglykemických účincích.
- Pacient se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí má být vždy léčen SGLT-2 inhibitory s prokázaným kardiovaskulárním benefitem.

Obr. 1. Farmakologická léčba hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Zkratky: ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; DPP-4i – inhibitory DPP4 (gliptiny); DSU – deriváty sulfonylurey; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; GLP-1 RA – agonisté receptoru glukagon-like peptidu 1; HF – srdeční selhání; CKD – chronické onemocnění ledvin; KV – kardiovaskulární; TZD – thiazolidindiony

- Pacient s CKD a albuminurií by měl být léčen přednostně SGLT-2 inhibítorem. Při intoleranci nebo nepřítomnosti albuminurie jsou možné obě skupiny antidiabetik či jejich kombinace.

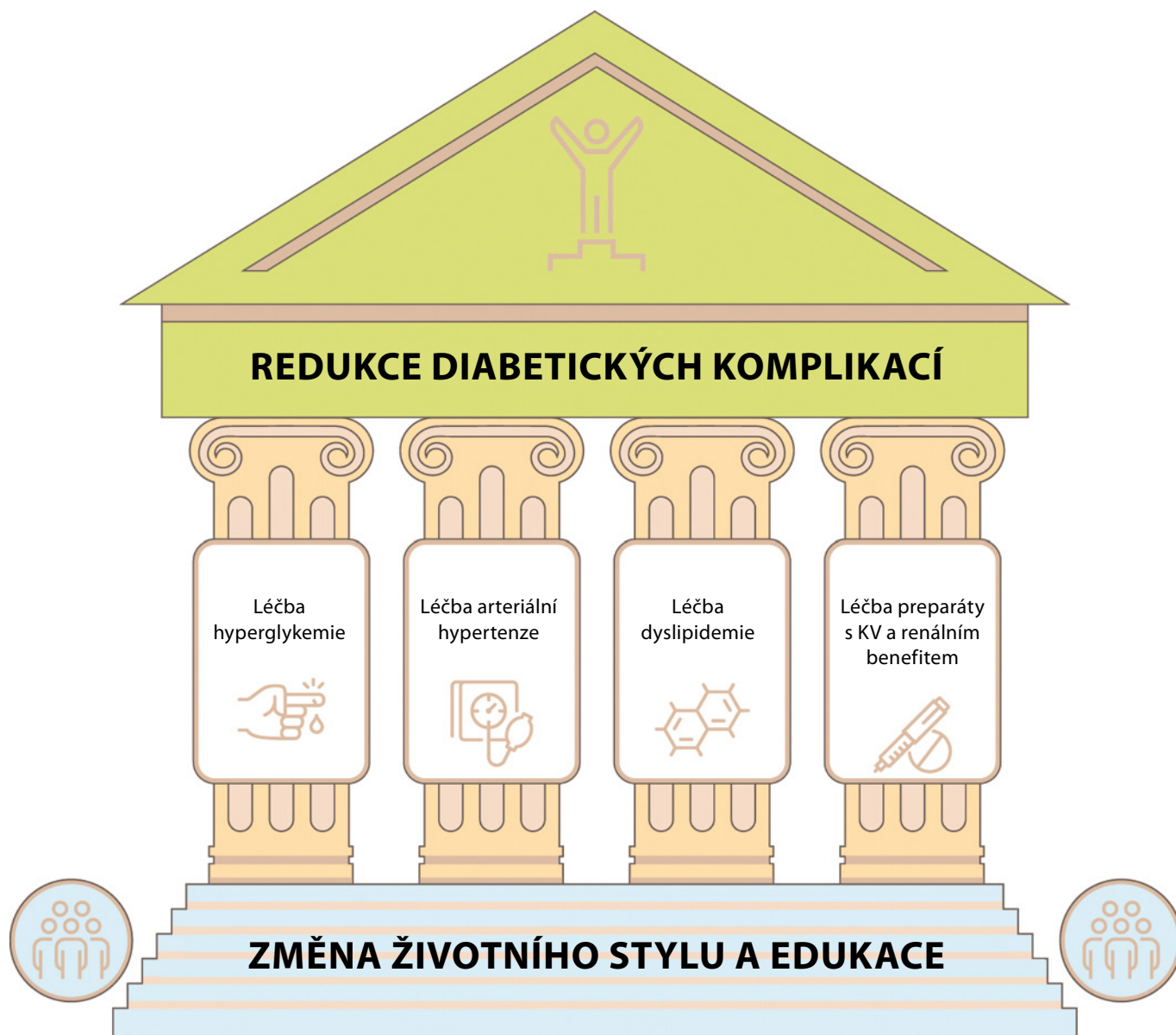
Pokud pacient nepatří do žádné zmíněné skupiny, můžeme vybírat antidiabetika dle dalších preferencí – s minimálním rizikem hypoglykemie (DPP-4 inhibitory, GLP-1 agonisty, SGLT-2 inhibitory, thiazolidindiony), s nejlepším vlivem na pokles tělesné hmotnosti (GLP-1 agonisty, SGLT-2 inhibitory) nebo cenově nejdostupnější (levné inzuliny, deriváty sulfonylurey, thiazolidindiony).

Rozsáhlá část „Standardů“ se zabývá diabetickým onemocněním ledvin (CKD). Značně se rozvolnila omezení při podávání SGLT-2 inhibitorů v terénu těžší renální insuficience – nově lze tyto léky podávat až do stadia CKD 4, tedy do odhadované glomerulární filtrace ≥ 0,25 ml/s. V klinické praxi je doporučeno důsledně kontrolovat albuminurii, a pokud přesáhne ≥ 300 mg/d (albumin-kreatininový

kvocient v moči ≥ 30 g/mol kreatininu), je třeba ji pro zpomalení progresy CKD intervencí snížit alespoň o 30 %. Pokud pacient s chronickým onemocněním ledvin neodpovídá dostatečně na léčbu SGLT-2 inhibítorem, je možné nově indikovat finerenon, nesteroidního antagonistu mineralokortikoidních receptorů (4). V České republice však zatím není k dispozici.

V léčbě nadváhy/obezity u pacientů s diabetem 2. typu je nově doporučen i silnější semaglutid 2,4 mg, který však zatím u nás není registrovaný. U pacientů léčených inzulinem však tato léčba má být dobře zvážena, neboť bylo při této kombinační terapii pozorováno vyšší riziko hypoglykemií.

Pacienti s diabetem 2. typu léčení inzulinem a nedostatečnou kompenzací mají místo navyšování dávky bazálního inzulinu nebo přidání prandiálního inzulinu dostat do kombinace GLP-1 agonistu. Taková kombinační terapie je ve většině případů nejen účinnější než intenzifikovaný inzulinový režim, ale rovněž podstatně bezpečnější

Obr. 2. 4 terapeutické pilíře k minimalizaci diabetických komplikací

(méně hypoglykemií), hmotnostně příznivější a pro pacienta komfortnější.

Pacienti s diabetem 1. typu na intenzifikované inzulínové terapii (IIT) by měli být léčeni preferenčně inzulínovými analogy (kombinací dlouhodobě a rychle působících) oproti humánním přípravkům.

V rámci komplexní terapie k minimalizaci diabetických komplikací byl představen model 4 terapeutických pilířů (Obr. 2), který kromě významu zdravého životního stylu a správné edukace pacientů tradičně zdůrazňuje léčbu hyperglykemie, arteriální hypertenze, dyslipidemie, ale nově rovněž kardio/nefroprotektivní terapii (5).

Dietní doporučení

Doporučení týkající se stravování nyní více zdůrazňují kvalitu nad kvantitou. Místo prostého počítání příjmu sacharidů by měli pacienti více dbát na příjem kvalitních potravin a dostatku vlákniny, naopak omezit tepelně zpracované sacharidy s přidanými cukry, tuky a solí.

Technologie

Na poli technologií se díky kontinuálnímu monitorování glukózy, ať už monitorované v reálném čase (rt-CGM – real time continuous glucose monitoring) nebo intermitentně skenované (isCGM), rozšiřuje využití kalkulovaných parametrů kompenzace diabetu, např. „Time in range“ (TIR, čas v glykemickém rozmezí 3,9–10 mmol/l) nebo „Glucose management indicator“ (GMI). Ty do značné míry nahrazují zlatý standard – glykovaný hemoglobin HbA_{1c}. Rovněž indikace systémů kontinuální glukózové monitorace se neustále rozšiřuje. Letošní americké „Standardy“ doporučují tyto systémy pro všechny pacienty léčené IIT nebo inzulínovou pumpou, kteří jsou schopni tato zařízení bezpečně užívat. Navíc by se tyto systémy měly nabízet i pacientům s diabetem 2. typu léčených samotným bazálním inzulínem, pokud budou schopni pacienti tato zařízení bezpečně užívat (6).

Velký rozmach zažívají systémy automatizovaného podávání inzulínu (AID), tedy kombinace glukózového senzoru a „chytré“

inzulinové pumpy. Díky výborným terapeutickým výsledkům jsou nyní doporučovány k léčbě všech dětí a dospělých s diabetem 1. typu, kteří tuto technologii dokáží bezpečně používat.

Diabetes v nemocnici

V léčbě diabetu během hospitalizace přibývá důkazů o tom, že je výhodnější ponechat pacientům v nemocnici vlastní kontinuální glukózoové senzory, inzulinové pumpy či AID. Je to však podmíněno nutností edukovat v tomto smyslu nejen pacienty, ale obzvláště zdravotnický personál.

LITERATURA

1. Committee ADAPP. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; 45(Supplement_1): S4-S7.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2669-2701.
3. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43(2): 487-493.
4. Committee ADAPP. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; 45(Supplement_1): S175-S184.
5. Committee ADAPP. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; 45(Supplement_1): S144-S174.
6. Committee ADAPP. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* 2021; 45(Supplement_1): S97-S112.

Závěr

Standardy péče o pacienty s diabetem Americké diabetologické asociace se neustále vyvíjejí a velmi flexibilně zohledňují nové poznatky na poli světové diabetologie. Jistě mají některá specifika, naprostou většinu doporučení však lze snadno aplikovat i v evropském/českém měřítku.

Moderní léčba diabetu je velice nákladná a uvedená doporučení jsou založena převážně na medicínských přínosech. Jejich rozsah či ekonomická únosnost pak závisí na možnostech zdravotnického systému dané země (některé výše zmiňované kombinace antidiabetik nejsou českými zdravotními pojišťovnami hrazeny), resp. finančních možnostech konkrétního pacienta.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Orální semaglutid – Rybelsus®, první agonista GLP-1 receptoru pro perorální použití v klinické praxi

David Karásek

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, LF UP a FN Olomouc

Glucagon like peptide-1 receptorové agonisté (GLP-1 RA) jsou účinná antidiabetika spojená s významným poklesem hmotnosti a minimálním rizikem hypoglykemie. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě, která je vhodná především k léčbě iniciální fáze diabetu 2. typu. Nicméně bývá účinný i při pozdějším zahájení terapie, a to u různých populací diabetiků. Studie PIONEER 6 prokázala kardiovaskulární bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí kardiovaskulární i celkové mortality.

Klíčová slova: diabetes 2. typu, orální semaglutid, glykovaný hemoglobin, kardiovaskulární benefit.

Oral semaglutide – Rybelsus®, the first GLP-1 receptor agonist for oral use in clinical practice

Glucagon like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are potent antidiabetic drugs associated with significant weight loss and minimal risk of hypoglycemia. Semaglutide is a GLP-1 RA with a proven cardiovascular benefit. It is currently also available in oral form, which is especially suitable for the treatment of the initial phase of type 2 diabetes. However, it is also effective at later initiation of therapy, in different diabetic populations. The PIONEER 6 trial demonstrated cardiovascular safety of oral semaglutide, its administration was accompanied by a significant reduction in cardiovascular and overall mortality.

Key words: type 2 diabetes, oral semaglutide, glycated hemoglobin, cardiovascular benefit.

Úvod

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) receptorové agonisté (RA) představují moderní léčbu diabetu mellitu (DM) 2. typu, která je spojena s efektivní glykemickou kontrolou, minimálním rizikem hypoglykemie, poklesem hmotnosti a u některých preparátů také s redukcí kardiovaskulárního (KV) rizika nemocných. Podle současných doporučení ADA/EASD by měly být u diabetiků 2. typu s přítomným aterosklerotickým KV onemocněním nebo u jedinců s vysokým rizikem takového onemocnění po zahájení léčby metforminem přidány GLP-1 RA s prokázaným KV účinkem. Mezi ně se řadí liraglutid, dulaglutid a semaglutid. Zahájení této léčby (obdobně jako alternativní zařazení gliflozinů s prokázaným KV benefitem) má být nezávislé na podávání metforminu a kompenzaci diabetu, neboť snižuje KV riziko bez ohledu na glykemickou kontrolu (1).

Rybelsus®, GLP-1 RA pro perorální podání

Doposud bylo určitou nevýhodou GLP-1 RA, že se mohly aplikovat pouze parenterálně (subkutánně), což v některých případech vedlo k oddálení zahájení této léčby či k jejímu úplnému odmítnutí. Rybelsus® je první perorální GLP-1 RA, který se v roce 2021 dostal do běžné klinické praxe. Jeho účinnou látkou je semaglutid, což je menší protein, který jeví asi 94% sekvenční homologii s nativním GLP-1 a který byl již dříve dostupný pro subkutánní aplikaci jako lék Ozempic®. Aby se při perorálním podání předešlo jeho degradaci proteolytickými enzymy v gastrointestinálním traktu, byl semaglutid doplněn o enhancer – sodium N-(8-(2-hydroxybenzoyl)amino)kaprylát (SNAC). Jde o derivát mastné kyseliny, který brání rozložení účinné látky díky lokálnímu zvýšení a udržení pH, čímž se snižuje aktivita proteolytických enzymů. Také se zvyšuje rozpustnost semaglutidu, což akceleroje jeho mezibuněčný

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., david.karasek@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr. Vnitř Lék. 2022;68(2):89-95
Článek přijat redakcí: 10. 11. 2021
Článek přijat po recenzích: 22. 2. 2022

přenos přes epitel žaludeční sliznice do systémové cirkulace (2). Účinek SNAC je časově omezen, závislý na koncentraci a je plně reverzibilní. Tento unikátní efekt a dlouhý biologický poločas semaglutidu pomáhá udržovat jeho stabilní systémovou koncentraci. Aby se variabilita absorpce co nejvíce snížila, měly by se tablety podávat samostatně ráno na lačno, zapít přibližně 120 ml vody a následně by měli nemocní alespoň 30 minut počkat, než začnou pít, jíst či brát jinou perorální medikaci.

Z farmakologického pohledu je důležité, že porucha renálních nebo jaterních funkcí nemá klinicky významný efekt na farmakokinetiku orálního semaglutidu (3, 4). Stejně tak přítomnost onemocnění horní části gastrointestinálního traktu (refluxní choroba, chronická gastritida) významně neovlivnila jeho vstřebávání a plazmatické koncentrace byly podobné jako u zdravých jedinců (5). Léčba blokátorem protonové pumpy omeprazolem vedla jen k nevýznamnému zvýšení absorpce orálního semaglutidu, což se nepovažuje za klinicky relevantní a není tedy nutná úprava dávkování (6). Společné podávání orálního semaglutidu spolu s levotyroxinem bylo provázeno mírným nárůstem hladin volného tyroxinu (7), a proto se v tomto případě doporučuje zvážit jejich monitorování (2). Je možné také zvážit časové úpravy dávkování obou preparátů, vzhledem k dlouhému poločasu tyroxinu se nabízí jej aplikovat v jinou denní dobu.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky orálně podávaného semaglutidu patří (podobně jako u ostatních GLP-1 RA) gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmů a zvracení. Jsou většinou mírné nebo středně závažné a mají krátkou dobu trvání. K přerušení léčby vedly jen u 4 % pacientů (2). Snášenlivost lze zlepšit pozvolným zvyšováním dávek léků. Postupně tak dochází k toleranci gastrointestinálních potíží. Při použití semaglutidu s jinými perorálními antidiabetiky se zvyšuje riziko hypoglykemie. Závažná hypoglykemie byla pozorována zejména při podávání v kombinaci s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Vzácne byla hlášena akutní pankreatitida (< 0,1 %) či anafylaktická reakce.

Během fáze 2 klinického testování byly u pacientů s diabetem 2. typu zkoušeny různé dávky orálního semaglutidu (2). Léčba ved-

la k poklesu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}), který byl závislý na množství podávané látky (během 26 týdnů poklesl HbA_{1c} o 0,7 % až o 1,9 % versus o 0,3 % při podávání placeba) (8). Na základě optimálního poměru benefit / nežádoucí účinky byly pak vybrány tři dávky semaglutidu (3 mg, 7 mg a 14 mg/den) pro další testování v klinickém programu fáze 3. Ten byl pojmenován akronymem PIONEER (Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment).

Klinický program PIONEER

Klinický program PIONEER představuje soubor deseti klinických studií, ve kterých byla testována účinnost a bezpečnost orálního semaglutidu vůči placebu či komparátorům, tzn. jiným antidiabetikům u různých skupin nemocných s DM 2. typu – viz obrázek 1. Byly zastoupeny populace diabetiků v časně i pokročilé fázi choroby, nemocní se specifickými komplikacemi či zařazení jedinci pocházející pouze z japonské populace, neboť u asiátů ve srovnání s ostatními etniky bývá odlišný (často větší) účinek GLP-1 RA na pokles HbA_{1c} (9). Studie měly různý počet účastníků, největší zastoupení mělo klinické hodnocení PIONEER 6, které testovalo KV bezpečnost přípravku – viz dále.

Vliv orálního semaglutidu na pokles HbA_{1c} ve vybraných studiích vůči placebu, resp. vůči jiným komparátorům ukazuje obrázek 2. Je patrné, že větší redukce bylo dosaženo při vyšším dávkování, přičemž největší pokles byl zaznamenán u nemocných v časně fázi diabetu (PIONEER 1) (10). Ovšem i u nemocných v pozdějších fázích onemocnění, již léčených inzulinem (PIONEER 8) (11), či u jedinců se středně závažnou poruchou funkce ledvin (PIONEER 5) (12) byl zaznamenán významný efekt léčby. Orální semaglutid byl superiorní v redukci HbA_{1c} vůči sitagliptinu (PIONEER 3 a 7) (13, 14) i empagliflozinu (PIONEER 2) (15) a byl non-inferiorní vůči liraglutidu (PIONEER 4) (16). V porovnání s placebem (PIONEER 1, 5, 6, 8) (10, 11, 12, 17) i ve srovnání se sitagliptinem (PIONEER 3 a 7) (13, 14) a dokonce i s liraglutidem (PIONEER 4) (16) signifikantně více snížil tělesnou hmotnost nemocných – viz obrázek 3. Celkově byl přípravek dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako

Obr. 1. Klinický program PIONEER (Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment) (2)

| Dieta a režimová opatření | PAD | Inzulin | Japonská populace |
|--|---|---|---|
| PIONEER 1 | PIONEER 2 | PIONEER 8 | PIONEER 9 |
| vs placebo (dieta a režimová opatření) n=703, 26 týdnů | vs SGLT2i (Empa) (Met) n=822, 52 týdnů | vs placebo (inzulín ± Met) n=731, 52 týdnů | vs GLP-1RA (Lira)/placebo (dieta a režimová opatření) n=243, 52 týdnů |
| | PIONEER 3 | Zvláštní populace | PIONEER 10 |
| | vs DPP-4i (Sita) (1-2 PAD: Met ± SU) n=1864, 78 týdnů | PIONEER 5 | vs GLP-1RA (Dula) (1 PAD: SU/TZD/ α-GI/SGLT2i) n=458, 52 týdnů |
| | PIONEER 4 | vs placebo (středně těžká porucha funkce ledvin Met ± SU, inzulín) n=324, 26 týdnů | |
| | vs GLP-1RA (Lira)/placebo (1-2 PAD: Met ± SGLT2i) n=711, 52 týdnů | PIONEER 6 | |
| | PIONEER 7 | vs placebo (studie KV bezpečnosti, Met ± SGLT2i, ± inzulín) n=3184, >122 MACE | |
| | flexibilní dávkování vs DPP-4i (Sita) (1-2 PAD: Met, ± SU, TZD, SGLT2i) n=504, 52+52 týdnů | | |

SGLT2i – inhibitory sodíko-glukózoového kontransportéru typu 2 (glifloziny), DPP-4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy typu 4 (gliptiny), GLP-1RA – glucagon like peptide-1 receptoroví agonisté, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – liraglutid, Dula – dulaglutid, Met – metformin, SU – deriváty sulfonylurey, TZD – thiazolidindiony, PAD – perorální antidiabetika, α-GI – inhibitory alfa-glukosidázy

NOVINKA

plně k dispozici od září 2021

CELOSVĚTOVĚ PRVNÍ A JEDINÝ GLP-1 RA V TABLETĚ

DOVOLTE SVÝM PACIENTŮM OBJEVIT NOVÉ MOŽNOSTI

Pro pacienty s diabetem 2. typu



Významně účinnější snížení HbA_{1c} oproti přípravkům Januvia®, Jardiance® a Victoza®, s výraznou redukcí tělesné hmotnosti až o 4,3 kg¹⁻⁴



7 z 10 pacientů dosáhlo cílové hladiny HbA_{1c} pod 53 mmol/mol¹

GLP-1 RA agonista receptoru pro glukagonu podobný peptid 1...

RYBELSUS® semaglutid tablety



Zkrácená informace o léčivém přípravku Rybelsus® 3 mg tablety, Rybelsus® 7 mg tablety, Rybelsus® 14 mg tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC, bod 4.8.

Složení: Rybelsus® 3 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 3 mg. Rybelsus® 7 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 7 mg. Rybelsus® 14 mg: jedna tableta obsahuje semaglutidum 14 mg. **Indikace:** léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykémie jako doplněk k dietním opatřením a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykémie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka semaglutidu je 3 mg jednou denně po dobu jednoho měsíce. Po jednom měsíci se má dávka zvýšit na udržovací dávku 7 mg jednou denně. Minimálně po jednom měsíci s dávkou 7 mg jednou denně se pro další zlepšení kontroly glykémie může dávka zvýšit na udržovací dávku 14 mg jednou denně. Maximální doporučená jednorázová dávka je 14 mg. Užívání dvou 7mg tablet k dosažení účinku dávky 14 mg nebylo hodnoceno a proto se nedoporučuje. Informace o přecházení mezi perorálním a s. c. semaglutidem viz SPC. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky semaglutidu není nutný. Selfmonitoring glukózy v krvi je nezbytný k nastavení dávky s deriváty sulfonylurey a inzulinem, zejména při zahájení léčby semaglutidem a při snížení inzulínu. Doporučuje se postupný přístup ke snižování inzulínu. V případě vynechání dávky se má zapomenutá dávka vynechat a další dávka se má užít následující den. Rybelsus® je tableta k perorálnímu podání jednou denně. Má se užívat na lačný žaludek kdykoli během dne, tableta se má polykat celá a zapít douškem vody. Tablety se nesmí dělit, drtit ani kousat, protože není známo, zda to má vliv na absorpci semaglutidu. Pacienti mají počkat nejméně 30 min před jídlem nebo pitím nebo užitím jiných perorálních léčivých přípravků. Čekání kratší než 30 min snižuje absorpci semaglutidu. **Zvláštní skupiny pacientů:** z důvodu věku není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s léčbou pacientů ≥ 75 let jsou omezené. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů semaglutidem je třeba dbát opatrnosti. Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla doposud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** semaglutid se nesmí používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Diabetická ketoacidóza byla hlášena u pacientů závislých na inzulínu, u nichž došlo k rychlému přerušování léčby nebo ke snížení dávky inzulínu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Informace ohledně gastrointestinálních účinků, akutní pankreatitidy, hypoglykémie a diabetické retinopatie viz SPC. **Významné interakce:** Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku, což může ovlivnit absorpci jiných perorálních léčivých přípravků. Ostatní interakce viz SPC. **Těhotenství a kojení:** ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci. Semaglutid se nemá v těhotenství používat. Pokud

Pokračování na další straně...



Novo Nordisk s.r.o.
Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS® semaglutid tablety

...pokračování z předchozí strany.

si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím. Jelikož nelze vyloučit riziko pro kojené dítě, nemá se semaglutid během kojení používat. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klinických studiích byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey, průjmu a zvracení. Závažná hypoglykemie byla pozorována především, když byl semaglutid používán s deriváty sulfonylurey nebo inzulinem. Další nežádoucí účinky jsou snížená chuť k jídlu, komplikace diabetické retinopatie, únava, zvýšené hladiny lipázy a amylázy, snížená hmotnost, zvýšená srdeční frekvence, cholelitiáza, akutní pankreatitida. Ostatní viz SPC. **Balení:** Al/Al blistry. **Uchovávání:** uchovávejte v původním blistrovém obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Doba použitelnosti:** 3 mg: 24 měsíců, 7 mg a 14 mg: 30 měsíců. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 3. dubna 2020. **Datum revize textu:** 12/2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** Rybelsus® 3 mg: EU/1/20/1430/002 (30 tablet), Rybelsus® 7 mg: EU/1/20/1430/005 (30 tablet), Rybelsus® 14 mg: EU/1/20/1430/008 (30 tablet). **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00, Praha 6.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Victoza® injekční roztok v předplněném peru

Složení: liraglutidum 6 mg/ml, injekční roztok v předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje liraglutidum 18 mg ve 3 ml. **Indikace:** léčba dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 10 let s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu jako doplněk k dietě a cvičení: jako monoterapie, pokud je metformin považován za nevhodný v důsledku nesnášenlivosti nebo kontraindikací či jako doplněk k dalším antidiabetikům. Výsledky studií týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a na kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC body 4.4, 4.5 a 5.1. **Dávkování a způsob podání:** počáteční dávka je 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky ze 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se minimálně po jednom týdnu může zvýšit dávka na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se nedoporučují. V případě, že je přípravek Victoza® přidán k terapii sulfonmočovinou nebo inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4). Kombinovaná terapie se sulfonmočovinou nebo thiazolidindionem je platná pouze pro dospělé pacienty. Selfmonitoring glukózy v krvi pro nastavení dávky přípravku Victoza® není nutný. Monitorování glykemie pacientem je nutné kvůli úpravě dávky derivátu sulfonmočoviny a inzulinu zejména po zahájení léčby přípravkem Victoza® a snížení dávky inzulinu. Doporučuje se postupné snižování dávky inzulinu. **Zvláštní skupiny pacientů:** U dospívajících a dětí ve věku od 10 let není nutná úprava dávky. U dětí mladších 10 let nejsou dostupné žádné údaje. U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů v konečném stadiu selhání ledvin. Použití přípravku Victoza® u těchto pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza® se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. **Způsob podání:** Victoza® nesmí být podána intravenózně nebo intramuskulárně. Victoza® se podává jedenkrát denně kdykoli v průběhu dne, nezávisle na jídle, a může být aplikována subkutánně do břicha, stehna nebo horní části paže. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** liraglutid nesmí být používán u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Liraglutid není náhrada za inzulin. U pacientů se závislostí na podávání inzulinu byla po rychlém vysazení nebo snížení dávky inzulinu hlášena diabetická ketoacidóza (viz bod 4.2). S podáváním pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou jsou pouze omezené zkušenosti. Používání liraglutidu není u těchto pacientů doporučeno. Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Liraglutid proto není pro použití u těchto pacientů doporučován. Akutní pankreatitida: při použití agonistů GLP-1 receptoru byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienti musí být informováni o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, musí být liraglutid vysazen. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí být léčba liraglutidem znovu zahájena. V klinických studiích byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako například zvětšení štítné žlázy, a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Liraglutid proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Pacienti užívající liraglutid musí být upozorněni na potenciální riziko dehydratace v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která mají učinit, aby zabránili úbytku tekutin. **Významné interakce:** in vitro je u liraglutidu prokázán velmi nízký potenciál pro farmakokinetické interakce s jinými léčivými látkami s vlivem na cytochrom P450 a vazbu na plasmatické proteiny. Další viz SPC. **Těhotenství a kojení:** přípravek Victoza® nesmějí užívat těhotné ženy, ženy plánující těhotenství a kojící ženy. **Nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly gastrointestinální poruchy, infekce a infestace. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou cholelitiáza a cholecystitida (méně časté), bolest hlavy, zvracení, dyspepsie, bolest v horní části břicha, zácpa, gastritis, nadýmání, břišní distenze, gastroezofageální refluxní choroba, bronchitis, nasofaryngitis, závratě, únava, anorexie, snížená chuť k jídlu, reakce v místě vpichu, břišní diskomfort, bolest zubů, vyrážka, zrychlený srdeční tep, hypoglykemie, zpožděné vyprazdňování žaludku. Po uvedení přípravku Victoza® na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí. U pacientů léčených liraglutidem byly hlášeny známky a příznaky dehydratace včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. U pacientů užívajících přípravek Victoza® v kombinaci se sulfonmočovinou nebo inzulinem může být zvýšené riziko hypoglykemie, jež může být zmenšeno snížením dávky sulfonmočoviny nebo inzulinu. Během dlouhodobých kontrolovaných klinických studií fáze 3 s přípravkem Victoza® bylo hlášeno několik případů akutní pankreatitidy (< 0,2 %). Pankreatitida byla rovněž hlášena po uvedení přípravku na trh. Zvýšené hladiny lipázy, zvýšené hladiny amylázy (Pouze z kontrolovaných klinických studií fáze 3b a 4, kde byly měřeny.) **Předávkování:** bylo hlášeno až 40násobné (72 mg) předávkování oproti doporučené udržovací dávce. Hlášené příhody zahrnovaly těžkou nauzeu, zvracení, průjem a těžkou hypoglykemií. Má být zahájena vhodná podpůrná léčba podle klinických známek a příznaků, které se u pacienta vyskytnou. Pacienta je nutno pozorovat s ohledem na klinické příznaky dehydratace a musí být monitorována hladina glukózy v krvi. **Balení:** zásobní vložka v jednorázovém multidávkovacím předplněném peru. Jedno předplněné pero obsahuje 18 mg liraglutidu ve 3 ml. Velikost balení: 2 nebo 3 předplněná pera. **Uchovávání:** v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího oddílu. Po prvním použití: uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců, po prvním použití: 1 měsíc. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 30. 6. 2009. **Datum revize textu:** 09/2020. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, Bagsvaerd, Dánsko. **Reg. číslo:** EU/1/09/529/002. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Evropská 33c, 160 00 Praha 6.

Reference: 1. SPC přípravku RYBELSUS®. 2. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(15):1466-1480. 3. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2272-2281. 4. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

CZ22RYB00032



Novo Nordisk s.r.o.
Evropská 2590/33c, 160 00 Praha 6
Tel.: +420 233 089 611, www.novonordisk.cz

RYBELSUS®
semaglutid tablety

se setkáváme při terapii ostatními GLP-1 RA. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea lehkého až středního stupně (2).

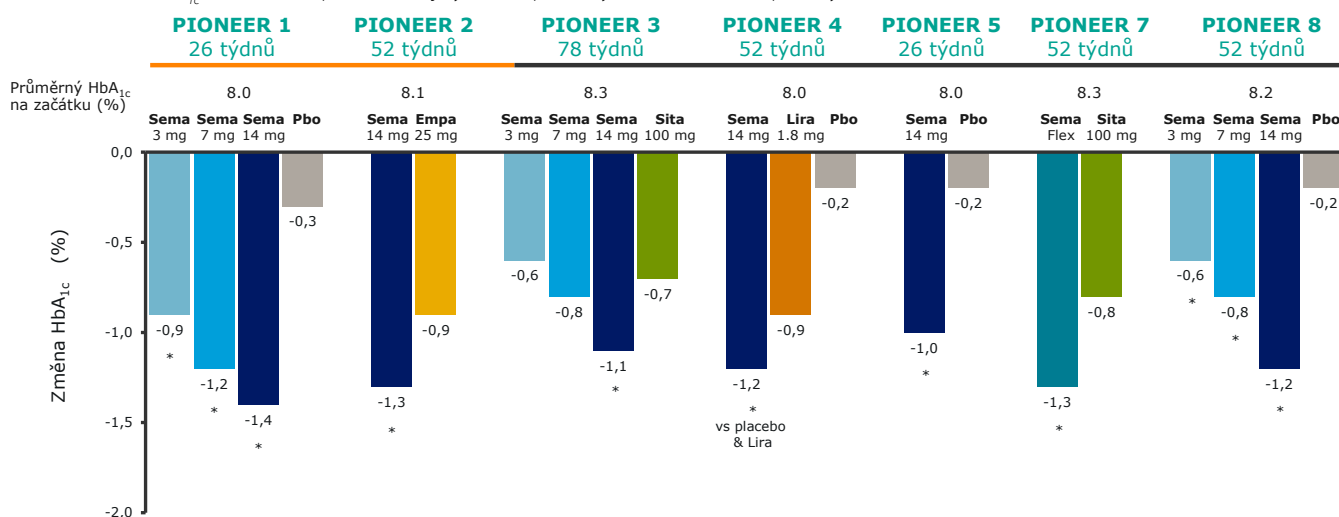
Studie PIONEER 6

Kardiovaskulární bezpečnost orálního semaglutidu byla testována v klinickém hodnocení PIONEER 6 (16). Do studie bylo zařazeno celkem 3 183 nemocných s diabetem 2. typu, kteří byli starší ≥ 50 let a měli přítomné KV onemocnění nebo chronické onemocnění ledvin či byli starší ≥ 60 let a měli přítomny další KV rizikové faktory. Účastníci byli randomizováni 1 : 1, aktivně léčená skupina brala denně 14 mg orálního semaglutidu, kontrolní skupina placebo. Studie byla designována jako non-inferiorní „event-driven“, tzn. že byla ukončena po dosažení určitého počtu (≥ 122) definovaných hlavních KV příhod (MACE – úmrtí z KV příčin, nefatálních infarktů myokardu, nebo nefatálních cévních mozkových příhod). Během trvání studie došlo v aktivně léčené skupině k 21% redukci hlavních KV příhod ve srovnání s placebem, což při daném počtu příhod prokázalo non-inferiorní efekt, superiorita

dokumentovaná nebyla. Při analýze jednotlivých komponent MACE byl zjištěn statisticky významný pokles úmrtí z KV příčin (redukce relativního rizika, RR o 51 %), což vedlo také k významnému snížení celkového počtu úmrtí (redukce RR o 49 %). Studie PIONEER 6 tedy prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno signifikantní redukcí KV i celkové mortality.

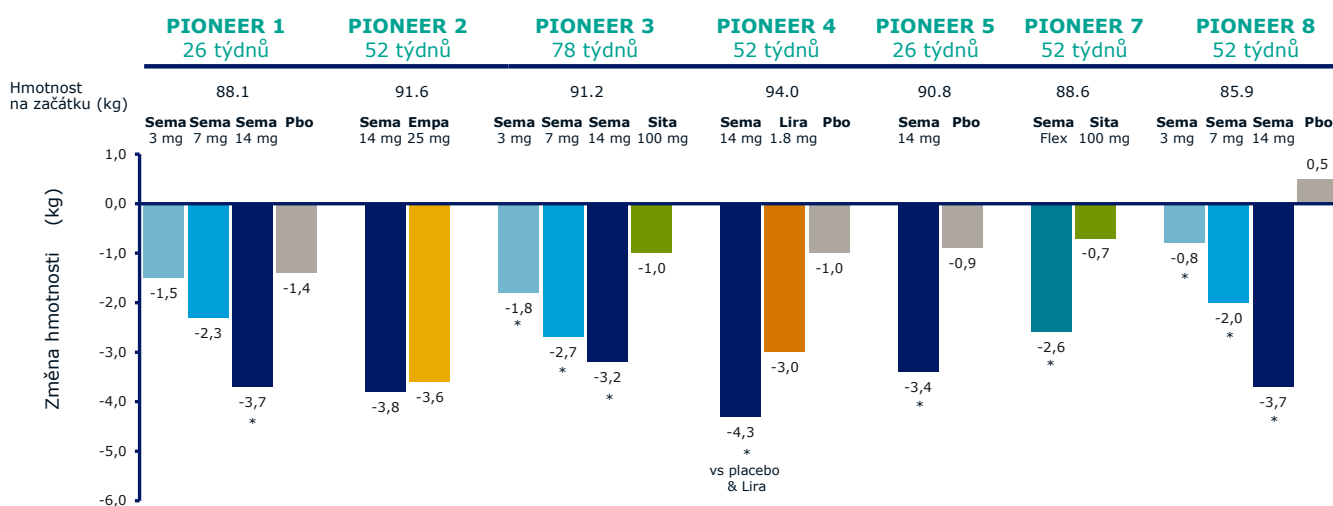
Statisticky významný pokles hlavních KV příhod (a to o 26 %) byl dokumentován ve studii SUSTAIN 6 při léčbě subkutánním semaglutidem (18). Tato studie byla nejen „event-driven“, ale také „time-driven“, takže sledovala nemocné po delší dobu. Navíc šlo o něco rizikovější populaci, o čemž svědčí vyšší incidence MACE při srovnání placebových větví obou studií. Ve studii SUSTAIN 6 byl proto zaznamenán celkově větší počet hlavních KV příhod, což pak umožnilo i průkaz superiority semaglutidu v redukcí tohoto primárního cíle. Dá se tak předpokládat, že pokud by bylo dosaženo stejného počtu MACE i ve studii PIONEER 6, byl by pokles hlavních KV příhod nejspíš podobný. Nyní probíhá větší KV studie s orálním semaglutidem (SOUL, kde má být zařazeno

Obr. 2. Redukce HbA_{1c} ve srovnání s placebem a jinými komparátory na konci léčebné periody (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)



HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin podle DCCT, Sema – semaglutid, Pbo – placebo, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – Liraglutid, Flex – flexibilní dávkování

Obr. 3. Redukce hmotnosti ve srovnání s placebem a jinými komparátory na konci léčebné periody (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17)



Sema – semaglutid, Pbo – placebo, Empa – empagliflozin, Sita – sitagliptin, Lira – Liraglutid

9 642 účastníků), která je již designovaná jako superiorní a která by u nemocných s DM 2. typu měla přinést další informace o efektu tohoto léku na výskyt hlavních KV příhod. Nicméně již současná doporučení z hlediska účinku semaglutidu na redukci KV rizika nerozlišují mezi subkutánní a perorální formou a berou jej jako jednoho z reprezentantů GLP-1 RA, u kterých je jednoznačně prokázán KV benefit (1).

GLP-1 RA jako optimální lék pro včasné zahájení léčby DM 2. typu

U většiny diabetiků 2. typu je dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem hladin GLP-1 po příjmu potravy patrná již v časných fázích onemocnění (19). Podávání GLP-1 RA kromě významného zlepšení kompenzace diabetu působí protektivně na beta-buňky Langerhansových ostrůvků, je provázeno poklesem hmotnosti a spojeno s minimálním rizikem hypoglykemie. Jedná se tedy o účinnou, z hlediska patofyziologie racionální a komplexní léčbu diabetu 2. typu, která navíc může působit preventivně z hlediska cévních komplikací. Aterosklerotický proces probíhá řadu let asymptoticky a na jeho počátku je expozice nepostižené cévní stěny rizikovým faktorům. Již v této fázi mohou GLP-1 RA bránit svým účinkem rozvoji aterosklerózy. Nejen že ovlivní hyperglykémii, vedou také k poklesu krevního tlaku, viscerální obezity a chronického zánětu, ale též příznivě upraví lipidové spektrum. Předpokládá se jejich přímý pozitivní vliv na cévní stěnu, kde zlepšují funkci endotelu (zvyšují produkci NO, snižují expresi adhezivních molekul, působí antitromboticky), inhibují proliferaci buněk hladkého svalstva, potlačují lokální zánět a brání kumulaci lipidů (20). Experimentálně bylo u myši prokázáno, že liraglutid i semaglutid potlačují expresi genů, které jsou zapojeny do patogeneze aterosklerózy: řídí zánětlivou infiltraci cévní stěny, metabolismus cholesterolu, tvorbu extracelulární matrix aterosklerotických plátů, nebo mají vliv na jejich prokrvácení (21).

V současné době máme k dispozici dvě skupiny léků s prokázáním efektem na pokles KV rizika diabetiků 2. typu, a to GLP-1 RA a glifloziny (1). Pro včasné zahájení terapie GLP-1 RA by mohly svědčit klinická data, jež dokládají KV benefit některých GLP-1 RA i u vysoce rizikových nemocných v primární prevenci (22). Jejich dřívější podávání podporují i výše uvedené skutečnosti a především fakt, že GLP-1 RA snižují KV riziko zejména přímým antiaterosklerotickým účinkem. Víme, že esenciálním rizikovým faktorem aterosklerózy je dyslipidemie. Existují důkazy, že p. o. semaglutid ve srovnání s placebem významně snižuje

hladiny celkového, LDL-cholesterolu, triglyceridů (TG), lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a apolipoproteinu B48 (apoB48) na lačno, a hlavně významně redukuje postprandiální vzestup TG, VLDL a apoB48 (23). Podobný účinek na lačné koncentrace lipidů byl zaznamenán i v některých studiích klinického programu PIONEER (10, 13, 15, 16, 17). A stejný efekt na postprandiální změny lipidů (TG, VLDL a apoB48) měl i s.c. podávaný semaglutid u obézních jedinců (24). Předpokládá se, že zejména redukce postprandiální hyperlipidemie představuje důležitý faktor KV preventivního účinku GLP-1 RA (25). Data ze studie PIONEER 2 navíc dokládají, že orální semaglutid vedl k významně většímu poklesu hladin CRP a větší redukci obvodu pasu než empagliflozin (15), což ukazuje na větší míru ovlivnění prozánětlivých rizikových faktorů aterosklerózy.

Jelikož je nyní semaglutid dostupný i v p. o. formě, odpadá dřívější omezení časného zahájení GLP-1 RA, kdy byly tyto preparáty k dispozici jen pro subkutánní podávání. Perorální semaglutid bude tedy vhodný hlavně u počátečních forem diabetu, např. u nemocných nedostatečně kompenzovaných při terapii samotným metforminem jako alternativa DPP-4 inhibitorů, nebo při jejich selhání. U rizikových jedinců pak představuje alternativu SGLT-2 inhibitorů. Výsledky studií PIONEER 5, 6 a 8 nicméně ukázaly, že je účinný a bezpečný i u pokročilejších stadií onemocnění, včetně nemocných s orgánovými komplikacemi. Zdá se tedy, že jeho častějšímu nasazení budou bránit hlavně úhradová omezení a z toho vyplývající finanční náročnost pro eventuální samoplátce.

Závěr

GLP-1 RA jsou účinná antidiabetika s minimálním rizikem hypoglykemie, spojená s významným poklesem hmotnosti a v některých případech také s redukcí KV rizika nemocných. Je dokumentován jejich ochranný vliv na beta-buňky Langerhansových ostrůvků i včasné antiaterosklerotické působení, a proto by se tato léčba neměla zbytečně odkládat. Semaglutid patří mezi GLP-1 RA s prokázáním KV benefitem. V současné době je k dispozici také v perorální formě, která je vhodná především k léčbě iniciální fáze DM 2. typu. Nicméně účinný bývá i při pozdějším zahájení terapie, a to u různých populací diabetiků. Studie PIONEER 6 prokázala KV bezpečnost orálního semaglutidu, jeho podávání bylo provázeno významnou redukcí KV i celkové mortality. Přípravek je dobře snášen, s obdobným bezpečnostním profilem jako se setkáváme u ostatních GLP-1 RA.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

LITERATURA

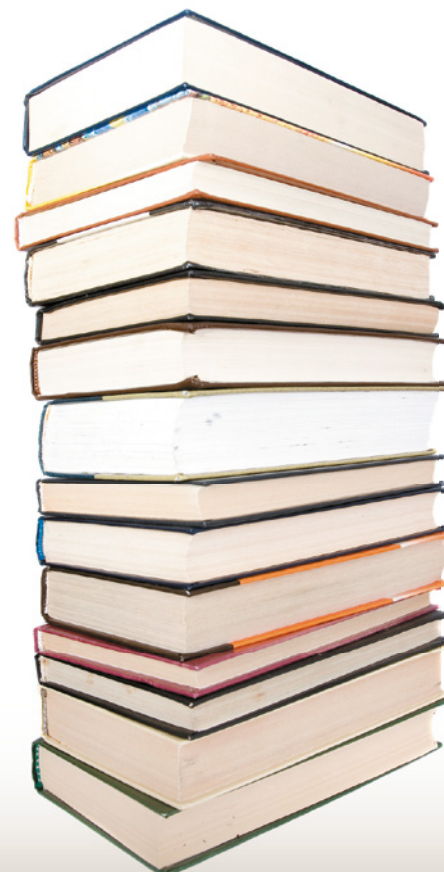
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S111-S124.
- Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2020;11:76-86.
- Baekdal TA, Thomsen M, Kupčová V et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral semaglutide in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2018; 58:1314-1323.
- Granhall C, Sndergaard FL, Thomsen M et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of oral semaglutide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2018; 57:1571-1580.
- Meier JJ, Granhall C, Hoelmann U et al. Effect of upper gastrointestinal disease on the pharmacokinetics of oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*.nd 2019; 68(Suppl 1):1013-P.
- Bckdal TA, Breitschaft A, Navarria A, Hansen CW. A randomized study investigating the effect of omeprazole on the pharmacokinetics of oral semaglutide. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14:869-877.
- Hauge C, Breitschaft A, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide on the pharmacokinetics of thyroxine after dosing of levothyroxine and the influence of co-administered tablets on the pharmacokinetics of oral semaglutide in healthy subjects: an open-label, one-sequence crossover, single-center, multiple-dose, two-part trial. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17:1139-1148.
- Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:1460-1470.
- Kim YG, Hahn S, Oh TJ et al. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:900-909.
- Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y et al. PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42:1724-1732.

11. Zinman B, Aroda VR, Buse JB et al. PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019;42:2262-2271.
12. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S et al. PIONEER 5 Investigators. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:515-527. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:e21.
13. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL et al. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321:1466-1480.
14. Buse JB, Bode BW, Mertens A, Cho YM et al. PIONEER 7 investigators. Long-term efficacy and safety of oral semaglutide and the effect of switching from sitagliptin to oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: a 52-week, randomized, open-label extension of the PIONEER 7 trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001649.
15. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH et al. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019;42:2272-2281.
16. Pratley R, Amod A, Hoff ST et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39-50.
17. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841-851.
18. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
19. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E199-206.
20. Sharma A, Verma S. Mechanisms by Which Glucagon-Like-Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Reduce Cardiovascular Risk in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2020;44:93-102.
21. Rakipovski G, Rolin B, Nøhr J et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE^{-/-} and LDLr^{-/-} Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci* 2018;3:844-857.
22. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:487-493.
23. Dahl K, Brooks A, Almazedi F et al. Oral semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays gastric emptying, in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1594-1603.
24. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:610-619.
25. Vergès B, Charbonnel B. After the LEADER trial and SUSTAIN-6, how do we explain the cardiovascular benefits of some GLP-1 receptor agonists? *Diabetes Metab* 2017; 43 Suppl 1:253-2512.

Chystáte se vydat knihu? Svěřte ji SOLENU

ZAJISTÍME VÁM:

- kvalitní redakční a editorskou práci
- recenze
- grafiku a tisk
- publicitu (včetně elektronické verze)



SGLT-2 inhibitory a jejich uplatnění v praxi – update 2022

Martin Prázný

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

Kardiovaskulární onemocnění jsou u pacientů s diabetem 2. typu stále nejčastější příčinou úmrtnosti. Studie zaměřené na kardiovaskulární bezpečnost nových antidiabetik, které v posledních 20 letech významně rozšířily léčebné možnosti diabetu 2. typu, přinesly důkazy nejen o kardiovaskulární bezpečnosti inhibitorů SGLT-2 (SGLT-2i, gliflozinů), ale vcelku nečekaně prokázaly i jejich významný vliv na pokles kardiovaskulárního rizika, rizika srdečního selhání a na nefroprotektivitu. Poprvé bylo snížení kardiovaskulární a celkové mortality prokázáno pro empagliflozin v roce 2015 u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Na základě dalších studií s glifloziny u diabetiků, ale i u osob bez diabetu, se ukazuje, že zejména v oblasti ochrany před rozvojem a progresí srdečního selhání a v oblasti zachování glomerulární filtrace mají glifloziny farmakoterapeuticky více shod než rozdílů. Revoluční přínos SGLT-2i je proto dnes vnímán nejen diabetology, ale i kardiology a nefrology. Glifloziny v kardiologických doporučeních u pacientů s diabetem ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku atakují dosud neotřesitelnou pozici metforminu jako první linie antidiabetické léčby a jejich indikace by dnes u pacientů s diabetem 2. typu s aterosklerózou, srdečním a renálním selháním měla být zvažována bez ohledu na úroveň kompenzace diabetu (hodnoty glykovaného hemoglobinu). Při léčbě pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (s diabetem nebo bez diabetu) jsou od roku 2021 dapagliflozin a empagliflozin kardiology doporučovány k prevenci hospitalizací pro srdeční selhání a ke snížení mortality s nejsilnější třídou a úrovní důkazů. Zároveň vzrůstá i uplatnění gliflozinů v léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory, glifloziny, diabetes 2. typu, kardiovaskulární riziko, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin.

The position of SGLT2 inhibitors in current medical practice – update 2022

Cardiovascular diseases are still the most common cause of mortality in patients with type 2 diabetes. Studies on the cardiovascular safety of new antidiabetic treatments, that have significantly expanded the treatment options for type 2 diabetes over the last 20 years, have provided evidence not only for the cardiovascular safety of SGLT-2 inhibitors (SGLT-2i, gliflozins), but also unexpectedly showed a significant effect on the reduction of cardiovascular risk, incidence and progress of heart failure and nephroprotectivity. For the first time, a reduction in cardiovascular and overall mortality was demonstrated for empagliflozin in 2015 in patients at very high cardiovascular risk. Further studies with gliflozins in patients with diabetes, but also in non-diabetic individuals, show that gliflozins have more pharmacological similarities than differences, especially in terms of protection against the development and progression of heart failure and maintenance of glomerular filtration rate. The revolutionary contribution of SGLT-2i is therefore perceived today not only by diabetologists, but also by cardiologists and nephrologists. In ESC guidelines, SGLT-2i are recommended as a first-line antidiabetic treatment for patients with diabetes at high cardiovascular risk, attacking the hitherto unshakable position of metformin at this pole position, and their indications should be considered in patients with type 2 diabetes with atherosclerosis, heart and renal failure regardless of the level of diabetes control (values of HbA_{1c}). In the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (with or without diabetes), dapagliflozin and empagliflozin have been recommended by cardiologists since 2021 to prevent hospitalizations for heart failure and to reduce mortality with the strongest class and level of evidence.

Key words: SGLT2 inhibitors, Type 2 diabetes, cardiovascular risk, heart failure, chronic kidney disease.

Úvod

U pacientů s diabetem 2. typu jsou kardiovaskulární onemocnění i v současné době masivní medikace rizikové populace statiny, antihypertenzivy a protidiabetickou léčbou stále nejčastější příčinou mortality. Průměrná očekávaná doba dožití u 60letého muže s diabetem 2. typu bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění je o 6 let kratší než u stejného starého muže bez diabetu, a pokud má zároveň známé kardiovaskulární onemocnění, očekávané dožití se zkracuje o 12 let, což lze přičíst zejména 58% vzestupu rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin (1–3).

Přítomnost diabetu 2. typu navíc zvyšuje riziko rozvoje srdečního selhání 2–5násobně a u pacientů se srdečním selháním zvyšuje o 60–80 % pravděpodobnost úmrtí z kardiovaskulárních příčin (4, 5). Další významnou komorbiditou je u pacientů s diabetem 2. typu chronické onemocnění ledvin. Renální insuficience se rozvine až u 40 % pacientů s diabetem 2. typu a stejně jako přítomnost kardiovaskulárních komplikací je u nich chronické onemocnění ledvin silným prediktorem mortality. Pokles odhadované míry glomerulární filtrace a vysoký poměr albuminu ke kreatininu jsou nezávislými prediktory kardiovaskulární mortality (6, 7).

Vzhledem k dlouhodobým diskuzím o benefitech a rizicích antidiabetik začaly regulační orgány ve Spojených státech (FDA) a Evropská léková agentura (EMA) požadovat u pacientů s diabetem 2. typu k hodnocení kardiovaskulární bezpečnosti všech nových antidiabetik jasné důkazy. Preferované jsou zejména prospektivní randomizované kardiovaskulárně zaměřené studie (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs) s primárním cílem vyloučit u nových léků nadměrné zvýšení kardiovaskulárního rizika. Právě tento typ studií ukázal na neglykemické efekty SGLT-2i.

Inhibitory SGLT-2 – glifloziny

SGLT-2i (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin a v ČR nedostupný sotagliflozin) částečně blokují reabsorpci glukózy v proximálních tubulech ledvin. Členové této třídy mají poněkud podobnou molekulární strukturu, ale míra selektivity pro SGLT2 transportér (90% reabsorpce glukózy) ve srovnání s SGLT1 transportérem (> 10% renální reabsorpce glukózy) se liší. Společným mechanismem působení gliflozinů je navození terapeutické glykosurie, doprovázené osmotickou diurézou. Glykosurie vede k poklesu glykemie a zlepšení kompenzace diabetu.

Mechanismus neglykemických efektů gliflozinů není zatím objasněn: v oblasti kardioprotektivity se uvažuje o změnách v utilizaci různých energetických substrátů myokardem (utilizace ketoláték by mohla být pro myokard energeticky výhodnější než utilizace glukózy) nebo častěji o hemodynamických změnách v důsledku osmotické diurézy, čemuž by odpovídal rychlý nástup kardioprotekce (tento rychlý efekt v řádu týdnů prakticky vylučuje, že by mohl být zprostředkován ovlivněním aterogeneze). Nefroprotektivita je přičítána pozitivnímu ovlivnění tubuloglomerulární zpětné vazby v nefronu. Velmi zajímavým navrženým mechanismem, který by se mohl příznivě uplatnit u srdečního selhání i u pacientů bez diabetu, je ovlivnění transmembránového transportéru NHE1 (NHE-1, Na⁺/H⁺ exchanger-1) v kardiomyocytech (8).

Glykemické účinky SGLT-2i

Od roku 2013 jsou FDA a EMA schváleny k léčbě diabetu 2. typu čtyři SGLT-2i: canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin a ertugliflozin. Jejich efekt na pokles HbA_{1c} po 24–26 týdnech podávání je uveden v tabulce 1. K dispozici jsou také kombinovaná léčiva pro pacienty s diabetem 2. typu. Jako druhé aktivní léčivo zahrnují buď metformin, nebo inhibitor dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4). SGLT-2i jsou v glukocentrickém pohledu na léčbu diabetu 2. typu vnímány jako lék druhé nebo třetí linie. Mohou být také použity jako monoterapie, pokud je metformin kontraindikován. Ve studii EMPA-REG MONO snižoval empagliflozin 10 a 25 mg v monoterapii HbA_{1c} průměrně o -0,74 % až -0,85 % za 24 týdnů. V následně rozšířené studii bylo zjištěno, že antihyperglykemický účinek přetrvával po dobu 72 týdnů a účastníci studie empagliflozin dobře tolerovali. Metaanalýza 15 randomizovaných kontrolovaných studií porovnávala monoterapii metforminem v porovnání se zahájením kombinované terapie SGLT-2i. Přidání SGLT-2i vedlo k dalšímu snížení HbA_{1c} o -0,43%. Zároveň s poklesem HbA_{1c} je pozorován i pokles tělesné hmotnosti přibližně o 2–3 kg. V indikaci léčby diabetu 2. typu stále platí, že glifloziny jsou hrazeny v kombinaci s metforminem a/nebo inzulinem u pacientů s HbA_{1c} nad 60 mmol/mol.

Kardiovaskulárně zaměřené studie v diabetologii (CardioVascular Outcome Trials – CVOTs)

V posledních několika letech byla v diabetologii publikována celá řada kardiovaskulárně zaměřených studií. Jako první byly publikovány studie s inhibitory DPP-4 (DPP-4i, gliptiny), a ačkoliv byly jejich výsledky neutrální, poskytovaly vítaný důkaz kardiovaskulární neutrality, respektive bezpečnosti DPP-4i. Zcela překvapivě však další studie s moderními antidiabetiky ze třídy inhibitorů SGLT-2 (Sodium-Glucose Linked Transporter-2) a agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1 RA) prokázaly nejen kardiovaskulární neutralitu, ale i kardioprotektivitu, léčba SGLT-2i byla navíc robustně spojena se snížením rizika srdečního selhání a s nefroprotektivitou.

Tyto výsledky významným způsobem ovlivňují chápání pozice antidiabetické farmakoterapie u diabetiků s komorbiditami. S narůstajícím počtem kardiovaskulárně zaměřených studií s publikovanými výsledky narůstá i množství informací, které je nutno brát v úvahu při volbě antidiabetické léčby u konkrétního pacienta. Je to důležité zejména v situaci, kdy je možné volit mezi léčbou kardiovaskulárně neutrální a léčbou, která prokazatelně snižuje kardiovaskulární riziko. Prvním

Tab. 1. Efekt jednotlivých gliflozinů v různých dávkách na pokles glykovaného hemoglobinu.

| Gliflozin a dávka | Pokles HbA _{1c} (% DCCT) |
|----------------------|-----------------------------------|
| canagliflozin 100 mg | -0,77 |
| canagliflozin 300 mg | -1,03 |
| empagliflozin 5 mg | -0,66 |
| empagliflozin 10 mg | -0,78 |
| dapagliflozin 5 mg | -0,82 |
| dapagliflozin 10 mg | -0,89 |
| ertugliflozin 5 mg | -0,99 |
| ertugliflozin 15 mg | -1,16 |

antidiabetikem s popsávanými neglykemickými benefity je empagliflozin, u něhož byla pozitivní kardiovaskulární data publikována v roce 2015 ve studii EMPA-REG Outcome (9). Výsledky studie EMPA-REG Outcome byly natolik robustní, že začaly prakticky okamžitě ovlivňovat klinickou praxi. Následovaly další studie s glifloziny, které ukázaly, že snížení rizika srdečního selhání a nefroprotektivita jsou u SGLT-2i společným efektem třídy (class-effect). V některých jiných aspektech však studie s SGLT-2i a také s GLP-1 RA poskytují nekonzistentní nebo smíšené výsledky, které lze často obtížně vysvětlit například zaměřením studií na rozdílné cílové populace pacientů s odlišnými dominujícími komorbiditami, případně použití specifické metodiky.

V současné době jsou k dispozici výsledky CVOT u empagliflozinu (EMPA-REG OUTCOME (9)), canagliflozinu (program CANVAS (10)) a dapagliflozinu (DECLARE-TIMI 58 (11)) (Tab. 2). Výsledky poslední CVOT s ertugliflozinem (VERTIS-CV) přinesly do série studií s SGLT-2i nečekaný rozruch, když u pacientů léčených ertugliflozinem ve srovnání s placebem byla sice podle plánu prokázána non-inferiorita v třibodovém MACE, a tudíž i kardiovaskulární bezpečnost ertugliflozinu, ale nebylo pozorováno významné snížení klíčového sekundárního cíle kombinovaného z kardiovaskulární mortality a srdečního selhání. Nebylo pozorováno ani příznivé ovlivnění dalších sekundárních cílů včetně renálních, exploratorně byl pozorován příznivý efekt pouze u hospitalizací pro srdeční selhání (HR 0,70 (CI 0,54–0,90)) (12). Tím se v rámci proběhlých CVOT ertugliflozin od ostatních gliflozinů z nejasných příčin odlišuje.

Studie EMPA-REG OUTCOME

Ve studii EMPA-REG OUTCOME (9) byl testován empagliflozin navíc ke standardní léčbě u 7200 dospělých pacientů s DM 2. typu a prokázáným kardiovaskulárním onemocněním při vstupu do studie (definováno jako splnění jednoho nebo více z následujících kritérií: infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris; aterosklerotické postižení více koronárních tepen; aterosklerotické postižení jedné koronární tepny s pozitivitou zátěžového testu nebo s recentní hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris; ischemická choroba dolních končetin). Ačkoli byla studie EMPA-REG Outcome navržena k testování non-inferiority pro kardiovaskulární cíle, studie nečekaně ukázala také superioritu se snížením relativního rizika o 14 %, což bylo primárně způsobeno zejména 38% snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Superiorita byla prokázána i u dalších sekundárních cílů: riziko hospitalizace pro srdeční selhání bylo sníženo o 35 % a o 32 % byla při léčbě empagliflozinem snížena celková mortalita. Počet pacientů, které bylo nutno léčit pro zabránění jednoho úmrtí během 3 let (NNT), byl vypočten jako 39.

Populace EMPA-REG Outcome také zahrnovala významné množství pacientů s chronickým onemocněním ledvin, eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² mělo 26 % pacientů a v rozmezí 60–90 ml/min/1,73 m² se nacházelo 52 % pacientů. Hlavní renální složený cíl (progrese do makroalbuminurie, zdvojnásobení hladiny kreatininu v séru, zahájení renální substituční terapie nebo úmrtí na onemocnění ledvin) byl významně snížen o 39 % a zdvojnásobení sérového kreatininu s eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² bylo sníženo o 44 %. V souladu s aktuálně platným SPC se empagliflozin nedoporučuje při léčbě diabetu u pacientů s eGFR

pod 30 ml/min/1,73 m² a při léčbě srdečního selhání bez ohledu na přítomnost diabetu při hodnotách pod 20 ml/min/1,73 m². Bližší pohled na renální efekty empagliflozinu by měla přinést studie EMPA-KIDNEY, do které jsou zahrnuti pacienti s diabetem i bez diabetu.

CANVAS Program

CANVAS Program zahrnuje dvě původně nezávislé studie, kardiovaskulárně zaměřenou studii CANVAS (13) a renálně zaměřenou CANVAS-R (14) sledující progresi albuminurie (zařazeno 5813 pacientů). Do studie CANVAS bylo zařazeno 4330 pacientů s DM 2. typu s prokázanou tepennou aterosklerózou (postižení jedné nebo více koronárních tepen, cerebrovaskulární onemocnění nebo ischemická choroba dolních končetin) nebo s více kardiovaskulárními rizikovými faktory (věk ≥ 50 a dva nebo více následujících: dyslipidemie, hypertenze, současný kuřák, diabetes ≥ 10 let trvání nebo albuminurie). Data z obou studií programu CANVAS byla sloučena pro souhrnnou analýzu, což umožnilo hodnocení 5795 pacientů léčených canagliflozinem a 4347 pacientů na placebo.

Primární analýza přinesla pozitivní výsledek pro složený kardiovaskulární cíl (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,97, p = 0,02 pro superioritu). Superiorita pro celkovou mortalitu však nebyla prokázána (HR 0,87; 95% CI 0,74 – 1,01). Na tomto místě je vhodné zmínit, že test superiority pro kardio-vaskulární a celkovou mortalitu byl do protokolu přidán až při jeho úpravě na souhrnnou analýzu CANVAS Program s cílem prokázat superioritu pro jednotlivé složky kompozitního kardiovaskulárního cíle v očekávání, že jednotlivé komponenty by mohly přinést silnější výsledek než složený cíl – podobně jako tomu bylo ve studii EMPA-REG Outcome. To se nicméně neprokázalo, a proto je nutné všechny další analýzy CANVAS programu včetně hodnocení srdečního selhání renálních cílů brát jako průzkumné (15).

Nesignifikantní výsledek canagliflozinu pro snížení kardiovaskulární a celkové mortality byl z klinického hlediska do jisté míry zklamáním, nicméně je nutné zdůraznit, že v programu CANVAS bylo zahrnuto jen necelých 66 % pacientů s prokázanými aterosklerotickými komplikacemi na rozdíl od studie EMPA-REG Outcome, kde bylo takových pacientů 99% – populace diabetických pacientů byla proto v programu CANVAS více heterogenní.

Exploratorní analýza renálních dat (v programu CANVAS mělo 20 % pacientů eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² a 55% pacientů eGFR v rozmezí 60–90 ml/min/1,73 m²) ukázala rovněž nadějně výsledky – kromě snížení progrese albuminurie bylo pozorováno i snížení rizika progrese renální insuficience, konkrétně zdvojnásobení sérového kreatininu. Podle aktuálně platného SPC je u pacientů s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² možné podávat dávku 100 nebo 300 mg canagliflozinu, u pacientů s eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m² je možné použít dávku 100 mg a u pacientů s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² se nasazení canagliflozinu nedoporučuje, nicméně již nasazený canagliflozin je možné podávat v dávce 100 mg až do dialýzy nebo transplantace ledvin.

Studie DECLARE-TIMI 58

Zveřejněním výsledků studie DECLARE-TIMI 58 (11) s dapagliflozinem (zařazeno 8582 pacientů léčených dapagliflozinem a 8578 na placebo) zakončilo triádu kardiovaskulárně zaměřených studií s nejčastěji použí-

vanými glifloziny. Zajímavé je, že DECLARE-TIMI 58 zahrnuje větší část pacientů, kteří byli v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění. Celých 59 % pacientů mělo kumulaci více kardiovaskulárních rizikových faktorů, zatímco pouze 41 % pacientů mělo prokázané aterosklerotické kardiovaskulární postižení. Podle očekávání se ve studii DECLARE-TIMI 58 prokázala pro dapagliflozin non-inferiorita z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti v primárním složeném kardiovaskulárním cíli. DECLARE-TIMI 58 přidal další důkazy, že snížení rizika srdečního selhání je silně konzistentní napříč třídou inhibitorů SGLT2, protože byl splněn i druhý primární cíl – kombinované snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 17 %. Snížení rizika v tomto kombinovaném parametru však bylo prakticky výhradně způsobeno významným poklesem hospitalizací pro srdeční selhání o 27 %, zatímco kardiovaskulární mortalita ve studii DECLARE-TIMI 58 významně ovlivněna nebyla (podobně jako celková mortalita). Podle aktuálně platného SPC se vzhledem k omezeným zkušenostem nedoporučuje zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m².

Studie z reálného světa – RWE (Real World Evidence)

Randomizované placebem kontrolované kardiovaskulárně zaměřené studie doplňují analýzy dat z reálné klinické praxe, nejčastěji

z různých národních registrů nebo databází velkých poskytovatelů zdravotnických služeb. Tyto studie poskytují tzv. důkazy z reálného světa – real world evidence – RWE. CVD-REAL je studie typu RWE, která srovnávala míru hospitalizací pro srdeční selhání u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých byla nově zahájena léčba glifloziny proti starší anti-diabetické léčbě (16). Dále byly jako sekundární parametry sledovány celková mortalita a kompozit celkové mortality a srdečního selhání. Do studie CVD-REAL byli zahrnuti pacienti jak se známými aterosklerotickými komplikacemi, tak pacienti bez komplikací. Data pro CVD-REAL byla získána z registrů ze šesti různých zemí (USA, Velké Británie a severovýchodních zemí). Porovnány byly skupiny pacientů o velikosti přes 150 tisíc osob v každé větvi. Pacienti byli o něco mladší než v randomizovaných studiích (57 let vs. 63–64 let v CVOT), 53 % pacientů bylo léčeno canagliflozinem, 37 % dapagliflozinem a 10 % empagliflozinem. Zastoupení gliflozinů se v různých zemích lišilo (v USA bylo léčeno canagliflozinem téměř 76 % pacientů, v Evropě naopak 92 % pacientů užívalo dapagliflozin). Všechny tři primární analýzy vyšly lépe pro SGLT2 inhibitory ve srovnání se staršími antidiabetiky: hospitalizace pro srdeční selhání byly sníženy o 39 %, celková mortalita o 51 % a složený cíl srdečního selhání nebo mortality o 46 %. Podobný design studie byl použit i v související studii CVD-REAL 2 – analýza byla rozšířena o další státy a výsledky byly velmi podobné jako v první studii CVD-REAL (17).

Tab. 2. Hlavní výsledky kardiovaskulárních studií s glifloziny

| | EMPA-REG OUTCOME | | CANVAS Program | | DECLARE-TIMI 58 | |
|---|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| | Placebo (N = 2 333) | Empagliflozin (N = 4 687) | Placebo (N = 4 347) | Canagliflozin (N = 5 795) | Placebo (N = 8 578) | Dapagliflozin (N = 8 582) |
| 3bodový složený kardiovaskulární cíl 3P-MACE (smrt z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM nebo nefatální CMP) | | | | | | |
| příhod/1000 pacientů/rok | 43,9 | 37,4 | 31,5 | 26,9 | 24,2 | 22,6 |
| HR (95 % CI; p) | 0,86 (0,74–0,99; p = 0,04) | | 0,86 (0,75–0,97; p = 0,02) | | 0,93 (0,84–1,03; p = 0,17) | |
| RRR (ARR) | 14 % (6,5 příhod/1000 pac-roků) | | 14 % (4,6 příhod/1000 pac-roků) | | N/A | |
| Kardiovaskulární mortalita | | | | | | |
| příhod/1000 pacientů/rok | 20,2 | 12,4 | 12,8 | 11,6 | 7,1 | 7,0 |
| HR (95 % CI; p) | 0,62 (0,49–0,77; p < 0,001) | | 0,87 (0,72–1,06) † | | 1,98 (0,82–1,17) † | |
| RRR (ARR) | 38 % (7,8 příhod/1000 pac-roků) | | N/A | | N/A | |
| Celková mortalita | | | | | | |
| příhod/1000 pacientů/rok | 28,6 | 19,4 | 19,5 | 17,3 | 16,4 | 15,1 |
| HR (95 % CI; p) | 0,68 (0,57–0,82; p < 0,001) | | 0,87 (0,74–1,01; p = 0,24) | | 0,93 (0,82–1,04) † | |
| RRR (ARR) | 32 % (9,2 příhod/1000 pac-roků) | | N/A | | N/A | |
| Hospitalizace pro srdeční selhání | | | | | | |
| příhod/1000 pacientů/rok | 14,5 | 9,4 | 8,7 | 5,5 | 8,5 | 6,2 |
| HR (95 % CI; p) | 0,65 (0,50–0,85; p = 0,002) | | 0,67 (0,52–0,87) † | | 0,73 (0,61–0,88) † | |
| RRR (ARR) | 35 % (5,1 příhod/1000 pac-roků) | | 33 % (3,2 příhod/1000 pac-roků) | | 27 % (2,3 příhod/1000 pac-roků) | |
| Renální složený cíl (pokles funkce*, ESRD nebo smrt z renálních příčin) | | | | | | |
| příhod/1000 pacientů/rok | 11,5 | 6,3 | 9,0 | 5,5 | 7,0 | 3,7 |
| HR (95 % CI; p) | 0,54 (0,40–0,75; p < 0,001) † | | 0,60 (0,47–0,77) † | | 0,53 (0,43–0,66) † | |
| RRR (ARR) | 46 % (5,2 příhod/1000 pac-roků) | | 40 % (3,5 příhod/1000 pac-roků) | | 47 % (3,3 příhod/1000 pac-roků) | |

Přímé srovnání studií nemusí být přesné kvůli odlišnostem v designu, populacích pacientů a metodice. RRR a ARR jsou uvedeny jen v případě statisticky významného rozdílu nebo nominálně významné redukci v případě exploratorní analýzy.

*definováno jako: zdvojení sérového kreatininu doprovázené eGFR < 45 ml/min/1,73 m² v EMPA-REG OUTCOME; ≤ 40% pokles eGFR v programu CANVAS; ≤ 40% pokles eGFR pod < 60 ml/min/1,73 m² v DECLARE-TIMI 58

† exploratorní analýza, hodnota p je nominální nebo nedostupná

3P-MACE – 3-bodový kardiovaskulární složený cíl; ARR – redukce absolutního rizika; CI – interval spolehlivosti; HR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; pac-roků – pacient-roků; RRR – redukce relativního rizika

Studie EASEL byla retrospektivní kohortová analýza efektu gliflozinů ze státních databází USA (Ministerstvo obrany a Vojenský zdravotní systém) (18). Pacienti, u kterých byla nově zahájena léčba inhibitory SGLT2, měli o 43 % méně hospitalizací pro srdeční selhání nebo celkové mortality ve srovnání s jinou léčbou. Podobné bylo snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 33 %. Souhrnná bezpečnostní data ukázala přibližně dvojnásobné riziko amputace dolní končetiny pod kolenem podobně jako v programu CANVAS; riziko se u různých gliflozinů mírně lišilo, přičemž canagliflozin vykazoval o něco vyšší incidenci amputací než empagliflozin nebo dapagliflozin.

V USA proběhla studie z reálného světa s empagliflozinem EMPRISE (19), která u 17 539 párů pacientů s podobnými charakteristikami prokázala významný pokles hospitalizací pro srdeční selhání nebo úmrtí o 42 % v široké populaci pacientů s DM 2. typu nově léčených empagliflozinem ve srovnání s pacienty, u nichž byly nově indikovány gliptiny, a to bez ohledu na přítomnost kardiovaskulárního onemocnění.

Bezpečnostní profil gliflozinů

Bezpečnostní výsledky z programu CANVAS ukázaly přibližně dvojnásobně zvýšené riziko nižší amputace končetin u canagliflozinu ve srovnání s placebem (6,3 vs. 3,4 pacientů s amputací na 1 000 pacientů/rok; HR 1,97; 95% CI 1,41–2,75, $p < 0,001$) a potvrdily předchozí nález zvýšeného rizika fraktur (15,4 vs. 11,9 pacientů s frakturou na 1 000 pacientů/rok; HR, 1,26; 95% CI 1,04 až 1,52, $p = 0,02$). Jediným dalším významným výsledkem po stránce bezpečnosti v programu CANVAS byl nárůst genitálních infekcí u mužů i žen ($p < 0,001$), jak lze pozorovat i u ostatních SGLT2 inhibitorů.

Výskyt amputace dolních končetin při canagliflozinu byl vyšší u pacientů s aterosklerózou a u těch, kteří již nějakou amputaci prodělali. Ačkoli byly nízké amputace pod kotníkem nejčastější, docházelo i k vysokým amputacím. Někteří pacienti měli více než jednu amputaci a v některých případech byly amputace oboustranné. V únoru 2017 vydala agentura EMA prohlášení vyžadující varování před možným zvýšeným rizikem amputace pro všechny SGLT-2i. V tomto prohlášení se zároveň uvádí, že vyšší riziko amputací nebylo pozorováno ve studiích s empagliflozinem nebo dapagliflozinem. V později provedené studii s CREDENCE s canagliflozinem (viz níže) již zvýšený výskyt amputací také nebyl popsán.

Podobně jako u ostatních gliflozinů byl ve studii EMPA-REG Outcome pozorován ve spojení s empagliflozinem významně vyšší výskyt genitálních infekcí (celkově 6,4 % vs. 1,8 %; $p < 0,001$). Nejčastěji se jednalo o snadno léčitelné infekce, pro které nebylo nutné trvale přerušovat léčbu. Žádná z trojice kardiovaskulárně zaměřených studií s glifloziny neukázala významně zvýšené riziko infekcí močového traktu, určitý signál byl pozorován pouze u žen užívajících empagliflozin.

U všech SGLT-2i se může vzácně vyskytnout diabetická ketoacidóza (DKA), která je nebezpečnou komplikací a na rozdíl od typické DKA známé u pacientů s DM 1. typu se může projevovat atypicky a při jen mírně zvýšené glykemii – označuje se proto jako euglykemická. Riziko DKA bylo ve všech kardiovaskulárně zaměřených studiích s glifloziny velmi nízké, rizikový signál byl pozorován v programu CANVAS (HR 2,33; 95% CI 1,10–7,17) a studii DECLARE-TIMI 58 (HR 2,18; 95% CI 1,10–4,30).

V RWE studii EMPRISE byl pozorován významný, přibližně dvojnásobný výskyt DKA při léčbě empagliflozinem ve srovnání s léčbou gliptiny. Nebyl však pozorován zvýšený výskyt amputací dolních končetin nebo fraktur. Po přechodnou dobu byl schválen a hrazen dapagliflozin v dávce 5 mg u pacientů s DM 1. typu jako adjuvantní léčba k inzulinoterapii. Aktuálně však žádný gliflozin není schválen k léčbě pacientů s DM 1. typu zejména pro vysoké riziko diabetické ketoacidózy. Ačkoliv u některých pacientů s DM 1. typu mohou glifloziny vést k významnému zlepšení kompenzace diabetu, není nyní možné je po pečlivém zvážení prospěchu a rizika používat jinak než off-label.

Glifloziny a léčba srdečního selhání u diabetiků nebo pacientů bez diabetu

Efekt gliflozinů na srdeční selhání u pacientů s diabetem 2. typu byl ve všech třech CVOT studiích podobný. Výsledky s empagliflozinem ukázaly snížení relativního rizika hospitalizací pro srdeční selhání o 35 % (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,85, $p < 0,001$) a exploratorní data s canagliflozinem (HR 0,67; 95% CI 0,52–0,87) a dapagliflozinem (HR 0,73; 95% CI 0,61–0,88) ho replikují, což naznačuje class-efekt a potvrzuje klinický význam gliflozinů u pacientů se srdečním selháním.

Glifloziny však mají významný pozitivní vliv na nový rozvoj nebo zhoršení srdečního selhání i u pacientů bez diabetu, což se razantně promítá v klinických doporučeních a praxi.

Studie DAPA-HF

Nedávno byla publikována data ze studie DAPA-HF (20), ve které bylo randomizováno 4 744 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí < 40 % nebo méně na dapagliflozin v dávce 10 mg nebo placebo. Primárním cílem byla kombinace zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo urgentní návštěva vedoucí k intravenózní léčbě srdečního selhání) nebo kardiovaskulární smrti. Během přibližně 1,5 roku sledování byly výsledky významně lepší o 26 % pro dapagliflozin (HR 0,74; 95% CI 0,65–0,85; $P < 0,001$). Kardiovaskulární mortalita byla snížena o 18 % (HR 0,82; 95% CI: 0,69–0,98) a celková mortalita o 17 % (HR 0,83; 95% CI 0,71–0,97) při dapagliflozinu přidaném k jinak standardní léčbě. Výsledky u pacientů s diabetem a bez něho se nelišily. Studie DAPA-HF tudíž otevírá cestu ke zlepšení prognózy srdečního selhání široké populaci pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu. Aktuálně probíhá ještě studie DELIVER, která přinese informace o efektech dapagliflozinu u pacientů se srdečním selháním se zachovalou a středně sníženou ejekční frakcí.

Studie EMPERIAL

Výsledky ze studií EMPERIAL (21) (EMPERIAL-Preserved a EMPERIAL-Reduced) neprokázaly superioritu v primárním cíli (tím byla zlepšená tolerance fyzické zátěže u pacientů se srdečním selháním) při užívání empagliflozinu. Pozitivní zprávou je, že se ve studiích EMPERIAL neobjevily žádné nové bezpečnostní signály.

Studie EMPEROR

S empagliflozinem však proběhly dvě další velké studie EMPEROR (EMPEROR-Reduced a EMPEROR-Preserved) u pacientů se srdečním selháním se sníženou a zachovalou ejekční frakcí.

Ve studii EMPEROR-Reduced (22) bylo randomizováno celkem 3 730 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí $\leq 40\%$ bez ohledu na přítomnost diabetu k léčbě empagliflozinem nebo placebo k jinak standardní léčbě. Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulární mortality úmrtí a hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání, v tomto cíli došlo ke snížení rizika o 25 % (HR 0,75; 95% CI 0,65–0,86; $P < 0,001$). Účinek empagliflozinu na primární cíl byl konzistentní bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost diabetu. Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání byl o 30 % nižší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem. Roční míra poklesu eGFR byla významně nižší při léčbě empagliflozinem vůči placebo (-0,55 vs. -2,28 ml/min/1,73 m²/rok, $p < 0,001$). Při léčbě empagliflozinem byla hlášena jako častější nežádoucí událost nekomplikovaná infekce genitálního traktu.

Studie EMPEROR-Preserved (23) měla podobný protokol, zařazeno do ní bylo 5 988 pacientů se srdečním selháním NYHA II-IV a ejekční frakcí levé komory $> 40\%$. Primárním cílem byla kombinace kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání. Při léčbě empagliflozinem došlo ke snížení rizika primárního cíle (hospitalizace pro srdeční selhání nebo kardiovaskulární mortalita) o 21 %. Tento efekt souvisel především s nižším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání. Efekt empagliflozinu byl konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu. Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání byl o 27 % nižší ve skupině s empagliflozinem než ve skupině s placebem. Ve studii EMPEROR-Preserved bylo zajímavé rozložení sledovaného souboru pacientů podle EF (u 33 % účastníků studie byla EF 40–50 %, u 34 % EF 50–60 % a u 33 % EF $\geq 60\%$). Při analýze podskupin podle EF se byl největší benefit empagliflozinu stran primárního složeného cíle pozorován u pacientů se středně sníženou EF mezi 40–50 %, a to o 29 %, naopak u pacientů s EF $> 60\%$ se zdá být pozitivní efekt poněkud oslaben. Dále byl pozorován trend ke snížení KV mortality (o 9 %), celková mortalita však ovlivněna nebyla. U empagliflozinu byly v souladu s jeho dosud známým bezpečnostním profilem častěji hlášeny nekomplikované infekce genitálií a močových cest a hypotenze.

Studie EMPEROR-Preserved je dosud jedinou studií s gliflozinem, které prokázala jeho efektivitu u pacientů se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí levé komory.

Studie EMPULSE

Na rozdíl od předchozích studií s empagliflozinem, které se věnovaly pacientům s chronickým srdečním selháním, byla ve studii EMPULSE studována populace pacientů s akutním srdečním selháním (ať už zhoršením stávajícího, nebo nově vzniklým) za hospitalizace. U více než 500 pacientů randomizovaných po stabilizaci pacientů nejčastěji 3 dny po přijetí byl klinický přínos empagliflozinu během 90 dnů po zahájení léčby vyšší ve srovnání s placebem (poměr stratifikovaného prospěchu 1,36; 95% CI 1,09–1,68; $P = 0,0054$), a to bez ohledu na ejekční frakci nebo přítomnost či nepřítomnost diabetu a při dobré toleranci léčby (24).

Glifloziny a chronické onemocnění ledvin

Ačkoliv se sledované renální cíle ve studiích s různými glifloziny lišily, a studie lze proto jen obtížně přímo srovnávat, podobně jako pro

srdeční selhání zde platí, že všechny tři glifloziny vykazují u pacientů s diabetem v CVOT významnou nefroprotektivitu se snížením relativního rizika sledovaných renálních ukazatelů o 39–47 %. Nová data týkající se pacientů s chronickým onemocněním ledvin, ať už s diabetem nebo bez něho, ukazují na významný přínos gliflozinů v oblasti prevence srdečního selhání a snížení mortality, naznačující průlomové změny v doporučeních a v klinické praxi. Byly již publikovány výsledky studií CREDENCE a DAPA-CKD, aktuálně probíhá ještě velká studie s empagliflozinem – EMPA-Kidney (25). Mechanismus nefroprotektce není zcela jasný, jako nejčastěji zmiňovaná hypotéza je obnovení tubuloglomerulární zpětné vazby díky vyšší natriuréze a následná strikce vas afferens, která vede ke snížení intraglomerulárního filtračního tlaku.

Studie CREDENCE

Do studie CREDENCE s canagliflozinem (26) bylo zařazeno 4 401 pacientů s diabetem 2. typu s již potvrzeným chronickým onemocněním ledvin, jejichž glomerulární filtrace se pohybovala v rozmezí 30 až 90 ml/min/1,73 m² a zároveň u nich byla přítomna albuminurie v rozmezí 300 až 5 000 mg/g. Ve skupině pacientů léčených canagliflozinem se prokázalo snížení rizika kombinovaného renálního ukazatele o 30 % (HR = 0,70; 95% CI 0,59–0,82; $p = 0,00001$). Z nefrologického hlediska se přítom v této studii jednalo o velmi rizikové pacienty s průměrnou hodnotou eGFR 56 ml/min/1,73 m². 3bodový parametr MACE byl snížen o 20 % a riziko hospitalizace pro srdeční selhání o 39 %. Nebyl pozorován žádný signál zvýšeného rizika amputací dolních končetin ani fraktur.

Studie DAPA-CKD

Ve studii DAPA-CKD s dapagliflozinem (27) bylo sledováno 4 304 účastníků s chronickým onemocněním ledvin s diabetem nebo bez diabetu. Primárním cílem byl ukazatel složený z trvalého poklesu eGFR o $\geq 50\%$, konečného stadia onemocnění ledvin nebo smrti z renální nebo kardiovaskulární příčiny – při léčbě dapagliflozinem došlo k jeho snížení o 39 %. Sekundárními cílovými body byl kompozitní renální cíl (primární cíl) bez kardiovaskulární mortality, zde byl pozorován pokles rizika o 44 %, dále cíl složený z hospitalizace pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortality – v tomto případě bylo riziko snížené o 39 %, a pozorován byl i pokles celkové mortality o 31 %. Nebyl pozorován žádný nový bezpečnostní signál a výsledky byly konzistentní bez ohledu na již známou přítomnost srdečního selhání (28). Dapagliflozin byl také již schválen k léčbě pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Promítnutí studií s glifloziny do klinických doporučení

Protože je pro běžného klinika obtížné orientovat se ve velkém množství výsledků nových studií a individualizovat na jejich základě léčbu konkrétních pacientů, stoupl význam klinických doporučení, která mohou poskytnout zjednodušený návod k používání nových antidiabetik v praxi. Záhy po zveřejnění výsledků studie EMPA-REG Outcome v roce 2015 proběhla aktualizace některých národních klinických doporučených postupů a následně došlo v roce 2018 k vydání nových globálních doporučení, které tvoří společný konsensus Americké diabetické asociace ADA a Evropské asociace pro studium

diabetu EASD (29), Tento konsenzus je národními společnostmi buď beze změn přebírán, nebo jsou z něho častěji jednotlivá národní doporučení odvozována, což je i případ České republiky (aktuální doporučení pro léčbu diabetu 2. typu 2020 a diabetické onemocnění ledvin 2021 jsou dostupná na <http://www.diab.cz/standardy>). Tento dokument byl naposledy aktualizován v prosinci roku 2019 (30). Doporučení léčit vysoce rizikové pacienty s diabetem 2. typu pomocí GLP-1 RA nebo gliflozinů, protože snižují riziko kardiovaskulárních příhod nebo kardiovaskulární mortalitu zároveň s pozitivním ovlivněním srdečního selhání a renálního selhání (přičemž ovlivnění srdečního a renálního selhání je doménou SGLT-2i), se nemění. Hlavní změnou v těchto guidelines je doporučení, že úvaha o takové indikaci by měla proběhnout vždy bez ohledu na hodnotu glykovaného hemoglobinu, protože neglykemické pozitivní efekty obou tříd moderních antidiabetik nejsou závislé na míře hyperglykemie a hodnotě HbA1c. Další významnou změnou je posun indikací kardioprotektivní medikace do méně rizikových skupin pacientů s diabetem 2. typu – do oblasti primární prevence u pacientů s větším množstvím rizikových faktorů. Rozhodnutí o počáteční kombinované terapii u nově diagnostikovaného diabetu 2. typu by mělo být konsenzuální napříč různými specialisty.

Samotná ADA vydala svá každoročně aktualizovaná doporučení se zohledněním výsledků nejnovějších studií s glifloziny počátkem roku 2022 (31).

Nově se glifloziny u pacientů s diabetem 2. typu doporučují následovně:

- Klinický přínos je nejvyšší pro pacienty s aterosklerotickými komplikacemi nebo bez nich, ale zejména se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (EF < 45 %) nebo chronickým onemocněním ledvin (eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² nebo UACR > 30 mg/g, a zejména při UACR > 300 mg/g).
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu se srdečním selháním, zejména u pacientů s redukovanou ejekční frakcí, ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Glifloziny se doporučují u pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání, kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.
- Pacienti s ulceracemi na dolních končetinách nebo s vysokým rizikem amputace by měli být léčeni glifloziny po pečlivém sdíleném rozhodnutí po diskuzi o rizicích a přínosech této léčby zároveň s komplexní edukací v oblasti péče o nohy a prevenci amputace.

Významný dopad na rozhodovací proces v klinické praxi mají i klinická doporučení jiných odborností, například kardiologie. Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2019 (31) jsou do jisté míry průlomová, neboť za použití principu medicíny založené na důkazech narušují u pacientů s diabetem 2. typu ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku konzervativní sekvenci antidiabetické léčby počínající metforminem a staví do první linie moderní antidiabetika s prokázaným kardiovaskulárním benefitem. V tomto ohledu se ovšem pohled diabetologů a kardiologů liší – hlavním argumentem je zejména fakt, že všechny studie nových antidiabetik u pacientů s DM 2. typu probíhaly na pozadí léčby metforminem a nelze extrapolovat, že by stejného výsledku bylo dosaženo i bez něho. Vždy však musíme brát v úvahu fakt, že klinická doporučení jsou nástrojem, který má usnadňovat rozhodovací proces, ale že zároveň musí být používána v souladu se zásadami správné klinické praxe, preferencí pacienta a v konsenzu specialistů. U vysoce rizikových pacientů je jistě možné uvažovat o indikaci časné kombinace metforminu a dalšího antidiabetika s prokázanou kardio- nebo nefroprotektivitou.

Významným recentním vývojem prošla doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání (Tab. 3). Od roku 2021 jsou dapagliflozin a empagliflozin doporučovány při léčbě pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí (ať už s diabetem nebo bez diabetu) k prevenci hospitalizací pro srdeční selhání a ke snížení mortality s důkazy klasifikovanými jako IA, tedy s nejsilnější třídou a úrovní důkazů (32).

Závěr

Ačkoliv se v klinické praxi SGLT-2i uplatnily zpočátku jako antidiabetika, je zřejmé, že neglykemické efekty gliflozinů předurčují jejich využití i u dalších skupin pacientů bez ohledu na přítomnost diabetu. Příznivé ovlivnění rizika srdečního selhání glifloziny je dnes již jasně prokázaným společným efektem pro celou tuto třídu léků. Dapagliflozin nebo empagliflozin jsou aktuálně jedněmi ze základních léků pro léčbu srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, zabraňují zhoršení srdečního selhání a snižují mortalitu. Pozitivní zprávou je, že v České republice je nyní již v této indikaci dapagliflozin hrazen při preskripci kardiologem, angiologem a internistou (při EF ≤ 40 % a eGFR > 30 ml/min/1,73 m² a symptomatologii NYHA II-III a zároveň při léčbě ACEI nebo sartanem nebo inhibitorem receptoru angiotenzinu a neprylisinu a zároveň beta-blokátorem a MRA) a úhrada empagliflozinu se očekává v nejbližších měsících. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin se ukazuje, že glifloziny hrají významnou úlohu při zpomalení selhání ledvin a že zásadně přispívají k prevenci srdečního selhání, a dokonce

Tab. 3. Farmakologická léčba srdečního selhání (NYHA II-IV) se sníženou ejekční frakcí (LVEF ≤ 40%) podle doporučení ESC z roku 2021 (31)

| Doporučení | Třída doporučení | Úroveň evidence |
|--|------------------|-----------------|
| ACEi je doporučen u nemocných s HFrEF ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a smrti. | I | A |
| Betablokátor je doporučen u stabilních nemocných s HFrEF ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a smrti. | I | A |
| MRA je doporučen u nemocných s HFrEF ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a smrti. | I | A |
| Depagliflozin nebo empagliflozin jsou doporučeny u nemocných s HFrEF ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a smrti. | I | A |
| Sacubitril/valsartan je doporučen jako náhrada ACEi u nemocných s HFrEF ke snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a smrti. | I | B |

ke snížení mortality, úhrada gliflozinů v indikaci léčby chronického onemocnění ledvin je tedy pouze otázkou času. Revoluční přínos SGLT-2i je proto silně vnímán nejen diabetology, ale i kardiology, nefrology a internisty. U pacientů s diabetem 2. typu s klíčovými komorbiditami (srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, vysoké a velmi vysoké

kardiovaskulární riziko) musí být indikace gliflozinů s prokázanými neglykemickými benefity zvažována vždy bez ohledu na kompenzaci diabetu, respektive hodnotu glykovaného hemoglobinu, a glifloziny by v takovém případě měly být preferovány nad antidiabetiky s pouze glykemickým působením.

LITERATURA

- Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*. 1998;15(7):539-553.
- World Health O. Global Report on Diabetes. *Global Report on Diabetes*, 2016.
- Nwaneri CH Cooper, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: Magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2013;13(4):192-207.
- Cubbon RM et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013;10(4):330-336.
- MacDonald MR et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure - An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *European Heart Journal*. 2008;29(11):1377-1385.
- Matsushita K et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.
- Reidy K et al. Molecular mechanisms of Diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2333-2340.
- Iborra-Egea O et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(7):831-840.
- Zinman B et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-2128.
- Neal B et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644-657.
- Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-357.
- Cannon CP et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1425-1435.
- Perkovic V et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2018;6(9):691-704.
- Neal B et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study—Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(3):387-393.
- Neal B et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: A prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;19(7):926-935.
- Kosiborod M et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-259.
- Kosiborod M et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(23):2628-2639.
- Udell JA et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: Results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation*. 2018;137(14):1450-1459.
- Patorno E et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care: A First Analysis from the EMPRISE Study. *Circulation*. 2019;139(25):2822-2830.
- McMurray JVV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
- Abraham WT et al. Rationale and design of the EMPERIAL-Preserved and EMPERIAL-Reduced trials of empagliflozin in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):932-942.
- Packer M et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-1424.
- Anker SD et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-1461.
- Voors AA et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nature Medicine*. 2022.
- Herrington WG et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clinical Kidney Journal*. 2018;11(6):749-761.
- Jardine MJ et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CRENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *American journal of nephrology*. 2017;46(6):462-472.
- Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-1446.
- McMurray John JV et al. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(11):807-820.
- Davies MJ et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61(12):2461-2498.
- Buse JB et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-228.
- ADA, Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021. 45(Supplement_1)
- Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019;41(2):255-323.
- Authors/Task Force M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131.

Co internistům přináší nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání 2021?

Jindřich Špinar, Lenka Špinarová, Jiří Vítovec

I. interní kardioangiologická klinika FN USA a LF MU, Brno

Chronické srdeční selhání se v evropských zemích vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Zlepšená léčba akutních stavů umožňuje zabránit tomu, aby více nemocných dospělo do stavu chronického srdečního selhání. Onemocnění má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné. V roce 2021 byla publikována nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání, která zdůrazňují, že nemocní by měli mít všechny léky třídy doporučení I (ACE-I/ARNI, betablokátory, MRA a SGLT2 inhibitory) v doporučených dávkách. Tyto léky budou nasazovány postupně s titrací dávek.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, diagnostika, léčba.

What do the new ESC Guidelines for the treatment of heart failure bring to internists?

Chronic heart failure is in european countries in 0,4–2,0% population with an increase with age. The improved care of acute cases enables to decrease the number of patients with chronic heart failure. The disease has a bad prognosis, the diagnosis therapy are demanding. European guidelines for diagnosis and treatment heart failure stress, that patients should have all 4 drugs with class 1 recommendation (ACE-I/ARNI, betablockers, MRA and SGLT2) in recommended doses. These drugs will be given step by step with dose titration.

Key words: chronic heart failure, diagnosis, treatment.

V roce 2021 byla publikována nová Evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání (1). Přinášíme stručný přehled nejdůležitějších informací z těchto guidelines pro chronické srdeční selhání. Guidelines mají 128 stran a 1001 citací. Jsou rozděleny do 22 kapitol, mají 37 tabulek a 21 obrázků. Novinky jsou shrnuty v tabulce 1.

Nemocné se srdečním selháním dělíme na nemocné:

- se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), EF < 40 %,
- mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF), EF 40–49 %,
- se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), EF ≥ 50 %.

Výskyt srdečního selhání se v Evropě odhaduje asi na 1 % u nemocných pod 55 let a asi 10 % u nemocných nad 70 let. V Evropě je nejčastější příčinou srdečního selhání ischemická choroba srdeční a hypertenze.

Implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD) je doporučen u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí, u nemocných s EF více než 35 % je efekt nejasný.

Srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF)

Diagnóza srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) vyžaduje symptomy a/nebo známky srdečního selhání a sníženou ejekční frakci (EF < 40 %). Ejekční frakce je obvykle měřena echokardiograficky. Diagnostický algoritmus podle ejekční frakce ukazuje obrázek 1.

Farmakologická léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

Jsou 3 hlavní cíle léčby HFrEF:

- snížení mortality,
- prevence hospitalizací,
- zlepšení klinického stavu.

Obrázek 2 ukazuje algoritmus léčby.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, jindrich.spinar@fnusa.com
Interní kardio-angiologická klinika, FN USA, Pekařská 53, 656 91 Brno

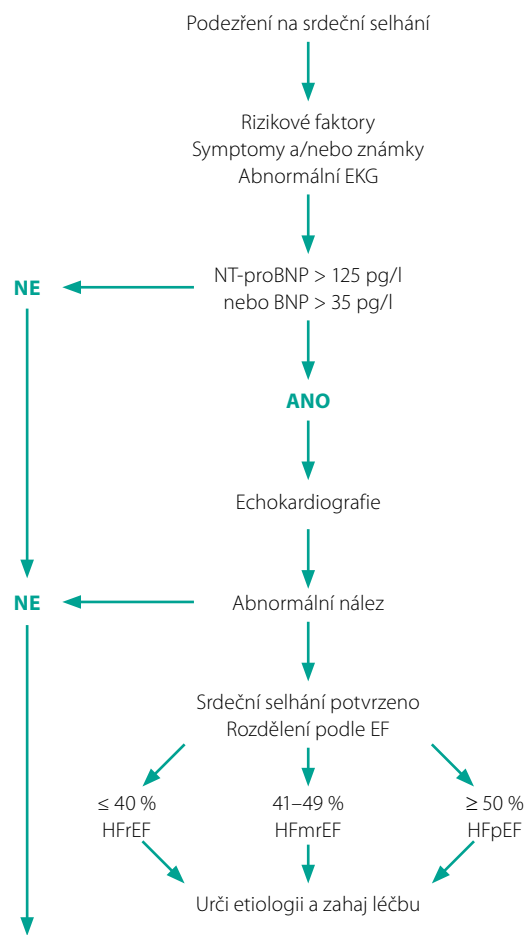
Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(2):104-110

Článek přijat redakcí: 24. 1. 2022

Článek přijat po recenzích: 17. 2. 2022

Tab. 1. Novinky v ESC guidelines 2021

| Doporučení | Úroveň doporučení |
|---|-------------------|
| Doporučení pro diagnostiku | |
| Pravostranná katetrizace má být zvážena u nemocných se srdečním selháním z důvodů konstruktivní perikarditidy, restriktivní kardiomyopatie a vysokého srdečního výdeje. | Ila |
| Pravostranná katetrizace má být zvážena u nemocných se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí k potvrzení diagnózy. | Ilb |
| Doporučení pro léčbu chronického srdečního selhání | |
| Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFrEF) | |
| Dapagliflozin a empagliflozin jsou doporučeny u nemocných s HFrEF ke snížení hospitalizací a mortality. | I |
| Vericiguat může být zvážena u nemocných NYHA II–IV, kteří se zhoršují přes zavedenou medikaci. | Ilb |
| Srdeční selhání s ejekční frakcí s mírně sníženou ejekční frakcí (mid range) (HFmrEF) | |
| ACE inhibitory mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality. | Ilb |
| ARI antagonisté mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality. | Ilb |
| Betablokátory mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality. | Ilb |
| MRA mají být zváženy ke snížení hospitalizací a mortality. | Ilb |
| Sacubitril valsartan má být zvážena ke snížení hospitalizací a mortality. | Ilb |
| Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF) | |
| Je doporučen screening komorbidit a etiologie. | Ilb |
| Prevence a monitorace | |
| Samostatná léčba má být doporučena ke snížení hospitalizací a mortality. | I |
| Vakcinace chřipky a pneumokokové infekce má být zvážena. | Ila |
| Srdeční rehabilitace má být zvážena u závažnějších onemocnění či četných komorbidit. | Ila |
| Domácí telemonitorace má být doporučena. | Ilb |
| Doporučení pro pokročilé srdeční selhání | |
| Nemocní, u kterých se zvažuje mechanická podpora, musí mít dobrou compliance. | I |
| Srdeční transplantace je zvážena u nemocných refrakterních na doporučenou medikaci a bez kontraindikací. | I |
| Inotropika a vasopresory mají být zváženy u nemocných s nízkým srdečním výdejem a hypoperfuzí tkání jako most k transplantaci. | Ilb |
| Doporučení pro nemocné po hospitalizaci | |
| Je doporučeno nemocné pečlivě monitorovat. | I |
| Perorální medikace má být zkontrolována před propuštěním. | I |
| První kontrola po propuštění má být za 1–2 týdny s cílem titrace medikace. | I |
| Doporučení pro nemocné s fibrilací síní | |
| Dlouhodobá antikoagulace je doporučena nemocným s CHA2DS2-VASc score více než 1 u mužů a více než 2 u žen. | Ila |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a ischemickou chorobou srdeční | |
| Bypass má být zvažován jako první metoda revaskularizace, zvláště u nemocných s diabetem a vícečetným vaskulárním postižením. | Ila |
| Bypass není doporučen u nemocných s mechanickou podporou. | Ila |
| Koronární revaskularizace má být zvážena individuálně. | Ilb |
| Angioplastika je alternativa k bypassu. | Ilb |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a chlopenní vadou | |
| Intervence na aortě je doporučena u nemocných s aortální stenózou a vysokým gradientem. | I |
| TAVI nebo operace má být indikována na indikační komisi. | I |
| Reparace mitrální chlopně má být zvážena u vybraných nemocných s mitrální regurgitací. | Ila |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a diabetes mellitus | |
| SGLT2 inhibitory (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) jsou doporučeny. | I |
| DPP4 inhibitor saxagliptin není doporučen. | III |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a nedostatkem železa | |
| Je doporučen pravidelný screening anémie. | I |
| Intravenózní suplementace železa je doporučena u nemocných s ejekční frakcí < 50 % a serum feritinem < 100 ng/ml. | Ila |
| Léčba anémie erythropoetinovou stimulací není doporučena. | III |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a rakovinou | |
| Pacienti s rakovinou mají větší riziko kardiotoxicity. | I |
| Léčba ACE inhibitory betablokátory (především carvedilem) je doporučena. | Ila |
| Kardiovaskulární riziko má být posouzeno u všech nemocných s rakovinou. | Ila |
| Doporučení pro nemocné se srdečním selháním a amyloidózou | |
| Tafamidis je doporučen u nemocných NYHA I a II. | I |

Obr. 1. Diagnostický algoritmus pro srdeční selhání

Srdeční selhání nepravděpodobné

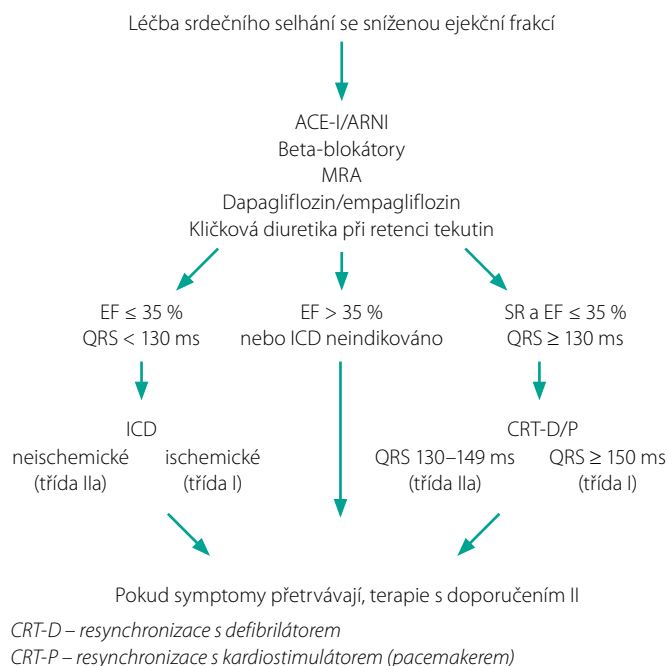
Základní principy farmakoterapie u nemocných se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

Základem léčby je modulace systému renin-angiotenzin-aldosteron pomocí ACE-I nebo ARNI, dále betablokátorů a mineralkortikoidní blokátorů. Tyto léky zlepšují prognózu a snižují symptomy. Měla by být snaha titrovat je do maximálních dávek, resp. dávek ověřených klinickými studiemi. Pacienti netolerující ACE-I jsou indikováni na blokátoru receptoru 1 pro angiotenzin II (AIIA) – sartany. Do léčby by dále měly být přidány blokátorů SGLT2 dapagliflozin nebo empagliflozin.

Léky doporučené všem pacientům se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí ukazuje tabulka 2. Nově se zde objevují SGLT2 inhibitory dapagliflozin a empagliflozin. Diuretika jsou doporučena nemocným s objemovým přetížením. Dávky doporučených léků ověřené klinickými studiemi ukazuje tabulka 3.

Tab. 2. Léky doporučené všem pacientům se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí

| Doporučení | | |
|---|---|---|
| ACE-I na snížení mortality a hospitalizací | I | A |
| Betablokátorů na snížení mortality a hospitalizací | I | A |
| MRA na snížení mortality a hospitalizací | I | A |
| Dapagliflozin a empagliflozin na snížení mortality a hospitalizací | I | A |
| Sacubitril valsartan jako náhrada za ACE-I na snížení mortality a hospitalizací | I | B |

Obr. 2. Algoritmus léčby srdečního selhání

ACE inhibitory

ACE inhibitory jsou prvním lékem volby na snížení mortality i morbidity u nemocných s HFrEF. Klinické studie ukázaly, že zlepšují i symptomy.

Betablokátorů

Betablokátorů snižují morbiditu i mortalitu u nemocných s HFrEF a zlepšují symptomy. Měly by být nasazovány u klinicky stabilních nemocných.

Antagonisté mineralkortikoidních receptorů

MRA (spironolakton, eplerenon) po přidání k ACE-I a betablokátorů snižují morbiditu a mortalitu u nemocných s HFrEF.

Inhibitory angiotenzinového receptoru – neprilysinu (ARNI)

Ve studii PARADIGM-HF ARNI snižovaly morbiditu a mortalitu více než enalapril u nemocných s HFrEF. Použití ARNI by mohlo vést i ke snížení nutnosti podávání kličkových diuretik. Jako nejčastější nežádoucí účinek je udávána hypotenze. Je doporučeno pomocí ARNI nahradit ACE-I nebo ARB u nemocných, kteří zůstávají symptomatictí na léčbě.

Inhibitory sodium-glucose co-transporteru 2

Dapagliflozin ve studii DAPA HF zlepšil prognózu nemocných s HFrEF a NYHA II-IV, pokud byl přidán k zavedené medikaci. Podobný

novinka

ROZETIN[®]

rosuvastatin/ezetimib

SRDEČNÍ ZÁLEŽITOST

Primární hypercholesterolemie/
homozygotní familiární
hypercholesterolemie (HoFH)¹

Fixní kombinace pro
pacienty, kteří jsou adekvátně
kontrolováni volnou kombinací
rosuvastatinu a ezetimibu¹

Fixní kombinace rosuvastatinu a ezetimibu¹

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Rozetin 10 mg/10 mg, Rozetin 20 mg/10 mg, Rozetin 40 mg/10 mg potahované tablety.

Léčivá látka: rosuvastatin 10 mg, 20 mg nebo 40 mg a ezetimib 10 mg. **Indikace:** Primární hypercholesterolemie (heterozygotní familiární a nefamiliární)/homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH). **Dávkování:** Přípravek Rozetin není vhodný pro počáteční léčbu. Pacienti mají užívat silu odpovídající jejich předchozí léčbě. Doporučená dávka je jedna tableta denně, vždy ve stejnou dobu, s jídlem nebo bez jídla. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Bezpečnost a účinnost kombinace ezetimib + rosuvastatin u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučená úvodní dávka 5 mg rosuvastatinu. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Po dobu těhotenství a kojení a u žen ve fertilním věku bez přiměřených kontracepčních opatření. Aktivní onemocnění jater nebo přetrvávající nevyšetřené zvýšení koncentrace sérových transamináz a při zvýšení transamináz nad 3násobek horní hranice normálu (ULN). U těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). U myopatie. Při současném užívání kombinace sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Při současném užívání cyklosporinu. Dávka 40 mg/10 mg je kontraindikována u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Mezi tyto faktory patří: středně těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min), hypotyreóza, osobní nebo rodinná anamnéza dědičných muskulárních poruch, předchozí anamnéza muskulární toxicity po podání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, nebo fibrátů, nadměrné požívání alkoholu, stavy, při kterých může dojít ke zvýšení plazmatických hladin rosuvastatinu, asijský původ, současné užívání fibrátů. **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených rosuvastatinem ve všech dávkách, zvláště pak v dávkách >20 mg, byly hlášeny účinky na kosterní svalstvo, např. myalgie, myopatie a vzácně rhabdomyolýza. Pokud jsou hladiny kreatininkázy (CK) před zahájením léčby výrazně zvýšené (> 5x ULN), je třeba kontrolu opakovat v průběhu 5–7 dní. Jestliže opakovaná kontrola před zahájením léčby potvrdí CK > 5x ULN, léčba se nemá zahajovat. S opatrností u pacientů s predispozičními faktory k myopatii/rhabdomyolýze. Pacienty je třeba požádat, aby okamžitě hlásili nevyšetřitelné bolesti svalů, svalovou slabost nebo křeče, zvláště pokud jsou spojeny s malátností nebo horečkou. U těchto pacientů je třeba stanovit hladinu CK. Jestliže dojde k výraznému vzestupu hladiny CK (> 5x ULN) nebo jsou svalové příznaky závažné a působí problémy během dne (i když jsou hodnoty CK ≤ 5x ULN), je třeba léčbu přerušit. Před začátkem a tři měsíce po zahájení léčby se doporučuje provést jaterní testy. Léčba rosuvastatinem se má přerušit nebo dávkování snížit, pokud je hladina sérových transamináz vyšší než 3násobek horního limitu normálních hodnot. Byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Přípravek Rozetin obsahuje monohydrát laktosy a sodík. **Interakce:** Kontraindikované kombinace: cyklosporin, gemfibrozil. **Nedoporučované kombinace:** fibráty a další přípravky snižující hladinu lipidů, inhibitory proteáz, inhibitory transportních proteinů, kyselina fusidová. **Ostatní interakce:** rosuvastatin není ani inhibitorem, ani induktorem isoenzymů cytochromu P450, ezetimib neindukuje enzymy cytochromu P450, současné podávání anticid snížilo rychlost absorpce ezetimibu, ale na biologickou dostupnost ezetimibu nemělo žádný vliv; kolestyramin; erytromycin. Pokud je Rozetin přidán k warfarinu, jiným kumarinovým antikoagulantům nebo fluidionu, musí být patřičně sledován INR. Přerušení léčby přípravkem nebo snížení dávky může vést ke snížení INR. Současné podávání rosuvastatinu a perorálních kontraceptiv vedlo ke zvětšení AUC etinylestradiolu o 26 % a norgestrelu o 34 %. Toto zvýšení hladin v plazmě je třeba brát v úvahu při určení dávek perorálního kontraceptiva. Interakce vyžadující úpravu dávkování rosuvastatinu najdete podrobně v úplném znění SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Kontraindikován v průběhu těhotenství a kojení. Ženy ve fertilním věku mají během léčby používat vhodné antikoncepční metody. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Hodnotící studie nebyly provedeny. Je však třeba brát v úvahu, že byla hlášena závrať. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné. Nejčastějšími nežádoucími účinky, souvisejícími s léčbou kombinací ezetimib + rosuvastatin: zvýšené jaterní transaminázy, gastrointestinální obtíže a bolest svalů. Časté: diabetes mellitus, bolest hlavy, závrať, zácpa, nauzea, bolest břicha, průjem, flatulence, astenie, únava. Podrobné informace o nežádoucích účincích v úplném znění SPC. **Uchovávání:** V původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Velikost balení:** 30 nebo 100 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum revize textu:** 3. 11. 2021. Výdej je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, které obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference: 1. SPC přípravku Rozetin[®], datum revize textu 3. 11. 2021.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení, U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Tab. 3. Dávky doporučených léků

| | Úvodní dávka | Cílová dávka |
|--|---------------|--------------|
| ACE inhibitory | | |
| Captopril | 6,25 mg 3x | 50 mg 3x |
| Enalapril | 2,5 mg 2x | 10–20 mg 2x |
| Lisinopril | 2,5–5,0 mg 1x | 20–35 mg 1x |
| Ramipril | 2,5 mg 2x | 5 mg 2x |
| Trandolapril | 0,5 mg 1x | 4 mg 1x |
| ARNI | | |
| Sacubitril/valsartan | 49/51 mg 2x | 97/103 mg 2x |
| Betablokátory | | |
| Bisoprolol | 1,25 mg 1x | 10 mg 1x |
| Carvedilol | 3,125 mg 2x | 25 mg 2x |
| Metoprolol succinate | 12,5–25 mg 1x | 200 mg 1x |
| Nebivolol | 1,25 mg 1x | 10 mg 1x |
| MRA | | |
| Eplerenon | 25 mg 1x | 50 mg 1x |
| Spirolakton | 25 mg 1x | 50 mg 1x |
| SGLT2 inhibitory | | |
| Dapagliflozin | 10 mg 1x | 10 mg 1x |
| Empagliflozin | 10 mg 1x | 10 mg 1x |
| Další preparáty | | |
| Candesartan | 4 mg 1x | 32 mg 1x |
| Losartan | 50 mg 1x | 150 mg 1x |
| Valsartan | 40 mg 2x | 160 mg 2x |
| Ivabradin | 5 mg 2x | 7,5 mg 2x |
| Vericiguat | 2,5 mg 1x | 10 mg 1x |
| Digoxin | 6,25 µg 1x | 250 µg 1x |
| Hydralazin/Isosorbid dinitrát (poznámka: Hydralazin není v ČR dostupný) | 37,5/20 mg 3x | 75/40 mg 3x |

efekt měl i empagliflozin ve studii EMPEROR-Reduced. Proto je doporučeno přidat SGLT2 inhibitory k léčbě ACE-I/ARNI, betablokátory a MRA. SGLT2 inhibitory mohou zvyšovat riziko genitálních infekcí.

Další léky doporučené u nemocných se srdečním selháním NYHA II–IV a se sníženou ejekční frakcí

Kličková diuretika jsou doporučena nemocným s HFREF a známkami nebo symptomy kongesce. *Doporučení IC.*

Sartany – blokátory angiotenzinu II jsou doporučeny nemocným netolerujícím ACE-I či ARNI. *Doporučení IB.*

Blokátory If kanálu. Ivabradin je doporučen symptomatickým nemocným s EF < 35 %, sinusovým rytmem a tepovou frekvencí nad 70/minutu. *Doporučení IIaB.*

Solubilní stimulant guanylát cyklázového receptoru – vericiguat je doporučen nemocným NYHA II–IV, kteří se horší i přes léčbu ACE-I či ARNI, betablokátorem či MRA. *Doporučení IIbB.*

Hydralazin (není v ČR) a isosorbid dinitrát jsou doporučeny u nemocných s EF < 35 % a/nebo < 45 %, NYHA III–IV a dilatací levé komory. *Doporučení IIaB.*

Hydralazin a isosorbid dinitrát mohou být zvažovány u nemocných se symptomatickým HFREF a netolerujícím ACE-I, ARNI či ARB. *Doporučení IIbB.*

Digoxin je doporučen symptomatickým nemocným s HFREF a se sinusovým rytmem. *Doporučení IIbB.*

Aktivátor srdečního myozinu omecantiv mecarbil byl účinný ve studii GALACTIC-HF, ale bez ovlivnění mortality a v současné době ještě není schválen k léčbě srdečního selhání.

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction – HFmrEF)

Diagnóza HFmrEF je stanovena na základě symptomů a známek, ejekční frakce 41–49 %, zvýšených natriuretických peptidů (BNP > 35 pg/l nebo NT-proBNP > 125 pg/ml) a jiných strukturálních změn. Klinická charakteristika nemocných s HFmrEF je podobná HFREF, častěji se jedná o mladé muže s ischemickou chorobou srdeční.

Léčba HFmrEF

Diuretika jsou doporučena na snížení symptomů a známek. *Doporučení IC.*

ACE-I jsou doporučeny na snížení hospitalizací a mortality. *Doporučení IIbC.*

ARB jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací u nemocných netolerujících ACE-I. *Doporučení IIbC.*

Betablokátory jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

MRA jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

ARNI jsou doporučeny na snížení mortality a hospitalizací. *Doporučení IIbC.*

Další léky

Ve studii DIG digoxin naznačil trend na snížení hospitalizací u nemocných s HFmrEF. Není dostatek dat o ivabradinu.

Přístrojová léčba.

Není dostatek dat podporujících účinnost ICD či ICD CRT u nemocných s HFmrEF.

Srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF)

Pojem srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí byl poprvé použit ve studii CHARM, kde definoval tyto nemocné jako pacienty s ejekční frakcí > 40 %. Teprve později byla vytvořena definice HFmrEF a stále se vede debata, zda tato klasifikace je stejná pro muže a ženy.

Klinická charakteristika nemocných se zachovalou ejekční frakcí

Pacienti s HFpEF jsou starší, častěji ženy, mají často fibrilaci síní, renální insuficienci a nekardiovaskulární komorbidity.

Diagnóza srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Bylo navrženo několik klasifikací srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. Většinou se jedná o echokardiografické parametry a kromě ejekční frakce je komentována velikost levé síně nad 32 mL/m², nebo vlna E < 90 cm/s, či poměr E/e > 9. Tato doporučení navrhuji, že diagnóza by měla zahrnout následující:

- symptomy a známky srdečního selhání,
- ejekční frakce ≥ 50 %,
- objektivní evidence strukturálních změn.

Léčba srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Guidelines uvádějí, že nemáme data pro žádnou léčbu, která by snižovala mortalitu a morbiditu (poznámka: guidelines byla publikována před oznámením výsledků studie EMPEROR-Preserved). Snížení morbidity a mortality nepotvrdily studie PEP-CHF (perindopril), CHARM-preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolacton), DIG preserved (digoxin ani PARAGON-HF (sacubitril/valsartan). I přes nedostatek těchto dat je třeba zmínit, že nemocní s HFpEF mají často hypertenzi a/nebo ischemickou chorobu srdeční a jsou léčeni ACE-I nebo sartany. Nicméně studie PARAGON HF ukázala snížení hospitalizací u nemocných s EF < 57 %. Ve studii TOPCAT u populace zařazené v Americe měl spironolacton významnou redukci hospitalizací a úmrtí. V současné době probíhají studie s SGLT2 inhibitory (Studie EMPEROR-Preserved prokázala snížení mortality po empagliflozinu).

Léčba by se tedy měla řídit symptomy, doporučena jsou diuretika, jak kličková, tak thiazidová. *Doporučení IC.*

Redukce hmotnosti je nutná u obézních pacientů, stejně tak dobrá kontrola krevního tlaku u hypertoniků. *Doporučení IC.*

Dyslipidemie by měla být léčena statiny. *Doporučení IA.*

SGLT2 inhibitory jsou doporučeny u diabetiků s kardiovaskulárním rizikem. *Doporučení IA.*

Je doporučeno nekouřit a konzumovat jen minimální množství alkoholu. *Doporučení IC.*

Tabulka 4 ukazuje definici pokročilého srdečního selhání.

Srdeční transplantace

Indikace k srdeční transplantaci:

- pokročilé srdeční selhání,
- není jiná alternativa léčby, vyjma levostranné podpory jako most k transplantaci.

Kontraindikace srdeční transplantace:

- aktivní infekce,
- těžké periferní či cerebrovaskulární onemocnění,
- farmakologicky neřešitelná plicní hypertenze,
- malignita se špatnou prognózou,
- ireverzibilní poškození jater,
- jiná závažná komorbidita se špatnou prognózou,

Tab. 4. Kritéria pokročilého srdečního selhání

| Všechna kritéria musí být splněna i přes optimální medikaci |
|--|
| Těžké a přetrvávající symptomy (pokročilá NYHA III a NYHA IV). |
| Těžká srdeční dysfunkce definovaná následovně: <ul style="list-style-type: none"> ■ ejekční frakce < 30 %, ■ izolované pravostanné selhání, ■ neoperabilní chlopenní vada, ■ neoperabilní kongenitální malformace, ■ perzistentně vysoké BNP nebo NT-proBNP a těžká levostranná diastolická dysfunkce nebo strukturální abnormalita. |
| Epizody plicní nebo systémové kongesce vyžadující vysoké dávky nebo kombinaci diuretik, nebo epizody vyžadující inotropika či vazoaktivní léky nebo maligní arytmie způsobující neplánovanou hospitalizaci v posledních 12 měsících. |
| Těžké snížení pohybové aktivity s $pV_{O_2} < 12$ ml/kg/min nebo < 50 % odhadované hodnoty. |

- BMI > 35 kg/min,
- alkoholismus či užívání drog,
- psychologická nestabilita,
- špatné sociální zázemí.

Nekardiovaskulární komorbidity

Mezi nejčastější nekardiovaskulární komorbidity patří:

- diabetes mellitus (doporučená léčba SGLT2 inhibitory – indikace IA. Metformin je stále považován za bezpečný lék. GLP1 agonisté snižují riziko kardiovaskulárních příhod. Inzulinová léčba, je-li potřeba. Sulfonylurea není doporučena),
- onemocnění štítné žlázy,
- obezita,
- chatrné zdraví a kachexie,
- deficit železa a anémie,
- renální dysfunkce,
- elektrolytová dysbalance – hypo- či hyperkalemie, hypo- či hypernatremie,
- plicní onemocnění,
- hyperlipidemie,
- dna a jiné artritidy,
- erketilní dysfunkce,
- deprese,
- rakovina,
- infekce.

Hlavní poselství ESC guidelines pro srdeční selhání 2021

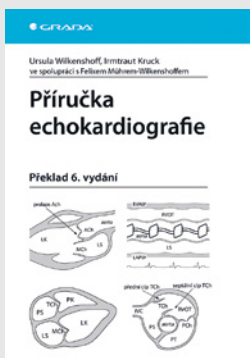
1. Pacienti se srdečním selháním jsou klasifikováni podle ejekční frakce.
2. Měření ejekční frakce a stanovení hladin natriuretických peptidů mají hlavní roli v diagnostice srdečního selhání.
3. ACE-I nebo ARNI, betablokátory, MRA a SGLT2 inhibitory jsou základní léky pro nemocné se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí.
4. ICD je doporučen nemocným se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí ischemické etiologie, ale může být zvažován i u neischemické etiologie.
5. CRT je doporučeno nemocným se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí se sinusovým rytmem a blokem levého raménka Tawarova.
6. Metody léčby pokročilého srdečního selhání, jako například transplantace srdce, mají být zvažovány u vhodných nemocných.
7. ACE-I, ARNI, betablokátory a MRA jsou doporučeny u nemocných s mid range ejekční frakcí.
8. Diagnóza HFpEF vyžaduje potvrzení srdeční strukturální a funkční abnormality, zvýšení natriuretických peptidů a diastolickou dysfunkci. Diastolický zátěžový test je doporučen v případech nejasností.
9. Dodnes žádná léčba nemá data pro zlepšení prognózy HFpEF (poznámka: guidelines vyšla před prezentací studie EMPEROR-Preserved).

10. Je doporučeno, aby všichni nemocní se srdečním selháním byli sledováni multidisciplinárně.
11. Cvičení je doporučeno všem, kdo mají schopnost zlepšit funkční kapacitu a snížit hospitalizace.
12. Refrakterní pacienti na léčbu mají být zváženi na transplantaci srdce.
13. Nejčastější prezentace akutního srdečního selhání je: akutní plicní edém, pravostranné srdeční selhání či kardiogenní šok.
14. Léčba akutního srdečního selhání je založena na diureticích pro kongesci, inotropicích a krátkodobé mechanické podpoře.
15. Pacienti hospitalizovaní pro srdeční selhání mají být pečlivě vyšetřeni pro kongesci a perorální léčba má být optimalizována před propuštěním.
16. Pacienti s fibrilací síní mají být antikoagulováni, má být snaha o kontrolu rytmu, včetně katérové ablace.
17. Operační řešení či TAVI mají být zvažovány u nemocných s aortální stenózou.
18. Pacienti s mitrální insuficiencí mají být zváženi ke katetrizačnímu ošetření, pacienti se sekundární mitrální insuficiencí a s ischemickou chorobou srdeční mají být doporučeni na chirurgické řešení.
19. Pacienti s diabetem mellitem II. typu mají být léčeni SGLT2 inhibitory.
20. Pacienti mají být pravidelně kontrolováni na anémii, deficit železa a doplnění železa je doporučeno u nemocných s ejekční frakcí < 45 %, u hospitalizovaných nemocných < 50 %.

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal. 2021;00:1-128. doi: 101093/eurheartj/ehab 368.

KNÍŽNÍ NOVINKY



Příručka echokardiografie

Překlad 6. vydání

Ursula Wilkenshoff, Irmtraut Kruck

Překlad již 6. vydání publikace HANDBUCH DER ECHOKARDIOGRAFIE z nakladatelství Thieme.

Obsahuje popisy vyšetřovacích technik, kapitoly věnované echokardiografii kontrastní, zátěžové, jícnové, intravaskulární a obrazy jednotlivých onemocnění.

Stručný text, 185 schematických obrázků a 93 přehledných tabulek.

Určeno medikům, kardiologům, internistům, intenzivistům. Knihu doporučili naši přední echokardiografisté.

336 stran, 749 Kč, ISBN: 978-80-271-2592-0, vydáno 2022

www.graded.cz



Klinická propedeutika v urgentnej medicíne

2. prepracované a doplnené vydanie

Viliam Dobiáš, Táňa Bulíková

Vysokoškolská pregraduálna aj postgraduálna učebnica pre ošetrovateľské a lekárske odbory je prvou publikáciou na Slovensku a pravdepodobne aj vo svete, ktorá sa prednostne venuje princípom odberu anamnézy a zásadám fyzikálneho vyšetrenia v prístrojových, personálnych, materiálnych a priestorových podmienkach neodkladnej prednemocničnej starostlivosti.

Je určená lekárom všetkých špecializácií, zdravotníkom pracujúcim v záchrannej zdravotnej službe, operačných strediskách a na urgentných príjmoch, študentom lekárskeho a ošetrovateľského fakúlt, pokročilým laickým záchranárom v zložkách Integrovaného záchranného systému a všetkým, ktorí nemôžu a nechcú byť odkázaní na mnohých konziliárov a kompletné technické vybavenie potrebné na perfektnú diagnostiku v nemocnici.

Tým, ktorí potrebujú postaviť smerodajnú diagnózu v teréne len na základe rozhovoru s pacientom, využitím vlastných rúk a zmyslov a prípadne s minimálnym vybavením vozidla Ambulancia záchrannej zdravotnej služby. V 2. vydání pribudlo 6 nových kapitol, ostatné boli prepracované a doplnené o nové poznatky.

272 stran, 510 Kč, ISBN: 978-80-271-3021-4, vydáno 2022

www.graded.cz

Antikoagulace u onkologických pacientů, nová doporučení na základě randomizovaných klinických studií

Dalibor Musil

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a LF Ostravské univerzity

Žilní tromboembolická nemoc (TEN) je dnes druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s nádorem s prevalencí asi 20 % ve srovnání s 5 % v celé dospělé populaci. Onkologičtí pacienti jsou heterogenní skupinou s velkými rozdíly v riziku TEN, které je určováno zejména typem nádoru, jeho rozsahem, lokalizací a přítomností metastáz. Některé nádory představují průměrný 3 až 5násobný nárůst rizika, u jiných je nebezpečí vzniku TEN ještě několikanásobně vyšší. Ve srovnání s neonkologickými pacienty jsou pacienti s nádorem vystaveni nejenom zvýšenému riziku první tromboembolické příhody, ale rovněž její recidivy, bez ohledu na pokračující antikoagulaci, která je spojena s vyšším rizikem krvácení, zejména u slizničního postižení. Žilní trombóza a její léčba mohou interferovat s probíhající diagnostikou a léčbou. U onkologických pacientů je TEN častým náhodným nálezem při zobrazovacích vyšetřeních. Primární tromboprophylaxe (apixaban, rivaroxaban, LMWH) je v současné době doporučena u vybraných skupin onkologických pacientů, kteří jsou buď hospitalizováni pro akutní interní onemocnění, nebo imobilizováni a mají aktivní malignitu, podstupují ambulantní systémovou chemoterapii pro nádor s vysokým rizikem TEN (Khoranova skóre ≥ 2) nebo operační výkon a současně nemají vysoké riziko krvácení. DOAC by měly být podávány 6 měsíců od zahájení chemoterapie. Pokud je riziko lékových interakcí nebo slizničního krvácení, jsou doporučeny LMWH. V léčbě TEN jsou dnes první volbou DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a LMWH. LMWH jsou preferovány u slizničních tumorů, při vysokém riziku krvácení, u progredující malignity, při současné emetogenní terapii a dyspeptických potížích. U závažné renální insuficience ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$) mohou mít své místo antagonisté vitamínu K. Individualizovaná léčba by měla zohledňovat celkový stav pacienta, jeho prognózu a osobní preference.

Klíčová slova: Trousseauův syndrom, paraneoplastická tromboembolická nemoc, chemoterapie, primární prevence, léčba, nízkomolekulární hepariny, DOAC.

Anticoagulation in cancer patients; new recommendations based on randomized clinical trials

Venous thromboembolic disease (VTD) is currently the second leading cause of death in cancer patients with a prevalence of approximately 20% compared with that of 5% in the entire adult population. Cancer patients are a heterogeneous group with significant differences in the risk of VTD which is, in particular, determined by the type of tumour, its extent, location, and the presence of metastases. Some tumours represent a mean 3- to 5-fold increase in risk, while in others the risk of developing VTD is even several times higher. In comparison with non-cancer patients, those with a tumour are not only at an increased risk of an initial thromboembolic event, but also of its recurrence, regardless of ongoing anticoagulation which is associated with a higher risk of bleeding, particularly in mucosal involvement. Venous thrombosis and its treatment may interfere with the ongoing diagnosis and treatment. In cancer patients, VTD is a frequent incidental finding on imaging studies. Primary thromboprophylaxis (apixaban, rivaroxaban, LMWH) is currently recommended in selected groups of cancer patients who are either hospitalized for acute internal disease or immobilized and have an active malignancy, undergo outpatient systemic chemotherapy for a tumour with a high risk of VTD (a Khorana score of ≥ 2) or surgery and are not at high risk of bleeding.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Dalibor Musil, Ph.D., musil.dalibor@gmail.com
Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a LF Ostravské univerzity
17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(2):111-115
Článek přijat redakcí: 20. 12. 2021
Článek přijat po recenzích: 23. 2. 2022

DOACs should be administered six months after the initiation of chemotherapy. If there is a risk of drug interactions or mucosal bleeding, LMWHs are recommended. At present, DOACs (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) and LMWHs are the first-choice drugs in treating VTD. LMWHs are preferred in mucosal tumours, when there is a high risk of bleeding, in progressive malignancy, concomitant emetogenic therapy, and dyspeptic difficulties. In severe renal insufficiency ($\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$), vitamin K antagonists may be of value. Individualized treatment should take into consideration the patient's general condition, prognosis, and personal preferences.

Key words: Trousseau syndrome, paraneoplastic thromboembolic disease, chemotherapy, primary prevention, treatment, low-molecular-weight heparins, DOAC.

Úvod

Žilní trombóza byla poprvé identifikována jako komplikace nádorového onemocnění Armandem Trousseauem v roce 1865 (1). Je ironií, že u něho samotného se objevila hluboká žilní trombóza levé paže jako paraneoplastický projev karcinomu žaludku. Diagnózu svého vlastního Trousseauova syndromu přežil pouhých šest měsíců, když v roce 1867 zemřel.

Trousseauův syndrom (CAT – cancer-associated thrombosis, paraneoplastická tromboembolická nemoc) je dnes druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s nádorem. Hlavní příčinou je onkologické onemocnění samotné. Průměrné riziko žilní tromboembolické nemoci (TEN) je u pacientů s nádorem ve srovnání se zdravými lidmi stejného věku a pohlaví 4–7krát vyšší s prevalencí asi 20 % ve srovnání s 5 % v celé dospělé populaci (2). Onkologičtí pacienti jsou poměrně heterogenní skupinou s velkými rozdíly v riziku TEN, které je určováno věkem, přidruženými chorobami, typem onkologické léčby (cisplatina, bevacizumab, erythropoetin), zejména pak druhem nádoru, jeho rozsahem, lokalizací a přítomností metastáz (3, 4) (Tab. 1). Z tabulky je patrné, že zatímco některé nádory jsou spojené s průměrným 3 až 5násobným nárůstem rizika, u jiných je nebezpečí vzniku TEN ještě několikanásobně vyšší. Častější výskyt TEN zvyšuje morbiditu, mortalitu a léčebné náklady. Účinná profylaxe a léčba TEN je proto jednou z důležitých cest, jak se vyhnout řadě komplikací a zlepšit kvalitu života.

Riziko TEN v neposlední řadě zvyšuje také ambulantní systémová onkologická léčba. V roce 2013 retrospektivní analýza reálných dat 27 479 pacientů ukázala, že skutečná míra výskytu paraneoplastické TEN je v těchto případech vyšší, než se do té doby předpokládalo. Celková incidence TEN 3,5 měsíce od začátku chemoterapie byla 7,3 % (v rozmezí 4,6–11,6 % podle lokalizace nádoru), po 12 měsících stoupla na 13,5 % (v rozmezí 9,8–21,3 %) s nejvyšším rizikem u pacientů s karcinomem pankreatu, žaludku a plic (5).

Příčinami porušené koagulace u paraneoplastické TEN jsou v první řadě nádor (typ, lokalizace, metastázy) a jeho léčba (chemoterapie, radioterapie,

operace, adjuvantní léčba, hospitalizace, krevní převody). Změny v krevním obraze představují důležité ukazatele rizika zahrnuté v Khoranově skóre (viz dále). Nesmíme také zapomínat na ostatní rizikové faktory spojené s TEN také u neonkologických pacientů (věk, pohlaví, etnikum, nadváha a obezita, komorbidity, imobilizace, rodinná a osobní anamnéza stran TEN, hormonální léčba, inhibitory angiogeneze, vrozená trombofilie) (6).

Přes zlepšující se medicínskou péči koincidence nádorů a TEN v průběhu posledních desetiletí neustále narůstá. Důvodem je delší přežívání onkologických pacientů při účinnější léčbě, která je však často trombogenní, stárnoucí populace a díky novým zobrazovacím technologiím stále se zdokonalující diagnostika TEN, kdy lze zjistit i malé bérkové trombózy nebo subsegmentální plicní embolizace nevelkého rozsahu, které by dříve unikly pozornosti (6).

Nádorové onemocnění zvyšuje nejenom riziko první trombotické příhody, také recidivy jsou zde ve srovnání s neonkologickými pacienty častější, bez ohledu na pokračující antikoagulaci, zejména u vysoce aktivního onemocnění. Nebezpečí krvácení při antikoagulaci je asi 6krát vyšší. Žilní trombóza a její léčba mohou interferovat s probíhající diagnostikou a léčbou základního onemocnění. U onkologických pacientů je při různých zobrazovacích vyšetřeních žilní trombóza častým náhodným nálezem. Takovéto náhodné asymptomatické nálezy jsou spojené se zvýšeným rizikem nádorové rekurence a mortality stejně jako symptomatická TEN (7).

Antikoagulační léčba je u onkologických pacientů indikována v primární prevenci, v léčbě TEN a také v sekundární tromboprofylaxi.

Primární prevence TEN

Riziko vzniku TEN u onkologických pacientů léčených systémovou chemoterapií lze odhadnout na základě Khoranova skóre (Tab. 2). Khorana et al. vypracovali prediktivní model skóre od 0 do 6, kde vyšší skóre ukazuje vyšší riziko TEN. Podle tohoto modelu je incidence TEN během 2,5 měsíce u paci-

Tab. 1. Relativní riziko (RR) žilní tromboembolické nemoci (TEN) v souboru 57 591 pacientů s nádorovým onemocněním

| Nádory s nižším RR vzniku TEN | |
|-------------------------------|-------|
| Mléčná žláza | 2,87 |
| Prostata | 3,25 |
| Tlusté střevo a rektum | 3,93 |
| Kost | 4,97 |
| Nádory s vyšším RR vzniku TEN | |
| Plic | 7,27 |
| Mozek | 10,40 |
| Hematologické malignity | 12,65 |
| Pankreas | 15,56 |

Upraveno podle Horsted et al, 2012

Tab. 2. Odhad rizika paraneoplastické TEN na základě Khoranova skóre

| | Skóre |
|--|-------|
| Lokalizace nádoru: | |
| Velmi vysoké riziko (žaludek, pankreas) | 2 |
| Vysoké riziko (plic, lymfom, urogenitální malignita) | 1 |
| Trombocyty před léčbou $> 350\ 000/\text{mm}^3$ | 1 |
| Hemoglobin před léčbou $< 100 \text{ g/l}$ | 1 |
| Leukocyty před léčbou $> 11\ 000/\text{mm}^3$ | 1 |
| BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ | 1 |

Skóre = 0, nízké riziko TEN

Skóre = 1–2, střední riziko TEN

Skóre ≥ 3 , vysoké riziko TEN

entů s nízkým rizikem TEN (skóre = 0) 0,3 %, u pacientů se středním rizikem (skóre = 1–2) 2,0 % a u pacientů s vysokým rizikem TEN (skóre \geq 3) 6,7 % (8).

Účinnost nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v prevenci TEN u ambulantních onkologických pacientů byla poprvé zjišťována dvěma prospektivními, randomizovanými, placebem kontrolovanými, dvojitě slepými studii PROTECHT a SAVE-ONCO. Smíšená populace onkologických pacientů v nich ještě nebyla tříděna podle Khoranova skóre predikce rizika TEN.

Studie PROTECHT zařadila 1 150 ambulantních pacientů s lokálně pokročilými nebo metastazujícími solidními nádory léčenými chemoterapií do skupiny s nadroparinem ($n = 769$) nebo s placebem ($n = 381$). Během 180 dnů snížil nadroparin ve srovnání s placebem relativní riziko TEN o 50 % (2 % vs. 3,9 %, RR 0,50; $p = 0,02$), absolutní riziko TEN o 1,9 % bez signifikantního nárůstu velkého krvácení (9).

Ve studii SAVE-ONCO bylo 3 212 pacientů na ambulantní chemoterapii pro pokročilé solidní tumory nebo metastázy randomizováno mezi semuloparin ($n = 1 608$) a placebo ($n = 1 604$). Léčba s mediánem trvání 3,5 měsíce byla aplikována, dokud nedošlo ke změně v režimu podávání chemoterapie. Ve skupině léčené semuloparinem kleslo relativní riziko TEN ve srovnání s placebem o 64 % (1,2 % vs. 3,4 %, RR 0,36; $p < 0,001$), absolutní riziko TEN o 2,2 % (10). V obou těchto studiích byl celkový výskyt TEN v placebové skupině poměrně nízký (3–4 %), a přestože relativní riziko TEN pokleslo během 6měsíčního podávání LMWH významně až velmi významně, kleslo absolutní riziko pouze o 2 %.

Přinos primární trombotopofylaxe proto zůstával stále poněkud pochybný a neobjasněný. S příchodem přímých orálních antikoagulantů (DOAC) se v roce 2019 objevily dvě nové primárně preventivní studie. Důležitou změnu přineslo použití Khoranova skóre, validované pro identifikaci onkologických pacientů se zvýšeným rizikem TEN, kteří by mohli z trombotopofylaxe profitovat více než ti ostatní s nižším skóre (Tab. 2).

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie AVERT hodnotila účinnost a bezpečnost apixabanu (2,5 mg 2x denně) v průběhu 180 dnů trvající trombotopofylaxe a 30 dnů navazujícího sledování u onkologických pacientů se středním (63 % pacientů s Khoranovým skóre 2) a vysokým rizikem TEN (22 % pacientů s karcinomem žaludku a pankreatu, Khoranovo skóre \geq 3) ambulantně léčených systémovou chemoterapií. Apixaban prokázal významný trombotopofylaktický efekt. Relativní riziko TEN ve srovnání s placebem pokleslo v průběhu celého sledování o 59 % (95 % CI = 35–74 %; $p < 0,001$) a během aktivní léčby o 86 %. Absolutní rozdíl ve výskytu TEN (6 %) byl dán zejména nižším výskytem plicní embolie v apixabanové skupině. Výsledek byl mnohem lepší, než dosáhly hepariny ve studiích PROTECHT a SAVE-ONCO. Při léčbě došlo k velkému krvácení u 6 pacientů (2,1 %) s apixabanem a u 3 pacientů (1,1 %) v placebové skupině (RR = 1,89; CI = 0,39–9,24) (11).

Ve dvojitě slepé, randomizované studii CASSINI byli systémovou ambulantní chemoterapií léčení pacienti se středním rizikem (32 % pacientů s Khoranovým skóre 2) a vysokým rizikem TEN (53 % pacientů s karcinomem žaludku a pankreatu, Khoranovo skóre \geq 3), bez hluboké žilní trombózy (HŽT) vyloučené ultrazvukovým vyšetřením. Nemocní byli náhodně rozděleni do skupiny léčené rivaroxabanem 10 mg/den nebo placebem po dobu 180 dní s klinickými a ultrazvukovými kontrolami každých 8 týdnů. Po léčebné periodě následovalo ještě 30denní sledování. Šestiměsíční podávání rivaroxabanu nesnížilo ve srovnání s placebem signifikantně

incidenci TEN ani smrti v důsledku TEN (RR = 0,66; 95 % CI = 0,40–1,09; $p = 0,10$). Výsledek byl ovšem velmi těsný v neprospěch rivaroxabanu. Příčinou bylo z různých důvodů předčasné ukončení sledování u 47 % pacientů, převážně v placebové větvi. To představovalo významné omezení. Na druhé straně není tento fakt nijak překvapující, pokud si uvědomíme, že se jednalo o nemocné s velmi pokročilým nádorovým onemocněním. V průběhu samotné aktivní léčby (intervenční perioda), kdy byl rivaroxaban skutečně aplikován, bez jakýchkoliv pochybností významně potlačil výskyt TEN (RR = 0,40; 95 % CI = 0,20–0,80; absolutní riziko se snížilo o 3,8 %), i když za cenu nevýznamného zvýšení rizika velkého krvácení (7).

Výsledky studií AVERT a CASSINI odpovídají závěrům dvou předchozích trombotopofylaktických studií PROTECHT a SAVE-ONCO s nadroparinem a semuloparinem, ale zatímco zde pokleslo absolutní riziko TEN v průběhu aktivní léčby ve srovnání s placebem o 1,9 %, respektive o 2,2 %, ve studii AVERT byl tento rozdíl trojnásobný (6 %) a u CASSINI téměř dvakrát větší (3,8 %). Vysvětlením může být skutečnost, že obě studie s DOAC zahrnuly velký počet pacientů s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre \geq 3). Kvalita důkazů ze studií PROTECHT a SAVE-ONCO pro LMWH je proto hodnocena jako střední (B), zatímco kvalita důkazů ze studií AVERT a CASSINI pro DOAC jako střední až vysoká (B/A) (12). Velké krvácení se objevilo u DOAC signifikantně častěji a šlo na vrub gastrointestinálního a gynekologického krvácení a hematurie. Trápilo proto hlavně pacienty s nádory těchto orgánů.

Délka přežívání byla v léčené i placebové skupině stejná. Odráží to skutečnost, že mnoho pacientů mělo pokročilé onkologické onemocnění, které bylo hlavní příčinou úmrtí, i když prevence TEN by ideálně měla mortalitu snižovat. Rozdíly ve výsledcích mezi studii jsou do značné míry podmíněné zastoupením různých typů nádorů, srovnání

Tab. 3. Doporučení pro prevenci TEN u onkologických pacientů (ASCO, 2019) s použitím apixabanu, rivaroxabanu nebo LMWH

| | Doporučená trombotopofylaxe |
|--------------------------------------|--|
| Hospitalizovaní onkologičtí pacienti | Aktivní malignita* (bez krvácení nebo jiných kontraindikací) a akutní interní onemocnění nebo imobilizace (2 B) |
| Ambulantní systémová chemoterapie | Malignita s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre \geq 2 před zahájením nové systémové chemoterapie) Doporučená profylaxe: Apixaban, rivaroxaban (2 A/B) LMWH (2 B) Pacienti s mnohočetným myelomem na chemoterapii thalidomidem nebo lenalidomidem a/nebo dexametazonem by měli dostávat při nízkém riziku kys. acetylosalicylovou, při vysokém riziku LMWH (1 B) |
| Operace u pacientů s malignitou | U všech pacientů, pokud nekrvácí nebo nemají vysoké riziko krvácení (1 A) Doporučená profylaxe: UFH nebo LMWH + komprese ■ profylaxi zahájit před operací (2 B) ■ u vysoce rizikových pacientů vhodná kombinace farmakologické a mechanické trombotopofylaxe (2 B) ■ minimální trvání léčby 7–10 dnů ■ u závažných břišních nebo pánevních operací (otevřených nebo laparoskopických) minimálně 30 dnů (1 A/B) |

Aktivní malignita – malignita diagnostikovaná nebo léčená před \leq 6 měsíci, lokálně pokročilé onemocnění, metastazující onemocnění, hematoonkologická malignita bez kompletní remise (Key, 2020)

je proto vždy velmi obtížné. Pokud bychom například z tohoto pohledu porovnali studii CASSINI s rivaroxabanem a studii AVERT s apixabanem, tak v první bylo 53 % pacientů řazeno podle Khoranova skóre do skupiny s vysokým rizikem TEN (karcinom pankreatu a žaludku), ve středním riziku bylo 32 % pacientů. Ve studii AVERT tomu bylo naopak, 22 % pacientů patřilo do skupiny s vysokým rizikem, zatímco 63 % do skupiny se středním rizikem.

Na základě těchto validních dat vydala v srpnu 2019 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) doporučení, podle kterého jsou DOAC (apixaban a rivaroxaban) indikovány v primární trombopropylaxi u pacientů s rizikovým skóre dle Khorany ≥ 2 , ambulantně léčených systémovou chemoterapií, pokud nehrozí lékové interakce a není vysoké riziko krvácení. DOAC by měly být podávány po dobu 6 měsíců od zahájení chemoterapie. Při hrozbě lékových interakcí nebo slizničního krvácení jsou doporučeny LMWH (13).

V dalších klinických situacích doporučuje ASCO (American Society of Clinical Oncology 2019) primární trombopropylaxi pouze u vybraných skupin onkologických pacientů, kteří jsou buď hospitalizováni pro akutní interní onemocnění, nebo podstupují jakýkoliv větší operační výkon (14) (Tab. 3).

Léčba TEN

TEN může výrazně zkomplikovat onkologickou léčbu, navíc pacienti s nádorem mají významné riziko recidivy TEN bez ohledu na pokračující antikoagulaci. Ještě začátkem 21. století nebyl v léčbě TEN žádný rozdíl mezi neonkologickými a onkologickými pacienty. Po úvodním několika-denním souběžném podávání heparinu (UFH – nefrakcionovaný heparin nebo LMWH) a warfarinu byli pacienti po dosažení terapeutického INR 2–3 ponecháni na monoterapii warfarinem.

Tento přístup se změnil poté, co byla v roce 2003 publikována studie CLOT srovnávající v prevenci recidivy TEN u onkologických pacientů účinnost LMWH dalteparinu s warfarinem. Pacienti byli randomizováni buď k šestiměsíčnímu podávání dalteparinu (200 IU/kg/den 1 měsíc a dále 150 IU/kg/den 5 měsíců), nebo dalteparinu (200 IU/kg/den) po dobu 5–7 dnů a následně šestiměsíční léčbě warfarinem s cílovým INR 2,5. Mezi oběma skupinami nebyl rozdíl v mortalitě, krvácení ani ve výskytu trombocytopenie, ale onkologičtí pacienti měli s dalteparinem asi poloviční pravděpodobnost recidivy TEN (RR = 0,48; 95 % CI = 0,32–0,71, p = 0,002) (15). Metaanalýza několika studií (CATHANOX, CLOT, MAN-LITE, OCENOX, CATCH) tento závěr potvrdila. LMWH ve

Tab. 4. Doporučení antikoagulační léčby TEN u nemocných s malignitou (ASCO, 2019)

| | |
|--|---|
| Doporučená léčba | <p>DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban)</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ u malignit mimo trávicí a urogenitální trakt ■ pokud nehrozí krvácení z trávicího traktu a lékové interakce ■ není pokročilé renální selhání ■ není nauzea, zvracení, poruchy absorpce <p>LMWH</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ léky první volby při kontraindikaci DOAC <p>Antagonisté vitamínu K</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ u závažné renální insuficience (CrCl <15 ml/min) nebo kolísavé funkci ledvin, při extrémních odchylkách tělesné hmotnosti, u stabilních pacientů <p>Přednost má domácí léčba před hospitalizací (1 B)</p> <p>Kavální filtry se u proximální hluboké žilní trombózy ani plicní embolie nedoporučují (1 B)</p> |
| Doporučená délka léčby | <p>3–6 měsíců</p> <p>Extenze léčby nad 6 měsíců:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ při vysokém riziku recidivy (aktivní malignita s pokračující léčbou, metastázy atd.) a nízkém nebo středním riziku krvácení ■ bez redukce dávky DOAC nebo LMWH ■ zvážit klinický stav (stadium nádorového onemocnění, celková prognóza) ■ po dohodě s pacientem |
| Hodnocení rizika krvácení | <p>Neexistuje prověřený skórovací systém k odhadu rizika krvácení při antikoagulační léčbě u onkologických pacientů</p> <p>V úvahu je třeba brát:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ typ protinádorové léčby ■ typ a lokalizace primárního tumoru ■ přítomnost metastáz ■ anamnézu krvácení ■ koagulopatie ■ trombocytopenie ■ jaterní a renální dysfunkce ■ infekce |
| Trombolytická léčba | <p>Antikoagulační léčba má přednost před trombolýzou (2 C)</p> <p>Trombolýza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ katérová trombolýza u rozsáhlé ileofemorální trombózy a systémová trombolýza při masivní plicní embolii na základě individuálního hodnocení celkového stavu a prognózy ■ onkologická diagnóza není automaticky považována za kontraindikaci trombolýzy ■ absolutní kontraindikací je postižení centrálního nervového systému (strukturální onemocnění, předchozí krvácení, ischemická CMP ≤ 3 měsíce, aktivní krvácení, nedávná operace mozku nebo míchy, trauma) |
| Asymptomatická (incidentální) TEN | <p>Je častým nálezem u onkologických pacientů (opakovaná a podrobnější zobrazovací vyšetření)</p> <p>Riziko recidivy a mortalita jsou srovnatelné se symptomatickou TEN, proto se doporučuje léčba</p> |
| Selhání antikoagulační léčby | <p>Až u 20 % onkologických pacientů dojde k recidivě při účinné antikoagulaci</p> <p>Faktory spojené s vyšším rizikem recidivy TEN:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ nádory v určitých lokalizacích (mozek, plíce, myeloproliferace, myelodysplazie, karcinom ovaria, karcinom pankreatu) ■ nádorová onemocnění v pokročilém stadiu (progredující, metastazující) ■ adenokarcinomy |

srovnání s warfarinem snižují riziko recidivy TEN o 40 % (RR = 0,60; 95 % CI = 0,45–0,80) bez rozdílu ve výskytu krvácení (RR = 1,07; 95 % CI = 0,65–1,75, NS) (16).

Na základě těchto výsledků se stala šestiměsíční monoterapie LMWH na několik let první volbou v léčbě paraneoplastické TEN. Léčba se prodlužovala při trvající aktivitě nádoru nebo při jiných dlouhodobých rizikových faktorech. Z praktického hlediska jsou LMWH výhodné, většinou nevyžadují laboratorní kontroly a nemají závažnější interakce s jinými léky a s potravou. Na druhé straně však každodenní aplikace jedné nebo dvou podkožních injekcí po dobu šesti měsíců může být obtěžující a negativně ovlivnit dlouhodobé setrvání na této léčbě. Hledala se proto další alternativa.

Po zavedení DOAC do klinické praxe u neonkologických pacientů se začaly tyto léky, přestože neměly oporu v odborných doporučeních, používat také u nemocných s malignitou. Podle dat z registrů, retrospektivních či observačních studií byla léčba DOAC u paraneoplastické TEN spojená se srovnatelným či nižším výskytem recidivy TEN oproti LMWH, přičemž se výskyt závažného krvácení významně nelišil (17).

Randomizované klinické studie zaměřené na DOAC u onkologických pacientů na sebe nedaly dlouho čekat. Všechna DOAC v nich byla v průběhu šesti až dvanáctiměsíční léčby srovnávána s dalteparinem (200 IU/kg/den 1. měsíc a dále 150 IU/kg/den 5 měsíců). Studie Hokusai-VTE Cancer prokázala u akutní symptomatické a asymptomatické (incidentální) TEN nižší tendenci k recidivě v edoxabanové skupině (RR = 0,71; 95 % CI = 0,48–1,06; p = 0,09; absolutní riziko o 3,4 % nižší), ale významně častěji se zde vyskytlo závažné krvácení (RR = 1,77; 95 % CI = 1,03–3,04; p = 0,04; absolutní riziko o 2,9 % vyšší). Subanalýza prokázala, že za nárůstem stojí krvácení z horní části GIT u pacientů s nádory v této oblasti (18). Rivaroxaban ve studii Select-D byl spojen s významně nižším kumulativním výskytem recidivy TEN (RR = 0,43; 95 % CI = 0,19–0,99; p = 0,09) a s nevýznamným zvýšením velkého (RR = 1,83; 95 % CI = 0,68–4,96) a významným zvýšením malého krvácení (RR = 3,76; 95 % CI = 1,63–8,69) (19). Studie CARAVAGGIO hodnotící apixaban, potvrdila noninferioritu ve srovnání s dalteparinem co do rizika recidivy TEN (RR = 0,63; 95 % CI = 0,37–1,07; p < 0,001) a rovněž bezpečnostní výsledek byl příznivý, bez signifikantního rozdílu v riziku závažného krvácení (RR = 0,82; 95 % CI = 0,40–1,69; p = 0,60) (20).

Podle dnes platných doporučení ASCO z roku 2019 jsou první volbou u paraneoplastické TEN DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a LMWH. LMWH jsou léky první volby u lumenálních nádorů GIT, urogenitálních nádorů (zejména se zvýšeným rizikem krvácení u cystostomie nebo nefrostomie), při aktivní slizniční patologii (ezofagitida, gastroduodenální vřed, gastritida, kolitida), při progresi malignity, pokud pacient trpí nauzeou, zvracením,

poruchami střevní absorpce nebo při riziku lékových interakcí. DOAC jsou první volbou u malignit mimo trávicí a urogenitální trakt, pokud nehrozí lékové interakce, není krvácení z GIT nebo závažné renální selhání (14). Všechna odborná doporučení pro léčbu onkologických pacientů s TEN shrnuje tabulka 4 (17).

Závěr

U onkologických pacientů je TEN často závažnou komplikací zvyšující morbiditu, mortalitu a léčebné náklady. Paraneoplastická tromboembolická nemoc je dnes druhou nejčastější příčinou smrti u pacientů s nádorem. Proč jsou nádory tak často provázené žilní trombózou, zatím nebylo beze zbytku objasněno. Hlavními rizikovými faktory jsou vlastní nádor, jeho typ, lokalizace, progresse a onkologická léčba.

Ve srovnání s neonkologickými pacienty jsou pacienti s nádorem vystaveni nejenom zvýšenému riziku první tromboembolické příhody, ale také u nich mnohem častěji dochází k recidivě, někdy přes účinnou léčbu. Antikoagulace je spojená s vyšším rizikem krvácení, zejména u nádorů v určitých lokalizacích. U onkologických pacientů je TEN častým náhodným nálezem při zobrazovacích vyšetřeních. Účinná profylaxe a léčba TEN je proto jednou z důležitých cest, jak se vyhnout řadě komplikací a zlepšit nemocným kvalitu života.

Na základě randomizovaných klinických studií s LMWH a DOAC, které proběhly v posledních dvaceti letech, doznala prevence a léčba paraneoplastické TEN významných změn. Primární tromboprophylaxe je v současné době doporučena pouze u vybraných skupin onkologických pacientů, kteří jsou buď hospitalizováni pro akutní interní onemocnění, nebo imobilizováni a mají aktivní malignitu, podstupují ambulantní systémovou chemoterapii pro malignitu s vysokým rizikem TEN (Khoranovo skóre ≥ 2) nebo operační výkon a současně nemají vysoké riziko krvácení.

V léčbě jsou dnes první volbou DOAC (apixaban, edoxaban, rivaroxaban) a LMWH. U LMWH máme nejvíc důkazů a zkušeností. Jsou preferovány u slizničních tumorů, při vysokém riziku krvácení, u progredující malignity, při současné emetogenní terapii a dyspeptických potížích. U závažné renální insuficience (CrCl < 15 ml/min) mají stále své místo antagonisté vitamínu K (warfarin).

Při výběru pacientů pro léčbu DOAC je třeba pečlivě dbát o to, aby nezhrozilo slizniční krvácení z nádorových i nenádorových příčin, nedocházelo k lékovým interakcím a nešlo o pokročilé selhání ledvin. Léčba by měla být individualizována, zohledňovat celkový stav pacienta, jeho prognózu, osobní preference a přání.

LITERATURA

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de L'Hotel-Dieu de Paris 1865;3:490-515.
2. Ikushima S, Ono R, Fukuda K et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. Jpn J Clin Oncol. 2016;46:204-208.
3. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. Cancer 2013;119:648-655.
4. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2012;9(7):e1001275.
5. Lyman GH, Eckert L, Wang Y et al. Venous thromboembolism risk in patients with cancer receiving chemotherapy: a real-world analysis. Oncologist. 2013;18:1321-1329.
6. Connors JM. Prophylaxis against venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2014;370:2515-2519.
7. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. N Engl J Med. 2019;380:720-728.
8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-4907.
9. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009;10:943-949.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Kolorektální karcinom u pacientů s diabetes mellitus – epidemiologie, patofyziologie a implikace pro praxi

Alexandra Romanová¹, Jana Malinovská¹, Michala Lustigová^{2,3}, Jana Urbanová⁴, Ludmila Brunerová⁴, Veronika Vejtasová⁵, Ankita Verma¹, Tung A. Duong¹, Jan Šťovíček¹, Jan Brož¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Státní zdravotní ústav, Praha

³Přírodovědecká fakulta UK, Praha

⁴Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁵Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Diabetes mellitus (zejména diabetes mellitus 2. typu) a kolorektální karcinom jsou v naší populaci relativně častými onemocněními. Tyto jednotky zároveň sdílejí některé společné rizikové faktory, jako je např. obezita, nedostatek fyzické aktivity a hyperinzulinémie. Dostupná data ukazují, že pacienti s diabetem mají zvýšené riziko výskytu kolorektálního adenomu a karcinomu, zvýšené riziko výskytu kolorektálního karcinomu v nižším věku, jakož i zvýšené riziko recidivy a zvýšenou mortalitu při karcinomu kolorekta. Článek předkládá aktuální pohled na vztah diabetu a kolorektálního karcinomu s důrazem na informace podstatné pro klinickou praxi, zejména na screening kolorektálního karcinomu a režimová doporučení pro pacienty s diabetem.

Klíčová slova: diabetes mellitus, kolorektální karcinom, relativní riziko, mortalita, hyperinzulinémie, metformin.

Colorectal cancer in patients with diabetes – epidemiology, pathophysiology and applications for clinical practice

Diabetes mellitus (type 2 diabetes in particular) and colorectal carcinoma are relatively frequent diseases in our population. At the same time, these units share some common risk factors, for example obesity, lack of physical activity and hyperinsulinemia. Available data show patients with diabetes have increased risk of colorectal adenoma and carcinoma, increased risk of colorectal carcinoma at a lower age, as well as increased risk of relapse and increased mortality with colorectal cancer. The aim of this article is to point out the relationship between diabetes and colorectal carcinoma, with emphasis on the information important for clinical practice, particularly the screening of colorectal carcinoma and lifestyle recommendations for patients with diabetes. Therefore, we offer an overview of the important available publications which consider this topic.

Key words: diabetes mellitus, colorectal cancer, risk ratio, mortality, hyperinsulinemia, metformin.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) má v české populaci vysokou prevalenci – podle správy ÚZIS z roku 2018 jím trpí přibližně 1 000 000 osob – tedy přibližně 10 % populace, obdobná prevalence je pozorována celosvětově (1, 2). Podle výsledků řady studií je toto onemocnění spojeno se

zvýšeným rizikem vzniku některých malignit, zejména se zvýšeným rizikem kolorektálního karcinomu (colorectal carcinoma – CRC), pankreatu, žlučníku, jater, endometria, ledviny, močového měchýře, žaludku a prsu u žen (3). DM je u nádorových onemocnění také asociovaný se zvýšeným rizikem úmrtí (4).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: As.MUDr. Jan Brož, zorb@seznam.cz
Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole
V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(2):116-123
Článek přijat redakcí: 5. 12. 2021
Článek přijat po recenzích: 16. 3. 2022

Záměrem tohoto článku je poukázat na dostupná data, týkající se incidence, mortality a základních patofyziologických principů vzniku CRC u pacientů s DM. Zároveň bychom chtěli zdůraznit důležitost prevence a screeningu CRC u těchto pacientů.

Diabetes mellitus (DM)

Nejčastější typ diabetu, diabetes mellitus 2. typu (DM2), je polygenně podmíněný a hyperglykemie je vyvolána zejména dvěma mechanismy – inzulínovou rezistencí a nedostatečnou produkcí inzulínu β -buňkami. Inzulínová rezistence je většinou asociována s abdominální obezitou a může se rozvíjet roky. Současně dochází k postupnému poklesu množství β -buněk, způsobenou zejména glukolipotoxicitou (toxickým účinkem volných mastných kyselin a hyperglykemie na β -buňky) a prozánětlivými cytokiny. Tento proces následně může vést až k absolutnímu nedostatku inzulínu (5).

Diabetes mellitus 1. typu (DM1) je mnohem méně častý (přibližně 4–7 % případů) a nedostatek inzulínu vzniká na podkladě autoimunitní destrukce β -buněk pankreatu T-lymfocyty. Další typy DM (např. sekundární diabetes, MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young) jsou ještě vzácnější (5, 6).

Většina dostupných prací hodnotí výskyt CRC u pacientů s DM bez rozlišení typu, pokud některé typy DM specifikují, jedná se nejčastěji o DM2. Studií, které sledují výskyt CRC výlučně u pacientů s DM1, je k dispozici velmi málo. Typ DM, ke kterému se daná informace vztahuje, je v tomto textu u konkrétních údajů vždy specifikován.

Kolorektální karcinom (CRC)

CRC je druhým nejčastějším nádorovým onemocněním v České republice u mužů i žen (1).

Vzniká na podkladě genetických změn (genů APC, BRAF, RAS atd.) a abnormální aktivace signálních drah v buňkách epitelu tlustého střeva (např. porucha degradace β -kateninu) (7). Nejčastěji k těmto změnám dochází v epitelu střevních žlázek, proto většinou hovoříme o adenokarcinomu (8). Genetické změny a dysregulace signálních drah vedou ke zvýšené proliferaci epitelových buněk střevní sliznice, tvorbě kolorektálního adenomu (v angličtině colorectal adenoma – CRA) a následně invazivního CRC (9).

CRC se ve většině případů (cca 90 %) vyskytuje sporadicky, jsou však známy i jeho hereditární formy, které tvoří zbylých přibližně 10 % případů (8).

Mezi významné rizikové faktory sporadického CRC patří vyšší věk, mužské pohlaví, obezita, kouření, alkohol, častá konzumace červeného masa, vysoký příjem živočišných tuků a nedostatek pohybu. Pacienti s idiopatickými střevními záněty, po ozáření abdominopelvicke oblasti a po transplantaci ledviny mají taktéž zvýšené riziko vzniku CRC (10). Významným rizikovým faktorem je také hyperinzulinemie a DM, kterému je věnován tento článek (10, 11).

Hereditární formy CRC jsou asociovány s tzv. hereditárními karcinomovými syndromy, které zahrnují střevní polypózy (zvýšený výskyt střevních polypů s rizikem maligního zvratu, např. familiární adenomatózní polypóza) a hereditární nepolypózní CRC známý jako Lynchův syndrom. U těchto pacientů je možné sledovat familiární

výskyt nádorů tlustého střeva. Střevní polypózy jsou asociovány se signifikantně vyšším rizikem CRC, jeho výskytem v mladším věku, vícečetným výskytem nádorů a vyšším rizikem vzniku extraintestinálních nádorů (7).

Hereditární nepolypózní CRC, neboli Lynchův syndrom, je autozomálně dominantně dědičné onemocnění, u kterého se nevyskytuje polypóza a první manifestací je až maligní nádor. Kromě CRC mají tito pacienti také zvýšené riziko jiných malignit, (např. endometria, pankreatu, mozku apod.) CRC se objevuje v mladším věku a výskyt nádoru je často vícečetný. (7) Poslední studie ukazují, že pro pacienty, kteří mají zároveň Lynchův syndrom a DM2, je riziko vzniku CRC ještě vyšší než u pacientů, kteří mají jen samotný Lynchův syndrom (12).

Pro úplnost je vhodné zmínit zajímavá data, týkající se epidemiologie CRC v USA, která nabídlo tamní letos vydané doporučení pro screening CRC (Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement): CRC je v USA třetí nejčastější příčinou smrti u mužů i žen. Je nejčastěji diagnostikován ve věkové skupině 65–74 let, ale odhaduje se, že 10,5 % CRC se objevuje ve věku pod 50 let. V r. 2016 nebyl u 26 % indikované populace screening proveden (13).

Epidemiologie kolorektálního adenomu (CRA) u pacientů s DM

V metaanalýze 17 studií s 28 999 účastníky, zahrnující pacienty s DM2, autoři uvádějí pro CRA RR = 1,52 (95 % CI: 1,29–1,80) a pro pokročilý CRA (pokročilý CRA je adenom s alespoň jednou z následujících charakteristik: a) velikost ≥ 10 mm, b) přítomnost vysokého stupně dysplazie (high-grade dysplasia), c) vilózní architektura nebo histologie) RR = 1,41 (95 % CI: 1,06–1,87) (14). Pacienti s DM2 mají tedy podle výsledků této práce významně zvýšené riziko CRA. Podle zahrnutého typu studie byly statisticky významné výsledky u retrospektivních (RR: 1,57; 95 % CI: 1,30–1,89) a průřezových studií (RR: 1,46; 95 % CI: 1,21–1,89), ne však u prospektivních studií (RR: 1,27; 95 % CI: 0,77–2,10). Nebyl zaznamenán rozdíl v riziku CRA mezi muži a ženami (15).

Zvýšené riziko vzniku CRA u pacientů s DM (nedefinovaný podtyp) uvádí i jiná, níže zmíněná metaanalýza (RR: 1,26; 95% CI: 1,11–1,44) (16).

Epidemiologie CRC u pacientů s DM

Výsledky studií ukazují, že pacienti s DM mají zvýšené riziko vzniku CRC (3, 16). Riziko je podle těchto publikovaných dat zvýšeno u pacientů s DM1 i DM2.

CRC a DM1

Riziku CRC u diabetiků 1. typu se věnuje relativně málo prací.

Australská studie zahrnující 80 676 pacientů s DM1 pro populaci z let 1997–2008 uvádí pro tyto pacienty SIR (standardized incidence ratio, česky standardizovaný poměr incidencí) CRC vůči běžné australské populaci SIR = 1,21 (95% CI: 1,06–1,37). Specificky pro muže uvádí SIR = 1,09 (95% CI: 0,92 – 1,29) a pro ženy SIR 1,39 (95 % CI: 1,15 – 1,68) (17).

Další významnou studií, která se věnuje vzniku různých typů malignit u diabetiků 1. typu, je analýza jejich populací v několika zemích (Austrálie (2000–2008); Dánsko (1995–2012); Finsko (1972–2010); Skotsko

(1995–2011) a Švédsko (1987–2012)). Tato práce ukazuje v porovnání s běžnou populací zvýšené riziko CRC u mužů – HR = 1,14 (95 % CI: 1,04–1,24), u žen nebyl výsledek statisticky významný (HR = 1,09; 95% CI: 0,99–1,21). (11)

Pacienty s DM1 analyzovala v letech 2000–2008 také retrospektivní studie z Taiwanu, která zahrnovala 14 619 těchto pacientů. Autoři uvádí zvýšené riziko karcinomu tlustého střeva u mužů (SIR = 1,50 (95% CI: 1,02–2,14)) i u žen (SIR = 1,95 (95% CI: 1,39–2,67)) a karcinomu rekta u mužů (SIR = 1,64 (95% CI: 1,08–2,38)). U žen nebylo vypočtené SIR pro karcinom rekta statisticky významné (SIR = 1,07 (95% CI: 0,60–1,77)) (18).

CRC a DM2

Vyšší riziko vzniku CRC u pacientů s DM2 potvrzuje již velké množství studií.

Nejrozsáhlejší publikovaná metaanalýza, která zahrnovala 29 prací, ukázala zvýšené riziko CRC u pacientů s DM – RR = 1,37 (95 % CI: 1,30–1,45). Publikace zároveň analyzovala jednotlivé práce podle toho, zda se týkaly nedefinovaného typu DM, nebo výlučně DM2. Relativní riziko CRC v pracích, zahrnujících výlučně pacienty s DM2, a v pracích, které nedefinovaly podtyp DM u respondentů, bylo přibližně stejné – RR = 1,34 (95% CI: 1,27–1,42) pro skupinu pacientů s DM2 a RR = 1,35 (95% CI: 1,24–1,47) pro skupinu pacientů s nedefinovaným podtypem DM. Riziko CRC u žen s DM oproti ženám bez DM bylo vyšší (RR = 1,46; 95% CI: 1,26–1,68). U mužů s DM bylo oproti mužům bez DM riziko také zvýšeno (RR = 1,21; 95% CI: 1,05–1,38), ale méně než při porovnání žen s DM a bez DM. Autoři práce jako možné částečné vysvětlení rozdílů v riziku CRC mezi muži a ženami s DM uvádí zvýšení objemu viscerálního tuku u žen po menopauze (objem viscerálního tuku je jedním z rizikových faktorů CRC a DM2) (16).

Studie též přinesla data o riziku vzniku CRC u diabetiků s ohledem na geografickou oblast: pro Evropu bylo riziko nejvyšší – RR = 1,41 (95% CI: 1,22–1,64), pro Severní Ameriku (RR = 1,34 (95% CI: 1,24–1,44)) a pro Asii (RR = 1,34 (95% CI: 1,22–1,46)) bylo přibližně stejné (16).

Porovnatelně velká metaanalýza, zahrnující 25 prací a studující pacienty s nedefinovaným podtypem DM, však uvádí, že mezi rizikem CRC pro ženy s DM a pro muže s DM není prokazatelný rozdíl ($p = 0,618$). Ženy s DM však mají podle této metaanalýzy nižší riziko karcinomu colon než muži s DM (RRR: 0,93; 95% CI: 0,86–1,00; $p = 0,050$) (19).

Recentní metaanalýza 7 prospektivních studií, zahrnující populaci 667 916 pacientů s nedefinovaným podtypem DM ve vyšším věku (medián věku při vstupu do studie 62,3 let) ukazuje, že riziko CRC u diabetiků je zvýšeno pro muže – HR = 1,17 (95% CI: 1,08–1,26). U žen je HR = 1,13 (95% CI: 0,82–1,56), jde tedy o pozitivní asociaci, výsledek ale nebyl statisticky významný (20).

Co se týče dřívějších prací – např. kohortová studie, zahrnující 87 523 žen a 47 240 mužů, týkající se pacientů s DM2, ukazuje, že zatímco u mužů s DM2 a rizikem CRC je významná asociace (HR = 1,42 (95 % CI: 1,12–1,81)), u žen s DM2 je asociace sice pozitivní, ale ne statisticky významná (HR = 1,17 (95% CI: 0,98–1,39)) (21).

Problematika rizika incidence CRC u žen – diabetiček a mužů – diabetiků je tedy složitá. Mnohé starší práce uvádí, že mezi ženami a muži s DM nejsou v riziku CRC významné rozdíly (22, 23), některé další pak

uvádí, že ženy s DM mají riziko vzniku CRC vyšší než muži (24) a některé výše zmíněné naopak, že u žen je riziko nižší (20, 21).

DM a lokalizace CRC

V lokalizaci diagnostikovaného CRC u pacientů s DM2 existují také rozdíly. CRC můžeme podle lokalizace obecně charakterizovat jako proximální a distální (resp. pravostranný a levostranný), přičemž hranici mezi proximální (pravou) a distální (levou) oblastí tlustého střeva je flexura splenica. Tématu se věnovala kohortová studie zahrnující více než 265 000 účastníků. Při porovnání s kontrolní skupinou bez DM měli muži s DM2 vyšší riziko rozvoje distálního CRC (HR = 1,42; 95% CI: 1,08–1,88), zatímco ženy s DM2 nikoliv (HR = 0,86; 95% CI: 0,55–1,35). Při porovnání s kontrolní skupinou bez DM měli ženy s DM2 vyšší riziko vzniku proximálního CRC (HR = 1,58; 95% CI: 1,13–2,19), zatímco u mužů s DM2 nebylo zvýšení rizika statisticky významné (HR = 1,20; 95% CI: 0,87–1,65). Ženy i muži s DM2 měli oproti skupinám bez DM podle této práce také zvýšené riziko karcinomu rekta, výsledek však nebyl ani v jednom případě statisticky významný (pro muže HR = 1,06; 95% CI: 0,77–1,47 a pro ženy HR = 1,33; 95% CI: 0,88–2,02) (25).

CRC, DM a věk

Kohortová studie švédské populace, zahrnující data z let 1958–2015 od 12 614 256 účastníků, ukazuje, že časnější věk diagnózy DM je asociován s vyšším rizikem vzniku CRC v mladším věku. Pacienti, kterým byl diagnostikován DM před 50. rokem života (nespecifikovaný typ DM), měli téměř dvojnásobně vyšší riziko vzniku CRC před 50. rokem života (SIR = 1,9; 95% CI: 1,6–2,3) a o 30 % vyšší riziko vzniku CRC v/po 50. roce života (SIR = 1,3 (95% CI: 1,2–1,4)). Pacienti, kterým byl diagnostikován DM před 50. rokem života a měli zároveň v rodinné anamnéze výskyt CRC, měli pro vznik CRC před 50. rokem života SIR = 6,9 (95% CI: 4,1–12) a SIR = 1,9 (95% CI: 1,4–2,5) pro vznik CRC v/po 50. roce života. Pacienti s DM měli zároveň podobné kumulativní riziko vzniku CRC před 50. rokem života (CR = 0,4 %; 95% CI: 0,3–0,4 %) jako pacienti, kteří měli jenom výskyt CRC v rodinné anamnéze (CR = 0,5 %; 95% CI: 0,5–0,5 %), tedy dvojnásobně oproti běžné populaci (0,2 %; 95% CI: 0,2–0,2 %) (26).

Tato studie dále blíže analyzovala období let 1997–2015, u kterého byly dostupné údaje o typu DM účastníků. Pro pacienty s DM2 bylo pro vznik CRC před 50. rokem života SIR = 3,5 (95% CI: 2,3–5,1) a pro pacienty s DM2 a zároveň výskytem CRC v rodinné anamnéze bylo pro časný vznik CRC SIR = 18 (95% CI: 5,9–42). Pro pacienty s DM1 nebylo zjištěno zvýšené riziko pro vznik CRC před 50. rokem života; nicméně pacienti s DM1 a výskytem CRC v rodinné anamnéze měli pro časný vznik CRC SIR = 8,6 (95% CI: 2,3–21) (26).

Recentní kohortová studie ze švédské populace (12 614 256 osob, období 1964–2015), ukázala, že pacienti s DM (bez specifikovaného podtypu), dosáhli stejnou úroveň rizika CRC jako 50leté osoby v populaci (což je celosvětově nejčastější věk zahájení populačního screeningu CRC) o 5 let dříve (muži), resp. o 4 roky dříve (ženy). Pacienti s DM, kteří měli zároveň výskyt CRC v rodinné anamnéze, dosáhli stejného rizika jako 50letí členové běžné populace o 18 let dříve (muži), resp. o 12 let dříve (ženy) (27).

Retrospektivní studie dat z let 1998–2010 u 41 716 pacientů s DM a 325 054 nediabetiků ukázala vyšší riziko CRC pro diabetiky bez rozdílu

v pohlaví (HR = 1,3; 95% CI: 1,2–1,5), které bylo dále vyšší u osob do 6 měsíců po diagnóze DM. Riziko CRC bylo také vyšší u mužů mladších 55 let (HR = 2,0; 95% CI: 1,0–3,8) (28).

Recidiva CRC a DM

Pacienti s DM léčení na CRC mají zároveň vyšší riziko recidivy. Metaanalýza 82 studií (5 267 980 účastníků), zahrnující pacienty s DM1 i DM2, uvádí u pacientů s DM pro recidivu CRC HR = 1,09 (95% CI: 1,02–1,16) (29).

DM, CRC a výskyt duplicitní malignity

Retrospektivní studie českých autorů, zahrnující 1 174 pacientů s mediánem follow-upu 10,1 roku a mediánem věku 63 let, porovnávala incidenci duplicitní malignity u pacientů s CRC bez DM a u pacientů s CRC a DM (nespecifikovaný podtyp). Duplicitní malignita znamená, že další nádor vzniká na jiném místě, resp. patří do jiné histologické nebo morfologické skupiny. Výsledky této studie ukazují, že pacienti s CRC a DM měli vyšší incidenci duplicitní malignity než pacienti s CRC bez DM. Nejčastějšími sekundárními malignitami byli další CRC, malignity ledviny, plic, močového měchýře a nemelanomové kožní nádory, ale jenom výsledky pro karcinom jater a intrahepatálních žlučovodů byly statisticky významné (pro karcinomy jater a intrahepatálních žlučovodů incidence 4,6 % u pacientů s DM vs. 0,5 % u pacientů bez DM). Další duplicitní malignity, kterých incidence byla zvýšena u pacientů s DM a CRC, byli non-Hodgkinské lymfomy a leukemie. Zvýšená incidence těchto nádorů však ani v tomto případě nebyla statisticky významná (30).

Mortalita CRC a DM

Výše zmíněná metaanalýza, zpracovávající 82 observačních studií (5 267 980 účastníků), zahrnovala pacienty s jakýmkoliv typem DM (DM2 nebo DM1). Mezi pacienty s diagnózou CRC měli pacienti s DM o 21 % vyšší riziko úmrtí (HR = 1,21; 95% CI: 1,17–1,25). Zvýšená mortalita CRC u pacientů s DM může být však také podle autorů asociována i s jinými komplikacemi DM, např. s vyšším výskytem přidružených kardiovaskulárních komplikací, pooperačních komplikací, vyšší celkovou mortalitou spojenou s DM, prognosticky horšími pravostrannými nádory kolorekta (nádory lokalizované proximálně od flexura splenica), méně častou indikací k adjuvantní terapii a horší compliance pacientů (29).

Jiná metaanalýza, zahrnující 42 studií (více než 240 000 pacientů), uvádí u pacientů s DM a CRC zvýšenou mortalitu z jakékoliv příčiny, tedy nejen na samotný CRC (ACM, all cause mortality), o 21 % (OR = 1,21; 95% CI: 1,15–1,28). Autoři tento parametr (ACM) definují jako čas od diagnózy CRC po smrt z jakékoliv příčiny. Práce uvádí u pacientů s DM a CRC také zkrácené přežívání bez CRC (disease free survival, DFS) o 75 % (OR = 1,75; 95% CI: 1,33–2,31). Tento parametr je v práci definován jako čas od začátku terapie CRC po relaps nádoru, vznik nového primárního CRC nebo smrt z jakékoliv příčiny (31).

Nebyl však zaznamenán rozdíl mezi pacienty s DM a CRC a bez DM a CRC specificky v přežívání s CRC (CSS, cancer specific survival) – OR = 1,10; 95% CI: 0,98–1,23 – které bylo definováno jako čas od diagnózy CRC po smrt na CRC. Rozdíl u těchto dvou skupin nebyl také zaznamenán v délce období od začátku terapie, po kterém

došlo k relapsu CRC nebo vzniku nového primárního CRC (relapse free survival, RFS) – OR 1,12, 95% CI 0,91–1,38. Tato studie na základě výše uvedených dat konstatuje, že pravděpodobnou příčinou zvýšené mortality pacientů s DM a CRC je zvýšená povšechná mortalita pacientů s DM. Metaanalýza také ukázala, že u pacientů s DM a CRC je oproti pacientům bez DM méně využívána adjuvantní a neoadjuvantní terapie (31). Přehled rizik v souvislosti s CRC u pacientů s DM ve vybraných studiích uvádí tabulka 1.

Patofyziologický podklad vztahu DM a CRC

Patofyziologický podklad zvýšeného výskytu CRC u pacientů s DM není zatím zcela objasněn. Podle dosavadních studií ke vzniku CRC u diabetiků pravděpodobně přispívá několik mechanismů. Schematicky je znázorňuje Obr. 1.

Hyperinzulinemie

Hlavními faktory jsou zřejmě hyperinzulinemie a vysoká hladina IGF-1 (insulin-like growth factor-1) (32). Ty mají za následek zvýšenou proliferaci buněk sliznice tlustého střeva, což by mohlo vysvětlovat častější výskyt jak CRC, tak i CRA u pacientů s DM (33, 16).

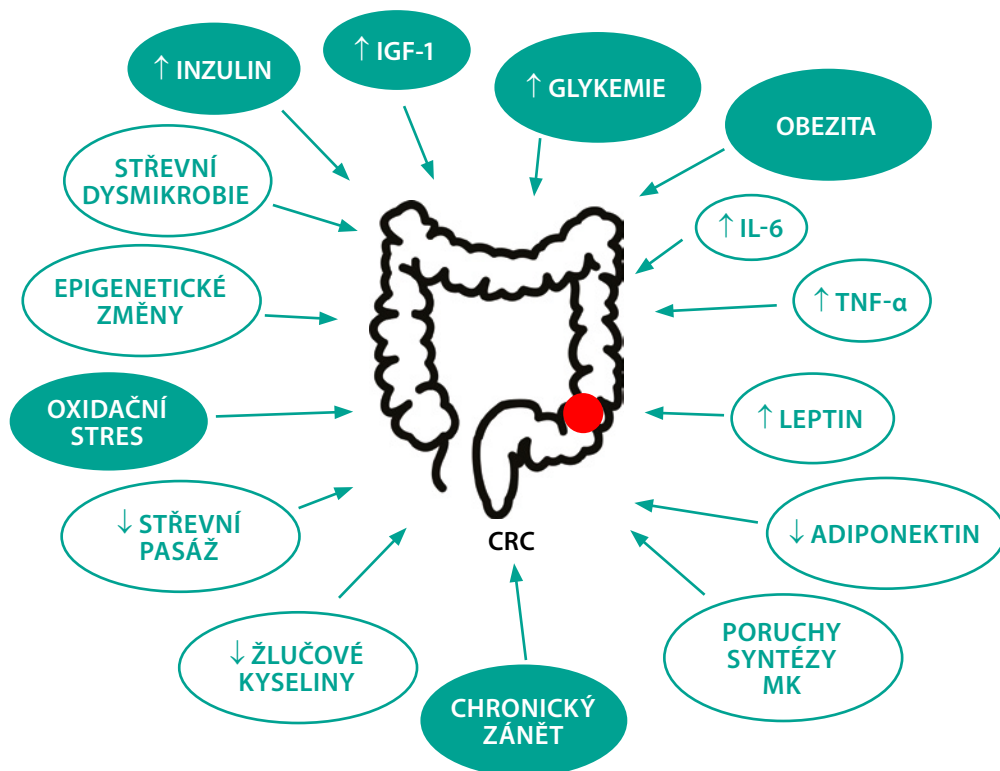
Chronická hyperglykemie

Významným rizikovým faktorem je také chronická hyperglykemie. Vysoké hladiny glukózy v krvi indukují vznik volných radikálů, poškození DNA a buněčnou proliferaci (34). Vyšší hladina glukózy v krvi poskytuje nádorovým buňkám, které získávají energii pomocí anaerobní glykolýzy (Warburgův efekt), dobré podmínky na prožití a proliferaci (35). Každé zvýšení hodnoty náhodně naměřené glykemie o 1 mmol/l bylo podle některých studií asociováno se 4% nárůstem rizika vzniku CRC (34, 36). Včasný záchyt hyperglykemie

Tab. 1. Přehled rizik v souvislosti s CRC u pacientů s DM ve vybraných studiích

| CRC u pacientů s DM | |
|--|-------------------------------|
| Riziko CRC u DM1 v porovnání s běžnou populací (11) | |
| Muži | HR = 1,14 (95% CI: 1,04–1,24) |
| Ženy | HR = 1,09 (95% CI: 0,99–1,21) |
| Riziko CRC u DM2 a DM1 v porovnání s běžnou populací (20) | |
| Muži | HR = 1,17 (95% CI: 1,08–1,26) |
| Ženy | HR = 1,13 (95% CI: 0,82–1,56) |
| Riziko CRA u DM2 v porovnání s běžnou populací (15) | |
| CRA | RR = 1,52 (95% CI: 1,29–1,80) |
| Pokročilý CRA | RR = 1,41 (95% CI: 1,06–1,87) |
| Stranová incidence CRC u pacientů s DM2 (25) | |
| Proximální CRC | |
| Ženy | HR = 1,58 (95% CI: 1,13–2,19) |
| Muži | HR = 1,20 (95% CI: 0,87–1,65) |
| Distální CRC | |
| Ženy | HR = 0,86 (95% CI: 0,55–1,35) |
| Muži | HR = 1,42 (95% CI: 1,08–1,88) |
| Riziko recidivy CRC u DM2 a DM1 (28) | |
| | HR = 1,09 (95% CI: 1,02–1,16) |
| Riziko úmrtí na CRC (29) | |
| | HR = 1,21 (95% CI: 1,17–1,25) |

CRC – kolorektální karcinom; DM – diabetes mellitus; DM1 – diabetes mellitus 1. typu; DM2 – diabetes mellitus 2. typu; CRA – kolorektální adenom

Obr. 1. Faktory podílející se na vzniku CRC u DM. Zeleně jsou zvýrazněné nejdůležitější rizikové faktory. Upraveno podle (45)

může mít teda význam nejen pro prevenci a léčbu DM, ale také pro prevenci CRC (34).

Důležité je také zmínit hladinu glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}). Metaanalýza, zahrnující 820 317 účastníků, uvádí, že hladina HbA_{1c} je asociovaná se zvýšeným rizikem CRC (RR = 1,22; 95% CI: 1,02–1,47) (37).

Přehledový článek, zahrnující 8 prací, konstatuje, že zvýšená hladina HbA_{1c} je asociovaná s vyšším rizikem CRC. Nevylučuje však ani reverzní asociaci a uvádí, že zvýšená hladina HbA_{1c} u pacientů s CRC může být také způsobena sideropenickou anémií, která je u CRC častá, a také samotnou malignitou (38). Studie případů a kontrol, zahrnující 203 diabetiků, porovnávala hladiny HbA_{1c} u diabetiků s jakoukoliv malignitou a u diabetiků, kteří žádnou malignitu neměli. Bylo pozorováno významně zvýšené riziko malignity u diabetiků s hladinou $HbA_{1c} \geq 8,5\%$ (OR = 1,802; 95% CI: 1,030–3,153) (39).

Obezita

Obezita, která je často přítomna u pacientů s DM2 a její výskyt stoupá i u pacientů s DM1, může také přispívat ke zvýšení rizika CRC, máme-li na zřeteli fakt, že obezita je samostatným rizikovým faktorem pro vznik mnohých nádorů, včetně CRC (8, 11, 40). Obezita souvisí s dalšími patofyziologickými mechanismy zvýšení rizika CRC. Tuková tkáň produkuje prozánětlivé cytokiny (např. IL-6, TNF- α , CCL2, PAI-1) a adipokiny. Dochází také ke zvýšení hladin inzulínu, IGF a leptinu a ke snížení hladiny adiponektinu. Obezita indukuje střevní dysmikrobiu – dochází k posílení patogenních kmenů a zvýšení hladiny jejich metabolitů (lipopolysacharid), přičemž populace protektivních bakterií (*Akkermansia*) a jejich metabolitů (mastné kyseliny s krátkým řetězcem) klesá. Při obezitě se zvyšuje také hladina některých žlučových kyselin,

což je rizikovým faktorem pro vznik CRC. V nádorovém mikroprostředí jsou adipocyty zdrojem energie pro růst CRC (41).

Cytokiny tukové tkáně

Viscerální obezita i hyperinzulinemie mohou zvyšovat produkci prozánětlivých cytokinů. Ty napomáhají proliferaci, růstu a přežívání nádorových buněk a usnadňují tvorbu metastáz. S nádorovou proliferací jsou asociovány zejména dva prozánětlivé cytokiny tukové tkáně, indukující inzulínovou rezistenci: interleukin-6 (IL-6) a tumor necrosis factor alpha TNF α (35).

Druhou skupinou cytokinů, produkovaných tukovou tkání, jsou inzulín-senzitizující cytokiny, zejména leptin a adiponektin. Leptin je kromě jiného asociován se zvýšenou buněčnou proliferací, inhibicí apoptózy a angiogenezí. Adiponektin naopak inhibuje buněčný růst a indukuje apoptózu. Někteří autoři uvádějí zvýšené riziko CRC asociované s vysokou sérovou hladinou leptinu, resp. nízkou hladinou adiponektinu (42, 43). Recentní metaanalýza však asociace sérové hladiny leptinu a adiponektinu s rizikem CRC neprokázala (44).

Další možné vlivy

Porucha regulace syntézy mastných kyselin, oxidační stres, chronický zánět, epigenetické změny a střevní dysmikrobiu se také mohou podílet na vzniku CRC u diabetiků (34, 40). Vliv může mít také pomalejší střevní pasáž, která prodlužuje kontakt obsahu trávicí trubice se střevní sliznicí, a vysoká koncentrace žlučových kyselin ve stolici, která byla u diabetiků zaznamenána (40).

Terapie DM a CRC – dostupná data

Metformin

Patofyziologické principy vzniku CRC u diabetiků se také odrážejí v údajích o terapii a mortalitě. Inzulinový senzitivizátor metformin podle dosavadních studií snižuje riziko recidivy a úmrtí na CRC a má pravděpodobně i protektivní efekt (29, 46). Metaanalýza, zahrnující 1 733 229 účastníků, obsahovala 58 prací (randomizované kontrolní studie, kohortové studie a studie případů a kontrol), které porovnávaly uživatele metforminu s těmi, kteří jej neužívali, uživatele metforminu s lidmi bez DM a uživatele metforminu s diabetiky, kteří měli DM kompenzován jenom dietou. U pacientů, kteří užívali metformin, bylo významně sníženo riziko CRA (RR = 0,77; CI: 0,67–0,88), pokročilého CRA (RR = 0,61; CI: 0,42–0,88) a CRC (RR = 0,76; CI: 0,69–0,84) než u pacientů, kteří metformin neužívali. Pacienti s CRC užívající metformin měli vyšší přežívání (HR = 0,66; CI: 0,59–0,74), než ti, kteří metformin neužívali. Vyšší přežívání platí i pro metastatický CRC (HR = 0,77; CI: 0,68–0,87) (47).

Účinky metforminu na nádorové buňky jsou mnohaúrovňové. Metformin způsobuje těmto buňkám oxidační stres, čímž indukuje jejich apoptózu, ovlivňuje jejich proliferaci a má na ně také přímé destrukční účinky (47).

Podle retrospektivní studie českých autorů však metformin nemá efekt na incidenci duplicitní malignity u pacientů s DM a CRC (30).

Inzulin

Metaanalýza, zahrnující 12 studií (kohortové studie a studie případů a kontrol) a 491 384 účastníků, uvádí zvýšené riziko pro vznik CRC u pacientů s DM2 užívajících inzulin (RR = 1,69; 95% CI: 1,25–2,27). Při analýze podle typu studií bylo riziko zvýšeno u studií případů a kontrol (RR = 2,15; 95% CI: 1,41–3,26), u kohortových studií nebylo vypočtené riziko statisticky významné (RR = 1,25; 95% CI: 0,95–1,65) (48).

V již zmíněné metaanalýze, která zahrnovala převážně diabetiky 2. typu, ale i 1. typu (5 267 980 účastníků, 82 studií), měli pacienti s inzulinovou terapií a CRC zaznamenáno vyšší riziko úmrtí na CRC oproti běžné populaci (HR = 1,89; 95% CI: 1,29–2,78) (29).

Zvýšení rizika vzniku CRC při terapii inzulinem uvádí i jiné práce (49), existují i práce, poukazující na zvýšení rizika pro vznik malignity obecně (50).

Thiazolidindiony

Thiazolidindiony jsou inzulinové senzitivizátory, které se váží na jaderné receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptors gamma), čím ovlivňují expresi některých genů. Předpokládá se, že by mohly indukovat diferenciaci a apoptózu buněk CRC a senzitivizovat nádorové buňky na chemoterapii. Metaanalýza 10 observačních studií, zahrnující 2 470 768 pacientů s DM (bez specifikovaného podtypu), ze kterých mělo 18 972 pacientů CRC, uvádí snížení rizika vzniku CRC u pacientů s DM užívajících thiazolidindiony o 9 % (RR = 0,91; 95% CI: 0,84–0,99). Tento efekt byl vypočten také pro podskupinu kohortových studií (RR = 0,89; 95% CI: 0,80–0,99), ne však pro skupinu studií případů a kontrol zahrnutých v této metaanalýze. Snížení rizika CRC bylo statisticky významné u ne-pioglitazonových thiazolidindionů

(např. rosiglitazon) (RR = 0,88; 95% CI: 0,82–0,95), ne však u pioglitazonů (RR = 0,95; 95% CI: 0,89–1,01) (51).

Výsledky by mohly být odůvodněny mechanismem účinku jednotlivých thiazolidindionů. Rosiglitazon účinkuje na receptor PPAR- γ a působí tedy antiproliferačně, indukuje apoptózu a stimuluje diferenciaci nádorových buněk. Naopak, pioglitazon má duální PPAR- α - γ aktivitu, která byla na zvířecích modelech spojena s karcinogenním efektem, zejména se vznikem karcinomu močového měchýře (zvýšení rizika vzniku karcinomu močového měchýře u lidí však nebylo prokázáno) (51). V ČR je v současnosti dostupný jenom pioglitazon.

Deriváty sulfonylurey

Metaanalýza, zahrnující 840 787 účastníků z 15 studií (randomizované kontrolované studie, kohortové studie, studie případů a kontrol), uvádí trend směrem ke zvýšenému riziku CRC, vypočtené OR však nebylo statisticky významné (OR = 1,11; 95% CI: 0,97–1,26) (52). Jiná výše zmíněná metaanalýza uvádí zvýšené riziko vzniku malignity obecně (50).

Inhibitory alfa glukosidáz

Podle kohortové studie Taiwanských vědců snižovala akarbóza riziko vzniku CRC u pacientů s DM v závislosti na dávce (53). Jiná metaanalýza observačních studií poukázala na snížené riziko vzniku gastrointestinálních malignit při užívání inhibitorů alfa-glukosidáz, specifické snížení rizika vzniku CRC však nebylo statisticky významné (54).

Inhibitory SGLT2 (Glifloziny)

Dostupné metaanalýzy neprokázaly zvýšené riziko malignity u pacientů užívajících glifloziny (55, 56). Jedna metaanalýza však poukázala na možné zvýšení rizika vzniku malignity trávicího traktu při užívání empagliflozinu (56).

Inkretiny

V metaanalýze 84 studií nebylo prokázáno zvýšené riziko vzniku malignit trávicího systému u pacientů užívajících inkretiny (57). Jiná metaanalýza však poukázala na signifikantně nižší riziko vzniku CRC při užívání gliptinů (inhibitorů DPP-4) (58).

Implikace pro praxi

Léčba DM ovlivňující riziko CRC

Režimová opatření zlepšující prognózu CRC a podílející se zároveň na snížení glykemie a zlepšení prognózy DM zahrnují snížení hmotnosti,

Tab. 2. Vztah terapie DM a CRC – přehled dostupných dat

| Terapie DM | Dostupné údaje |
|--------------------------------------|---|
| Metformin | ↓ riziko CRA, pokročilého CRA a CRC ↑ přežívání CRC, i metastatického CRC (47) |
| Inzulin | ↑ riziko CRC (studie případů a kontrol) (48) ↑ riziko úmrtí na CRC (29) |
| Thiazolidindiony (ne-pioglitazonové) | ↓ riziko CRC (51) |
| Akarbóza | ↓ riziko CRC (závislost na dávce) (53) |
| Gliptiny | ↓ riziko CRC (58) |

pravidelný pohyb, snížený příjem rafinovaného cukru, bílé mouky a bílé rýže a zvýšený příjem vlákniny (29, 59, 60).

Fyzická aktivita střední až vysoké intenzity, snížení hmotnosti a zvýšení fyzické zdatnosti vede ke zvýšení inzulínové senzitivity, snížení hladiny glykovaného hemoglobinu, úpravě lipidového profilu a snížení krevního tlaku, což má za následek zlepšení prognózy DM2, snížení jeho komplikací až jeho remise (59, 61). Pohybová aktivita je také přímo asociována se snížením rizika vzniku CRC (62).

Příjem vlákniny, zejména ve formě obilnin, má obdobně za následek zvýšení inzulínové senzitivity, úpravu lipidového profilu, snížení endoteliální dysfunkce a kontrolu prozánětlivého stavu, což má příznivý vliv jak na DM, tak na jeho kardiovaskulární a onkologické komplikace (63).

Jak už bylo zmíněno, při kontrole DM vykázal snížení rizika recidivy, úmrtí a pravděpodobný protektivní účinek před rozvojem CRC metformin (29, 46).

Screening CRC u diabetiků

U pacientů s DM je tedy nutné myslet na zvýšené riziko rozvoje malignit (3).

Letos vydaná doporučení pro screening CRC v USA snižují věk pro nabízení populačního screeningu bez ohledu na nepřítomnost rizikových faktorů na 45 let a výše, přičemž DM je zde uveden jako „jiný rizikový faktor“ společně s obezitou, dlouhodobým kouřením a škodlivým pitím alkoholu (13). Aktuální doporučené postupy v České republice však DM jako rizikový faktor vzniku malignit zatím specificky nezohledňují.

Samostatným problémem je také kompenzace diabetu – v prospektivní observační studii, zahrnující 1 459 diabetiků z české a slovenské populace, dosahovalo z hlediska doporučených hodnot uspokojivé hladiny HbA_{1c} < 53 mmol/mol (< 7 %) jen 29,9 % pacientů s DM1 a 33,4 % pacientů s DM2 (64, 65). Jiná observační studie z České republiky, zahrnující 1 055 pacientů s DM2, analyzovala také hladinu postprandiální glukózy (optimální hodnota < 7,5 mmol/l zjištěna u 19,9 % pacientů) a hladiny glukózy nalačno (optimální hodnota < 6 mmol/l zjištěna u 23,7 % pacientů) (66). Další práce z našeho prostředí ukázala, že zahájení inzulínoterapie u pacientů s DM2 je provedeno při relativně vysoké hodnotě HbA_{1c} 7,2 ± 15,1 mmol/mol (67). Z uvedených dat je možné soudit, že kompenzace DM u nás není u velké části diabetiků dostatečná.

Je tedy individuální odpovědností příslušného lékaře poskytnout pacientovi s DM optimální péči a zachytit případnou malignitu v co nejdřívějším stadiu. Potřebné je v co nejvyšší míře zajistit spolupráci pacienta a jeho účast na preventivních prohlídkách a screeningovém

programu. V České republice má aktuální screeningový program CRC dvě varianty – kolonoskopie a test na okultní krvácení. Kolonoskopie je pro pacienty od 50 let hrazena zdravotní pojišťovnou jednou za 10 let, test na okultní krvácení je hrazen pro pacienty od 50 do 54 let jednou za rok, od 55 let jednou za 2 roky (68). Jak už bylo zmíněno, účast na tomto preventivním programu má pro pacienty s DM zásadní význam. Je potřeba pacienta v dostatečné míře edukovat a obeznámit ho s riziky onkologického onemocnění v souvislosti s DM, benefity účasti na screeningovém programu, jako i s dostupnými vyšetřovacími metodami, jejich přínosy a riziky.

V souvislosti s vyšším rizikem CRC a nižším věkem jeho manifestace (27, 28) stojí před námi otázka zvažování modifikace frekvence screeningu CRC u pacientů s DM, případně zahájení screeningu v nižším věku (3).

Je potřebné zároveň aktivně pátrat po anamnestických údajích, které by mohly poukazovat na CRC. Počátečními nespecifickými příznaky CRC mohou být únava, slabost, hubnutí, bolesti břicha, zácpa, průjem nebo tenezmy. Dalším příznakem může být i změna frekvence či charakteru stolic – pacient má stolicu méně často či naopak častěji než obvykle, nebo se mění její konzistence. Laboratorním nálezem může být sideropenická anémie. Příznaky pokročilého karcinomu zahrnují enterorhagii až rectorhagii a nádorovou kachexii. Projevem pokročilého karcinomu kolorekta může být také ileus (7). Pacienti s DM by měli být poučeni o možných projevech malignity kolorekta a o potřebě vyhledat lékaře při zaznamenání výše zmíněných příznaků. Významným prvkem zvyšujícím riziko CRC nejenom u těchto pacientů je pozitivní rodinná anamnéza tohoto onemocnění (27).

Zvýšené riziko incidence, recidivy a mortality CRC u pacientů s DM ukládá jejich ošetřujícím lékařům odpovědnost zabezpečit jeho prevenci, včasný záchyt a léčbu. Je potřebné edukovat pacienta o možnostech screeningu CRC a snažit se zajistit jeho adherenci. Optimální screening a pátrání po příznacích CRC může pacientům s DM prodloužit život a zvýšit jeho kvalitu.

Závěr

Zvýšené riziko CRC u pacientů s DM je dnes doloženo množstvím kvalitních dat. Pacienti s DM mají zároveň vyšší riziko prognosticky závažnějšího typu CRC, recidivy CRC a vyšší riziko úmrtí na CRC. Z anti-diabetické terapie je indikován na snížení incidence a mortality CRC metformin. Z těchto důvodů je důležitý včasný záchyt hyperglykemie, režimová opatření, optimální kontrola rozvinutého DM a pečlivý screening CRC u pacientů s DM.

LITERATURA

1. Zdravotnická ročenka České republiky 2018. Praha: ÚZIS ČR, 2019. ISSN ISSN 1210-9991.
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 128,40-50.
3. Ling S, Brown K, Miksza J et al. Risk of cancer incidence and mortality associated with diabetes: A systematic review with trend analysis of 203 cohorts. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2021;31(1),14-22.
4. Coughlin S, Calle E, Teras L et al. Diabetes Mellitus as a Predictor of Cancer Mortality in a Large Cohort of US Adults. *American Journal of Epidemiology.* 2004;159(12),1160-1167.
5. Hammer G, McPhee S et al. *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine.* Eighth Edition. China: The McGraw-Hill Companies. 2019:553-581. ISBN 978-1-260-02950-4.
6. Urbanová J, Brunerová L, Brož J. Hidden MODY-Looking for a Needle in a Haystack. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;Jul 2;9:355.
7. Zámečník J, ed. *Patologie.* Praha: LD Prager Publishing. 2019:461-526. ISBN 978-80-270-6457-1

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



1. KONGRES ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE PRO PRAXI ON-LINE 2022

TERMÍN

■ 15. 3. – 30. 6. 2022

PREZIDENT AKCE

■ doc. MUDr. Jaromír Bystron, CSc.

AKREDITACE

■ Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **11 kredity pro lékaře.**

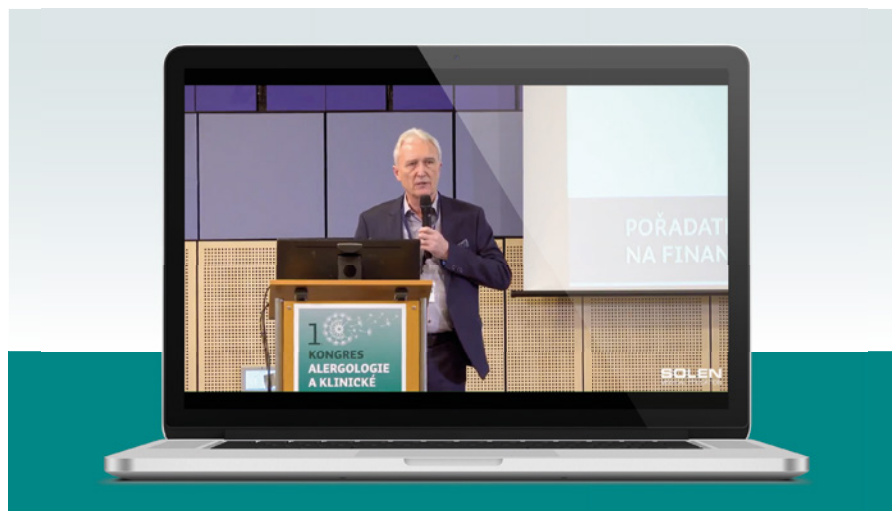
REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na www.vysilame.tv/alergologie
- Registrační poplatek **600 Kč**
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikát je možné si stáhnout po zhlédnutí 80 % obsahu on-line kongresu.
- Kredity vám budou nahrány do systému vzdělávání ČLK do 14 dnů po ukončení on-line kongresu.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s Oddělením klinické alergologie a imunologie FN Ostrava
- Mgr. Marta Boučková,
+420 770 194 701, bouckova@solen.cz

SOLEEN MEDICAL EDUCATION



Nestihli jste 1. kongres ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE PRO PRAXI? Nevadí!

1. kongres ALERGOLOGIE A KLINICKÉ IMUNOLOGIE PRO PRAXI v Olomouci proběhl prezenčně ve dnech 18.–19. 2. 2022. V tuto dobu ještě epidemiologická situace nepřála konání hromadných akcí, proto jsme program na místě natočili, abychom ho zpřístupnili všem, kteří se nemohli z jakéhokoliv důvodu osobně zúčastnit.

Připravili jsme pro vás akreditovaný záznam kongresu, který můžete zhlédnout od 15. 3. do 30. 6. 2022.

TEMATICKÉ BLOKY

- **Problémy specifické alergenové imunoterapie ve střední Evropě**
- **Potravinové alergie**
- **Anafylaxe a astma**
- **Současná situace ve zvládnání koronavirové epidemie**
- **Aktuální problémy v praxi AKI**



U mezinárodních přednášek na téma specifické alergenové imunoterapie ve střední Evropě se sešli (zleva):

- prof. Miloš Jeseňák – předseda Slovenské společnosti AKI
- doc. Jaromír Bystron – prezident kongresu
- prof. Radosław Gawlik – prezident Polské společnosti AKI
- prof. Petr Panzner – předseda České společnosti AKI.



Aktuálnímu přístupu k léčbě anafylaxe v terénní praxi se ve své přednášce věnuje MUDr. Pavel Macháček.



Doc. Petr Čáp ve své přednášce rozebírá úlohu kortikoidů v alergologické terapii.

Co čekat od silnějšího dulaglutidu?

Jan Škrha jr.

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

Dulaglutid je často používaný GLP-1 analog patřící mezi nejúčinnější antidiabetika. Článek stručně shrnuje praktické aspekty současné léčby dulaglutidem a dále představuje recentní výsledky studie AWARD-11 s vyššími koncentracemi dulaglutidu, obzvláště vliv na kompenzaci diabetu, tělesnou hmotnost a incidenci nežádoucích účinků.

Klíčová slova: dulaglutid, farmakoterapie, diabetes.

Any expectations from the more powerful dulaglutide?

Dulaglutide is a frequently used GLP-1 analogue and one of the most potent antidiabetic drugs. Practical aspects of treatment with dulaglutide are presented in this article, together with new data from AWARD-11 study with higher concentrations of dulaglutide, especially the effects on diabetes control, body weight and side effects.

Key words: dulaglutide, pharmacotherapy, diabetes.

Dulaglutid je významný zástupce tzv. inkretinové léčby, v posledních letech stále častěji využívané v terapii diabetu 2. typu. Jedná se o agonistu receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1). Díky své 90% homologii s nativním GLP-1 aktivuje receptor pro GLP-1 dlouhodobě, neboť je na rozdíl od nativní molekuly rezistentní vůči štěpení dipeptidylpeptidázou-4. Detailní popis chemické struktury byl již publikován opakovaně (1, 2) a přesahuje rámec tohoto sdělení. Dlouhodobé klinické zkušenosti jsou s 0,75 mg, resp. hlavně 1,5 mg dulaglutidem.

Mechanismus účinku

Dulaglutid patří mezi glutidy, tedy GLP-1 analoga s výraznější GLP-1 homologií, navíc má prodlouženou dobu působení. Jeho biologický poločas je necelých 5 dní, což umožňuje jeho aplikaci 1x týdně. Vzhledem ke své peptidové struktuře je určen podobně jako většina GLP-1 analog (s výjimkou perorálního semaglutidu) k subkutánní aplikaci. Po vstřebání působí na mnoha úrovních, mj. zvyšuje sekreci inzulinu z B buněk, blokuje produkci glukagonu v A buňkách pankreatu, čímž inhibuje jaterní glukoneogenezi, navozuje pocit sytosti v mozkových centrech a zpomaluje motilitu žaludku. Výsledkem je významný pokles glykemie nalačno i postprandiálně.

Klinický přínos

Terapeutický efekt prokázaly nejprve registrační studie programu AWARD, a následně ho potvrdila i reálná klinická praxe. Dulaglutid je

velmi účinný ve snižování glykemie a zlepšování kompenzace diabetu (vyjádřené poklesem glykovaného hemoglobinu v průměru o 12–16 mmol/mol), kde často překonává účinnost bazálního inzulinu (3). Zároveň má zcela minimální riziko rozvoje hypoglykemií. Zásadní je jeho příznivý vliv na tělesnou hmotnost, která v průměru klesá o více než 3 kilogramy.

V poslední době se hodně zmiňuje kardiovaskulární (KV) benefit dulaglutidu, který ve studii REWIND s relativně velmi KV zdravou diabetickou populací prokázal snížení kardiovaskulárních příhod (MACE) o 12 % (4). Na základě této studie pak byl dulaglutid jako jediný GLP-1 analog doporučen i k primární prevenci KV příhod (5). Příznivý efekt byl pozorován také na renální funkci – jak ve zpomalení poklesu glomerulární filtrace, tak ve snižování albuminurie (6).

Nežádoucí účinky léčby dulaglutidem zahrnují převážně pouze gastrointestinální obtíže, které však s trváním léčby většinou ustupují. Jedná se hlavně o nauzeu, zvracení či průjem.

Indikace dulaglutidu

Dle letošních doporučení Americké diabetologické asociace je podávání dulaglutidu podobně jako dalších GLP-1 analog přednostně indikováno u pacientů s diabetem 2. typu se zvýšeným rizikem rozvoje nebo již prodělaným aterosklerotickým KV onemocněním (7), dokonce nezávisle na kompenzaci diabetu. V případech renálního

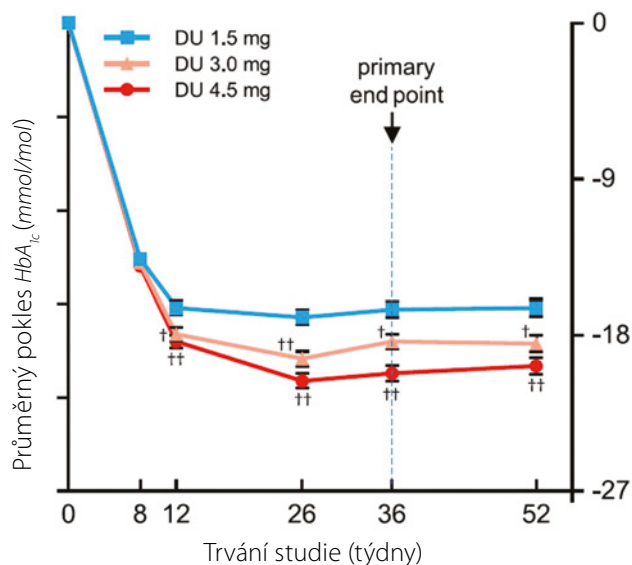
onemocnění s albuminurií je dulaglutid indikován buď při intoleranci SGLT-2 inhibitorů, nebo při jejich nedostatečném efektu v kombinaci s nimi. U prosté renální insuficience bez albuminurie je podávání dulaglutidu velmi výhodné, neboť není třeba redukovat jeho dávku a lze ho podávat až do stadia konečného selhání ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace > 0,25 ml/s). V neposlední řadě je dulaglutid indikován k léčbě nerizikových pacientů s diabetem 2. typu s nadváhou či obezitou.

V současné době je v základní úhradě zdravotní pojišťovnou dulaglutid indikován v kombinaci s metforminem a/nebo derivátem sulfonylurey či pioglitazonem u osob s neuspokojivou kompenzací diabetu vyjádřenou glykovaným hemoglobinem $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol. Pro zvýšenou úhradu je nutný buď $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol a BMI > 30 kg/m², nebo $HbA_{1c} > 60$ mmol/mol a léčba alespoň 20 jednotkami bazálního inzulínu. Tyto podmínky se však průběžně mění a je třeba sledovat jejich aktuální stav.

Dulaglutid 3,0 mg a 4,5 mg

Účinnost a bezpečnost dulaglutidu ve vyšších koncentracích (3,0 mg a 4,5 mg) byla zkoušena ve srovnání s dulaglutidem 1,5 mg

Obr. 1. Změna HbA_{1c} v průběhu studie AWARD-11. Výchozí průměrný HbA_{1c} 70 mmol/mol (8)



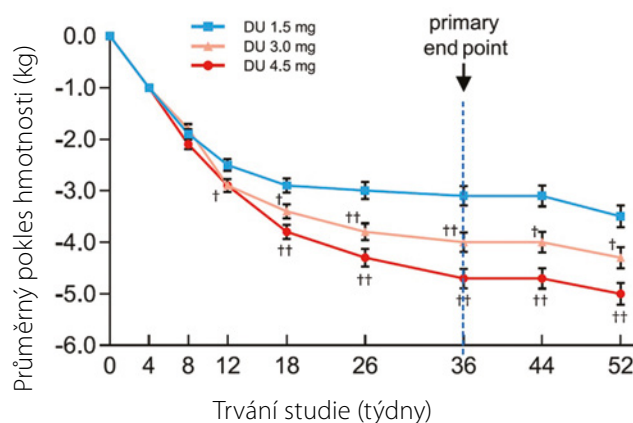
v 36, resp. 52 týdnu trvající studii AWARD-11 (8). Celkem bylo zařazeno 1842 pacientů s neuspokojivě kompenzovaným diabetem (průměrný HbA_{1c} 70 mmol/mol) a obezitou (průměrné BMI 34 kg/m²). V průběhu studie došlo po 36 týdnech léčby ke statisticky i klinicky významnému poklesu HbA_{1c} o 16,7 mmol/mol (dulaglutid 1,5 mg), 18,6 mmol/mol (dulaglutid 3,0 mg) a 20,4 mmol/mol (dulaglutid 4,5 mg), v následujících 16 týdnech již výsledky zůstávaly srovnatelné (Obr. 1).

Tělesná hmotnost v průběhu prvních 36 týdnů klesla v průměru o 3,1 kg (dulaglutid 1,5 mg), 4,0 kg (dulaglutid 3 mg) a 4,7 kg (dulaglutid 4,5 mg), při ukončení studie v 52. týdnu trvání byly celkové poklesy tělesné hmotnosti 3,5 kg (dulaglutid 1,5 mg), 4,3 kg (dulaglutid 3 mg) a 5,0 kg (dulaglutid 4,5 mg) (Obr. 2).

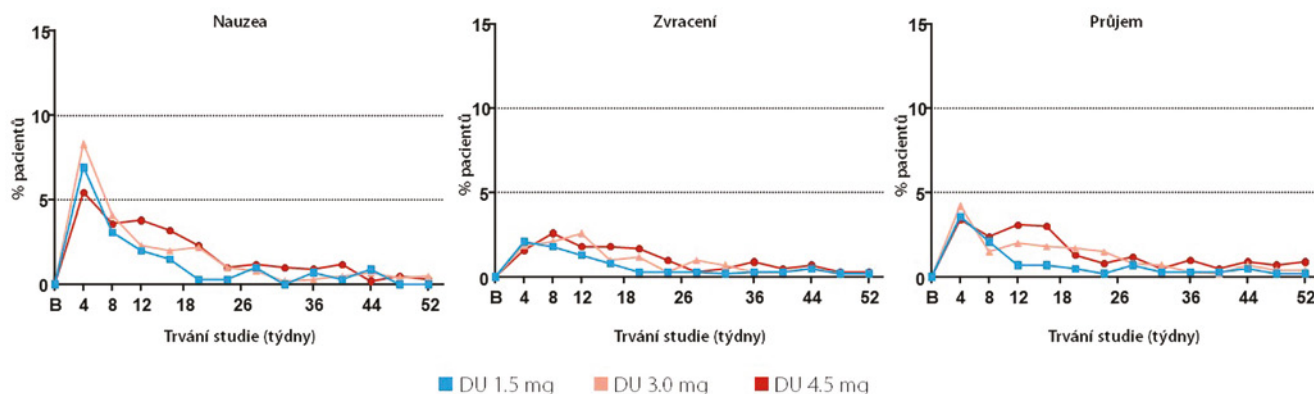
Nejčastějšími vedlejšími účinky léčby vyššími dávkami dulaglutidu byly nauzea, zvracení a průjem, v případě 4,5 mg dulaglutidu s incidencí 17,3 %, 11,6 % a 10,1 %. Většinou se jednalo o dočasné obtíže spíše mírnějšího charakteru, které nebyly častější než u 1,5 mg formy (Obr. 3).

Většina pacientů (> 90 %) setrvala ve studii po celou dobu jejího trvání, podobně i adherence s léčbou byla dobrá (88–90 %) ve všech zkoumaných ramenech.

Obr. 2. Změna hmotnosti v průběhu studie AWARD-11. Výchozí průměrná hmotnost 96 kg (8)



Obr. 3. Incidence gastrointestinálních nežádoucích účinků v průběhu studie AWARD-11 (8)



Závěr

Dulaglutid je praxí osvědčený GLP-1 agonista zlepšující kompenzaci diabetu, snižující tělesnou hmotnost a přinášející i další neglykemické benefity. Je jistě dobře, že i v České republice budou brzy k dispozici jeho silnější varianty 3,0 mg a 4,5 mg, které přiná-

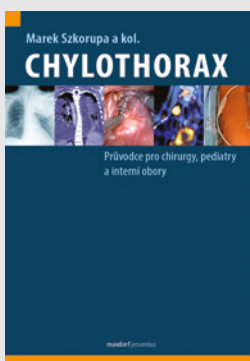
šejí ještě výraznější pokles glykovaného hemoglobinu a tělesné hmotnosti, přitom významně nezvyšují incidenci nežádoucích gastrointestinálních účinků.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165

LITERATURA

1. Haluzík M. Dulaglutid. Farmakoterapie. 2018;14(1):59-64.
2. Adamíková A. Dulaglutid. Interní medicína. 2019;21(1):62-65.
3. Mody R, Huang Q, Yu M et al. Clinical and economic outcomes among injection-naive patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with basal insulin in a US real-world setting: the DISPEL Study. Bmj Open Diabetes Research & Care 2019;7(1).
4. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):121-130.
5. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2020;43(2):487-493.
6. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2019;394(10193):131-138.
7. Committee ADAPP. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2021;45(Supplement_1):S144-S174.
8. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). Diabetes Care 2021;44(3):765-773.

KNIŽNÍ NOVINKY



Chylothorax

Průvodce pro chirurgy, pediatriy a interní obory

Marek Szkorupa a kol.

Chylothorax vzniká nahromaděním chylózního výpotku v pleurální dutině. Etiologie může být různorodá, od kongenitální přes zánětlivou, maligní až po traumatickou příčinu, která vzniká nejčastěji po operacích mediastina, srdce a plic. Jde o závažný stav, jehož podcenění může mít fatální následky. Terapie závisí mimo jiné na příčině, závažnosti a průběhu chylothoraxu. V řadě případů postačuje terapie konzervativní, v indikovaných případech pak intervenční radiologická nebo chirurgická či mikrochirurgická.

Kniha, jejímž hlavním autorem je MUDr. Marek Szkorupa, Ph.D., je první publikací věnující se tomuto tématu. Je určena především pneumologům a hrudním chirurgům, užitečná však bude i pro lékaře dalších oborů, kteří se s chylothoraxem ve své praxi setkávají.

Maxdorf 2022, 118 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-717-4

Cena: 395 Kč

Formát: 154 × 230 mm, pevná



Radiční onkologie

Pro postgraduální přípravu i každodenní praxi

Pavel Šlampa a kol.

Radiční onkologie je lékařská specializace zabývající se terapeutickou aplikací radiace v léčbě malignit. Jde dnes o vysoce pokročilý obor, jehož úspěchy přispívají k zlepšující se prognóze onkologicky nemocných. Jde ovšem o velmi dynamický obor, který doznal v několika posledních letech pronikavých změn. Znalost nejen základních principů, ale rovněž aktuálních postupů a technik, je v současné onkologii naprosto stěžejním předpokladem úspěšné léčby, i samotné léčby lege artis.

Autorský kolektiv, v jehož čele stojí prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., přední expert oboru v České republice, připravil rozsáhlou a vysoce aktuální publikaci, která poskytne lékařům-onkologům základní vodítka pro každodenní praxi a rovněž bude sloužit pro přípravu na specializační zkoušky.

Maxdorf 2021, 772 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-674-0

Cena: 1995 Kč

Formát: 200 × 265 mm, pevná vazba

Incidentalomy hypofýzy

Michal Kršek

3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

Incidentalomy hypofýzy nacházíme náhodně při zobrazovacích vyšetřeních přibližně v 10% vyšetření u normální populace. Po jejich zjištění musí endokrinologové rozhodnout o dalším postupu na základě posouzení hormonální aktivity, etiologie, velikosti a případně příznaků vyplývajících z expanzivního chování. Léčbou volby u prolaktinomů je medikamentózní léčba. Primárně chirurgická léčba je indikována u ostatních hormonálně aktivních tumorů a v případě komplikací, jakými jsou defekty zorného pole, apoplexie hypofýzy s kompresivními příznaky a obrny okohybných nervů (v některých případech). Tumory, které nejsou indikovány k chirurgické léčbě, jsou sledovány pomocí zobrazovacích technik a v indikovaných případech také endokrinologického vyšetření, případně kontrol vyšetření zorného pole.

Klíčová slova: diagnostika, hypofýza, incidentalom, léčba, sledování, tumor.

Pituitary incidentaloma

Pituitary incidentalomas are being accidentally found during imaging procedures in approximately 10% of normal population. Facing pituitary incidentalomas endocrinologists have to decide about further management based on the assessment of hormonal activity, aetiology, size, and possible compressive symptoms. Treatment of choice for prolactinomas is medical therapy. Surgical treatment is a treatment of choice for other hormonally active tumours and in case of complications as defects of visual field, pituitary apoplexy with compressive symptoms, ophthalmoplegia respectively. Tumour not indicated for surgical treatment are followed-up by imaging techniques and in indicated cases also by endocrinological or visual field evaluation.

Key words: diagnosis, follow-up, incidentaloma, pituitary, therapy, tumours.

Definice

Incidentalomy hypofýzy nazýváme tumory hypofýzy odhalené náhodně při zobrazovacím vyšetření indikovaným z jiného důvodu, než je podezření na onemocnění hypofýzy. Typicky se tedy jedná o vyšetření, které není indikované například z důvodu poruchy funkce hypofýzy, pro podezření na tumor hypofýzy, nebo z důvodu poruchy zorného pole. Často se jedná o vyšetření indikované například pro bolesti hlavy, kraniocerebrální trauma apod. (1, 2, 3). Vzhledem ke zvyšující se dostupnosti zobrazovacích vyšetření, především výpočetní tomografie (CT) a magnetické rezonance, se incidence náhodně zjištěných hypofyzárních, resp. selárních lézí zvyšuje. Incidentalomy hypofýzy lze tak nazvat onemocněními moderní technologie.

Epidemiologie

Údaje o prevalenci nálezů hypofyzárních incidentalomů výrazně kolísají mezi jednotlivými studii, ať se jedná o studie CT, MR, či studie patologicko-anatomické, a pohybují se od 0,5 do 39%. Podle nejrozsáhlejší metaanalýzy patologicko-anatomických studií, která zahrnovala 34 studií s celkovým počtem vyšetření 18 902, se prevalence incidentalomů hypofýzy pohybovala od 1,5 do 31% s mediánem 10,7% (4, 5, 6). Výskyt incidentalomů je přibližně rovnoměrně rozložen mezi pohlavími a věkovými skupinami a v 99% se jedná o mikroadenomy (≤ 1 cm), v 1% jde o makroadenomy (> 1 cm). MR obraz mikroadenomu je uveden na obrázku 1, makroadenomu na obrázku 2.

Etiologie

Vzhledem k tomu, že naprostá většina pacientů s nálezem incidentalomu hypofýzy není indikována k chirurgickému řešení, nemáme k dispozici zcela přesné údaje o jejich etiologii. V sestavách pacientů indikovaných k chirurgickému řešení se jednalo přibližně v 91 % o adenomy hypofýzy a v 9 % o expanze, které nevycházely z hypofyzární tkáně, nejčastěji o kraniofaryngeomy a Rathkeho cysty (7). V další studii s 29 pacienty s incidentalomy hypofýzy se u 23 jednalo o adenom hypofýzy, u 4 o Rathkeho cysty a u 2 o kraniofaryngeom. Při imunohistochemickém vyšetření adenomů bylo 50 % negativních na přítomnost hormonů, 20 % plurihormonálních, 15 % gonadotropních a 10 % somatotropních adenomů (1, 2). Pokud však hovoříme obecně o etiologii selárních expanzivních procesů, pak musíme diferenciativně diagnosticky uvažovat o daleko širším spektru možností. Souhrn možných příčin selárních expanzí je uveden v tabulce 1 (6).

Klinický obraz

Jak vyplývá z definice incidentalomů, jejich klinický obraz je němý nebo nenápadný tak, že neupozorní pacienta ani lékaře na možnost onemocnění hypofýzy. Pokud před sebou však máme pacienta s, byť náhodným, nálezem hypofyzární léze, musíme ho vyšetřit a pátrat po možných příznacích hypofyzárního tumoru či poruchy funkce hypofýzy. Mezi klinické příznaky, po kterých musíme aktivně pátrat, patří příznaky endokrinologické a u makroadenomů, resp. větších expanzí i příznaky vyplývající z expanzivního chování.

Endokrinologické příznaky, po kterých musíme klinicky aktivně pátrat, jsou příznaky z možné hypersekrece hormonů hypofýzy (prolaktinom,

akromegalie, Cushingova choroba, centrální hyperthyreóza), nebo naopak z nedostatečné produkce hypofyzárních hormonů (hypopituitarismus).

Příznaky vyplývající z expanzivního chování jsou uvedeny formou tabulky 2 (8).

Diagnostika a diferenciativní diagnostika

Doporučení pro diagnostiku a diferenciativní diagnostiku jsou upravena s použitím doporučených postupů americké Endocrine Society z roku 2011 (3).

U všech pacientů s nálezem incidentalomu hypofýzy má být provedena kompletní anamnéza a kompletní klinické vyšetření zaměřené na přítomnost klinických projevů hypersekrece či nedostatečné sekrece hormonů hypofýzy. Pokud zjistíme přítomnost klinických příznaků, následuje provedení příslušného cíleného kompletního biochemického vyšetření. Při nepřítomnosti klinických obrazů provádíme pouze vyšetření skříninkové.

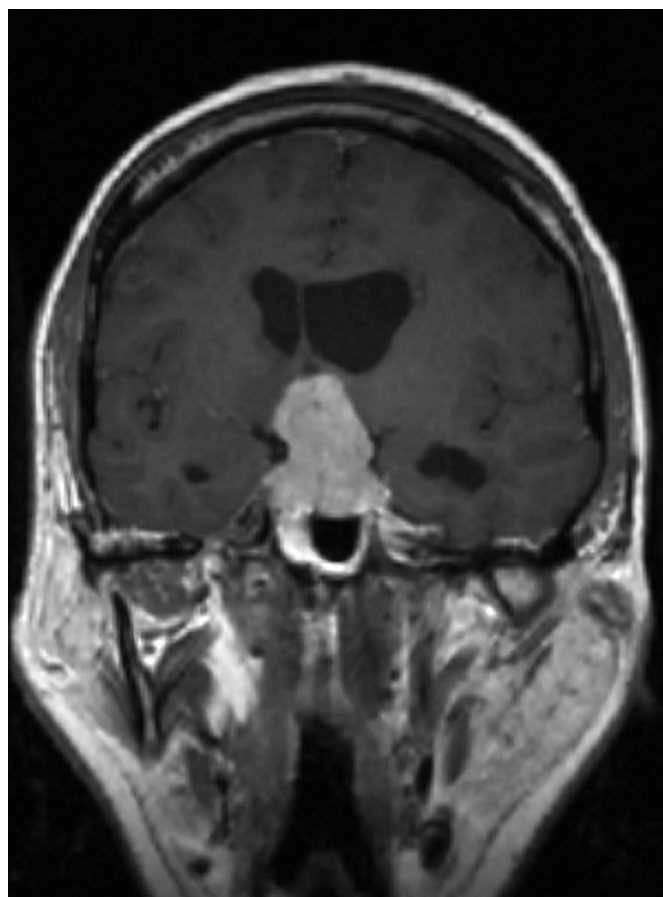
Rovněž u všech pacientů, včetně pacientů bez klinických projevů dysfunkce hypofýzy, má být provedeno laboratorní vyšetření k odhalení případné hormonální nadprodukce a/nebo hypopituitarismu.

Laboratorní vyšetření zaměřené na nadprodukcí hormonů zahrnuje vyšetření sekrece prolaktinu, růstového hormonu (GH) a adrenokortikotropního hormonu (ACTH). Hypersekreci prolaktinu vyloučíme stanovením sérových koncentrací prolaktinu za příslušných podmínek. Krev na stanovení koncentrace prolaktinu je nutné odebrat minimálně 90 min po probuzení a při hodnocení je nutné vyloučení fyziologických a polékových elevací prolaktinu. U velkých makroadenomů je dopo-

Obr. 1. MR obraz mikroadenomu hypofýzy (archiv autora a Radiodiagnostické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze)



Obr. 2. MR obraz makroadenomu hypofýzy (archiv autora a Radiodiagnostické kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze)



Tab. 1. Přehled příčin selárních expanzí. Upraveno dle: Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al. Pituitary „incidentaloma“: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol* 2016;175(4):R171-R184

| | |
|--|--|
| Tumory předního laloku hypofýzy | Adenom hypofýzy Hyperplazie hypofýzy Karcinom hypofýzy |
| Tumory zadního laloku hypofýzy | Pituicytom Tumor z granulárních buněk |
| Benigní paraselární tumory | Meningeom Kraniofaryngeom Neurinom Lipom |
| Maligní tumory | Gliom Germinom Lymfom Chordom Chondrosarkom Chondrom Ependymoblastom Plasmocytom Hypofyzární metastázy |
| Malformace/hamartomy | Rathkeho cysta Dermoidní cysta Epidermoidní cysta Arachnoidální cysta Hamartom |
| Zánětlivé a granulomatózní léze | Lymfocytární hypofyzitida Granulomatózní hypofyzitida Histocytóza Tuberkulóza Sarkoidóza Absces |
| Cévní léze | Aneuryzma Kavernózní hemangiom Trombóza kavernózního splavu |

ručeno doplnit i vyšetření v ředění séra 1 : 100 k vyloučení tzv. hook efektu. Při pouze mírně zvýšené ptolaktinémii (do 200 ng/ml) musíme vyloučit tzv. pseudoprolaktin, tedy tumor, který prolaktin neprodukuje a který vede útlakem stopky hypofýzy k desinhibici sekrece prolaktinu. Doporučeným skríninkovým vyšetřením na hypersekreci GH je vyšetření sérových koncentrací inzulinu podobného růstového faktoru 1 (IGF-1). V případě zjištění jeho zvýšených koncentrací nebo při klinickém podezření na akromegalii (i u pacientů s normální koncentrací IGF-1), má být doplněno kompletní vyšetření zaměřené na sekreci GH. Doporučeným skríninkovým vyšetřením na autonomní nadprodukcí ACTH, resp. kortizolu, je provedení dexametazonového supresního testu s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST). U pacientů s klinickým podezřením na Cushingovu chorobu a/nebo nedostatečnou supresibilitou kortizolemie v LDDST je doporučeno doplnění kompletního vyšetření zaměřeného na diagnostiku a diferenciální diagnostiku autonomní nadprodukce kortizolu.

Doporučení týkající se skríninku hypopituitarismu nejsou jednotná. Vhodným vyšetřením je vyšetření ranních koncentrací TSH, FT4, kortizolu, IGF-1, LH, FSH a u mužů testosteronu, u žen anamnézu menstruačního krvácení. V případě klinického a/nebo biochemického podezření na hypopituitarismus je doporučeno doplnit další příslušná vyšetření či dynamické testy. U pacientů, u kterých je na MR přítomen kontakt tumoru/expanze se zrakovou dráhou, či její útlak, je doporučeno provést vyšetření rozsahu zorného pole (perimetru).

U pacientů s nálezem incidentalomu pouze při CT vyšetření je doporučeno provedení MR vyšetření.

Tab. 2. Přehled poruch a příznaků vznikajících z expanzivního chování tumorů tureckého sedla. Upraveno dle: Melmed S. Evaluation of pituitary masses. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.) *Endocrinology*. 5th Edition, 2006, Elsevier Saunders: Philadelphia, USA 2006:387-395. ISBN: 978-9997636768

| Utlačovaná struktura | Klinické příznaky |
|---------------------------------|---|
| Tractus opticus | Porucha vidění červené barvy Bitemporální hemianopie Horní kvadrantové nebo bitemporální defekty zorného pole Slepota Skotomy |
| Hypothalamus | Poruchy termoregulace Poruchy příjmu potravy Obezita Poruchy příjmu tekutin a pocitu žízně Diabetes insipidus centralis Poruchy spánku Poruchy chování Dysfunkce vegetativního nervového systému |
| Sinus cavernosus | Ptóza Diplopie Ophthalmoplegie Poruchy čítí v obličejí |
| Frontální lalok | Poruchy osobnosti Poruchy čichu |
| Temporální lalok | Temporální epilepsie |
| Útlak centrálních partií | Bolesti hlavy Hydrocefalus Psychózy Demence Záchvaty smíchu |

Tab. 3. Skríninková vyšetření na poruchu funkce hypofýzy

| Skrínink na hypersekreci hormonů | |
|---|--|
| Hormon | Vyšetření |
| Prolaktin | S-prolaktin |
| Růstový hormon (GH) | S-IGF-I |
| ACTH | S(P) – kortizol v dexametazonovém supresním testu s nízkou dávkou dexametazonu (LDDST) |
| TSH | TSH, FT4 |
| Skrínink na nedostatečnou sekreci hormonů (hypopituitarismus) | |
| Hormon | Vyšetření |
| TSH | TSH, FT4 |
| ACTH | S(P) – kortizol (ranní) |
| LH, FSH | LH, FSH, testosteron (muži), anamnéza menstruačního cyklu (ženy) |

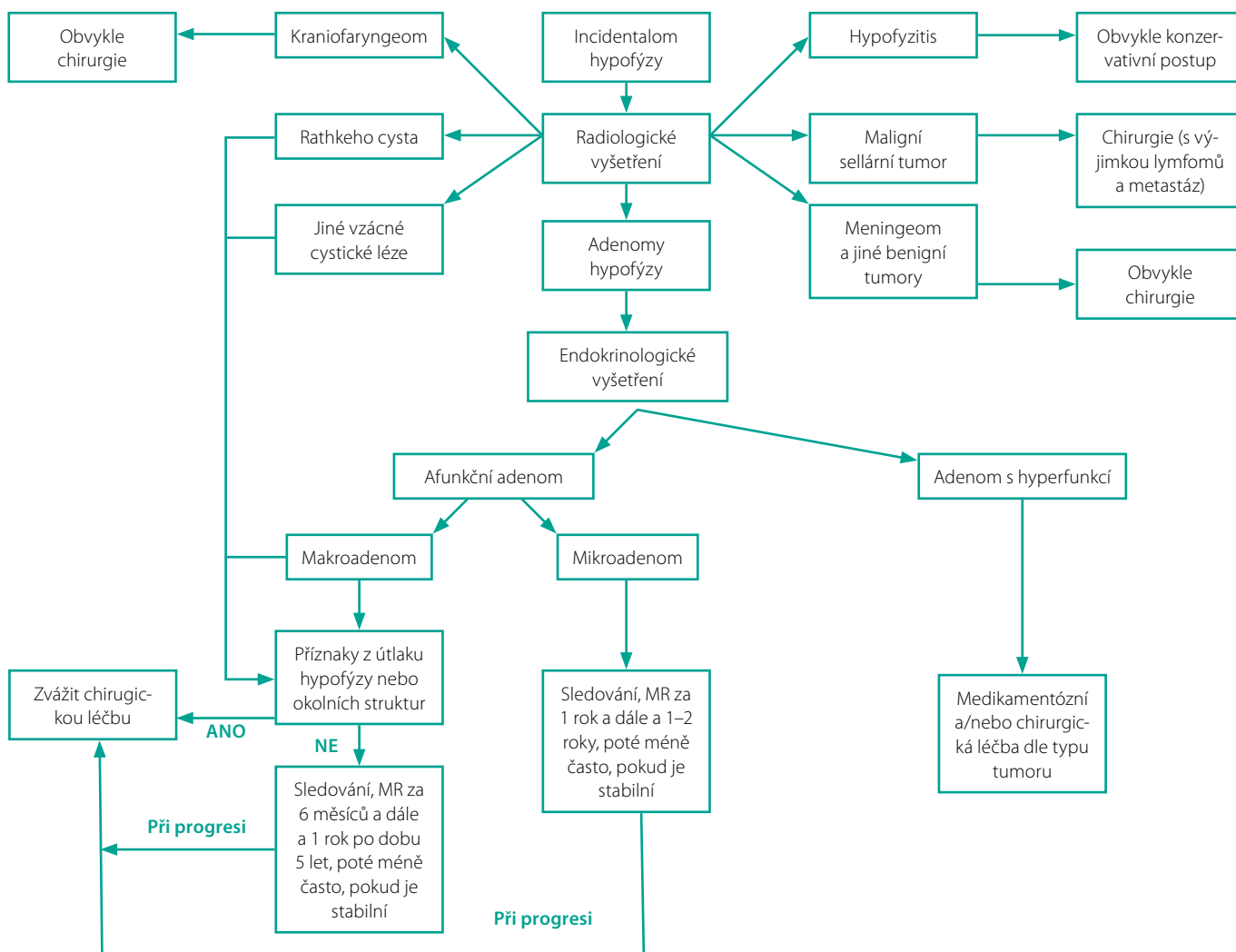
ACTH – adrenokortikotropní hormon; FSH – folikulostimulační hormon; FT4 – volný thyroxin; GH – růstový hormon (growth hormone); IGF – I – inzulinu podobný růstový faktor – 1; LH – luteinizační hormon; TSH – thyreostimulační hormon

U pacientů, u kterých máme z rodinné nebo osobní anamnézy podezření na možnost výskytu syndromu mnohočetné endokrinní neoplazie (MEN), je doporučeno provedení příslušných skríninkových vyšetření na přítomnost přidružených poruch a v případě jejich zjištění doplnění genetického vyšetření.

Léčba a sledování

Doporučení pro léčbu a sledování jsou upravena dle relevantních publikací (3, 6).

Obr. 3. Algoritmus managementu incidentalomů hypofýzy. Upraveno dle: Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al. Pituitary „incidentaloma“: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol* 2016;175(4):R171-R184



Pacienti s diagnostikovaným prolaktinomem jsou primárně indikováni k medikamentózní léčbě agonisty dopaminu.

K chirurgické léčbě jsou primárně indikováni následující pacienti:

- Pacienti s defektem zorného pole v příčinné souvislosti s hypofyzární lézí.
- Jiné oftalmologické abnormality v důsledku útlaku hypofyzární léze (diplopie, paréza okohybných nervů, oftalmoplegie, ptóza víčka).
- Apoplexie hypofýzy s poruchou vizu.
- Léze naléhající na nebo komprimující chiasma opticum dle MR (u prolaktinomů nemusí být absolutní indikací – indikací je pak rezistence k farmakologické léčbě).
- Tumory s hormonální hypersekrecí s výjimkou prolaktinomů.
- Při indikaci chirurgické léčby bereme do úvahy věk, celkový stav pacienta a jeho prognózu/rizikovost.

K medikamentózní léčbě jsou indikováni:

- Primárně medikamentózně jsou léčeni pacienti s prolaktinomem.
- Pacienti s dalšími funkčními adenomy u kterých trvá hormonální aktivita i po provedené chirurgické a/nebo radiační léčbě.

K substituční medikamentózní léčbě jsou indikováni pacienti s hypopituitarismem.

U pacientů, kteří nejsou indikováni k chirurgické léčbě, je indikované monitorování vývoje velikosti tumoru pomocí zobrazovacích metod. Metodou volby je MR. U mikroadenomů doporučujeme kontrolní MR za 1 rok a dále za další 1–2 roky dle vývoje. U makroadenomů doporučujeme kontrolní MR za 6 měsíců a dále 1x za rok po dobu 5 let. Algoritmus managementu incidentalomů hypofýzy je uveden na obrázku 3 (6).

LITERATURA

1. Sano N, Oyama K, Tahara S et al. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. *Eur J Endocrinol* 2003;149:123-127.
2. Fainstein Day P, Guitelman M, Artese R et al. Retrospective multicentric study of pituitary incidentalomas. *Pituitary* 2004;7:145-148.
3. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L et al. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):894-904.
4. Molitch ME. Pituitary tumours: pituitary incidentalomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;23:667-675.
5. Lania A, Beck-Peccoz P. Pituitary incidentalomas. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012;26:395-403.
6. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF et al. Pituitary „incidentaloma“: neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol* 2016;175(4):R171-R184.
7. Freda PU, Post KD. Differential diagnosis of sellar masses. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:81-117.
8. Melmed S. Evaluation of pituitary masses. In: DeGroot LJ, Jameson JL (eds.) *Endocrinology*. 5th Edition, 2006, Elsevier Saunders: Philadelphia, USA 2006:387-395. ISBN: 978-9997636768.

Možnosti farmakologického využití vitamínu C v onkologii

Marek Lapka

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK, Praha

Kyselina askorbová je dobře popsána molekula, která slouží jako kofaktor mnoha reakcí a zprostředkovává celou řadu biologických funkcí. Navzdory své jednoduché struktuře vykazuje vitamin C široké spektrum zajímavých účinků, které přináší obrovský potenciál do klinické praxe. Článek přináší shrnutí dostupných dat o účinnosti a bezpečnosti v onkologii.

Klíčová slova: vitamin C, farmakologie, účinek, bezpečnost, onkologie.

Pharmacological possibilities of vitamin C in oncology

Ascorbic acid is a well-described molecule which acts as a cofactor in many reactions and mediates a variety of biological functions. Despite its simple structure, vitamin C has a wide range of interesting effects that bring enormous potential to the clinical practice. The article summarizes available data on efficacy and safety in oncology.

Key words: vitamin C, pharmacology, effect, safety, oncology.

Úvod

Kyselina askorbová ((KA), také askorbát, vitamin C (VitC)) je unikátní, dobře známá a ve vodě rozpustná sloučenina. Biochemická syntéza je poměrně jednoduchá a dalším jedinečným aspektem KA je fakt, že několik druhů obratlovců ztratilo schopnost ji syntetizovat. VitC funguje jako kofaktor mnoha enzymatických reakcí, které zprostředkovávají řadu základních biologických funkcí. Ze strukturního hlediska je to jedna ze sloučenin obsahující kyselou hydroxylovou skupinu. Po ztrátě jednoho elektronu vzniká velice stabilní radikál semidehydroaskorbát (SDA), který je méně reaktivní než většina volných radikálů a stává se vychytávačem volných radikálů (1). VitC je nezbytný pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu a určitých neurotransmiterů a podílí se na metabolismu bílkovin (2). Kromě biosyntetických a antioxidantních funkcí hraje důležitou roli ve funkci imunitního systému (3), zlepšuje vstřebávání nehemového železa (4), a není tak překvapením, že nedostatek VitC způsobuje kurděje se symptomy únavy, malátnosti, slabosti pojivové tkáně a křehkosti kapilár (5, 6). V poslední době přibývá publikací o možném využití VitC v onkologii, což je tématem tohoto článku.

Vitamin C u onkologických pacientů

Klinické studie ukazují, že je potřeba vitamínu C u onkologických pacientů vyšší pravděpodobně z důvodu oxidativního stresu během

zánětu a onkologických chorob, což podtrhují pozorování výskytu deficitu vitamínu C u rakoviny (7). Tato pozorovaná data podporují hypotézu, že onkologičtí pacienti vykazují nízké koncentrace vitamínu C, což může být způsobeno zvýšeným antioxidantním působením v důsledku progresu onemocnění anebo dopadem chemoterapie. Zajímavé bylo, že přerušeni chemoterapie nebo podávání vitamínu C vyřešilo nejen samotný deficit, ale i symptomy (8). Také se zdá, že závažnost onemocnění může ovlivnit koncentrace vitamínu C (9). Na druhou stranu případové kontrolní studie potvrdily nižší koncentrace vitamínu C u onkologických pacientů, kontrolní hodnoty byly také nízké, což naznačuje určité limity v analýze vzorků (10).

Účinek vitamínu C

Biologické účinky KA jsou až překvapivě složité, nicméně dobře prozkoumané. VitC hraje významnou roli v mnoha fyziologických procesech. Mezi důležité funkce patří tvorba bílkovin, šlach, vazů a cév k hojení ran a tvorbě žizev. Napomáhá vstřebávání železa a působí jako redukční činidlo (11). Chápání funkce KA se odvíjí od příznaků kurdějí, které jsou v souladu s nedostatkem kolagenu. Kolagen obsahuje zbytek hydroxyprolinu a hydroxylysinu, které jsou posttranslačně tvořeny peptidyl-prolylhydroxylázou. Enzym je 2-ODD s Fe v aktivním místě,

kde KA funguje jako chaperon. Pokud se substrát nenaváže, enzym prochází reakčním cyklem, což v důsledku vede k Fe v oxidovaném stavu. KA dokáže zredukovat Fe zpět a obnovit tak jeho aktivitu (10, 11).

Jeden z produktů elektronové oxidace KA je monodehydroaskorbátový radikál (MDHA), což je určující faktor antioxidační role. MDHA snadno interaguje s radikály, a stává se tak jejich účinným vychytávačem (12). Díky své aktivitě však může KA způsobit produkci radikálů, a působit prooxidačně. Oxidační účinek KA je odvozen od schopnosti redukovat Fe^{3+} a Cu^{2+} , což vede k produkci hydroxylových radikálů a $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ a H_2O_2 (1). Volné radikály podporují maligní buňky, nicméně je mohou v některých případech poškodit. Tímto mechanismem lze vysvětlit efekt prooxidačně působících látek v onkologii. Neselektivní prooxidační procesy mohou být spojeny s nežádoucími dopady na zdravou tkáň, a proto se hledají způsoby selektivního působení na maligní buňky bez působení na zdravou tkáň. VitC disponuje právě těmito schopnostmi (13).

Vitamin C v onkologii

Jako součást léčby rakoviny byly navrženy vysoké dávky KA, protože změněný metabolismus nádorových buněk je činí citlivými na oxidační účinky látky. Potenciál těchto poznatků je deklarován již od roku 1970. VitC má příznivé účinky na dobu přežití u terminálních nádorových onemocnění a již farmakologické dávky VitC in vivo vykázaly slibné účinky (13). Výsledky mimo jiné potvrzují systematické přehledy klinických studií z let 2018 a 2021. Vysokodávkový intravenózně podávaný VitC je podle autorů ve farmakologických koncentracích bezpečný, zmírňuje symptomy spojené s onkologickou léčbou, chrání zdravé tkáň a zlepšuje kvalitu života (14, 15).

K dosažení dostatečné plazmatické koncentrace a k poškození nádorových buněk je nutné podat VitC intravenózně (IV). Několik autorů publikovalo pozitivní účinek IV podávaného VitC na kvalitu života pacientů s rakovinou. Yeom a kolegové provedli prospektivní studii s 39 onkologickými pacienty s metastatickým karcinomem, kterým IV podávali 10 g VitC 2x denně spolu se 4 g PO podané KA denně po dobu 1 týdne a zaznamenali významné zlepšení kvality života (16). Observační retrospektivní studie hodnotila pacientky s rakovinou prsu (stádia IIa–IIIb). Srovnání 53 pacientek léčených 7,5 g IV-VitC po dobu 4 týdnů plus standardní terapie se 72 kontrolami zjistila, že chuť k jídlu, únava, deprese a poruchy spánku během a po adjuvantní terapii byly významně zlepšeny ve skupině s VitC. Snášlivost podávání VitC byla hlášena jako vynikající (86,8 %) nebo dobrá (13,2 %) (17).

Prospektivní intervenční studie zkoumala kvalitu života u 60 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří dostávali 12,5–100 g IV-VitC 2x týdně po dobu 4 týdnů navíc k PO dávkám 2–4 g VitC denně. Výsledky zahrnují významné snížení únavy, nespavosti a zácpy po 2 týdnech a snížení bolesti a zlepšení kognitivních funkcí po 4 týdnech léčby. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky (18). Pacienti s kolorektálním karcinomem a vysokým IV-KA přežili déle po operaci než pacienti s nízkým KA (19). Studie zahrnuje 36 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem nebo karcinomem žaludku a popsala pozitivní efekt podávání VitC v dávce 0,2–1,5 mg/kg, 3h infuze, během 1.–3. dne spolu se standardním chemoterapeutickým režimem (20).

Několik malých klinických studií prozkoumalo potenciální terapeutický dopad KA u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Výsledky

studie fáze I zahrnují kombinovanou léčbu decitabinem, oxidem arsenitým a KA v léčbě 13 pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo AML. Byla pozorována jedna kompletní remise s neúplným obnovením krevního obrazu a 5 pacientů se stabilním onemocněním po čtyřech cyklech terapie (21). V klinické studii fáze I s pacienty s relabující/refrakterní AML nebo bez způsobilosti ke standardní indukční léčbě AML Aldoo a kolektiv zkoumali bezpečnost a účinek kombinace oxidu arsenitého s KA v dávce 1 g/den po dobu 5 dnů po dobu 5 týdnů. U celkem 10 pacientů byla pozorována jedna kompletní odpověď a jedna kompletní odpověď s neúplným hematologickým zotavením. U čtyř pacientů došlo k vymizení blastů z periferní krve a kostní dřeně (22).

Pilotní klinické studie zkoumaly synergismus decitabinu s KA v nízkých dávkách u 83 starších pacientů s AML. Kombinace s IV-VitC (39 pacientů) prokázala zlepšení celkového přežití (15,3 vs. 9,3 měsíce) (23). V souladu s výše uvedenými výsledky prokázala kazuistika 30měsíční klinické remise při léčbě KA u pacienta s AML vykazujícím mutace DNMT3A, TET2, WT1 a NPM1, který navíc nereagoval na standardní indukční chemoterapii (24). Akutní promyelocytární leukémie (APL) je zvláště citlivá na cytotoxické účinky KA. Studie uvedla výsledky provedené na 129 pacientech s APL s různými riziky, kteří dosáhli první kompletní remise s konvenční indukční a konsolidační terapií. Pacienti podstoupili udržovací terapii s kyselinou trans-retinovou, PO oxidem arsenitým a KA (1 g/den) po dobu 2 týdnů, každé 2 měsíce po dobu 2 let. Míra celkového přežití po 5 a 10 letech byla 94 % a 87 % (25). Screeningové populační studie prokázaly existenci spojení mezi nízkými hladinami VitC v plazmě a zvýšeným rizikem úmrtnosti souvisejícím s rakovinou, kardiovaskulárními chorobami a ischemickou chorobou srdeční. Zjištěno je v souladu se studií o potenciální úloze VitC v leukemogenezi (26).

Bezpečnost

V rámci bezpečnostního profilu je nutno zmínit, že samostatně nebo v kombinaci podaný byl IV-VitC ve studiích fáze I označen jako vynikající a dobře tolerovaný (27). Průzkum z roku 2010 mezi praktiky, kteří použili IV-VitC u celkem 9328 pacientů, uvedl celkovou frekvenci nežádoucích účinků na 1,0 % (28). Hlášené vedlejší účinky z klinických studií zahrnují nevolnost, závrať, sucho v ústech, pocení a slabost. IV dávky VitC vyšší než 75 g nebo ty, které vedou k plazmatickým koncentracím nad 10 mmol/l, mohou být kontraindikovány u pacientů se selháním ledvin, anamnézou oxalózy, anurie, dehydratace, těžkého plicního edému nebo nízkého srdečního výdeje. Opatrnost se doporučuje u pacientů s rakovinou s terminálním selháním ledvin. Jednotlivé kazuistiky poukazují na souvislost mezi příjmem VitC a rozvojem ledvinových kamenů a selhání ledvin (29).

Závěr

Užívání vysokých dávek VitC jako protirakovinného léku má kontroverzní historii, nicméně zajímavé publikované výsledky. Přes zmíněné informace zůstává otázkou možného zařazení vysokých dávek IVC do klinických postupů nezodpovězena a pochopení mechanismů účinku VitC může v budoucnu otevřít příležitosti pro možné využití látky v onkologických indikacích. V tento moment je nadále potřeba zastávat zdrženlivější přístup a vzít na zřetel nutnost vyhodnocení možných aplikací VitC nejlépe v kontextu kontrolovaných klinických studií.

Tradice Pascoe od roku 1895

Vitamin C-Injektapas 7,5 g

Registrovaný lék

Důvěřujte originálu!

- ✓ Infuzní roztok
- ✓ Okamžitá biologická dostupnost [1]
- ✓ Vysoká efektivita díky dosaženým terapeutickým koncentracím [2]
- ✓ Přímá neutralizace oxidačního stresu při nedostatku vitamínu C [2]
- ✓ Bez stabilizátorů a konzervačních látek
- ✓ Více jak 30 let na evropském trhu
- ✓ Vyrobeno v Německu



[1] Levine, M., S. J. Padayatty and M. G. Espey (2011). „Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries.“ Adv Nutr 2(2): 78-88.

[2] Frei, B., L. England and B. N. Ames (1989). „Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma.“ Proc Natl Acad Sci U S A 86(16): 6377-6381.

[3] IH Galaxy NPI Feb. 2015

ZKRÁCENÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: Vitamin C Injektapas 150 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. Injekční lahvička koncentrátu pro infuzní roztok (50 ml) obsahuje acidum ascorbicum 7,5 g (150 mg/ml), 972 mg sodíku (19,44 mg/ml), hydrogenuhličitan sodný a vodu na injekci. Roztok je čirý světle žlutý. **Terapeutické indikace:** Prevence a terapie stavů klinického nedostatku vitamínu C, který nemůže být odstraněn výživou ani perorálním podáváním. Methemoglobinemie v dětském věku. **Dávkování:** Pokud není stanoveno jinak, podává se denně 750-7 500 mg kyseliny askorbové (5-50 ml koncentrátu pro infuzní roztok). **Substituce vitamínu C při parenterální výživě:** Dospělí - intravenózně 100-500 mg kyseliny askorbové denně (odpovídá 0,7-3,3 ml koncentrátu pro infuzní roztok); děti do 12 let -intravenózně 5-7 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. Děti mladší 12 let nesmí dostávat více než 5-7 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. **Methemoglobinemie v dětském věku:** intravenózně se aplikuje jednorázově 500-1000 mg kyseliny askorbové (odpovídá 3,3 až 6,6 ml koncentrátu pro infuzní roztok). V případě potřeby se aplikace opakuje ve stejné dávce. Nemá být překročena dávka 100 mg kyseliny askorbové/kg tělesné hmotnosti denně. **Způsob podání:** intravenózní podání. Infuze do periferní žíly. 50 ml koncentrátu pro infuzní roztok je před použitím třeba naředit 100 ml izotonického roztoku chloridu sodného a podávat pomalou infuzí. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na teroukoly pomocnou látku (viz. výše uvedené složení přípravku). Přípravek nesmí být aplikován u pacientů s oxalátovou urolitiázou a onemocněními spojenými s patologií metabolismu železa a jeho ukládáním v organismu (talasemie, hemochromatóza, sideroblastická anemie). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** intravenózní podání vysoké dávky přípravku může v důsledku tvorby krystalů oxalátu vápenatého v ledvinách a následného vzniku urolitiázy vést k akutnímu selhání ledvin. U pacientů s nedostatkem erytrocytární glukózo-6-fosfátdehydrogenázy je třeba se vyvarovat překročení dávky 100-500 mg kyseliny askorbové denně z důvodu možného výskytu těžké hemolýzy. U pacientů se známými chorobami dýchacích cest se doporučuje začínat léčbu nižšími dávkami z důvodu možného výskytu akutní dyspnoe. Obecně mohou být zkresleny výsledky laboratorních vyšetření, při kterých se využívají chemické metody založené na barevných reakcích. Další údaje viz. SPC. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Přípravek Vitamin C Injektapas může chemicky změnit jiné léky (na základě vysokého redoxního potenciálu). Kompatibilita při kombinaci s jinými léky musí být proto při každém podání vždy kontrolována. Kyselina askorbová může snížit účinek antikoagulancií. Současné podání kyseliny askorbové a flufenazinu vede ke snížení koncentrace flufenazinu v plazmě, současná aplikace kyseliny askorbové a kyseliny acetylsalicylové vede ke snížení vylučování kyseliny acetylsalicylové a ke zvýšenému vylučování kyseliny askorbové v moči. Salicyláty inhibují absorpci kyseliny askorbové do leukocytů a trombocytů. Po parenterální aplikaci kyseliny askorbové je narušena spolehlivost laboratorního stanovení hodnoty glykemie. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Během těhotenství a kojení nemá být překročeno množství 100-500 mg kyseliny askorbové denně. Kyselina askorbová je vylučována do mateřského mléka a prochází placentou. **Nežádoucí účinky:** Velmi vzácně: respirační a kožní projevy hypersenzitivity. Dále byly pozorovány reakce jako zimnice, zvýšená teplota, porucha vidění, závrať nebo nauzea. **Předávkování:** Riziko hemolýzy a ledvinových kamenů. Doba použitelnosti je 2 roky. Pouze pro jednorázové použití. Aplikace se musí uskutečnit bezprostředně po otevření injekční lahvičky s koncentrátem pro infuzní roztok. Nepoužité zbytky je třeba zlikvidovat. Uchovávejte při teplotě do 25 °C v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. Lék není hrazen ze zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH, Schiffenberger Weg 55, D-35394 Giessen, Německo. **Registrační číslo:** 86/107/13-C. Datum první registrace: 27. 2. 2013. **Datum revize textu:** 17. 12. 2020 Podrobnější informace viz. SPC přípravku.

LITERATURA

1. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res.* 1996;145:532-541.
2. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007;137:2171-84.
3. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care.* 2002;5:66-74.
4. Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev.* 1993; 51:313-26.
5. Stephen R, Utecht T. Scurvy identified in the emergency department: a case report. *J Emerg Med.* 2001;21:235-7.
6. Wang AH, Still C. Old world meets modern: a case report of scurvy. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:445-8.
7. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005; 19: 17–20
8. Oak AS, Jaleel T, Fening K et al. 2016. A case of scurvy associated with nilotinib. *J. Cut Pathol.* 43;725-726.
9. Shenoy N, Bhagat T, Nieves E, et al. Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells. *Blood Cancer J.* 2017;7:e587.
10. Pullar JM, Carr AC, Bozonet SM, et al. High Vitamin C Status Is Associated with Elevated Mood in Male Tertiary Students. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(7):91.
11. Du JJ, Cullen GR et al. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1826:443-457.
12. Buettner GR and Schafer FQ. Ascorbate as an Antioxidant in Vitamin C. In: Asard H, May JM and Smirnov N, Eds., *Functions and Biochemistry in Animals and Plants*, Bios Scientific Publishers. 2004.173-188.
13. Chen Q, Espey MG, Sun AY et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2008;105:11105-11109.
14. Klimant E, Wright H, Rubin D. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol.* 2018;25:39-148. 3.
15. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):343.
16. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci.* 2007;22:7-11.
17. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo.* 2011;25:983-90.
18. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe.* 2012;1:49-53.
19. Ngo B, Van Riper JM, Cantley CL et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nature Reviews Cancer.* 2019;19:271-282.
20. Wang F, He MM, Wang ZX et al. Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:460.
21. Welch JS, Klco JM, Gao F et al. Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study. *AJH.* 2011;86:796-800.
22. Aldoo I, Mark L, Vrona J et al. Adding ascorbic acid or arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2014;93:1839-1843.
23. Zhao H, Zhu H, Huang J et al. The synergy of vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;66:1-7.
24. Das AB, Kakadia PM, Wojcik D et al. Clinical remission following ascorbate treatment in a case of acute myeloid leukemia with mutations in TET2 and WT1. *Blood Cancer.* 2019;9:82.
25. Gill HS, Yim R, Kumana CR et al. Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia: long-term results and unique prognostic indicators. *Cancer.* 2020;126:3244-3254.
26. Khaw KT, Bingham S, Welch A et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet.* 2001;357:657-663.
27. Ma Y, Chapman J, Levine M et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2014;6:222ra18.
28. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One.* 2010;5:e11414.
29. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol.* 2008;19:1969-1974.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022

3

- Hlavní téma: Telemedicína ve vnitřním lékařství
- Léčba hypertenze a dyslipidemie po CMP
- Betablokátoři po IM a u chronické ICHS
- Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin
- Ruptúra volnej steny myokardu ako komplikácia STEMI – kazuistika
- ... a další články



VYJDE
V KVĚTNU

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 2

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, 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 Lék.

Časopis je indexován v:

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



Stadamet

metformin



GLYKÉMIE POD KONTROLOU

- Biguanid, který zvyšuje senzitivitu tkání na inzulín¹
- Nezvyšuje sekreci inzulínu, nezpůsobuje hypoglykémii
- Má neutrální vliv na hmotnost – je vhodný pro pacienty s nadváhou
- Metformin je prověřený základ léčby diabetes mellitus II. typu v monoterapii nebo v kombinaci
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta



Zkrácená informace o přípravku Stadamet 500, Stadamet 850, Stadamet 1000, potahované tablety

Indikační skupina: antidiabetika, biguanidy. Složení/ účinná látka: Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 500 mg, 850 mg nebo 1000 mg. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu dospělých a dětí od 10 let, který nemůže být dostatečně kontrolován dietními opatřeními a cvičením, a to zvláště u obézních pacientů. Lze užívat v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem. Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu, léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření. **Dávkování a způsob podání:** Léčba se obvykle zahajuje postupným zvyšováním dávky při použití počáteční dávky 500 mg až 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně. Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykémie. Maximální doporučená dávka jsou 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách. Tablety se polykají celé, během jídla či po jídle. Stadamet 1000 potahované tablety lze pít. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, jakýkoliv typ akutní metabolické acidózy, diabetické precoma, závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min), akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok, onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok. Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus. **Interakce:** Hladina glykémie může být zvýšena při současném použití těchto přípravků: inzulín, antidiabetické přípravky (sulfonylmočovina, akarbóza), nesteroidní protizánětlivé látky (salicyláty nebo pyrazolonové deriváty), inhibitory MAO, oxtetracyklin, ACE inhibitory, fibráty, cyklofosfamid a látky typu cyklofosfamidu tak, že může dojít k hypoglykemickým epizodám. Chronické použití betablokátorů nebo sympatolytických přípravků jako klonidin, reserpin a guanethidin může snížit glykémii, ale větší klinický význam má snížení hormonální a nervové kontraregulace při hypoglykemii spolu s poruchou vnímání známek hypoglykémie. Léky, které prodlužují vylučování metforminu, např. cimetidin, zvyšují riziko laktátové acidózy. Hladinu glykémie snižující účinek metforminu může být snížen při současném použití těchto přípravků: glukokortikoidy, adrenalin a jiná sympatomimetika, kombinované přípravky obsahující estrogeny a progesteron, perorální antikoncepce, glukagon, tyreoidální hormony, thiazidová a kličková diuretika, diazoxid, fenothiazinové deriváty, nikotínáty. V případě počátku nebo ukončení léčby u pacientů, kteří užívají kumarinová antikoagulační, musí být srážení krve pečlivě monitorováno. Akutní nebo chronické užívání alkoholu může zvýšit hypoglykemický nebo laktacidemický účinek metforminu. **Nežádoucí účinky:** nejčastější je nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti, nežádoucí účinky spontánně většinou vymizí. **Zvláštní upozornění:** Laktacidemická acidóza je vzácná, ale závažná metabolická komplikace, vyvolaná kumulací užívaného metforminu. Převážně byl hlášen její výskyt u diabetických pacientů se závažným poškozením ledvin. Podání jodových kontrastních látek i v radiologii může vést k renální insuficienci. Metformin by měl být vysazen před nebo během podání jodových kontrastních látek a následně podán až za 48 hodin a po kontrole a normalizaci stavu ledvinových funkcí. Užívání metforminu je třeba přerušit 48 hodin před chirurgickým výkonem v celkové, spinální nebo epidurální anestezii. Léčba metforminem nesmí pokračovat dříve než po 48 hodinách po výkonu nebo zahájení perorálního příjmu potravy a pouze tehdy, pokud byla zjištěna normální funkce ledvin. **Těhotenství a kojení:** Pokud žena plánuje otěhotnět nebo pokud již těhotná je, je doporučeno diabetes neléčit metforminem, ale inzulínem. Kojení není doporučeno během léčby metforminem. **Uchování:** Žádné zvláštní podmínky uchování. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. Velikost balení na trhu: 60, 120 potahovaných tablet. **Registrační čísla:** Stadamet 500 potahované tablety: 18/145/03-C, Stadamet 850 potahované tablety: 18/146/03-C, Stadamet 1000 potahované tablety: 18/246/05-C. **Datum revize textu SPC:** Stadamet 500,850 potahované tablety: 24. 3. 2017, Stadamet 1000 potahované tablety: 10. 10. 2018.

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

Literatura: 1. MUDr. Pavlína Piňhová. Interní medicína. 2008;10(11):494–497.

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

STADA

Vnitřní lékařství

E-2

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Mikrobióm pri srdcovom zlyhávaní a aortálnej stenóze

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH). Přehled příznaků, které přivádějí pacienty k lékařům všech medicínských odborností

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Rare cause of spontaneous spleen bleeding: a case report and literature review

LAUDATIO / LAUDATIO

Prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc. – 80 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

Mikrobióm pri srdcovom zlyhávaní a aortálnej stenóze

Gut microbiome in heart failure and aortic stenosis

Pavol Fülöp, Marianna Dvorožňáková, Marianna Vachalcová, Zuzana Fülöpová,

Katarína Šoltys, Gabriel Valočik - - - - -

E4

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH). Přehled příznaků, které přivádějí pacienty k lékařům všech medicínských odborností

Langerhans cell histiocytosis (LCH). Overview of symptoms of LCH, which may lead the patients to any of these medical specialists

Zdeněk Adam, Luděk Pour, Miroslav Tomiška, Karel Starý, Teodor Horváth, Martina Doubková, Tomáš Nebeský,

Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Marta Krejčí, Martin Krejčí, Ivanna Boichuk, Martin Štork, Sabina Ševčíková,

Zuzana Adamová, Zdeněk Král - - - - -

E11

PŮVODNÍ PRÁCE/ ORIGINAL ARTICLES

Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody

Medication adherence terminology – the first consensual translation using the Delphi method

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

E22

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Rare cause of spontaneous spleen bleeding: a case report and literature review

Zriedkavá príčina spontánneho krvácania sleziny: kazuistika a prehľad literatúry

Lenka Nosáková, Martin Schnierer, Jakub Hoferica, Miroslav Pindura, Juraj Marcinek,

Juraj Miklušica, Katarína Stašková, Ľudovít Laca, Peter Bánovčín - - - - -

E29

LAUDATIO / LAUDATIO

Prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc. – 80 let

Professor Jarmila Siegelová, MD, DrSc. – 80 years

Petr Dobšák - - - - -

E32

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2022

AMGEN[®]

AstraZeneca 



 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS
Praha a.s.**

 **Roche**

sanofi

 **SERVIER**

12  **YEARS**
GEDEON RICHTER

Mikrobióm pri srdcovom zlyhávaní a aortálnej stenóze

Pavol Fülöp^{1,2}, Marianna Dvorožňáková³, Marianna Vachalcová², Zuzana Fülöpová⁵, Katarína Šoltys⁴, Gabriel Valočik²

¹Interná klinika UPJŠ LF a Nemocnice AGEL Košice-Šaca, a. s.

²I. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

³II. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice

⁴Prírodovedecká fakulta, UK v Bratislave

⁵I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP, Košice

Črevný mikrobióm je prepojený s vývojom jednotlivých ochorení. U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním (SZ) sa vyvíja edém črevnej steny pre venóznú kongesciu, ktorá naruša absorpčnú funkciu a povoľuje bakteriálne prerastanie. Následne patogénne baktérie produkujú mnoho škodlivých substancií vrátane trimetylamín-N-oxidu (TMAO) a endotoxínu (LPS – lipopolysacharid), ktoré vedú k zhoršeniu SZ. Tieto objavy viedli k hypotéze o osi srdce-čreva pri SZ. Vysoké hladiny TMAO prítomné u pacientov so SZ predisponujú k vyššej dlhodobej mortalite, dokonca aj po korelácii s tradičnými rizikovými faktormi a kardiorenálnymi indexami. Väčšina LPS je generovaná črevným mikrobiómom, pričom osteogénna odpoveď pri aortálnej stenóze na LPS stimuláciu intersticiálnych chlopnových buniek je úzko prepojená so zápalom a imunitou. Koncentrácia výskumu na črevný mikrobióm môže poskytnúť nové náhľady pri skúmaní nových terapeutických cieľov srdcového zlyhávania a aortálnej stenózy.

Kľúčové slová: aortálna stenóza, mikrobióm, srdcové zlyhávanie

Gut microbiome in heart failure and aortic stenosis

The gut microbiome is linked to the development of individual diseases. Patients with congestive heart failure (HF) develop intestinal wall edema due to venous congestion, which impairs absorption function and allows bacterial overgrowth. Consequently, the pathogenous bacterial strains produce many harmful substances, including trimethylamine N-oxide (TMAO) and endotoxin (LPS – lipopolysaccharide), which lead to deterioration of HF. These discoveries led to hypothesis about the heart-bowel axis. High levels of TMAO present in patients with HF predispose to higher long-term mortality, even after correlation with traditional risk factors and cardiorenal indices. Most LPS is generated by the intestinal microbiome, and the osteogenic response in aortic stenosis to LPS stimulation of valve interstitial cells (VIC) is closely linked to inflammation and immunity. Thus, the concentration of intestinal microbiome research may provide new insights into the investigation of new therapeutic targets for HF and aortic stenosis.

Key words: aortic stenosis, heart failure, microbiome

Úvod

Srdcové zlyhávanie (SZ) je časté, smrteľné a drahé. Patrí celosvetovo medzi hlavné príčiny morbidita a mortality, pričom zodpovedá za ~30 % úmrtí ročne (1). Prevalencia rastie a predpokladá sa nárast až na

10 % populácie do roku 2030. Liečba SZ predstavuje 2–3 % celkových zdravotných nákladov vo vyspelých krajinách s predpoveďou viac ako dvojnásobku v priebehu ďalších 20 rokov z dôvodu starnutia populácie (2). Aortálna stenóza je najčastejšia chlopnová chyba vyžadujúca

intervenciu v Európe a Severnej Amerike. Prevalencia AS stúpa s vekom, pričom postihuje 0,2 % ľudí vo veku 50–59 rokov, 3–5 % u ľudí starších ako 75 rokov, s najvyššou prevalenciou do 9,8 % v skupine 80–89 rokov (3). Napriek vysokej morbidite a mortalite spojenej s AS v súčasnosti abstinujú efektívne preventívne a neinvazívne terapeutické stratégie. Ľudský mikrobióm je súbor mikroorganizmov, ktoré spolunažívajú v alebo na tele hostiteľa. Pri rôznych chorobných stavoch sa zistili špecifické zmeny v mikrobióme. Je možné, že črevný mikrobióm je zahrnutý aj do progresie kardiovaskulárnych ochorení (4), a teda má potenciál stať sa novým terapeutickým cieľom.

Srdcové zlyhávanie

SZ je definované ako neschopnosť srdca zásobiť periférne orgány dostatočným množstvom krvi a kyslíka na zabezpečenie metabolických potrieb. Väčšinou je spôsobené základnou chorobou myokardu (najmä ischemiou), avšak kardiálne príčiny vrátane chlopňových chýb, abnormalít perikardu a arytmií môžu taktiež vyústiť do poškodenia srdcovej funkcie. Nedeliteľnú etiológiu tvoria aj kardiomyopatie, myokarditídy, infekcie a expozícia kardiotoxickými liekmi.

Napriek pozoruhodnému progresu v klinickom manažmente pacientov a používaní zariadení, či už resynchronizačných alebo mechanickej podpory, prognóza SZ ostáva nepriaznivá s ročnou úmrtnosťou 6–7 % u pacientov s chronickým SZ a do 25 % u hospitalizovaných s akútnou dekompenzáciou SZ (5). Liečba SZ predstavuje 2–3 % celkových zdravotných nákladov vo vyspelých krajinách s predpoveďou viac ako dvojnásobku v priebehu ďalších 20 rokov z dôvodu starnutia populácie (2).

SZ je väčšinou diagnostikované anamnézou, fyzikálnym vyšetrením, laboratórnymi testami a kardiovaskulárnym zobrazovaním. Tradične sa srdcové zlyhávanie delí na viacero fenotypov na základe merania ejekč-

nej frakcie (EF) ľavej komory. Redukovaná EF (HF_rEF) je definovaná ako $\leq 40\%$, ľahko redukovaná EF (HF_{mr}EF) 41–49 % a zachovaná (HF_pEF) $\geq 50\%$ (6). Jednou z hlavných výziev v diagnostike je identifikácia spoľahlivých biomarkerov. Natriuretické peptidy sú najviac študované a používané biomarkery SZ. Sérový mozgový natriuretický peptid (BNP) je v súčasnosti jediný biomarker SZ s odporúčaniami triedy IA v európskych a amerických odporúčaníach (6, 7).

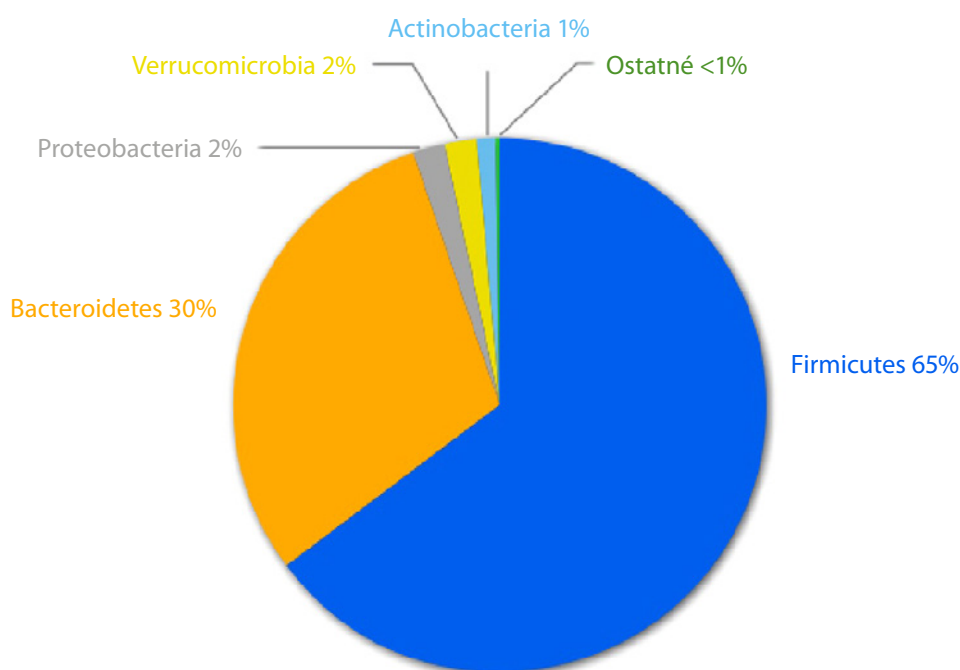
Mikrobióm

Ľudský mikrobióm je súbor mikroorganizmov, ktoré spolunažívajú v alebo na tele hostiteľa (8). Existuje viac ako 2000 druhov komenzálnych organizmov, najmä baktérií, ktoré spolunažívajú v ľudskom tele, poväčšine v tráviacom trakte. Zdravý dospelý jedinec má približne 100 biliónov baktérií v tráviacom trakte, predominantne v hrubom čreve. Črevný mikrobióm (ČM) je získaný z prostredia, nie geneticky. V maternici je tráviaci trakt plodu bežne sterilný. Plod získava rozdielny mikrobióm počas cisárskeho rezu ako pri vaginálnom pôrode (9). Ďalej sa typy mikrobiómu rôznia v závislosti od stravy a vplyvu prostredia (10).

V ľudskom mikrobióme dominuje päť kmeňov (Obr. 1): *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* a *Verrucomicrobia* (8). Zvyčajne je mikrobióm jedinca stabilný. V zdravom tráviacom trakte anaeróbne skupiny *Bacteroidetes* a *Firmicutes* prispievajú k viac ako 90 % bakteriálnych druhov (11).

Špecifické vzorce črevného mikrobiómu sa nazývajú enterotypy. Nepriaznivá zmena v črevnom mikrobióme sa nazýva dysbióza. Jedným z najdôležitejších faktorov ovplyvňujúcich enterotypy je dlhodobá diéta jedinca. Napríklad, diéta bohatá na živočíšne proteíny a tuky spôsobí vysoké hladiny *Bacteroides* a nízke hladiny *Prevotella* (časť rodu *Bacteroidetes*) (13). Naopak, diéta bohatá na uhľovodíky a chudobná na živočíšne proteíny a tuky spôsobí nízke hladiny *Bacteroides* a vysoké

Obr. 1. Distribúcia červeného mikrobiómu. Upravené podľa (12)



hladiny *Prevotella*. Ďalším príkladom interakcie jedla a mikrobiómu sú Japonci, ktorých črevá obsahujú *Bacteroides plebeius*, ktorý produkuje enzým pomáhajúci v trávení morských rias (14). Ďalšie faktory ovplyvňujúce mikrobióm, okrem stravy, sú enviromentálne zmeny, hygiena, užívanie antibiotík a štádiá rôznych ochorení (8).

Črevný mikrobióm plní veľa funkcií. Jednou z nich je protektívna funkcia spočívajúca vo vytesňovaní patogénov, produkcii antimikrobiálnych látok, produkcii vitamínov. K najdôležitejším funkciám patrí metabolická, pretože pomáha tráveniu zložiek potravy, napríklad pri rozklade cukrov glykozid hydrolázou (glykány, ktoré nemôžu byť trávené ľudskými enzýmami). ČM participuje na sacharolytickej a proteolytickej katabolickej ceste (15). Obe vedú k produkcii mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA – short chain fatty acids). SCFA v systémovej cirkulácii preukázali schopnosť modulovať kardiovaskulárne rizikové faktory vrátane redukcie krvného tlaku a regulácie glukózovej a lipidovej homeostázy (16). Proteolytická cesta ale produkuje aj toxické molekuly ako amoniak, rôzne amíny, tioly, fenoly a indoly, ktoré sú vylučované obličkami, avšak akumulujú sa pri renálnej insuficiencii (8, 15). Nové dôkazy poukazujú na ovplyvňovanie regulácie trávenia a absorpcie lipidov ČM (17). Podľa súčasných poznatkov sa na funkciu mikrobiómu pozerá ako na „endokrinný“ orgán, ktorý svojimi metabolitmi ovplyvňuje ľudskú fyziológiu. Podľa štúdií sa ČM identifikuje ako možný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení.

Štúdium ČM je zložitá kvôli miliómom baktérií a tisícov druhov, ako aj výskytu húb či vírusov, ktoré môžu interferovať so skúmaným genetickým materiálom. Ďalším problémom je výskyt rozličnej flóry v rôznych úsekoch čreva, ako aj časté zmeny génomu pre horizontálne transfery génov (8). Tradičnou metódou je kultivácia, ale je časovo náročná a nezáživná. Novšie metódy spočívajú v sekvenovaní bakteriálneho

génomu. Menovite 16S ribozomálna RNA génová amplikónová analýza, ktorá sa snaží objasniť, čo (aké baktérie) sa tam nachádza, zatiaľ čo metagenómové sekvenovanie, ktoré je drahšie, poskytuje špecifickejšiu taxonomickú a funkčnú klasifikáciu (18) a odpovedá na doplnkovú otázku – čo dokážu urobiť (19).

Dôležitým zistením je koncept spoločenstva v ČM, ktorý opisuje symbiózu a prepojenie medzi črevnými mikroorganizmami (20). Niektoré ústredné baktérie sú potenciálne kľúčové patogény, ktoré môžu potláčať symbiotické baktérie a promovať iné patogény. Tieto zistenia naznačujú, že narušenie pôvodnej mikroflóry nie je indukované jediným špecifickým mikróbom, ale viacerými skupinami organizmov.

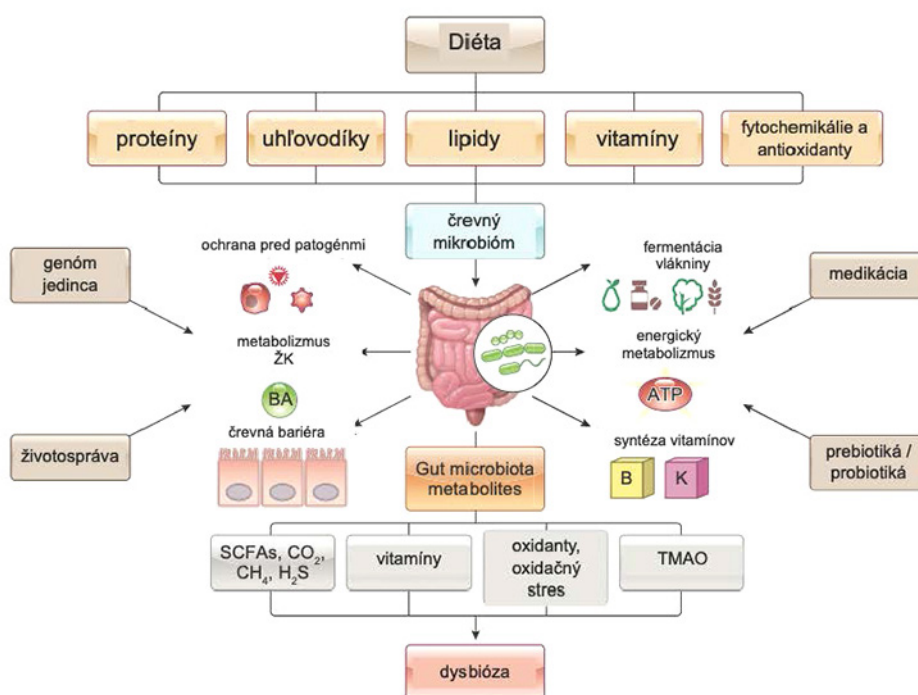
Metabolity

Trimetylamín-N-oxid

Trimetylamín (TMA) je tvorený rozkladom potravín bohatých na fosfatidylcholín, cholín alebo karnitín (získané z červeného mäsa, rýb, vajec). TMA sa absorbuje v tenkom čreve a hepatálnym enzýmom flavín monooxygenázou 3 sa mení na trimetylamín-N-oxid (TMAO), ktorý sa vpusť do krvného obehu a eventuálne odstráni obličkami (21).

TMAO je biologicky aktívna molekula, pričom štúdie preukázali koreláciu medzi metabolizmom TMAO pomocou črevného mikrobiómu a rizikom KVS ochorení. Recentná metaanalýza odhalila 67 % zvýšenie rizika vývoja KVS ochorení pri vysokých hladinách TMAO. Navyše, každým ďalším nárastom hladiny TMAO o 10 $\mu\text{mol/L}$ sa zvýšilo riziko úmrtia zo všetkých príčin o 7,6 % (22). TMAO sa preukázal ako prediktor akútneho koronárneho syndrómu, cievnej mozgovej príhody a smrti, pravdepodobne svojou proaterogénnou cestou (21, 23). Administrácia 3,3-dimethyl-1-butanolu, inhibítora TMA, dokázala

Obr. 2. Asociácia mikrobiómu so srdcovým zlyhávaním, upravené podľa (48)



zabrániť kardiálnej dysfunkcii spôsobenej západnou diétou bohatou na cukry a tuky (24).

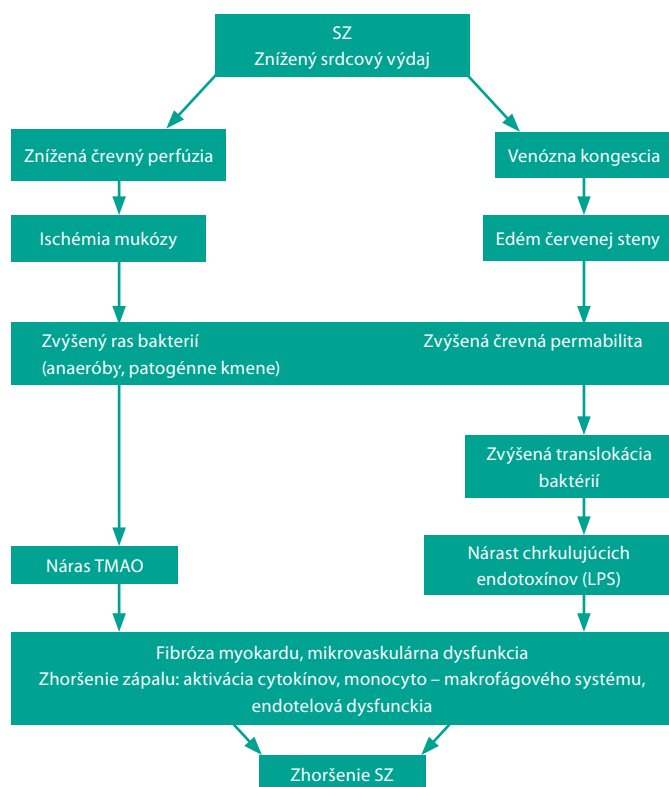
Žlčové kyseliny

Primárne žlčové kyseliny (ŽK) sú syntetizované v pečeni z cholesterolu v rámci viacstupňového procesu a sú potrebné na absorpciu dietárnych lipidov z čreva. Vďaka ŽK sa môže cholesterol eliminovať exkréciou do stolice. Týmto spôsobom ŽK znižujú hladinu cirkulujúceho cholesterolu a riziko tvorby aterosklerotického plátu. Črevný mikrobióm dokáže znížiť tvorbu ŽK, čím sa zvýši plazmatická hladina LDL, ako aj riziko aterosklerózy (25).

Mastné kyseliny s krátkym reťazcom

Mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA) ako acetát, butyrát a propionát sú produkované v procese fermentácie nestráviteľnej diétnej vlákniny v črevách mikrobiómom. SCFA sa môžu buď vstrebať črevným epitelom alebo vylúčiť stolicou (26). Butyrát slúži ako primárny zdroj energie pre kolonocyty. SCFA majú aj ďalšie funkcie, a to protizápalovú či metabolickú pri metabolizme tukov a glukoneogenéze. Acetát a propionát majú v systémovej cirkulácii možnosť väzby na endotelové receptory, ktoré ovplyvňujú kardiometabolické zdravie (27). Butyrát a propionát sú odstraňované portálnou cirkuláciou, aby sa zabránilo ich vysokým koncentráciám v krvi. Zvýšené fekálne hladiny SCFA sú asociované so zníženou diverzitou ČM, zvýšenou permeabilitou čreva, systémovým zápalom, glykémiou, dyslipidémiou, obezitou a hypertenziou.

Obr. 3. Hypotéza osi srdce–čreva, upravené podľa (4).



SZ – srdcové zlyhávanie, LPS – lipopolysacharidy, TMAO – trimethylamin N-oxid.

Pacienti so SZ majú značné zmeny v mikrobióme v zmysle redukovanej biodiverzity a deplécie baktérií, ktoré môžu produkovať butyrát alebo maslovú kyselinu, ktorá je hlavným zdrojom energie pre kolonocyty (28). ČM je teda pravdepodobne zapojený aj do patogenézy SZ. Pri SZ dochádza pre znížený vývrhový objem k redukcii prietoku krvi v črevách a nízkej dodávke kyslíka. To predisponuje v črevách k rastu patogénnych typov anaeróbných baktérií (29). U pacientov s kongestívnym SZ sa vyvíja edém červenej steny pre venóznou kongesciou, ktorá narúša absorpčnú funkciu a povoľuje bakteriálne prerastanie v mukóznei vrstve hlienu, susediacej s apikálnym povrchom sliznice hrubého čreva. Zvýšená črevná permeabilita bola pozorovaná pri SZ a koreluje s tlakom v pravej predsieni a hladinou C-reaktívneho proteínu. Následne patogénne baktérie produkujú mnoho škodlivých substancií vrátane TMAO a endotoxínu (LPS – lipopolysacharid), ktoré vedú k zhoršeniu SZ. Tieto objavy viedli k hypotéze o osi srdce–čreva pri SZ (30). Vyššie koncentrácie LPS boli opísané u pacientov s dekompenzovaným SZ, čo koreluje so stupňom opuchu červenej steny. LPS klesajú po kardiálnej rekompensácii. Sandek et al. na základe týchto informácií navrhuje kauzálny vzťah medzi edémom brušnej steny, epitelovou dysfunkciou a translokáciou LPS (31).

Eleváciu TMAO pri SZ pravdepodobne spôsobuje zmena bakteriálneho zloženia, ako bolo spomenuté vyššie. Pacienti s chronickým SZ majú signifikantne väčšiu mieru patogénnych baktérií a kvasiniek (*Candida*) a zníženú hladinu protizápalových baktérií, ako napríklad *Faecalibacterium prausnitzii* (32). Takisto k patogénnej distribúcii prispieva renálna insuficiencia a diétne vzorce.

Vysoké hladiny TMAO prítomné u pacientov so SZ predisponujú k vyššej dlhodobej mortalite, dokonca aj po korelácii s tradičnými rizikovými faktormi a kardiorenálnymi indexami. Po 1-ročnom sledovaní 972 pacientov s akútnou kardiálnou dekompenzáciou výskumníci zistili, že vyššie hladiny TMAO zhoršujú prognózu. Kombináciou TMAO a NT-proBNP bolo možné dosiahnuť aditívnu prognostickú informáciu (33). Spomínané korelácie boli silnejšie u pacientov so závažnejším SZ (NYHA III-IV) (34).

Zatiaľ nie je úplne zrejme, ako TMAO vplyva na patofyziológiu SZ. Navrhované teórie zahŕňajú stimuláciu cytokínov ako tumor necrosis factor alpha, ktorý zhoršuje fibrózu myokardu, mikrovaskulárnu dysfunkciu v myokarde a neurohormonálne odchýlky (35). Organ et al. (36) opísali signifikantnú deterioráciu funkcie myokardu u myši so srdcovým zlyhávaním po administrácii TMAO, charakterizovanú pľúcny edémom, hypertrofiou myokardu a zníženou ejekčnou frakciou. Schuett et al. (37) opísali možné zvýšenie náchylnosti k SZ cestou TMAO potenciováním fibrózy myokardu. Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti môže TMAO slúžiť ako potenciálny terapeutický cieľ.

Mikrobióm a aortálna stenóza

Odpoveď na otázku, či AS vzniká náhodne, alebo je spustená cieleným patomechanizmom, ostáva nezodpovedaná. Je možné, že črevný mikrobióm môže byť zahrnutý do progresie AS. Predošlé štúdie ukázali, že osteogénna odpoveď na LPS stimuláciu VIC (valve interstitial cells) je úzko prepojená so zápalom a imunitou (38), a väčšina LPS je

generovaná ČM. A teda koncentrácia výskumu na črevný mikrobióm môže poskytnúť nové náhľady na tieto zaujímavé deje.

Nedávno Liu et al. (39) publikovali závery štúdie zameranej na mikrobióm pri ischemickej chorobe srdca (IChS) a kalcifikácii chlopni. Zistili, že ČM u pacientov s chlopňovými chybami a IChS sa signifikantne líši v beta diverzite napriek podobným rizikovým faktorom. *Baktérie Veillonella dispar, Bacteroides plebeius a Fusobacterium* boli prerastenejšie v skupine chlopňových chýb, zatiaľ čo zástupcovia *Collinsella aerofaciens, Megamonas, Enterococcus, Megasphaera, Dorea* a *Blautia* boli v menšom počte. Pre asociáciu s dyslipidémiou navrhli 7 operačných taxonomických jednotiek (OTU) vrátane *Parabacteroides distansoni, Megamonas, Fusobacterium, Bacteroides sp., Bacteroides plebeius, Lactobacillus a Prevotella copri* ako potenciálne patogény pre kardiovaskulárne choroby. Navyše zistili, že *Prevotella copri* môže mať kľúčovú úlohu u pacientov s chlopňovými chybami, zatiaľ čo *Collinsella aerofaciens* je pravdepodobne hlavný patogén pri ischemickej chorobe srdca na základe početných korelácií týchto baktérií s ostatnými OTU. *Blautia*, SFCA-produkujúca baktéria, ktorá je asociovaná s protizápalovou odpoveďou, bola redukovaná v skupine chlopňových chýb a zistilo sa, že aj v skupine pacientov so SZ. *Blautia* bola v negatívnej asociácii s NT-pro-BNP a pozitívne korelovala s LDL.

Kocyigit et al. (40) sledovali 60 pacientov so stredne závažnou až závažnou AS, pričom merali plazmatické hladiny diétnych a s mikrobiómom súvisiacich metabolitov, menovite cholínu, betaínu a TMAO. Zistili zvýšené plazmatické hladiny cholínu v porovnaní s kontrolnou skupinou ($p < 0,001$) a skupinou so sklerotickou aortálnou chlopňou ($p = 0,006$). Plazmatické hladiny betaínu a TMAO boli podobné (obe $p > 0,05$). V porovnaní s najnižším kvartilom hladín cholínu ($< 11,15$ IM), pacienti v najvyššom kvartile ($\geq 14,98$ IM) mali vyššie kalciové skóre aortálnej chlopne ($p < 0,001$) ako aj mitrálneho prstenca ($p = 0,013$). Plazmatické hladiny cholínu boli nezávisle prepojené s vrcholovou rýchlosťou nad aortálnou chlopňou V max ($B \pm SE: 0,165 \pm 0,060$, $p = 0,009$). Hladina cholínu bola zvýšená u pacientov s hustejšou lymfocytovou infiltráciou ($p < 0,001$), neovaskularizáciou ($p = 0,011$), kostnou metapláziou ($p = 0,004$), závažnejšou tkanivovou prestavbou ($p = 0,002$) a kalcifikáciou ($p = 0,002$). Skupina odhalila signifikantnú asociáciu medzi hladinou cholínu a závažnosťou AS potvrdenou zobrazovacími metódami a histopatologickým vyšetrením. Tieto zistenia môžu otvoriť nové obzory pri prevencii AS.

Úprava dysbiózy

Kombinované gény mikrobiómu násobne prevyšujú ľudský genóm a každý mikrób má potenciál zapnúť alebo vypnúť produkciu stoviek metabolitov. Existujú štúdie o manipulácii ČM, ktoré poskytujú nádej v liečbe istých ochorení. Manipulovať sa dá viacerými spôsobmi, a to zmenou stravy, cielením chemikálií produkovaných ČM, priamym ovplyvnením mikroflóry pridaním neabsorbovateľných antibiotík, ktoré zabíjajú špecifické mikróby, alebo podávaním probiotík (41)

Probiotiká sú živé prospešné baktérie (bifidobaktérie, laktobacily, streptokoky a nepatogénne kmene *Escherichia coli*), ktoré je možné konzumovať na vytvorenie vhodnej črevnej mikrobiálnej rovnováhy. Existujú štúdie s použitím *Saccharomyces boulardii* pri SZ, ktoré preu-

kázali prínos v zmysle zlepšenia EF (42). Na druhej strane existujú aj možné negatíva, pretože pri absencii imunitnej hliadky sa aj benígna baktéria môže stať patogénom. Medzi potenciálne riziká spojené s podávaním probiotík u rizikových skupín populácie patrí translokácia pri narušenej integrite čreva: v presakujúcom, zapálenom alebo nedovývjanom čreve môžu probiotiká (*Saccharomyces cerevisiae, Lactobacillus, Bifidobacterium*) preniknúť cez črevnú sliznicu a dostať sa do krvného obehu, alebo životne dôležitých orgánov a spôsobiť systémové, resp. lokalizované infekcie. U pacientov s oslabenou imunitou môžu faktory virulencie a škodlivé metabolity probiotík viesť k oportúnnym infekciám a poruchám metabolizmu. Horizontálny prenos génov rezistencie na antibiotiká z probiotík na patogénne črevné baktérie a naopak môže viesť k vývoju patogénov rezistentných voči antibiotikám. Prehnaná imunitná odpoveď prostredníctvom vyvolanej produkcie cytokínov môže viesť k autoimunitnému ochoreniu alebo zápalu (41).

Ďalšou metódou je podávanie neabsorbovateľných antibiotík, ktoré zabíjajú špecifickú mikroflóru a tak menia celkovú mikrobiálnu štruktúru. Nedávna štúdia GutHeart randomizovala 150 pacientov so stabilným SZ s redukovanou EF LK < 40 %. Pacienti boli rozdelení do 3 skupín a skúmal sa efekt rifaximínu a *Saccharomyces boulardii* (ATCC 74012) s kontrolnou skupinou bez pridanej liečby (43). Trojmesačná intervencia so *S. boulardii* alebo rifaximínom nemala klinicky významný vplyv na EF LK, diverzitu a funkciu mikrobiómu, cirkulujúce hladiny TMAO alebo systémový zápal. Liečba bola dobre tolerovaná. Štúdia naznačuje, že optimálne liečení pacienti so SZ so zníženou EF nemusia mať nevyhnutne vysoký stupeň dysbiózy. V dôsledku toho modulácia mikroflóry pomocou širokospektrálnych antibiotík, ako je rifaximín alebo nešpecifických probiotík, ako je *S. boulardii*, nemusí byť u takýchto pacientov možná. Pri navrhovaní budúcich stratégií na zacielenie osi čreva a srdca pri SZ je potrebné prispôbiť liečbu podľa stupňa dysbiózy alebo priamo zacieliť na konkrétne druhy alebo metabolity.

Podľa súčasných poznatkov diéta bohatá na cholín vedie k nepriaznivej prestavbe a srdcovej dysfunkcii. Ak v strave obmedzíme červené mäso, znížime príjem cholínu a lecitínu, a tým znížime TMAO, čo má pozitívny vplyv na riziko srdcových ochorení. Preukázalo sa, že prechod na stredomorskú stravu znižuje markery SZ (44).

Neletálne mikrobiálne inhibítory predstavujú ďalšiu možnosť ovplyvnenia mikrobiómu. DMB 3,3-dimetyl-1-butanol (DMB) je inhibítor TMA-lyázy a znižuje produkciu TMAO. Skúma sa vplyv viacerých inhibítorov TMA-lyázy (45). Je zaujímavé, že DMB bol tiež pozorovaný v extra panenských olivových olejoch lisovaných za studena, dôležitej zložke stredomorskej stravy (46). Preto môže existovať určitá súvislosť medzi mikrobiálnou inhibíciou produkcie TMAO a výhodami stredomorskej stravy. Nie je však jasné, či zníženie TMAO v dôsledku inhibície TMA-lyázy môže viesť k doposiaľ nerozpoznaným nežiaducim účinkom.

Veľmi zaujímavou metódou, ktorá je čoraz populárnejšia pri liečbe gastrointestinálnych ochorení, je transplantácia stolice. Zistilo sa, že fekálna transplantácia od štíhlych dobrovoľníkov vplývala na redukciiu hmotnosti, ako aj zníženie hladín rizikových faktorov pre SZ (47).

Budúce smerovanie

Vzhľadom na zložitosť a veľkosť ČM a jeho metabolitov, ako aj na potenciálne prínosy a riziká ovplyvňovania ČM u vysokorizikových pacientov, je potrebný multidisciplinárny prístup. Do budúca je potrebné rozsiahlejšie aplikovať úplné metagenomické sekvenovanie na lepšie definovanie funkčných zmien v ČM u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Takéto metódy sú drahé, ale poskytujú rozlíšenie na úrovni druhu, ako aj funkčný potenciál mikróbov v čreve na hostiteľa.

Existuje široké spektrum možností ovplyvňovania ČM a v súčasnosti prebieha výskum jednotlivých modalít pri kardiovaskulárných ochoreniach. Zatiaľ nie je známe, ktorá metóda je najvhodnejšia na ovplyvnenie črevnej mikroflóry. Farmakologické zacielenie TMA-lyázy a modifikácia stravy predstavujú prijateľné stratégie na zmiernenie prejavov a progresie SZ. Najbezpečnejšou a najslubnejšou možnosťou však môže byť zmena stravy.

LITERATURA:

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1-25.
- Cook C, Cole G, Asaria P et al. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-376.
- Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart (British Cardiac Society)* 2013; 99(6): 396-400.
- Harikrishnan S. Diet, the Gut Microbiome and Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2019 May 24;5(2):119-122. doi: 10.15420/cfr.2018. 39. 2.
- Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP et al., Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613-625.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res* 2017;120:1183-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309715>.
- Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut* 2014;63:559-66. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303249>.
- Tamburini S, Shen N, Wu H et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 2016;22:713-22. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>.
- Qin J, Li R, Raes J et al. A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- Yang X, Xie L, Li Y et al. More than 9,000,000 unique genes in human gut bacterial community: estimating gene numbers inside a human body. *PLoS One* 4: e6074, 2009. doi:10.1371/journal.pone.0006074.
- Johnson EL, Heaver SL, Walters WA et al. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes. *J Mol Med Berl Ger* 2017;95:1-8. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1492-2>.
- Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T et al. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* 2010;464:908-12. <https://doi.org/10.1038/nature08937>.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90:859-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>.
- Edwards CA, Havlik J, Cong W et al. Polyphenols and health: interactions between fibre, plant polyphenols and the gut microbiota. *Nutr Bull* 2017;42:356-60.
- Martinez-Guryñ K, Hubert N, Frazier K et al. Small intestine microbiota regulate host digestive and absorptive adaptive responses to dietary lipids. *Cell Host Microbe*. 2018;23(4):458-469 e5.
- Jovel J, Patterson J, Wang W et al. Characterization of the gut microbiome using 16S or shotgun metagenomics. *Front Microbiol* 2016;7:459. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00459>.
- Wang WL, Xu SY, Ren ZG et al. Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World J Gastroenterol* 2015;21:803-14. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i3.803>.
- Zhao L, Zhang F, Ding X et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* 359 (2018) 1151-1156.
- Zeisel SH, Warrier M. Trimethylamine N -oxide, the microbiome, and heart and kidney disease. *Annu Rev Nutr* 37: 157-181, 2017. doi:10.1146/annurev-nutr-071816-064732.
- Schiattarella GG, Sannino A, Esposito G et al. Diagnostics and therapeutic implications of gut microbiota alterations in cardiometabolic diseases. *Trends Cardiovasc Med* 29: 141-147, 2019. doi:10.1016/j.tcm.2018. 08. 003.
- Koeth RA, Wang Z, Levison BS et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 19: 576-585, 2013. doi:10.1038/nm.3145.
- Chen K, Zheng X, Feng M et al. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front Physiol* 8: 139, 2017. doi:10.3389/fphys.2017.00139.
- Sayin SI, Wahlström A, Felin J et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist. *Cell Metab* 17: 225-235, 2013. doi:10.1016/j.cmet.2013. 01. 003.
- Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflügers Arch* 470: 571-598, 2018. doi:10.1007/s00424-017-2105-9.
- den Besten G, Lange K, Havinga R et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305: G900 -G910, 2013. doi:10.1152/ajpgi.00265.2013.
- Troiseid M, Andersen GØ, Broch K et al. The gut microbiome in coronary artery disease and heart failure: Current knowledge and future directions. *EBioMedicine*. 2020 Feb; 52:102649. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102649.
- Sandek A, Swidsinski A, Schroedel W et al. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1092-102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014. 06. 1179>.
- Kamo T, Akazawa H, Suzuki JI et al. Novel concept of a heart-gut axis in the pathophysiology of heart failure. *Korean Circ J* 2017;47:663-9. <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0028>.
- Sandek A, Bjarnason I, Volk HD et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;157:80-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010. 12. 016>.
- Zhou W, Cheng Y, Zhu P et al. Implication of Gut Microbiota in Cardiovascular Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 26;2020:5394096. doi: 10.1155/2020/5394096.
- Suzuki T, Heaney LM, Bhandari SS et al. Trimethylamine N-oxide and prognosis in acute heart failure. *Heart* 2016;102:841-8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308826>.
- Pasini E, Aquilani R, Testa C et al. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4:220-227.
- Nagatomo Y, Tang WH. Intersections between microbiome and heart failure: revisiting the gut hypothesis. *J Card Fail* 2015;21:973-80. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015. 09. 017>.
- Organ CL, Otsuka H, Bhushan S et al. Choline diet and its gut microbe-derived metabolite, trimethylamine N-oxide, exacerbate pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002314.
- Schuetz K, Kleber ME, Schrnagl H et al. „Trimethylamine-N-oxide and heart failure with reduced versus pre- served ejection fraction.“ *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 70, no. 25, pp. 3202-3204, 2017.

38. Zeng Q, Song R, Fullerton DA et al. Interleukin-37 suppresses the osteogenic responses of human aortic valve interstitial cells in vitro and alleviates valve lesions in mice, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 114 (2017)1631-1636.
39. Liu Z, Li J, Liu H et al. The intestinal microbiota associated with cardiac valve calcification differs from that of coronary artery disease. Atherosclerosis. 2019 May; 284:121-128. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018. 11. 038.
40. Kocyigit D, Tokgozoglul, Gurses KM et al. Association of dietary and gut microbiota-related metabolites with calcific aortic stenosis. Acta Cardiol. 2021 Jul;76(5):544-552. doi: 10.1080/00015385.2020.1853968.
41. Kothari D, Patel S, Kim SK. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. Biomed Pharmacother. 2019 Mar;111:537-547. doi: 10.1016/j.biopha.2018. 12. 104. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30597307.
42. Costanza AC, Moscovitch SD, Faria Neto HC, Mesquita ET. Probiotic therapy with Saccharomyces boulardii for heart failure patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Int J Cardiol 2015;179:34850.
43. Awoyemi A, Mayerhofer C, Felix AS et al. Rifaximin or Saccharomyces boulardii in heart failure with reduced ejection fraction: Results from the randomized GutHeart trial. EBio-

Medicine. 2021 Aug;70:103511. doi: 10.1016/j.jebiom.2021.103511. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34329947; PMCID: PMC8339250.

44. Sanches Machado d'Almeida K, Ronchi Spillere S, Zuchinali P, et al. Mediterranean Diet and Other Dietary Patterns in Primary Prevention of Heart Failure and Changes in Cardiac Function Markers: A Systematic Review. Nutrients. 2018;10(1):58. Published 2018 Jan 10. doi:10.3390/nu10010058.
45. Iglesias-Carres L, Hughes MD, Steele CN, et al. Use of dietary phytochemicals for inhibition of trimethylamine N-oxide formation. J Nutr Biochem. 2021 May;91:108600. doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108600. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33577949.
46. Wang Z et al. Non-lethal Inhibition of Gut Microbial Trimethylamine Production for the Treatment of Atherosclerosis. Cell 163, 1585-1595, doi:10.1016/j.cell.2015. 11. 055 (2015). [PubMed: 26687352]
47. Marotz CA, Zarrinpar A. Treating obesity and metabolic syndrome with fecal microbiota transplantation. Yale J Biol Med 2016;89(3):383-8. PMID: 27698622.
48. Ahmad AF, Dwivedi G, O'Gara F et al. The gut microbiome and cardiovascular disease: current knowledge and clinical potential. Am J Physiol Heart Circ Physiol 317: H923-H938, 2019.

E-SHOP

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy
oceňované odbornými
lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací
dostupných v našem e-shopu
na www.solen.cz



Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.



Cena České onkologické společnosti
za nejlepší knižní publikaci 2017
a také 1. místo v soutěži České
urologické společnosti o nejlepší
vědeckou publikaci za rok 2017
v kategorii „Monografie nebo
postgraduální učební text“.

Elektronické
verze publikací
ke stažení ZDARMA



Histiocytóza z Langerhansových buněk. Přehled příznaků, které přivádějí pacienty k lékařům všech medicínských odborností

Zdeněk Adam¹, Luděk Pour¹, Miroslav Tomáška¹, Karel Starý², Teodor Horváth⁴, Martina Doubková³, Tomáš Nebeský⁵, Zdeněk Řehák⁶, Renata Koukalová⁶, Marta Krejčí¹, Martin Krejčí¹, Ivanna Boichuk¹, Martin Štokr¹, Sabina Ševčíková⁷, Zuzana Adamová⁸, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

²Interní gastroenterologická klinika, endokrinologická ambulance LF MU a FN Brno

³Klinika nemocí plicních a TBC FN Brno a LF MU

⁴Klinika chirurgie LF MU a FN Brno

⁵Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

⁶Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

⁷Ústav patologické fyziologie LF MU Brno

⁸Chirurgické oddělení, Nemocnice Frýdek-Místek

Histiocytóza z Langerhansových buněk (Langerhans cell histiocytosis – LCH) je vzácné onemocnění s incidencí 1–2 případy /1 milion dospělých, jehož podstatou je proliferace abnormálních (klonálních) Langerhansových buněk, které mohou poškodit různé orgány, nejčastěji kosti, kůži, plíce, hypofýzu, lymfatické uzliny, ale i dásně a další orgány. Průběh LCH je variabilní, od samoodeznívající choroby do postupně progredující, ale jen velmi vzácně končící úmrtím. Cílem následujícího textu je podat přehled všech nejčastějších příznaků a manifestací LCH.

Klíčová slova: Histiocytóza z Langerhansových buněk.

Langerhans cell histiocytosis (LCH). Overview of symptoms of LCH, which may lead the patients to any of these medical specialists.

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare condition with incidence in adults 1–2/1 million, wherein Langerhans cells proliferate abnormally, adversely impacting organs including most frequently bones, skin, lungs, pituitary gland, lymph nodes, gums and other organs. The LCH course varies widely among patients from a self-limiting condition, to one that progresses. But LCH only very rarely culminates in death. To aim of this text is to review all possible symptoms and manifestations of this disease.

Key words: Langerhans cell histiocytosis.

Úvod

Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) je choroba, která postihuje jak dětské pacienty, tak i osoby ve věku dospělém. Projevy LCH jsou natolik různorodé, že mohou přivést dětské i dospělé nemocné ke specialistům jakéhokoliv medicínského oboru, tedy i k internistům. Tato skutečnost se odráží i v české a slovenské lékařské literatuře, v níž

jsou jednotlivé formy manifestace LCH dobře popsány příslušnými specialisty, jak dokazují citace v tomto článku. Morfologický podklad této nemoci je vždy stejný – klonální expanze Langerhansových buněk, jak popisuje Roman Kodet (1). Formy LCH, s nimiž se lze setkat u dětských pacientů, popisuje Hubert Mottl a Jan Starý, kteří mají s jejich léčbou dlouholeté zkušenosti (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., adam.zdenek@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(2):E11-E21

Článek přijat redakcí: 6. 10. 2021

Článek přijat po recenzích: 16. 1. 2022

Časopis Vnitřní lékařství této málo známé nemoci věnoval v roce 2010 celé supplementum (roč. 56, suppl 2). Tento článek je určen jak pro lékaře všech odborností, aby jim připomněl velmi rozličné manifestace LCH, protože povědomí lékařů o tom, co tato nemoc může člověku způsobit, je důležité pro časnou diagnostiku. Článek je však určen i pro hematology, kteří tyto nemocné léčí a kteří před léčbou musí stanovit rozsah nemoci, k čemuž potřebují informace o všech možných projevech této nemoci. V dalším navazujícím článku pak přinášíme přehled léčebných postupů dostupných v roce 2022, v nichž má biologická léčba (vemurafenib, dabrafenib a cobimetinib) již své místo.

Epidemiologie, průběh nemoci a stanovení jejího rozsahu

Epidemiologie

LCH je velmi vzácná choroba, její incidence v dospělé bělošské populaci se udává a stále udává kolem 1–2 případů / 1 milion dospělých. Epidemiologické studie za posledních 20 let shrnuje tabulka 1. Všechny citované studie se shodují jak v incidenci, tak v názoru, že hodně případů stále uniká diagnostice (3–8).

Průběh

Choroba má neagresivní průběh. Goayl na základě analýzy registru v USA uvádí, že při mediánu sledování 83 (16–323) měsíců zemřelo 19 dospělých osob s LCH, z toho sedm na jiné malignity, šest na kardiovaskulární příhody, jeden nehodou, pět z jiných příčin. Proti průměrné populaci pozorovali vyšší riziko AML. V tomto souboru nebylo žádné z úmrtí zapříčiněno LCH. Autoři z toho vyvozují, že LCH je chronická choroba, která ve sledovaném souboru nebyla příčinou žádného úmrtí, která ale zvyšuje riziko jiných malignit, hlavně akutní myeloidní leukemie (7). Z našich zkušeností neagresivnost této nemoci nemůžeme potvrdit. V devadesátých letech jsme léčili pacienta veškerou v té době dostupnou chemoterapií včetně vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací, a přesto nemoc u něj recidivovala a zemřel na infekční komplikaci při poškození plic. Druhým případem s život ohrožující chorobou byl pacient s LCH s neobvykle vysokým proliferativním indexem a generalizovaným postižením uzlin. Jeho choroba po všech léčebných alternativách rychle recidivovala a zachránila jej až alogenní transplantace. Nebyť možnosti alogenní transplantace, tak by asi nemoci podlehl. Takže ač Goayl uvádí, že LCH v jejich souboru neměla u žádného pacienta agresivní průběh (7), tak na našem

pracovišti jsme v průběhu 30 let měli dva případy ze 35 s neobvykle agresivním průběhem.

Souhlasíme však s tvrzením, že u většiny pacientů má choroba neagresivní průběh, ale je nutno počítat i s agresivně se chovajícími formami nemoci. Vysoký počet mitóz a vysoký proliferativní index Ki67 signalizuje agresivní průběh (1). Vzhledem k příznivé prognóze této nemoci bude prevalence LCH v naší populaci 10 až 20x vyšší, než je incidence.

Průběh LCH je u dospělých velmi různorodý. U některých se vyskytne pouze v jednom ložisku a po léčbě se již neobjeví, u jiných má recidivující charakter, objevují se stále nová a nová ložiska a choroba může být příčinou omezení hybnosti či může dokonce přivodit smrt.

Stanovení rozsahu choroby

Po zjištění diagnózy LCH je, jako u všech maligních chorob, nutno stanovit rozsah choroby. A jako u všech krevních chorob existuje i zde specifická klasifikace rozsahu LCH. Cílem vyšetření je zjistit, zda je postiženo jen jedno ložisko nebo je ložisek, více. A pokud je ložisek více, zda jsou pouze v rámci jednoho orgánu či tkáně, anebo zda postihují více orgánů či tkání. Teprve pak lze provést klasifikaci rozsahu LCH dle tabulky 2. Od klasické TNM klasifikace se zde postup liší, protože vyžaduje pátrání po specifických formách LCH v jednotlivých tkáních, a proto lékař stanovující rozsah nemoci musí tyto formy manifestace znát a cíleně po nich pátrat.

Tab. 2. Klasifikace Langerhansovy histiocytózy u dospělých (3)

| Postižení jednoho systému | |
|--|---|
| Lokalizované postižení jednoho systému | Monoostotické kostní ložisko Izolované kožní postižení Izolované postižení lymfatické uzliny |
| Mnohočetné postižení jednoho orgánu či systému | Polyostotické postižení Mnohočetné postižení lymfatických uzlin Plicní forma |
| Postižení s vysokým rizikem následného postižení CNS | Postižení obličejových kostí, sinusů, maxily, temporální, mastoideální, sfenoidální, etmoideální, zygomatické kosti a orbitální krajiny s propagací tumoru do nitra lebky |
| Multisystémová choroba | |
| Nízké riziko | Diseminované postižení více orgánů, ale nejsou postiženy rizikové orgány |
| Vysoké riziko | Diseminované postižení více orgánů s postižením alespoň jednoho z vyjmenovaných orgánů: hematopoetický systém, plíce, játra, slezina |

Tab. 1. Incidence histiocytózy z Langerhansových buněk

| Autor a rok publikace | Incidence | Medián věku stanovení diagnózy |
|------------------------|---|--------------------------------|
| Baumgartner, 1997 (3) | 2 / 1 milion dospělých | Neudán |
| Nicholson, 1998 (4) | 5 / 1 milion všech osob | Neudán |
| Aricò M, 2003 (5) | 1–2 / 1 milion dospělých | Neudán |
| Guyot-Goubin, 2008 (6) | 4,6 / 1 milion dětí | Chlapci : děvčata 1,2 : 1,0 |
| Goyal G, 2018 (7) | Běloši 2,2 / 1 milion dospělých Černoši 0,8 / 1 milion dospělých | 46 (20–86) let |
| Makras, 2020 (8) | 1,58 / 1 milion dospělých muži / ženy 1,34 | 43,5 (18–80) let |

Z tohoto důvodu následuje popis manifestací této nemoci v jednotlivých tkáních a orgánech.

Klinické příznaky LCH aneb jaké potíže přivedou osoby s LCH k lékaři

Co vše tato choroba může postihnout? Odpověď je jednoduchá: „vše“. Při pohledu do databáze PUBMED na přehled publikovaných případů lze říci, že nemoc může i u dospělého postihnout každý orgán. Ale pravda je, že některé lokalizace jsou častější a některé méně časté. Analýzu nejčastějších lokalizací u dospělých zveřejnil poprvé Baumgarner (3) a následně pak byla zveřejněna data z mezinárodního registru pro tuto chorobu (International Registry of the Histiocyte Society) (5), viz tabulka 3. V lékařské literatuře lze nalézt více podobných analýz, v procentech se liší, ale pořadí manifestací je podobné – ne-li shodné.

Kostní projevy LCH

Histiocytóza z Langerhansových buněk v dospělosti postihuje dominantně skelet, vytváří osteolytická ložiska podobná osteolýze při mnohočetném myelomu. Nejčastěji je uváděno postižení kalvy (Obr. 1), následuje pak osteolytické postižení žeber. S menší frekvencí bývají postiženy další části skeletu, například dlouhé kosti jako na obrázku 2.

U některých pacientů jsou kostní ložiska různého stáří, hojící se místa mají sklerotický lem. Všechna ložiska nemusí bolet. Zduření

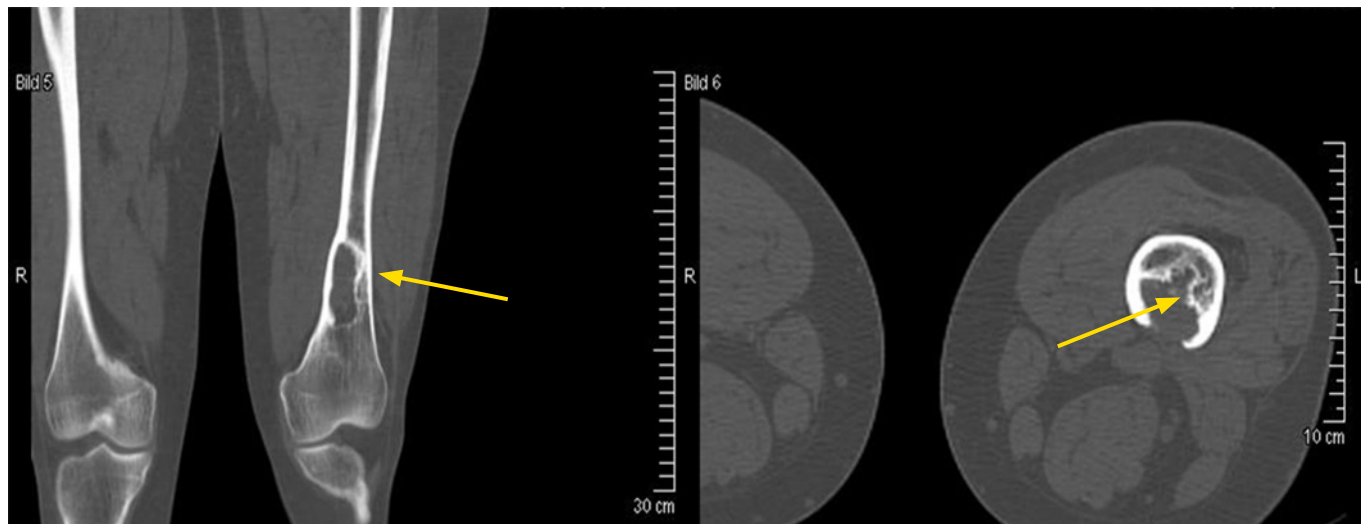
tkání přiléhajících ke kosti signalizuje, že choroba prorůstá do okolí a mnohdy až zduření nad kostí upozorní na přítomnost kostního ložiska. Kostní ložiska často způsobují zvýšený kostní obrat, a proto jsou znázornitelná metodou scintigrafie skeletu pomocí technecium-pyrofosfátu. Znázornění metodou FDG-PET/CT má výhodu v zachycení i mimokostních ložisek, proto ji preferujeme. FDG-PET/CT zobrazení vypovídá o aktivitě či neaktivitě ložiska a může pomoci při plánování radioterapie a vyhodnocování léčebné odpovědi. Velmi citlivou metodou zobrazení patologického děje v kosti je však mag-

Tab. 3. Nejčastější lokalizace LCH u dospělých

| Orgán | Četnost postižení International Registry of the Histiocyte Society (5) |
|---|--|
| 1. Skelet | 80 % |
| 2. Kůže | 60 % |
| 3. Hypotalamus a hypofýza | 33 % |
| 4. Plíce | 25 % |
| 5. Orbita | 25 % |
| 6. Střední a vnitřní ucho | 20 % |
| 7. Orodentální lokalizace, dásně a čelist | 15 % |
| 8. Mozek | pod 10 % |
| 9. Uzliny | pod 10 % |
| 10. Játra, slezina | pod 10 % |
| 11. Gastrointestinální trakt a jiné | pod 10 % |
| 12. Dutina ústní, dásně a čelist | pod 10 % |

Obr. 1. LCH postihuje velmi často lebeční kosti, ale může postihnout kteroukoliv kost v těle. Kostní ložiska LCH mají osteolytický charakter, ale tumorózní hmoty mohou expandovat do okolí kosti a způsobovat hmatné zduření, pokud expandují zevně. Na MR zobrazení je zřetelný osteolytický proces okcipitálně, který expandoval jak vně kosti, takže pacient udával v tom místě hmatné zduření, tak také expandoval do nitra kalvy a komprimoval šedou koru mozkovou v oblasti zrakového centra, což se projevilo poruchou zraku. Po léčbě kladribinem se vše upravilo a pacient je více než 10 let v remisi. K podobné osteolýze s expanzí zevně i dovnitř může dojít v kterékoliv lebeční kosti



Obr. 2. Osteolytické ložisko ve femuru narušující kortikalis. Snímek zapůjčil pro tuto publikaci prof. Claus Doberauer z Gelsenkirchenu, Německo**Obr. 3.** Fotografie análního otvoru. Prvním příznakem onemocnění byla bolest a svědění anální krajiny po jízdě na horském kole. LCH zde mělo formu připomínající kondylomata, ale histologické vyšetření v těchto morfách prokázalo LCH. Anus byl ozářen 20 Gy a proces zcela vymizel

netická rezonance (MR), která je optimální zobrazovací metodou pro plánování rozsahu radioterapie

Za zvláště rizikové kostní lokalizace jsou považovány kostní defekty v oblasti orbity se supraorbitálními infiltráty a obecně postižení obličejových kostí. Uvedené postižení bývá s vyšší pravděpodobností provázeno pozdějším postižením hypotalamu a CNS (9–11).

Kožní projevy LCH

Kožní manifestace jsou u Langerhansovy histiocytózy velmi časté a mohou být vůbec prvními zachytitelnými projevy nemoci. Infiltrace kůže buňkami Langerhansovy histiocytózy často postihuje intertriginózní oblasti (perianální oblast, vulva, třísla, pupek, viz Obr. 3) Typickou morfolou je hnědorůžová papula velikosti 1–5 mm, při tendenci ke splývání, zvláště v oblasti kůže křtice, se objevuje i šupení (Obr. 4). Popisovány jsou i vezikuly a pustuly. Papulózní projevy jsou často hodnoceny jako nespecifické či ekzémové. Šupící plošky jsou zaměňovány se seboroičnou dermatitidou, zvláště u kojenců a malých dětí při postižení vlasaté části hlavy (12).

Vezikulózní projevy mohou napodobovat varicelu i ekzematizovaný scabies. U nejbenignější formy choroby, Hashimoto-Pritzkerovy nemoci, se již krátce po narození dítěte objevují mnohočetné nebo solitární červenohnědé uzlíky. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, v případě závažnějšího průběhu splývají, exulcerují a stav se může komplikovat bakteriální či mykotickou superinfekcí. To, že jde o kožní projev LCH, nelze obvykle rozpoznat při makroskopickém pohledu, ale pro rozpoznání je potřeba provést excizi a histologické hodnocení vzorku. Proto také dermatolog St Claire nazval tuto chorobu velkým imitátorem (13). Intertriginózní postižení v axilách, inguinách a v anogenitální oblasti spojené s erytémem a erozemi jsou často špatně interpretovány jako ekzém a psoriáza, kandidové infekce nebo intertrigo. Generalizované kožní erupce mohou být mylně interpretovány jako psoriasis guttata, prurigo nodularis nebo lichen planus. Bez odebrání kožní biopsie není možné kožní formu LCH rozpoznat.

Změny na nehtech zahrnují paronychia, onycholysis, subunguální hyperkeratózu a purpurové strie nehtového lůžka. Někdy jsou subunguálně viditelné tmavohnědé strie, podobné jako způsobují některé medikamenty. Kožní projevy se mohou sdružovat s kostním či viscerálním postižením, může však jít také o izolovaný projev, který často spontánně regreduje (14–19).

Obr. 4. LCH infiltruje často intertriginózní oblasti, ale může se objevit i na obličeji a na paži. Makroskopicky může připomínat folikulitidu a jedině histologické vyšetření excize kůže může správně stanovit diagnózu. Proto u špatně se hojících či nehojících se kožních morf je na místě vždy histologická verifikace kožního onemocnění



Plicní projevy LCH

Rozdílnost izolovaného postižení plic od postižení plic v rámci multiorgánového postižení

Úvodem chceme zdůraznit, že zatímco u všech ostatních forem LCH se jedná o klonální proliferaci a expanzi Langerhansových buněk, tak u plic existují dvě etiopatogeneticky i léčebně odlišné formy LCH, ačkoliv na HRCT vyšetření i při histologickém vyšetření plicní tkáně mají stejný obraz.

- Izolovaná plicní forma vznikající jako atypická imunitní reakce na cigaretový kouř.
- Plicní forma LCH, které je součástí multiorgánového poškození.

Pokud se jedná o izolované plicní postižení, může jít o reaktivní proces vyvolaný kouřením. A proto ukončení kouření a vyhýbání se místům, v nichž se kouří, může vést k regresi procesu, dokumentovaném i kontrolními HRCT vyšetřeními (20–23).

Z prognostického a léčebného pohledu je proto zásadní otázka: jde jen o izolované plicní postižení u kuřáka? Nebo jde o plicní postižení s dalšími ložisky mimo plíce? Zodpovězení této otázky je klíčové pro plánování léčby. Plicní forma se považuje za relativně příznivou, pokud jde o izolovanou formu u kuřáka. Základním předpokladem ke zlepšení je nejen přestat kouřit, ale také se vyhýbat místům, v nichž je kouř z cigaret. Teprve pokud po půl roce není na HRCT viditelné zlepšení, je na zvážení medikamentózní léčba. Pokud však jde o plicní formu navazující na generalizované postižení skeletu a dalších orgánů, tak je průběh relativně nepříznivý a léčba je nutná ihned po stanovení diagnózy (20–23).

Klinické projevy plicní formy LCH

Respirační cesty jsou postiženy častěji u dospělých než u dětí. Pacienti přicházejí k lékaři s anamnestickým údajem dušnosti, ale i s bolestmi na hrudníku, neproduktivním kašlem, někdy udávají teploty a úbytek hmotnosti. LCH v plicním parenchymu má charakter intersticiálního postižení a jak víme, intersticiální plicní postižení obvykle není viditelné na klasickém snímku plic, ale vyžaduje zobrazení plicního parenchymu metodou HRCT. A proto pokud plicní problémy trvají déle než obvyklá bronchitida, což lze zjistit z anamnézy, měl by ošetřující lékař zvážit zobrazení plicního parenchymu metodou HRCT (21–23).

Tento častý diagnostický problém dokumentuje obrázek 5, na němž je vidět v tom samém týdnu provedený snímek plic, který je zdánlivě normální, a HRCT plic, které je značně patologické.

Plicní forma LCH začíná jako diseminované drobné plicní nodularity, viditelné na HRCT, ale neviditelné na klasickém snímku plic. Tyto nodularity procházejí vývojem, postupně v nich vznikají dutinky (kavity) neboli kavitované nodularity a ty se pak vyvíjejí směrem do plicních cyst. Ty se pak mohou spojovat do cyst velkých rozměrů. Tento vývoj ilustruje schéma na obrázku 6. Cysty a intersticiální nodularity opacit jsou uloženy obvykle blíže hilům. Cysty jsou častěji v horních lalocích, méně jich je ve středních lalocích a vynechávají kostodiafragmatický úhel. Zesílení intersticia je při HRCT vyšetření zřetelné hlavně bazálně, viz Obr. 7. Prasknutí cyst může vést k vytvoření komunikace s pleurální dutinou a vznikne spontánní pneumotorax.

Asi 20 % osob s postižením plic LCH neudává žádné symptomy a prvním příznakem plicní formy LCH je spontánní pneumotorax. Obzvláště při cestování letadlem je vyšší riziko vzniku spontánního pneumotoraxu (24, 25). Vzduch může být uzavřen v plicní cystě při poklesu tlaku v letadle zvětší svůj objem, praskne a vznikne pneumotorax. Na riziko spojené s rychlými změnami atmosférického tlaku, jako je například cestování letadlem, ale i potápění a podobně, by měli být upozorněni všichni pacienti s plicní formou LCH. V případě kašle a/nebo bolesti na hrudníku by pacienti s plicní formou LCH měli konzultovat před letem svého plicního specialistu a probrat míru rizika spontánního pneumotoraxu v letadle. A naopak při každém spontánním pneumotoraxu by mělo být v rámci diferenciální diagnostiky pomýšeno i na možnost plicní formy LCH (24, 25).

Diagnostika a sledování plicní formy LCH

Postižení plic histiocytózou bývá často komplikováno nasedající oportunní infekcí. Odlišit infekci od LCH může být problém, neboť teplota a váhový úbytek mohou být jak prvními projevy plicní histiocytózy, tak mohou mít i jiné, například infekční příčiny (20–23).

Za standardní diagnostickou metodu plicní formy LCH se stále považuje plicní biopsie, kde místo odběru je určeno podle HRCT nálezu. U asymptomatických pacientů s makrofágovou alveolitidou a typickým nálezem na HRCT hrudníku (viz výše) se považuje zvýšený průkaz CD1a+ v brochoalveolární tekutině dostatečně senzitivní. V případě plicní formy histiocytózy bývá v laváži více než 5 % CD1a+ buněk, zatímco u zdravých pacientů je počet CD1a+ menší než 1 % (26).

Obr. 5. Pacientka s diagnózou LCH stanovenou před 20 lety z kožního infiltrátu byla přijata pro infekci. Na snímku plic není zřetelná patologie. Pro dušnost však ihned provedeno HRCT i s trojrozměrnou rekonstrukcí. HRCT prokázalo cystické změny plicního parenchymu. Proto máme-li podezření na plicní formu LCH, je nutno provést HRCT zobrazení i při normálním snímku plic



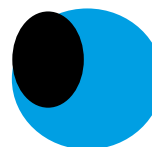
Obr. 6. Schematické znázornění vývoje plicní formy LCH. Počáteční morfoou je nodulus, v němž postupně vzniká kavita, které se promění v cystu. Více cyst pak může splývat a vytvořit značně velké cysty, jak ukazuje další obraz. Tyto velké cysty pak mohou způsobit spontánní pneumotorax

HRCT obraz:

Noduly velikosti několika mm



Kavitované noduly

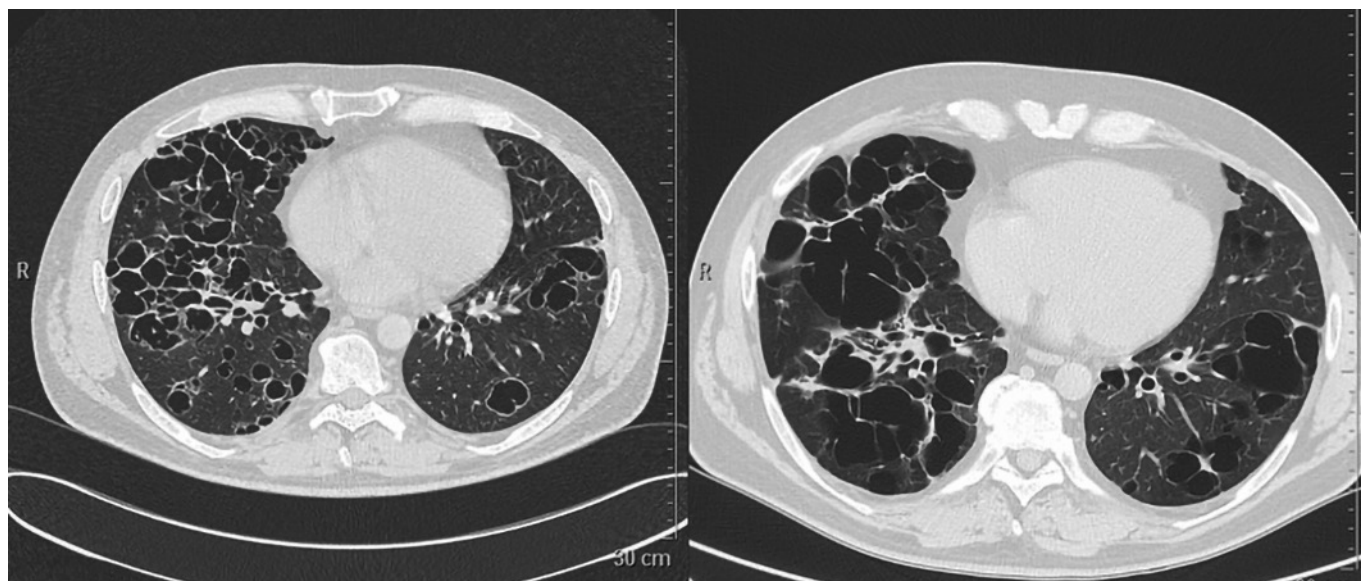


Cysty postupně splývající



Proces je zřetelně vidět pouze na HRCT plic, nikoliv na rentgenovém snímku

Obr. 7. Pokročilá forma plicní HRCT plic. Nodularity přecházejí v kavitované nodularity, později v cysty, které mají tendenci ke splývání. A velké plicní cysty pak mohou být příčinou spontánního pneumothoraxu. U tohoto pacienta byla diagnóza stanovena až po třetím spontánním pneumothoraxu, kdy byla provedena thorakoskopie a odběr vzorku na histologii



V případě, kdy nále z BAL není diagnostický a dle HRCT hrudníku je podezření na plicní formu LCH, je indikována plicní biopsie (transbronchiální, chirurgická plicní biopsie). U pacientů s velkými cystickými ložisky je nutno zvážit riziko a přínos plicní biopsie. Výhodou chirurgické plicní biopsie (videotorakoskopie) je možnost získat reprezentativní vzorek plicní tkáně s histologickým průkazem LCH a možnost průkazu mutace genu BRAF, což pak ovlivní léčebný postup. Výtěžnost jednotlivých diagnostických metod dokumentuje tabulka 4 (27).

Pozor, v případech, kdy plicní postižení je součástí generalizovaného onemocnění, má plicní forma LCH charakter klonálního onemocnění a to, že pacient přestane kouřit, nemá na progresi nemoci vliv.

Sledovat vývoj plicní formy LCH bylo donedávna obtížné. Základním vyšetřením bylo HRCT plic se semikvantitativním hodnocením počtu nodularit. Pokud nodularity ubývaly, byl to pozitivní vývoj. Počítat nodularity na HRCT zobrazení je však časově náročné. Funkční plicní vyšetření má pomocný informační přínos (28).

Značným pokrokem je hodnocení vývoje v plicích pomocí FDG-PET/CT vyšetření, tak jak je poprvé popsal kolektiv z oddělení nukleární medicíny Masarykova onkologického institutu a posléze i další autoři (29–32).

Endokrinní projevy LCH

LCH má velkou afinitu k postižení hypotalamo-pituitární osy, vedoucí k permanentnímu hypopituitarismu, nejčastěji se jedná o postižení zadního laloku hypofýzy, méně často pozorujeme výpadek hormonů adenohypofýzy. Na MR mozku se nejčastěji manifestuje jako zbytnění hypofýzy (Obr. 8), případně infiltrace její stopky.

Diabetes insipidus je nejčastější hormonální komplikací LCH, jeho manifestace může být prvním příznakem nemoci v dospělosti, anebo se může rozvinout v průběhu choroby. Diabetes insipidus bývá prokázán až u 30 % dospělých pacientů v průběhu LCH (33, 34).

Tab. 4. Vyšetření, které vedla u pacientů s LCH k průkazu plicního postižení. V případě typického nálezu na HRCT a průkazu LCH v kostní biopsii se považoval plicní nále z za LCH (27)

| | Provedeno | Stanovena dg | Procentové vyjádření |
|----------------|-----------|--------------|----------------------|
| BAL | 16 | 4 | 25 % |
| TBB | 3 | 1 | 33 % |
| VATS | 7 | 7 | 100 % |
| Thorakotomie | 3 | 3 | 100 % |
| Kostní biopsie | 2 | 2 | 100 % |

BAL = bronchoalveolární laváž

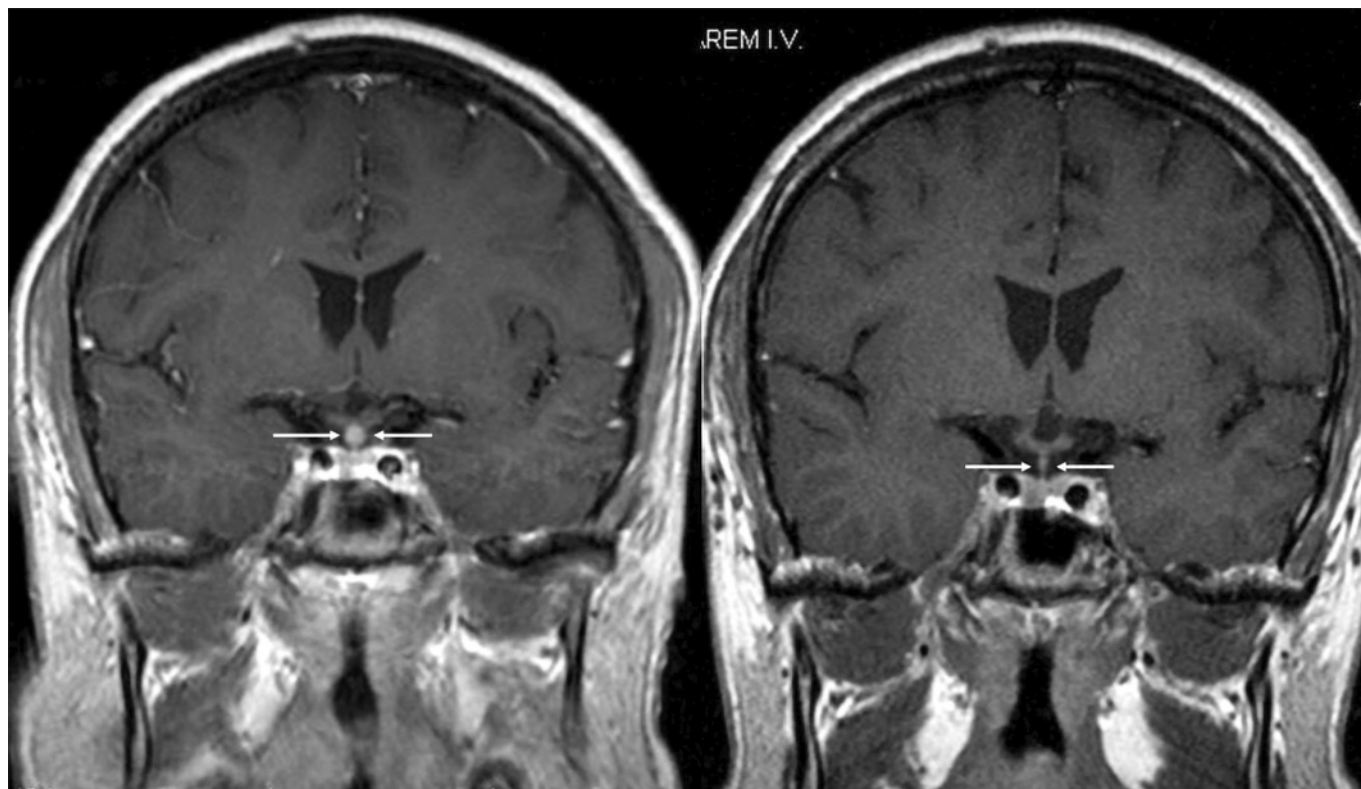
Pro ilustraci četnosti endokrinního postižení uvedeme výsledky analýzy 63 pacientů s LCH. Snížení alespoň jednoho hypofyzárního hormonu bylo v průběhu sledování nalezeno u 63,2 %, nejčastěji to byl deficit adiuretinu a somatotropinu 55,3 %, dále pak deficit gonadotropinů 34,2 %, thyreotropinu 23,7 % (35).

Deficit somatotropinu (STH) bývá nalézán až u 50 % pacientů s diabetem insipidem iniciovaným LCH. U dospělých většinou není žádného specifického projevu nedostatku STH. Nedostatek STH se ale projeví u žen, které bez dostačujících hladin STH nejsou schopné donosit dítě. Jedna z našich pacientek s LCH a diabetem insipidem si přála mít dítě a použila metodu in vitro fertilizace. První pokusy byly neúspěšné, ale její endokrinolog začal se substitucí STH, podařilo se jí porodit zdravé dítě, s nímž se pak přišla pochlubit na naší ambulanci.

Deficit gonadotropinů je druhou nejčastější poruchou z oblasti adenohypofýzy. Projeví se poruchou menstruačního cyklu u žen a sníženým libidem u mužů (3, 5).

Deficit ACTH může být parciální či kompletní a projeví se nespecifickými příznaky subklinického addisonismu nebo akutním selháním nadledvin při zátěži.

Obř. 8. Kulovité zbytnění, infiltrace stopky hypofýzy při LCH. Řez v koronární rovině, T1 vážený MR obraz po aplikaci kontrastní látky. Tato infiltrace byla příčinou diabetu insipidu. Po léčbě 2-chlorodeoxyadenosinem infiltrace vymizela, ale funkční poškození přetrvává



Hyperprolaktinémie bývá způsobena většinou infiltrací stopky hypofýzy, může způsobit galaktorhoe u žen, sekundární hypogonadismus a poruchy fertility.

Hormonální deficit, pokud již jednou vznikne, je trvalý, i když abnormality MR při zobrazení hypofýzy a hypotalamu regredují po účinné léčbě (36).

Podle frekvence pituitárních poruch se za základní endokrinologické vyšetření považuje vyšetření mineralogramu, osmolality séra, bilance tekutin a stanovení hladiny TSH, f-T4.

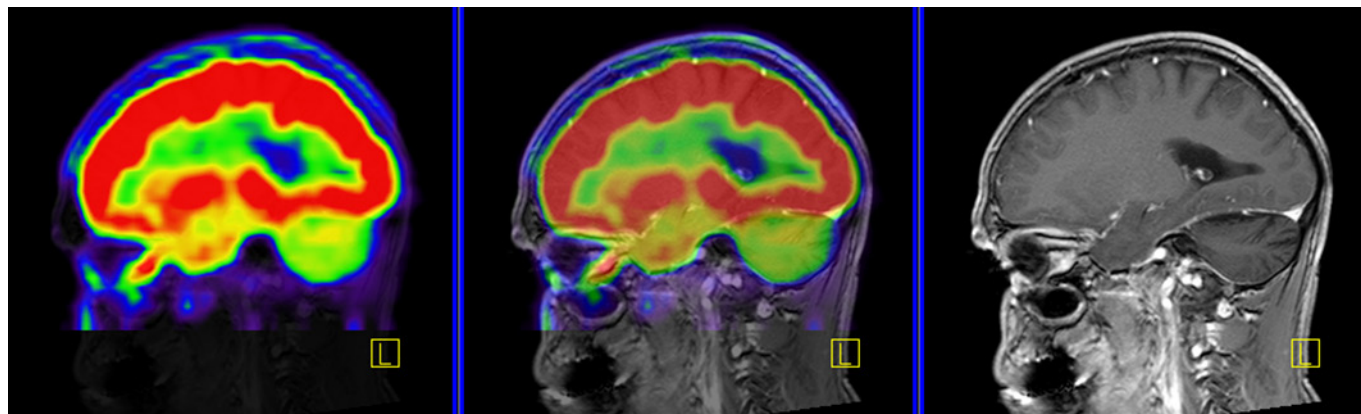
V případě podezření na endokrinologické postižení se pak doplňují další testy (test s odnětím tekutin), vyšetření sérového kortizolu, růstového hormonu, resp. IGF-1, gonádálních steroidních hormonů a gonadotropinů (36).

Mozkové projevy LCH

Velmi vzácnou manifestací LCH v dospělosti je extrahypotalamické postižení CNS. Není jasné, proč Langerhansovy buňky mají podstatně vyšší afinitu k hypotalamu a jeho stopce než k ostatní mozkové tkáni. Podezření na tuto formu je nutno mít u všech nemocných s LCH, u nichž se objeví jakékoliv neurologické příznaky.

Po dlouhém průběhu nemoci se objevují neurodegenerativní ložiska, postrádající infiltrace CD1a+ buňkami. Nejčastěji bývá postižen mozeček, nucleus dentatus, cerebelární bílá hmota a mozkový kmen, s výraznou zánětlivou infiltrací obsahující CD8 lymfocyty. Tento proces vede k degeneraci a glióze nervové tkáně. Neurodegenerativní proces se objevuje na základě T-buněčného zánětlivého procesu. Je provázen destrukcí neuronů a axonů se sekundární demyelinizací, připomínající paraneoplastickou encefalitidu.

Obř. 9. PET CT zobrazení mozku, červená barva znázorňuje intenzivní akumulaci fluorodeoxyglukózy (FDG), zatímco zelená barva odpovídá snížené akumulaci FDG. V oblasti cerebella, které je postiženo neurodegenerativními změnami, je zřetelné výrazně snížené vychytávání FDG a neurodegenerativní změny byly u tohoto pacienta zřetelné i na MR zobrazení



Obr. 10. LCH může postihnout lymfatické uzliny podobně jako u lymfomů. PET-CT znázorňuje postižení lymfatických uzlin od krku až po třísla. LCH u tohoto pacienta měla neobvykle vysoký proliferační index a vysoký počet mitóz, onemocnění se chovalo velmi agresivně, takže po remisi navozené lenalidomidem byla provedena alogenní transplantace krvetvorné tkáně a pacient je nyní 8 let od transplantace v remisi LCH



Tento typ postižení se objevuje až za dlouhou dobu od stanovení diagnózy, je progredující a nevratný, viz Obr. 9. Klinicky se projevuje hyporeflexií, ataxií, závratěmi, dysartrií, nystagmem, tremorem, diplopií, psychomotorickou retardací a neuropsychologickými defekty (37).

Lymfadenopatie na podkladě LCH

Histiocytóza obvykle nedělá výraznou lymfadenopatii. Pokud ano, jde spíše o ložiskové než generalizované postižení (38). U našich pacientů jsme se setkali jak s případem lokalizované lymfadenopatie, kterou vyléčil operační výkon (exstirpace uzliny), tak s případem generalizované lymfadenopatie, která měla stejný obraz při PET/CT zobrazení jako generalizovaný ne Hodgkinův lymfom (Obr. 10) (39).

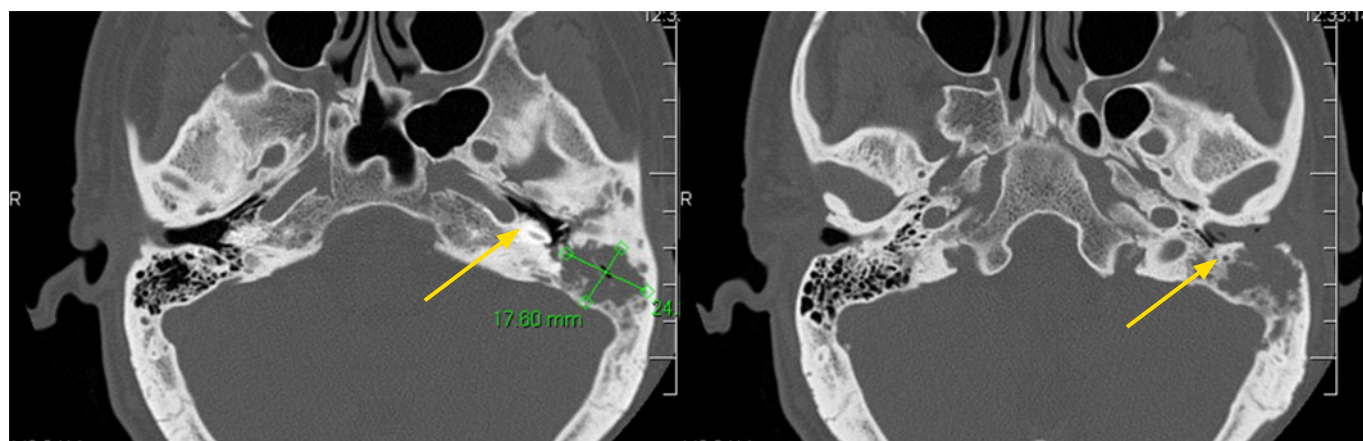
Ušní projevy LCH

Ušní forma začíná jako zánět zevního zvukovodu, neodlišitelný od infekčního zánětu. Jenže tento proces posléze přejde na tkáň kolem zvukovodu, a nakonec způsobí osteolytickou destrukci okolních struktur. Poruchy sluchu mohou nastat jak postižením zevního sluchového kanálu, tak poruchou středního či vnitřního ucha propagací choroby z processus mastoideus. Infiltrace je nebolestivá a postupně vede k hluchotě. Časté jsou sekundární infekce, které jsou příčinou záměny

Obr. 12. Postižení dásní LCH může způsobit proces podobný paradontóze a může vést k uvolňování zubů. V některých případech však postihuje i kost a vede k destrukci čelisti. Tyto snímky zapůjčil prof. Fassmann ze svého archivu



Obr. 11. Histiocytóza z Langerhansových buněk (LCH) někdy postihuje zevní zvukovod. Způsobí zánět makroskopicky neodlišitelný od klasického zánětu zevního zvukovodu. Pouze histologické vyšetření postižené kůže by mohla prokázat, že se jedná o LCH. Postupně infiltrace přestoupí na spánkovou kost a vytvoří v ní osteolytická ložiska, jak dokumentuje tento CT obraz pacientky s pokročilým procesem ve spánkové kosti. Šipky ukazují místa destrukce spánkové kosti



za chronickou otitidu. Proto by u každé dlouhodobé afekce připomínající zánět zevního zvukovodu mělo být histologicky ověřeno, zda se nejedná o první projev LCH. Nemoc totiž dále progreduje do vnitřního ucha a bohužel je často diagnostikovaná až při operaci pro proces, který destruuje celé vnitřní ucho, jak je ukázáno na obrázku 11 (40–45).

Orbitální projevy LCH

Intraokulární postižení je vzácné, zatímco infiltrace orbitálního prostoru je relativně častá. Dětské lékaři se s ní setkávají u 20 až 30 % nemocných histiocytózou z Langerhansových buněk. Projevuje se ptózou víčka, edémem papily a poruchou funkce VII. nervu. Může být poškozen i optický nerv, což si někdy kromě systémové léčby vynutí i akutní léčbu nitroložiskovou aplikací kortikosteroidů a radioterapii (46–49).

Sami jsme se setkali pouze s případy postižení zevní stěny orbity, které vyřešil operační výkon.

Postižení jater a sleziny LCH

Postižení jater je charakterizováno někdy infiltráty, které obsahují CD1a pozitivní buňky, ale mohou být i lymfocytární infiltráty kolem portálního traktu, které nakonec vedou ke sklerotizující cholangitidě. Postižení pankreatu je extrémně vzácné. Postižení jater se projevuje jejich zvětšením. Infiltrace jater může vyvolat příznaky jaterního selhání (pokles koncentrace albuminu, snížení aktivity koagulačních faktorů, žloutenka bez výrazného zvýšení jaterních enzymů). U chronických forem může vzniknout periportální fibrotizace s příznaky shodnými se sklerotizující cholangitidou a obstrukční biliární žloutenkou, kterou je nutno na základně biopsie odlišit od primární sklerotizující cholangitidy, anebo od nemoci související s imunoglobulinem IgG4 (IgG4-related disease) a adekvátně léčit (50–52).

Postižení dutiny ústní LCH

Počínající infiltrace se v dutině ústní projevuje zduřením dásní a sliznice patra. Může dojít i k postižení kostí a uvolňování zubů či hypertrofií dásní. Progrese infiltrátů pak vytváří ulcerace v ústech. Někdy je projev LCH v ústech bez histologického vyšetření těžko rozeznatelný od paradentózy, projevuje se zánětem dásní, a někdy proces přechází i na kostní strukturu čelisti (Obr. 12). Toto postižení ilustruje snímek dutiny

ústní dospělého člověka (53). Diagnostické je až histologické vyšetření. Gingivální postižení je často spojeno s postižením alveolární části čelisti a ztrátou zubů. V případně uvolnění zubů se tyto zuby nemají extrahovat, protože pokud se však včas zahájí léčba, je možné opětovné zpevnění zubního lůžka. Orodentální forma LCH není až tak vzácná, jak je zřetelné z četných popisů případů v naší i zahraniční literatuře (53–60).

Postižení trávicího traktu LCH

Sliznice střevního traktu je postižena jen zřídka. Prvními příznaky je celkové neprospívání a hubnutí. Klasické projevy malabsorpce se objevují až při rozsáhlejších postižení trávicího traktu. Anální kanál a perianální oblast jsou infiltrovány často a tvoří tak součást kožního postižení. Infiltrace kůže perianálně je makroskopicky nerozeznatelná od ekzému, pouze histologické vyšetření kůže může identifikovat LCH. Někdy má nemoc v této oblasti podobu verukovitých výrůstků podobných kondylomatům. Obecně je postižení trávicího traktu vzácné. Může se projevit jako solitární kolorektální polyp či mnohočetná granulomatózní ložiska v mukóze horní či dolní části trávicího traktu. Postižení trávicího traktu je často asymptomatické. Mnohočetné infiltráty jsou spojené s bolestmi břicha, průjmem a hypoalbuminemií (61, 62).

Závěr

Histiocytóza z Langerhansových buněk je choroba málo známá, s velmi různorodými příznaky. V případě bolesti kosti přivedou pacienta za ortopedem, v případě kašle či pneumothoraxu za plicním chirurgem či pneumologem, při diabetu insipidu za endokrinologem atd. A je na lékařích jednotlivých specializací, aby mohli pojmenovat morfológickou podstatu potíží pacienta a odeslali na histologické vyšetření, aby tyto pacienty vedli pod nějakou pro ně častou a běžnou diagnózou. Jakmile je stanovena histologická diagnóza nemoci, je pacient nasměřován k hematologovi. Ten musí cíleně pátrat po dalších možných manifestacích této choroby, aby ji mohl klasifikovat dle tabulky 2. A pak teprve je možno se rozhodnout o léčbě, jejíž popis uvádíme v dalším článku.

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

LITERATURA

- Kodet R, Mrhalová M. Histiocytóza z Langerhansových buněk z pohledu patologa, Vnitřní lékařství. 2010, roč. 56, suppl. 2, s. 2527–2538.
- Mottl H, Starý J. Histiocytóza z Langerhansových buněk u dětí – klinické projevy, diagnostika a současná léčba. Československá pediatrie. 2007, Roč. 62, č. 4, s. 220–225.
- Baumgartner I, Hochstetter A, Baumert B et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Med Pediatric Oncol 1997; 28: 9–14.
- Nicholson SH, Egeler M, Nesbit ME. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Amer 1998; 12: 379–348.
- Aricò M, Girschikofsky M, Génereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults: report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur J Cancer 2003;39:2341–8
- Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. Pediatr Blood Cancer 2008;51:71–5.
- Goyal G, Shah MV, Hook CC et al. Adult disseminated Langerhans cell histiocytosis: incidence, racial disparities and long-term outcomes. Br J Haematol. 2018;182(4):579–581.
- Makras P, Stathi D, Yavropoulou M. The annual incidence of Langerhans cell histiocytosis among adults living in Greece. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(9):e28422. doi: 10.1002/pbc.28422.
- Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020; 135 (16): 1319–1331.
- Reisi N, Raeissi P, Harati Khalilabad T et al. Unusual sites of bone involvement in Langerhans cell histiocytosis: a systematic review of the literature. Orphanet J Rare Dis 2021; 16 (1): 1. doi: 10.1186/s13023-020-01625-z.
- Křenová Z, Štěrbá J. Langerhans Cell Histiocytosis: The Time has Come to Consider a CNS-directed Prophylactic Approach Journal of pediatric hematology/oncology. 2016; 38 (6): 493–495.
- Čapková Š. Seboroičká dermatitida v kojeneckém věku. Dermatologie pro praxi. 2021;15(1): 37–41.
- St Claire K, Bunney R, Ashack KA et al. Langerhans cell histiocytosis: A great imitator. Clin Dermatol. 2020; 38 (2): 223–234.
- Hamdan M, Qiao JC, Fikfak F. Adult-onset perianal Langerhans cell histiocytosis presenting as pruritus ani: a case report and review of the literature J Med Case Rep. 2021; 15: 357. Published online 2021 Jul 22. doi: 10.1186/s13256-021-02924-0.
- Mlynček M, Uharček P. Vulvární histiocytóza z Langerhansových buněk. Klinická onkologie. 2005;18 (4): 134–137.
- Mottl H, Rob L, Starý J et al. Langerhans cell histiocytosis of vulva in adolescent International journal of gynecological cancer. 2007, roč. 17, č. 2, s. 520–524.
- Kružicová Z, Vaňousová D, Jůzlová K et al. Nevenerické nemoci zevního genitálu u mužů. Česká dermatovenerologie. 2013, roč. 3, č. 3, s. 143–157.

18. Konášová K, Sýkorová T. Kožní histiocytózy. *Česká dermatovenerologie*. 2019, roč. 9, č. 3, s. 153-163.
19. Lacina L, Kojanová M, Štork J. Klinický případ: Intertriginózní mokvavé plochy. *Československá dermatologie*. 2005, Roč. 80, č. 6, s. 329-331.
20. Nová M, Hornychová H, Matěj R. Intersticiální plicní onemocnění asociovaná s kouřením. *Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství*. 2016, roč. 52-61, č. 2, s. 100-105.
21. Doubková M, Tomišková M, Skříčková J. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk - nemoc kuřáků. *Studia pneumologica et phtiseologica*. 2014, roč. 74, č. 5, s. 158-161.
22. Šterclová M, Votrubová J, Kočová E. Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk I HRCT u intersticiálních plicních procesů v instruktivních kazuistikách. Praha: Maxdorf, [2017]. 2017, s. 43-46. 978-80-7345-532-3.
23. Doubková M, Doubek M, Horváth T et al. Diagnostika a léčba plicní formy histiocytózy z Langerhansových buněk. *Studia pneumologica et phtiseologica*. 2020, roč. 80, č. 2, s. 70-75.
24. Singla A, Kopras EJ, McCormack FX, Gupta N. Management of Spontaneous Pneumothorax and safety of air travel in patients with Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195: A1591.
25. Wajda N. Air Travel-Related Spontaneous Pneumothorax in Diffuse Cystic Lung Diseases. *Curr Pulmonol Rep*. 2018 Jun;7(2):56-62.
26. Lommatzsch M, Bratke K, Stoll P et al. Bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Respir Med*. 2016;119:168-174.
27. Harari S, Torre O, Cassandro R et al. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioliomyomatosis. *Respir Med*. 2012;106(9):1286-92.
28. Tazi A, Marc K, Dominique S et al. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2012;40(4):905-912.
29. Řehák Z, Koukalová R, Adam Z et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis - evaluation of the disease activity and treatment response using PET-CT (SUV(max) Pulmo/SUV(max) Hepar index). [Description of own experience and literature review]. *Vnitř Lék*. 2010; 56 (12):1228-50.
30. Řehák Z, Szturz P, Koukalová R et al. Measuring diffuse metabolic activity on FDG-PET/CT: new method for evaluating Langerhans cell histiocytosis activity in pulmonary parenchyma. *Nucl Med Biol*. 2012 Apr;39(3):429-36.
31. Hansen NJ, Hankins JH. Pulmonary langerhans cell histiocytosis: PET/CT for initial workup and treatment response evaluation. *Clin Nucl Med*. 2015;40(2):153-5.
32. Prabhu MR. Spectrum of 18 F-FDG Uptake in Bilateral Lung Parenchymal Diseases on PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):e15-e19.
33. Lourenço J, Ferreira C, Marado D. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis revealed by central diabetes insipidus: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(4):30. doi:10.3892/mco.2020.2100.
34. Nicholas PD, Garrahy I. A case of multisystem Langerhans cell histiocytosis presenting as central diabetes insipidus. *J Community Hosp Intern. Med Perspect*. 2019;9(6):515-517.
35. Sagna Y, Courtillot C, Drabo JY et al. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):275-285. doi: 10.1530/EJE-19-0177.
36. Yavropoulou MP, Tsoli M, Kaltsas G. Neuroendocrine manifestations of Langerhans cell histiocytosis. *Handb Clin Neurol*. 2021;181:127-135. doi: 10.1016/B978-0-12-820683-6.00009-9.
37. Cohen AF. Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. *Neuro Oncol*. 2021;23(9):1433-46.
38. Melzer JM, Winters J, Mitchell AO. Isolated adult lymphadenopathy: a rare presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Am J Otolaryngol*. 2015;36(1):103-5. doi: 10.1016/j.amjoto.2014. 10. 016.
39. Adam Z, Řehák Z, Koukalová R et al. Lenalidomid indukoval léčebnou odpověď u pacienta s agresivní multisystémovou formou histiocytózy z Langerhansových buněk (LCH), rezistentní ke 2-chlorodeoxyadenosinu a časně relabující po vysokodávkované chemoterapii BEAM s autologní transplantací kmenových hemopoetických buněk. *Vnitř Lék*. 2012;58(1):62-71.
40. Smilek P. Histiocytóza z Langerhansových buněk - případ postižení spánkové kosti. *Otorinolaryngologie a foniatrie*. 199; 43(4): 263-265.
41. Smilek P. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v ORL oblasti. *Vnitřní lékařství*. 2010; 56, suppl. 2, s. 2S76-2S84.
42. McCullough WP, Pollock AN. Langerhans Cell Histiocytosis Presenting as Chronic Otitis Externa. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(1):67-69.
43. Zeleník K, Mrázek J, Mrázková E et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk a její manifestace v oblasti spánkové kosti (Eozinofilní granulom spánkové kosti) Otorinolaryng. a Foniatrie. /Prague/, 2005;54 (4): 218-222.
44. Tóthová E, Kulinič T, Horáková Z et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk v ORL oblasti. *Onkologie* 2010; 4(3): 209-210.
45. Zeleník K, Mrázek J, Mrázková E et al. Histiocytóza z Langerhansových buněk a její manifestace v oblasti spánkové kosti (Eozinofilní granulom spánkové kosti). *Otorinolaryngologie a foniatrie*. 2005, Roč. 54, č. 4, s. 218-222.
46. Koka K, Alam S, Subramanian N. Clinical spectrum and management outcomes of Langerhans cell histiocytosis of the orbit. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1604-1608.
47. Anton M, Holoušová, M Řehůřek J. Histiocytóza X a dětská oči. *Československá oftalmologie*. 1992, Roč. 48, č. 3, s. 176-180.
48. Naik M, Mehta A, Mehrotra N. Isolated Langerhans Cell Histiocytosis of Orbit: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2018; 2018: 1529281. Published online 2018 Apr 4. doi: 10.1155/2018/1529281.
49. Kiratli H, Tarlan B, Söylemezoglu F. Langerhans cell histiocytosis of the orbit. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(4):578-83.
50. Reginelli A, Pignatiello M, Urraro F et al. Langerhans Cell Histiocytosis with Uncommon Liver Involvement: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e923505. doi: 0.12659/AJCR.923505.
51. Murakami M, Onishi S, Ohya Y et al. Langerhans cell histiocytosis confined to extrahepatic bile duct causing sclerosing cholangitis in child: a case report. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):137. doi: 10.1186/s40792-020-00899-6.
52. Tang Y, Zhang Z, Chen M et al. Severe sclerosing cholangitis after Langerhans cell histiocytosis treated by liver transplantation: An adult case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e5994. doi: 10.1097/MD.00000000000005994.
53. Fassmann A, Izakovičová-Hollá L, Augustín P et al. Projevy histiocytózy z Langerhansových buněk v orofaciální oblasti. *Vnitřní lék* 2010; 56 (Supl 2) 85-90.
54. Hubáček M, Kozák J, LCH - histiocytóza z Langerhansových buněk v kraniofaciální oblasti. *Česká stomatologie a Praktické zubní lékařství*. 2005, roč. 105-53, č. 3, s. 78-81
55. Merglová V, Hrušák D, Boudová L et al. Langerhans cell histiocytosis in childhood - review, symptoms in the oral cavity, differential diagnosis and report of two cases. *Journal of cranio-maxillofacial surgery*. 2014, roč. 42, č. 2, s. 93-100.
56. Panis VA. Langerhans cell histiocytosis mimicking aggressive periodontitis: Challenges in diagnosis and management. *Quintessence Int*. 2016;47(9):731-8.
57. Cherian LM. Langerhans cell histiocytosis: A diagnostic enigma in the oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;25(Suppl 1):S27-S31.
58. Luz J. Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis: a case report. *BMC Oral Health*. 2018 Jun 8;18(1):106.
59. Raviraj J. Multifocal Eosinophilic Granuloma of Jaws and Skull with Classical and Unusual Radiographic/Imaging Findings. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1) :ZD09-ZD11.
60. Difloe-Geisert JC, Bernauer SA, Schneeberger N et al. Periodontal manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):3341-3349.
61. Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract langerhans cell histiocytosis: A clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol* 2011, 35(2):305-310.
62. Gotesman M, Getachew R, Morales S. A Case of Langerhans Cell Histiocytosis With Multifocal, Single-System GI Tract Involvement and Literature Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):e491-e493. doi: 10.1097/MPH.0000000000001662.

Terminologie adherence k léčbě – prvotní konsenzuální překlad pomocí Delphi metody

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

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

Úvod a cíl: Terminologie adherence (resp. compliance) popisující chování pacienta směrem k farmakoterapii je v literatuře používána často nekonzistentně a roztržštěně. V anglickém originále proto vznikla tzv. ABC taxonomie za účelem klasifikace a sjednocení používaných pojmů. Cílem této práce bylo ustanovení prvotního konsenzuálního překladu české terminologie zabývající se problematikou užívání léčiv prostřednictvím Delphi metody.

Metodika: V období od února do května 2021 proběhlo tříkolové anonymní on-line dotazníkové Delphi šetření. Dotazník obsahoval otázky na překlady sedmi pojmů a jejich definic vycházejících z ABC taxonomie, přičemž výsledný konsenzus byl ustanoven na základě předem definované míry shody respondentů.

Výsledky: Ze 106 kontaktovaných panelistů různých zdravotnických profesí odpovědělo v prvním kole 46 (43,4 %). Dostatečného konsenzu ($\geq 85\%$) bylo dosaženo u překladů dvou definic. Ve druhém kole se 32 respondentům podařilo ustanovit konsenzuální znění ($> 75\%$) jednoho pojmu a čtyř definic. Na třetí kolo reagovalo 24 respondentů a pro všechny zbylé pojmy a definice ustanovilo mírný ($> 50\%$) až silný ($> 95\%$) konsenzus. Soubor pojmů souvisejících s užíváním léčiv ustanovený pro český jazyk byl následující: adherence k léčbě, zahájení léčby, zavedení léčby, přerušování léčby, setrvání na léčbě, management adherence a obory související s adherencí.

Závěr: Ustanovení konsenzuálních překladů všech českých pojmů a definic souvisejících s adherencí k léčbě může přispět k větší harmonizaci a možnosti porovnání vědeckých prací i ke zlepšení komunikace mezi odbornou veřejností. Je však třeba tento konsenzus ještě potvrdit na větším počtu odborníků zabývajících se danou problematikou včetně zapojení odborných společností.

Klíčová slova: ABC taxonomie, adherence k léčbě, Delphi metoda, konsenzus, terminologie.

Medication adherence terminology – the first consensual translation using the Delphi method

Background: The terminology of adherence (or compliance) describing the patient's medication taking behavior is often used inconsistently and fragmented in the literature. Therefore, the English original of so-called ABC Taxonomy was developed to classify and unify the terminology. The aim of this paper was to establish the first consensual translation of Czech terminology dealing with the issue of medication taking behavior using Delphi method.

Methods: In the period from February to May 2021, a three-round anonymous online Delphi questionnaire survey was conducted. The questionnaire contained items for translations of seven terms and their definitions based on the ABC Taxonomy, while the resulting consensus was established by a predefined degree of agreement of the respondents.

Results: Out of 106 contacted panelists representing different healthcare professions, 46 (43.4%) answered in the first round. Sufficient consensus ($\geq 85\%$) was reached for the translation of two definitions. In the second round, 32 respondents managed to establish a consensus ($> 75\%$) of one term and four definitions and 24 respondents in the third round established a mild ($> 50\%$) to strong ($> 95\%$) consensus for all remaining terms and definitions. The set of terms related to medication taking for the Czech language was as follows: adherence k léčbě, zahájení léčby, zavedení léčby, přerušování léčby, setrvání na léčbě, management adherence and obory související s adherencí.

Conclusion: The consensual translations of all Czech terms and definitions related to medication adherence can contribute to greater harmonization and comparability of scientific papers as well as to enhance the communication between scientific and clinical community. However, this consensus needs to be confirmed by a larger number of experts dealing with adherence issue, including the involvement of professional societies.

Key words: ABC Taxonomy, consensus, Delphi method, medication adherence, terminology.

Úvod

Od 70. let 20. století začal být kladen větší důraz na vztah zdravotník-pacient-léčivo. Tento vztah byl dříve nekonzistentně opisován různými slovními spojeními (1), než si problematika pravidelného a správného užívání léčiv pacientem vyžádala zavedení relevantních terminologických jednotek. Jednotná terminologie by tak mimo jiné usnadnila porozumění a komunikaci mezi odbornou veřejností. V současné době patří mezi nejčastěji používané pojmy popisující chování pacienta směrem k farmakoterapii: adherence, compliance, konkordance, perzistence a jejich antonyma. Každý z těchto pojmů má však odlišný význam, který autoři odborných publikací mnohdy nerespektují a lze tak hovořit o roztříštěnosti a neucelenosti jejich vnímání (2).

Jedním z prvních definovaných pojmů byla compliance (3), kterou od 90. let postupně nahradil termín adherence zdůrazňující aktivní zapojení pacienta do vlastního terapeutického plánu (4). Přesto i sama adherence může mít více významů. V oblasti zdravotní péče se lze nejčastěji setkat s adherencí zdravotníků k doporučeným postupům (5), adherencí pacienta k pokynům zdravotníka týkající se léčby a režimových opatření (4) či adherencí pacienta k užívání předepsaných léčiv (6). Uvedené fenomény spolu vzájemně souvisí a při léčbě se dvojice zdravotník-pacient dotkne každého z nich.

Výjimkou v nesourodém používání pojmů není ani česká literatura. Čeští autoři jsou výrazně nejednotní a v publikovaných sděleních není patrný společný ukazatel v používání standardního taxonomického rozdělení pojmů a definic. Jednotlivé pojmy jsou

někdy vnímány jako slova stejného významu (např. adherence je zaměňována za compliance), jindy jsou chápány opačně (např. definice adherence k léčbě odpovídá významu compliance); některé pojmy jsou řazeny hierarchicky nad sebe (např. adherence je nadřazená compliance a perzistenci), zatímco jindy je tomu zcela naopak (7).

Ve snaze sjednotit používanou terminologii přijala mezioborová odborná společnost International Society for Medication Adherence (ESPACOMP) dokument s názvem *Ascertaining Barriers to Compliance (ABC) taxonomy* (2, 8). Při tvorbě této taxonomie obsahující jasně definované pojmy byla nejdříve provedena systematická rešerše literatury následovaná konsenzuální diskuzí na výroční konferenci společnosti. Z té vyplynul seznam sedmi pojmů a definic publikovaný v anglickém jazyce v roce 2012 (Tab. 1). Taxonomicky bylo chování pacienta při užívání léčiv vymezeno třemi složkami. Tyto složky rozlišují jednak samotné chování pacienta při užívání léčiv (medication adherence) zahrnující tři fáze (initiation, implementation, discontinuation) a kontinuitu léčby (persistence), jednak proces, který užívání léčiv popisuje a řídí (management of adherence), a vědní obory, jež adherenci studují (adherence-related sciences) (2, 8).

ABC taxonomie je postupně přejímána po celém světě, což si vyžaduje překládání do národních jazyků. Prvními oficiálně publikovanými se staly překlady do francouzštiny a němčiny (9), na které navázala iniciativa společnosti ESPACOMP s cílem přeložit originální ABC taxonomii do dalších jazyků, jako například španělštiny, portugalštiny, italštiny, holandštiny, rumunštiny a češtiny.

Tab. 1. Originální anglická terminologie podle tzv. ABC taxonomie. Převzato z práce Vrijens B. a kol.: *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications* (2).

| Termíny | Definice |
|--|---|
| Adherence to medication / medication adherence | The process by which patients take their medications as prescribed. |
| Initiation | The process starts with the initiation of the treatment, when the patient takes the first dose of a prescribed medication. |
| Implementation | The process continues with the implementation of the dosing regimen, defined as the extent to which a patient's actual dosing corresponds to the prescribed dosing regimen, from initiation until the last dose is taken. |
| Discontinuation | Discontinuation marks the end of therapy, when the next dose to be taken is omitted and no more doses are taken thereafter. |
| Persistence | Persistence is the length of time between initiation and the last dose, which immediately precedes discontinuation. |
| Management of adherence | It is the process of monitoring and supporting patients' adherence to medications by health care systems, providers, patient, and their social networks. The objective of management of adherence is to achieve the best use by patients, of appropriately prescribed medicines, in order to maximise the potential for benefit and minimise the risk of harm. |
| Adherence-related sciences | This element includes the disciplines that seek understanding of the causes or consequences of differences between the prescribed (i.e. intended) and actual exposures to medicines. The complexity in this field, as well as its richness, results from the fact that it operates across the boundaries between many disciplines, including but not limited to medicine, pharmacy, nursing, behavioural science, sociology, pharmacometrics, biostatistics and health economics. |

Cíl

Cílem této práce je ustanovení prvotního konsenzuálního překladu české terminologie zabývající se problematikou užívání léčiv prostřednictvím Delphi šetření.

Metodika

Za účelem vytvoření jednotného překladu originálního anglického znění ABC taxonomie napříč světovými jazyky vznikla v rámci společnosti ESPACOMP pracovní skupina pro překlady. Ta v roce 2019 zveřejnila doporučení „Preferred Methods for Translation of the ABC Taxonomy for Medication Adherence“ (10), ze kterého vycházela i metodika této práce. Díky dané metodice mohl být vytvořen prvotní překlad české terminologie.

Celý proces byl zahájen literární rešerší identifikující klíčové publikace, používané pojmy a jejich definice a dále odborníky zabývající se danou problematikou v psané literatuře. Rešerše české literatury je popsána v práci Voříšková E. a kol., přičemž pro tento konsenzus byla použita literatura publikovaná do ledna 2021 (7, 11).

Následovalo sestavení Delphi šetření, které je považováno za adaptabilní metodu výzkumu používanou k dotazování odborníků v daném odvětví a tím k vytvoření skupinového konsenzu vzniklého ze subjektivních názorů. Zpravidla se jedná o opakované strukturované dotazníky. Zúčastnění experti jsou označováni jako panelisté, respektive respondenti (12, 13). V této práci bylo provedeno tříkolové anonymní online Delphi šetření, pro které byly připraveny návrhy překladů všech sedmi pojmů a definic dle ABC taxonomie a další návrhy synonym těchto pojmů identifikovaných pomocí rešerše literatury (z hlediska samotného slova i navrhovaných přívlasků). Jako panelisté byli osloveni hlavní nebo korespondující čeští autoři publikací vycházejících z provedené rešerše recenzované české literatury (7, 11), respektive čeští autoři prací publikovaných v anglickém jazyce podle databáze PubMed (11). Rovněž byli tito panelisté v rámci prvního kola Delphi šetření požádáni o rozeslání dotazníku dalším kolegům, kteří se tématem adherence k léčbě zabývají. Dotazník pro Delphi šetření byl sestaven ve webovém rozhraní Microsoft Forms, v chráněném prostředí Farmaceutické fakulty v Hradci Králové. Úvodní slovo zahrnovalo představení a cíle projektu, odkaz na metodiku projektu a upozornění na možnost vícekolového šetření.

Před vlastním šetřením bylo provedeno pilotní testování, do kterého bylo zapojeno pět odborníků v různém věkovém spektru, s ukončeným vysokoškolským vzděláním a různého profesního zaměření. Nejednalo se však o experty na studovanou problematiku této práce a tyto osoby nebyly zapojeny do vlastního Delphi šetření. Na základě jejich návrhů došlo k opravám stran srozumitelnosti pokládaných otázek. Struktura ani význam pojmů a definic v dotazníku nebyly změněny.

První kolo Delphi šetření proběhlo ve dnech 9. 2. 2021 – 1. 3. 2021, kdy bylo prostřednictvím e-mailu osloveno 106 osob. V polovině daného období bylo všem osloveným panelistům zasláno jedno připomenutí. První kolo se skládalo ze 16 otázek obsahujících otevřené i uzavřené odpovědi. Odpovědi na všechny otázky byly povinné. Každý oddíl dotazníku obsahoval původní anglické znění pojmu a jeho definice, stejně tak otázku na výběr jejich českého ekvivalentu.

Úkolem panelistů bylo vybrat vhodný ekvivalent překladu z navržených možností nebo v případě nesouhlasu doplnit návrh vlastní. Pro ustanovení konsenzu v prvním kole byla určena minimálně 85% shoda mezi respondenty. V případě neustanovení konsenzu byly do dalšího kola vybrány všechny pojmy a definice, které získaly alespoň 10% shodu, a dále všechny nově navržené ekvivalenty, které byly lingvisticky správné. Součástí dotazníku byla i otázka na profesí respondenta a žádost o uvedení kontaktu pro oslovení v dalším kole. Tyto kontakty nebyly pro zachování anonymity nijak spojovány s konkrétními odpověďmi panelistů.

Druhé kolo Delphi šetření proběhlo od 19. 3. 2021 do 6. 4. 2021 a osloveni byli pouze respondenti z prvního kola. Opět byl zaslán jeden upomínkový e-mail. U každého z navrhovaných ekvivalentů bylo uvedeno procento hlasujících v prvním kole, případně byli respondenti informováni o ustanovení konsenzu. Pro ustanovení konsenzu ve druhém kole bylo potřeba minimálně 75% shody. Pokud ke konsenzu nedošlo, byly do dalšího kola vybrány všechny pojmy a definice, které získaly alespoň 10% shodu.

Analogicky s druhým kolem se uskutečnilo kolo třetí, a to ve dnech 19. 4. – 8. 5. 2021. Pro zajištění maximální návratnosti byly zaslány dva připomínkové e-maily. Za výsledný konsenzuální překlad byl považován ten, na kterém se shodlo více než 50 % respondentů.

Rozeslání každého kola dotazníku předcházela konzultace všech navrhovaných pojmů a definic s lingvistou, aby byla zajištěna správnost formulací v českém jazyce. Data byla deskriptivně analyzována. Výsledkem šetření bylo sestavení souboru pojmů a jejich definic konsenzuálně ustanovených pro český jazyk.

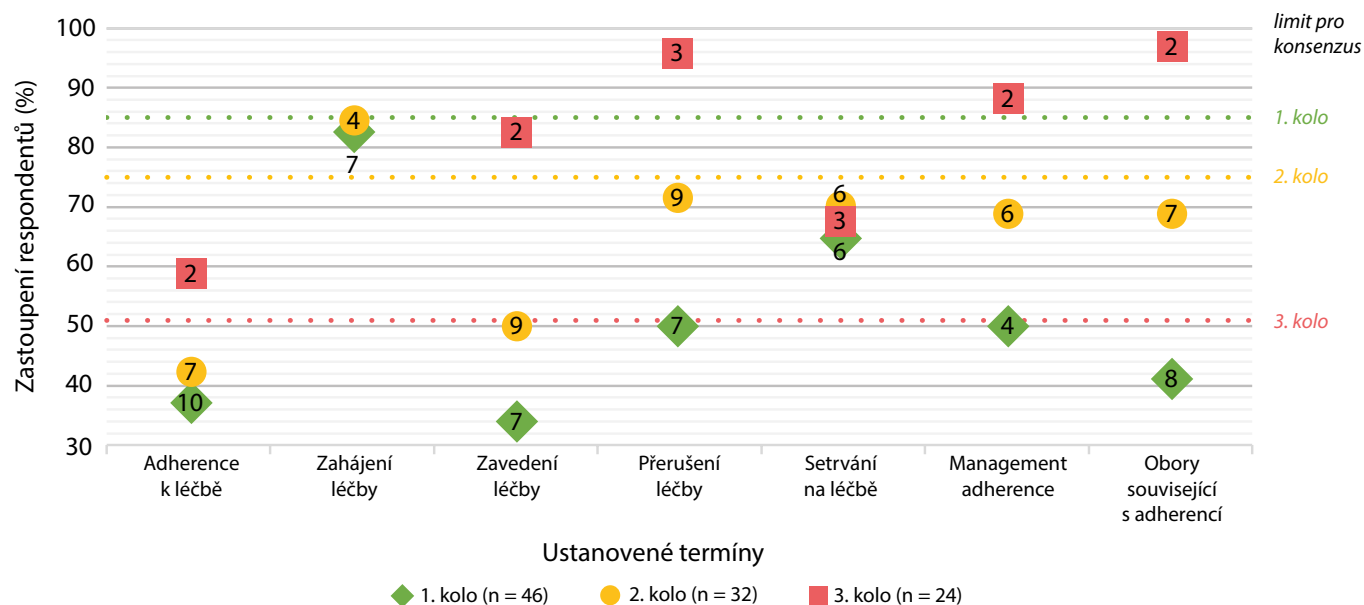
Výsledky

1. kolo Delphi šetření

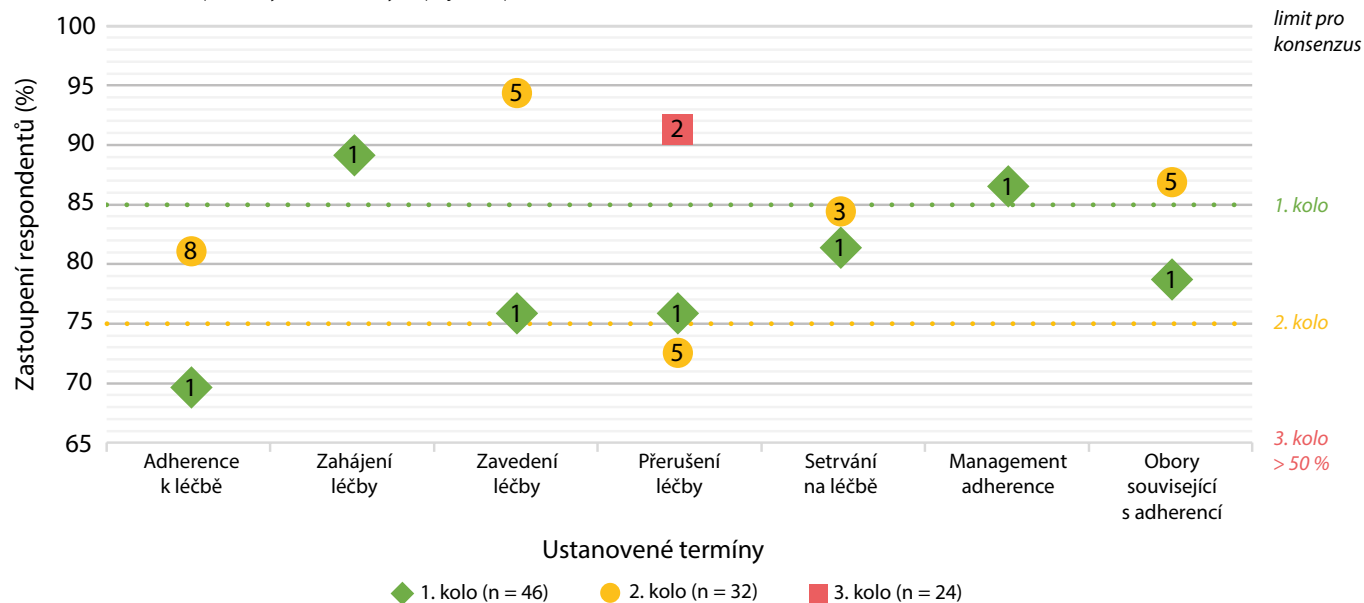
V prvním kole Delphi šetření, kterého se zúčastnilo 46 osob (43,4 % ze 106), byli nejvíce zastoupeni lékaři (29; 63,0 %), farmaceuti (11; 23,9 %) a psychologové (2; 4,3 %); dále po jednom všeobecná sestra, informatik, expert v hodnocení zdravotnických intervencí (HTA – Health technology assessment) a expert na bezpečnost léčiv pracující v oblasti farmakovigilance. Dostatečného $\geq 85\%$ konsenzu v tomto kole bylo dosaženo u překladů dvou definic. Obr. 1 demonstruje celkový počet návrhů pro překlady pojmů, které postoupily do dalších kol šetření. U Obr. 2 se jedná o počet navrhovaných variant definice daného pojmu.

V rámci otázky na výběr pojmu, který odpovídal anglickému originálu **medication adherence**, byl respondenty nejčastěji preferován pojem adherence k léčbě (37,0 %), pro který hlasovalo 10 lékařů (34,5 % z 29) a 6 farmaceutů (54,5 % z 11). Další tři pojmy dosáhnouví více než 10% shody byly: adherence k farmakoterapii, léková adherence a adherence k medikaci. Nově navrženými ekvivalenty byly: dodržování léčby, plnění terapie, přilnutí k léčbě. Pro návrh českého překladu anglické definice hlasovalo 69,6 % respondentů a dále respondenti navrhli čtyři, respektive sedm nových možností, které buď pozměňovaly definici původní, nebo nabízely definici novou.

V otázce týkající se výběru českého překladu pro pojem **initiation** dominoval termín zahájení léčby (82,6 %). Nově navrhovanými ekvi-

Obr. 1. Preferované české pojmy v průběhu kol

Pozn. Číslo uprostřed ikony reprezentuje počet navržených pojmů v příslušném kole. V případě zahájení léčby bylo dosaženo konsenzu již ve 2. kole. n = počet respondentů jednotlivých kol.

Obr. 2. Preferované překlady definic českých pojmů v průběhu kol

Pozn. Číslo uprostřed ikony reprezentuje počet navržených definic v daném kole. V případě, že bylo dosaženo konsenzu v příslušném kole, nepostoupila otázka týkající se dané definice do následující kola. n = počet respondentů jednotlivých kol.

valenty byly: zahájení farmakoterapie, zahájení medikace, zahajování léčby. S návrhem českého překladu anglické definice souhlasilo 89,1 % respondentů a byl tak ustanoven konsenzus již v prvním kole.

U pojmu, který v češtině nejlépe vystihuje **implementation**, panovala alespoň 10% shoda pro: zavedení léčby (34,8 %), průběh léčby (28,3 %) a implementace léčby (10,9 %). Mezi nově navržené ekvivalenty patřily: implementace farmakoterapie, dodržování léčby, nastavování lékového režimu, resp. schématu, pokračování léčby, průběh farmakoterapie a zavedení medikace. Pro návrh překladu definice vyslovilo souhlas 76,1 % respondentů. Nově navrhované možnosti upravovaly danou definici (6 návrhů) nebo nabízely definici novou (3 návrhy).

Pro překlad pojmu **discontinuation** byly preferovány zejména přerušení léčby (50,0 %) a ukončení léčby (17,4 %). Nově navrženými ekvivalenty byly: vysazení léčby, ukončení farmakoterapie, odstoupení z léčby, předčasné ukončení léčby, přerušení léčby pacientem, přerušení medikace a svévolné přerušení léčby. Český ekvivalent definice podpořilo 76,1 % respondentů. Panelisté dále navrhli úpravu definice (5 návrhů), respektive přidali dvě zcela nové varianty.

Jako český ekvivalent pojmu **persistence** respondenti preferovali setrvání v léčbě (60,9 %) a perzistence k léčbě (10,9 %). Mezi nově navrhovanými byly: setrvání na léčbě, délka léčby, přesnost adherence, resp. vytrvalost s jakou pacient užívá léky podle terapeutického schématu, setrvání na farmakoterapii, setrvání ve farmakoterapii

a trvání medikace. S navrženým českým překladem definice souhlasilo 80,4 % panelistů. Respondenti nově navrhli tři úpravy a čtyři zcela nové definice.

V otázce týkající se překladu **management of adherence** dosáhly alespoň 10% shody management adherence (50,0 %) a management spolupráce pacienta (26,1 %). Nově navrhovanými ekvivalenty byly: management dodržování léčebného režimu, management lékové adherence, řízení adherence, řízení a kontrola farmakoterapie, sledování spolupráce, udržování adherence, zajištění adherence pacienta. Překlad definice byl konsenzuálně schválen v 87,0% shodě.

Nejčastěji volenými překlady pro **adherence-related sciences** byly obory související s adherencí (39,1 %), obory související se spoluprací pacienta (23,9 %) a obory spjaté s adherencí (10,9 %). Nově navrženými byly: vědecké obory studující adherenci, obory související s adherencí k léčbě, obory související se spoluprací pacienta v léčbě, obory související s vlivem lékové adherence na dosahování cílů ve farmakoterapii, obory věnující se adherenci pacientů, obory zabývající se adherencí. S navrhovaným překladem definice vyslovilo souhlas 78,3 % panelistů. Osm respondentů nabízelo úpravu původního překladu.

2. kolo Delphi šetření

Ve druhém kole bylo získáno ze 45 oslovených respondentů prvního kola 32 (71,1 %) odpovědí. I zde se nejčastěji jednalo o lékaře (18; 56,3 %) a farmaceuty (11; 34,4 %); po jedné odpovědi byly zastoupeny profese psychologa, experta na HTA a bezpečnost léčiv. V daném kole bylo dosaženo dostatečného konsenzu u jednoho pojmu a čtyř definic.

Stran výběru překladu **medication adherence** respondenti stejnou měrou preferovali pojmy adherence k léčbě (43,8 %) a adherence k farmakoterapii (43,8 %). U dvou nejvíce zastoupených profesí byly tyto pojmy preferované rovnoměrně. Návrh původního překladu definice z prvního kola, aniž by došlo k jejím úpravám, byl nyní v konsenzuální shodě u 81,3 % respondentů. I v případě pojmu **initiation**

se podařilo ustanovit konsenzus s 84,4% shodou pro překlad zahájení léčby. Naopak preference pro překlad pojmu **implementation** byly variabilní, nejčastěji respondenti volili zavedení léčby (50,0 %) a průběh léčby (25,0 %). U definice se podařilo ustanovit silný konsenzus (93,8 %). Pro český ekvivalent pojmu **discontinuation** bylo nejpreferovanějším překladem přerušení léčby (71,9 %), následované ukončením léčby a vysazením léčby. Ani definice tohoto pojmu nedosáhla potřebné shody pro ustanovení konsenzu. V otázce týkající se pojmu **persistence** bylo nejčastěji voleno setrvání na léčbě (68,8 %), následované setrváním na farmakoterapii a perzistencí k léčbě. Výběr českého ekvivalentu definice přinesl konsenzus (84,4 %). Výsledky otázky týkající se ekvivalentu pro **management of adherence** opět nebyly jednotné. Nejčastěji byly preferovány: management adherence (68,8 %) a management spolupráce pacienta (15,6 %). U překladu **adherence-related sciences** panovala většinová shoda na výrazu obory související s adherencí (68,8 %), nižší shoda byla pro obory zabývající se adherencí (12,5 %). Definice dosáhla potřebného konsenzu (87,5 %).

3. kolo Delphi šetření

V posledním kole odpovědělo z 32 oslovených osob 24 (75,0 %) respondentů. Poměrově stejně byly opět zastoupeny profese lékaře (11; 45,8 %), farmaceuta (10; 41,7 %) a po jedné odpovědi psychologa, experta na HTA a bezpečnost léčiv. V tomto kole se podařilo ustanovit konsenzus pro všechny zbylé pojmy a definice.

U překladu **medication adherence** byli respondenti i ve třetím kole nejednotní. Mezi volenými variantami byl malý rozdíl ve výsledném počtu hlasů. Překlad adherence k léčbě dosáhl největší shody (58,3 %); zbylí respondenti hlasovali pro výraz adherence k farmakoterapii (41,7 %). Pro pojem **implementation** byl většinovým konsenzem zvolen výraz zavedení léčby (83,3 %). Silného konsenzu nakonec dosáhl jak překlad pojmu **discontinuation** ve znění přerušení léčby (95,8 %), tak překlad jeho definice (91,7 %).

Tab. 2. Ustanovená česká terminologie adherence k léčbě. Počet respondentů jednotlivých kol: 1. kolo = 46; 2. kolo = 32; 3. kolo = 24.

| Termíny & Definice | Konsenzus (kolo Delphi) | | |
|---|-------------------------|---------------|---------------|
| | 1. | 2. | 3. |
| Adherence k léčbě (medication adherence) | 37,0 % | 43,8 % | 58,3 % |
| Proces, během něhož pacienti užívají svá léčiva podle předepsaného režimu. | 69,9 % | 81,3 % | — |
| Zahájení léčby (initiation) | 82,6 % | 84,4 % | — |
| Užití první dávky předepsaného léčiva pacientem. | 89,1 % | — | — |
| Zavedení léčby (implementation) | 34,8 % | 50,0 % | 83,3 % |
| Míra, s jakou pacient skutečně užívá svá léčiva podle předepsaného dávkového režimu od zahájení až do užití poslední dávky. | 76,1 % | 93,8 % | — |
| Přerušení léčby (discontinuation) | 54,3 % | 71,9 % | 95,8 % |
| Vynechání následující dávky léčiva podle předepsaného režimu, kdy již nejsou žádné další dávky pacientem užity. | 76,1 % | 71,9 % | 91,7 % |
| Setrvání na léčbě (persistence) | 65,2 % | 68,8 % | 66,7 % |
| Doba od zahájení do užití poslední dávky, která bezprostředně předchází přerušení léčby. | 80,4 % | 84,4 % | — |
| Management adherence (management of adherence) | 50,0 % | 68,8 % | 87,5 % |
| Proces sledování a podpory adherence pacientů k léčbě z pohledu systému zdravotní péče, zdravotníků, pacientů a jejich sociálního zázemí. Cílem je dosáhnout nejlepšího možného užívání vhodně zvolené léčby za účelem maximalizace účinku a minimalizace rizik farmakoterapie. | 87,0 % | — | — |
| Obory související s adherencí (adherence-related sciences) | 41,3 % | 68,8 % | 95,8 % |
| Tato oblast zahrnuje vědní disciplíny zaměřené na podstatu nebo důsledky rozdílů mezi předepsaným (tzn. zamýšleným) a skutečným užitím léčiva. Komplexnost této oblasti vyplývá z faktu, že propojuje různé disciplíny zahrnující mimo jiné medicínu, farmacii, ošetrovatelství, behaviorální vědy, sociologii, farmakometrii, biostatistiku a zdravotnickou ekonomiku. | 78,3 % | 87,5 % | — |

Druhým nejrozporuplnějším pojmem byl překlad **persistence**. V této otázce respondenti dali přednost pojmu setrvání na léčbě (66,7 %), kterému konkurovalo setrvání na farmakoterapii analogicky k jejich volbě adherence k farmakoterapii. Právě pro rozpor u překladů pojmů medication adherence a persistence měli respondenti možnost se v aditivní otázce vyjádřit ke sjednocení celé terminologie po vzoru zvoleného termínu „adherence k...“. Více než polovina respondentů hlasovala pro sjednocení celé terminologie (54,2 %). Ostatní se vyjádřili pro zachování ustanovených pojmů v takovém znění, v jakém dosáhly konsenzu, i přesto, že mohla vzniknout odlišnost jednotlivých přívlastků u termínů v názvosloví.

Při výběru ekvivalentu pojmu **management of adherence** byl většinou panelistů zvolen překlad management adherence (87,5 %). U překladu **adherence-related sciences** respondenti téměř jednomyslně zvolili možnost obory související s adherencí (95,8 %).

Tab. 2 předkládá konečné konsenzuální znění s uvedením procentuální shody v každém kole.

Diskuze

Prostřednictvím tříkolového Delphi šetření se podařilo vytvořit prvotní konsenzuální překlad české terminologie týkající se hodnocení aspektů užívání léčiv pacienty a korespondující s konceptem ABC taxonomie (2). Tento konsenzus byl vytvořen na základě mezinárodních postupů, čímž je zajištěna reprodukovatelnost výsledků i do dalších světových jazyků. V další fázi však bude nutné tento český překlad potvrdit na větším počtu odborníků zabývajících se danou problematikou včetně zapojení odborných společností, a to i z důvodů diskutovaných níže.

Jedním z nejproblematictějších pojmů k ustanovení byl paradoxně překlad pojmu adherence to medication / medication adherence. To mohlo být zapříčiněno například tím, že v prvním kole bylo respondentům nabídnuto deset různých variací tohoto pojmu. Do druhého kola postoupily čtyři z nich a další tři nové návrhy byly přidány od respondentů. Konsenzuálně ustanoveným termínem se ve třetím kole stala adherence k léčbě, která však získala nejnižší míru shody v rámci celého šetření mezi termíny i definicemi. Komplikacím se nevyhnul ani výběr překladu definice adherence k léčbě, přičemž někteří panelisté rozporovali už její anglickou předlohu. Některými z respondentů byla vnímána jako definice compliance, neboť jim zpravidla chybělo výslovné vyjádření aktivní participace pacienta na léčbě. Nicméně účelem šetření nebylo pozměňovat význam originální definice. Jednalo se pouze o překlad, což bylo panelistům vysvětleno v průvodním slově dotazníku.

Adherence k léčbě nebyla jediným pojmem, který respondenti s compliance zaměňovali. Rovněž definice pojmu zavedení léčby byla některými panelisty chápána jako ekvivalentní pro definici compliance. Zde mohlo dojít k nepochopení významu podle ABC taxonomie, která cílí převážně na hodnocení a měření adherence jako takové, aby se mimo jiné předešlo metodickým pochybením v odborných pracích a ujednotila se společná řeč napříč světovou literaturou. Je nasnadě, že těchto několik pojmů a jejich definic nemůže obsáhnout vztah pacienta k užívané farmakoterapii v celé jeho šíři. Může však prostřednictvím tohoto společného konceptu poskytnout jasná pravidla, jak postupovat v hodnocení adherence k léčbě, aby bylo možné porovnávat výsledky mezi sebou. V tomto ohledu lze od roku vydání ABC taxonomie vnímat narůstající počet publikací využívajících tuto

terminologii včetně její další aplikace do mezinárodních doporučených postupů určených pro výzkum zaměřený na adherenci k léčbě (14).

Z dalších překladů se pro respondenty ukázalo jako obtížné souznění s definicí pro zahájení léčby. V prvním kole komentovali tuto definici jeden farmaceut a jeden lékař, kteří se nezávisle na sobě shodli, že zahájení léčby nepovažují pouze za moment užití první dávky léčiva, ale spíše za krátké období, během kterého je léčba zahájena a správně nastavena. To vše závisí na charakteru léčiva. V klinické praxi je toto vnímání esenciální, nicméně pro obecné hodnocení adherence bez ohledu na typ léčiva a metodu měření adherence je nutné určit čas prvního užití (2). I přes tyto neshody se jednalo o definici, která dosáhla nejvyšší konsenzuální shody již během prvního kola Delphi šetření. Panelisté se dále neshodovali na překladu pojmu discontinuation, zejména v odlišení přerušení a ukončení léčby. V prvním kole dokonce u tohoto pojmu přispělo novými návrhy na překlad nejvíce panelistů. Ustanovený překlad přerušení léčby však nakonec získal nejvyšší procentuální zastoupení v celém Delphi šetření.

Důležité je zmínit rozdílné vnímání přívlastků léčba a farmakoterapie, které někteří panelisté považovali za zaměnitelné, jiní vyžadovali striktní vyjádření role léčiva, které poskytuje přívlastek farmakoterapie. Naproti tomu byla léčba spíše vnímána jako komplexní proces, který může zahrnovat farmakologickou i nefarmakologickou složku. Matoucí pro respondenty mohla být anglická verze pojmu medication, jež lze doslovně přeložit jako léčivo. Ve spojení s adherencí tedy jako léková adherence / adherence k léčivům / adherence k farmakoterapii / adherence k medikaci. Nicméně na základě drobných nuancí anglického jazyka lze slovo medication chápat také jako léčba. Koncepte ABC taxonomie je zaměřena převážně na léčiva a použití terminologie pro další typy terapií nebylo zamýšleno. Český jazyk však zaujímá možnost obojího použití, a to v kontextu příslušného textu. Je zajímavostí, že i přes jednoznačně častější používání spojení adherence k léčbě v české literatuře oproti adherence k farmakoterapii si byla v rámci dotazníkového šetření obě spojení v počtu hlasů téměř rovna. Za povšimnutí pak stojí nekonzistentnost volby u různých pojmů v rámci jednotlivých kol. Pojmy adherence k léčbě (43,8 %) a adherence k farmakoterapii (43,8 %) získaly stejný počet příznivců ve druhém kole, ale nebylo tomu tak u dvojice pojmů zahájení léčby (84,4 %) a zahájení farmakoterapie (12,5 %), nebo setrvání na léčbě (68,8 %) a setrvání na farmakoterapii (12,5 %). U dalších pojmů se výraz obsahující přívlastek farmakoterapie do následujícího třetího kola kvůli nízkému počtu souhlasných odpovědí ani nedostal.

Účast v dotazníkovém šetření byla poměrně vysoká, přestože v každém dalším kole klesala. Pokles respondentů zdůrazňoval nutnost limitovat celkový počet kol. V práci Haag a kol. zaměřené na francouzský a německý překlad lze také sledovat klesající trend v získaných odpovědích (9). I přes vysoký počet oslovených osob v prvním kole Delphi šetření pro francouzský (3 076) a německý jazyk (3 103) byl nakonec počet respondentů jednotlivých kol téměř shodný s českým šetřením. Na základě způsobu výběru panelistů pro francouzský a německý překlad (oslovení členů ESPACOMP a rešerše literatury v databázi PubMed za posledních 5 let) mohla být předpokládána vyšší pravděpodobnost shody v odpovědích, nicméně respondenti těchto dvou šetření pocházeli z různých zemí, což mohlo vést k nejednotnosti při ustanovování termínů a jejich definic (9). I český jazyk poskytuje velkou rozmanitost závislou na geografickém umístění řečníka, ale spisovná čeština

je v České republice pouze jedna. Je také jednodušší sjednotit odpovědi respondentů z jedné země než z několika států.

Silnou stránkou šetření bylo, že se jej zúčastnili odborníci různých zdravotnických profesí. Dominantně zastoupenou profesí bylo povolání lékaře, následované farmaceutem. Obě tyto profese v české literatuře výrazně více publikují v oblasti adherence k léčbě (7). Všechny tři kol se dále zúčastnil jeden psycholog a odborník na lékovou politiku. Naopak všeobecná sestra a informatik se již kromě prvního kola více nezapojili. Z počátku se předpokládalo, že se lékaři a farmaceuti budou ve svých odpovědích výrazně rozcházet, nicméně se tak dělo pouze u vybraných pojmů. Názory různých profesí se například lišily ve výběru českého ekvivalentu pro implementační, kterým se nakonec stalo zavedení léčby. Ve druhém kole tento termín volily dvě třetiny lékařů, naopak více než polovina farmaceutů volila pojem průběh léčby. Je také možné konstatovat, že lékaři všeobecně více přispívali novými návrhy k jednotlivým překladům pojmů a definic než ostatní profese. Na druhou stranu farmaceuti vnášeli do šetření více svých zamyšlení týkajících se dotazníku. Z toho lze vyvodit, že respondenti zastupující obě tyto profese měly velký zájem na ustanovení konsenzu. Zastoupení jednotlivých profesí se lišilo v porovnání s francouzským a německým překladem, což mohlo být zapříčiněno ne zcela stejným způsobem výběru souboru panelistů (9). Výhodou dotazníkového šetření jistě bylo, že respondenti měli možnost vkládat své vlastní návrhy na překlady v průběhu šetření, a tak byla zvýšena pravděpodobnost zachytu všech používaných pojmů a definic.

Mezi obecné limity lze zařadit formulaci otázek, která však byla minimalizována pilotací dotazníku. Dále je třeba zmínit, že potřeby výzkumu se v čase mění. Stejně jako procházelo vlastní definování pojmů ohledně užívání léčiv rychlou proměnou ve světové literatuře, tak se ani jednotliví respondenti nedokázali vždy jednoznačně shodnout na nejlepším vhodném pojmu, který by byl ekvivalentní s anglickým originálem. Tato neshoda mohla být umocněna potenciálním nenalezením všech odborníků zabývajících se problematikou adherence k léčbě, zvláště těch, kteří nepublikují. Se snahou eliminovat tento faktor byli respondenti v prvním kole požádáni o přeposlání dotazníku dalším odborníkům. Panelisté také až na jediný pojem (management adherence) preferovali ve větší míře česká slovní spojení a zavrhovali anglicismy (např. perzistence, implementace, iniciace). V současné době je přejímání mnoha odborných termínů v anglické mutaci běžné a lingvisté mnohdy tyto varianty dokonce upřednostňují pro jejich snadší aplikaci do výzkumu a komunikaci mezi odborníky. Je tedy otázkou, jaké

bude přijetí ryze českých výrazů napříč odbornou komunitou. Z jazykového hlediska nemusí být některé překlady vnímány jako zcela ideální i přesto, že byly panelisty přijaty a lingvisty potvrzeny (např. zavedení léčby, kde použití dokonavého slovesa nekoresponduje plně s konsenzuálním překladem definice). Dalším krokem proto bude analýza postojů k zjištěným překladům v rámci širší odborné komunity v České republice s cílem ověřit, zda zjištěné překlady mohou být přijaty většinou odborné veřejnosti či je bude nutné modifikovat, aby je bylo možné v budoucnu celoplošně používat. Proto je nutné celý tento konsenzus považovat za prvotní a je třeba jej potvrdit na širší odborné komunitě, kdy součástí bude také oslovení odborných lékařských a farmaceutických společností. Zvolený postup byl jednomyslně schválen i při navazující společné schůzce pracovní skupiny pro překlady společnosti ESPACOMP, která po ustanovení konsenzu ve španělštině, portugalštině a italštině došla k podobným závěrům a připraví doplnění metodických pokynů pro další překlady, respektive diskuzní podněty, aby se zvýšila výtěžnost podobných prací v budoucnu.

Závěr

Ustanovení konsenzuálních překladů českých pojmů a definic souvisejících s adherencí k léčbě může přispět k větší harmonizaci používané terminologie ve výzkumu, výuce i klinické praxi. Předpokládá se, že ustanovená terminologie bude využívána primárně pro vědecko-výzkumné účely, ačkoliv by bylo vhodné, aby se v této terminologii orientovala každá osoba účastnící se přímo i nepřímo péče o pacienta užívajícího farmakoterapii. Při vlastní komunikaci s pacientem není nezbytné používat správnou terminologii, jelikož by odborné výrazy mohly být pro pacienta matoucí až stresující. Nicméně pro porovnatelnost odborných prací a pro větší porozumění mezi odbornou veřejností je sjednocení jazyka zásadní.

Předkládaný prvotní konsenzuální překlad terminologie adherence k léčbě bude nutné ještě potvrdit na větším počtu odborníků zabývajících se danou problematikou včetně zapojení odborných společností.

Autoři si dovoluji srdečně poděkovat za odborné konzultace prof. Dyfrigu Hughesovi (Univerzita Bangor, Spojené Království) a Dr. Bernardu Vrijensovi (AARDEX, Belgie), za lingvistické korekce Jazykovému centru, Univerzita Pardubice a Bc. Veronice Kubecové, a dále všem panelistům za účast a podnětné diskuze. Tato práce byla vytvořena v rámci projektu Translation of the ABC Taxonomy odborné společnosti ESPACOMP. Práce byla podpořena grantem Univerzity Karlovy (SVV260551).

LITERATURA

- Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking. *Ann Intern Med* 2000; 132(11): 926-30.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(5): 691-705.
- Sackett DL, Haynes RB. Compliance with Therapeutic Regimens. The Johns Hopkins University Press: Baltimore (MD, USA) 1976. ISBN 0801817838.
- Sabaté E, ed. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization: Switzerland 2003. [cit. 2021-11-20]. 18-20. Dostupné z WWW: <https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf>.
- Mahtta D, Rodriguez F, Jneid H et al. Improving adherence to cardiovascular guidelines: realistic transition from paper to patient. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020; 18(1): 41-51.
- Horne R, Weinman J, Barber N et al. Concordance, Adherence and Compliance in Medicine Taking. 2005.
- Vofříšková E, Košťálová B, Malý J et al. Přehled české literatury zaměřený na terminologii adherence k léčbě. *Vnitř Lek* 2021; 67(8): E7-13. doi: 10.36290/vnl.2021.128.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes D et al. Consensus on European taxonomy and terminology of patient compliance. In: Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and

cost-effective use of medicine in Europe. Final report of the ABC project. 2012. [cit. 2021-11-20]. 12-39. Dostupné z WWW: <<http://abcproject.eu/img/ABC%20Final.pdf>>.

- Haag M, Lehmann A, Hersberger KE et al. The ABC taxonomy for medication adherence translated into French and German. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86(4): 734-44.
- International Society for Medication Adherence. Preferred Methods for Translation of the ABC Taxonomy for Medication Adherence. [cit. 2021-11-20]. Dostupné z WWW: <<https://www.espacompeu/project/abc-taxonomy/>>
- Vofříšková E. Konsenzus české terminologie v problematice adherence k léčbě. Diplomová práce, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova 2021.
- Helmy R, Zullig LL, Dunbar-Jacob J et al. ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines (EMERGE): a reactive-Delphi study protocol. *BMJ Open* 2017; 7(2): e013496.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; 32(4): 1008-15.
- De Geest S, Zullig LL, Dunbar-Jacob J et al. Improving medication adherence research reporting: ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE). *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2019; 18(4): 258-9.

Rare cause of spontaneous spleen bleeding: a case report and literature review

Lenka Nosáková¹, Martin Schnierer¹, Jakub Hoferica¹, Miroslav Pindura², Juraj Marcinek³,
Juraj Miklušica², Katarína Stašková¹, Ľudovít Laca², Peter Bánovčín¹,

¹Clinic of Gastroenterological Internal Medicine, Martin University Hospital and Jessenius Faculty of Medicine Comenius University in Martin

²Clinic of Surgery and Transplant Centre, Martin University Hospital and Jessenius Faculty of Medicine Comenius University in Martin

³Department of Pathological Anatomy, Martin University Hospital and Jessenius Faculty of Medicine Comenius University in Martin

Rupture of the spleen is a serious medical condition manifesting as a sudden abdominal event, potentially life-threatening. Spontaneous spleen rupture is a rare condition. Atraumatic rupture of the spleen is a very unlikely condition. Risk factors include splenomegaly, hemato-oncological diseases, and infections, such as malaria or infectious mononucleosis. Extremely rare is splenic rupture described in autoimmune disease or vasculitis. There has been no reported case of spontaneous splenic rupture as a first manifestation of Churg- Strauss syndrome so far.

Key words: spontaneous spleen rupture, Churg-Strauss, vasculitis.

Zriedkavá príčina spontánneho krvácania sleziny: kazuistika a prehľad literatúry

Ruptúra sleziny je závažný, potencionálne život ohrozujúci stav manifestujúci sa ako náhla brušná príhoda. Spontánna ruptúra sleziny je veľmi zriedkavá príhoda. Atraumatické ruptúry sleziny bývajú asociované s rizikovými faktormi, ako sú: splenomegália, hemato-onkologické ochorenia a infekcie, ako malária a infekčná mononukleóza. Extrémne vzácne sú zaznamenané prípady ruptúry sleziny pri autoimunitných ochoreniach alebo vaskulitídach. Zatiaľ nebol popísaný prípad spontánnej ruptúry sleziny, ako prvej manifestácie Church- Straussového syndrómu, ktorý prezentujeme v tejto kazuistike.

Kľúčové slová: spontánna ruptúra sleziny, Churg-Strauss, vaskulitída.

Introduction

Rupture of the spleen is a serious medical condition manifesting as a sudden abdominal event, potentially life-threatening (1). In most cases, rupture of the spleen is a result of a trauma. Spontaneous spleen rupture is an extremely rare condition and is usually not taken into consideration in the differential diagnosis of acute abdominal pain (1-2). In this report, we present a clinical case of spontaneous spleen rupture in a patient with unknown autoimmune vasculitis, as a first manifestation of disease.

Clinical Case

A 52-year-old woman with previous history of asthma bronchial disease was examined at the emergency department with abdominal pain and repeated vomiting. She gave a history of fatigue, weight loss of 8 kg, pain in the upper abdomen lasting for months. She indicated regular use of prednisone, PPI, and diuretics. Clinical examination pointed pain in epigastrium. Laboratory tests showed serious hyponatraemia (119 mmol/l) and hypochloreaemia (85 mmol/l), normocytic anaemia, and elevated level of C-reactive protein (50mg/l). Patient was admitted to

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Miroslav Pindura, miroslav.pindura@gmail.com
Clinic of Surgery and Transplant Centre, Martin University Hospital and
Jessenius Faculty of Medicine Comenius University in Martin
Kollárová 2, 036 01 Martin

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(2):E29-E31
Článek přijat redakcí: 31. 1. 2022
Článek přijat po recenzích: 28. 2. 2022

the internal clinic for substitutional treatment and differential diagnosis. Due to persisting abdominal pain with negative X-ray of abdomen, contrast-enhanced CT examination was performed. CT showed a hemoperitoneum, hematoma in the spleen with active arterial bleeding (Figures No.1 and 2). The patient has repeatedly denied recent injury or trauma. Subsequently, she was moved to the surgical department and referred to acute surgical exploration. Laparotomy verified a hemoperitoneum with approximately 500ml of blood and coagulum, with a 5cm hematoma of the spleen with superficial rupture and leakage of blood. A splenectomy was performed. During awakening from anaesthesia, the patient had an episode of hemoptysis. In the context of this information, we began to search the pathological conditions. She made a good recovery without any other complications. We performed a complex differential diagnosis, examination of blood, urine (with the finding of erythrocyturia), and autoantibodies. Hemato-oncological malignancies and infectious diseases like EBV, CMV were excluded. Definitive histology has shown the picture of necrotising eosinophilic granulomatosis arteritis, which may

correspond with a diagnosis of Churg-Strauss syndrome (Figures No.3 and 4). Patient was immediately referred to rheumatological examination.

Discussion

A traumatic rupture of the spleen is an extremely rare condition, with an estimated prevalence of 0,1-0,5 %, twice more common in men (3). Risk factors include splenomegaly, hemato-oncological diseases, and infections, such as malaria or infectious mononucleosis (4). Splenic ruptures are extremely rarely described in autoimmune diseases, such as Wegener granulomatosis, lupus erythematosus, and polyarteritis nodosa (5). There has been no reported case of spontaneous splenic rupture as a first manifestation of Churg- Strauss syndrome so far. Of course, the possibility of an injury that the patient is not aware of must also be taken into account.

Churg - Strauss syndrome (also known as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) is a very sporadic condition presented as disseminated necrotizing vasculitis and extravascular granulomas (6). This syndrome typically occurs in patients with preexisting asthma and eosinophilia

Fig. 1, 2. Active arterial bleeding in spleen (contrast enhanced CT, arterial phase)

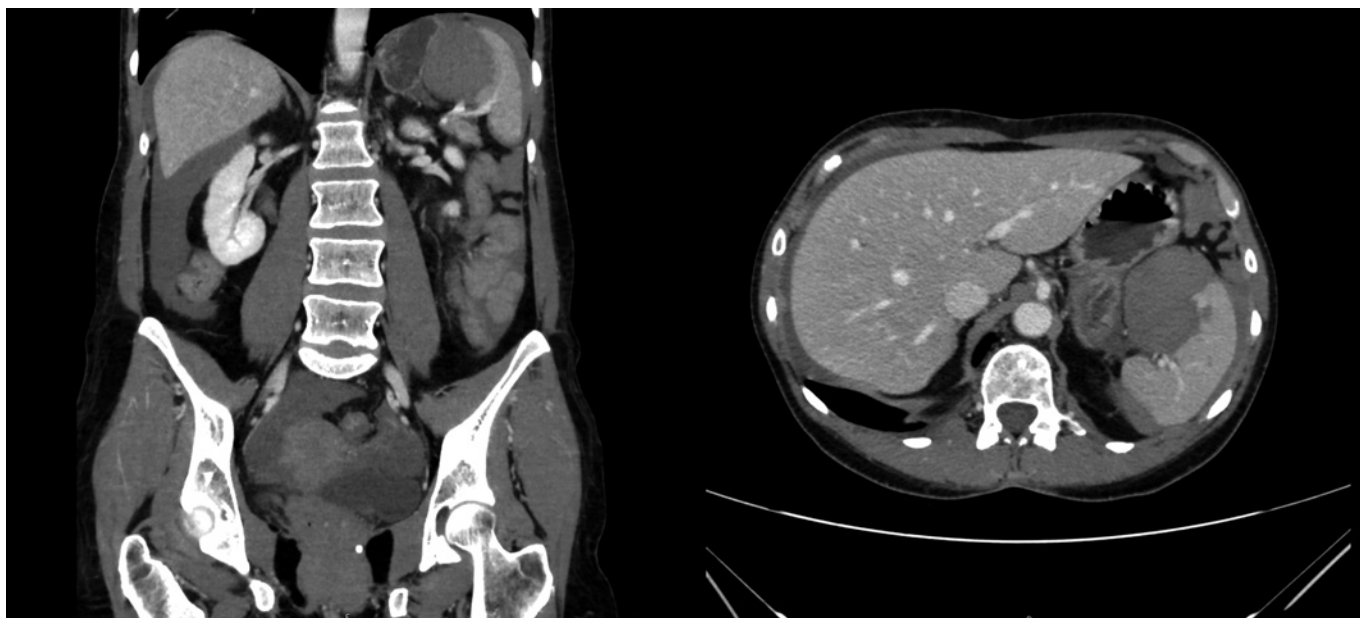
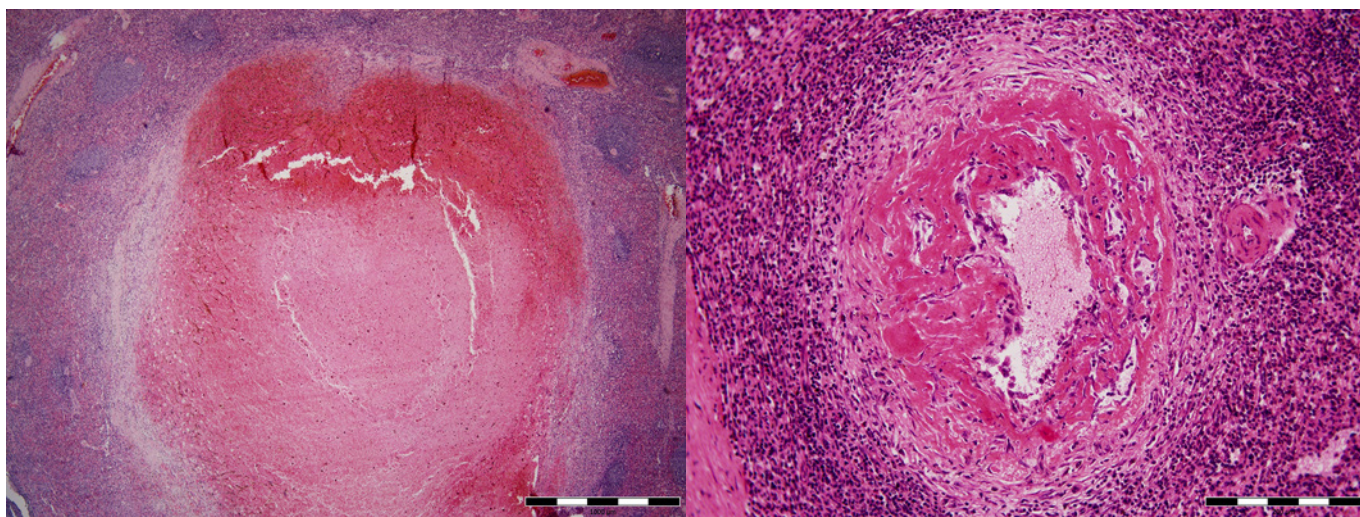


Fig. 3, 4. Fibroid necrosis of medium large vessel (left, HE 200X) and hemoragic infarction of spleen due to necrotizing vasculitis (right, HE 40x)



and affects small or medium-size vessels of any organs (7). Together with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis belong to vasculitis associated with the presence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) (8). According to available papers, traces of ANCA antibodies have been found in 40-75% of patients. Estimated incidence is approximately 2,5 cases per 100 000 adults per year. The average age of patient is 50 years (9). Diagnosis can be difficult. The American College of Rheumatology suggested six criteria for diagnosis Churg-Strauss syndrome: presence of asthma, eosinophilia of more than 10 % in peripheral blood, paranasal polyps or sinusitis, pulmonary infiltrates, histological proof of vasculitis with extravascular eosinophils and mononeuritis multiplex (or polyneuropathy) (10). The prognosis depends on the start of the treatment. Without treatment, 5-year survival rate of patients is

about 25% (11). The disease is obscure, with minimal symptoms and a variable clinical picture. Spleen involvement is rare and usually presents as splenic infarction. There is no reported case of asymptomatic splenic rupture associated with Churg-Strauss disease.

Conclusion

Spontaneous spleen rupture is an extremely rare condition and usually is not considered in the differential diagnosis of acute abdominal pain. In this report, we presented a clinical case of spontaneous spleen rupture in a patient with unknown Churg-Strauss disease, as a first manifestation of disease.

This study was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2019/44-UKMT-7

REFERENCES

1. Tunçyürek Ö, Tunçyürek P, Ertekin E et al. Pathological rupture of the normal spleen: Review with the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016;26:163-5. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.07.029. Epub 2016 Jul 28. PMID: 27497938; PMCID: PMC4975709.
2. Wehbe E, Raffi S, Osborne D. Spontaneous splenic rupture precipitated by cough: a case report and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(5):634-7. doi: 10.1080/00365520701763472. PMID: 18415760.
3. Abbadi SE, Rhouni FZ, Jroundi L. Rupture spontanée de la rate: à propos d'un cas et revue de la littérature [Spontaneous splenic rupture: about a case and review of the literature]. *Pan Afr Med J.* 2017;27:62. Published 2017 May 29. doi:10.11604/pamj.2017.27.62.12451.
4. Baibars M, Ohrum P, Alraiyes AH et al. Asymptomatic spleen rupture in patient with endocarditis. *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 106, Issue 11, November 2013, Pages 1047-1048, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcs190>.
5. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):341-8. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.004. Epub 2014 Dec 11. PMID: 25500434.
6. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018 Aug;39(4):471-481. doi: 10.1055/s-0038-1669454. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30404114.
7. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006 Apr;27(2):148-57. doi: 10.1055/s-2006-939518. PMID: 16612766.
8. Boyer D, Vargas SO, Slattery D et al. Churg-Strauss syndrome in children: a clinical and pathologic review. *Pediatrics.* 2006 Sep. 118(3):e914-20.
9. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug. 33(8):1094-100.
10. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: update on clinical, laboratory, and therapeutic aspects. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006 Mar. 23(1):3-12.
11. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain*, Volume 122, Issue 3, March 1999, Pages 427-439, <https://doi.org/10.1093/brain/122.3.427>.

MORAVSKO-SLEZSKÉ pneumologické dny

30.

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Petr Jakubec, Ph.D.

POŘADATEL

Česká pneumologická
a ftizeologická společnost ČLS JEP

Zapojte se s aktivní účastí!

Přihlášky k aktivní účasti zasílejte **do 15. 6. 2022**.
On-line registrační formulář a pokyny naleznete
na www.dnypneumologie.cz.

Aktivní účastníci jsou osvobozeni od registračního poplatku.



PROGRAMOVÉ BLOKY

- Bronchiální obstrukce
- Bronchologie
- Cystická fibróza, bronchiektázie
- Farmakoterapie respiračních nemocí
- Hrudní chirurgie
- Intenzivní pneumologie
- Intersticiální plicní procesy
- Nemoci spánku
- Ošetrovatelská péče
- Pneumo 35
- Pneumoonkologie
- Respirační fyzioterapie
- Respirační infekce
- Transplantace plic
- Tuberkulóza
- Varia
- Vyšetrovací metody
- Sesterská sekce
- Posterová sekce

30. 9. – 1. 10. 2022
CLARION CONGRESS HOTEL
OLOMOUC

Více informací o akci naleznete na
www.dnypneumologie.cz

prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc. – 80 let

V prvním lednovém týdnu tohoto roku oslavila významné životní jubileum, 80 let věku, paní prof. MUDr. Jarmila Siegelová, DrSc., bývalá přednostka Kliniky funkční diagnostiky a rehabilitace Fakultní nemocnice u sv. Anny, Lékařské fakulty MU v Brně a Katedry fyzioterapie a rehabilitace Lékařské fakulty Masarykovy univerzity (LF MU). My a všichni ti, kteří mají anebo v minulosti měli tu čest s paní profesorkou úzce spolupracovat, si stále nesmírně vážíme jejího neutuchajícího pracovního nasazení, její snahy pomoci tam, kde je to právě třeba, a také nezdolného optimismu, jímž je pověstná.

Od promoce v roce 1965 ušla paní profesorka nesmírně dlouhou a někdy strastiplnou profesionální cestu, která jí však umožnila dosáhnout špičkové vědecko-výzkumné a pedagogické úrovně. Jako asistentka na Ústavu fyziologie LF MU (od 1965) prováděla první vědecké práce na pokusných zvířatech, kde zvolila metodicky náročné experimenty stimulace a snímání akčních potenciálů nervových vláken v rámci výzkumu splanchnických nervů v regulaci dýchání. I později se k tématu regulace dýchání mnohokrát vrátila, avšak tentokrát v rámci klinických studií u zdravých a nemocných. Na toto téma také obhájila v roce 1990 svoji doktorskou disertační práci a v roce 1991 habilitovala. Stala se členkou Mezinárodní společnosti patofyziologie dýchání a opakovaně přednášela na mezinárodních vědeckých konferencích. Její doktorská disertační práce (obhájená roku 1990) se týkala nervové regulace dýchání u zdravého člověka a u některých vybraných patologických stavů. Řadu let se věnovala (a doposud věnuje) problematice patogeneze a léčby esenciální hypertenze, otázkám chronobiologie krevního tlaku a srdeční frekvence. A právě na tomto poli dosáhla svého největšího životního vědeckého úspěchu. Patří jí světový primát v objevu týdenního rytmu v oběhových parametrech, který je výsledkem přírodních zákonitostí, a ne výsledkem společenského vývoje. Paní profesorka Siegelová jako první na světě prokázala, že sedmidenní kolísání krevního tlaku a tepové frekvence u novorozenců je synchronizováno porodem a je

nezávislé na jednotlivých dnech v týdnu. Znamená to, že týden je v lidském organismu zaprogramován a společenský vývoj v různých kulturách, podle kterého je sedmý den svátkem, je pravděpodobně determinován právě tímto biologicky podmíněným jevem. Její pozorování, prováděná u dětí narozených ve Fakultní nemocnici Brno, byla poté nezávisle potvrzena studii provedenými u novorozenců v Minnesotě a ve španělské La Coruně. Hlavním těžištěm její práce je stále studium oběhových rytmů u hypertoniků. Prof. Siegelová patří k průkopníkům 24hodinového monitorování krevního tlaku u hypertoniků v České republice. Již v roce 1993 publikovala (jako hlavní autor) studii, ve které srovnávala různé metody vyhodnocení 24hodinového záznamu krevního tlaku u léčených i neléčených hypertoniků. Jako dlouholetá členka Chronobiologického centra v Minnesotě (USA) je hlavní autorkou nebo spoluautorkou četných studií, které se zabývají mnohadenním průběžným monitorováním krevního tlaku. Také zde se jedná o řadu unikátních výzkumných výsledků se světovým prvenstvím. V letech 1996–2007 vedla Kliniku tělovýchovného lékařství a rehabilitace FN u sv. Anny v Brně a až do roku 2012 také Katedru fyzioterapie a rehabilitace LF MU.

Na tomto místě je třeba zdůraznit, že zcela zásadním a rozhodujícím způsobem přispěla k založení a rozvoji nelékařského oboru Fyzioterapie na LF MU, jak bakalářského, tak i navazujícího magisterského studia v českém i anglickém jazyce. Od samého počátku své vědecké kariéry velmi správně pochopila význam mezinárodní spolupráce. To jí umožnilo uplatnit svůj nesporný odborný potenciál, znalost cizích jazyků a skvělé organizační schopnosti. Stala se členkou řady významných mezinárodních společností (jako Mezinárodní společnost pro hypertenzi, Evropská respirační společnost, Sociétés de Physiologie, New York Academy of Sciences aj.) Stále úspěšně rozvíjí spolupráci s Chronobiologickým centrem University of Minnesota (USA), University of Graz (Rakousko), Hôpital Lariboisière Paris (Francie), Tohoku University of Sendai (Japonsko) aj. Téměř každý den se věnuje pedagogické práci na klinice i katedře a stále přednáší studentům lékařských a nelékařských studijních oborů v českém a anglickém jazyce.

Prof. Siegelová je autorem více než 300 originálních vědeckých publikací s rozsáhlým citačním ohlasem (426 ve Web of Science, 1385 v databázi Scopus a 459 v dalších databázích). prof. Siegelová vždy byla a stále je vášnivým a nemilosrdným kritikem nespravedlností či nepravostí. Nikdy si nepřivlastňovala cizí poznatky, naopak nezištně a iniciativně stále rozdává z neuvěřitelně rozsáhlé studnice vlastních nápadů. Nikdy nepředstírá vševědčoucnost a respektuje názory či připomínky svých spolupracovníků. Paní profesorka má velmi pozitivní vztah k přírodě a k umění. Tyto mimopracovní aktivity se staly nedílnou součástí jejího životního optimismu, což se zpětně odráží v jejím vztahu ke členům jejího pracovního kolektivu, k pacientům a studentům. Vážená paní profesorko, kolektiv Kliniky tělovýchovného lékařství a rehabilitace a kolektiv Katedry fyzioterapie a rehabilitace Vám přeje pevné zdraví a spoustu tvůrčí aktivity do dalších let. Ad multos annos!

prof. MUDr. Petr Dobšák, CSc.

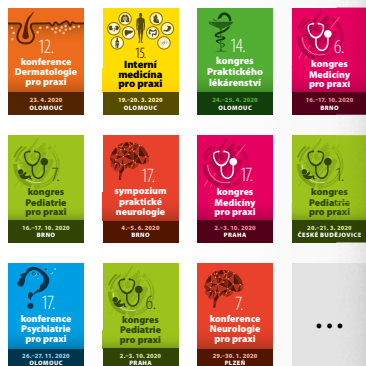
Prim. MUDr. Michaela Sosíková, Ph.D.





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