



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

3

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

SIS
SLOVENSKEJ
INTERNISTICKEJ
SPOLEČNOSTI

SLOVENSKEJ
LEKÁRSKÉ SPOLEČNOSTI
PURNÝCH
LEKÁŘŮ

HLAVNÍ TÉMA: TELEMEDICÍNA

Telemedicína v diabetologii

**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

Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin

KAZUISTIKA

Ruptúra volnej steny myokardu ako komplikácia STEMI

VE ZKRATCE

Dyslipidemie a PCSK9 inhibitory – update indikačních a úhradových kritérií zaměřený prakticky

ADVERTORIAL

Co spojuje SGLT2 inhibitory, diabetes mellitus, srdeční selhání a empagliflozin?

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

Telemedicína ve vnitřním lékařství

Telemedicína je podle české Wikipedie definována jako dálkový přenos lékařských informací (tlak, tep atd.) od pacienta k doktorovi, prostřednictvím telekomunikačních a informačních technologií: obousměrné video, e-maily, chytré telefony, bezdrátové nástroje a další. Pomocí těchto technologií je zjišťován stav pacienta, vzdálené poskytování zdravotnických služeb a je poskytována konzultační činnost na dálku. Důsledkem toho je zlevňování léčby, větší transparentnost při rozdělování financí a v delším časovém horizontu i zlepšení kvality života. Tolik definice. V době covidové pandemie telemedicínu (minimálně ve formě telefonických konzultací) praktikovali nejspíše všichni lékaři v České republice. Tato doba přinesla také nový aspekt „distanční“ medicíny – kromě jednoduchosti a dostupnosti pro pacienta a nižších nákladů pro plátce péče vstoupila do hry také bezpečnost pro pacienta i zdravotníky s ohledem na možnost nákazy nejen kontaktem ve zdravotnickém zařízení, ale i během cesty k lékaři. Telemedicína nicméně neznamená jen konzultace na dálku a sledování vybraných parametrů, ale zahrnuje i možnosti distanční terapie. Články na toto téma přináší příklady využití telemedicíny v kardiologii, diabetologii a v rehabilitačním lékařství. Náplň aktuálního čísla časopisu Vnitřní

lékařství jistě není vyčerpávajícím přehledem využití telemedicíny v interních oborech, spíše představuje „ochutnávku“ na toto téma a ukazuje její možnosti i těm, kteří zatím žádnou zkušenost nemají. Jsem rád, že autoři článků do svých textů zahrnuli také obecnější informace o principech telemedicíny, které pro čtenáře mohou být podnětem k dalšímu samostudiu i mimo oblast medicíny. Základní znalosti telemedicínských technologií budeme do budoucna určitě potřebovat. Z pohledu klasické interny jistě můžeme namítnout, že osobně odebranou anamnézu a fyzikální vyšetření nemůžeme nahradit dálkovou komunikací s pacientem a na dálku získanými daty. Toto zcela určitě platí při prvním vyšetření pacienta, na počátku diagnostiky jeho onemocnění, případně při nestandardních situacích v průběhu jeho sledování. Při rozsahu a objemu péče, kterou dnes v interních oborech poskytujeme chronickým pacientům, je využití telemedicínských technologií zcela racionální, a nezbytně bude zasahovat do stále více oblastí medicíny. Buďme tedy otevření k novým obzorům, které se před námi objevují, byť jsme si je v době svého studia ani nedokázali představit.

Zdeněk Monhart

Informace České internistické společnosti ČLS JEP

Výbor společnosti pro funkční období 2022–2026

PŘEDSEDA

Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM

1. MÍSTOPŘEDSEDA

Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.

2. MÍSTOPŘEDSEDA

Prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

VĚDECKÝ SEKRETÁŘ

Prim. MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

POKLADNÍK

Prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D., FESC

ČLENOVÉ VÝBORU

Prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

Doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.

MUDr. Luboš Kotík

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

MUDr. Petr Svačina

Prof. MUDr. Jan Škrha, DrSc.

MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.

Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

ZÁSTUPCE AMBULANTNÍCH INTERNISTŮ

MUDr. Tomáš Hauer

REVIZNÍ KOMISE

PŘEDSEDA – Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Prof. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Telemedicína ve vnitřním lékařství

Telemedicine in internal medicine

Zdeněk Monhart - - - - - 139

HLAVNÍ TÉMA: TELEMEDICÍNA / MAIN TOPIC: TELEMEDICINE

Telemedicína v diabetologii

Telemedicine in diabetology

Robert Bém - - - - - 144

Využití telemedicíny u pacientů se srdečním selháním

Use of telemedicine in patients with heart failure

Marie Lazárová, Antonín Hlavinka, Patrik Šulc, Jozef Dodulík, Jan Václavík - - - - - 154

Využití telemedicíny v arytmologii

Telemedicine in arrhythmology

Veronika Bulková, Jakub Pindor, Filip Plešinger, Ivo Viščora, Martin Fiala - - - - - 160

Digitalizace a telehealth – telemedicína v rehabilitaci v českém prostředí

Digitisation and telehealth – telemedicine in rehabilitation in the Czech environment

Jakub Pětioký, Kristýna Hoidekrová, Marcela Grünerová Lippertová - - - - - 166

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Mortalitní riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu

The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019

Lenka Kielbergerová, Otto Mayer Jr, Jan Bruthans

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Léčba hypertenze a dyslipidemie po cévní mozkové příhodě

Hypertension and dyslipidemia treatment in stroke

Barbora Nussbaumerová - - - - - 172

Betablokátory po infarktu myokardu a u chronické ICCHS

Beta-blockers after myocardial infarction and chronic coronary heart disease

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová - - - - - 178

Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin

Differential diagnosis of chronic lower limb edema

David Ambrož - - - - - 181

Akutní infekce u pacientů po transplantaci ledviny

Acute infections in kidney transplant recipients

Zdeněk Lys, Klára Dombrovská, Jarmila Dědochová, Petra Kovářová, Ivo Valkovský, Jan Václavík

Záchyt, vyšetření a terapie sexuálních dysfunkcí u pacientů s diabetem

Detection, examination and therapy of sexual dysfunctions in patients with diabetes

Jitka Husáková



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

Entresto™ pomáhá pacientům se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí žít déle, s nižším rizikem hospitalizací a cítit se lépe.²⁻⁶

-20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

-42%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)⁷



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



Entresto 24 mg/26 mg potahované tablety • Entresto 49 mg/51 mg potahované tablety • Entresto 97 mg/103 mg potahované tablety

Zkrácená informace • **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,3 mg, 48,6 mg nebo 97,2 mg sacubitrilum a 25,7 mg, 51,4 mg nebo 102,8 mg valsartanum (jako sacubitrilil et valsartanil natrii complexus). **Indikace:** K léčbě symptomatického chronického srdečního selhání s redukovanou ejekční frakcí u dospělých pacientů. **Dávkování:** Doporučená zahajovací dávka přípravku Entresto je jedna tableta 49 mg/51 mg dvakrát denně. Dávka by měla být zdvojnásobena za 2-4 týdny do dosažení cílové dávky jedna tableta 97 mg/103 mg dvakrát denně, podle tolerance pacienta. Při problémech s tolerancí (systolický krevní tlak ≤ 95 mmHg, symptomatická hypotenze, hyperkalemie, renální dysfunkce) se doporučuje úprava dávek souběžných léčivých přípravků, přechodná titrace dávek přípravku Entresto směrem dolů nebo jeho vysazení. **Kontraindikace:** Současné užívání ACE inhibitorů. Přípravek Entresto nesmí být podán do 36 hodin po ukončení léčby ACE inhibitorem, Angioedém související s předchozí léčbou ACE inhibitory nebo s léčbou ARB v anamnéze, Dědičný nebo idiopatický angioedém, Současné užívání s léčivými přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR ≤ 60 ml/min/1,73 m²). Závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza. Druhý a třetí trimestr těhotenství, Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování: Dvojnásobná blokáda RAAS** • Léčba kombinací sakubitril/valsartan nesmí být zahájena do 36 hodin po užití poslední dávky ACE inhibitoru. Pokud je léčba přípravkem Entresto ukončena, léčba ACE inhibitorem nesmí být zahájena do 36 hodin po podání poslední dávky kombinace sakubitril/valsartan. • Kombinace sakubitril/valsartan s přímými inhibitory reninu jako je aliskiren se nedoporučuje. • Přípravek Entresto obsahuje valsartan, a proto nemá být podáván současně s jiným přípravkem obsahujícím ARB. **Hypotenze** • Léčba nemá být zahájena, dokud STK není ≥ 100 mmHg. U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byly hlášeny případy symptomatické hypotenze, zejména u pacientů ve věku ≥ 65 let, pacientů s renálním onemocněním a pacientů s nízkým STK (< 112 mmHg). Při zahajování léčby kombinací sakubitril/valsartan nebo během titrace dávek je třeba rutinně monitorovat krevní tlak. Symptomatická hypotenze se objeví pravděpodobněji, pokud byl pacient v objemové depleci, např. při léčbě diuretiky, dietním omezení soli, průjmu nebo zvracení. Deplece sodíku a/nebo objemová deplece mají být korigovány před zahájením léčby kombinací sakubitril/valsartan, ale tato korektivní akce musí být pečlivě vyvážena oproti riziku objemového přetížení. **Porucha funkce ledvin** • Pacienti s lehkou a středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin podléhají většímu riziku rozvoje hypotenze. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění se podávání přípravku Entresto nedoporučuje. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se sníženou funkcí ledvin. Riziko může být dále zvýšeno dehydratací nebo současným užíváním nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID). **Hyperkalemie** • Léčba nemá být zahájena, pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l. Užívání kombinace sakubitril/valsartan může být spojeno se zvýšeným rizikem hyperkalemie, i když hypokalemie se může také vyskytnout. Pokud je sérová hladina draslíku $> 5,4$ mmol/l, je třeba zvážit vysazení. **Angioedém** • U pacientů léčených kombinací sakubitril/valsartan byl hlášen angioedém. Pokud se objeví angioedém, má být podávání kombinace sakubitril/valsartan ihned ukončeno a má být poskytnuta vhodná léčba a sledování až do doby kompletního a trvalého ústupu známek a příznaků. Přípravek nesmí být znovu podán. Angioedém spojený s otokem laryngu může být fatální. Pokud je pravděpodobné, že je obstrukce dýchacích cest způsobena otokem jazyka, glottis nebo hrtanu, je třeba nasadit rychle vhodnou terapii, např. roztok adrenalinu 1 mg/1 ml (0,3-0,5 ml) a/nebo přijmout opatření nutná k zajištění průchodných dýchacích cest. Pacienti černošské rasy mají zvýšenou výmavnost k rozvoji angioedému. **Pacienti se stenózou renální arterie** • Kombinace sakubitril/valsartan může zvyšovat hladinu urey v krvi a kreatininu v séru u pacientů bilaterální nebo unilaterální stenózou renální arterie. U pacientů se stenózou renální arterie je třeba dbát opatrnosti a doporučuje se sledovat renální funkce. **Pacienti s poruchou funkce jater** • U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace B) nebo s hodnotami AST/ALT více než dvojnásobek horní hranice normálního rozmezí je k dispozici omezená klinická zkušenost. U těchto pacientů může být expozice zvýšena a bezpečnost není stanovena. Pokud se přípravek používá u těchto pacientů, doporučuje se dbát opatrnosti. **Interakce:** Opatrnosti je zapotřebí při současném podání se statiny, sildenafilem, lithiem, kalium šetrícími diuretiky včetně antagonistů mineralokortikoidů (např. spironolaktón, triamteren, amilorid), náhradami draslíku nebo solemi s obsahem draslíku, nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních COX-2 inhibitorů, inhibitory OATP1B1, OATP1B3, OAT3 (např. rifampin, cyclosporine) nebo MPR2 (např. ritonavir). **Těhotenství a kojení:** Užívání kombinace sakubitril/valsartan se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Kvůli možnému riziku nežádoucích reakcí u kojených novorozenců/děti se přípravek nedoporučuje během kojení. **Nežádoucí účinky: Velmi časté:** Hyperkalemie, hypotenze, porucha funkce ledvin. **Časté:** Kašel, anémie, hypokalemie, hypoglykemie, závrať, bolest hlavy, synkopa, ortostatická hypotenze, průjem, nauzea, gastritida, selhání ledvin, únava, astenie. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** PVC/PVDC/Al blistry v balení obsahující 14, 20, 28, 56, 168 nebo 196 potahovaných tablet nebo vícenásobná balení obsahující 168 (3 balení po 56) nebo 196 (7x28) potahovaných tablet (pouze dvě nejvyšší síly). **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci přípravku. **Reg. č.:** EU/1/15/1058/001-022. **Datum registrace:** 19.11.2015. **Datum poslední revize textu SPC:** 19.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irsko. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo 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 Heart J. 2021;00:1-128. 2. SPC přípravku Entresto. 3. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 4. Packer M, McMurray JJV, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. Circulation. 2015;131:54-61. 5. Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. Circ Heart Fail. 2017;10(8):e003430. 6. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 7. Morrow DA, Velazquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288.

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimaging Medicine

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Ruptúra volnej steny myokardu ako komplikácia STEMI

Myocardial free wall rupture as a complication of STEMI

Lukáš Urban, Milan Dragula, Tomáš Bolek, Miloš Kňážeje, Matej Samoš - - - - - 187

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Dyslipidemie a PCSK9 inhibitory – update indikačních a úhradových kritérií zaměřený prakticky

Dyslipidemia and PCSK9 inhibitors – practical focused update of indication and reimbursement criteria

Vladimír Soška - - - - - 191

 **Incidentalom nadledviny**

Adrenal incidentaloma

Tomáš Zelinka

ADVERTORIAL / ADVERTORIAL

Co spojuje SGLT2 inhibitory, diabetes mellitus, srdeční selhání a empagliflozin?

What connects SGLT2 inhibitors, diabetes mellitus, heart failure and empagliflozin?

Richard Češka - - - - - 195

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)/ WE PRESENT THE WORKING GROUPS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE (EFIM) **Ultrasound working group**

Zdeněk Monhart

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 SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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

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

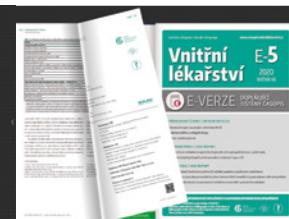
DOBŘÁ RADA
Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

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

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

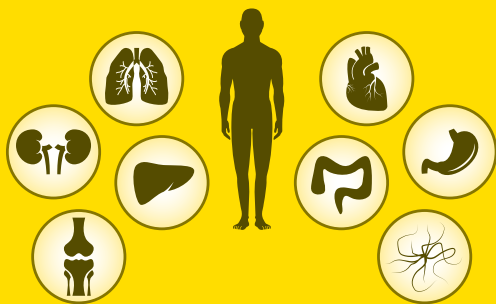


TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1200 KčMLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET8 čísel / rok
600 Kč (50% sleva)

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

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



Interní medicína pro praxi

ON-LINE 2022

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
- III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc

TERMÍN

- 20. 4. – 30. 9. 2022

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/interna
- Registrační poplatek **600 Kč**
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc
- Markéta Slezáková
+ 420 721 135 146, slezakova@solen.cz



NOVINKA: ON-LINE KONFERENCE

Nestihli jste olomouckou konferenci Interní medicína pro praxi? Nevadí!

Program 17. ročníku účastníci hodnotili jako velmi vydařený, a protože doba, ve které se konference uskutečnila, hromadným akcím ještě příliš nepřála, rozhodli jsme se její odborný program zpřístupnit všem, kteří se nemohli z jakéhokoliv důvodu osobně zúčastnit.

Pro velký zájem jsme pro vás připravili akreditovaný záznam této vzdělávací akce, který můžete zhlédnout od 20. 4. do 30. 9. 2022.

PROGRAMOVÉ BLOKY

■ Novinky v diabetologii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

■ Oční manifestace interních chorob aneb kdy volat oftalmologa

MUDr. Michaela Brichová

■ Hematologie

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

■ Zkušenosti s pacienty s covidem-19

MUDr. Michal Kopecký

■ Nefrologie

prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

■ Blok Sdružení ambulantních internistů:

Zaostřeno na osteoporózu

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

na www.vysilame.tv/interna



Telemedicína v diabetologii

Robert Bém

Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Základem telemedicíny je využití moderních technologií, které se používají v běžném životě, ale i v managementu diabetu. Technologie se uplatňují nejen v aplikaci inzulínu a monitoraci glykemií, ale i v managementu režimových opatření, jako jsou dieta a fyzická aktivita. Telemedicína v diabetologii umožňuje významně rozšířit naše možnosti péče o pacienty s diabetem a jeho komplikacemi, vede k přesvědčivému zlepšení kompenzace diabetu a ke zlepšení selfmonitoringu pacientů s diabetem. Pozitivní účinek telemedicíny závisí na správném nastavení procesů přenosu a zpracování dat, ale také na edukaci všech zúčastněných. Telemedicína podporuje zapojení pacientů, ale i dalších zdravotníků do managementu diabetu, zlepšuje koordinaci péče a zefektivňuje komunikaci mezi pacienty a zdravotníky.

Klíčová slova: diabetes mellitus, technologie, telemedicína, monitorace glykemie, umělá inteligence.

Telemedicine in diabetology

The basis of telemedicine is the use of modern technologies that are used in everyday life, but also in diabetes management. Technology are applied not only in insulin administration and glycemic monitoring, but also in the management of lifestyle interventions such as healthy eating and physical activity. Telemedicine in diabetes can significantly expand our options for the care of patients with diabetes and its complications, leading to convincing improvements in diabetes control and self-management of patients with diabetes. The positive effect of telemedicine depends on the correct setup of data transmission and processing, but also on the education of all involved. Telemedicine promotes the involvement of patients as well as other healthcare professionals in diabetes management, improves care coordination and streamlines communication between patients and healthcare professionals.

Key words: diabetes mellitus, technology, telemedicine, glucose monitoring, artificial intelligence.

Úvod

Diabetes je chronické onemocnění, které patří mezi hlavní příčiny neúrazových amputací dolních končetin, selhání ledvin a slepoty, zejména u lidí v produktivním věku (1). V roce 2021 trpělo na celém světě cukrovkou 537 milionů lidí, z toho 80 % v zemích s nízkými a středními příjmy (2). V průměru cukrovka zkracuje očekávanou délku života u lidí ve věku 40–60 let o 4–10 let a nezávisle na tom zvyšuje riziko úmrtí, onemocnění ledvin a rakoviny 1–3× (1). Diabetes a jeho komplikace vážně zhoršují kvalitu života pacientů, snižují jejich produktivitu a ekonomicky zatěžují celý zdravotnický systém. Prevence, včasná a rychlá diagnóza a kvalitní kontinuální péče jsou klíčovými prvky při snižování rostoucího počtu pacientů s diabetem. Zdravotnictví založené na digitálních technologiích (telezdravotnictví) je tak považováno za přirozenou volbu pro péči o pacienty s chronickými onemocněními (3–5).

Telezdravotnictví je využívání virtuálních platforem založených na technologiích k poskytování různých aspektů zdravotních informací, prevence, monitorování onemocnění a lékařské péče (6). Největším segmentem telezdravotnictví je telemedicína (označovaná také jako distanční nebo virtuální péče), která je obecně definována jako „medicína praktikovaná na dálku“ a používá se hlavně v péči o pacienty s chronickými onemocněními (7). Tento přístup k poskytování péče se rozvíjí od počátku 90. let 20. století s cílem zvýšení kvality a celkové dostupnosti péče (8). V podstatě existují tři formy interakce na bázi telemedicíny: zdravotník–pacient, zdravotník–zdravotník a pacient–kouč (trenér, farmaceut, edukátor nebo interaktivní hra) (4). Telemedicínu lze rovněž rozdělit do chronologických kategorií: virtuální konzultace v reálném čase (synchronní; on-line); konzultace s odstupem (asynchronní, off-line), kdy jsou data stažena dopředu a konzultována s odstupem (např. e-mail) a vzdálené sledování pacienta (kontinuální monitorace). V péči

o pacienty s diabetem jsou využitelné všechny typy telemedicíny a byly do určité míry hodnoceny v rámci klinických studií (9). Využívání telemedicíny celosvětově prudce roste díky své nákladové efektivnosti a sníženému nároku na využití lidských zdrojů pro poskytování včasné péče zaměřené na pacienta, k čemuž významně přispěla i epidemie covidu-19 (5, 10). Vzdálené (virtuální) kontroly jsou výhodné u pacientů léčených v domácím prostředí kvůli nízkým nákladům, široké dostupnosti a možnosti nepřetržité monitorace (11).

Technologie v diabetologii

Základem telemedicíny je využití moderních technologií, které se používají v běžném životě, ale i v managementu diabetu.

Pro rozvoj telemedicíny je zásadní široká dostupnost internetu, chytrých mobilních telefonů a bezdrátových sítí (wifi), ale také snadný bezdrátový přenos dat (bluetooth) a dostupnost webových a mobilních aplikací. Například v roce 2018 vlastnilo chytrý telefon 66 % světové populace (80 % v západní Evropě, 77 % v USA), lze předpokládat, že současné údaje jsou ještě vyšší (5). V současné době tak máme zařízení, které umožní sběr a transfer dat, jejich zpracování a vzájemnou komunikaci, v kapse v podstatě všichni z nás.

Obrovský pokrok také zaznamenaly technologie v managementu diabetu. Z tohoto pokroku nejvíce profitují pacienti léčení inzulínem, kde se možnosti aplikace inzulínu i monitorace glykemií významně rozšířily (Obr. 1). Velké zlepšení také přinesly technologie v managementu režimových opatření, jako jsou dieta a fyzická aktivita. Další technologie nám také pomáhají v péči o komplikace diabetu a přidružená onemocnění.

Aplikace inzulínu je možná například pomocí smart inzulínových per, které si pamatují dávky aplikovaného inzulínu, případně je zaznamenají přes bezdrátové spojení do aplikace uložené v mobilním telefonu (12). Řada pacientů také používá inzulínové pumpy, které kromě sofistikovaného dávkování inzulínu v režimu bazál-bolus dokáží ve spojení

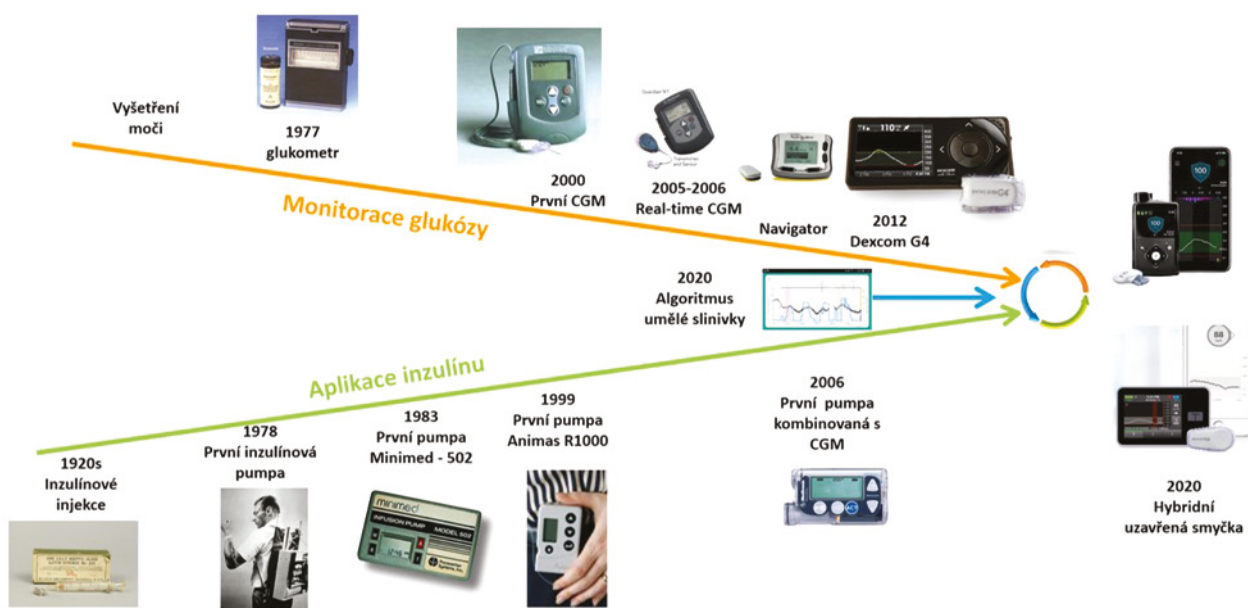
se senzorem glykemie zastavit přívod inzulínu při hypoglykémii, nebo naopak navýšit dávky inzulínu při hyperglykémii (13).

Stanovení hodnoty glykemie je zásadní nejen pro diagnostiku, ale hlavně pro léčbu diabetu. Kromě laboratorního stanovení glykemie máme v současné době celou řadu možností, jak monitorovat glykémii zejména v domácím prostředí pacienta. Mezi ně patří použití glukometrů, „okamžitá“ monitorace glukózy (intermittent scanning CGM – isCGM nebo také flash glucose monitoring – FGM) a kontinuální monitorace pomocí senzorů (CGM – continuous glucose monitoring) (14).

U glukometrů máme škálu od přístrojů velmi jednoduchých, po zařízení, která mají řadu přídatných funkcí, jako jsou diáře (s možností záznamu příjmu sacharidů, pohybové aktivity, akutních komplikací apod.) nebo možnost bezdrátového propojení s jinými elektronickými zařízeními, jako jsou mobilní telefony či chytré hodinky. Vhodným doplňkem glukometru jsou bolusové kalkulátory, které pacientovi mohou usnadnit stanovení dávky inzulínu k jídlu nebo ke korekci hyperglykemie. Některé přístroje spojují funkci ovladače pumpy s glukometrem a diářem, což bývá také označováno za data manažer. Pacient tak má všechna potřebná data na jednom místě. Většina glukometrů umožňuje stažení dat za určité období do počítače a následné vytvoření týdenních/měsíčních přehledů glykemií včetně grafických zobrazení (Obr. 2). Zpracovaná data lze pak sdílet s ošetřujícím lékařem nebo edukační sestrou.

IsCGM je nejnovější metodou monitorace hladiny glukózy. Jedná se o hybrid mezi glukometrem a CGM. Principem je zavedení senzoru do podkoží na paži pacienta, přičemž glykemie se zobrazí po přiložení čtečky (skenování) na vzdálenost menší než 4 cm, a to třeba i přes oděv. Čtečka je schopna zobrazit aktuální glykémii, trendové šipky, ale i graf glykemií za posledních 8 hodin (Obr. 3a). Při kombinaci s vysílačem lze data ze senzoru bezdrátově přenést do mobilního telefonu, kde je možné za pomoci aplikace zobrazit a vyhodnotit řadu údajů (Obr. 3 b). Podobně lze po ukončení monitorace stáhnout data do počítače a odeslat data ke konzultaci zdravotníkům (15).

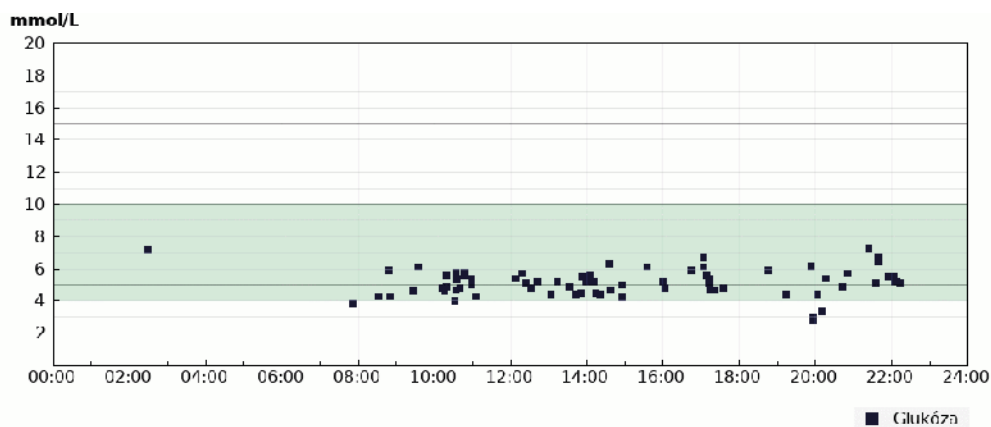
Obr. 1. Přehled technologického vývoje v oblasti aplikace inzulínu a stanovení hodnot glykemie. Výsledkem by měla být plnohodnotná uzavřená smyčka, kdy dávkování inzulínu bude zcela nezávislé na nutnosti neustálé úpravy dávek inzulínu pacientem, ale bude řízeno algoritmem



Obr. 2. Zobrazení dat z glukometru vhodné pro telemedicínské hodnocení. Data zobrazují hodnoty glykemií v jednotlivých dnech a tzv. modální den. Součástí jsou i přehledy základních parametrů, jako jsou průměrná glykemie, počet hodnot v cílovém rozmezí apod.

■ <4.0 mmol/L ■ V rámci ■ > 10.0 mmol/L m hodnoty s označením byly zadány ručně pacientem K ketony (mmol/L)

	00:00	01:00	02:00	03:00	04:00	05:00	06:00	07:00	08:00	09:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	23:00	Celkem za den	
Ne 21/11																										Průměr (0): --
Po 22/11													5.7										5.5			Průměr (2): 5.6mmol/L
Út 23/11											4.8			5.5				4.7						5.5	Průměr (4): 5.1mmol/L	
St 24/11									4.3				4.8									4.9			Průměr (3): 4.7mmol/L	
Čt 25/11											4.7					5.2							5.1		Průměr (3): 5mmol/L	
Pá 26/11											4.6				5.0										Průměr (2): 4.8mmol/L	
So 27/11																									Průměr (0): --	
Ne 28/11									5.9					4.9						5.9					Průměr (3): 5.6mmol/L	
Po 29/11												5.4													Průměr (1): 5.4mmol/L	
Út 30/11											6.1		5.1			6.1									Průměr (3): 5.8mmol/L	
St 1/12											5.6			4.4					5.6						Průměr (3): 5.2mmol/L	
Čt 2/12											5.3						4.8					5.4			Průměr (3): 5.2mmol/L	
Pá 3/12											4.9				4.4		5.9					4.4			Průměr (4): 4.9mmol/L	
So 4/12														5.2											Průměr (1): 5.2mmol/L	
Ne 5/12			7.2																						Průměr (1): 7.2mmol/L	
Po 6/12											5.0														Průměr (1): 5mmol/L	
Út 7/12											5.8				5.6								6.4		Průměr (3): 5.9mmol/L	
St 8/12											4.6			4.5					5.3					5.2	Průměr (4): 4.9mmol/L	
Čt 9/12												4.3			4.2				4.8			3.4	7.3		Průměr (5): 4.8mmol/L	
Pá 10/12											4.8			4.4					4.7						Průměr (3): 4.6mmol/L	
So 11/12																						6.2			Průměr (1): 6.2mmol/L	
Ne 12/12																									Průměr (0): --	
Po 13/12											5.8			5.2					6.7			5.7			Průměr (4): 5.9mmol/L	
Út 14/12											5.3				5.2				6.1					5.2	Průměr (4): 5.5mmol/L	
St 15/12										4.3			5.2						4.7					5.1	Průměr (4): 4.8mmol/L	
Čt 16/12														4.5					5.1			2.8	4.4	6.7	Průměr (7): 4.3mmol/L	
Pá 17/12												4.0			4.7										Průměr (2): 4.4mmol/L	
So 18/12															6.3										Průměr (1): 6.3mmol/L	
Ne 19/12																									Průměr (0): --	
Po 20/12												5.6													Průměr (1): 5.6mmol/L	



Statistika

Počet hodnot: 73	Hodnoty nad cílovou hodnotou (10 mmol/L): 0	Nejvyšší hodnota (mmol/L): 7.3 (09/12/2021 21:23)
Hodnoty za den: 2.4	Hodnoty na cílové hodnotě (4-10 mmol/L): 69	Nejnižší hodnota (mmol/L): 2.8 (16/12/2021 19:55)
Průměr za období (mmol/L): 5.1	Hodnoty pod cílovou hodnotou (4 mmol/L): 4	Směrodatná odchylka: 0.8

CGM je v současné době používán v klinické praxi stále častěji. Je založeno na principu jehlového senzoru zavedeného do podkoží, který je spojen s transponderem, který přenáší data do přijímače, jehož součástí je i monitor. Nejčastěji se jedná o samostatné zařízení, inzulinovou pumpu nebo stále častěji mobilní telefon. CGM zajišťuje dostatek informací o výkyvech glykemie během dne a poskytuje pacientům i zdravotníkům možnost optimalizovat léčbu diabetu. CGM vede u pacientů zejména ke zlepšení kompenzace diabetu a snížení počtu hypoglykemií (16), a to za podmínky, kdy je senzor využíván minimálně 80 % času. Kontinuální

monitoraci lze využít ve dvou režimech. První spočívá ve vyhodnocení naměřených hodnot a souhrnných parametrů (průměrná glykemie, variační koeficient, čas v cílovém rozmezí, použití senzorů apod.) za určité období (14 dní/měsíc) a slouží ke korekci nastavení dávek inzulinu podle kolísání křivky jak pacientem, tak možno i „na dálku“ lékařem či edukátorem. Druhý režim zajišťuje sledování hodnot glykemií on-line, v grafu za několik hodin zpětně, včetně trendových šipek upozorňujících pacienta na možný vývoj glykemií. Tento režim umožňuje pacientovi ihned reagovat na výkyvy glykemií a korigovat je. Mnohé systémy vyu-

živají propojení senzoru s počítačem, chytrým telefonem či hodinkami, takže díky sdílení dat může hodnotu glykemie vidět lékař nebo rodiče pacienta (Obr. 4). Ti pak mohou reagovat na nepříznivé hodnoty, a to i na velkou vzdálenost, kdy je pacient třeba ve škole nebo spí (17). Tyto funkce založené na alarmech jsou nespornou výhodou senzorů proti

Obr. 3a. „Okamžitá“ monitorace glukózy (intermittent scanning CGM – isCGM). a) zavedení monitoru do podkoží na paži pacienta, přičemž data se zobrazí po přiložení čtečky (skenování). Čtečka je schopna zobrazit aktuální glykemie, trendové šipky, ale i graf glykemií za posledních 8 hodin



isCGM. Využití isCGM nebo CGM by mělo být nabídnuto všem pacientům s diabetem 1. typu.

V posledních dvou letech máme také k dispozici tzv. hybridní okruhy, což je propojení inzulínové pumpy se senzorem, kdy dávkování inzulínu není závislé pouze na nastavených dávkách a aplikaci inzulínu samotným pacientem, ale také na použití speciálních algoritmů, které dokážou efektivně korigovat hypo- a hyperglykemie (18). Budoucností, doufejme blízkou, je propojení spolehlivé a přesné monitorace glykemie s aplikací inzulínu, a tedy vytvoření úplného uzavřeného systému bez nutnosti vnějšího zásahu pacienta (5).

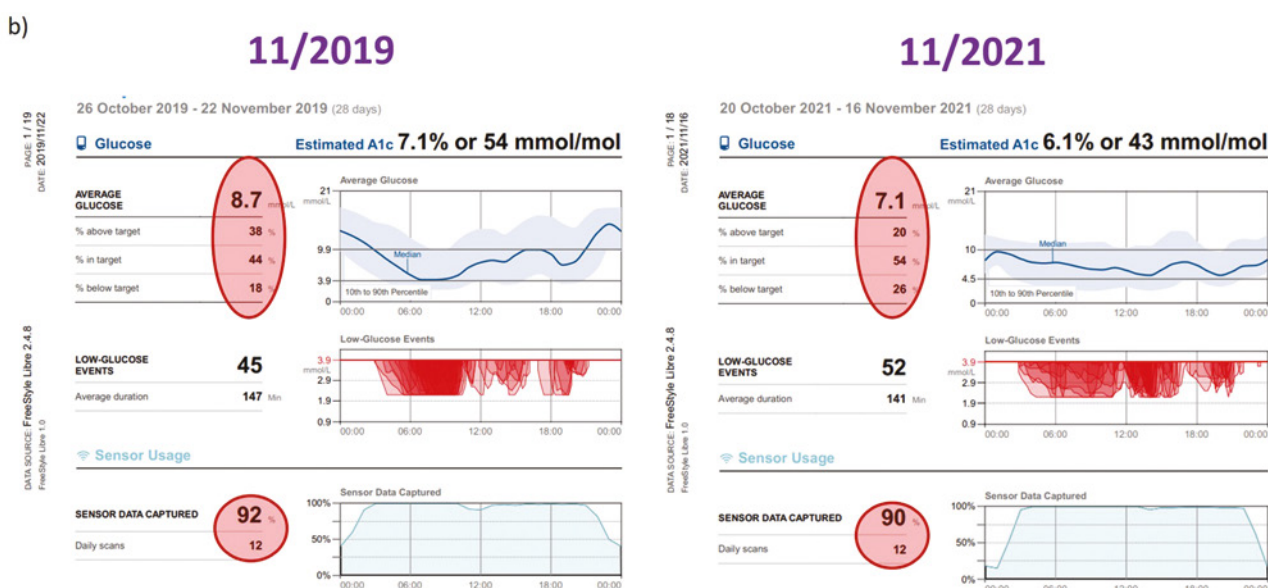
V poslední době také došlo k velkému rozšíření jak webových, tak mobilních aplikací pro pacienty, které jim pomáhají s kompenzací diabetu (např. bolusové kalkulátory – výpočet dávky inzulínu k jídlu či korekci hyperglykemií) či selfmonitoringem glykemií, krevního tlaku, dyslipidemií apod. (6, 19, 20).

Řada dalších aplikací je schopna pomoci pacientům se zdravým stravováním. Aplikace umí spočítat množství sacharidů, tuků a bílkovin v přijaté stravě třeba i načtením kódů potravin, vést si deníček příjmu a výdeje energie, pitného režimu apod. K dispozici jsou také chytré hrnce a pánve, které jsou propojeny s aplikacemi v mobilním telefonu, což lidem usnadňuje proces přípravy stravy vč. zhodnocení obsahu jednotlivých živin (19).

Další důležitou oblastí v péči o pacienty s diabetem je fyzická aktivita. V současné době máme na trhu nepřeberné množství chytrých hodinek, které mohou měřit, zpracovávat a sdílet celou řadu parametrů, jako jsou kroky (počet, intenzita během dne, týdne, roku...); jednotlivé fyzické aktivity (běh, chůze, plavání, běžky, lyžování, box apod.), kde lze následně v počítači či v aplikaci v mobilním telefonu zhodnotit množství spálené energie, intenzitu aktivity, délku, absolvovanou vzdálenost apod. (21).

Jednotlivé aplikace mohou být vzájemně propojeny a sdílet data. Takže pacient má následně souhrn komplexních informací o pohybu,

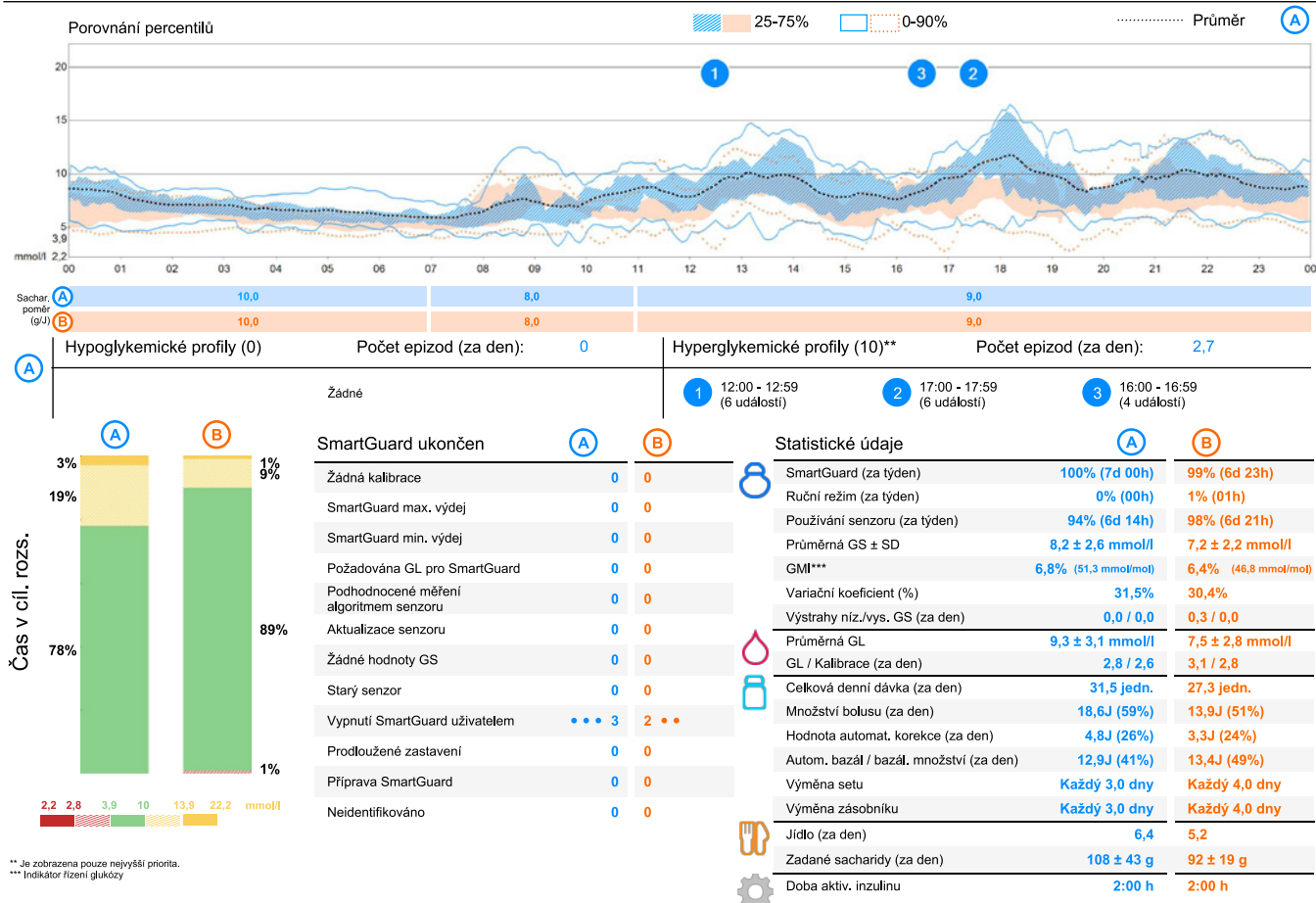
Obr. 3b. Příklad záznamů dlouhodobé monitorace pomocí isCGM, kdy u pacienta došlo k významnému zlepšení základních sledovaných parametrů – průměrné glykemie, času v cílovém rozmezí za podmínek stále stejného využití senzoru



Obr. 4a. Zařízení a data z dlouhodobé monitorace u pacientů léčených inzulínovou pumpou s integrovaným přijímačem dat ze senzorů. Pumpa Minimed™ 780G



Medtronic Hodnocení a průběh Stryckova, Lenka
 Generováno: 02.01.2022, 18:39 Strana 1 z 6
 Zdroje dat: MiniMed 780G, MMT-1885 (NG2693836H)



Tato zpráva je kompatibilní s výpočty ambulantního profilu glukózy (Ambulatory Glucose Profile) používání Mezinárodním diabetologickým centrem (International Diabetes Center).

stravě a případně nastavení dávek aplikace inzulínu a monitorace glykemií na jednom místě. Takže některé technologie například na základě GPS lokalizace poznají, že je pacient ve fitness centru a upraví mu nastavení algoritmu dávkování inzulínu na sportovní režim.

Díky těmto technologiím mají pacienti možnost provádět velmi efektivně selfmonitoring, aktivně se podílet na kompenzaci diabetu a případně na dálku svá data sdílet se zdravotníky (22).

Aplikace telemedicíny v diabetologii

V oblasti telemedicíny v diabetologii byly publikovány řádově již stovky studií, řada systematických přehledů a metaanalýz. Drtivá většina prací poukazuje na pozitivní efekt telemedicíny na kompenzaci diabetu, hodnocenou glykovaným hemoglobinem či TIR (Time In Range = čas v cílovém rozmezí), a zlepšení selfmonitoringu samotnými pacienty (6, 17, 23–25).

Obr. 4b. Pumpa t:slim X2™ se senzorem Dexcom G6



dexcom
CLARITY
Iva Voleská

Přehled

14 dní/dní | pá 2. čvc 2021 - čt 15. čvc 2021

Glukóza

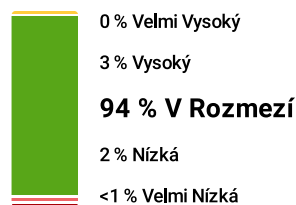
Průměrná Glykémie

6,8 mmol/l

Směrodatná Odchylka
1,6 mmol/l

Odhadovaná Hodnota
A1C
5,9 %

Čas v rozmezí



Cílové rozmezí:
3,9-10,0 mmol/l

Použití Senzoru

Dny s daty CGM

93 %

13/14

Průměrný počet kalibrací za den

0,3

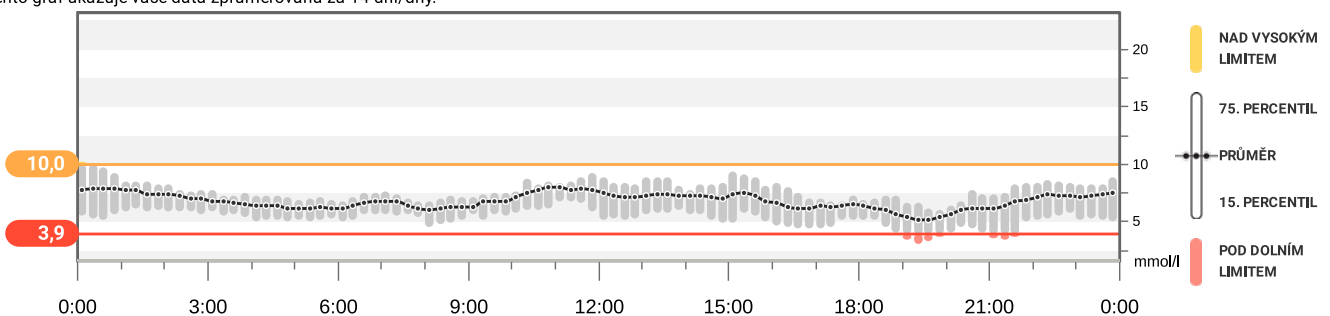
Nejčastější vzory

1

Iva měl/a z hlediska hladiny glykémie nejlepší den 14. červenec 2021

Podle údajů pacienta Iva se hladina glukózy pacienta pohybovala v cílovém rozmezí asi 100 % dne.

Tento graf ukazuje vaše data zprůměrovaná za 14 dní/dny.



Pozorované míry zlepšení kompenzace jsou srovnatelné s mírami nefarmakologických např. výživových intervencí (26) nebo zvýšené fyzické aktivity (27) a některých farmakologických léčebných postupů (pokles HbA_{1c} o 0,5–1,25 %) (28). Tento fakt je povzbudivý, pokud vezmeme v úvahu, že například studie UKPDS odhalila, že pokles HbA_{1c} o 0,9 % byl spojen s 25% snížením výskytu mikrovaskulárních komplikací, s 10% snížením úmrtnosti související s diabetem a s 6% snížením úmrtnosti ze všech příčin (29). Telemedicína měla u některých skupin pacientů s diabetem větší efekt. Jednalo se o pacienty s čerstvým záchytem diabetu a pacienty s vyšším vstupním HbA_{1c}. Pozitivní efekt byl také umocněn ve studiích, kde byly častější interakce mezi pacientem a zdravotníky a kdy intervence trvala kratší dobu než měsíců (20). Na

základě výsledků studií se dá uzavřít, že zásadní je: 1) oboustranná komunikace mezi pacientem a zdravotníky, 2) kvalitní sběr dat pacientem (nejen glykémie, ale také krevní tlak, váha, symptomy apod.), 3) cílená strukturovaná edukace pacientů a 4) individualizovaná a specifická zpětná vazba (například někteří pacienti jsou stresovaní videohovorem, ale přes e-mail reagují velice dobře) (9).

Telemedicína u pacientů s diabetem 1. typu

Hlavní efekt telemedicíny u pacientů s diabetem 1. typu byl na zlepšení kompenzace, který reportuje cca 60 % všech studií, v ostatních zůstal nezměněn, žádná studie neprokázala zhoršení kompenzace (3). Dle studií lze při aplikaci telemedicíny očekávat pokles HbA_{1c} o 0,3–1,1 % (19)

a zlepšení TIR o cca 3,3 % (ve studiích bylo rozpětí -6% až + 11,2 %) (30). Telemedicína snižuje čas v hyperglykemii, ale neovlivňuje čas a počet hypoglykemických příhod, nevede ke snížení lačných glykemií ani nijak nezhoršuje selfmonitoring pacienta (19). Dále nevede k redukci váhy, zlepšení krevního tlaku, ale také nemění kvalitu života (17). Naopak vede k úsporám přímých i nepřímých finančních nákladů o 22–24 % (31).

Telemedicína u pacientů s diabetem 2. typu

U pacientů s diabetem 2. typu vedlo použití mobilních aplikací ve studiích ke snížení HbA1C o 0,4–1,1 % a lačné glykemie o 1,6 mmol/l. Žádná ze 7 studií neprokázala efekt na snížení krevního tlaku a jen 1 ze 7 studií prokázala zlepšení lipidogramu. Jedna ze tří studií vedla ke snížení váhy (19). Aplikace však významně zlepšovaly selfmonitoring pacientů. Efekt aplikací však může být zlepšen uplatněním on-line virtuálních kontrol, které vedou ke zlepšení kompenzace diabetu, ale i krevního tlaku, poklesu váhy a zlepšení kvality života (24).

Virtuální kontroly

V současné době je telemedicína v diabetologii aplikovaná zejména ve formě virtuálních kontrol (11). Tyto kontroly jsou nejčastěji komunikací mezi lékařem a pacientem na dálku, tedy bez nutnosti fyzické přítomnosti pacienta v ambulanci lékaře. Komunikace může proběhnout prostřednictvím telefonního hovoru, videohovoru nebo e-mailem, sms či jinou elektronickou formou. V literatuře lze najít řadu studií zabývajících se touto problematikou. Většina z nich zjistila, že virtuální kontroly byly spojeny s nižšími náklady na léčbu, přičemž klinické výsledky byly srovnatelné s osobními návštěvami. Nemnoho studií pak hodnotí dopad virtuálních kontrol na dostupnost zdravotnické péče. Hlavní indikací virtuálních kontrol je management chronických onemocnění, kdy byly prokazatelně efektivní v terapii diabetu, hypertenze a dny (11). Určité problémy mohou nastat u akutních stavů, kdy je třeba stav urgentně řešit, zejména při asynchronní komunikaci např. e-mailem. Zde se doporučuje on-line komunikace, kdy např. zaslání fotografie nebo prohlédnutí postiženého místa při videohovoru může proces významně urychlit. Vhodné se také zdá být provedení první kontroly pacienta osobně a až následně využití telemedicíny. Obavy, že virtuální kontroly povedou k neadekvátní preskripci léků (např. antibiotik), se ukázaly jako liché. Naopak vznikly určité obavy, že aplikace virtuálních kontrol povede ke zhoršenému přístupu k prevenci různých onemocnění. To však bude nutné ještě posoudit v rámci nově navržených studií.

Prakticky je základem pro komunikaci v rámci virtuálních kontrol vyhodnocení dat získaných pacientem (glykemie, krevní tlak, váha, fotografie nohy apod.), a to na bázi on-line dat (zhodnocení aktuálních hodnot) nebo off-line dat (zhodnocení výsledků za delší období odeslaných před kontrolou). Během komunikace s pacientem by měl být zhodnocen zdravotní stav pacienta a získaná data; výsledkem by měla být domluva na dalším léčebném postupu. Lékař pak může elektronicky pacientovi nasdílet e-recepty, doporučení (zprávu z vyšetření), edukační materiály apod. (Obr. 5). Vše by mělo být zaznamenáno ve zdravotnické dokumentaci. Ze studií vyplývá, že virtuální kontroly jsou zpravidla stejně časově náročné jako kontroly prezenční. Výhodami

virtuálních kontrol je jejich lepší časové plánování, jsou prostorově méně náročné a není třeba cestování pacientů, což v celkovém kontextu vede k ekonomickým úsporám. Naopak nevýhodami jsou možné přehlédnutí změny zdravotního stavu při chybějícím fyzickém vyšetření pacienta, nedostatečné předání informací pacientem, a tedy možné zanedbání péče. V řadě případů je proto aplikován hybridní model péče, kdy jsou virtuální kontroly střídány s kontrolami prezenčními a jsou tak spojeny výhody obou forem ve prospěch pacienta i zdravotnického systému (11). Určitým otázníkem je v současné době hrazení tohoto typu péče zdravotními pojišťovnami.

Telemedicína v péči o komplikace diabetu

Mezi pozdní následky diabetu patří mikro- (nefropatie, neuropatie a retinopatie) a makrovaskulární (ischemická choroba srdeční a dolních končetin, cévní mozkové příhody) komplikace diabetu. Kombinací obou typů postižení je pak syndrom diabetické nohy (SDN) (32).

Telemedicína se velmi dobře osvědčila nejen v kardiologii (diagnostika a monitorace arytmií na dálku apod.), ale i v diagnostice a léčbě diabetické retinopatie a syndromu diabetické nohy (33–35).

Každoroční fundoskopie u pacientů s diabetem mellitem je klíčová pro prevenci diabetické retinopatie. Vyšetření lze zaznamenat pomocí fotografie sítnice či teleretinálního videozáznamu. Ve Velké Británii, Singapuru i USA jsou dostupné automatické protokoly pro hodnocení digitálních fotografií sítnice, a to i za využití umělé inteligence k hodnocení zasláných snímků. V současné době jsou také dostupné mobilní aplikace pro fotografování sítnice, což umožňuje případné rozšíření možností tohoto vyšetření i do rozvojových zemí, kde je dostupnost oftalmologické péče nízká (36).

Zvýšená konektivita mezi lidmi prostřednictvím chytrých zařízení a sociálních sítí umožnila vývoj a implementaci telemedicínských programů i pro pacienty se SDN, a to jak možnost konzultace v rámci prevence, tak monitorace ran. Telemedicína může pomáhat při zlepšování komunikace se specialisty na péči o rány, při zlepšení přístupu k péči, k optimalizaci doporučení pacientům, ke snižování potřeby transportu do ambulancí a ke snížení nákladů na zdravotní péči. S tím úzce souvisí i zvýšení kvality péče a spokojenosti pacientů. Vzhledem k tomu, že některé rány se hojí mnoho měsíců a jsou trvale vystaveny riziku infekce a hrozí při nich amputace končetiny, je možné nahradit některé pravidelné návštěvy ambulance distanční kontrolou (37). Kromě toho se často uvádí, že jednou z příčin vysokého počtu amputací je neuspokojivá spolupráce mezi primární zdravotní péčí a specialisty na rány. To vede k opožděnému předávání pacientů se SDN na specializovaná pracoviště, což je častou příčinou nárůstu hospitalizací. K rozvoji telemedicíny v podiatrii přispěla pandemie covidu-19, která významně urychlila implementaci nových postupů do standardní péče i u pacientů se SDN (38). V současné době je telemedicína v podiatrii považována za efektivní jak v prevenci, tak léčbě SDN. Byla také prokázána její ekonomická výhodnost (39).

Limitace telemedicíny a doporučení pro praxi

Nejefektivnější se zdají být takové technologie, kdy dochází k co nejmenší interakci člověka s technologií, kdy je proces co nejvíce automatizovaný a pacient nebo zdravotník do něj nemusí příliš zasahovat: automatické změření veličiny (např. velikosti rány, zhodnocení její spodiny apod.),

Dexcom | G6[®]

System pro kontinuální monitorování hladiny glukózy Dexcom G6[®] poskytuje úplnější představu o vaší hladině glukózy přímo prostřednictvím vašeho telefonu!

JAK DEXCOM G6 FUNGUJE?



APLIKÁTOR

- Jednoduchý automatický aplikátor pro uložení senzoru těsně pod kůži



SENZOR

- Měří hladinu glykémie po dobu deseti dnů
- Voděodolné nositelné zařízení[†]



VYSÍLAČ

- Připevněný k horní části senzoru
- Bezdrátově odesílá údaje do zobrazovacího zařízení
- Baterie s výdrží 3 měsíce



ZOBRAZOVACÍ ZAŘÍZENÍ

- Přijímač Dexcom Receiver nebo kompatibilní chytré zařízení[‡]



Aplikace Dexcom G6

Naměřená hodnota glykémie

Šipka ukazující trend

Hodnota pro výstrahu vysoké glykémie

Graf ukazující trend vývoje a aktuální hodnotu glykémie

Hodnota pro výstrahu nízké glykémie

DEXCOM G6 NABÍZÍ LEPŠÍ CHRANU, POHODLÍ A PŘIZPŮSOBIVOST NEŽ KDY PŘEDTÍM



HODNOTY V REÁLNÉM ČASE

Rychlá kontrola Vašeho chytrého telefonu nebo hodinek[§] Vám i Vaším blízkým řekne, jaké jsou Vaše hodnoty glykémie, jaký vykazují trend a jak rychle se vyvíjejí, a tím Vám umožní na situaci reagovat.



VYNIKAJÍCÍ PŘESNOST

Díky naší vynikající přesnosti máte k dispozici spolehlivé výsledky, kterým můžete důvěřovat.¹



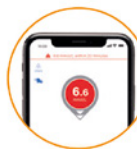
BEZ ODBĚRŮ Z BŘÍŠKA PRSTU

Užívejte si svobodu léčby diabetu BEZ* odběrů z bříška prstu a bez kalibrací i v případě rozhodování o léčbě diabetu.



VÝSTRAHY VYSOKÉ I NÍZKÉ GLYKÉMIE

Váš Dexcom G6 Vám umožňuje nastavit výstrahy tak, abyste vždy věděli, kdy se blíží vysoká nebo nízká glykémie



URGENTNÍ VÝSTRAHA BLÍŽÍCÍ SE NÍZKÉ GLYKÉMIE

Hodnoty glykémie někdy klesají rychle. Nová urgentní výstraha blízká se nízké glykémie u zařízení Dexcom G6 Vám poskytuje výstrahu nízké glykémie s 20-minutovým předstihem.



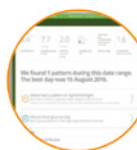
TENKÝ PROFIL ZAŘÍZENÍ

Nově přepracovaný vysílač má nyní tenčí profil. Je tenčí o 28 % než výrobek předchozí generace.



SDÍLENÍ ÚDAJŮ V REÁLNÉM ČASE

S Dexcom Share[®] můžete Vaše údaje o měření glykémie sdílet až s 5 sledujícími osobami.¹



DEXCOM CLARITY

Sledujte trendy v CGM s Dexcom CLARITY[®] pro lepší léčbu diabetu.

* Pokud výstrahy týkající se hodnoty glykémie a načtené hodnoty z G6 neodpovídají Vaším příznakům nebo očekávaním, použijte před rozhodováním o další léčbě glukometr. | Odkazy: 1. Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, Garg SK. Accuracy of a Factory-Calibrated, Real-Time Continuous Glucose Monitoring System During 10 Days of Use in Youth and Adults with Diabetes (Přesnost systému pro kontinuální monitorování glykémie kalibrovaných ve výrobě během 10 dnů užívání u mladistvých a dospělých pacientů s diabetem). Diabetes Technol Ther. 2018. † Pro sdílení dat je zapotřebí připojení k internetu. Sledování vyžaduje použití aplikace Follow. Sledující osoby by si vždy před rozhodováním o další léčbě měly načtené hodnoty potvrdit podle aplikace Dexcom G6[®] nebo přijímače Dexcom. ‡ Senzor i vysílač Dexcom G6 jsou voděodolné a pokud jsou správně instalovány, mohou bez poruchy zůstat ponořeny v hloubce 2,5 metru až po dobu 24 hodin. § Seznam kompatibilních zařízení najdete na www.dexcom.com/compatibility.

Obř. 5. Příklad edukačního materiálu pro pacienty: Virtuální kontrola v podiatrické ambulanci s instrukcí správného focení nohy a komunikace s podiatrickou ambulancí

IKE M Virtuální kontrola na podiatrické ambulanci

Co to je?

Virtuální kontrola neboli kontrola na dálku je novou možností sledování v podiatrické ambulanci IKEM. Vaše návštěva v podiatrické ambulanci nebude probíhat za Vaší fyzické přítomnosti, ale bude provedena lékařem distančně, to znamená telefonicky či videohovorem po zaslání Vaší fotodokumentace.

Pro koho je tento typ návštěvy vhodný?

Tento typ návštěvy je vhodný pro pacienty s chronickými stabilními defekty, pro pacienty s nekomplikovanou Charcotovou nohou. Tento typ konzultace lze také využít v případě, že si nejste jisti zhoršením nálezu na noze a potřebujete se domluvit stran dalšího postupu.

Jak probíhá virtuální kontrola?

1. Vyfoťte nohu

- ve stanovený termín nebo v případě zhoršení nálezu na noze kdykoliv
- návod na focení je na druhé straně tohoto listu
- fotit můžete sami nebo prosím požádejte někoho z rodiny, případně pracovníka z domácí péče

2. Pošlete fotodokumentaci

- nejlépe e-mailem
- pomůžete nám, když máte podepsaný souhlas s elektronickou komunikací
- fotky pošlejte, prosím, nejlépe jeden den předem tak, abychom je mohli zpracovat





foto.podia@ikem.cz

3. Kontakt s lékařem

- po zaslání fotek se s Vámi spojíme telefonicky či videohovorem dle Vaší preference
- sledujte a lékařem sdělte případné známky infekce (hnis v ráně, zvýšenou bolestivost, zarudnutí, otok, zápach, či zvýšenou tělesnou teplotu)

4. Samotná kontrola

- společně zhodnotíme nálezu na nohou
- domluvíme další postup - termín kontroly a její formu
- pokud bude potřeba, pošleme Vám elektronický recept







ERECEPT

IKE M Jak správně vyfotit nohu

- 1. Nebojte se fotit**
 - i lehce rozmazaná fotka je lepší než žádná
 - fotky nemusíte nikterak upravovat

- 2. Vyfoťte obě nohy z obou stran**
 - nártu většinou zvádnete sami, s plaskami budete potřebovat pomoc

- 3. Vyfoťte všechny defekty**
 - pokud přiložíte měřítko, bude to skvělé!
- 4. Vyberte reprezentativní fotky**
 - pokud se Vám fotka nelíbí, vyfoťte znovu
 - není třeba posílat vše, co jste vyfotili, stačí vybrat takové fotky, které nejlépe vystihují současný stav

Hodně štěstí při focení a mnoho pěkných snímků!
 Nezapomeňte poslat na: foto.podia@ikem.cz

automatické odeslání do cloudového úložiště, automatické zpracování dat, předložení výsledku k hodnocení zdravotnickému personálu. Dalším aspektem je dostupnost technologií pro personál a jeho dostatečné proškolení. Řada studií i technologických inovací „skončila“ kvůli nedostatečnému proškolení personálu i pacientů v práci s danou technologií, přičemž vhodně nastavené procesy nakonec vedly ke kýženému výsledku (22).

Jedním s nejčastějších problémů telemedicíny je velké množství komunikačních kanálů, zařízení a technologií, přičemž následně dochází k přehlcení daty. V tomto ohledu je zásadní systematizace postupů v rámci organizace zdravotnictví, a tedy i jednotlivých zdravotnických zařízení. Důležité je také personální zajištění a stanovení kompetencí. Ideální je zajistit jeden centrální informační kanál pro komunikaci – např. patientskou aplikaci, ve které pacient uspokojí veškeré své požadavky (od stažení lékařské zprávy, zobrazení výsledků vyšetření, podání žádosti o e-recept, zaslání dat ze senzoru před kontrolou u diabetologa, změna termínu kontroly apod.).

Významnou oblastí pro diskuzi o limitacích telemedicíny jsou tzv. „křehké skupiny pacientů“. Jedná se zejména o starší, mentálně hendikepované pacienty, lidi v odlehklých oblastech s malou dostupností

lékařské péče apod. U těchto pacientů je třeba individuálně posoudit schopnosti technologie zvládat a případně zajistit jiný způsob péče (40).

Na závěr je třeba také zdůraznit, že žádná technologie nemůže plnohodnotně nahradit klinické vyšetření, proto je třeba v případě nejasností vždy zajistit osobní kontakt mezi nemocným a zdravotníkem.

V současné době je telemedicína v diabetologii již rozšířena velmi hojně i z důvodu pandemie covidu-19 (30, 38), která významně přispěla k implementaci telemedicínských metod do managementu péče o pacienty s diabetem. Ta je v současné době v jednotlivých segmentech na různé úrovni, je třeba tak do budoucna určitá systematizace, nastavení postupů, včetně úhrady tohoto typu péče zdravotními pojišťovnami.

Závěr

Moderní technologie, všudypřítomný přístup k internetu, významné pokroky v oblasti umělé inteligence a hledání nových řešení mohou při správném použití vést ke zlepšení zdravotní péče i spokojenosti pacientů. Poskytování péče prostřednictvím telemedicíny je spolehlivé a srovnatelně efektivní jako u fyzických kontrol pacientů v ambulanci. Telemedicína v diabetologii umožňuje významně

rozšířit možnosti péče o pacienty s diabetem a jeho komplikacemi, vede k přesvědčivému zlepšení kompenzace diabetu a ke zlepšení selfmonitoringu pacientů s diabetem. Pozitivní účinek telemedicíny závisí na správném nastavení procesů přenosu a zpracování dat, ale také na edukaci všech zúčastněných. Telemedicína podporuje zapo-

jení pacientů, ale i dalších zdravotníků do managementu diabetu, zlepšuje koordinaci péče a zefektivňuje komunikaci mezi pacienty a zdravotníky.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“).

LITERATURA

- Chan JCN, Lim LL, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet*. 2021;396(10267):2019-82.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
- Borries TM, Dunbar A, Bhukhan A, Rismany J, Kilham J, Feinn R et al. The impact of telemedicine on patient self-management processes and clinical outcomes for patients with Types I or II Diabetes Mellitus in the United States: A scoping review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1353-7.
- McDonnell ME. Telemedicine in Complex Diabetes Management. *Curr Diab Rep*. 2018;18(7):42.
- Shan R, Sarkar S, Martin SS. Digital health technology and mobile devices for the management of diabetes mellitus: state of the art. *Diabetologia*. 2019;62(6):877-87.
- Hanlon P, Daines L, Campbell C, McKinstry B, Weller D, Pinnock H. Telehealth Interventions to Support Self-Management of Long-Term Conditions: A Systematic Metareview of Diabetes, Heart Failure, Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Cancer. *J Med Internet Res*. 2017;19(5):e172.
- Fagherazzi G, Ravaut P. Digital diabetes: Perspectives for diabetes prevention, management and research. *Diabetes Metab*. 2019;45(4):322-9.
- Andres E, Meyer L, Zulfiqar AA, Hajjam M, Talha S, Bahougne T et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. *J Med Life*. 2019;12(3):203-14.
- Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeple MA. Systematic Review of Reviews Evaluating Technology-Enabled Diabetes Self-Management Education and Support. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(5):1015-27.
- Garg S, Norman GJ. Impact of COVID-19 on Health Economics and Technology of Diabetes Care: Use Cases of Real-Time Continuous Glucose Monitoring to Transform Health Care During a Global Pandemic. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):S15-S20.
- Nguyen OT, Alishahi Tabriz A, Huo J, Hanna K, Shea CM, Turner K. Impact of Asynchronous Electronic Communication-Based Visits on Clinical Outcomes and Health Care Delivery: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(5):e27531.
- Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Gorgens SW, Gorgen C. Digital Diabetes Management: A Literature Review of Smart Insulin Pens. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;1932296820983863.
- Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:178-92.
- Wood A, O'Neal D, Furler J, Ekinci EI. Continuous glucose monitoring: a review of the evidence, opportunities for future use and ongoing challenges. *Intern Med J*. 2018;48(5):499-508.
- Ang E, Lee ZX, Moore S, Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559.
- Ceriello A, Prattichizzo F, Phillip M, Hirsch IB, Mathieu C, Battelino T. Glycaemic management in diabetes: old and new approaches. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(1):75-84.
- Eberle C, Stichling S. Telemetric Interventions Offer New Opportunities for Managing Type 1 Diabetes Mellitus: Systematic Meta-review. *JMIR Diabetes*. 2021;6(1):e20270.
- Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021;64(5):1007-15.
- Eberle C, Lohnert M, Stichling S. Effectiveness of Disease-Specific mHealth Apps in Patients With Diabetes Mellitus: Scoping Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(2):e23477.
- Timpel P, Oswald S, Schwarz PEH, Harst L. Mapping the Evidence on the Effectiveness of Telemedicine Interventions in Diabetes, Dyslipidemia, and Hypertension: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Med Internet Res*. 2020;22(3):e16791.
- Zhang B. Expert Consensus on Telemedicine Management of Diabetes (2020 Edition). *Int J Endocrinol*. 2021;2021:6643491.
- Eze ND, Mateus C, Cravo Oliveira Hashiguchi T. Telemedicine in the OECD: An umbrella review of clinical and cost-effectiveness, patient experience and implementation. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237585.
- Eberle C, Stichling S. Effects of Telemetric Interventions on Maternal and Fetal or Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes: Systematic Meta-Review. *JMIR Diabetes*. 2021;6(3):e24284.
- Eberle C, Stichling S. Effect of Telemetric Interventions on Glycated Hemoglobin A1c and Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Meta-Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(2):e23252.
- Hu Y, Wen X, Wang F, Yang D, Liu S, Li P et al. Effect of telemedicine intervention on hypoglycaemia in diabetes patients: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Telemed Telecare*. 2019;25(7):402-13.
- Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000354.
- Pai LW, Li TC, Hwu YJ, Chang SC, Chen LL, Chang PY. The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;113:77-85.
- Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1859-64.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- Danne T, Limbert C, Puig Domingo M, Del Prato S, Renard E, Choudhary P et al. Telemonitoring, Telemedicine and Time in Range During the Pandemic: Paradigm Change for Diabetes Risk Management in the Post-COVID Future. *Diabetes Ther*. 2021;12(9):2289-310.
- Yaron M, Sher B, Sorek D, Shomer M, Levek N, Schiller T et al. A randomized controlled trial comparing a telemedicine therapeutic intervention with routine care in adults with type 1 diabetes mellitus treated by insulin pumps. *Acta Diabetol*. 2019;56(6):667-73.
- Schlesinger S, Neuenschwander M, Barbaresco J, Lang A, Maalmi H, Rathmann W et al. Prediabetes and risk of mortality, diabetes-related complications and comorbidities: umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Diabetologia*. 2022;65(2):275-85.
- Mishra K, Edwards B. Cardiac Outpatient Care in a Digital Age: Remote Cardiology Clinic Visits in the Era of COVID-19. *Curr Cardiol Rep*. 2022.
- Li JO, Liu H, Ting DSJ, Jeon S, Chan RVP, Kim JE et al. Digital technology, tele-medicine and artificial intelligence in ophthalmology: A global perspective. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100900.
- Chen L, Cheng L, Gao W, Chen D, Wang C, Ran X. Telemedicine in Chronic Wound Management: Systematic Review And Meta-Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(6):e15574.
- Olivia NU, Happiness UC, Obinna OM. Protective effect of *Cnidioscolus aconitifolius* leaves against diclofenac-induced gastric mucosal damage. *Pak J Pharm Sci*. 2020;33(2):651-7.
- Tchero H, Noubou L, Becsangele B, Mukisi-Mukaza M, Retali GR, Rusch E. Telemedicine in Diabetic Foot Care: A Systematic Literature Review of Interventions and Meta-analysis of Controlled Trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(4):274-83.
- Lipscomb D, Smith AS, Adamson S, Rezazadeh EM. Diabetic foot ulceration in COVID-19 lockdown: cause for concern or unexpected benefit? *Diabet Med*. 2020;37(8):1409-10.
- Fasterholdt I, Gerstrom M, Rasmussen BSB, Yderstraede KB, Kidholm K, Pedersen KM. Cost-effectiveness of telemonitoring of diabetic foot ulcer patients. *Health Informatics J*. 2018;24(3):245-58.
- Appuswamy AV, Desimone ME. Managing Diabetes in Hard to Reach Populations: A Review of Telehealth Interventions. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):28.

Využití telemedicíny u pacientů se srdečním selháním

Marie Lazárová^{1,2}, Antonín Hlavinka³, Patrik Šulc¹, Jozef Dodulík¹, Jan Václavík^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava

³Filozofická fakulta Univerzity Palackého Olomouc

Chronické srdeční selhání (CHSS), tak jako každé chronické onemocnění, představuje medicínskou i socioekonomickou zátěž. Pacientů s CHSS přibývá a naší snahou je v praxi aplikovat co nejefektivnější způsob péče, optimálně s využitím telemedicínských postupů. Klíčová je u CHSS včasná diagnostika, nastavení na terapii a redukce rehospitalizací. U pacientů, u kterých nad rámec běžné péče připojíme i telemedicínské sledování (telefonická konzultace, přenos fyziologických dat, přenos dat z implantabilních zařízení, telekonzultace), a zejména pokud jsme schopni poskytnout zázemí dobře fungujícího telemedicínského centra, které je schopné na data promptně reagovat, dokážeme včas zhoršení zdravotního stavu rozpoznat a zareagovat na něj. Telemedicína přináší benefit ve všech aspektech péče, nejvíce však v rámci redukce rehospitalizací, což souvisí s redukcí morbidit i mortality, a tyto postupy jsou efektivní i při šetření nákladů na péči u pacientů s CHSS.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, informační a komunikační technologie, morbidita, mortalita, telekonzultace, telemedicína, telemonitoring, rehospitalizace.

Use of telemedicine in patients with heart failure

Chronic heart failure (HF), like any chronic disease, is a medical and socioeconomic burden. The number of patients with HF is increasing and our effort is to apply the most effective way of care in practice, preferably together with using telemedicine. Early diagnosis, therapy establishment and reduction of rehospitalizations play the key role in HF management. For patients for whom we add telemedicine (telephone consultation, physiological data transfer, data transfer from implantable devices, teleconsultation) and especially if we are able to provide the background of a well-functioning telemedicine center that is able to respond promptly to the data, we can recognize and respond to the deterioration in health status in a timely manner. Telemedicine has benefit in all aspects of care mentioned above, but mostly in the reduction of re-hospitalizations, which is related to the reduction of morbidity and mortality. Telemedicine in HF is also cost-effective.

Key words: chronic heart failure, information and communication technology, morbidity, mortality, teleconsultation, telemedicine, telemonitoring, re-hospitalization.

Seznam zkratk

CHSS – chronické srdeční selhání

DMP – disease management program

ICT – informační a komunikační technologie

ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor

CRT – srdeční resynchronizační terapie

TK – krevní tlak

TF – tepová frekvence

EKG – elektrokardiogram

spO₂ – saturace krve kyslíkem

AI – umělá inteligence

EHR – elektronický zdravotní záznam

ML – machine learning

HFrEF – srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí levé komory

NYHA – the New York Heart Association

ESC – Evropská kardiologická společnost

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Marie Lazárová, Ph.D., marielazarova@seznam.cz

Interní a kardiologická klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(3):154-158

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2022

Článek přijat po recenzích: 10. 3. 2022

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje nevyléčitelné onemocnění s vysokou prevalencí, která i přes značné pokroky v léčbě stále narůstá a dosahuje až 2 % v populaci. Pacienti jsou zatíženi vysokou morbiditou a mortalitou a sníženou kvalitou života. Péče o pacienty s CHSS je nákladná a dosahuje až 2 % celkových nákladů na medicínskou péči (1, 2). Z medicínských, ale i z ekonomických důvodů je snaha o zajištění systematické organizované péče o pacienty s CHSS (Disease management program, DMP) ve formě specializovaných ambulancí nebo center pro srdeční selhání (3). Tento multidisciplinární přístup k pacientům s CHSS dokáže redukovat morbiditu, zlepšovat kvalitu života a snížit náklady na péči. Zde se jedná zejména o redukci nákladných rehospitalizací s cílem zajistit péči takovou, abychom rehospitalizacím předcházeli. Jednou z komponent specializovaných programů péče (DMP) je i telemedicina.

Vývoj telemedicíny u CHSS

U každého chronického onemocnění zaměřujeme z obecného hlediska náš přístup ze strany poskytovatelů zdravotní péče na následující ukazatele: jsou to redukce morbidity a mortality, zlepšení kvality života a z ekonomického hlediska co nejefektivnější využití nákladů na zdravotní péči, event. využití modalit poskytované péče vedoucích ke snížení těchto nákladů. V této snaze jistě vypomáhá rozšíření všeobecného povědomí o daném onemocnění a apelem na jeho včasný záchyt. Je známo, že pacient edukovaný (4), znalý problematiky svého chronického onemocnění a zákonitostí vedoucích ke zhoršení – dekompenzacím, dokáže lépe spolupracovat a již na základě primárních náznaků blížícího se zhoršení může dalšímu zhoršování zabránit a dekompenzací – rehospitalizaci předejít (5, 6). Tento postup jednak dokáže snížit morbiditu a mortalitu pacientů, ale šetří i celkové náklady na péči.

Již ke konci minulého tisíciletí se objevovala snaha o zprostředkování kontrol „na dálku“ pacientům s CHSS. Pacienti jsou nejvíce ohroženi novou dekompenzací již do 2 týdnů od propuštění z hospitalizace pro dekompenzované srdeční selhání (3, 5, 6). Pokud tyto pacienty nepustíme ze zřetele a provedeme alespoň telefonickou dálkovou kontrolu, kdy pátráme po případných náznacích blížící se dekompenzace (nárůst hmotnosti, zhoršená dušnost, noční dušnost, otoky, zažívací potíže atp.), můžeme navýšením diuretické terapie na dálku a zpřísněním dietních opatření (restrikce tekutin a soli) další dekompenzací předejít. Jedním z průkopníků v této oblasti je studie TEN-HMS publikovaná v roce 2006 (7), která prokázala, že telefonické kontroly u pacientů a telemonitoring u CHSS vede ke snížení celkové mortality ve srovnání se standardní péčí. Následovaly další studie využívající telemonitoring nejrůznějších parametrů sledovaných u pacientů s CHSS. Zde již s dalším vývojem ICT (informační a komunikační technologie) jsou k přenosu dat využívány sofistikovanější prostředky a moderní komunikační technologie, podrobněji jsou diskutovány v následující kapitole.

U pacientů s CHSS můžeme sledovat a dálkově přenášet klinická neinvazivně získaná data (TK – krevní tlak, TF – tepová frekvence, hmotnost, přísun tekutin, monitoring pravidelného užívání medikace, symptomy atp.). Další variantou je přenos patientských dat na dálku získaných pomocí invazivní monitorace. Zde se jedná především o přenos dat z implantabilních zařízení (ICD – implantabilní kardioverter-

-defibrilátor, CRT – srdeční resynchronizační terapie) a monitoring tlaku v arteria pulmonalis.

Prvotní telemedicínské studie u CHSS přinesly velmi variabilní výsledky. Příčinu můžeme vidět např. v malých počtech pacientů, problematickém výběru pacientů pro telemonitoring, krátké době sledování a taktéž ve velmi se lišící „běžné péči“ o pacienty s CHSS, se kterou je efekt telemonitoringu srovnáván. Velice dobře chápeme fakt, že čím je „běžná péče“ o pacienty s CHSS na vyšší úrovni, tedy čím více je v praxi uplatňován princip DMP, tím je přídatný efekt telemedicíny nižší (8, 9). Nejrozsáhlejší metaanalýzy těchto prvotních telemedicínských studií však přinášejí pozitivní výsledek. Dle závěrů těchto metaanalýz dochází za použití telemonitoringu k redukci celkové mortality a rehospitalizací u pacientů s CHSS (10, 11, 12).

V posledním desetiletí vznikají sofistikovanější telemedicínské projekty u CHSS využívající nové ICT technologie, aplikace s bezdrátovým přenosem patientských dat (TK, TF, EKG, hmotnost, spO_2 – saturace krve kyslíkem apod.). Většinou je péče na dálku doplněna o dotazníky týkající se symptomů, kvality života, možnost psychologické podpory. Dále pak edukace na dálku, kontrola nutriční, kontroly pravidelného užívání medikace. Autoři se rovněž zaměřují i na pohybové aktivity u pacientů s CHSS, řeší se možnost rehabilitace na dálku. Některé projekty jsou doplněny i o prvky umělé inteligence (AI) a „machine learning“ (ML) se snahou o predikci kardiální dekompenzace (9). Lidské oko nedokáže v EKG číst jemné rozdíly, které naopak natrénovaný algoritmus AI dokáže detekovat naprosto neomylně. K natrénování algoritmu se často používají desítky až stovky tisíc EKG záznamů a algoritmus pak na základě výstupních diagnostických dat hledá vzorce v křivce, které lidské oko nemá šanci detekovat a ani lidský mozek neumí dát snadno takové množství zdánlivě nesouvisejících dat do souvislosti.

Ve studii z roku 2021 (13) se autoři pokoušeli předpovědět srdeční selhání na základě porovnání EHR (elektronický zdravotní záznam) pacientů a jejich EKG. Algoritmus dokázal detekovat zdravé srdce s 94% pravděpodobností, a s pravděpodobností 87 % detekovat srdce s ejekční frakcí levé komory pod 40 %. Dle výsledků byla zaznamenána 73% účinnost pro stanovení srdečního selhání s ejekční frakcí levé komory v rozmezí 40–50 % tímto algoritmem.

Je potřeba si uvědomit, že nástup výzkumu ML a AI v kardiodiagnostice je teprve na svém počátku a můžeme očekávat zvyšování přesnosti při rychlejší diagnostice a tedy slibnější predikci vývoje CHSS spolu s včasným záchytem. Tyto nástroje spolu s aktivním telemonitoringem přinesou pacientům mnohem kvalitnější a delší život spolu s minimální finanční zátěží na zdravotní systém.

Jednou z dalších pozitivních telemedicínských studií je TIM-HF2 (14), která byla publikovaná v roce 2018. Pacienti s CHSS, EF LK \leq 45 %, NYHA II a III, užívající diuretickou terapii, v 60 % z vesnických oblastí, byli navíc kromě běžné standardní péče sledování pomocí neinvazivního telemonitoringu (EKG, TK, TF, hmotnost). Pacienti byli rovněž v pravidelných časových intervalech kontaktováni a bez časového omezení mohli sami kontaktovat telemedicínské centrum v případě jakékoli změny zdravotního stavu. Dvanáctiměsíční sledování pacientů přineslo benefit ve smyslu redukce rehospitalizací a celkové mortality u takto sledovaných pacientů ve srovnání se standardním způsobem

péče (celková mortalita 7,9 % v intervenované skupině versus 11,3 % v kontrolní skupině). Autoři se domnívají, že rozhodující v tomto výsledku je dobře fungující telemedicínské zázemí, centrum (lékař, specializovaná zdravotní sestra, technik), které je pacientům k dispozici a je schopné včas reagovat na všechna zasláná data vybočující z požadovaného rozmezí hodnot a indikující změnu zdravotního stavu na různé míře závažnosti. Rovněž zásadní je i možnost ze strany pacientů kdykoli centrum kontaktovat.

Domníváme se, že tento výše uvedený fakt je velice významný v klinické praxi. Při zvažování zavedení telemedicínské podpory u chronických onemocnění bychom měli usilovat o to, aby poskytovaný přídavek ke standardní péči nebyl jen formální, ale bychom byli schopni dosáhnout klinického efektu s benefitem deklarovaným ve studiích, to znamená, bychom byli schopni poskytnout fungující telemedicínské zázemí.

Na základě výše uvedených dat lze konstatovat, že telemedicína zlepšuje péči o pacienty s CHSS, zlepšuje informovanost o onemocnění, edukaci a spolupráci pacientů. Taktéž vede k lepší stratifikaci nemocných stran včasného zásahu při změně zdravotních stavu. To vše vede k redukci morbidit a mortality a v neposlední řadě ke snížení nákladů na péči.

Většina telemedicínských studií u pacientů s CHSS se rovněž zabývá cost-efektivitou nově zaváděných postupů. Výsledky nejsou jednotné, ale obecně a zejména z klinické praxe lze konstatovat, že i přes vstupní investice dochází v průběhu času k významnému šetření nákladů na zdravotní péči. Jedná se zejména o dosažení snížení velice nákladných rehospitalizací pro dekompenzované srdeční selhání (15, 16).

Co se týká invazivního telemonitoringu, zde bychom zmínili zásadní studie, které ovlivnily běžnou klinickou praxi. První z nich je studie IN-TIME, publikovaná v r. 2014 (17). Autoři sledovali pacienty

se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory (HFrEF), kteří měli sinusový rytmus, optimální farmakoterapii a recentně implantovaný kardioverter-defibrilátor (ICD) či obdrželi srdeční resynchronizační terapii (CRT) společně s ICD (CRT-D; více než 50 % pacientů). V této dvojité zaslepené randomizované studii byla srovnána standardní terapie srdečního selhání se standardní terapií s přidáním telemonitoringem pacientů. Dálkové sledování spočívalo v denním hodnocení dat zasláných do implantačního centra (výskyt arytmií – jak síňových, tak i komorových, poruchy stimulace, procento stimulace u CRT atp.). Změny v zasláných parametrech byly terapeuticky ovlivněny. Roční sledování prokázalo u skupiny pacientů v intervenované skupině signifikantní redukci celkové mortality o 36 %. Stejně jako v předchozí studii je zde zdůrazněn efekt každodenního hodnocení zasláných dat a časná reakce na jakékoli změny.

Další studií věnující se invazivnímu telemonitoringu s klinickým dopadem je studie CHAMPION, publikovaná v roce 2011 (18, 19). Autoři hodnotili efekt sledování tlaku v arteria pulmonalis u pacientů se srdečním selháním ve funkční třídě NYHA III a recentní hospitalizací pro dekompenzované srdeční selhání. Pacienti v intervenované skupině měli implantovanou sondu v arteria pulmonalis, která bezdrátově zasílala hodnoty tlaku do centra. Na základě skutečnosti, že vzestup tlaku v arteria pulmonalis předchází až o několik dní kardiální dekompenzaci, byli zdravotníci schopni zareagovat na změnu klinického stavu s předstihem a dekompenzaci zabránit. V intervenované skupině pacientů došlo ke statisticky významné redukci hospitalizací pro srdeční selhání, a to o 39 %. V návaznosti na tyto výsledky byla koncipována studie GUIDE-HF (20), která rozšířila spektrum pacientů i do funkční třídy NYHA II a IV a nebyla nutná předchozí kardiální dekompenzace pro zařazení pacientů, pouze elevace natriuretických peptidů. Kombinovaným

Obr. 1. Role telemedicíny v rámci komplexní péče o pacienty s CHSS



primárním endpointem byla redukce celkové mortality a hospitalizací pro dekompenzované srdeční selhání. Bohužel výsledky této studie neprokázaly statisticky významné snížení primárního endpointu v intervenované skupině (pacienti sledovaní navíc ke standardní péči pomocí monitoringu tlaku v arteria pulmonalis). Nicméně autoři se domnívají, že výsledky studie jsou ovlivněny pandemií covidu-19. Pokud byla analyzována data pouze z „předcovidové éry“, byla zaznamenána redukce primárního endpointu v intervenované skupině pacientů a jednalo se zejména o redukci hospitalizací pro dekompenzované srdeční selhání.

V posledním období, zejména v souvislosti s omezením základní péče v rámci pandemie koronaviru, se telemedicina rozvíjí významným způsobem ve snaze o zachování péče o chronicky nemocné v maximální možné míře (21). Objevuje se termín telekonzultace, tzn. vizita na dálku zprostředkovaná pomocí videohovoru. Rovněž velice praktickou záležitostí je tzv. teleexpertiza. Jedná se o konzultaci mezi jednotlivými odborníky na dálku, sdílení patientských dat. Jistě je to postup velice praktický, šetřící náklady i čas a přinášející benefit pro pacienty.

ICT technologie současnosti a budoucnosti u telemedicíny CHSS

Pro pochopení přínosu moderních informačních a komunikačních technologií (ICT) ve zdravotnictví je potřeba definovat jednotlivé oblasti a podoblasti elektronického zdravotnictví, kterému se globálně říká eHealth. eHealth se obzvláště po pandemii covidu-19 těší nebyvalému rozkvětu, a to zejména jako zcela nutná a povinná potřeba jednotné a standardizované komunikace mezi poskytovateli zdravotní péče. Jednotlivé klinické obory využívají v rámci eHealth různé přístupy k elektronickému zdravotnictví, proto se globální eHealth dále dělí na tzv. mHealth, což lze specifikovat jako mobilní zdravotnictví. Velmi zúženě to možno chápat jako přístup k medicíně pomocí mobilních (přenosných) zařízení, kterými jsou chytré dotykové telefony, tablety a spadá sem i obrovská skupina tzv. IoT (internet of things) zařízení, tedy zařízení hodně specifická pro vzdálený monitoring prostředí, ve kterém se pacient vyskytuje a současně tato oblast zařízení slouží i pro monitoring fyziologických hodnot pacienta.

Přístroje samy o sobě nám příliš platné nejsou, je potřeba výstupní data někde ukládat, vyhodnocovat a následně interpretovat, a tímto se dostáváme do oblasti telemedicíny, což představuje již ucelený rámec jednotlivých kroků a operací vedoucí k téměř komplexní dálkové obsluze pacienta. Spadá sem právě důležitý telemonitoring, ale vedle toho i telediagnostika, telekonzultace, telecare a televzdělávání. Telemonitoring či telemonitorování je dálkové monitorování obvykle specifických fyziologických hodnot pacienta, který se nachází v prostředí mimo zdravotnické zařízení. Telediagnostika je pak sada kroků vedoucích ke stanovení diagnózy na dálku právě na základě telemonitoringu doplněného o telekonzultaci. Telekonzultace vnímáme jako přístup k poznatkům nebo expertize specialisty (např. telekardiologie).

Telecare je oblast, kde využíváme dat z telemonitorování jak fyziologických hodnot pacienta, tak jeho prostředí, což nazýváme asistivní technologie.

V kontextu CHSS se běžně v praxi využívá kombinace přístupů z množiny mHealth. Špičková kardiologická centra jsou dnes již vybavena neustálým monitorovacím zařízením pro pacienty například s kardiostimulátory. Často se jedná o uzavřené systémy konkrétního výrobce kardiostimulátorů, ve kterých se odehrává kompletní digitální péče o pacienta s CHSS. Zájmem výrobců podobných zdravotnických přístrojů a prostředků je integrace na systémy poskytovatelů zdravotní péče (nemocnic) jednak pro sdílení s EHR a registrem pacientů, dále pak právě kvůli integraci s telemonitoringem ostatních fyziologických hodnot. Vzájemná datová integrace je jednoznačně výhodná pro obě strany.

Celý proces vzájemné výměny dat se musí odehrávat v naprosto striktně zabezpečeném prostředí, aby nedocházelo k narušení důvěry, dostupnosti a integrity dat. Většina významných poskytovatelů zdravotní péče v České republice již spadá pod Vyhlášku o kybernetické bezpečnosti č. 82/2018 Sb., spadající pod Zákon o kybernetické bezpečnosti č. 181/2014 Sb. Vyhláška rámcově definuje základní parametry pro udržení právě důvěry, dostupnosti a integrity dat.

Pacienti s CHSS mohou mít v současné době kompletní monitorovací zařízení v domácím prostředí, pacient je tak pod neustálým on-line dohledem, kdyby byla nutná včasná intervence.

Úložiště dat komunikuje s centrem pro telemonitoring, ke kterému jsou připojeni lékaři a další zdravotnický personál, který data monitoruje a vyhodnocuje. Dnes jsou běžně využívány pokročilé algoritmy na rozpoznání nežádoucích událostí pomocí umělé inteligence, případně přímo jejich predikce na základě velkého množství naměřených dat (Big Data).

Obdobným způsobem se přenáší data z ICD. V praxi se pak data ze systému monitoringu ICD propojují s klasickým telemonitoringem a telediagnostikou průběžně měřených fyziologických hodnot, jako jsou hmotnost, TK, TF, spO_2 , EKG atd., doplněnou o pravidelné dotazníky pomocí mobilní aplikace. Je pak na klinickém pracovišti, zda chce tato data vyhodnocovat komplexně, nasazovat AI pro hledání korelačních vzorců a tím zlepšovat predikci náhlé srdeční příhody, či si nastavit jiné parametry telemonitoringu, viz výše algoritmus AI na detekci srdečního selhání z EKG (13).

Současná doporučení pro telemedicínu u CHSS, reálná klinická praxe

Máme za sebou již desetiletí klinických studií na téma telemedicíny a srdečního selhání a rovněž mnohé poznatky z praxe. Faktem je, že telemedicina je v současné době chápána jako součást komplexního managementu péče o pacienty s chronickým srdečním selháním se všemi benefity uvedenými v předchozích kapitolách. V recentním doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání publikovaném ESC (Evropská kardiologická společnost) v r. 2021 (1) je uvedeno, že použití neinvazivní telemedicíny může být zváženo v rámci přidání ke komplexnímu managementu srdečního selhání s cílem redukce rehospitalizací a mortality. Rovněž může být zváženo monitoring tlaku v arteria pulmonalis u pacientů s HFrEF (EF LK \leq 35 %).

Na základě výsledků studií, ale i z reálné praxe víme, že přidání telemedicíny ke standardním postupům vede ke zlepšení léčby, snadněji

individualizaci léčby, redukcí morbidity, mortality i ke snížení nákladů na péči. Je obecně obtížné spokojenost pacientů objektivně zhodnotit (22), z běžné klinické praxe můžeme konstatovat, že telemedicína je ze strany pacientů vnímána příznivě, jsou více zapojeni do procesu léčení a mají pocit jistoty a kontroly a možnost řešit aktuální změny svého zdravotního stavu. Z tohoto hlediska nutno zdůraznit, jak je již uvedeno v předchozí kapitole, že k tomu, abychom poskytovali telemedicínu kvalitně a dosáhli popisovaných výsledků, je nutné dobré telemedicínské zázemí, adekvátní množství personálu, který je schopen zasláná data vyhodnocovat a promptně na ně reagovat, v ideálním případě být k dispozici bez časového omezení. Díky postupné automatizaci a digitalizaci můžeme očekávat, že nejčastější a relativně jednoduchá lidská intervence na základě vyhodnocených dat bude plně nahrazena intervencí strojovou.

V dřívějším období jsme se setkávali s odmítnutím telemedicínských služeb zejména u seniorů. S postupnou digitalizací společnosti a zejména se změnou související s aktuální covidovou pandemií, kdy digitalizace významně zasáhla i starší populaci a videohovory se staly jedinou možností komunikace s blízkými, se již dnes s odmítnutím telemedicínských služeb setkáme spíše výjimečně, naopak jsou tyto služby velmi vítány. V rámci běžné péče o pacienty jsme takto schopni pacienty rozdělit, stabilní pacienty s CHSS můžeme sledovat pomocí telemedicíny a využít tak prostor v ambulancích pro pacienty méně stabilní.

I plátcí zdravotní péče se nyní k telemedicině staví pozitivně a do číselníku kódů VZP z roku 2021 byly přidány následující týkající se telemedicíny: distanční konzultace zdravotního stavu ambulantním specialistou (09614), distanční konzultace zdravotního stavu ambulantním specialistou u pacienta se závažným chronickým onemocněním (09616), dálková kontrola pacienta s kardiostimulátorem a defibrilátorem (17247).

LITERATURA

- 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.
- Táborský M, Skála T, Lazárová M et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population-based study in the Czech Republic. *ESC Heart Failure*. 2021;8:3800-3808.
- Jaarsma T, Strömberg A, De Geest S et al. Heart failure management programmes in Europe. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2006 Sep;5(3):197-205.
- Juillière, Jourdain P, Suty-Selton C et al. Therapeutic patient education and all-cause mortality in patients with chronic heart failure: a propensity analysis. *Int J of Cardiol*. 2013 Sep 20;168(1):388-95.
- Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation*. 2009;119:515-523.
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med*. 2009;360:1418-1428.
- Cleland JG, Louis AA, Rigby AS et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1654-1664.
- Sousa C, Leite S, Lagido R et al. Telemonitoring in heart failure: A state-of-the-art review. *Rev Port Cardiol*. 2014;33:229-239.
- Andrès E, Talha S, Zulfigar AA et al. Current Research and New Perspectives of Telemedicine in Chronic Heart Failure: Narrative Review and Points of Interest for the Clinician. *J. Clin. Med*. 2018;7:544.
- Inglis SC, Clark RA, McAlister FA et al. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1028-1240.
- Inglis SC, Clark RA, McAlister FA et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, 8, CD007228.
- Anker SD, Koehler F, Abraham WT. Telemedicine and remote management of patients with heart failure. *Lancet*. 2011;378:731-739.
- Vaid A et al. Using Deep-Learning Algorithms to Simultaneously Identify Right and Left Ventricular Dysfunction From the Electrocardiogram, *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2021, DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.08.004.
- Koehler F, Koehler K, Deckwart O et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): A randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018;392:1047-1057.
- Lazárová M, Roubík L. Telemedicína u pacientů se srdečním selháním. *Novinky v kardiologii*. Praha: Mladá fronta; 2016. ISBN 9788020439840.
- Achelrod D. Policy expectations and reality of telemedicine – A critical analysis of health care outcomes, costs and acceptance for congestive heart failure. *J. Telemed. Telecare*. 2014;20:192-200.
- Hindricks G, Taborsky M, Glikson M et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014; 384:583-590.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 19;377(9766):658-666.
- Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomized trial. *Lancet*. 2016;387:453-461.
- Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS et al. Haemodynamic – guided management of heart failure (GUIDE-HF), a randomized control trial. *Lancet*. 2021;398:991-1001.
- Tersalvi G, Winterton D, Cioffi GM et al. Telemedicine in Heart Failure During COVID-19: A Step into the Future. *Front. Cardiovasc. Med*. 7:612818.
- Kraai IH, Luttik ML, de Jong RM, Jaarsma T, Hillege HL. Heart failure patients monitored with telemedicine: Patient satisfaction, a review of the literature. *J. Card. Fail*. 2011; 17:684-690.

Telemedicínu s výhodou využíváme i v rámci komplexní péče o pacienty s dlouhodobou mechanickou srdeční podporou. Jedná se zatím pouze o malé množství pacientů, ale do budoucna jich jistě bude přibývat. Tito pacienti potřebují velmi časté kontroly klinického stavu, týdenní kontroly INR, reakce na alarmy vydávané pumpou, časté konzultace v centru, tedy velmi těsnou spolupráci. Pomocí telemedicíny jsme schopni zvládnout péči o antikoagulaci, telekonzultace, řešení určitých alarmů. Tento postup je výhodný jak pro pacienta, který nemusí dojíždět a mnohé vyřeší z domova, a taktéž pro ošetřující personál.

Telemedicínu u CHSS jsme více rozvíjeli především v posledním období, kdy to zejména v nejtěžších časech pandemie byla prakticky jediná možnost určité formy lékařského dohledu u chronických pacientů. A vzhledem k tomu, že srdeční selhání je onemocnění nevyléčitelné a u většiny pacientů dospěje do stadií terminálních, zařadili jsme telemedicínu i do oblasti péče paliativní. Zde se spíše jedná o telekonzultace, a to jednak s centrem pro srdeční selhání, ale také s psychologem, sociálním pracovníkem, event. i kaplanem. Tento způsob péče zatím probíhá v rovině klinického zkoušení.

Nutno jistě ještě podotknout, že telemedicína je jen součástí komplexní péče o pacienty s CHSS, součástí DMP. Naší snahou by mělo být poskytovat celkovou péči o pacienty s CHSS na co nejvyšší úrovni, aby byl příspěvek telemedicíny jen přidanou hodnotou k dobré péči základní.

Závěr

Telemedicína jako doporučená součást DMP u chronického srdečního selhání zlepšuje péči o pacienty, zlepšuje informovanost o onemocnění, edukaci a spolupráci pacientů. Taktéž vede k lepší stratifikaci nemocných stran včasného zásahu při změně zdravotního stavu. To vše vede k redukcí morbidity a mortality a v neposlední řadě k redukcí nákladů na péči.

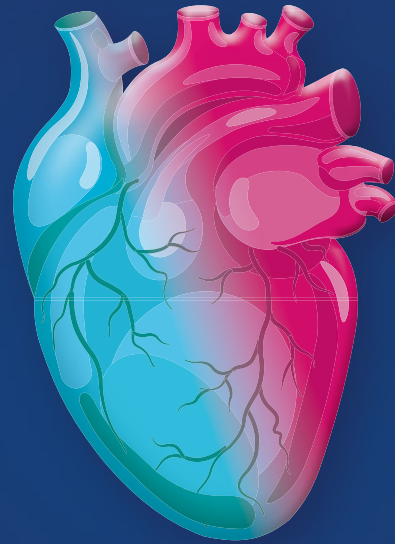
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *pointes*. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko *torsade de pointes*. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současném léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepressiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepressivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininemie. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofičnou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí zachvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorioidální eufuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tito pacienti mají být převedeni na jiný přípravek obsahující 40 mg telmisartanu. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 20. 5. 2021. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,5}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,4,5}



Velmi dobrá snášenlivost^{2,3,6}



Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: **1.** SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 20. 5. 2021. **2.** Battershill A.J., et al. Telmisartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2006; 66(1): 51-83. Erratum in: *Drugs* 2006; 66(15): 1987. **3.** Leonetti G., et al. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med* 1988; 84(1B): 59-64. **4.** Widimský J. jr., et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2018; Suppl 7: 1-19. **5.** Grassi G., et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2008; 9(2): 66-74. **6.** Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika
www.promed.cz

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Využití telemedicíny v arytmologii

Veronika Bulková^{1,2}, Jakub Pindor¹, Filip Plešinger^{1,3}, Ivo Višćora³, Martin Fiala^{1,2}

¹MDT – Mezinárodní centrum pro telemedicínu, Medical Data Transfer, Brno

²Centrum kardiovaskulární péče, Neuron Medical, Brno

³Ústav přístrojové techniky AV ČR, Brno

Telemedicínu lze definovat jako zdravotnickou službu, která zejména v oblasti diagnostiky využívá technologie současného vzdáleného přenosu velkého objemu dat od velkého množství pacientů. Tato data jsou následně centrálně zpracována a poskytována velkému množství zdravotnických subjektů, které si telemedicínskou službu po své pacienty zadávají na národní i mezinárodní úrovni. V arytmologii je telemedicína využívána zejména při dlouhodobém monitorování EKG v diagnostice arytmií a ke kontrole léčby pomocí externích záznamníků, chytrých hodinek a implantabilních přístrojů. Zpracování obrovského objemu telemedicínských dat stále více využívá umělou inteligenci.

Klíčová slova: telemedicína, arytmologie, monitorování EKG, umělá inteligence.

Telemedicine in arrhythmology

Telemedicine can be defined as a health care service that, specifically in the field of diagnostics, employs remote transfer of a large volume of data from a large number of subjects at the same time. This data is subsequently processed on a central basis and returned to a large number of health care providers by whom the service was ordered on national or international level. In arrhythmology, telemedicine is used particularly in long-term ECG monitoring to diagnose arrhythmias and check out treatment outcome via external recorders, smart watch, and implantable devices. To facilitate analysis of large telemedicine data volume, artificial intelligence is being increasingly exploited.

Key words: telemedicine, arrhythmology, ECG monitoring, artificial intelligence.

Úvod

Arytmologie využívá možnosti telemedicíny více než dvacet let. Indikace se rozvíjely od 24hodinové monitorace EKG, přes kontroly implantabilních kardiostimulátorů/defibrilátorů až ke komplexnímu kontinuálnímu sledování pacientů s chronickým srdečním selháním.

Nejčastěji využívanou telemedicínskou metodou je dlouhodobá EKG monitorace.

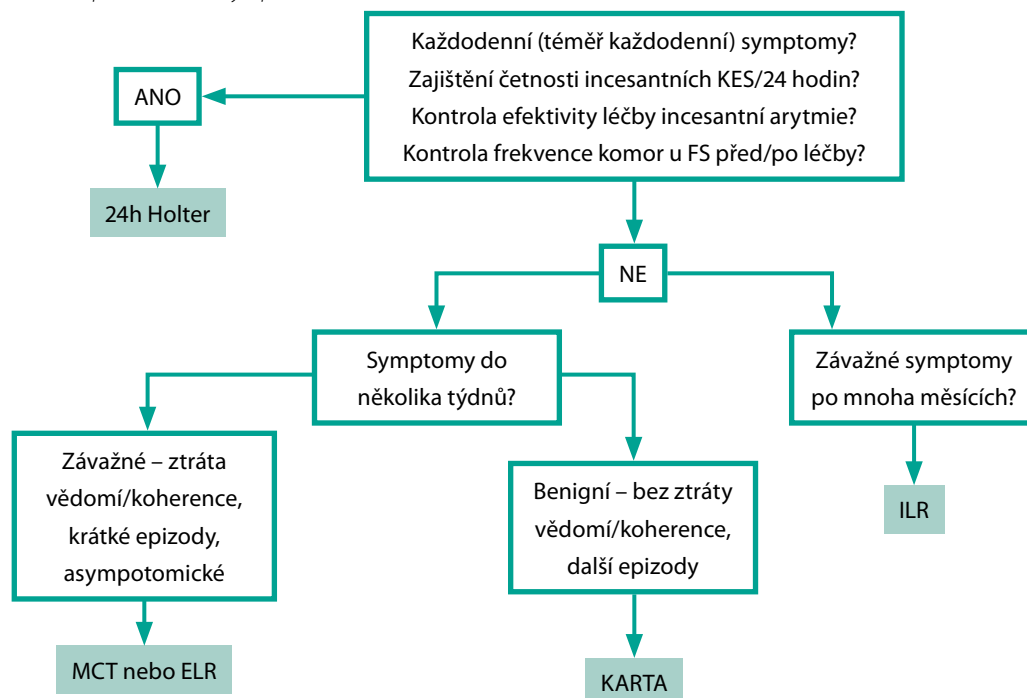
Základní charakteristikou telemedicíny je vzdálený zisk a přenos medicínských dat pacientů, většinou transtelefonní cestou, aniž by pacient musel navštívit zdravotnické zařízení.

Telemedicínské centrum je charakterizováno tím, že disponuje veškerými technologiemi pro zajištění vzdáleného přenosu a zpracování dat pro velké množství subjektů současně na národní, respektive mezinárodní úrovni. Díky telemedicině a organizaci příslušných činností

v telemedicínském centru odpadá nutnost nákupu drahých technologií do každé jednotlivé ambulance. Nároky na technické zabezpečení jsou značené, od SIM karet do EKG zařízení, přes zajištění datového přenosu transtelefonní či jinou cestou, až po datová centra, či náklady na hardwarovou připravenost a kybernetickou bezpečnost.

Dlouhodobá monitorace EKG

Dokumentace EKG křivky je základní diagnostickou metodou poruch srdečního rytmu. Dlouhodobější monitorace EKG se používá především k odhalení arytmií, které se nepodařilo zachytit pomocí standardního 12svodového EKG záznamu nebo 24–48hodinového EKG Holteru. Dokumentace arytmií na EKG je předpokladem další cílené léčby. Absence arytmií na EKG v době výskytu příznaků je také diagnosticky cenná, neboť arytmií v zásadě vylučuje a umožňuje nasměrovat

Obr. 1. Výběr typu monitorace EKG podle četnosti symptomů

další vyšetřování jiným směrem. Nejdůležitější v denní praxi lékaře je rozhodnutí, jakou metodu monitorace EKG – především na základě četnosti obtíží – zvolí (Obr. 1). Mezinárodní telemedicínské centrum MDT (Medical Data Transfer) funguje od roku 2008 a ročně sleduje více než 35 000 pacientů v ČR, SR a dalších zemích EU. Specializuje se především na hodnocení dlouhodobých EKG záznamů a sledování pacientů se srdečním selháním. Telemedicínské centrum poskytuje 24hodinovou technickou podporu pacientům a jejich rodinným příslušníkům.

Transtelefonní ambulantní telemetrie – MCT, epizodní záznamníky EKG, EKG Holter

Nejvyužívanější metodou je tzv. transtelefonní ambulantní telemetrie, která umožňuje přenos kontinuálních EKG záznamů pomocí datového přenosu na server telemedicínského centra. Tím, že je k dispozici úplný EKG záznam, je možné se vyjádřit k četnosti jednotlivých arytmií a procentuálně vyčíslit jejich časovou zátěž. Velkou výhodou je přesné označení symptomů v časové korelaci s EKG záznamem. Tyto záznamníky umožňují registraci jedno- až tří-svodového EKG, což je většinou indikací diagnosticky zcela dostačující. S výhodou se tato monitorace využívá u pacientů vyšetřovaných pro kryptogenní CMP s neurodeficitem a u starších pacientů. Nevýhodou zůstávají velké časové nároky na zpracování úplného EKG záznamu, avšak s využitím umělé inteligence (AI) je možné čas zpracování zkrátit. Využití AI nyní umožňuje takto v telemedicínském centru sledovat on-line zhruba 1300 pacientů denně.

Dále se využívají epizodní záznamníky EKG a 7–30denní (off-line) EKG Holtery, kterými je vyšetřováno přibližně dalších 500 pacientů denně. Průměrná délka monitorace činí 14±9 dní. Distribuce jednotlivých indikací k monitoraci EKG je následující: 30 % pacientů s palpitacemi, 8 % pacientů s (pre)synkopou, 15 % pacientů ke kontrole výsledku katetrizační ablace, 34 % pacientů po kryptogenní CMP/TIA a 13 % pacientů

s jinou indikací. Celková diagnostická výtěžnost činí 32% záchyt dosud nedokumentovaných arytmií. Naopak 27 % představují nálezy, kdy má pacient při palpitacích či jiných symptomech zachycen sinusový rytmus nebo ojedinělé klinicky benigní extrasystoly.

„Chytré“ hodinky s měřením EKG a SpO₂

Chytré hodinky mohou představovat budoucnost pro obor arytmologie. Jednoduchost a dostupnost umožňuje rychlejší diagnostiku pacientů s palpitacemi či asymptomatickou fibrilací síní. Snižování ceny těchto zařízení do budoucna umožní tento typ monitorace zařadit jako základní screening.

Chytré hodinky využívají princip měření EKG založený na dvou elektrodách, z nichž jedna je umístěna na rubu hodinek na ruce a druhá je na boku hodinek (nebo v řemínku) a přikládá se na ni prst. Měření trvá 30 vteřin a získaný EKG signál se vyhodnotí přímo v hodinkách. Algoritmus umí rozpoznat sinusový rytmus a fibrilaci síní. Na základě vlastních zkušeností MDT, kdy pojištěnci OZP zasílají své záznamy k analýze, je důležité upozornit na fakt, že algoritmus umí posoudit pouze fibrilaci síní. Jakmile hodinky např. naměří hodnotu tepové frekvence pod 50/min nebo 150/min, majitel obdrží upozornění, že má kontaktovat lékaře. Při síňových či komorových extrasystolách bývá opět výsledek EKG nejednoznačný. Do budoucna s velkým počtem zapojených pacientů může potenciálně nastat problém s tím, že lékaři budou zahlceni různými záznamy ve svých emailových schránkách. Na základě 3letých zkušeností, ať už z telemedicínského centra či z arytmologických ambulancí, jsme se rozhodli vytvořit další pomocnou aplikaci, která by zlepšila identifikaci dalších nálezů. Ve spolupráci s UPT jsme vytvořili mobilní aplikaci pro odeslání nejednoznačného záznamu s využitím AI. Pomocí aplikace v mobilním telefonu je možné odeslat EKG záznam k posouzení do telemedicínského centra či ošetřujícímu lékaři, takže všechny EKG pacienta jsou shromážděny ve složce pacienta a dostupné kdykoliv lékaři či pacientovi (Obr. 2).

Kontrola EKG křivek lékařem či biomedicínským technikem zůstává důležitá, protože z praxe je evidentní, že zhruba 20 % EKG záznamů, které ke zhodnocení obdrží telemedicínské centrum, obsahuje nějakou algoritmem nerozpoznanou abnormalitu srdečního rytmu.

Dálkové monitorování srdečních implantátů založené na aplikaci v chytrém telefonu

Další nejvyužívanější metodou telemedicíny v kardiologii je dálkové monitorování implantabilních přístrojů. Dálkové monitorování umožňuje arytmologickým centřům přístup k diagnostickým datům pacientů a dálkové načtení paměti implantabilních přístrojů. Časný přístup k datům z trvalých kardiostimulátorů a implantabilních kardioverter-defibrilátorů (TKS, ICD) usnadňuje monitorování stavu pacienta a umožňuje optimální nastavení léčby arytmií, kontrolu kardiální kompenzace a kontrolu technického stavu implantátu. Mezi perspektivní sledované parametry lze zahrnout:

- Pravidelné sledování poklesu kapacity baterie, čímž lze odstranit četné ambulantní kontroly před dosažením doporučené výměny implantátů.
- Časné zachycení malfunkce implantátu, které může eliminovat život ohrožující stavy, jako jsou poškození stimulační elektrody u dependentního pacienta nebo poškození defibrilační elektrody vedoucí k neadekvátní terapii.
- Prevence progresu onemocnění, např. detekce asymptomatických benigních, ale i maligních arytmií může vést k časnějšímu klinickému řešení.

Spolehlivost a efektivita dálkového monitorace byla prokázána v klinické studii TRUST (1). Studie CONNECT se zaměřila především na klinické přínosy – zkrácení reakce na klinickou událost z 22 na 4,6 dne ($p < 0,001$) a zkrácení doby hospitalizace pro kardiovaskulární příčinu ze 4,0 na 3,3 dne ($p < 0,002$) (2). Opodstatnění dálkové monitorace byla také ověřena ve studii COMPAS v rámci detekce asymptomatických paroxysmů fibrilace síní, jako častou příčinu kardioembolizační cévní mozkové příhody (3). Ve skupině pacientů se srdečním selháním (NYHA II-III) s implantovaným ICD studie IN-TIME prokázala snížení celkové mortality 3,4 % oproti kontrolní skupině 8,7 % ($p < 0,004$) (4).

Za celou dobu si svým vývojem prošly jak implantabilní přístroje, tak technologie jejich sledování. Modernizace komunikačních technologií otevřela novou dimenzi dálkového sledování implantabilních přístrojů, která přináší spolehlivost, efektivitu a ekonomický přínos. V České republice dlouhodobě nabízí služby dálkového monitorování přední výrobci implantabilních přístrojů (Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific). Základem byla původně patientská jednotka zprostředkávající zabezpečený přenos dat z implantátu na zabezpečený server (5). Dnešní koncept spoléhá na technickou gramotnost populace, cenovou dostupnost moderních technologií a nové Bluetooth komunikační rozhraní v implantabilních přístrojích. Patientské jednotky jsou nahrazeny mobilní bránou, kterou představují chytré telefony vybavené kompatibilními aplikacemi, které jsou i volně stažitelné např. z Google play store či Apple store. Pro komunikaci s implantabilním přístrojem se využívá protokol Bluetooth Low Energy, používaný pro pomalejší pře-

nosy s nižším objemem přenášených dat a umožňující dvoutřetinovou spotřebu energie oproti původnímu řešení komunikace (6).

Implantabilní přístroje jsou přímo propojeny prostřednictvím aplikace s „chytrým“ zařízením (smartphone, tablet) pacienta (Obr. 3). Patientské zařízení pak přenáší data z implantabilních přístrojů prostřednictvím mobilní sítě (příp. wifi sítě) na zabezpečený server, odkud jsou data distribuována arytmologickým či telemedicínským centřům. Vybrané informace jsou následně zaslány zpět do zařízení pacienta, kde jsou k dispozici pacientovi jako zpětná vazba (informace o úspěšnosti přenosu, varování a upozornění). Tento systém vyžaduje otevření aplikace na pozadí pacientova telefonu, aby mohla nepřetržitě probíhat komunikace, umožňující pasivní přenos dat v naplánovaných intervalech, respektive při detekci závažné události. Plán přenosů řídí implantační centrum prostřednictvím sítě serveru poskytovatele (výrobce implantabilního zařízení). Pokud má být proveden plánovaný přenos a pacient nemá otevřenou aplikaci, jsou automaticky odesílána upozornění pacientovi k aktivaci aplikace. Samozřejmostí aplikace je možnost aktivního přenosu, vyžadující interakci pacienta. Pacient může zaznamenat svůj zdravotní stav a označit případné příznaky (významné u implantabilních záznamníků). V aplikaci v závislosti na výrobci mohou být k dispozici přídatné funkce jako vzdělávací rozcestníky a také základní údaje o pacientově implantátu, které mohou sloužit jako jeho identifikační karta (Obr. 4) (7).

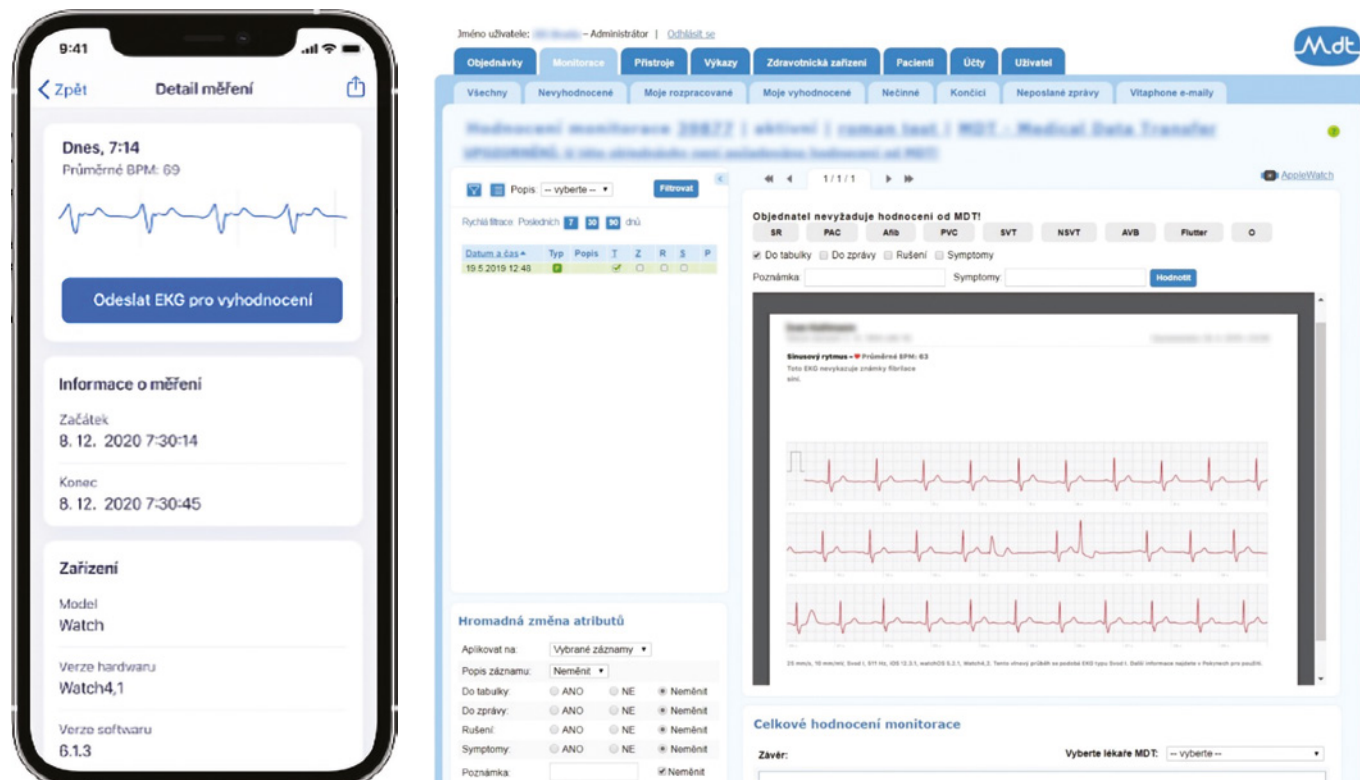
Kombinace funkcí obslužné aplikace ve spojení s přenositelným telefonem tvoří novou generaci monitorování implantabilních přístrojů, která by mohla zlepšit adherenci pacienta ke své léčbě, což povede k snížení počtů rehospitalizací a nákladů na zdravotní péči (8). Právě průzkum, jak pacienti rozumí používání aplikace a jaký je potenciál ovlivnění jejich léčby, byl náplní prospektivní mezinárodní multicentrické studie BlueSync Field Evaluation. Hodnocení ukázalo, že úspěšnost plánovaných přenosů pomocí aplikace v pacientově telefonu nebo tabletu byla 94,6 % a předčila tradiční přenosy bez závislosti na věku, typu zařízení a pohlaví (9).

Využití umělé inteligence (AI) v arytmologii

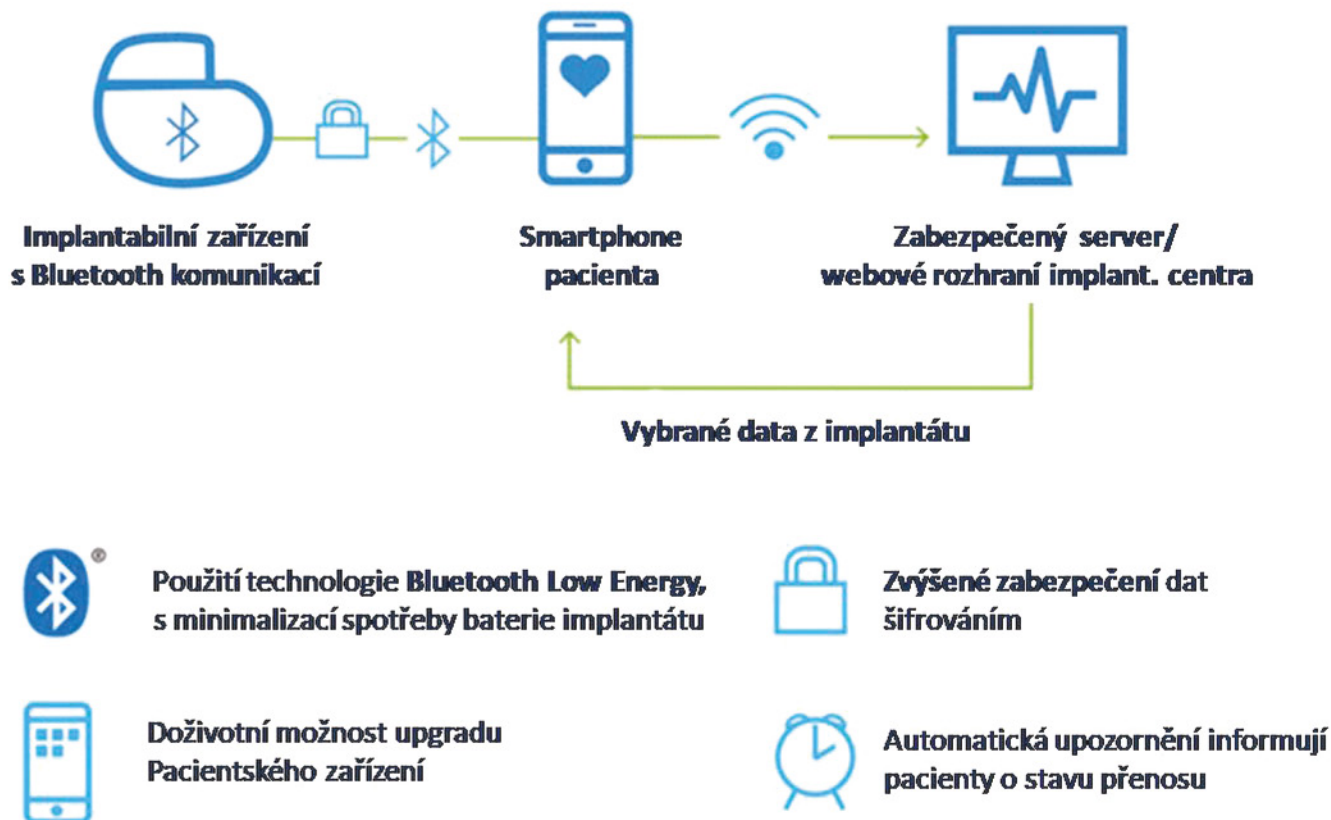
Úskalím telemedicíny může být extrémní navyšování objemu dat a informací, které nemůže lékař sledovat na denní bázi. Dnešní doba však přináší nové pokročilé metody analýzy dat, přičemž jednou z nich je umělá inteligence. Umělá inteligence je obecné označení pro metody, které napodobují lidské uvažování. Umělou inteligencí se rozumí především strojové učení, resp. jeho podskupina – hluboké učení.

Strojové učení dokáže z expertem připravených příznaků vytvořit tzv. výpočtový model (různé složitý vzorec nebo program). K jeho sestavení jsou potřeba vstupy (zde příznaky, např. směrodatná odchylka RR intervalů, korelace po sobě jdoucích T-Q oblastí (10) atd.) a výstupy (např. informace, že je v dané oblasti fibrilace síní či nikoliv). Pokud existuje dostatečné množství takových párů vstup-výstup, lze model tzv. trénovat. Dostatečné množství dat se odvíjí od použité metody a počtu příznaků. Zatímco např. logistická regrese může být spolehlivá u vyšších desítek případů, tak např. na Random Forest modely je již potřeba stovek nebo lépe tisíců případů. Pro představu – v soutěži PhysioNet/CinC Challenge 2017 (11) (úloha – klasifikace záznamu do

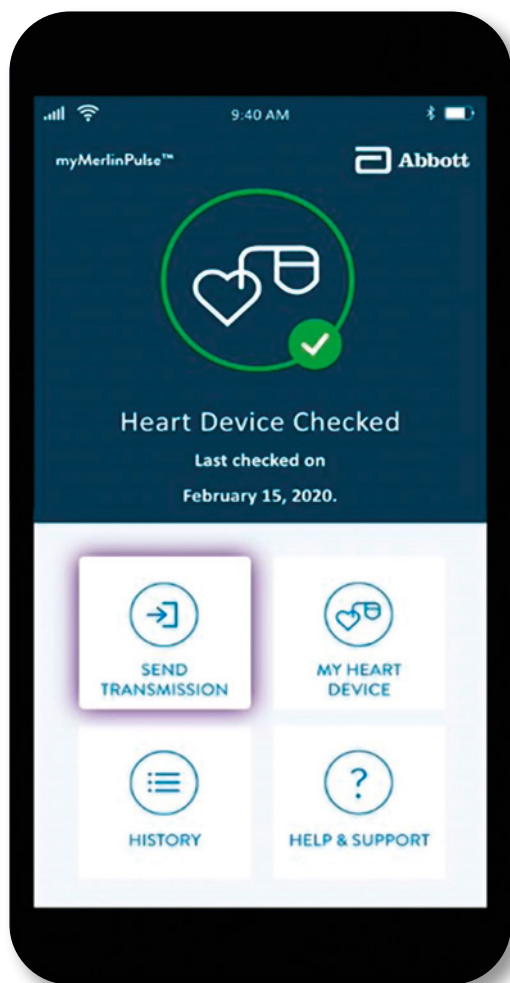
Obr. 2. Mobilní aplikace pro zaslání EKG z chytrých hodinek do telemedicínského centra



Obr. 3. Dálková monitorace implantabilního zařízení prostřednictvím mobilní aplikace



Obr. 4. Aplikace firmy Abbott v telefonu pro komunikaci s implantabilním zařízením



jedné ze tříd fibrilace síní, sinusový rytmus, jiná arytmie, nečitelný signál) bylo k dispozici přes 8500 záznamů. Nejvýkonnější metody z této soutěže využívaly expertní příznaky (8), nebo je kombinovaly s hlubokým učením (12, 13).

Hluboké učení již nepotřebuje expertem připravené příznaky, nachází si je samo, obvykle pomocí tzv. konvolučních vrstev. Tyto konvoluční vrstvy jsou schopny se naučit tvary a společně s dalšími druhy vrstev bývají zřetězeny za sebou či vedle sebe a to různými způsoby. Výsledná architektura, pokud se osvědčí, je užívána pod specifickým názvem (ResNet, UNet (14) atd.). Do sítí hlubokého učení tedy vstupuje surový nebo nějak

transformovaný (filtrovaný) signál. V oblasti telemedicíny to je obvykle blok EKG signálu (v řádu jednotek či desítek sekund) a pro natrénování modelu je opět potřeba znát výstupy pro tyto EKG bloky. Dostatečné počty případů jsou u hlubokého učení výrazně vyšší a jedná se nejméně o desítky/stovky tisíc případů. Pro představu, v soutěži PhysioNet/CinC Challenge 2021 (15) (detekce 25 patologií v EKG) bylo pro trénink k dispozici přibližně 100000 případů. Nejvýkonnější metoda (16) využívala soubor pěti modelů typu ResNet, které rozhodovaly o patologii pomocí konsensu. Typické pro metody hlubokého učení je, že v těchto kvantech dat stroj dokáže najít souvislosti, které zůstávají pro člověka skryté, nebo běžným výpočtem nedosažitelné. Pokud jsou správně navrženy, naučené a ověřené, dosahují lepší výkonnosti než běžné metody strojového učení. Např. klasifikátor a detektor QRS komplexů naučený na více než 700000 případech se dokáže vypořádat s nepříjemnými případy typickými pro signály z telemedicíny, jako na obrázku 5.

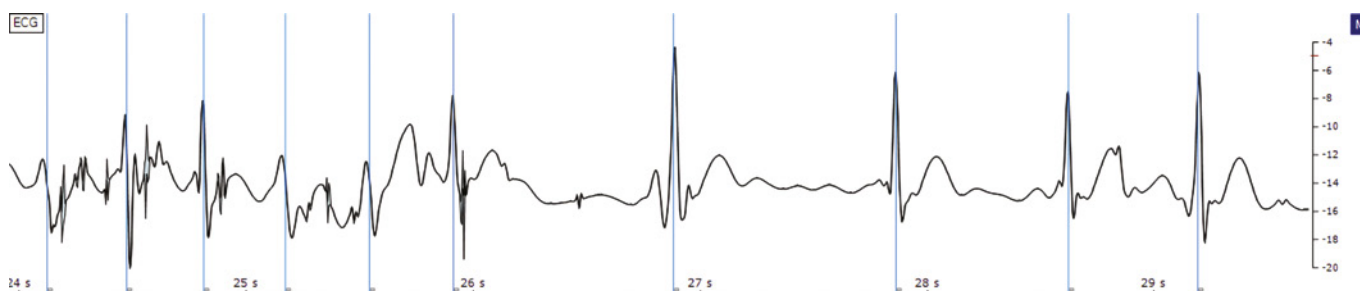
Kolik tyto výhody stojí

Co tedy musíme „zaplatit“ za komfort, který nám sítě hlubokého učení mohou dodat? Ekonomicky nejdražší je lidský čas, potřebný ke sběru a označení potřebného množství dat. K naučení složitých modelů je třeba také silný výpočetní výkon, ale to už se dá řešit lokálními či cloudovými akcelerátory. Při samotném použití již natrénovaných modelů (tzv. inferenci) jsou požadavky na výkon výrazně menší a vystačíme si s běžným hardware. Např. systém J.O.S.E.P.H., který vyvíjí MDT, s. r. o., s ÚPT AV ČR, v. v. i., ve společném projektu, dosahuje výpočetní kapacity kolem 800 hodin EKG záznamů za 1 hodinu skutečného času při společném běhu na třech lokálních počítačích (dva z toho navíc virtualizované). Samotný proces tréninku (učení) modelu QRS detektoru pro systém J.O.S.E.P.H trvá na specializovaném serveru s osmi grafickými kartami (ÚPT AV ČR) přibližně 10 hodin. Inferenci již naučených modelů je možné dnes provádět i na mobilních zařízeních, případně přímo na vybraných mikročipech.

Kde jsou rizika umělé inteligence

Modely strojového učení dělají pouze to, k čemu jsou naučeny během procesu učení. Technicky se jedná velké množství o výpočetní vztahů, které i specialista musí od určité komplexity akceptovat jako tzv. black-box. Pro člověka totiž není reálné udělat jasný závěr např. z desítek milionů koeficientů, které si síť v průběhu svého učení zafixovala, i když určité postupy aspoň pro nějaký vzhled do „uvažování“ sítí existují, a to

Obr. 5. Závěr běhu supraventrikulární tachykardie s přechodem do sinusového rytmu, zaznamenaný pomocí nositelné elektroniky (zde hodinky Apple Watch 6). Vertikály označují QRS komplexy detekované autonomním systémem J.O.S.E.P.H. ze společného projektu MDT, s.r.o., a ÚPT AV ČR. Detekční model byl trénován na datech z jiného akvizičního hardware



především pro obrazová data (17, 18). Zde se tedy nejedná o riziko spíše jako o nepřijemný fakt. Skutečným rizikem jsou chyby, které se odvíjí od návrhu celého procesu učení a dat – tedy od člověka. Prakticky nejjednodušší chybou může být přetřénování, ke kterému může dojít například tak, že je využita neadekvátně komplexní metoda vzhledem k objemu trénovacích dat. Nebo že model není testován a trénován na datech od jiných pacientů. Následkem bude například model s teoretickou výkonností F1 0.98 v reálné situaci dosahovat výkonnosti F1 0.75 (F1 je tzv. F-skóre, což je běžná metrika pro úlohy strojového učení v nevyvážených datasetech).

K čemu AI v telemedicině tedy může pomoci

Využití AI a především hlubokého učení je efektivní, protože umožňuje výpočetně zpracovávat (modelovat) velmi variabilní jevy. AI v telemedicině využíváme již od zmíněné detekce patologií či klasifikace

QRS komplexů po například třídění velkého množství dat, kdy metody shlukování mohou rozčlenit nějakou patologii na předem neznámé podskupiny. Analogicky jsme takový postup využili například pro analýzu, zda se v množině desítek tisíc záznamů označených jako signál poškozený rušením neobjevují podskupiny ukazující na specifické poruchy hardware. A neméně zajímavé mohou být i regresní modely, které na výstupu neukážou pravděpodobnost určitého stavu (je fibrilace síní/ není fibrilace síní), ale spojitou veličinu – například odhad arteriálního krevního tlaku přímo z EKG (19). Záleží jen na tom, zda máme k úloze dostatek dat, zda se podaří daný model trénovat a jak zodpovědně provedeme jeho objektivní a nejlépe multicentrické testování.

Práce byla částečně podpořena projektem České technologické agentury (TAČR) č. FW01010305

LITERATURA

1. Varma N. Rationale and design of a prospective study of the efficacy of a remote monitoring system used in implantable cardioverter defibrillator follow-up: the Lumos-T Reduces Routine Office Device Follow-Up Study (TRUST) study. *Am Heart J.* 2007;154:1029-1034.
2. Crossley GH, Boyle A, Vitense H et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: The value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1181-1189.
3. Mabo P, Victor F, Bazin P et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J.* 2012;33:1105-1111.
4. Saxon LA, Gates DL, Gilliam PA et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation.* 2010;122:2359-2367.
5. Hutten H, Schreier G, Kastner P. Cardiac telemonitoring using pacemakers and the Internet. *Medical & Biological Engineering & Computing.* 1999;35 (Suppl 2):1295
6. Roberts PR, El Refai MH. The Use of App-based Follow-up of Cardiac Implantable Electronic Devices. *Card Fail Rev.* 2020;6:e03.
7. Tilz, Roland R et al. „Real-world Adoption of Smartphone-based Remote Monitoring Using the ConfirmRx™ Insertable Cardiac Monitor.“ *The Journal of innovations in cardiac rhythm management* vol. 12:84613-4620.
8. Varma N, Piccini JP, Snell J, Fischer A, Dalal N, Mittal S. Relation ship between Level of Adherence to Automatic Wireless Remote Monitoring and Survival in Pacemaker and Defibrillator Patients. *J Am Coll Cardiol.* June 23, 2015;65(24):2601-2610.
9. Tarakji KG, Vives CA, Patel AS, Fagan DH, Sims JJ, Varma N. Success of pacemaker remote monitoring using app-based technology: Does patient age matter? *Pacing Clin Electro-physiol.* 2018 Oct; 41(10):1329-1335.
10. Plesinger F, Andrla P, Viscor I, Bulkova V, Jurak P. „Shape Analysis of Consecutive Beats May Help in the Automated Detection of Atrial Fibrillation,“ in *Computing in Cardiology*, 2018.
11. Clifford GD et al. AF Classification from a Short Single Lead ECG Recording: The Physionet Computing in Cardiology Challenge 2017. In *Comput Cardiol. (Rennes IEEE)*, 2017:1-4.
12. Datta S et al. Identifying Normal, AF and other Abnormal ECG Rhythms using a Cascaded Binary Classifier. In *Comput Cardiol (Rennes IEEE)*. 2017;44:1-4.
13. Hong S et al. ENCASE: an Ensemble ClASsifEr for ECG Classification Using Expert Features and Deep Neural Networks. In *Comput Cardiol (Rennes IEEE)*, 2017, vol. 44, 1-4.
14. Teijeiro T, García CA, Castro D, Félix P. Arrhythmia Classification from the Abductive Interpretation of Short Single-Lead ECG Records. In *Comput Cardiol (Rennes IEEE)*, 2017, vol. 44, 1-4.
15. Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. *Lect. Notes Comput. Sci. (including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics)*. 2015;9351:234-241.
16. Reyna MA et al. Will Two Do? Varying Dimensions in Electrocardiography: The Physionet/Computing in Cardiology Challenge 2021.
17. Nejedlý P, Ivora A, Viscor I, Halamek J, Jurak P, Plesinger F. Utilization of Residual CNN-GRU With Attention Mechanism for Classification of 12-lead ECG.
18. Vaswani A et al. Attention is all you need. In *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2017; Decem. 2017:5999-6009.
19. Baltruschat IM, Nickisch H, Grass M, Knopp T, Saalbach A. Comparison of Deep Learning Approaches for Multi-Label Chest X-Ray Classification. *Sci. Reports.* 2019; Apr. 2019:1-10.

KNIŽNÍ NOVINKA



Syndromy ve vnitřním lékařství od A do Z

Martin Polák

Vnitřní lékařství je královnou medicíny. V současnosti v širším slova smyslu zahrnuje podobory, jako je kardiologie, pneumologie, endokrinologie, angiologie, hematologie apod.

Jedná se tedy o obor velmi rozsáhlý. Tomu také odpovídá velké množství nozologických jednotek, velké množství eponym – termínů užívaných v medicíně, které jsou pojmenovány po lékářích (někdy místech a věcech). Nové objevy jsou často pojmenovávány tradičně po svých objevitelích.

Publikace je koncipována jako průvodce těmito syndromy. V českém písemnictví existují podobné informace staršího data, předkládaná publikace je však podrobnější a zahrnuje nové i starší či zapomenuté jednotky.

Jednotlivé nozologické jednotky jsou stručně popsány, včetně uvedení původu jednotky, základní informace o autorovi a charakteristiky syndromu. Na závěr každé jednotky je uveden základní literární zdroj, kde čtenář může najít podrobnější informace.

Kniha je doplněna podrobným rejstříkem, a to jak jmenným, tak věcným.

Je určena všem studentům lékařství, lékařům i sestřám, kteří chtějí rychle získat informaci o uvedeném symptomu či syndromu, aniž by museli hledat v rozsáhlé odborné literatuře či na internetu. Autor knihy vydal mj. úspěšnou publikaci *Urgentní příjem*, která se dočkala několika vydání.

196 stran, 369 Kč, ISBN: 978-80-271-1238-8, vydáno 2022

www.grada.cz

Digitalizace a telehealth – telemedicína v rehabilitaci v českém prostředí

Jakub Pětioký^{1,2}, Kristýna Hoidekrová^{1,3}, Marcela Grünerová Lippertová²

¹Rehabilitační ústav Kladruby

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Klinika rehabilitačního lékařství Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

³Klinika rehabilitačního lékařství 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Telemedicína v současné době představuje především pasivní transfer dat od pacienta směrem k lékaři, zatímco telerehabilitace je aktivním terapeutickým nástrojem. Telerehabilitace a její aplikace jsou především doménou fyzioterapeutů, ergoterapeutů, klinických logopedů, klinických psychologů a dalších nelékařských profesí. Case modelem telerehabilitace v ČR je model Virtuální ambulance pro distanční terapii v RÚ Kladruby, který zahrnuje všechny základní oblasti rehabilitace (fyzioterapie, ergoterapie, psychologie, logopedie). Využívá v Česku vyvinutých platforem, které splňují základní kyberbezpečnostní nároky na zabezpečenou komunikaci s pacientem.

Klíčová slova: telerehabilitace, distanční terapie, vlastní sociální prostředí pacienta, koncepce domácí péče.

Digitisation and telehealth – Telemedicine in rehabilitation in the Czech environment

Currently, Telemedicine mainly represents the passive transfer of data from the patient to the doctor, while telerehabilitation is an active therapeutic tool. Telerehabilitation and its applications are mainly the domain of physiotherapists, occupational therapists, clinical speech therapists, clinical psychologists, and other non-medical professionals. Case model of telerehabilitation in the Czech Republic is the model of the Virtual Ambulance for distance therapy in the Rehabilitation Centre Kladruby, which covers all basic areas of rehabilitation (physiotherapy, occupational therapy, psychology, speech therapy). It uses platforms developed in the Czech Republic that meet the basic cyber security requirements for secure communication with the patient.

Key words: telerehabilitation, distance therapy, own social environment of the patient, home care concept.

Použité zkratky

ASHA – American Speech-Language-Hearing Association, Americká asociace logopedů

EBP – Evidence Based Practice

GDPR – bezpečí a ochrana osobních dat

MZ ČR – Ministerstvo zdravotnictví České republiky

EU – Evropská unie

ZP – zdravotní pojištěnec

ČSÚ – Český statistický úřad

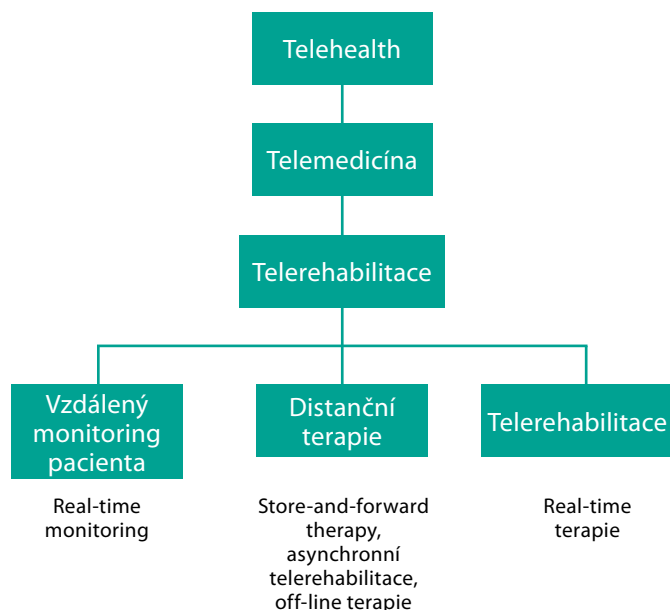
OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development

DP – domácí péče

NUKIB – Národní úřad pro kybernetickou a informační bezpečnost

Úvod

Telerehabilitace označuje jednu z podskupin obecného pojmu telemedicína (přímá péče o pacienta) a nadřazeného pojmu telehealth (obecný pojem péče o pacienta prostřednictvím vzdáleného přístupu) s vlastní podskupinou mHealth (využití nositelných a mobilních zařízení a mobilních aplikací) (Obr. 1). Digitální neboli elektronické zdravotnictví (eHealth) představuje především elektronizaci zdravotních záznamů, propojení a sdílení zdravotních registrů různých poskytovatelů zdravotní péče napojených na eGovernment Ministerstva zdravotnictví ČR (1).

Obr. 1. Schéma telehealth (2)

Původní telerehabilitace představovala poskytování rehabilitačních služeb na dálku pomocí telekomunikační technologie, především formou telefonní konzultace. Šlo o alternativní způsob poskytování různých aspektů péče včetně rozhovoru, observačního hodnocení a diagnostiky, intervence, aktivizace, konzultace, vzdělávání a školení pro pacienty na vzdáleném místě. S rozvojem chytrých mobilních zařízení a nositelných nízkonákladových technologií se vyvinula subkategorie telemedicíny označovaná jako mHealth, která výrazně akcelerovala a rozšířila telerehabilitaci mezi širokou populaci pacientů. Bez rozvoje mHealth by byla telerehabilitace pouze doménou videokonferencí a finančně náročných hardwarových systémů.

Stále častěji se začíná používat termín distanční terapie jako synonymum pro telerehabilitaci. Z hlediska významu slova je to velmi podobný termín (distanční = vzdálený; tele = daleko, na dálku, např. tele-fon, tele-vize, tele-fax, tele-medicína), nicméně z hlediska poskytování péče existují mezi telerehabilitací a distanční terapií rozdíly.

Telerehabilitace je technicky popsána jako terapie v digitálním kontaktu s pacientem v reálném čase (synchronní režim, on-line, real-time therapy), zatímco distanční terapie znamená poskytování terapie v off-line režimu (asynchronní režim), kdy pacient cvičí sám doma anebo pod dohledem telerehabilitačního systému (3). Telerehabilitační systémy bývají složené ze softwarových a hardwarových komponent, které zaznamenávají výkon pacienta při terapii v jeho vlastním sociálním prostředí pomocí terapeuticko-herního skóringu nebo pomocí specifického testu. Klasickým příkladem jsou různé akcelometry, webové aplikace a biofeedbackové terapeuticko-herní aplikace.

Historicky se telerehabilitace a telemedicína rozvíjely především v rurálních oblastech a oblastech s nízkou densitou specializované péče jako ekvivalent běžné péče pro zachování její dostupnosti. Tato interpretace platí zejména ve velkých zemích jako například Austrálie, USA, Norsko a Švédsko. V České republice se s obdobnou situací setkáváme především v pohraničních oblastech a mimo větší města.

Telerehabilitace a její aplikace jsou především doménou fyzioterapeutů, ergoterapeutů, klinických logopedů, klinických psychologů a dal-

ších nelékařských profesí (dále terapeutů) (2). Telemedicína v současné době představuje především pasivní transfer dat od pacienta směrem k lékaři, zatímco telerehabilitace je aktivním terapeutickým nástrojem s oboustranným tokem dat (synchronní vs. asynchronní distanční programování rehabilitačních zařízení v domácím prostředí a transfer dat).

Aktuální rozvoj telerehabilitace je především potencován rozšířením digitálních služeb a dostupných technologií, masivním zvyšováním pokrytí datovými službami a výrazným zlevněním hardwarových komponent. Komplementárně je tento rozvoj podpořen zvýšenými nároky na poskytování zdravotních služeb (stárnutí populace) a specificky pro rehabilitaci zajištěním včasné rehabilitace, a její intenzity a frekvence při zachování ekonomické odpovědnosti vůči plátcům zdravotního pojištění.

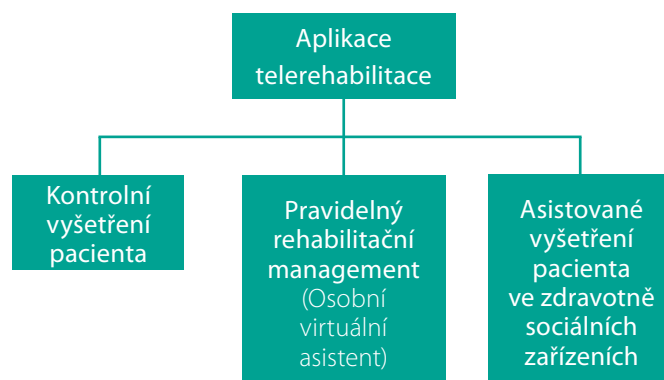
Aplikace telerehabilitace, distanční terapie a telemonitoringu v klinické praxi

Telerehabilitaci, distanční terapii a telemonitoring mohou využívat pacienti rehabilitačních ústavů, lázní, sociálně-zdravotních ústavů, léčeben dlouhodobě nemocných, stacionářů a komunitní péče. Hlavní využití je zejména v domácím prostředí. Využití telerehabilitace je možné v ortopedii, traumatologii, neurologii, geriatrii, psychiatrii, pediatrii a dalších oborech. Jednou z výzev telerehabilitace je převod telerehabilitační péče, původně aplikované pro chronické pacienty, na péči zdravotně-preventivní, která může být integrována bez výrazně zvýšených nákladů do Koncepce domácí péče.

Na druhé straně širšímu rozvoji telerehabilitace může bránit tradiční přístup rehabilitace, která je v pojetí pacientů, terapeutů a lékařů vnímána především jako osobní interakce mezi pacientem a terapeutem či lékařem. V tomto tradičním přístupu jsou ruce hlavním terapeutickým nástrojem terapeuta („hands-on“ přístup), kdy je terapeut hlavním aktivátorem terapie a pacient jejím pasivním příjemcem.

Telerehabilitace a distanční terapie se nejvíce dynamicky rozvíjí v oblasti neurorehabilitace a rehabilitace chronických pacientů (Obr. 2), kde je předpoklad dlouhodobé terapie a zhoršené dostupnosti specializované péče po propuštění pacienta do vlastního sociálního prostředí.

Systematické analýzy (4, 5) telerehabilitace a distanční terapie pro pacienty po cévní mozkové příhodě již prokázaly přínos pro motorický a kognitivní deficit, poruchy nálady a celkovou kvalitu života, nicméně stále chybí dostatek kvalitní evidence telerehabilitace pro další skupiny pacientů.

Obr. 2. Doporučené schéma aplikace telerehabilitace pro chronické pacienty a pacienty ve vlastním sociálním prostředí (vlastní zpracování)

ny nemocných. V době epidemie telerehabilitace a distanční terapie prokázala přidanou hodnotu z hlediska zajištění kontinuity péče bez zvýšení rizika expozice viru pro pacienty a zdravotníky.

Problematika lokální a časové dostupnosti ambulantní rehabilitační péče

V běžné klinické praxi se nezdívka objevuje problém s dispenzariací pacienta a zajištěním neurologické a specializované rehabilitační péče v ambulantním prostředí. Problém je akcentován v oblastech mimo velká města a u pacientů se zhoršenou mobilitou. Zhoršená dostupnost či absence specializované rehabilitační péče, zejména v prvním měsíci po propuštění z lůžkové rehabilitace, vede ke zhoršení motivace pacienta pokračovat v doporučených domácích cvičeních, tréninku mobility a sebeobsluhy. Snížená intenzita cvičení může vést také k útlumu původně facilitovaných neuroplastických změn a ke zhoršení funkčního stavu pacienta.

Faktory ovlivňující telerehabilitaci

Často zmiňovanými pozitivními faktory jsou úspory nákladů na dopravu a čas, přenesení terapie do domácího prostředí pacienta a efektivní čerpání terapeutického času. Limitujícím faktorem je větší absence přímé sociální interakce terapeuta s pacientem, nemožnost taktilní korekce pacienta, nízká digitální gramotnost pacienta, zajištění kvalitního signálu a spojení, zajištění bezpečí a ochrany osobních dat (GDPR), lokální socioekonomické poměry a nedostatečná zdravotně právní legislativa, která brání v rozvoji telerehabilitace a telemedicíny.

Koncepce domácí péče, podpora terapie ve vlastním sociálním prostředí pacienta

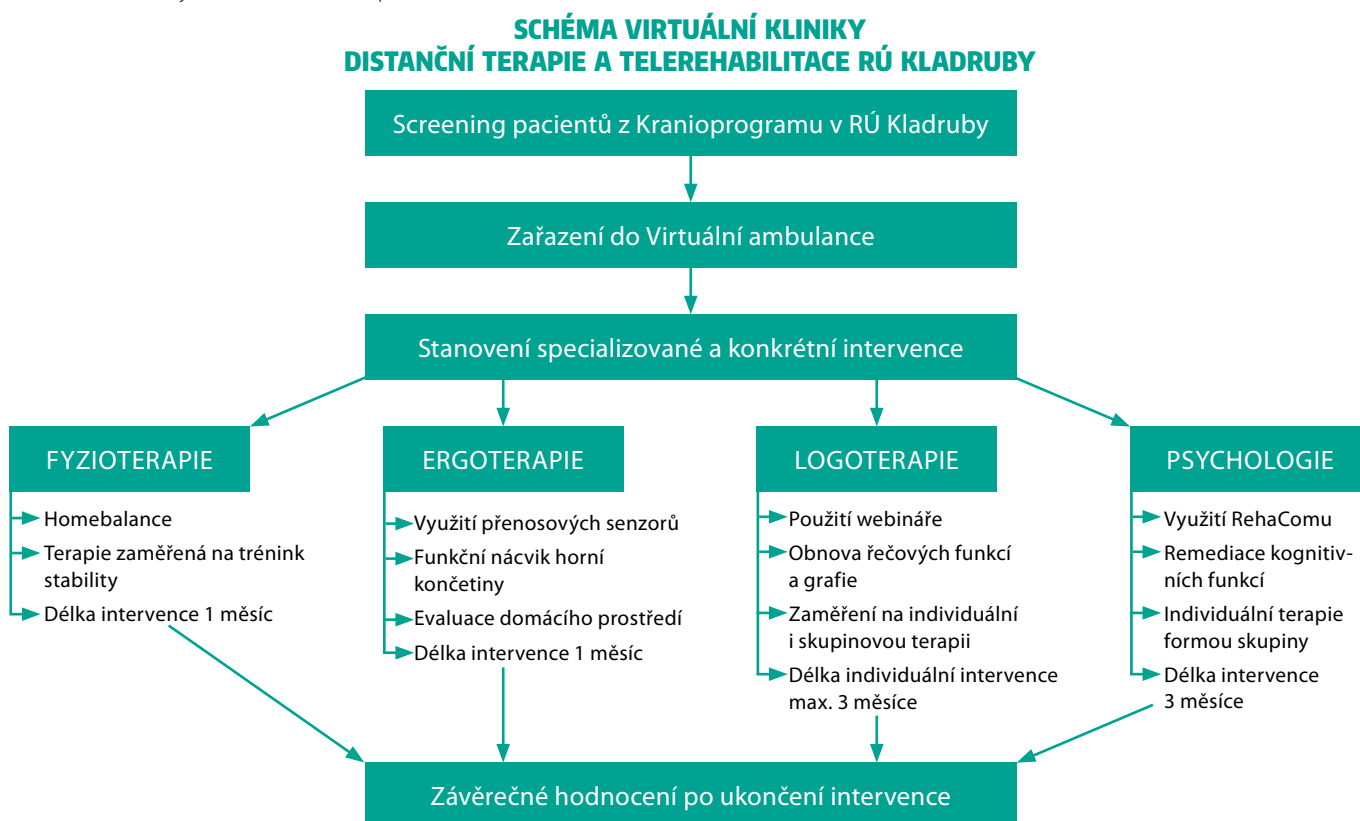
Věstník MZ ČR uvádí: „Tato koncepce je cílena pouze na zdravotní péči poskytovanou ve vlastním sociálním prostředí pacienta. Dále jen „domácí péče“, kterou se s odkazem na zákon o zdravotních službách rozumí ošetrovatelská, léčebně rehabilitační péče nebo paliativní péče, s odkazem na zákon o veřejném zdravotním pojištění jako zvláštní druh ambulantní péče, prostřednictvím které je zajišťována pojištěncům s akutním nebo chronickým onemocněním, pojištěncům tělesně nebo mentálně postiženým a závislým na cizí pomoci odborné péče v jejich vlastním sociálním prostředí.“ (6).

Současná demografická zátěž v EU představuje přibližně čtyři osoby v produktivním věku na jednu osobu starší 65 let (7), s odhadem poklesu na 2 osoby v produktivním věku do roku 2050.

Demografické změny se již nyní projevují v zátěži zdravotního systému a úhradách plátců zdravotního pojištění (ZP). Data z Českého statistického úřadu ukazují růst výdajů na zdravotní péči o více než 40 % v průběhu desetiletí 2010 až 2019 z 334,5 na 477,7 miliard korun (8), ještě před vypuknutím globální pandemie. Všeobecná zdravotní pojišťovna uvádí nárůst počtu klientů s Alzheimerovou chorobou zhruba o čtvrtinu na 47 255 za rok 2020 ve srovnání s rokem 2016, kdy evidovali 38 543 klientů. Náklady VZP na léčbu Alzheimerovy choroby vzrostly na přibližně 1,5 miliardy korun v roce 2020 oproti necelé miliardě korun v roce 2016 (9).

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) doporučuje rozlišovat jasně definovanou kurativní zdravotní péči pro zlepšení zdravotního stavu (rehabilitace, doléčení, léčení) a dlouhodobou péči, kde je cílem především kompenzace

Obr. 3. Kladrubský model distanční terapie (schéma)



dlouhotrvající nesoběstačnosti. V praxi samozřejmě dochází k prolínání těchto péčí, neboť stav pacienta často potřebuje souběžné poskytování zdravotní i dlouhodobé péče v koncepci domácí péče (DP) (10).

Současná koncepce domácí péče se především zaměřuje na sesterské profese, ale velmi nepřesně popisuje či dokonce zcela opomíjí další nelékařské zdravotní pracovníky, a to navzdory již zmíněné léčebně rehabilitační péči v DP, která má především kurativní zaměření pro obory fyzioterapie, ergoterapie, klinické logopedie a klinické psychologie. Koncept DP je v současné době bohužel popsán jako osobní návštěva zdravotního pracovníka v DP bez možnosti distančního digitálního přístupu k pacientovi (telerehabilitace či distanční terapie). Možnost aplikace distančního digitálního přístupu se přímo nabízí k integraci do DP. V mnoha zemích je již telerehabilitace aplikována, včetně ČR, kde se telerehabilitace a distanční terapie ukázala jako plnohodnotná náhrada terapií během epidemiologických opatření. K distanční terapii a telerehabilitaci stále chybí v ČR legislativně právní rámec, neboť je terapie stále definována jako osobní interakce terapeuta a pacienta.

Telerehabilitační řešení lze plně integrovat do DP, především pro doléčení vhodných pacientů se získaným poškozením mozku (Obr. 3) po ukončení hospitalizace v lůžkových zařízeních (11), dále pro chronické pacienty a pro doléčení pacientů s respiračním omezením (12).

Telerehabilitační koncepty se osvědčují v tele-ergoterapii (vyšetření a evaluace pacienta v domácím prostředí prostřednictvím videonávštěvy), která má benefit vyšetření pacienta v jeho reálném prostředí, tele-terapii afázie (13), tele-logopedii například u dětí, kde se v domácím prostředí může snížit frustrace dítěte z neznámého klinického prostředí a zvyšuje se komfort celé rodiny (logistika dopravy, zvýšené časové nároky na přepravu do ambulance).

Tele-psychologie profituje z možnosti terapeutické domácí intervence pacientů s panickou úzkostí, depresí a obecně zhoršenou místní a časovou dostupností psychologa.

Jednotlivé obory již mají své mezinárodní standardy. Například standard telerehabilitační logopedické péče vytvořený Americkou asociací logopedů (ASHA) definuje telerehabilitaci jako poskytování

specializované logopedické péče prostřednictvím interaktivní audio a videotechnologie umožňující komunikaci mezi poskytovatelem a pacientem v reálném čase za účelem diagnostiky, intervence nebo konzultace (14, 15).

Case model – kladrubský model distanční terapie a telerehabilitace

Kladrubský model distanční terapie a telerehabilitace se začal tvořit v r. 2019 (Obr. 3). Měl zajistit pokračování doléčení pacientů se získaným poškozením mozku propuštěných z intenzifikované lůžkové rehabilitace (kranioprogram RÚ Kladruby) ve vlastním sociálním prostředí. Po ukončení hospitalizace v kranioprogramu vyžadují někteří pacienti doléčení ve specializovaných rehabilitačních ambulancích (fyzioterapeutických, ergoterapeutických, logopedických, psychologických). Dostupnost těchto ambulancí je v některých regionech obtížná a v některých regionech není.

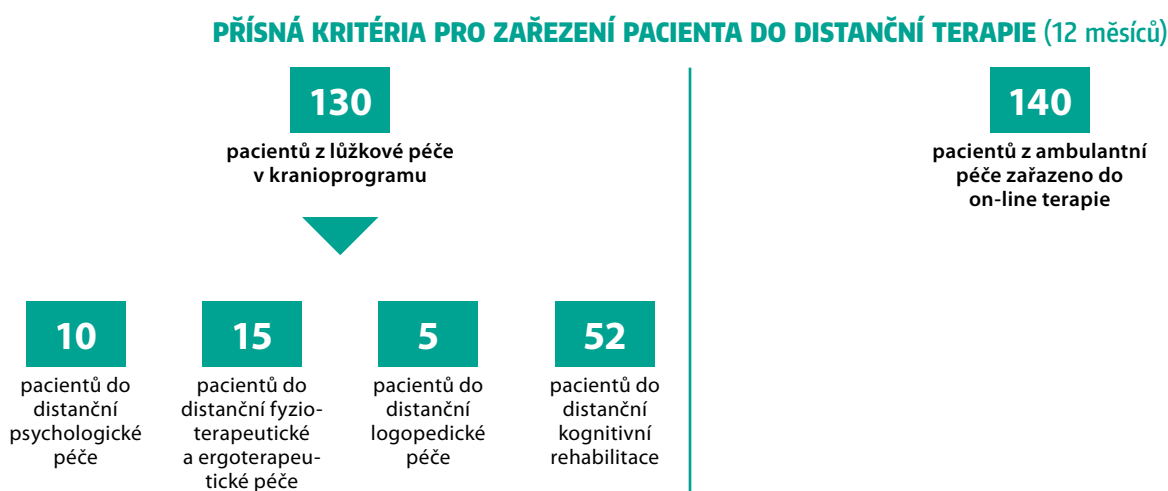
Jako první byla spuštěna služba Virtuální ambulance pro distanční terapii pro distanční doléčení pacientů se získaným poškozením mozku (130 pacientů). Byla aplikována přísná indikační kritéria, hlavně s ohledem na bezpečnost pacienta a proveditelnost terapií (Obr. 4). V průběhu prvních karanténních proticovidových opatření v r. 2020 se na RÚ Kladruby obracelo množství pacientů, kterým byla přerušena ambulantní či ústavní péče, s žádostí o zařazení do distanční terapie. Virtuální ambulance byla rozšířena o službu telerehabilitace (on-line terapie) pro individuální a skupinové terapie a konzultace.

Šifrovaná komunikační aplikace eAmbulance

Pro zajištění komunikace, dle požadavků na kybernetickou bezpečnost, pro přímou komunikaci mezi pacientem a terapeutem a lékařem byla v r. 2021 vyvinuta šifrovaná webová aplikace eAmbulance, podporující individuální a skupinové hovory s digitálním auditem o spojení (Obr. 5).

Webová aplikace eAmbulance umožňuje pohodlné propojení pacienta s terapeutem, bez nutnosti registrace pacienta do služby, tzn. pacient se smluvně nezavazuje žádnému poskytovateli zdravotní služby. Po vytvoření terapie v kalendáři aplikace systém vygeneruje

Obr. 4. Indikační kritéria pro zařazení pacienta do distanční terapie



Obř. 5. Časová osa vývoje kladrubské Virtuální ambulance pro distanční terapii

2019–2020	2020–2021	2021
Virtuální ambulance pro distanční terapii <ul style="list-style-type: none"> ■ Fyzioterapie ■ Ergoterapie ■ Logopedie ■ Psychologie ■ Kognitivní rehabilitace ■ Lékařské konzultace ■ Poradenství 	On-line telerehabilitace Webový informační portál Covid program <ul style="list-style-type: none"> ■ Cévní mozková příhoda ■ Kraniotraumata ■ Parkinsonova nemoc ■ Bolesti zad (VAS) ■ Pooperační stavy ■ Těžké covid dekontace 	eAmbulance (šifrovaná zabezpečená aplikace, digitální audit terapie a kvality spojení) <ul style="list-style-type: none"> ■ Individuální terapie ■ Skupinové terapie ■ On-line režim ■ Off-line režim ■ Digitální zpráva dat ■ Přenos zdravotní dokumentace ■ Kompatibilita s aktuálními NIS

unikátní kód, který je zaslán pacientovi formou SMS. Veškerá komunikace probíhá výhradně zabezpečeným šifrovaným protokolem, systém používá dvoufaktorové ověření identity (two-factor authentication, 2FA). Přenášené video a audio není nikde ukládáno, všechna data jsou šifrována. Po připojení se pacient ocitne v prostředí, které je v co možná nejvyšší míře intuitivní a vychází ze standardního uživatelského rozhraní aplikací pro uskutečňování videohovorů. Orientaci pacienta dále napomáhají jednoduché ikony (piktogramy), a proto pro použití není potřeba delší než základní edukace pacienta. eAmbulance je také vybavena chatem v reálném čase (ten se osvědčuje třeba v situacích, kdy by mohlo dojít k záměně slov, nebo pro rychlé shrnutí terapeutických úkolů a doporučení) či aplikací pro šifrované zasílání lékařských a jiných dokumentů. Aplikace podporuje individuální hovory, skupinové hovory a skupinově individuální hovory (paralelní připojení několika uživatelů). Aplikace se dá použít také pro supervizi či konzultaci několika odborníků.

Při každém spojení probíhá kontrola kvality audiovizuálního signálu u terapeuta a pacienta, včetně kontroly kvality datových toků a ztráty paketů (chyby při přenosu dat). Aplikace automaticky upozorní uživatele na sníženou kvalitu signálu či na problém s nízkou kvalitou mikrofону. Po ukončení terapie je automaticky vygenerován audit

o délce terapie, uživatelích připojených k terapii a protokol o připojení během terapie.

Závěr

Telerehabilitace má několik společných aspektů, které jsou společné všem nelékařským i lékařským telemedicínským aplikacím. Jedná se zejména o:

- 1. Minimální digitální bezpečnostní standard**, který definuje základní parametry zabezpečení aplikace a ochrany dat pacienta, zajištění kyberbezpečnosti, ochrany GDPR a digitálního auditu dle doporučení NUKIB (Národní úřad pro kybernetickou a informační bezpečnost).
- 2. Etický kodex**, který zdůvodňuje použití telerehabilitace jako rovnocenné služby vůči službám poskytovaným osobně (předmět profesních spolků, národní standard telemedicíny) a klinické implementace telerehabilitace a distanční terapie pro specifické klinické stavy (plnocenná náhrada, alternativa či doplněk primární terapie), aby nedocházelo k preferenci telerehabilitace na úkor kvality běžně poskytované péče.
- 3. Ochrana dat pacienta a zajištění soukromí a bezpečnosti terapie**, které jsou prioritním požadavkem při poskytování telerehabilitační péče a distanční terapie. V těchto ohledech se poskytovaná péče pomocí technologií neliší od standardů běžně péče poskytované fyzicky v ordinaci.

Je zapotřebí nezaměňovat pojem distanční terapie, kam můžeme zařadit konvenční úkolování pacienta v domácím prostředí (domácí úkoly zadané terapeutem, pracovní listy, průpravná cvičení, zaslání úkolů pomocí e-mailu), které je součástí běžné kontaktní (fyzické) péče, s pojmem distanční asynchronní terapie (store and forward) pomocí moderních technologií, které spadají do portfolia telerehabilitace. Distanční terapie, telerehabilitace a telemedicína v souladu s aktuální technickou definicí musí vykazovat přidanou hodnotu ke standardně poskytované péči, která může být aditivně či primárně administrována pomocí moderních technologií.

Case model kladrubské distanční terapie ukazuje reálné možnosti aplikace distanční terapie a telerehabilitace do běžné klinické praxe, jako doplněk běžné péče bez zvýšených ekonomických nákladů nebo jako substituce časově a místně nedostupné péče v různých regionech ČR.

LITERATURA

1. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Národní strategie elektronického zdravotnictví České republiky 2016–2026 [online]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky: Praha, 2016 [cit. 21. 03. 2022]. Dostupné z <https://ncez.mzcr.cz/sites/default/files/Attachment/Narodni_strategie_elektronickeho_zdravotnictvi_v1.0_1.pdf>.
2. Pětioký J, Hoidekrová K, Trtílková M. Telerehabilitace: aktuální vývoj v České republice. *Listy klinické logopedie*. 2021;5(2):44-49.
3. Hoidekrová K, Pětioký J, Rogalewicz V et al. Možnosti využití distanční terapie a telerehabilitace v ergoterapii u pacientů po získaném poškození mozku-pilotní studie. *Rehabilitace a fyzikální lékařství*. 2021;28(1):25-31.
4. Sarfo FS et al. Tele-rehabilitation after stroke: an updated systematic review of the literature. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2018; 27(9): 2306-2318.
5. Tcheron H et al. Telerehabilitation for stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Internet Research*. 2018;20(10):e10867.
6. Strnadová A, Hladíková L, Hofštetrová Knotková M et al. Koncepce domácí péče [online]. Ministerstvo zdravotnictví České republiky: Praha 2020 [cit. 21. 03. 2022]. Dostupné z <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2020/10/Koncepce_DP_po_II_VPR_final.pdf>.

7. Genet N et al. Home care across Europe: Current structure and future challenges. *Observatory Studies Series No. 27*. World Health Organization, Regional Office for Europe. Printed in the United Kingdom; 2012. ISBN 978 92890 02882.
8. Český statistický úřad. Výsledky zdravotnických účtů v ČR v letech 2010–2019 [online]. Český statistický úřad: Praha 2021 [cit. 21. 03. 2022]. Available from: <<https://www.czso.cz/documents/10180/142872080/26000521.pdf/e2ac873d-a5a6-46eb-a152-16b809e6ce1f?version=1.1>>.
9. Všeobecná zdravotní pojišťovna. Klientů VZP trpících Alzheimerovou chorobou vloni opět přibýlo, za pět let vzrostl jejich počet o čtvrtinu [online]. Všeobecná zdravotní pojišťovna (VZP): Praha, © 2022, 20. 09. 2021 [cit. 21. 03. 2022]. Available from: <www.vzp.cz/o-nas/aktuality/klientu-vzp-trpicich-alzheimerovou-chorobou-vloni-opet-pribylo-za-pet-let-vzrostl-jejich-pocet-o-ctvrtinu>.
10. de Bienassis K, Nozal AL, Klazinga N. The Economics of Patient Safety Part III: Long-Term Care [online]. Organisation for Economic Co-operation and Development Publishing: Paris 2020 [cit. 21. 03. 2022]. Available from: DOI <<http://dx.doi.org/10.1787/be07475c-en>>.
11. Rehabilitační ústav Kladruby. Výroční zpráva Rehabilitačního ústavu Kladruby 2018 [online]. RÚ Kladruby: Kladruby u Vlašimi 2019 [cit. 21. 03. 2022]. Available from: <<http://www.rehabilitace.cz/o-nas/vyrocnizpravy/>>.

12. Grünerová Lippertová M, Pětioký J, Šilhavá S et al. Vzdálená péče o pacienty s infekcí covid-19 s dekonvencí po propuštění z jednotky intenzivní péče formou telerehabilitace v domácím prostředí. Zdravotnické listy. 2021;9(3):56-60.
13. Zatloukalová M. Současné možnosti telerehabilitace u pacientů s afázií. Listy klinické logopedie. 2019;3(2):8-12.
14. Department of Health Office of Health Professions and Facilities The Board of Hearing and Speech Telepractice Guidelines [online]. Washington State Department of

Health: Washington 2018 [cit. 21. 03. 2022]. Dostupné z <<https://doh.wa.gov/sites/default/files/legacy/Documents/2300/2018//TelepracticeGuidelines.pdf>>.

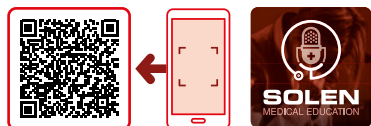
15. American Speech-Language-Hearing Association. Telepractice services and coronavirus [online]. American Speech-Language-Hearing Association, © 1997-2022, [cit. 21. 03. 22]. Dostupné z WWW: <<https://www.asha.org/practice/telepractice-services-and-coronavirus/>>.



ZAČALI JSME VYSÍLAT PODCASTY

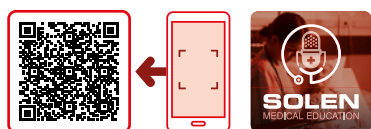
www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu teď můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, nově jsme založili také podcastový kanál.



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy

Záznam přednášky **doc. Kateřiny Rusinové** je sice z kongresu pro neurologii, ale přehledně shrnuje obecné principy využitelné i lékaři jiných odborností. Dozvíte se o různých indikacích paliativní péče a získáte praktický návod, jak pacientovi sdělit nepříznivou zprávu. Paliativní péče se netýká jenom závěru života, je indikována současně s léčbou kurativní, a zlepšuje tak kvalitu života pacientů se závažným onemocněním.



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?

prof. MUDr. Ján Praško, CSc., a **prim. MUDr. Aleš Grambal, Ph.D.**, v názorné ukázce předvádějí navázání kontaktu psychiatra s pacientem obávajícím se o své somatické zdraví. Prozkoumávají tělesné příznaky stresové reakce (bušení srdce, obtížné dýchání, sevření hrudníku, motání hlavy) a postup psychiatra směřující k tomu, aby si pacient uvědomil souvislost mezi psychickým stavem a těmito příznaky.

Jde o záznam scény z konference Psychiatrie pro praxi, ale vzhledem k tomu, že zachycuje poměrně častou situaci, se kterou se lze setkat, zpřístupňujeme ji jako užitečnou informaci také v této podobě.



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Léčba hypertenze a dyslipidemie po cévní mozkové příhodě

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni

Cévní mozková příhoda (CMP) je druhou nejčastější příčinou úmrtí v celosvětovém měřítku. Současně je i třetí nejčastější příčinou invalidity. Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem CMP. Důsledná kontrola hodnot krevního tlaku vede ke snížení incidence CMP i jejich recidiv. V akutní fázi CMP není doporučováno razantní snižování hodnot krevního tlaku. V chronické léčbě snižujeme krevní tlak pod hodnoty 140/90 mm Hg. Vhodnou lékovou skupinou jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) nebo sartany v kombinaci s blokátory kalciových kanálů nebo indapamidem. Dyslipidemie je významným rizikovým faktorem CMP ischemické etiologie a nemá vztah k patogenezi iktů z ostatních příčin. Pacienti po prodělané CMP ischemické etiologie jsou řazeni do kategorie velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Je prokázána prospěšnost intenzivní léčby hypolipidemiky (statiny, ezetimibem a PCSK9i) k cílové hladině LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l a současně k poklesu LDL-cholesterolu o nejméně 50 % vedoucí ke snížení počtu recidiv CMP.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, dyslipidemie, cévní mozková příhoda, antihypertenziva, hypolipidemika, statin, ezetimib, PCSK9i, sekundární prevence.

Hypertension and dyslipidemia treatment in stroke

Stroke is the second most common cause of mortality worldwide and the third most common cause of disability. Arterial hypertension is the most prevalent risk factor for stroke. A precise management of arterial hypertension prevents the first episode of stroke and the recurrence. Blood pressure must be decreased carefully and not very vigorously in the acute phase of the stroke. Recommended blood pressure goals in chronic treatment are at least 140 / 90 mm Hg and lower if tolerated. ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in combination with calcium channel blockers or indapamide are favorable antihypertensive drugs. Dyslipidemia is also a strong risk factor for ischaemic stroke and has no relationship to the other etiologies of stroke. The cardiovascular risk in patients after a stroke is very high. An intensive hypolipidemic treatment by statins, ezetimibe and PCSK9i to LDL-cholesterol goals < 1,4 mmol/l and a 50% decrease was proved to decrease the incidence of recurrent stroke.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, stroke, antihypertensive drugs, hypolipidemic drugs, statin, ezetimibe, PCSK9i, secondary prevention.

Úvod

Cévní mozkové příhody (CMP) představují závažný medicínský i sociální problém. Pojmeme cévní mozková příhoda (CMP, iktus) je označována situace, kdy dojde k přerušení zásobování části mozku krví. Proto není následně postižená část mozku schopna plnit svou funkci a dochází k rychlému odumírání mozkových buněk. Příčinou je většinou okluze cévy krevním trombem, v menší míře ruptura cévy a následné krvácení do mozku. Převládají CMP ischemické (asi v 85–90 %). Dalšími

příčinami CMP jsou intracerebrální hemorrhagie (8–12 %), subarachnoidální krvácení (1–2 %) a někdy je uváděna trombóza žilních splavů (do 0,5 %).

Následkem CMP je obvykle invalidita s poruchou hybnosti, snížená schopnost řeči, částečné oslepnutí, v nejhorším případě i smrt. V Evropě se CMP podílejí na úmrtí asi 10 % mužů a 15 % žen (1–3), další recentnější česká data uvádějí 6 % (4). Právě CMP jsou celosvětově i v České republice jednou z nejčastějších příčin úmrtí a trvalé invalidizace. Úmrtnost

na CMP se v posledních 30–40 letech ve vyspělých zemích významně snížila, je otázka vývoje dalšího trendu při stárnutí populace. Ačkoliv příčiny tohoto poklesu nejsou zcela zřejmé, je velmi pravděpodobné, že se na nich podílí zlepšení kontroly rizikových faktorů v populaci – zlepšení lipidového profilu, pokles kuřáctví, pokles průměrného krevního tlaku v populaci a zlepšení léčby hypertenze. Nelze opomenout zlepšení péče o pacienty v akutní fázi CMP (podání trombolytické léčby, endovaskulární léčba, hospitalizace na iktových jednotkách). Recidivy CMP představují čtvrtinu všech CMP. Riziko recidivy se v prvním roce udává kolem 7–8 %, v dalších pěti letech až 16–19 % (4, 5). Recidivy CMP jsou spojeny s vyšší úmrtností, závažnější invaliditou a vyššími náklady na péči o nemocné. Recidivu CMP lze zhruba v polovině případů považovat za selhání sekundární prevence, což je způsobeno i nedostatečnou léčbou arteriální hypertenze (6).

Arteriální hypertenze jako rizikový faktor CMP

Arteriální hypertenze je nejvýznamnějším rizikovým faktorem CMP. Léčbě arteriální hypertenze musí být věnována velká pozornost v primární i sekundární prevenci CMP. Dle práce českých autorů se vyskytovala hypertenze jako nejčastější rizikový faktor u pacientů po proběhlé ischemické CMP u více než 90 % nemocných (7). Optimální hodnota krevního tlaku pro pacienty po ischemické CMP nebyla ověřena ve velkých klinických studiích (8), dlouhodobě je za ni považováno < 140/90 mm Hg. Těto hodnoty dosáhla ve studii českých autorů méně než polovina vyšetřených pacientů (7). V zahraničních studiích dosahuje hodnoty krevního tlaku < 140/90 mm Hg po prodělané CMP po 6–12 měsících sledování mezi 40–70 % pacientů (8, 9).

Léčba hypertenze v akutní fázi CMP

Nejnovější doporučení pro léčbu hypertenze v akutní fázi CMP jsou shrnuta v dokumentu European Stroke Organisation (ESO) publikovaném na podzim roku 2019 (10). Cílové hodnoty krevního tlaku v akutní fázi CMP jsou uvedeny ve vztahu k etiologii CMP a dle předpokladu další léčby pacienta (Tab. 1).

V případě ischemické CMP a konzervativním postupu (není indikována rekanalizační léčba) snižujeme krevní tlak pouze, pokud je jeho hodnota > 220/120 mm Hg. Léčba má být vedena s ohledem na

Tab. 1. Cílové hodnoty krevního tlaku (TK) v akutní fázi cévní mozkové příhody (CMP)

Typ CMP a plán léčby	Cílový TK
Ischemická, konzervativně	≤ 220/120 mm Hg
Ischemická, intravenózní trombolýza	Preprocedurálně ≤ 185/110 mm Hg, postprocedurálně ≤ 180/105 mm Hg po dobu 24 hodin
Ischemická, endovaskulární léčba	≤ 185/110 mm Hg
Hemorragická	Systolický TK < 140 mm Hg, ne < 110 mm Hg

Tab. 2. Prahové hodnoty krevního tlaku k zahájení léčby hypertenze u pacientů v sekundární prevenci cévní mozkové příhody (11)

Věk (roky)	Systolický krevní tlak (mm Hg)	Diastolický krevní tlak (mm Hg)
18–79	≥ 140	≥ 90
≥ 80	≥ 160	≥ 90

komorbidity pacienta a jeho předchozí anamnézu arteriální hypertenze. V akutní fázi ischemické CMP je doporučeno užití parenterálních antihypertenziv (urapidil, nitráty, labetalol, enalapril, clonidin). Perorální antihypertenziva do chronické medikace zavádíme, pokud trvají zvýšené hodnoty krevního tlaku i v dalších dnech po odeznění akutní fáze CMP.

Pokud je u ischemické CMP indikována rekanalizační léčba podáním intravenózní trombolýzy, před jejím podáním musí být hodnoty krevního tlaku sníženy na ≤ 185/110 mmHg a po ukončení podání musí být udržovány v hodnotách ≤ 180/105 mmHg po dobu 24 hodin. V případě endovaskulární léčby je nutné snížit pre-, intra- i postprocedurálně hodnotu krevního tlaku ≤ 185/110 mmHg. Pokud má pacient velký neurologický deficit nebo okluzi některé z velkých tepen, má být endovaskulární léčba zahájena bez ohledu na hodnotu krevního tlaku.

U ischemických CMP je nutné se vyvarovat rychlého poklesu krevního tlaku, protože při hypoperfuzi mozku by mohlo dojít k selhání kolaterálního zásobení. V prvních 48 hodinách není žádoucí plná korekce hodnot krevního tlaku. Ideální je udržovat hodnoty v rozmezí 140–160/90–100 mm Hg.

U hemorragické CMP snižujeme systolický krevní tlak < 140 mm Hg, ale ne níže než < 110 mm Hg. Při snížení systolického tlaku < 90 mmHg může dojít k akutnímu poškození ledvin, a proto je tak výrazné snížení krevního tlaku nežádoucí. Krevní tlak u hemorragické CMP by měl být snížen do doporučených hodnot co nejrychleji, optimálně do 2,5 hodiny od počátku příznaků. Po snížení systolického krevního tlaku < 140 mm Hg je třeba tuto hodnotu dále udržovat, aby nedošlo k další expanzi hematomu, která by hrozila při vyšších hodnotách krevního tlaku. Doporučena jsou parenterální antihypertenziva s krátkým počinem působení.

Léčba hypertenze v sekundární prevenci CMP

V současné době není dostatek důkazů pro zahájení antihypertenzní léčby u pacientů s anamnézou CMP a vysokým normálním tlakem. Aktuální nejnovější odborná doporučení pro léčbu arteriální hypertenze vydaná ve spolupráci Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro hypertenzi uvádějí, že léčba arteriální hypertenze u pacientů, včetně těch po CMP, má být vedena v závislosti na věku pacienta (11) (Tab. 3). U pacientů ve věku 18–79 let po CMP má být farmakoterapie hypertenze zahajována od hodnoty krevního tlaku ≥ 140 a/nebo 90 mm Hg. U pacientů starších 80 let s anamnézou CMP je doporučeno zahájit léčbu arteriální hypertenze od hodnot ≥ 160 a/nebo 90 mm Hg. Samozřejmostí je doporučení zdravých životních návyků – racionální dieta se snížením množství soli, snížení konzumace alkoholu, udržení optimální tělesné hmotnosti, pravidelná pohybová aktivita a nekouření.

Tab. 3. Cílové hodnoty krevního tlaku v sekundární prevenci cévní mozkové příhody (11)

Věk (roky)	Systolický krevní tlak (mm Hg)	Diastolický krevní tlak (mm Hg)
18–65	130 Nižší, pokud tolerováno, ne < 120	70–79
≥ 80	130–139, pokud tolerováno	70–79

Cílové hodnoty krevního tlaku v sekundární prevenci CMP

V cílových hodnotách krevního tlaku nová odborná doporučení odkazují na výsledky metaanalýz nedávno provedených studií, do nichž byli zařazeni pacienti s již přítomným kardiovaskulárním onemocněním vč. prodělané CMP, ale i pacienti ve vysokém kardiovaskulárním riziku dosud bez anamnézy kardiovaskulárních komplikací. Bylo prokázáno, že každé snížení krevního tlaku o 10 mm Hg, pokud začneme na hodnotě 160 mm Hg, přinese další snížení kardiovaskulární morbidity a incidence velkých kardiovaskulárních příhod, a to až k hodnotám systolického krevního tlaku < 130 mm Hg. Prospěch z dalšího snižování < 120 mm Hg byl též patrný, nicméně plynul zejm. z výsledků studie SPRINT, v níž nebyli zařazeni pacienti po CMP, jimž se věnujeme v tomto článku (12). Cílovou hodnotu krevního tlaku stanovují tato odborná doporučení < 140/90 mm Hg u všech pacientů. U pacientů po CMP mladších 65 let má být systolický krevní tlak dále snižován k hodnotám 130 mm Hg a pokud toto pacienti tolerují, i k nižším. Krevní tlak nemá klesnout < 120 mm Hg pro absenci důkazů z klinických studií pro prospěšnost tohoto postupu. U pacientů po CMP ve věku 65 let a starších má být cílová hodnota krevního tlaku v rozmezí 130–139 mm Hg. Diastolický krevní tlak by měl být snížen < 80 mm Hg u všech hypertoniků, ale neměl by poklesnout < 70 mm Hg (11).

Volba antihypertenziv v sekundární prevenci CMP

Nová odborná doporučení uvádějí pět základních skupin antihypertenziv – inhibitory ACE, blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II – sartany, blokátory kalciových kanálů, diuretika a betablokátory (11). Všechny základní skupiny antihypertenziv jsou si rovny co do potenciálu snižování hodnoty krevního tlaku a snížení incidence velkých kardiovaskulárních příhod v porovnání s placebem. V primární prevenci CMP byl přínos betablokátorů menší než u ostatních antihypertenziv (13, 14). Důkazy o prospěšnosti léčby inhibitorem ACE perindopilem s ev. přidáním diuretika indapamidu v sekundární prevenci CMP přinesla studie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) (15). Nejnovější odborná doporučení uvádějí u většiny nekomplikovaných hypertoniků zahájení farmakoterapie ideálně fixní kombinací inhibitoru renin-angiotenzin-aldosteronového systému v kombinaci s blokátorem kalciového kanálu nebo diuretikem, kdy do ev. trojkombinace při nedostatečném účinku přidáváme chybějící účinnou látku. Tento postup lze extrapolovat i na ambulantní léčbu po CMP, nicméně pokud je zahájena za hospitalizace v akutní fázi iktu, platí výše uvedený postup pomalejšího snižování hodnot krevního tlaku.

Dyslipidemie jako rizikový faktor CMP

Dyslipidemie je významným rizikovým faktorem ischemické CMP, ale nikoliv ostatních příčin iktů. Zvýšená hladina celkového a LDL-cholesterolu v plazmě je nezávislým rizikovým faktorem vzniku aterosklerózy vč. ischemické choroby srdeční. Zatímco v epidemiologických studiích nebyl prokázán jednoznačný vztah mezi zvýšenou hladinou celkového a LDL-cholesterolu a výskytem CMP, v intervenčních studiích bylo jasně dokumentováno, že výskyt ischemických CMP je hypolipide-

mickou léčbou vedoucí ke snížení LDL-cholesterolu snížen. Tento jev je tradičně nazýván cholesterolovým paradoxem (16, 17). Opakovaně byla vnesena otázka, zda hypolipidemická léčba nezvyšuje výskyt hemoragických iktů, ale kauzální vztah stran nárůstu rizika nebyl prokázán. Tyto diskrepance pramení zřejmě z několika příčin. V epidemiologických studiích byl v minulosti stanovován pouze celkový cholesterol. Často nebyla rozlišena etiologie iktu nebo byla dokonce neznámá. Též nebyl brán v potaz fakt, že v iniciálních fázích iktu hladina cholesterolu klesá podobně jako u infarktu myokardu.

Léčba dyslipidemie v sekundární prevenci CMP

Již v 90. letech 20. století bylo v prvních statinových studiích (zpočátku sekundárně preventivní studie u osob s ischemickou chorobou srdeční) pozorováno snížení výskytu CMP (18). Následující intervenční studie se statiny měly stejný výstup, který vedl k publikování metaanalýzy se závěrem, že riziko CMP klesá při terapii statinem o 21 %. Bylo zároveň konstatováno, že nezáleží na vstupní hladině LDL-cholesterolu, ale na míře jeho snížení, a benefit z léčby není závislý na hladině LDL-cholesterolu před léčbou (19). Současně bylo potvrzeno, že příznivý účinek statinů nezávisí na pohlaví, věku nebo přítomnosti diabetu. Klíčovou sekundárně preventivní studií u osob po prodělaném ischemickém iktu byla studie SPARCL, kde byla porovnáována intenzivní hypolipidemická léčba 80 mg atorvastatinu s placebem. Primárním cílem byla rekurence ischemického iktu. Pacienti léčení statinem dosáhli průměrné hladiny LDL-cholesterolu 1,9 mmol/l. Současně u nich kleslo relativní riziko opakování CMP statisticky významně o 16 % ($p = 0,03$), ačkoliv v průběhu studie byla u 25 % nemocných v placebové větvi zahájena farmakoterapie statinem (20). Z tohoto důvodu byla provedena následná analýza zaměřená na rozdíly mezi pacienty s výrazným (> 50%) a méně znatelným snížením hladin LDL-cholesterolu na konci studie v porovnání se vstupní hladinou LDL-cholesterolu. Bylo zjištěno, že výrazný pokles hladiny LDL-cholesterolu byl asociován s 31% poklesem výskytu CMP bez zvýšení rizika hemoragických příhod (21). Ve studii SPARCL bylo definitivně potvrzeno, že intenzivní hypolipidemická léčba vysokou dávkou statinu v sekundární prevenci CMP přináší jasný profit. Relativně recentní navazující práce s téměř 3000 probandy publikovaná v r. 2020 přinesla důkazy, že v 3,5letém sledování osob po CMP léčených k hladinám LDL-cholesterolu 1,8 mmol/l nebo 2,4 mmol/l přinesla intenzivnější kontrola hypercholesterolemie statisticky významný prospěch. Při vyhodnocení primárního sledovaného cíle složeného z různých aterotrombotických příhod včetně úmrtí z vaskulárních příčin měly osoby zařazené do větve studie s intenzivnější hypolipidemickou terapií pokles relativního rizika o 22 % ($p = 0,036$), opět bez nárůstu krvácivých komplikací. V této studii byl podáván v méně intenzivně léčené větvi statin v monoterapii a v intenzivně léčeném rameni v 33 % i v kombinaci s ezetimibem (22). Byly přineseny důkazy, že statiny jsou účinné v prevenci ischemických CMP u osob s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, po proběhlé tranzitorní ischemické atace (TIA) nebo CMP, ale i u osob se zvýšeným celkovým kardiovaskulárním rizikem bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění.

S příchodem nových nestatinových hypolipidemik bylo pokračováno v dalších intervenčních studiích. Ezetimib (10 mg) v kombinaci se

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 nevyšvětlené 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 kreatinkinázy (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 nevyšvětlitelné 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. **Uchování:** 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

simvastatinem (40 mg) byl porovnán s monoterapií 40 mg simvastatinu ve studii IMPROVE-IT (23). Studie zkoumala po dobu svého 7letého trvání přes 18 000 osob po prodělaném akutním koronárním syndromu a přinesla jasný důkaz pro prospěšnost snižování hladiny LDL-cholesterolu nejen na riziko sledovaných cévních příhod včetně CMP. Primární složený cíl studie IMPROVE-IT zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nevedoucí k úmrtí, nefatální CMP a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci. K manifestaci primárního cíle došlo u 32,7 % probandů léčených kombinací léčbou ve srovnání s 34,7 % probandů léčených monoterapií simvastatinem (poměr rizik [HR] 0,936; $p = 0,016$). Je nutno poznamenat, že v konzervativněji léčené větvi došlo k poklesu střední hladiny LDL-cholesterolu k hodnotě 1,8 mmol/l a v intenzivně léčené větvi k 1,4 mmol/l. I takto intenzivní další pokles hladiny LDL-cholesterolu přinesl pacientům prospěch, což je v souladu s předchozími intervenčními studiemi, které dokumentovaly pokles rizika aterosklerotických příhod přibližně o 20 % na každý 1 mmol/l poklesu hladiny LDL-cholesterolu. Největší prospěch z intenzivní intervence byl sledován u pacientů s nejvyšším vaskulárním rizikem vč. diabetiků, u nichž bylo sníženo riziko ischemické CMP o 39 %. U nejrizikovějších pacientů s recidivujícími vaskulárními příhodami byl sledován prospěch s léčby i hladinám LDL-cholesterolu kolem 1 mmol/l. Dle výsledků studie IMPROVE-IT se ezetimib etabloval mezi doporučené léky, mj. i v prevenci CMP, indikovaným u osob se zvýšeným rizikem CMP, které nedosahují cílové hodnoty celkového a LDL-cholesterolu při maximální tolerované dávce statinu. Na základě výsledků studie IMPROVE-IT došlo k dalšímu snížení cílové hladiny LDL-cholesterolu v sekundární prevenci pod 1,4 mmol/l a byla stanovena kategorie pacientů s „extrémním“ kardiovaskulárním rizikem, kteří profitují z hladin LDL cholesterolu k hodnotám 1 mmol/l.

Ještě novějšími hypolipidemiky jsou monoklonální protilátky – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i) – evolokumab a alirokumab, podávané podkožní injekcí 1x za 2 nebo 4 týdny. Účinek na snížení hladiny LDL-cholesterolu je významných 50–70 % ještě nad rámec dosažitelný farmakoterapií statiny ± ezetimibem. Pro tyto léky jsou již k dispozici výsledky morbi-mortalitních studií hodnotících vliv na riziko první i další CMP. Studie ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) i FOURIER (evolokumab) s uvedeným významným snížením hladiny LDL-cholesterolu za použití těchto terapií přinesly jednoznačné důkazy o účinném snížení rizika ischemické CMP o 27, resp. 21 %. Riziko hemorragických příhod nebylo zvýšeno a prospěch z léčby nebyl závislý na vstupní hladině LDL-cholesterolu (24, 25). Ve studii FOURIER u osob s anamnézou CMP před zařazením do studie dosáhl pokles recidiv CMP 15 %.

Mechanismus účinku inclisiranu spočívá v blokádě translace proteinu PCSK9, tzn. zabránění jeho vzniku. Tímto mechanismem působí jako vlastní PCSK9i, podáván je 1x za 6 měsíců. Program klinického hodnocení inclisiranu je nazván ORION. Při léčbě osob s aterosklerotickým vasku-

Tab. 4. Cílové hladiny lipidogramu po CMP a prostředky k jejich dosažení (podle 28, 29)

Cílová hladina LDL-cholesterolu	Léčebné možnosti
< 1,4 mmol/l a snížení o ≥ 50 % u všech pacientů	Režimová opatření (dieta, pohyb, nekouření)
< 1,0 mmol/l u recurence příhody při maximální farmakoterapii do 2 let	Statiny v maximálně tolerované dávce (preferenze rosuvastatin, atorvastatin)
	Ezetimib (přidaný ke statinu)
	PCSK9i (přidaný ke statinu ± ezetimibu)
	? inclisiran (přidaný ke statinu ± ezetimibu) po získání úhrady

lárním onemocněním a terapií maximální tolerovanou dávkou statinu došlo k 50% snížení hladiny LDL-cholesterolu. I když se jednalo o menší vzorek pacientů, trend v poklesu vaskulárních příhod byl povzbudivý. Primárního kardiovaskulárního cílového ukazatele (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo srdeční zástava) byl nižší ve skupině inclisiranu než ve skupině placebo – 63 (7,8 %) vs. 83 (10,3 %) osob. Největší rozdíl byl zaznamenán v případě fatálního infarktu myokardu či fatální cévní mozkové příhody – jejich výskyt byl ve skupině s inclisiranem v porovnání se skupinou s placebem poloviční, konkrétně u 12 (1,5 %) vs. u 30 (3,7 %) osob. Tyto výsledky byly hodnoceny velmi příznivě, protože trend ke snižování počtu příhod je pozitivní, ale čekáme na další výsledky větších studií, které mají potenciál dosáhnout statistické významnosti. Ve studiích byli zařazeni i pacienti po CMP, ale jejich počet je zatím malý.

Cílové hodnoty lipidogramu v sekundární prevenci CMP a prostředky k jejich dosažení

Na základě provedných klinických studií byla stanovena cílová hladina LDL-cholesterolu pro pacienty po CMP, která je identická jako pro osoby s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem – 1,4 mmol/l a nižší, při současném snížení hladiny LDL-cholesterolu o minimálně 50 % v porovnání se vstupní hodnotou (28, 29). Terapie hyperlipoproteinemie v prevenci CMP jako samostatné jednotky dostává v doporučených postupech překvapivě svůj odstavec až v r. 2019. Prostředky jsou identické jako u ostatních aterosklerotických vaskulárních onemocnění a jsou shrnuty v tabulce 4. Základem je nefarmakologická léčba, vždy je nutná farmakoterapie statinem v maximální tolerované dávce s ev. přidáním ezetimibu, PCSK9i dle dosažení cílových hodnot. Všechny tyto farmakoterapie mají nejvyšší třídu doporučení (28, 29).

Závěr

Pečlivá kontrola arteriální hypertenze a hypolipidemická farmakoterapie k cílovým hladinám LDL-cholesterolu jsou přínosné v primární i sekundární prevenci CMP. Správně vedenou prevencí aterosklerotických vaskulárních onemocnění dle aktuálně platných odborných doporučení můžeme přispět ke snížení počtu příhod, zlepšení kvality a prodloužení života našich pacientů.

LITERATURA

1. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018: 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165

2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of

- Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *European Journal of Preventive Cardiology* 2019;26(8). <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-2959.
 4. Samsa GP, Bian J, Lipscomb J, Matchar DB. Epidemiology of recurrent cerebral infarction: a medicare claims-based comparison of first and recurrent strokes on 2-year survival and cost. *Stroke*. 1999;30:338-349.
 5. Feng W, Hendry HM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology* 2010;74(7) DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c776>
 6. Zanchetti A, Liu L, Mancia G et al. Blood pressure and low-density lipoprotein-cholesterol lowering for prevention of strokes and cognitive decline: a review of available trial evidence. *J Hypertens*. 2014;32:1741-1750.
 7. Cífková R, Bruthans J, Adámková V et al. Prevalence základních kardiovaskulárních rizikových faktorů v české populaci v letech 2006–2009. *Studie Czech post-MONICA*. *Cor Vasa*. 2011;53:220-222.
 8. Hong SK. Blood Pressure Management for Stroke Prevention and in Acute Stroke. *J Stroke*. 2017;19(2): 152-165. doi: 10.5853/jos.2017.00164
 9. Kohok DD, Sico JJ, Bae F et al. Post-stroke hypertension control and receipt of health care services among veterans. *JCH*. 2018;20(2):382-387. <https://doi.org/10.1111/jch.13194>
 10. Ahmed N, Audebert H, Turc G et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *European Stroke Journal*. 2019;4(4):307-317 <https://doi.org/10.1177/2396987319863606>
 11. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33): 3021-3104 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 12. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al., SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-2682.
 13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387: 957-967.
 14. Emdin CA, Rahimi K, Neal B et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015;313:603-615.
 15. PROGRESS Collaborative Group Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-1041.
 16. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308: 367-372.
 17. Amarencu P. Lipid lowering and recurrent stroke: another stroke paradox. *Eur Heart J*. 2005;26:1818-1819.
 18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
 19. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: retrospective meta-analysis of data from 90056 participants of 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
 20. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. SPARCL Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-555.
 21. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M et al. SPARCL Investigators. Effects of intense LDL-c reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*. 2007;38:3198-3204.
 22. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J et al. Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2; 382(1): 9.
 23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-2397.
 24. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-1509.
 25. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140:2054-2062.
 26. Koenig W, Ray KK, Kallend DG et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with established cerebrovascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11, phase 3 randomised clinical trials. Data presented at the ESC Congress – The Digital Experience. August 2021;27-30.
 27. Ray K, Wright R, Kallend D et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.
 28. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 42(34):32273337, Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
 29. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.

KNIŽNÍ NOVINKA



O smrti a životě

Yalomovi, Irvin D. a Marilyn

Překlad: Bartošková, Linda

Světově známý psychiatr a autor Irvin Yalom věnoval svou kariéru práci s lidmi, kteří se potýkají s úzkostí a zármutkem. Sám ovšem úzkosti a zármutku začal čelit až ve chvíli, kdy jeho milovaná žena Marilyn onemocněla rakovinou. V této knize se setkávají cesty obou z nich. Marilyn odešla v pokoji, Irvin se učí žít bez ní.

V prvních měsících po diagnóze společně psali o tom, jaké to je, čelit vlastní smrtelnosti a zvládat to, že ztratí někoho, koho milujeme. Společně psali o intimitě, lásce a zármutku.

Když Marilyn odešla, Irvin i jejich děti společně oslavili její život a v závěrečné části knihy Irvin velmi upřímně píše o věcech, které přišly s čerstvým vdovstvím. O touze po intimitě, která se s Marilyným odchodem vytratila, o tom, jaké to je být po tak dlouhých společných letech sám, o vděčnosti za to, co spolu se svou milovanou ženou prožil. O tom, že smysl života není v našich úspěších, v naplnění někdy nereálných představ, ale v hlubokých vztazích, které společně pěstujeme.

váz., 216 str., 399 Kč

Betablokátory po infarktu myokardu a u chronické ICHS

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Léčba betablokátory je již několik desetiletí základní součástí sekundární prevence po prodělaném infarktu myokardu či chronické ICHS. Studie, které prokázaly příznivý prognostický efekt betablokátorů, byly provedeny v době před rutiinním používáním reperfuční léčby. U pacientů, kteří byli léčeni fibrinolytickou léčbou, je jejich přínos méně výrazný. Ještě méně jasná je situace u pacientů, kteří jsou léčeni primární percutánní koronární intervencí, neboť dosavadní prospektivní studie i observační data z registrů nedávají zatím na indikace a klinický přínos betablokátorů jednoznačný pohled, zvláště ve skupině s normální ejekční frakcí, bez známek srdečního selhání. Zde uvádíme poslední rozdílné studie z národních registrů jihokorejského a dánského u nemocných s ICHS bez srdečního selhání a vlivu betablokátorů na dlouhodobou prognózu.

Klíčová slova: betablokátory, ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, sekundární prevence.

Beta-blockers after myocardial infarction and chronic coronary heart disease

Treatment with beta-blockers has been an essential part of secondary prevention after myocardial infarction or chronic CHD for several decades. Studies that have shown a beneficial prognostically beneficial effect of beta-blockers were conducted in the period prior to the routine use of reperfusion therapy. In patients who have been treated with fibrinolytic therapy, their contribution is less pronounced. The situation is even less clear in patients who are treated with primary percutaneous coronary intervention, as prospective studies and observational data from registries do not yet give a clear view of the indications and clinical contribution of beta-blockers, especially in the group with normal ejection fraction, without signs of heart failure. Here are the latest different studies from the South Korean and Danish national registries in patients with CHD without heart failure and the effect of beta-blockers on the long-term prognosis.

Key words: betablockers, coronary heart disease, myocardial infarction, secondary prevention.

Prospěch z dlouhodobé léčby betablokátory (BB) u nemocných po prodělaném akutním infarktu myokardu (AIM) je dobře dokumentován klinickými studiemi provedenými v 70. letech minulého století, tedy ještě před érou moderní katetrizační reperfuční léčbu a také před érou moderní farmakoterapie (duální antiagregační léčba, statiny, inhibice RAAS). Publikovaná meta-analýza zahrnuje 60 studií s celkem 102 003 nemocnými po IM. Zařazené studie byly rozděleny na ty, které byly provedeny v době před reperfuční léčbou IM, a ty, které byly provedeny v době, kdy již reperfuční léčba akutního IM byla běžná. Primárním sledovaným ukazatelem byla celková mortalita, ale sledován byl i výskyt velkých kardiovaskulárních příhod. Celkem přesvědčivě se ukázalo, že zatímco v době před reperfuční léčbou IM betablokátory přinášely

prospěch v podobě poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a výskytu reinfarktů, v současné době betablokátory již nemají na mortalitu statisticky významný vliv. Snižují sice výskyt reinfarktů a anginy pectoris, ale za cenu nárůstu srdečního selhání a kardiogenního šoku (1).

Jak dlouho po IM podávat BB v éře léčby primární koronární intervencí? V posledních evropských doporučeních pro léčbu STEMI bylo doporučení k dlouhodobému podávání betablokátorů oslabeno na třídu IIa a zkráceno na dobu 1 roku po IM (2). Také v naší literatuře jsou prezentovány názory, které diskutují délku podávání BB po IM bez známek srdečního selhání (3–5). Poslední doporučení pro NSTEMI uvádějí, že podávání BB u nemocných s ejekční frakcí nad 40 % není zcela jasné a musí se počkat na další studie (6).

V roce 2020 vyšla poměrně rozsáhlá jihokorejská studie z dat národní zdravotní pojišťovny (7). Do sledování v letech 2010 až 2015 bylo zahrnuto 28 970 pacientů, kteří podstoupili koronární revaskularizaci pro AIM a při propuštění dostali, kromě běžné léčbě po IM, i betablokátory. Nemocní byli rozděleni na skupinu, která dostávala BB méně než 1 rok, a druhou, kdy BB byly podávány více než jeden rok. Primárním cílem sledování byla celková mortalita a sekundárními cíly byly recidiva IM, hospitalizace pro srdeční selhání a složený cíl (mortalita + recidiva IM + nové srdeční selhání). Výsledky byly porovnány mezi terapií BB podávanou delší dobu – více než rok (N = 22 707) a dobou kratší než 1 rok (N = 6263). Nemocní, kteří dostávali BB více než rok, měli významně nižší riziko úmrtí ze všech příčin a výskytu složeného cíle, ale bez ovlivnění rizika opakovaného IM nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Nižší riziko celkového úmrtí při léčbě BB bylo pozorováno po dvou letech, ale ne déle než 3 roky po IM. Existuje několik vysvětlení pro tyto výsledky. Za prvé značný počet pacientů s AIM byl při propuštění z nemocnice bez kardiovaskulárních komplikací, proto pokračování podávání BB v rámci sekundární prevence se jeví prospěšné i u pacientů bez srdečního selhání. Za druhé krevní tlak je lépe kontrolovaný při léčbě BB. Kontrola krevního tlaku je nezbytnou součástí léčby snižující riziko komplikací u ICHS, zvláště u vysokého KV rizika. Za třetí podávání BB může zpomalit rozvoj koronární aterosklerózy, jak bylo prokázáno při analýze intravaskulárního ultrazvuku, kde BB vedly k regresi objemu aterosklerózy u postižení koronárních tepen (8).

Druhá studie dánských autorů zahrnuje pacienty v letech 2003 až 2018 z celonárodních registrů, kteří podstoupili koronární angiografii (KG) nebo perkutánní koronární intervenci (PCI) pro AIM a byli léčeni kyselinou acetylsalicylovou a statiny ve 100 % a RAS inhibitory v 70 %

po propuštění (9). Vyloučení byli pacienti s předchozí anamnézou IM, předchozím použitím BB nebo kontraindikací léčby BB. Primárním cílem bylo KV úmrtí, recidiva IM a složený cíl KV událostí. Po dobu od 3 měsíců do 3 roků bylo celkově zahrnuto 30 177 stabilních, optimálně léčených pacientů s IM (58 % akutní PCI, 26 % subakutní PCI, 16 % KG bez intervence). Na začátku bylo 24 770 (82 %) pacientů léčeno BB a 5 407 (18 %) BB nedostalo. Léčba BB byla spojena s podobným rizikem KV úmrtí, recidivujícím IM a složeným cílem KV příhod ve srovnání s pacienty, kteří BB nedostávali. Autoři uzavírají, že v této celostátní kohortní studii stabilních, optimálně léčených pacientů s IM bez srdečního selhání nezjistili žádný dlouhodobý účinek léčby BB na KV prognózu od 3 měsíců do 3 let. Hlavní výtka ale je, že průměrná dávka BB (metoprolol, bisoprolol, carvedilol) byla 50 % doporučené dávky. A také nepoměr mezi léčenými 82 % a neléčenými 18 % BB.

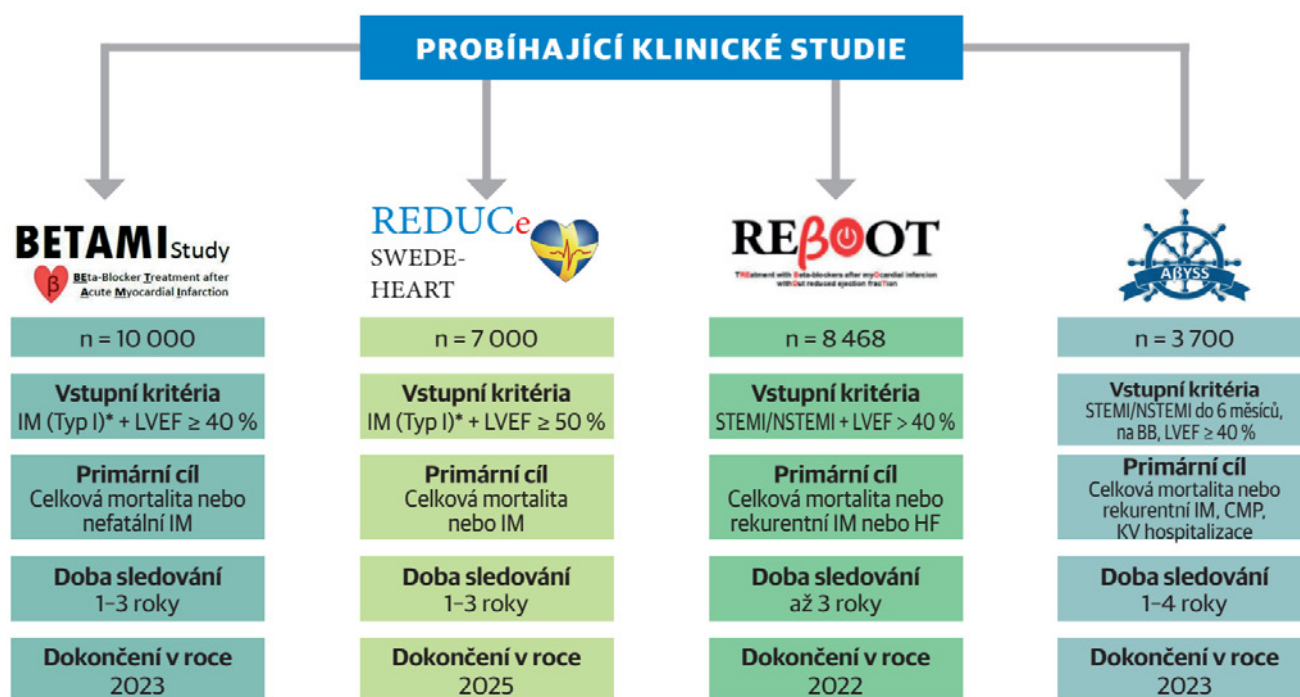
Chronická ischemická choroba srdeční

Všechny BB jsou účinné proti anginózní bolesti, protože snižují srdeční frekvenci (SF), krevní tlak (TK) a stažlivost myokardu, čímž zvyšují průtok krve koronárními tepnami, zvyšují prokrvení myokardu a snižují potřebu kyslíku v myokardu.

Opět není diskuze u nemocných se sníženou ejekční frakcí pod 40 %. Jiná situace je u nemocných se zachovalou EK nad 40 %.

V metaanalýze studií, které přímo srovnávaly BB, blokátory vápníkových kanálů (BVK) a dlouhodobě působící nitráty u pacientů se stabilní anginou pectoris, ukázal Heidenreich a spol. relativní účinnost a bezpečnost těchto antianginózních léků. Zmírnění příznaků anginy pectoris, měřené počtem epizod anginy pectoris, užíváním nitroglycerinu a dobou cvičení, se u BB a dlouhodobě působícími nitráty významně

Obr. 1. Přehled probíhajících studií s BB u nemocných po IM bez známek srdečního selhání



BB – betablokátory, CMP – cévní mozková příhoda, HF – srdeční selhání, IM – infarkt myokardu, KV – kardiovaskulární, LVEF – ejekční frakce levé komory, NSTEMI – IM bez elevace ST, STEMI – IM s elevací ST, *Typ I infarktu myokardu podle univerzální definice IM

nelišilo. Ve srovnání s BVK byly BB spojeny s menším počtem epizod anginy pectoris za týden a byly méně často přerušeny z důvodu nežádoucích účinků. Dlouhodobé účinky BB u pacientů se stabilní anginou pectoris byly zkoumány v několika klinických studiích. Ve studiích Total Ischemic Burden European Trial (TIBET) (10) a Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS) (11) se výskyt srdeční smrti, nefatálního IM a nestabilní anginy pectoris významně nelíšil u pacientů s chronickou stabilní anginou pectoris léčenou BB či BVK nebo jejich kombinací.

Němá ischemie myokardu má stejně špatnou prognózu jako bolestivá ischemie a úzce souvisí s maligní arytmií a náhlou smrtí. Ve studii Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) zahrnující 330 pacientů se stabilní anginou pectoris s depresí segmentu ST snížily jak bisoprolol, tak retardovaný nifedipin počet a trvání přechodných ischemických epizod (Holter monitorování). Bisoprolol byl však významně účinnější než nifedipin a účinně snižoval ranní vrchol ischemické aktivity. Tato větší redukce ischemie se promítla do lepšího výsledku po 1 roce (12).

LITERATURA

1. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with β -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2014;127:939-953.
2. P. Kala, Mates M, Želízko M et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Cor Vasa.* 2017;59:e613-e644.
3. Hradec J. Kontroverze kolem betablokátorů. *Vnitřní Lek.* 2015;61:410-416.
4. Janský P. Léčba betablokátory u infarktu myokardu v éře primární PCI. *Interv Akut Kardiol.* 2019;18(2):96-98.
5. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Betablokátory u kardiovaskulárních onemocnění – pro a proti. *Kardiol Rev Int Med.* 2019;21:86-89.
6. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of ESC. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;41: doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
7. Kim J, Kang D, Park H et al. Long-term beta-blocker therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in patients without heart failure: nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2020;41:3521-352.

BB představují základní kámen léčby chronické stabilní anginy pectoris nejen kvůli jejich antiischemickým vlastnostem, ale také kvůli jejich antiarytmickému a antihypertenznímu působení a schopnosti snižovat úmrtnost a míru opakovaného infarktu.

Závěr

Betablokátory patří mezi účinné kardiovaskulární léky, které mají jednoznačná data ve snížení úmrtnosti u nemocných s kardiovaskulárním postižením, po IM s dysfunkcí LK minimálně 3 roky. Poslední jihokorejská a dánská studie s rozdílnými závěry ukazují na současnou kontroverzi podávání BB u stavů po IM bez známek srdečního selhání. Definitivní rozhodnutí ke změně indikace podávání BB u nemocných po IM bez známek srdečního selhání dají dvojité slepé randomizované studie: BETAMI study, REDUCE, REBOOT a ABYSS s dobou ukončení v letech 2023 a 2025 (14) (Obr. 1). U nemocných s chronickou ICHS bychom měli betablokátory dlouhodobě podávat, jen v případě kontraindikací či nesnášenlivosti je nepodáváme.

8. Sipahi I, Tuzcu EM, Wolski KE et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. *Ann Intern Med.* 2007;147:10-18.
9. Holt A, Blanche P, Zareini B, Rajan D, El-Sheikh M, Schjerning A-M, Schou M, Torp-Pedersen C, McGettigan P, Gislason GH, Lamberts M. Effect of long-term beta-blocker treatment following myocardial infarction among stable, optimally treated patients in the reperfusion era – a Danish, nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42:907-914.
10. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET): Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 1996;17:104-112
11. Rehnqvist N, Hjemdahl R, Billing E et al. Treatment of stable angina pectoris with calcium antagonists and β -blockers. The APSIS study. *Angina Prognosis Study in Stockholm. Cardiology.* 1995;40(12 Suppl 1):301.
12. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *The TIBBS Investigators. J Am Coll Cardiol.* 1995;25:231-238
13. van Diepen S, Armstrong PW. Learning whether to subtract beta-blockers: it's about time. *Europ Heart J.* 2021;42:915-918

MORAVSKO-SLEZSKÉ pneumologické dny

30.

30. 9. – 1. 10. 2022
CLARION CONGRESS HOTEL
OLOMOUC

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.



Více informací o akci naleznete na
www.dnypneumologie.cz

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
- Vyšetřovací metody
- Sesterská sekce
- Posterová sekce

Diferenciální diagnostika chronických otoků dolních končetin

David Ambrož

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Otoky dolních končetin je častá obtíž pacientů napříč prakticky všemi lékařskými odbornostmi. Jedná se o širokou skupinu chorobných stavů, od relativně nezávažných stavů typu nepravého otoku u lipedému až po život ohrožující stavy, např. srdeční selhání či nefrotický syndrom. Nejčastější příčinou chronických otoků jsou chronická žilní onemocnění. Kvalitní diferenciální diagnostika má za cíl stanovit etiologii otoků a zahájit cílenou léčbu.

Klíčová slova: otok dolních končetin, chronické žilní onemocnění, chronické srdeční selhání, klinické známky.

Differential diagnosis of chronic lower limb edema

Lower extremity edema is a common complaint of patients across all medical specialties. This is a wide group of conditions, ranging from relatively minor conditions such as false swelling in lipedema to life-threatening conditions such as heart failure and nephrotic syndrome. The most common cause of chronic edema is chronic venous disease. High-quality differential diagnosis aims to determine the etiology of edema and initiate targeted treatment

Key words: lower limb edema, chronic venous disease, chronic heart failure, clinical signs.

Definice a patofyziologie otoků

Otok je definován jako nahromadění extravaskulární tekutiny v mezibuněčném prostoru. Tím se liší od nepravého otoku, například při lipedému, kdy dochází k hypertrofii a hyperplazii tukových buněk. Další nepravý otok vzniká například u hypothyreózy.

V případě pravého otoku vzniká nahromadění intersticiální tekutiny z mnoha různých patofyziologických důvodů. Základem je ale vždy nepoměr mezi přirozenou extravazací v kapilárním řečišti a návratem této tekutiny zpět do intravaskulárního kompartmentu, a to buď přímo kapilárního a žilního řečiště pomocí onkotického tlaku či sekundárně přes lymfatické řečiště. Z tohoto jednoduchého schématu se dá odvodit, že otoky budou vznikat při zvýšení extravazace nebo při sníženém návratu tekutin či kombinací obojího. V tabulce 1 je základní rozdělení otoků.

Typickým modelovým příkladem jsou otoky u chronického žilního onemocnění vznikající primárně na základě zvýšeného žilního tlaku. Žilní hypertenze vede jednak k zvýšené extravazaci pomocí zvýšeného hydrostatického tlaku, ale také vede k porušení vlastní funkce endotelu (endoteliální dysfunkce) s jeho aktivací. To vede k zvýšené propustnosti

endotelu a prozánětlivá aktivita endotelu přispívá k většímu průniku leukocytů do intersticia.

Vlastní rozvoj žilní hypertenze vzniká nejčastěji při poruše chlopninového aparátu (reflux) povrchového anebo hlubokého žilního systému dolních končetin, spolu s dysfunkcí perforátorů spojujících hluboký a povrchový žilní systém nebo v důsledku mechanické obstrukce typicky hlubokého žilního systému v rámci potrombotického syndromu.

Epidemiologie

Vzhledem k různorodé epidemiologii není známa prevalence otoků. Nejčastější příčina otoků dolních končetin vzniká z důvodů chronického žilního onemocnění (CHŽO). Výskyt CHŽO stoupá s věkem. V naší zemi se dá očekávat v dospělé populaci 40–60 % nemocných s projevy chronického onemocnění žil a v nemalé části této nemocné populace se budou vyskytovat otoky (1). Vysoký výskyt CHŽO v dospělé populaci a jeho vzrůstající incidence souvisí jistě i se sedavým způsobem života a rychle se zvyšujícím podílem dospělých s obezitou.

Na druhém místě se pravděpodobně bude jednat otoky u nemocných s chronickým srdečním selháním. Výskyt srdečního selhání

u nemocných v české dospělé populaci se uvádí kolem 2 %, s výrazným nárůstem se stoupajícím věkem, kdy v populaci 70 a více let se srdeční selhání vyskytuje u více než v 10 % populace. V pozdějších fázích chronického srdečního selhání se projevuje toto onemocnění také otoky dolních končetin (2). Další velká skupina nemocných s otoky dolních končetin jsou nemocní s lymfatickým otokem. V obecné populaci se uvádí jeho výskyt kolem 0,1 % (3). Ostatní příčiny jsou již vzácnější. Záludností otoků DK je zejména možnost kombinace různých příčin i u jednoho nemocného.

Vyšetření otoků

Jako u každého symptomu je klíčová precizně odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření, které nám zúží pravděpodobné příčiny a pomůže indikovat správná laboratorní, případně zobrazovací vyšetření k verifikaci diagnózy. Nutné je zde ale připomenout zlaté pravidlo, že správná diagnóza nejsou pouze odpovídající symptomy a laboratorní a zobrazovací nálezy, ale klíčový je efekt léčby. Nelepší-li se symptomy, je nutno pátrat po alternativní nebo koincidující příčině.

Prvotní dotaz je jistě na rychlost vzniku otoku DK, zda se jedná o akutní či chronický problém. Dále, zda se jedná o otok oboustranný, či jednostranný, zda je přítomna nějaká jasná vyvolávající příčina (např. úraz). Častější je výskyt otoků v létě. To je dáno vyšším prokrvením kůže z důvodu nutnosti termoregulace, a tedy vyšším únikem tekutin do intersticia. Dále se negativně podílí i vliv ultrafialového záření, které poškozují kolagen v podkoží i v cévách, což vede ke zvýšené permeabilitě cév.

Aktivně se ptáme na další symptomy, typicky na objevení/zhoršení námahové dušnosti, únavy (symptomy srdečního selhání), z osobní anamnézy nás zajímá výskyt žilní trombózy v předchorebí či její rodinný výskyt, dále se cíleně ptáme na chronické onemocnění ledvin a již známá chronická kardiovaskulární onemocnění (stav po infarktu myokardu, známé srdeční selhání, chlopenní vada). Otoky se pravidelně vyskytují i u nemocných s chronickým jaterním onemocněním, jako je jaterní cirhóza. Vhodný je i cílený dotaz na onemocnění štítné žlázy.

Z rodinné anamnézy nás zajímá výskyt chronického žilního onemocnění u rodičů a sourozenců (typicky varixy, výskyt bérkových vředů). U farmakologické anamnézy se zaměřujeme na léky, které mohou jako vedlejší účinek způsobit otoky DK, jako je typicky amlodipin a jiné dihydropyridinové kalciové blokátory (4). Otoky mohou vyvolat i léky s mineralokortikoidní aktivitou (tu mají i glukokortikoidy ve vyšších

dávkách). Také hormonální manipulace u léčby neplodnosti může vést k přechodným otokům, podobně jako cyklické otoky v průběhu menstruačního cyklu. Další z léků, které mohou vést opět zejména ve vysokých dávkách k lokálním otokům DK, jsou nesteroidní antirevmatika.

Fyzikální vyšetření je nezbytnou součástí. V rámci celkového vyšetření aktivně hledáme všechny abnormality, které by nám mohly pomoci v diferenciální diagnostice. Například otoky víček mohou svědčit pro hypoalbuminické otoky (například při nefrotickém syndromu). Pro kardiální etiologii periferních otoků může svědčit zvýšená náplň krčních žil, dále přítomnost známek dilatace či hypertrofie levé komory, poslechově slyšitelný šelestu v prekordiu. V rámci fyzikálního vyšetření plic nám může pomoci poslechový nález nepřízvučných chrůpků jako známky městnání v malém oběhu. Dále přítomnost vedlejších dechových fenoménů typu pískotů a vrzotů (například při CHOPN) anebo krepitací (intersticiální plicní procesy) nás může navést k diagnóze cor pulmonale chronicum, pro které jsou periferní otoky typické. Při vyšetření břicha si všímáme přítomnosti ascitu, velikosti jater (otoky při jaterní cirhóze), přítomnost splenomegalie či patologického nálezu na ledvinách (polycystické ledviny).

Při vyšetření dolních končetin se zaměřujeme na rozsah otoků, charakter otoků (měkké/tuhé), jednostranné/oboustranné, oboustranné, ale asymetrické. Pozorujeme kvalitu kůže a případné patologie, přítomnost jizev po ortopedických operacích nebo po cévních zákrocích. Dále nás zajímá rozsah aktivní/pasivní hybnosti k posouzení možnosti dysfunkce svalové pumpy, a to zejména u nemocných s chronickým pohybovým onemocněním (osteoartróza, pes planus) nebo s neurologickým postižením (paraplegici, roztroušená skleróza, Parkinsonova nemoc) a nemocných po úrazech s imobilizací.

Vzhledem k nejčastější etiologii otoků z důvodů CHŽO je velmi důležité vyšetření žilního systému ve stoje, kdy dojde k zvýšení hydrostatického tlaku a může dojít k zvýraznění žilních projevů. Hledáme přítomnost metličkových či retikulárních varixů, dále přítomnost varixů v průběhu kmenových povrchových žil dolních končetin – vena saphena magna a parva. Hodnotíme charakter kožních změn (hyperpigmentace), ztrátu adnex, přítomnost žilního vředu. Tyto změny můžeme klasifikovat pomocí klinické části klasifikace chronického žilního onemocnění CEAP (Tab. 2). Klasifikace CEAP nám u nemocných s CHŽO slouží k zařazení do jednotlivých tříd na základě klinické manifestace (C), etiologie (E – například Ec – kongenitální; Ep – primární; Es – sekundární; En – neznámá), místa anatomického postižení (A) a podle patofyziologické příčiny (P – PR- reflux; PO – obstrukce; PR/O –

Tab. 1. Základní rozdělení otoků

Otoky při zvýšeném kapilárním tlaku	
jednostranné	žilní hypertenze
oboustranné	srdeční selhání
Otoky při sníženém onkotickém tlaku	
hypoalbuminické	nefrotický syndrom, cirhóza, exudativní enteropatie
Otoky z porušené lymfatické drenáže	
	primární – vrozená abnormalita mizních cév
	sekundární – nádory, erysipel, extirpace uzlin
Nepřavé otoky	lipedém, myxedém

Tab. 2. Klinická klasifikace CEAP

C0	C0A asymptomatický
	C0S symptomatický
C1	teleangiektázie, retikulární varixy
C2	C2 – varixy
	C2R – recidivující
C3	edém
C4	C4A hyperpigmentace
	C4B lipodermatoskleróza, atrofie
	C4C corona phlebectatica
C5	zhojený bérkový vřed
C6	aktivní bérkový vřed

reflux + obstrukce). Detailní popis a využití CEAP klasifikace přesahuje rozsah tohoto článku (5)

Při palpačním vyšetřením otoků hodnotíme rozsah, typ a kvalitu otoku. Například u lymfatického otoku je otok tuhý (nemožnost vytvoření důlku při zatlačení), bledý, s typicky s malou cirkadiální variabilitou, maximum postižení je na dorzu nohy s typicky postupnou progresí proximálním směrem (u primárního lymfedému) s pozitivitou Stemmerova příznaku (nemožnost vytvoření kožní řasy na dorzu nohy a přítomnost hlubokých kožních rýh).

U otoku při chronickém srdečním selhání či flebedému je možno při zatlačení na podkoží vytvořit důlek, otok bývá měkký, jeho maximum nebývá na dorzu, ale otok je více difúzní s typickou cirkadiální variabilitou (nejlepší po ránu).

Je-li diagnóza pravděpodobná (např. lékové otoky, pes planus), můžeme zahájit terapii, vhodné je ale nemocné pozvat na kontrolu k objektivizaci, zda při adekvátní léčbě došlo k vymizení otoků. Není-li diagnóza jasná nebo nedošlo k regresi otoků, je nutné doplnit laboratorní a případně zobrazovací vyšetření.

Základní laboratorní vyšetření jsou kromě obligatorního krevního obrazu základní biochemické vyšetření séra a moče a v případě podezření na akutní žilní trombózu anebo u antikoagulovaných nemocných je vhodné vyšetření koagulace. Z „nadstandardních“ nálezů je k zvážení zejména nález BNP nebo NT pro BNP k vyloučení srdečního selhání jako příčiny otoků. V laboratorii bychom neměli zapomínat i v dnešní době na vyšetření sedimentace. Vysoké hodnoty nás mohou upozornit na možnost systémových onemocnění pojiva (kde se otoky pravidelně vyskytují) anebo výskyt např. onkologického onemocnění, kde se mohou vyskytovat otoky při blokádě lymfatických uzlin, zevním útlaku žilního systému (typicky při nádorech v pánvi) či v případě hypoalbuminémie.

Ze zobrazovacích metod se na prvním místě uvádí cévní sonografické vyšetření. Jeho nejsilnější diagnostická pozice je jistě ve vyloučení akutní žilní trombózy, velmi vhodné je i u podezření na potrombotický syndrom a u nemocných v klinické klasifikaci CEAP od 2 stupně.

V případě indikace sonografického vyšetření bez jasné diferenciálně diagnostické úvahy u nemocných s chronickými zejména oboustrannými otoky DK není toto vyšetření samo o sobě příliš přínosné (6) a mělo by sloužit k spíše vyloučení konkrétní příčiny.

V případě podezření na srdeční selhání a/nebo zvýšené natriumretické hormony je vhodné provést echokardiografické vyšetření, které může pomoci diagnostikovat zatím nepoznané srdeční selhání, plicní hypertenzi, chlopenní vadu či jinou příčinu elevace centrálního žilního tlaku z kardiální příčiny.

U nemocných s podezřením na chronické jaterní onemocnění je kromě sérologického vyšetření na hepatotropní viry či autoimunitní hepatitidy vhodné doplnit sonografické vyšetření břicha a případně elastografii jater. Sonografické vyšetření břicha je jistě indikováno i v případě podezření na akutní či chronické renální onemocnění spojené zejména s nefrotickým syndromem nebo u chronických střevních zánětů.

Léčba

Z výše uvedeného je jasné, že univerzální léčba otoků nemůže existovat. Bez kvalitního zejména klinického vyšetření, které nám určí

nejpravděpodobnější diagnózu, nejsme nemocné schopni adekvátně léčit. V případě otoků u srdečního selhání jsou základním kamenem léčby kličková diuretika, často v kombinaci s kalium šetřícího diuretika. Samozřejmě do chronické léčby zejména chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí patří vyjma diuretik také kardioselektivní betablokátory, ACEI/sartany, nově také inhibitor neutrální endopeptidázy (neprilysin) v kombinaci se sartanem (ARNI) a glifloziny (7). Otoky DK ale nemusí způsobovat pouze oboustranné srdeční selhání, ale i izolované pravostranné srdeční selhání typicky při chronické prekapilární plicní hypertenzi (cor pulmonale chronicum u chronických respiračních onemocnění, plicní arteriální hypertenze či chronická tromboembolická plicní hypertenze). I zde bude základní léčba diuretická, opět ideálně kombinace kličkového a kalium šetřícího diuretika. Tito pacienti mají ale také jednoznačně chronickou žilní hypertenzi a často mají i klinické známky chronické žilní nedostatečnosti. V případě, že mají i symptomatické známky (svědění, kožní změny, parestezie), lze úspěšně kombinovat diuretickou léčbu se symptomatickou léčbou pomocí venotonik. Venotonika jsou kardiologickou komunitou lehce podceňovaná skupina léčiv. Nicméně i tato skupina léčiv má provedenu řadu i placebem kontrolovaných studií, což dobře dokumentují i aktuální doporučení pro CHŽO (8).

Naopak použití diuretik u nemocných bez známek srdečního selhání s žilní hypertenzí z lokálních důvodů (potrombotický syndrom, primární žilní nedostatečnost při žilním refluxu) je hrubou chybou. Terapeuticky vzhledem k navozené volumové depleci mohou krátkodobě pomoci, ale nežádoucí účinky, např. minerálový rozvrat, ortostatická hypotenze nebo až renální selhání, mohou nemocného ohrozit na životě.

Léčba otoků primárně žilní etiologie je kombinací režimových opatření, farmakologické a kompresní terapie a v indikovaných případech chirurgická/miniinvasivní. Z režimových opatření je vhodné vyhnout se dlouhodobému stacionárnímu stání či sezení, doporučena je redukce hmotnosti. Podle lokalizace otoku a jeho míry zvažujeme kompresní terapii, a to zejména II. a III. třídy.

Farmakologická léčba je zaměřena na ovlivnění zánětu a endotelální dysfunkce navozené žilní hypertenzí. V současnosti jsou k dispozici tři skupiny léků, a to jsou přírodní deriváty, semisyntetické a syntetické léky. Jejich přehled je uveden v tabulce 3. I přes jistou skepsi lékařů vůči účinkům těchto léků k ovlivnění obtíží nemocných existují randomizované studie i metaanalýzy, které prokazují efekt této skupiny léků. Jejich farmakodynamické účinky jsou komplexní a jejich dominantní účinek je ochrana žilního endotelu před následky postižení vyvolané žilní hypertenzí. Základním mechanismem účinku je zvýšení cévního tonu s pozitivním vlivem na mikrocirkulaci se snížením cévní permeability a potlačením žilního zánětu a zlepšením lymfatické drenáže. Například u MPFF byl v preklinických experimentech potvrzen i antioxidační a protizánětlivý účinek pomocí potlačení tvorby zánětlivých eikosanoidů (9). Účinnost MPFF byla ověřena nejen experimentálními pracemi, ale i pomocí randomizovaných klinických studií. Multicentrická studie RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids) byla provedena na celkem 5052 nemocných s chronickým žilním onemocněním ve třídě C0 až C4 dle CEAP klasifikace (10). Tato

Tab. 3. Venofarmaka

výtažky z rostlin		
flavonoidy (γ-benzopyriny)	hesperidin	citrusové plody
	rutin	Eucalyptus jerlín japonský pohanka obecná
saponiny	escin	kaštan koňský
	ruscus	listnatec
semisyntetická		
flavonoidy	diosmin (mikronizovaná frakce)	citrusové plody
syntetické látky		
	kalcium dobesilát	—

Tab. 4. Přehled venofarmak: doporučení na jednotlivé symptomy CVD a otok

	Ruscus	MPFF	Calcium dobesilát	Oxerutiny	sulodexid
bolest	+	+	+	+	+
tíha	+	+	+	+	+
únava končetiny	+		+		
pocit otoku	+	+			+
křeče	+	+	+	+	+
paresthesie	+	+	+		
svědění			+		
otok	+	+	+		

MPFF – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce.

Upraveno podle: *Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs*. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Feb;63(2):184-267

studie prokázala efekt na redukci otoku ve skupině nemocných se sonograficky prokázaným refluxem, ale i bez průkazu refluxu.

Na základě klinických studií byla provedena a v roce 2018 publikována i metaanalýza srovnávající účinky jednotlivých venotonik. Tato studie prokázala velmi dobrý venoaktivních látek (MPFF a Ruscus) zejména na redukci otoků a bolesti, kožních změn, pocitu tíhy a křečí (11). Toto se také odrazilo v aktuálních doporučení Evropské společnosti pro cévní chirurgii (Tab. 4).

LITERATURA:

1. Vuytsteke ME, Thomis S, Guillaume G, Modliszewski ML, Weides N, Staelens I. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;49(4):432–9.
2. Špinar J et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology, Cor et Vasa. 2016;58:e530–e568.
3. Epidemiology and Morbidity of Lymphedema. In: Greene A., Slavin S., Brorson H. (eds) Lymphedema. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1_4.
4. Richy FF, Laurent S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: A meta-analysis of head-to-head trials. Blood Pressure 2011; 20: 54–59.
5. Musil D. Co nového přináší aktualizace CEAP klasifikace chronického žilního onemocnění z roku 2020? Vnitř Lek 2021, 67(3):143-148 | DOI: 10.36290/vnl.2021.035.
6. Becker M, Schilling T, von Beckerath O, Kröger K. Sonography of subcutaneous tissue cannot determine causes of lower limb edema. Vasa. 2015 Mar;44(2):122-8.
7. Theresa A McDonagh, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group, 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

Závěr

Základem správné léčby otoků dolních končetin je precizní anamnéza a fyzikální vyšetření, která nás nasměrují na správnou diagnózu ověřenou pomocí laboratorních a zobrazovacích vyšetření (echokardiografické, sonografické vyšetření). Definitivní potvrzení správné diagnózy je průkaz pozitivního efektu na potíže nemocného. Nutné je nezapomínat, že etiologie otoků dolních končetin může být i smíšená.

re of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726.

8. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022 Feb;63(2):184-267. doi: 10.1016/j.ejvs.2021. 12. 024. Epub 2022 Jan 11. PMID: 35027279.
9. Shoab SS, Porter JB, Scurr JH, Coleridge-Smith PD. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: a pilot study. J Vasc Surg. 2000;31(3):456-61.
10. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. Angiology. 2000 Jan;51(1):31-7.
11. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. Int Angiol. 2018 Apr;37(2):143-154. doi: 10.23736/50392-9590. 18. 03975-5. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29385792.

VENO-LYMFATICKÁ INSUFICIENCE A SYMPTOMATICKÁ LÉČBA HEMOROIDŮ

Cyclo3 Fort[®]

RUSCUS ACULEATUS
HESPERIDIN METYLCHALKON
KYSSELINA ASKORBOVÁ



TROJNÁSOBNÁ SÍLA pro plnou úlevu



ZVYŠUJE ŽILNÍ
& LYMFATICKÝ TONUS²⁻⁴

CHRÁNÍ
MIKROCIRKULACI^{5,6}

REDUKUJE
ZÁNĚT⁶⁻⁸

* Grade 1A pro bolest, těžké nohy, pocit oteklých nohou, parestézie a otok

Reference: 1. Nicolaidis, A. *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs - Guidelines According to Scientific Evidence: Chapter 8 - Venoactive drugs. *Int Angiol* 37, 232–254 (2018). 2. Marcelon, G. *et al.* Effect of Ruscus aculeatus on isolated canine cutaneous veins. *Gen. Pharmac.* 14, 103–106 (1983). 3. Marcelon, G. *et al.* Effect of Ruscus on the adrenoceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology* 109–112 (1988). 4. Jäger, K. *et al.* Pharmacodynamic Effects of Ruscus Extract (Cyclo 3 Fort[®]) on Superficial and Deep Veins in Patients with Primary Varicose Veins: Assessment by Duplexsonography. *Clinical Drug Investigation* 17, 265–273 (1999). 5. Pouget, G. *et al.* Effect of Ruscus extract on peripheral lymphatic vessel pressure and flow. *In Return Circulation and Norepinephrine: an update* 89–95 (P.M. Vanhouette, John Libbey Euronext, 1991). 6. Thebault, J. J. Studies concerning the activity of a phlebotonic agent. *Fortschr. Med.* 101, 1206–1212 (1983). 7. Bouskela, E. *et al.* Inhibitory effect of the Ruscus extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *Journal of Cardiovasc. Pharmacol.* 22, 225–230 (1993). 8. Raully-Lestienne, I. *et al.* Contribution of muscarinic receptors to in vitro and in vivo effects of Ruscus extract. *Microvascular Research* 114, 1–11 (2017).

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: CYCLO 3 FORT 150 mg/150 mg/100 mg tvrdé tobolky

Složení: 1 tvrdá tobolka obsahuje Rusci extractum siccum 150,0 mg (obs. heterosida sterolica), Hesperidini methylchalconum 150,0 mg, Acidum ascorbicum 100,0 mg. Pomocné látky: oranžová žluť. **Léková forma:** Tvrdá želatinová tobolka s neprůhlednou spodní částí žlutou, neprůhlednou vrchní částí oranžovou. **Indikace:** Léčba symptomů souvisejících s cévní a lymfatickou nedostatečností (pocit těžkých nohou, syndrom neklidných nohou, bolesti, otoky, parestézie DK, křeče v lýtku). Symptomatická léčba hemoroidů. Přípravek je určen k léčbě dospělých osob. **Dávkování a způsob podání:** Při cévní a lymfatické nedostatečnosti: 2-3 tobolky denně (tj. 2-3 x 1 tobolka denně). V proktologii: 4-6 tobolek denně (tj. 2 x 2-3 tobolky denně), udržovací léčba je 2 tobolky denně (2 x 1 tobolka denně). Tobolky se polykají celé a mají se řádně zapít vodou. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kteroukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pokud se vyskytne průjem, léčba musí být přerušena. Hemoroidální ataka: Léčba musí trvat jen krátce. Podávání přípravku není náhrada specifické léčby jiné proktologické nemoci. Pokud se symptomy rychle nevylepší, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba musí být přehodnocena. Poruchy ukládání železa (talasémie, hemochromatóza, sideroblastická anémie) vzhledem k přítomnosti kyseliny askorbové ve složení léčivého přípravku. V rámci dietních opatření se doporučuje omezit maximální denní přísun kyseliny askorbové na 500 mg. Tento léčivý přípravek obsahuje také azobarvivo [oranžovou žluť FCF (E110)] a může způsobit alergické reakce. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí s jinými léčivými přípravky nebo jídlem. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Těhotenství: Existuje omezené množství údajů z užívání přípravku CYCLO 3 FORT u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se používání přípravku CYCLO 3 FORT během těhotenství. Kojení: Není známo, zda metabolity přípravku CYCLO 3 FORT jsou vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Je nezbytné rozhodnout zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem CYCLO 3 FORT po zvážení přínosů kojení pro dítě a přínosů léčby pro ženu. Fertilita: Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nebyly provedeny žádné studie. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji průjem a bolest břicha. Závažný průjem spojený se ztrátou váhy a s poruchou iontové rovnováhy velmi rychle ustupuje po vysazení léčby. **Doba použitelnosti:** 2 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25° C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** PIERRE FABRE MEDICAMENT, Les Cauquillous, 81500 Lavaur, Francie. **Registrační číslo:** 85/106/96-C. **Způsob výdeje:** Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním SPC. **Datum první registrace /prodloužení registrace:** 14. 2. 1996 / 21. 11. 2007. **Datum revize textu:** 15. 1. 2022. Hlášení podezření na nežádoucí účinky: Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: **Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky:** HYPERLINK „<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>“ www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Lokální zastoupení: PIERRE FABRE MEDICAMENT s.r.o., Kolbenova 1021/9, Praha 9, 190 00, e-mail: info.cz@pierre-fabre.com, SERVIS (24H/7D) +420 286 004 111.

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

Ruptúra voľnej steny myokardu ako komplikácia STEMI

Lukáš Urban^{1,2}, Milan Dragula², Tomáš Bolek¹, Miloš Kňazeje², Matej Samoš¹

¹I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Kardiologické oddelenie, Univerzitná nemocnica Martin

Ruptúra voľnej steny myokardu je v súčasnosti raritná, ale veľmi závažná komplikácia akútneho infarktu myokardu s vysokou mortalitou. V našej práci prezentujeme prípad 64-ročnej pacientky s touto devastujúcou komplikáciou po prednom infarkte myokardu s ST eleváciami (STEMI) s proťahovanou dobou ischémie. Pacientka v kritickom stave bola kontraindikovaná na kardiochirurgický výkon vzhľadom na prohibatívne operačné riziko a predpokladanú infaustnú prognózu. Opisujeme náš terapeutický postup pozostávajúci z okamžitej perikardiálnej drenáže, vazoaktívnej a inotropnej podpory, zavedenia intraaortálnej balónkovej kontrapulzácie a použitia kontinuálnej veno-venóznej hemodialýzy. Na tejto kombinovanej liečbe došlo k stabilizácii stavu s postupným zlepšením a pacientka bola schopná návratu do bežného života. Po niekoľkých mesiacoch následne podstúpila elektívnu implantáciu trvalej mechanickej podpory obehu ako premostenie k transplantácii srdca.

Kľúčové slová: infarkt myokardu, ruptúra voľnej steny myokardu, srdcová tamponáda.

Myocardial free wall rupture as a complication of STEMI

Myocardial free wall rupture is a rare, but serious complication of acute myocardial infarction with high mortality. We present a case of a 64-year-old patient with this devastating complication of an anterior ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) with a prolonged time delay. Cardiac surgery was not performed due to prohibitive surgical risk and predicted poor prognosis. We describe our successful therapeutic intervention consisting of immediate pericardial drainage, vasoactive and inotropic support, intraaortic balloon pump placement and continuous veno-venous hemodialysis. This combined therapy led to patient stabilization and after incremental clinical improvement the patient was able to return to a normal life. After several months a long-term mechanical circulatory support was implanted as a bridge to heart transplant.

Key words: myocardial infarction, myocardial free wall rupture, cardiac tamponade.

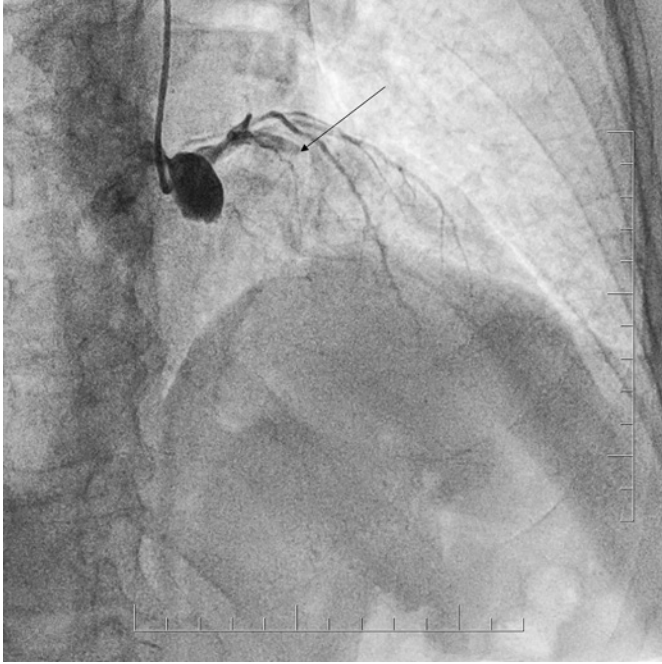
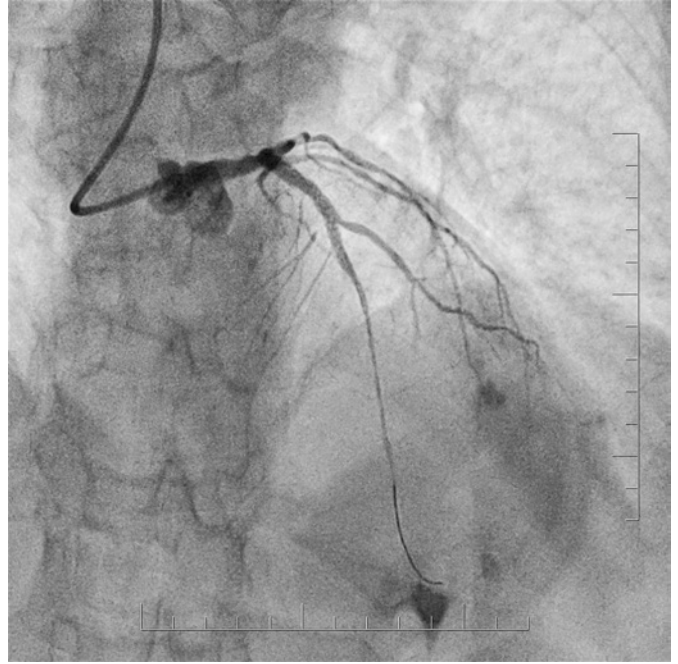
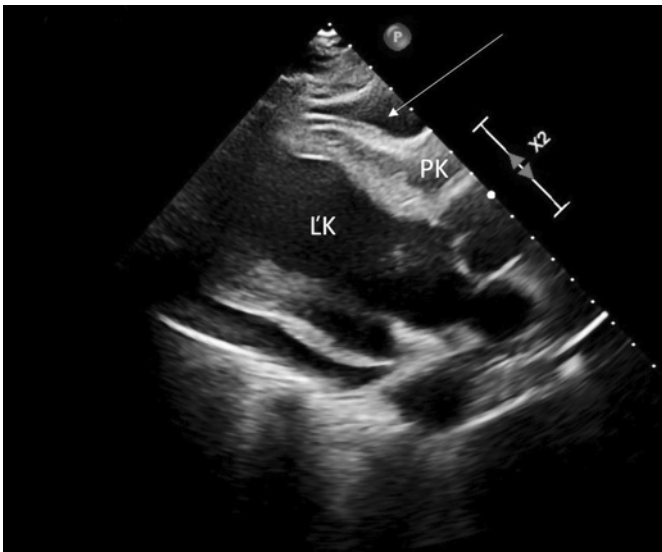
Úvod

Ruptúra voľnej steny myokardu, ruptúra interventrikulárneho septa a náhle vzniknutá mitrálna regurgitácia z dôvodu nekrózy papilárneho svalu sú tri potenciálne letálne komplikácie akútneho infarktu myokardu (AIM). Ruptúra voľnej steny myokardu pri AIM sa v staršej literatúre opisuje s incidenciou približne 2 % (1). Recentné dáta v časoch všeobecne dostupnej rýchlej revaskularizačnej liečby opisujú sumárny výskyt všetkých troch devastujúcich mechanických komplikácií AIM na úrovni 3 promile (2). Napriek poklesu v incidencii zostáva mortalita tejto komplikácie extrémne vysoká. Európska kardiologická spoločnosť jednoznačne

odporúča operačné riešenie tejto komplikácie. Nechirurgické riešenie je prípustné iba v prípade neúmerne vysokého operačného rizika, alebo nedostupnosti kardiochirurgického pracoviska (3). V tejto kazuistike prezentujeme prípad pacientky s ruptúrou voľnej steny a prohibívnym rizikom kardiochirurgického riešenia úspešne zvládnutej kombinovanou nechirurgickou liečbou.

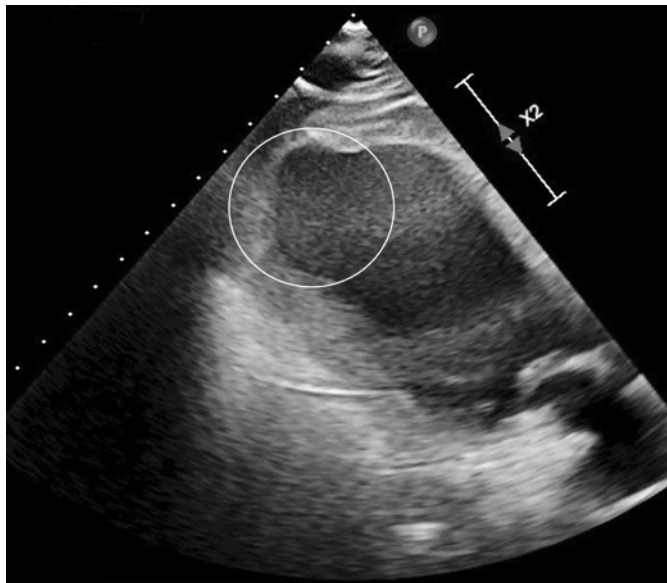
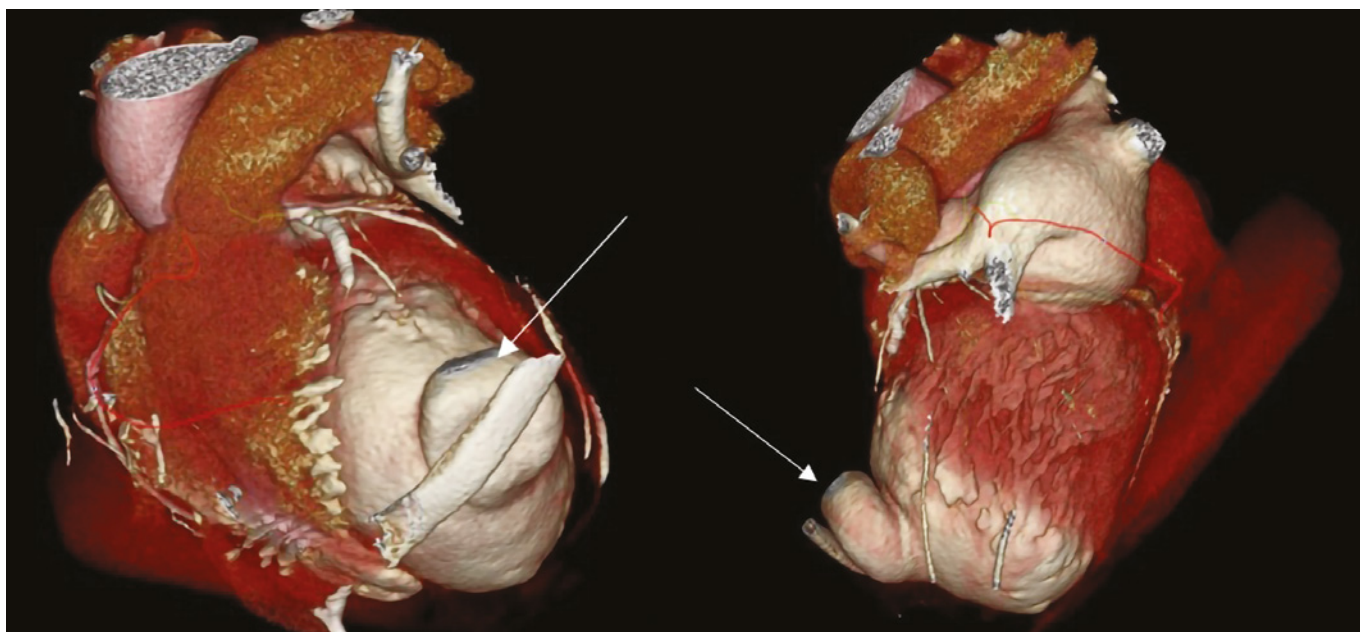
Opis prípadu

64-ročná aktívna fajčiarka s anamnézou dobre kontrolovanej arteriálnej hypertenzie a diabetes mellitus II. typu na diéte bola

Obr. 1. Uzáver proximálnej RIA**Obr. 2.** Stav po PCI RIA s obnovením prietoku na perifériu**Obr. 3.** Obraz tamponády na TTE s útlakom pravej komory (ĽK – ľavá komora, PK – pravá komora)**Obr. 4.** Ruptúra steny myokardu v oblasti apexu

prijatá pre anteroextenzívny infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu (STEMI) s bolesťami na hrudníku trvajúcich 2 dni. Pri prezentácii bola pacientka v šoku (hodnota tlaku krvi 80/50 mmHg), schvátená a tachykardická. Subjektívne opisovala stenokardie bez zmeny intenzity za posledné dni, ale stále výraznejšiu dýchavičnosť. Fyzikálny nález odhalil bazálne vlhké inspiračné fenomény bilaterálne a distenziu jugulárnych žíl. Auskultačný nález srdca bol bez významnej patológie. Vstupný elektrokardiogram (EKG) zhotovený prednemocnične zachytil ST elevácie a Q kmity anteroextenzívne. U pacientky bola zahájená liečba noradrenálínom a okamžite bola realizovaná urgentná koronarografia s následnou salvage perkutánou koronárnou intervenciou (PCI). Culprit léziou bol uzáver proximálnej časti ramus interventricularis anterior (RIA) ľavej koronárnej tepny (Obr. 1), ktorý bol pri výkone ošetrovaný primárnou

PCI s použitím dvoch liekových stentov s obnovením prietoku na úrovni TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) II (Obr. 2). Počas zákroku sú postupne navyšované dávky noradrenálínu, po ukončení zákroku už stav pacientky vyžadoval kombinovanú farmakologickú obehovú podporu noradrenálínom a dobutamínom. Point-of-care echokardiogram na sále odhalil obraz tamponády s krytou ruptúrou myokardu apikálne (Obr. 3, 4). Kontaktovali sme spádové kardiochirurgické pracovisko (vzdialené 50 km), službukonajúci lekár však neindikoval prevoz pacientky pre infaustnú prognózu. U pacientky sme preto vykonali perikardiálnu drenáž s odvedením 300 ml krvi a zaviedli mechanickú podporu ľavej komory v podobe intraaortálnej balónkovej kontrapulzácie (IABP). Po uvedenej intervencii došlo k hemodynamickej stabilizácii pacientky. Laboratórne výsledky poukazovali na rozvoj multiorgánového zlyhania, bolo prítomné akútne poškodenie

Obr. 5. Pseudoaneuryzma hrotu ľavej komory**Obr. 6, 7.** CT rekonštrukcia s viditeľnou pseudoaneurizmou hrotu ĽK

obličiek s oligoanúriou. U pacientky bola zahájená eliminačná liečba kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy (CVVHD). Po niekoľkých dňoch v kritickom stave došlo k progresívnemu zlepšeniu klinického stavu. V priebehu troch týždňov sme boli schopní postupne detrahovalť vazoaktívnu a inotropnú podporu, ukončiť liečbu IABP a CVVHD. Pacientku sme nastavili na liečbu srdcového zlyhávania s redukovanou ejekčnou frakciou (HFrEF), pre výrazný sklon k symptomatickej hypotenzii je však pacientka schopná tolerovať iba kombináciu betablokátoru a eplerenonu. Následne pacientka na vlastnú žiadosť opúšťa nemocnicu vo funkčnej triede NYHA II-III s echokardiograficky dokumentovanou ejekčnou frakciou ľavej komory (EF ĽK) 30 % pri akinéze anteroapikálne. Po dvoch mesiacoch pri rehospitalizácii za účelom implantácie ICD (implantovateľný kardioverter-defibrilátor) Medtronic Visia AF je klinický stav pacientky zhoršený do funkčnej triedy NYHA III-IV. Echokardiografický nález ukazuje ťažkú systolickú dysfunkciu s EF ĽK 15 % a výrazné pse-

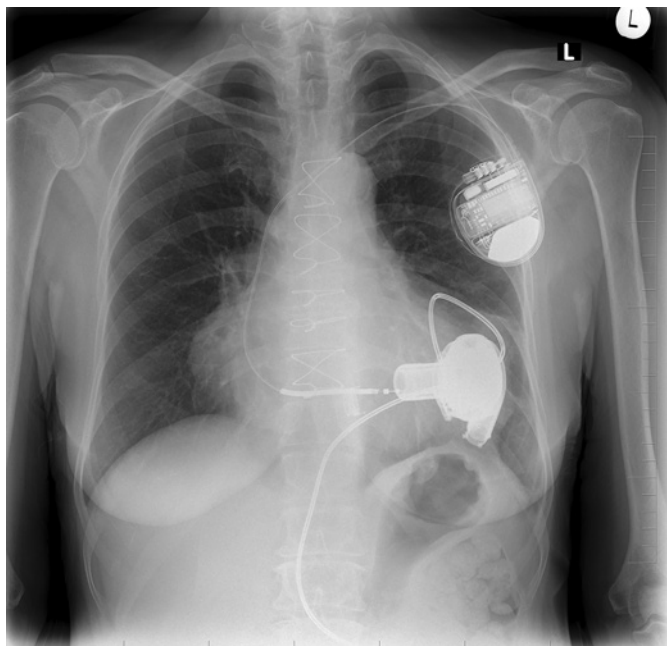
udoaneurymatické vyklenutie ľavej komory anteroapikálne následne potvrdené na CT vyšetrení (Obr. 5, 6, 7). Po implantácii jednodutinového ICD, bola pacientka referovaná do starostlivosti kardiocirurgov, kde bola pacientke chirurgicky resekovaná pseudoaneurizma a implantovaná trvalá mechanická podpora obehu systémom Heartware ako premostenie k plánovanej transplantácii srdca. Po prepustení z poslednej hospitalizácie je pacientka plne sebestačná v bežných úkonoch. Pravidelne podstupuje kontroly v našej ambulancii, je zaradená na čakaciu listinu pre transplantáciu srdca (Obr. 7).

Diskusia

Ruptúra voľnej steny myokardu je v súčasnosti raritná, ale stále často letálna komplikácia akútneho infarktu myokardu. Kardinálnym rizikovým faktorom vzniku ruptúry voľnej steny myokardu je proťahovaná doba ischémie pri AIM. Vedľajšie rizikové faktory zahŕňajú výskyt prvého infarktu myokardu bez vytvorenej siete kolaterál, anteriórna lokalizácia (povodie RIA), ženské pohlavie a vek nad 70 rokov (4). Metódou voľby

v diagnostike ruptúry steny myokardu je transtorakálna echokardiografia. Obraz redukovanej hrúbky svaloviny srdca, hemoperikard, prítomnosť epikardiálneho trombu a tamponáda sú najrelevantnejšie nálezy svedčiace o ruptúre myokardiálnej steny (5).

Európska kardiologická spoločnosť jednoznačne odporúča kardiocirurgické riešenie tejto komplikácie. Operačná stratégia spočíva v ošetrovaní defektu bovinnou, alebo arteficiálnou perikardiálnou záplatou s prekrytím ischemickej časti myokardu. Upevnenie záplaty je dosiahnuté aplikáciou tkanivových adhezív, alebo priamo sutúrou záplaty na priliehajúci viabilný myokard. Dlhodobé prežívanie u pacientov po chirurgickom riešení je na úrovni 50 %. Konzervatívna liečba je akceptovateľná len v prípade neúmerne vysokého operačného rizika, alebo nedostupnosti kardiocirurgického pracoviska (3). V prípade potvrdenia ruptúry voľnej steny sa názory na vykonanie koronárnej angiografie, či prípadnej intervencie

Obr. 8. Natívna snímka hrudníka s viditeľným ICD a LVAD Heartware

pred operáciou rôznia. Časť odbornej verejnosti zastáva názor, že je vhodné pristúpiť priamo k operačnému riešeniu ruptúry a minimalizácii časového oneskorenia zákroku (6). Revaskularizácia však preukázateľne zlepšuje prežívanie pacientov a znižuje výskyt anginózných symptómov po úspešnom prekonaní ruptúry myokardu (7). Mortalita konzervatívneho prístupu dosahuje 90 % (8). Nechirurgická liečba u nestabilných pacientov s rozvojom výrazného hemoperikardu spočíva v okamžitej perikardiálnej drenáži, nastavení adekvátnej vazoaktívnej a inotropnej podpory. Ďalším krokom je zavedenie mechanickej podpory ľavej komory. Metódou voľby je IABP, ktorá zvyšuje srdcový výdaj, zlepšuje plnenie koronárnych artérií a zároveň v porovnaní s extrakorporálnou membránovou oxygenáciou (ECMO)

LITERATÚRA

- Figueras J, Alcalde O, Barrabés José A et al. Changes in hospital mortality rates in 425 patients with acute st-elevation myocardial infarction and cardiac rupture over a 30-year period. *Circulation*. 2008;118:2783–2789. doi: 10.1161/circulationaha.108.776690.
- Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K et al. Temporal trends and outcomes of mechanical complications in patients with acute myocardial infarction. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2019;12:1825–1836. doi: 10.1016/j.jcin.2019.04.039.
- Matteucci M, Fina D, Jiritano F, et al. Treatment strategies for post-infarction left ventricular free-wall rupture. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019;8:379–387. doi: 10.1177/2048872619840876.
- Moreno R, López-Sendón J, García E et al. Primary angioplasty reduces the risk of left ventricular free wall rupture compared with thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:598–603. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01796-x.
- Lancellotti P, Price S, Edvardsen T et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2015;4:3–5. doi: 10.1177/2048872614568073.
- Reardon MJ, Carr CL, Diamond A et al. Ischemic left ventricular free wall rupture: Prediction, diagnosis, and treatment. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1997;64:1509–1513. doi: 10.1016/s0003-4975(97)00776-5.
- Leva C. Complete myocardial revascularization and sutureless technique for left ventricular free wall rupture: Clinical and echocardiographic results. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2006;5:408–412. doi: 10.1510/icvts.2006.131037.
- Blinč A, Noč M, Pohar B et al. Subacute rupture of the left ventricular free wall after acute myocardial infarction. *Chest*. 1996;109:565–567. doi: 10.1378/chest.109.2.565.
- Formica F, D'Alessandro S, Singh G, et al. Left ventricular free wall rupture after myocardial infarction: Still a challenging complication. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2019. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.05.038.
- Khalid N, Rogers T, Shlofmitz E et al. Adverse events and modes of failure related to the impella percutaneous left ventricular assist devices: A retrospective analysis of the maude database. *EuroIntervention*. 2019;15:44–46. doi: 10.4244/eij-d-18-01021.
- Ghionzoli N, Sciacaluga C, Mandoli GE, et al. Cardiogenic shock and acute kidney injury: The rule rather than the exception. *Heart Failure Reviews*. 2020;26:487–496. doi: 10.1007/s10741-020-10034-0.
- 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;42:3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Frances C, Romero A, Grady D, et al. Left ventricular pseudoaneurysm. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32:557–561. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00290-3.

znižuje afterload, čím redukuje riziko šírenia ruptúry a následne bráni vzniku reruptúry organizujúcej sa jazvy v ischemickom myokarde (3, 9). Impella a príbuzné zariadenia sú používané menej často, limitujúcim faktorom je riziko poškodenia myokardu pri zavádzaní zariadenia do ľavej komory (10), ktoré sa ešte zväzňuje u pacientov s už existujúcou ruptúrou v nekrotickej stene myokardu. V našom prípade sme pristúpili k urgentnej drenáži perikardu a kombinovanej obehovej podpore farmakami a zavedením IABP, nakoľko včasná kardiokirurgická liečba nebola u pacientky spádovým kardiokirurgickým pracoviskom indikovaná. Následne bola použitá liečba CVVHD za účelom liečby akútneho poškodenia obličiek a udržania prísne kontrolovanej bilancie tekutín pri ťažkej dysfunkcii ĽK. Po zvládnutí iniciálnej fázy predstavuje skorá CVVHD účinný prostriedok v liečbe pacientov v profúznom kardiogénom šoku s mortalitným benefitom v akútnom aj dlhodobom časovom rozmedzí (11). Po stabilizácii stavu je vhodné pacienta nastaviť na liečbu HFrEF v maximálnej tolerovanej intenzite (12) a je potrebné konzultovať kardiokirurgické pracovisko za účelom stanovenia definitívnej liečebnej stratégie (3). V prípade vzniku následného pseudoaneurizmatického vyklenutia, ako u nami opisovanej pacientky, je indikovaná chirurgická resekcia pseudoaneurizmu, vzhľadom na 30–45 % riziko jej ruptúry s vysokou mortalitou (13).

Záver

Ruptúra voľnej steny ľavej komory zostáva obávanou a potenciálne fatálnou komplikáciou AIM. V ojedinelých prípadoch (ak je kardiokirurgická liečba kontraindikovaná) možno túto komplikáciu zvládnuť aj kombinovanou nechirurgickou liečbou. Optimálnou liečbou pre týchto pacientov však zostáva kardiokirurgické riešenie. Po zvládnutí akútnej fázy je potrebné stanoviť definitívnu liečebnú stratégiu v spolupráci s kardiokirurgickým pracoviskom.

Dyslipidemie a PCSK9 inhibitory – update indikačních a úhradových kritérií zaměřený prakticky

Vladimír Soška

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

Inhibitory PCSK9 jsou moderní a účinná hypolipidemika ke snížení LDL-cholesterolu, patří mezi tzv. „biologickou terapii“. Jejich preskripce je vázána na specializovaná centra a na splnění dalších podmínek, které stanovuje SÚKL. Tento článek uvádí současná platná úhradová kritéria, za kterých je lze indikovat na úhradu z veřejného zdravotního pojištění, a komentuje jednotlivé podmínky a limitace z hlediska možnosti jejich naplnění v klinické praxi.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, LDL-cholesterol, PCSK9-inhibitory.

Dyslipidemia and PCSK9 inhibitors – practical focused update of indication and reimbursement criteria

PCSK9 inhibitors are modern and effective hypolipidemic drugs for lowering LDL-cholesterol, which belong to the „biological therapy“. Their prescription is limited to specialized centers and to the fulfillment of other conditions set by SÚKL. This article lists the current valid criteria under which they can be indicated for reimbursement from public health insurance, and comments conditions and limitations in terms of the possibility of their fulfillment in clinical practice.

Key words: familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, LDL-cholesterol, PCSK9-inhibitors.

Úvod

Základními léky ke snížení LDL-cholesterolu (LDL-ch) jsou statiny, které mají ze všech hypolipidemik nejvíce důkazů z klinických studií o tom, že snižují výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (KVO) a zlepšují prognózu pacientů. Snížením LDL-ch o 1 mmol/l se snižuje výskyt aterosklerotických kardiovaskulárních příhod o asi 20–25 % (1). Intenzivní terapií atorvastatinem nebo rosuvastatinem v maximálních dávkách lze snížit LDL-ch až o 50–55 % z výchozí hodnoty. Dalšího aditivního poklesu LDL-ch o asi 20–25 % pak lze dosáhnout přidáním ezetimibu v dávce 10 mg/den. Pokud ani takováto vysoce intenzivní terapie nestačí k dosažení cílových hodnot LDL-ch u pacientů ve velmi vysokém riziku, nebo pokud terapie statiny u těchto pacientů není tolerována, má být zvaženo (dle odborných doporučení) přidání inhibitorů PCSK9 (2, 3).

PCSK9-inhibitory – mechanismus účinku

Protein PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9), syntetizovaný v hepatocytech, snižuje počet funkčních LDL-receptorů

a zvyšuje tak koncentrace LDL-ch v krvi (4). PCSK9-inhibitory (PCSK9-i) jsou monoklonální protilátky, které inhibují protein PCSK9, zvyšují počet LDL-receptorů a snižují tak hladinu LDL-ch, většinou o 50–60 % z výchozí hodnoty (5). Klinické randomizované studie s PCSK9-i prokázaly, že snižují také kardiovaskulární mortalitu a morbiditu, a také mortalitu z jakékoliv příčiny (6, 7). PCSK9-i jsou velmi dobře tolerovány i u pacientů, kteří mají intoleranci statinů. Vzácně se mohou objevit nějaké vedlejší účinky, většinou ale jen lokálního charakteru po aplikaci injekce.

Dostupné preparáty PCSK9-i, jejich dávkování

Evropská léčivá agentura i SÚKL schválili ke klinickému použití dva PCSK9-i: alirocumab (Praluent®) firmy Sanofi a evolocumab (Repatha®) firmy Amgen (8, 9). Oba preparáty jsou podávány ve formě malé podkožní injekce, jejich aplikace pomocí jednorázových předplněných automatických dávkovačů je velmi jednoduchá, a pacienti si je po krátkém zácikvu aplikují sami ve svém domácím prostředí. Repatha je na trhu v jediné síle 140 mg, Praluent byl původně vyráběn ve dvou

dávkovacích variantách v jedné injekci: 75 mg, 150 mg. Interval dávkování obou preparátů je 1× za 2 týdny. Nově je Praluent dodáván i v dávce 300 mg v jedné injekci s aplikací 1× za 4 týdny.

Limitace pro předpis PCSK9-i

PCSK9-i jsou zařazeny do kategorie tzv. „centrové péče“, jejich předpis a výdej je tak vázán na vyjmenovaná specializovaná centra. Většinou se jedná o komplexní kardiovaskulární centra, jejichž seznam je k dispozici na webových stránkách MZ ČR, VZP, a některých odborných společností, např. České společnosti pro aterosklerózu (<https://athero.cz/centra-pro-biologickou-lecbu/>), České kardiologické společnosti, České internistické společnosti. V každém kraji je ustanoveno nejméně 1 centrum.

Indikační kritéria PCSK9-i pro jejich úhradu z veřejného zdravotního pojištění (8, 9)

V roce 2020 došlo rozhodnutím SÚKL ke změně podmínek úhrady léčivého přípravku Praluent a v roce 2021 ke změně podmínek úhrady léčivého přípravku Repatha, kdy byly sníženy hodnoty LDL-ch, při kterých lze indikovat (při splnění ostatních podmínek) alirocumab a evolocumab za úhradu z veřejného zdravotního pojištění (10, 11). Tyto změny jsou již zahrnuty v textu tohoto článku.

Léčba PCSK9-i je hrazena z veřejného zdravotního pojištění pouze u následujících 2 skupin pacientů, kteří adherují k dietním opatřením a ke stávající vysoce intenzivní hypolipidemické terapii:

- A) pacienti s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH),
- B) pacienti s nefamiliární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním (aterosklerotickým) kardiovaskulárním onemocněním (AS KVO), u kterých platí, že jejich vysoce intenzivní hypolipidemická léčba není dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-ch alespoň 3,1 mmol/l v případě FH bez rozvinutého AS KVO, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku s manifestním AS KVO. Stejná kritéria LDL-ch platí i pro pacienty z výše uvedených dvou skupin, u kterých je terapie statiny prokazatelně kontraindikována nebo netolerována.

Termín „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie“ je v rozhodnutí SÚKL definován jako maximálně tolerovaná dávka rosuvastatinu nebo atorvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovaná dávka jakéhokoliv jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci.

Statinová intolerance je v rozhodnutí SÚKL formulována jako intolerance alespoň 2 po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za intoleranci nelze považovat vzestup CK nepřesahující 4násobek horních fyziologických mezí bez klinické symptomatologie.

Komentáře k jednotlivým bodům preskripčního omezení, uvedených výše

Familiární hypercholesterolemie

Diagnóza FH nemusí být prokázána DNA analýzou, protože u asi 40 % pacientů s klinickou diagnózou FH nelze kauzální mutaci nalézt. Diagnóza FH je proto celosvětově založena na využití skórovacích systémů. Nejrozšířenější a nejčastěji využívaný je skórovací systém DLNC – viz níže webový odkaz. Při dosažení 6–8 bodů je diagnóza FH pravděpodobná, při dosažení více než 8 bodů je jistá. Vzhledem k tomu, že klinické symptomy FH (šlachové xantomy, arcus lipoides corneae), které jsou součástí skórovacích systémů, jsou v současné poměrně vzácné (většina pacientů je dlouhodobě léčena statiny), bylo by racionální do budoucna považovat za průkaz FH získání 5 a více bodů dle DNLC. Pacienty s podezřením na FH lze odeslat k diagnostice do některého z pracovišť projektu MedPed. Seznam těchto pracovišť, včetně kontaktů, i skórovací systémy pro průkaz FH, lze nalézt na <https://athero.cz/projekt-medped/pro-odborniky/centra-pro-lecbu-fh/>.

Rozhodné hodnoty LDL-ch pro nasazení PCSK9-i

Pro pacienta s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie, který má manifestní AS KVO, platí hodnoty LDL-ch pro nasazení PCSK9-i stejné jako pro pacienty v sekundární prevenci AS KVO (tedy 2,5 mmol/l). Hodnoty 3,1 mmol/l pro pacienty s FH a 2,5 mmol/l pro pacienty v sekundární prevenci, nejsou hodnotami cílovými, ale jsou to hodnoty, ze kterých lze po jejich snížení o 50–60 % pomocí PCSK9-i, dosáhnout u významné části pacientů cílovou hodnotu LDL-ch. Protože ale hladina LDL-ch může v průběhu času kolísat a protože měření LDL-ch je zatíženo určitou chybou, nelze vycházet z jediného výsledku LDL-ch. Optimální postup je vyjít z průměrné hodnoty z posledních dvou (nebo lépe 3) stanovení při nezměněné hypolipidemické terapii. Poslední měření by nemělo být starší 3 měsíců, interval ale není nikde striktně uveden.

Manifestní kardiovaskulární onemocnění (KVO), sekundární prevence

Tyto termíny nejsou přesně definovány. Z hlediska indikace PCSK9-i nelze považovat jakýkoliv nález tepenných aterosklerotických změn za manifestní AS KVO. Nepatří sem rozšíření intimomediální plátky, ojedinělé aterosklerotické stabilní pláty bez exulcerace, ale ani stenózy do 30 % lumen arterie. Za průkaz významného aterosklerotického postižení lze jistě považovat stenózu nad 70 % lumen tepny, nebo pokud je indikována intervence stenózy, ať již chirurgická, nebo katetrizační. Možnost nasazení PCSK9-i u pacientů s hraničními stenozujícími aterosklerotickými pláty, zužující lumen tepny mezi 30–70 %, by měl posoudit revizní lékař.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie

Termínem „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie“ se v odborné literatuře rozumí dávka 20–40 mg rosuvastatinu nebo 40–80 mg atorvastatinu, optimálně v kombinaci s ezetimibem. Pokud ale pacient tyto

dávky rosuvastatinu/atorvastatinu netoleruje, může být na jakékoliv nižší dávce statinu, která je pro něj maximální z hlediska jeho tolerance. V případě intolerance atorvastatinu i rosuvastatinu může pacient užívat jiný statin (fluvastatin, simvastatin) v maximálně tolerované dávce, optimálně v kombinaci s ezetimibem.

Využití ezetimibu v hypolipidemické terapii

Ezetimib nemusí být nezbytnou součástí terapie, pokud je v dokumentaci medicínsky zdůvodněno, proč není použit. Mohou to být jeho nežádoucí účinky, ale také třeba situace, kdy je hladina LDL-ch o více než 50 % nad jeho cílovou hodnotou. Tou je u pacientů v sekundární prevenci většinou hodnota 1,4 mmol/l. Pokud je pacient již léčen statiny, pak lze považovat za medicínský důvod nepoužití ezetimibu hladinu LDL-ch o více než 20 % vyšší, než je hladina cílová. Oporu má toto konstatování ve skutečnosti, že přidání ezetimibu ke statinům vede obvykle ke snížení LDL-ch jen o asi 20 %.

Statinová intolerance

Intolerance statinů u jakéhokoliv pacienta není indikací k podávání PCSK9-i. Tyto léky lze při intoleranci statinů indikovat pouze u pacientů s FH, nebo u pacientů v sekundární prevenci AS KVO. Intolerance statinů je relativně široký pojem a také individuální záležitost. V textu preskripčního omezení SÚKL není definice statinové intolerance jednoznačně formulována. Je tam uvedeno, že „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je terapie maximálně tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu,“ ale statinová intolerance je definována jako „intolerance jakýchkoliv dvou po sobě jdoucích statinů“. Z toho vyplývá, že za statinovou intoleranci by bylo také možné považovat intoleranci buď atorvastatinu nebo rosuvastatinu, a následně nějakého jiného statinu (simvastatin, fluvastatin). Protože jsou ale statiny základními léky, které zásadně zlepšují prognózu pacientů ve vysokém riziku AS KVO, je důležité nevysazovat je zbytečně, a při posuzování statinové intolerance odlišit alespoň 2 situace:

- Pacient bere dlouhodobě statiny a v průběhu terapie se objeví nějaké obtíže, které se statiny nemusejí kauzálně souviset. V tom případě je jisté medicínsky zdůvodnitelné, že po vysazení statinu a odeznění obtíží původní statin znovu ve stejné dávce nasadíme. Pokud se již obtíže znovu neprojeví, je zřejmé, že obtíže s užíváním statinů nesouvisely a pacient může statin nadále užívat.
- Pacient dosud statiny nebral a po nasazení statinu má typické myalgie, svalovou slabost a/nebo vzestup CK na více než 4x horní hranice, které po vysazení statinu ustoupí. V tomto případě jde s vysokou pravděpodobností o statinovou intoleranci, pacienti v této situaci opakovaně nasazení stejného statinu odmítají a je obtížné (a eticky asi nevhodné) nutit je do opětovného nasazení téhož statinu ve stejné dávce. Pokud ale byl statin primárně nasazen ve vysoké dávce, je možné stejný statin znovu nasadit v dávce menší, která může být tolerována. U atorvastatinu i rosuvastatinu lze také vyzkoušet tzv. „alternativní“ dávkování, např. 5 mg ob den nebo 2x týdně. Tyto dávky mohou být dobře tolerovány i u pacientů, kteří standardní dávkování nesnášeli, a hypolipidemický efekt může být často překvapivě dobrý. Postup při zkoušení statinů by měl být vždy

zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci pacienta pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven.

Hledání nějakého tolerovaného statinu, byť ve velmi malé dávce, může být pro pacienta důležité z hlediska možnosti dosažení cílových hodnot LDL-ch. PCSK9-i samy o sobě sníží LDL-ch obvykle o asi 50–60 % a jejich nasazení v monoterapii bez statinů u pacientů, kteří mají velmi vysoký výchozí LDL-ch, většinou nebude stačit k dosažení cílového LDL-ch. Navíc dosažení cílového LDL-ch může být u některých pacientů důležité i pro to, aby terapie PCSK9-i mohla dlouhodobě pokračovat (viz níže odstavec Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i). U pacientů s velmi vysokou hladinou LDL-ch, netolerujících atorvastatin ani rosuvastatin, proto může být užitečné vyzkoušet také alespoň fluvastatin, který má odlišný metabolismus.

Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i

V úhradových podmínkách je limitace i pro pokračování terapie u pacientů, kterým již byly PCSK9-i nasazeny. První kontrola v centru se zhodnocením efektu musí být nejpozději do 12 týdnů od zahájení terapie. Text preskripčního omezení dále uvádí, že „další úhrada terapie PCSK9-i je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-ch o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-ch“.

Z výše uvedené formulace textu vyplývá, že je vždy třeba splnit alespoň jednu z podmínek – tedy buď pokles LDL-ch o nejméně 40 %, nebo dosáhnout cílového LDL-ch. U malé části pacientů, u kterých pokles LDL-ch nedosahuje požadovaných 40 %, je tak pro pokračování terapie nutné dosažení cílového LDL-ch. K tomu je ale většinou nutné, aby pacient užíval alespoň minimální (alternativní) dávkování některého ze statinů, ev. v kombinaci s ezetimibem, nebo alespoň ezetimib v monoterapii.

Odesílání pacientů do center pro terapii PCSK9-inhibitory

Pacienty, kteří by mohli splňovat indikační kritéria, je třeba objednat k vyšetření do některého z center pro terapii PCSK9-i, které rozhodne, zda lze tuto terapii zahájit. K tomu je třeba dodat i potřebnou dokumentaci: u pacientů v sekundární prevenci zprávu z hospitalizace pro kardiiovaskulární příhodu či revaskularizaci, výsledek ambulantního vyšetření dokladující přítomnost manifestní aterosklerózy, UZ průkaz významné stenózy na podkladě aterosklerózy, CT nebo MR mozku u pacienta s CMP, apod. Pouhé písemné konstatování, že pacient má ICHS, periferní aterosklerózu, nebo že prodělal desobliteraci nebo CMP, není pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven dostačujícím dokladem. U pacientů s podezřením na FH pak doložit alespoň hodnotu LDL-ch před zahájením terapie hypolipidemiky, která je nutná pro skórovací systém diagnostiky FH. Dodány by měly být i laboratorní výsledky několika posledních vyšetření LDL-ch při nezměněné hypolipidemické terapii. V případě intolerance statinů je důležité uvést informace o tom, které statiny a v jakých dávkách nebyly tolerovány a jaké byly jejich nežádoucí účinky. Cílem je, aby v centru již nemusely být znovu zkoušeny statiny,

kteří pacient prokazatelně netoleroval, ale aby v případě potřeby mohlo být vyzkoušeno např. alternativní dávkování hypolipidemik. Pokud pacient splňuje indikační kritéria, bude do příslušného centra zván na předepsané pravidelné kontroly a výdej PCSK9-i.

Terapie PCSK9-i mimo režim úhrady z veřejného zdravotního pojištění

PCSK9-i lze předepsat i v režimu samoplátce. Pro samoplátce neplatí výše uvedená preskripční omezení a léčba není vázána na specializovaná centra. Měly by být ale respektovány terapeutické indikace, uvedené v příbalových letáčcích či SPC jednotlivých PCSK9-i. V tomto režimu lze PCSK9-i předepsat na standardní recept (tištěný nebo e-recept), lékárna

lék objedná a následně vydá samoplátci. Cena měsíční dávky (2 injekce) se pohybuje obvykle mezi 7–8 tis. Kč.

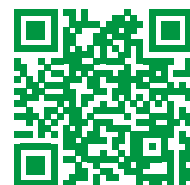
Závěr

PCSK9-inhibitory jsou velmi účinné a bezpečné léky ke snížení LDL-cholesterolu a ke snížení aterosklerotických kardiovaskulárních komplikací. Primárně jsou určeny do kombinace se statiny. V současné době zatím není soulad mezi odbornými doporučeními pro jejich použití a možnostmi jejich preskripce na úhradu z veřejného zdravotního pojištění v ČR. Lze ale očekávat, že v průběhu času dojde ke „změkčení“ stávajících limitací a že z terapie PCSK9-i tak bude mít možnost profitovat více rizikových pacientů.

LITERATURA

1. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol.* 1995;75:1130-1134.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-3337.
3. Ceska R, Taborsky M, Vrablik M. Consensus statement of professional associations on prescribing of PCSK9-inhibitors. *Vnitr Lek.* 64:1131-1136.
4. Ling H, Burns TL, Hilleman DE. An update on the clinical development of proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors, novel therapeutic agents for lowering low-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Ther.* 2014;32:82-88.
5. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163:40-51.
6. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168:682-689.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-1722.
8. Praluent. <https://www.sukl.cz/Rozhodnutí-F-CAU-003-02R/31>. 8. 2018, 20. 08. 2020.
9. Repatha. <https://www.sukl.cz/Rozhodnutí-F-CAU-003-02R/31>. 8. 2018, 7. 1. 2021.
10. SÚKL. Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Repatha 140MG INJ SOL 2x1ML, správný řízení sp. zn. SUKL529290/2019, č. jedn. sukl4530/2021 ze dne 7. 1. 2021.
11. SÚKL. Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Praluent 75 mg, F-CAU-003-02R/31. 08. 2018, Sp. zn. SUKL585942/2019, č. jedn. sukl209748/2020, ze dne 20. 8. 2020

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

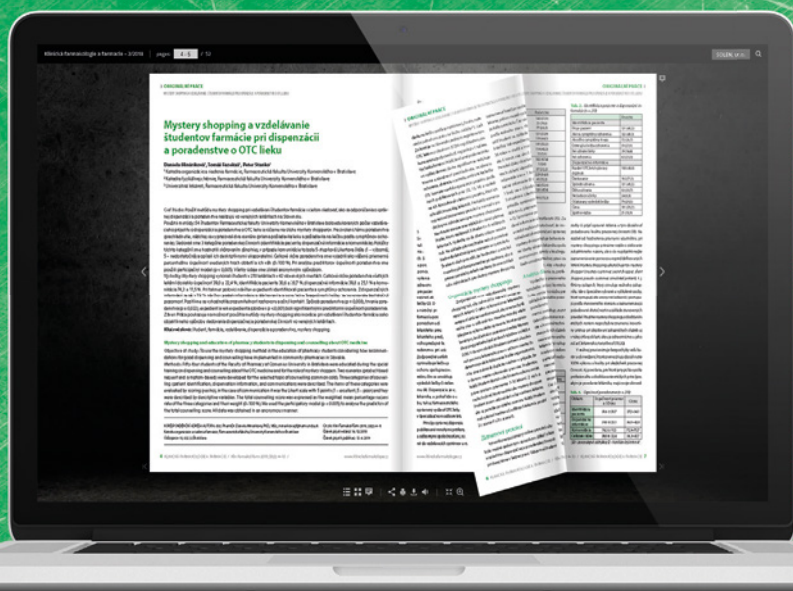


V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

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

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

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Co spojuje SGLT2 inhibitory, diabetes mellitus, srdeční selhání a empagliflozin?

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Úvod

V medicíně obecně a ve farmakoterapii zejména pozorujeme trvalý vývoj a progres. Přesto je jen málo lékových skupin, které na sebe upoutaly v posledních letech tak obrovskou pozornost jako inhibitory SGLT2, glifloziny. Je to především pro jejich vysokou účinnost a komplexní působení. Samozřejmě že v době medicíny založené na důkazech potřebujeme dostatečnou evidenci z kontrolovaných intervenčních studií. A rovněž v této oblasti glifloziny excelují.

Glifloziny

SGLT2 inhibitory (glifloziny) představují velmi zajímavou lékovou skupinu. Dovolím si tvrdit, že více než 99 % čtenářů o těchto léčích slyšelo. A to především v souvislosti s jejich využitím jako perorálních antidiabetik. I proto, že se využití gliflozinů jako antidiabetik datuje na počátek 21. století, jen málokdo ví o tom, že byly objeveny již téměř před 200 lety (užívány jako antimalarika). To je sice zajímavost, ale z hlediska klinické praxe je důležité, že se tyto léky hned od počátku svého uvedení do praxe staly účinnými léky pro diabetiky. Snižují glykemii tím, že zvyšují glykosurii. Blokádou kotransportéru SGLT2 zabraňují zpětnému vstřebávání glukózy v ledvinách. V současné době se stávají jedněmi z nejčastěji indikovaných perorálních antidiabetik (PAD). Je to i proto, že jejich působení je opravdu komplexní. Kromě ovlivnění glykemie snižují krevní tlak, léčba vede k redukci váhy, pozitivně ovlivňují funkce ledvin. A o významu kardiovaskulárních pozitivních výsledků bude ještě řeč v posledním odstavci tohoto stručného sdělení.

Diabetes mellitus

Je samozřejmě potřeba zmínit ještě jeden důvod rychlého a poměrně masivního rozšíření gliflozinů. Je to vysoký výskyt diabetu mellitu v populaci. A přeci jen, na počátku využití gliflozinů byla diabetologie. Jen v České republice má 9% populace diabetes mellitus, při započtení skrytých, neodhalených diabetiků se hovoří o překročení milionu diabetiků. A lék ovlivňující (nejen!) diabetes se tak samozřejmě snadno dostává do hledáčku lékařů i pacientů.

Srdeční selhání

Jestli jsme si v předchozím textu zdůraznili význam diabetu, nesmíme přehlížet další klíčový a navíc narůstající problém současné medicíny, kterým je srdeční selhání. To postihuje v současné době asi 300 000 pacientů v naší zemi a jejich počet stále narůstá. Co stojí za zvyšováním výskytu srdečního selhání? Je to jednak stárnutí populace, ale také, možná trochu paradoxně, zlepšení léčby nemocných s kardiovaskulárním onemocněním. Ti totiž díky kvalitní léčbě, intervenční i farmakologické, přežívají mnohé situace, které byly dříve fatální a „dožijí se“ srdečního selhání. Význam srdečního selhání spočívá v tom, že zvyšuje mortalitu, stojí za výrazným vzestupem hospitalizací a v neposlední řadě celkově zhoršuje kvalitu života našich nemocných. Ze všech výše uvedených důvodů je srdeční selhání předmětem zájmu kardiologů, jsou hledány nové cesty léčby, ověřené výsledky se stávají podkladem nově vytvářených mezinárodních guidelines. A právě v nových guidelines Evropské kardiologické společnosti se dostávají glifloziny mezi zásadní léky srdečního selhání.

Empagliflozin a (nejen) srdeční selhání

Empagliflozin je jedním ze tří na našem trhu dostupných gliflozinů. Je to lék účinný, bezpečný, s minimem nežádoucích účinků, pacienti dobře tolerovaný (navíc s ohledem na některé účinky – redukce hmotnosti – oblibený). Pro empagliflozin samozřejmě platí v obecné rovině to, co je napsáno v odstavci o gliflozinech (antidiabetické účinky, snižování TK, snižování hmotnosti, ovlivnění renálních funkcí a samozřejmě ovlivnění kardiovaskulárních onemocnění). My se ale soustředíme na využití empagliflozinu v léčbě srdečního selhání u nemocných se sníženou ejekční frakcí levé komory. Použití empagliflozinu má samozřejmě oporu v robustním programu klinických studií. Ten nebudeme probírat v celé šíři. Zmínit je ale v každém případě třeba studii EMPA-REG OUTCOME. Do této multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie bylo zařazeno více než 7 000 pacientů s DM2 a také vysokým kardiovaskulárním rizikem. Primárním sledovaným cílem byl výskyt úmrtí na KV onemocnění a také výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo

cévní mozkové příhody. Empagliflozin snížil výskyt úmrtí v důsledku kardiovaskulárního onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na kardiovaskulární onemocnění o 38 %. Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání o 35 %.

Posléze byla ověřována účinnost empagliflozinu především na srdeční selhání ve studii EMPEROR-Reduced s dospělými diabetiky i nediabetiky. Ti měli srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí. Léčba empagliflozinem vedla k 25% snížení relativního rizika pro primární cílový parametr doby do kardiovaskulárního úmrtí nebo hospitalizace kvůli srdečnímu selhání. Výsledky pro primární cílový

parametr byly konzistentní pro podskupinu diabetiků 2. typu i skupinu nediabetiků. Analýzy hlavních sekundárních cílových parametrů studie prokázaly, že empagliflozin snižuje relativní riziko první a opakované hospitalizaci kvůli srdečnímu selhání o 30 procent. Tedy zjednodušeně: Empagliflozin snížil mortalitu i zlepšil průběh srdečního selhání.

Z praktického hlediska je třeba říci, že předepisovat empagliflozin (dostupný jako Jardiance nebo v kombinaci s metforminem jako Synjardy) mohou pouze specialisté, internisté, diabetologové a nyní nově i kardiologové, kteří už dnes mohou doporučit svým pacientům, aby si Jardiance uhradili do získání úhrady v indikaci HFrEF – tj. cca v polovině letošního roku.

LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo 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 European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599-3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- McGill JB. The SGLT2 inhibitor empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a bench to bedside review. *Diabetes Ther.* 2014;5(1):43-63. doi: 10.1007/s13300-014-0063
- Braunwald E. The war against heart failure. *Lancet.* 2015;385(9970):812-824. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61889-4.
- Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. The EMPA-REG OUTCOME investigators: empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. For the EMPEROR-Preserved Trial Investigators: Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction, *N Engl J Med.* 2021;385:1451-1461, DOI: 10.1056/NEJMoa2107038
- Šoupal J, Prázný M. Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT2 vs DPP4 inhibitory. *Vnitř Lék.* 2015;61(4):291-294.
- Kvapil M. EMPA REG OUTCOME. Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Remedia* 2016;26(1):67-72.
- Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Empagliflozin a srdeční selhání. *Hypertenze a KV prevence.* 2016;5(2):19-23.
- Sattar N, Petrie MC, Zinnat B et al. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(21):2646-2656. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.014.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. The CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs. *Circulation* 2017;136(3):249-259. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KV. The CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022

4

- Hlavní téma: Pneumologie
- Akutní poškození ledvin vlivem antimikrobiální terapie
- Prevence a léčba venózního tromboembolismu spojeného s malignitou – interdisciplinární konsenzus
- Vývoj doporučení pro použití venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kde je jejich místo a kde jsou slabiny
- Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci
- Získaný von Willebrandův syndrom

▼
VYJDE
V ČERVNU

SÍLA VE VAŠICH RUKOU

SÍLA Jardiance® (empagliflozin)

Nová indikace k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním*1

*Dospělí pacienti s chronickým srdečním selháním (NYHA třída II, III nebo IV) bez ohledu na ejekční frakci.2

LVEF – ejekční frakce levé komory; NYHA – New York Heart Association.

Literatura: 1. Souhrn údajů o přípravku JARDIANCE. 2. Packer M, Anker Z, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced® Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413–1424.

Zkrácená informace o léčivém přípravku – Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do eGFR 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetem mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Srdeční selhání:** Přípravek Jardiance se nedoporučuje u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy; a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetes mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl (10 mg). **Datum poslední revize textu:** 9. 3. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 3

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



Vydavatel:

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

Adresa redakce:

SOLENE, 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 SOLENE, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2022
je 1200 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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





ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Moxostad

moxonidin



ŘÍZENO PŘÍMO Z CENTRA

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

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

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

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

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

Vnitřní lékařství

E-3

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Mortalitní riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Akutní infekce u pacientů po transplantaci ledviny

Záchyt, vyšetření a terapie sexuálních dysfunkcí u pacientů s diabetem

VE ZKRATCE

Incidentalom nadledviny

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)

Ultrasound working group

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Mortalitní riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu

The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019

Lenka Kielbergerová, Otto Mayer Jr, Jan Bruthans - - - - - E4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Akutní infekce u pacientů po transplantaci ledviny

Acute infections in kidney transplant recipients

Zdeněk Lys, Klára Dombrovská, Jarmila Dědochová, Petra Kovářová, Ivo Valkovský, Jan Václavík - - - - - E12

Záchyt, vyšetření a terapie sexuálních dysfunkcí u pacientů s diabetem

Detection, examination and therapy of sexual dysfunctions in patients with diabetes

Jitka Husáková - - - - - E18

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Incidentalom nadledviny

Adrenal incidentaloma

Tomáš Zelinka - - - - - E22

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)/ WE PRESENT THE WORKING GROUPS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE (EFIM)

Ultrasound working group

Zdeněk Monhart - - - - - E26

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

Mortalitní riziko pacientů hospitalizovaných mezi lety 2003 a 2019 pro ischemickou cévní mozkovou příhodu

Lenka Kielbergerová¹, Otto Mayer jr.^{1,2}, Jan Bruthans^{1,3}

¹Neurochirurgická klinika, Fakultní nemocnice, Plzeň

²II. interní klinika, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

³Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

⁴Centrum kardiovaskulární prevence, Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Východisko: Cévní mozkové příhody (CMP) jsou důležitou součástí zdravotně-sociální zátěže představované kardiovaskulárními chorobami. Přestože specifická úmrtnost na cerebrovaskulární onemocnění v České republice od 80. let klesá, individuální prognóza a trend úmrtnosti u pacientů, kteří CMP prodělali, není zcela jasný. V souboru pacientů hospitalizovaných pro iCMP jsme analyzovali trendy mortality v posledních dvou desetiletích.

Metodika: Celkem bylo ve studii sledováno 9076 pacientů (průměrný věk 71,8 let, 51,9 % mužů) hospitalizovaných v letech 2003–2019 pro iCMP ve FN Plzeň. Vitální stav byl zjištěn na základě registrů ÚZIS k 31. 12. 2020, ostatní okolnosti z nemocničního informačního systému

Výsledky: Celkem v průběhu sledování zemřelo 5583 pacientů. Úmrtnost ještě během iniciální hospitalizace činila 9,1 %, třicetidenní 14,2 % a jednoroční mortalita 28,4 %. U pacientů hospitalizovaných v letech 2003 až 2015 bylo možno stanovit i pětiletou mortalitu, která činila 49,8 %. Když jsme porovnali riziko úmrtí ve 4 delších obdobích (tj. 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19), žádné statisticky významné změny v nemocniční úmrtnosti, třicetidenní, jednoroční či pětileté mortalitě jsme nenalezli. Jak se dalo očekávat, každá dekáda věku pacientů byla spojena s asi dvakrát vyšším rizikem úmrtí. Indikace intravenózní trombolýzy jako součást počáteční léčby CMP se v průběhu sledovaného období výrazně zvýšila (z 2,4 % v letech 2003–07 na 48,1 % v letech 2016–19). Tento postup však příznivě ovlivnil pouze jednoroční riziko úmrtí, zatímco u pětileté mortality byl jeho efekt neutrální.

Závěry: Přes prokazatelně příznivé trendy cerebrovaskulárních příhod z populačního hlediska zůstává individuální prognóza pacientů po cévní mozkové příhodě velmi nepříznivá.

Klíčová slova: cerebrovaskulární příhody, hospitalizační fatalita, prognóza.

The mortality risk of patients hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019

Background: Stroke represents an essential part of the burden of cardiovascular diseases. Despite specific mortality from cerebrovascular diseases decreasing in the Czech Republic since the '80s, the trends in case fatality and individual risk of patients who suffered from stroke remain questionable. In patients hospitalized for ischemic stroke, we evaluated the mortality trends in the last two decades.

Methods: 9076 patients (mean age 71.8, 51.9% males) hospitalized for ischemic stroke between 2003 and 2019 were followed. The vital status we ascertained up to 31.12.2020, other circumstances from the hospital information system

Results: In total, 5583 patients died during follow-up. The in-hospital fatality was 9.1%, 30-day mortality 14.2%, and 1-year mortality 28.4%. In patients hospitalized from 2003 to 2015, the 5-year mortality was 49.8%. No significant changes were

noted for in-hospital fatality, 30-days, 1-year mortality, as well as 5-years mortality risk across more extensive periods (2003-07, 2008-11, 2012-15 and 2016-19). As expected, any decade of patient's age was associated with about two-fold higher mortality risk. Intravenous thrombolysis, as part of initial management, markedly increased over time (from 2.4% in 2003-07 to 48.1% in 2016-19). However, this procedure affected beneficially only 1-year mortality risk, while regarding 5-years mortality was its effect neutral.

Conclusions: Despite favorable trends in cerebrovascular events from a population perspective, the individual prognosis of patients who have suffered a stroke remains very poor.

Key words: cerebrovascular accidents, in-hospital fatality, mortality, prognosis.

Úvod

Základním předpokladem, jak omezit dopady kardiovaskulárních chorob na zdraví celé populace a náležitě formulovat zdravotnickou politiku, je znát epidemiologickou situaci v oblasti dané choroby. V tomto směru je asi nejvíce objektivní sledovat mortalitu a morbiditu na konkrétní chorobu, respektive zejména její vývoj v delším časovém období. Tento přístup, u nás realizovaný především Ústavem zdravotnické informace a statistiky (ÚZIS), nám dává globální pohled na zdravotnické následky příslušné choroby, nakolik se dané onemocnění podílí na celkové mortalitě a invalidizaci, a zejména zdali její nižší incidence či smrtnost přispívá k prodloužení průměrné délky lidského života v dané oblasti.

Průměrná i očekávatelná délka života se v ČR po roce 1989 poměrně zásadně prodloužila a největší zásluhu na této skutečnosti má bezpochyby právě pokles mortality na kardiovaskulární choroby. Jakkoliv tato informace představuje možná neobjektivnější obraz „celkové zdraví populace“, nelze jednoznačně určit, nakolik za tímto poklesem stojí snížení incidence kardiovaskulárních příhod (připsatelné převážně na vrub primární prevence a snížení dopadu kardiovaskulárních rizikových faktorů), či zda jde o efekt prodloužení přežívání pacientů díky rozvoji péče o pacienty s akutní manifestací příslušné kardiovaskulární choroby a jejich dlouhodobé léčby („kurativy“ a sekundární prevence). V případě ischemické choroby srdeční (IČS) je v podstatě prokázáno, že v praxi se oba jevy vzájemně kombinují a doplňují (resp. efekt prevence mírně převažuje) (1). U cerebrovaskulárních chorob, které jsou z hlediska dopadu na mortalitní riziko zřejmě hned za IČS, může být situace poněkud odlišná, už jenom z důvodu, že léčebné možnosti jsou v případě jejich akutní manifestace daleko menší, než je tomu u IČS. Co však víme je, že po roce 1989 deklarovaná mortalita (tj. příčina uvedená v úmrtním listě) na cerebrovaskulární choroby dle ÚZIS celkem setrvala klesá (2).

V našich předcházejících analýzách jsme se zabývali otázkou, nakolik důsledně jsou u stabilizovaných pacientů po první ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP) do praxe implementovány obecné principy sekundární prevence vaskulárních chorob a jak se tyto vyvíjely v čase (jednalo se o tzv. „stroke specific module“ studie EUROASPIRE III z roku 2007 a tzv. „ESH stroke survey“ z roku 2012/13 (3–5)). Z těchto analýz na zvláště selektovaných a vyšetřených souborech pacientů po prodělané iCMP jsme jednak prokázali, že úroveň kontroly základních rizikových faktorů i důslednost, s jakou je předepisovaná rutinní farmakoterapie v sekundární prevenci, není zdaleka optimální (6). Hlavně z nich však vyplynulo, že pacienti po iCMP vykazují výrazné mortalitní riziko, a to

přesto, že v rámci těchto studií byli záměrně vyšetřeni stabilizovaní a zřejmě i relativně méně postižení pacienti (6)

Základním cílem naší analýzy bylo stanovit, jaká je vlastně prognóza pacientů přijatých k hospitalizaci pro iCMP a nakolik se v posledních dvou dekádách vyvíjí.

Metoda

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy Správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice (FN) Plzeň, pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů a směrnici GDPR Evropské komise

Design a studovaná populace

Studie byla koncipovaná jako čistě epidemiologická prospektivní survey, nebyla tedy řešena žádná formálně položená hypotéza. Pacienti hospitalizovaní pro CMP byli identifikováni v nemocničním informačním systému FN Plzeň na základě formálně deklarované primární příčiny hospitalizace v propouštěcí zprávě (či listu o prohlídce zemřelého) a dalších uložených informací, přičemž tato diagnóza musela být verifikována na základě neurologického vyšetření a zobrazovací metody (převážně CT). Ve vlastní definici CMP jsme se drželi klinického dojmu ošetřujícího lékaře (tj. pokud byla cerebrovaskulární příhoda například deklarována jako tranzitorní ischemická ataka, nebyl tento pacient do analýzy zařazen). Celkem ve FN Plzeň došlo mezi 1. 1. 2003 a 31. 12. 2019 k 14 729 hospitalizacím pro některý z typů mozkové příhody, kdy pacienti byli primárně přijati na Neurologickou kliniku či na jednu z 5 klinických jednotek FN Plzeň zaměřených na problematiku vnitřního lékařství (tj. I. interní klinika, II. interní klinika, Kardiologická klinika, Interní oddělení a Oddělení klinické farmakologie). Z tohoto počtu však bylo vyřazeno 4060 hospitalizací, kdy proběhlá mozková příhoda byla deklarována jako hemorrhagické etiologie. Po vyřazení duplicitních hospitalizací téhož jedince (tj. rekurentních CMP) jsme získali soubor 9320 pacientů, z něhož však bylo ještě vyřazeno dalších 244 osob, kde po zhodnocení dostupné dokumentace byla jako primární příčina hospitalizace seznána jiná diagnóza než CMP, ischemická etiologie dubiozní (neverifikována) či se jednalo o cizí státní příslušníky, kde nebylo možno ověřit jejich vitální status. Finální sledovaný soubor tak činil 9076 subjektů, u nichž v průběhu sedmnáctiletého sledovaného období došlo k iCMP.

Zpracování dat

Na základě údajů obsažených v nemocničním informačním systému FN Plzeň byla částečně automaticky a v nezbytných případech manuálně vytvořena databáze předmětných pacientů a pomocí jejich rodných čísel naše databáze agregována s údaji obsaženými v Centrálním registru obyvatelstva, spravovaném ÚZIS a získán tak údaj ohledně eventuálního data smrti a její deklarované primární příčiny (tak jak jsou ze zákona uváděny v Listu o prohlídce mrtvého); tento průzkum vitálního statusu byl realizován k 31. 12. 2020, takže máme k dispozici stanovení přinejmenším 1roční mortality, zatímco pro pacienty přijaté před 1. 1. 2015 i pětiletou mortalitu. Posledním krokem bylo odstranění všech údajů umožňujících konkrétní osobní identifikaci zařazených pacientů a další analýzy již byly realizovány jen na anonymizovaných datech.

Jako testovaný výstup „outcome“ bylo použito úmrtí z jakékoliv či jen kardiovaskulární příčiny, a to v průběhu 1 roku, nebo 5 let (u osob hospitalizovaných v letech 2003–15, $n = 6930$). Pro potřeby posouzení trendu mortality byl soubor v prvním kroku rozdělen podle roku hospitalizace (který byl zároveň jedinou formální „expozicí“) a v druhé kroku do 4 větších „sezón“ (čtyřletých, s výjimkou jedné pětileté sezóny 2003–2007, která byla zároveň použita jako referenční). Statisticky byla data testována pomocí software STATA/SE 8, přičemž použity byly jen konvenční deskriptivní/statistické metody a standardní regresní modely (detaily jsou uvedeny v příslušných sekcích).

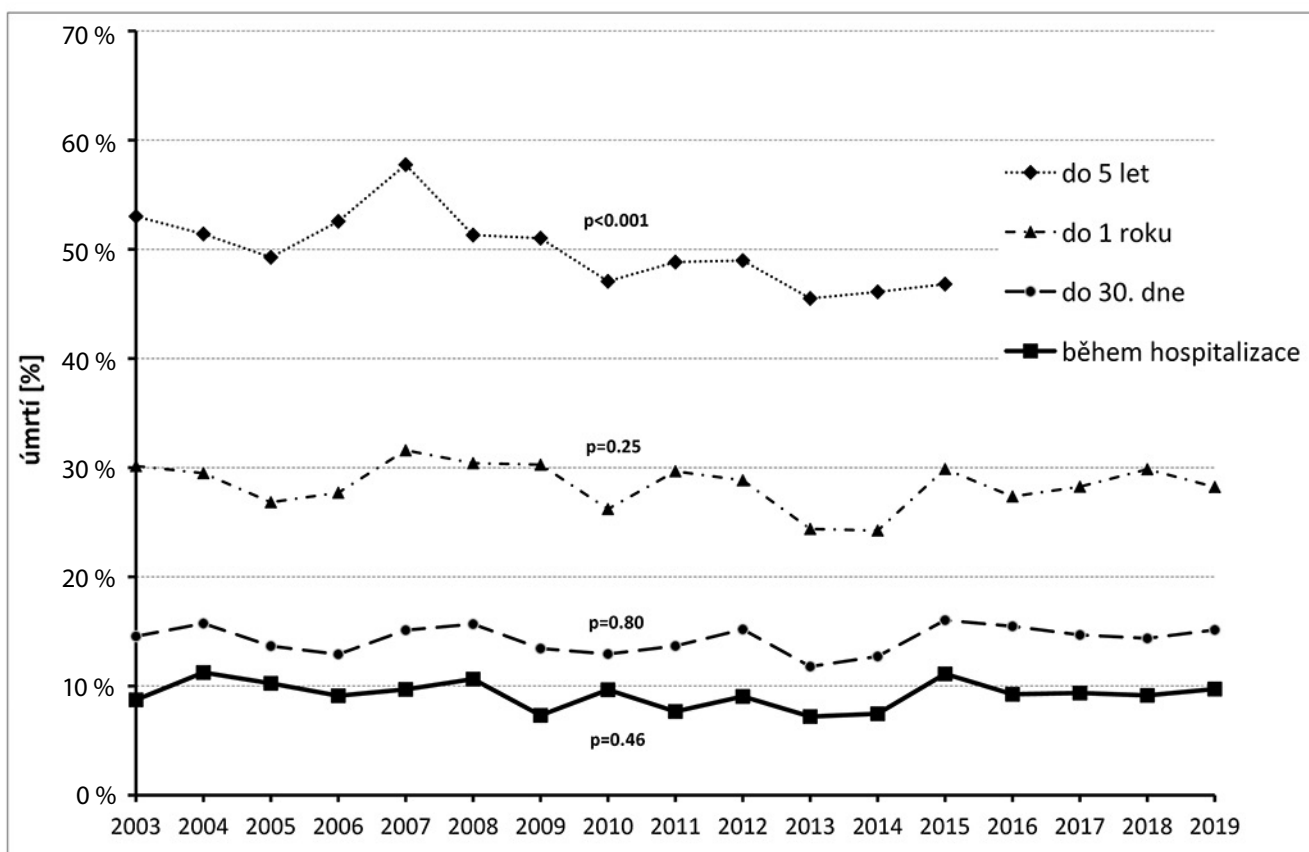
Výsledky

Celkem bylo v této analýze sledováno 9076 subjektů (průměrný věk 71,8 (\pm SD 12,3), 51,9 % mužů), z čehož 7737 pacientů bylo iniciálně přijato na Neurologickou kliniku, zatímco 1340 na lůžko některého z interních oddělení. Pacientů ve věku ≤ 65 let bylo 2417 (26,6 %). Medián doby hospitalizace činil 5 dní (IQR: 3–10), přičemž hospitalizace byla delší než 10 dní u 22,1 % pacientů. Dohromady 53,8 % pacientů alespoň část hospitalizace strávilo na iktové jednotce, trombolýza byla realizována u 25 % pacientů a trombektomie u 2,3 %, zatímco u osob ve věku ≤ 65 let činily tyto údaje 57,3 %, 26,8 % a 2,7 %, resp.

V celém souboru v průběhu sledovaného období (dohromady $\approx 41\,244$ člověko-let sledování) zemřelo 5583 osob při střední době sledování 1249 (IQR: 212–2658) dní. Hospitalizační mortalita (fatalita) činila 9,1 %, třicetidenní mortalita 14,2 %, jednoroční mortalita 28,4 % a pětiletá mortalita (u části vzorku 2003–2015) 49,8 %. U pacientů ≤ 65 let činily tyto standardizované mortality 3,3 %, 5,1 %, 10,1 % a 20,2 %, resp. Pokud jsme z analýzy vyřadili pacienty, kteří zemřeli již během hospitalizace (a za celek jsme považovali pouze ty, co byli z hospitalizace propuštěni a akutní ataku CMP tedy přežili), činila 30denní mortalita 5,8 %, jednoroční 21,2 % a pětiletá 44,8 %, resp. 1,8 %, 7,0 a 17,4 % pro ty ve věku ≤ 65 let.

Změny standardizované mortality podle roku hospitalizace v průběhu celého sledovaného období udává graf 1. Hospitalizační, třicetidenní i jednoroční mortalita sice mezi lety do určité míry fluktovaly, nicméně jednoznačný trend v nich vysledovat nelze a rozdíly ani nedosáhly statistické významnosti. Určitý pokles po roce 2007 lze diferencovat

Graf. 1. Změny standardizované celkové mortality v průběhu sledovaného období 2003–2019



v pětileté mortalitě a tento trend byl i statisticky významný (bylo ale možno hodnotit pouze do roku 2015).

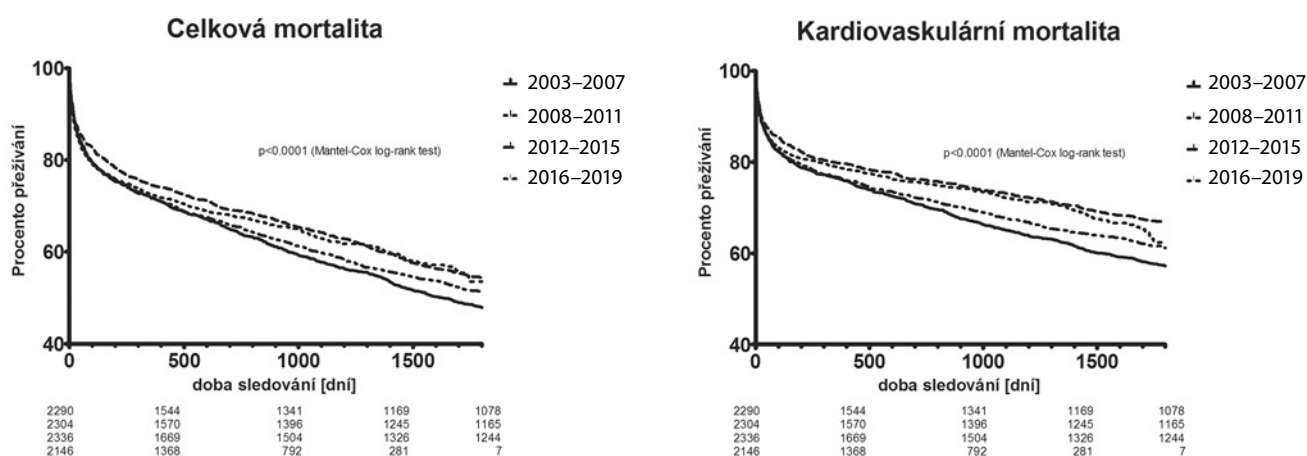
Abychom minimalizovali vliv fluktuace mortality mezi jednotlivými roky, mortalitní trendy byly v dalším kroku posuzovány v delších obdobích („sezónách“ 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19). Kaplan-Meierovy křivky přežívání podle doby hospitalizace v jedné ze 4 definovaných „sezón“ jsou uvedeny v grafu 2. Procento zemřelých standardizované na příslušné časové intervaly (hospitalizační, 30denní...) ve 4 sledovaných „sezónách“ udává tabulka 1 (včetně dalších korespondujících základních charakteristik). Výsledky jsou podobné, jako když byly trendy hodnoceny podle jednotlivých let, tj. statisticky významný rozdíl byl pozorován pouze pro pětiletou mortalitu. V posledním kroku jsme rozdíl v celkové mortalitě mezi „sezónami“ ještě adjustovali na věk a pohlaví (Tab. 2). „Sezona“ 2003–2007 byla v této analýze brána jako referenční (s rizikem rovným 1) a kalkulováno bylo relativní riziko úmrtí v dalších obdobích. Po této adjustaci zůstaly rozdíly mezi „sezónami“ fakticky jen marginální a navíc ještě vymizel doposud statisticky významný pokles v pětileté mortalitě. Stejná analýza byla provedena jen s pacienty ve věku ≤ 65 let

fakticky se stejným výsledkem, tj. opět nelze najít žádný statisticky významný časově podmíněný trend mezi jednotlivými „sezónami“ (data nejsou v tabulce uvedena).

Závěrem byly v souboru provedeny ještě další dvě dílčí analýzy. Na základě údajů zvedených v Listu o prohlídce mrtvého byla vzata v úvahu deklarovaná hlavní příčina úmrtí. Takto 71,7 % úmrtí v našem souboru mělo deklarovanou kardiovaskulární příčinu, 9,5 % zhoubný novotvar a 18,7 % jinou příčinu. Vzájemný poměr těchto tří základních skupin příčin úmrtí se během let měnil spíše jen marginálně. Zopakovali jsme rovněž všechny výše zmíněné analýzy, pouze místo celkové jsme použili kardiovaskulární mortalitu. Hospitalizační kardiovaskulární mortalita činila 9,0 %, třicetidenní kardiovaskulární mortalita 11,3 %, jednorocní 20,5 %, zatímco pětiletá 32,4 %. Trend kardiovaskulární mortality také (jak se dalo čekat) v podstatě kopíroval trend mortality celkové a mezi 4 definovanými „sezónami“ jsme žádné statisticky významné rozdíly také nenalezli (Tab. 2, spodní panel).

Poslední provedenou analýzou bylo určit, nakolik některé známé základní charakteristiky ovlivnily riziko úmrtí jako závislé proměnné

Graf. 2. Kaplan-Meierovy křivky přežívání pacientů hospitalizovaných pro iCMP v období 2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19



Tab. 1. Základní údaje souboru pacientů hospitalizovaných pro ischemickou cévní mozkovou příhodu v průběhu let 2003–2019 a jejich mortalita

	Celé období	2003–2007	2008–2011	2012–2015	2016–2019	p pro trend [#]
n	9076	2290	2304	2336	2146	—
věk [let]	71,8 (12,3)	72,1 (11,4)	71,6 (12,5)	71,6 (12,3)	71,8 (13,2)	0,564
pohlaví [% mužů]	51,9	50,9	50,6	52,7	53,6	0,136
dobu hospitalizace [dni]	7,7 (10,5)	9,3 (7,8)	8,4 (16,9)	6,8 (6,5)	6,2 (6,0)	0,0001
hospitalizace na iktové jednotce [%]	53,8	53,6	45,5	53,2	63,4	< 0,0001
trombolýza [%]	25,0	2,4	18,1	32,5	48,1	< 0,0001
trombektomie [%]	2,3	0	0	2,4	7,2	< 0,0001
úmrtí během hospitalizace [%]	9,1	9,7	8,8	8,6	9,4	0,56
úmrtí do 30. dne [%]	14,2	14,3	13,9	13,9	14,9	0,73
úmrtí do 1 roku [%]	28,4	29,2	29,1	29,8	28,4	0,21
úmrtí do 5 let[§] [%]	49,8	53,1	49,5	46,8	—	< 0,0001

[průměr (standardní odchylka) či proporce], ^{*}Kruskal-Wallis ANOVA, [§]hodnoceno pouze pro pacienty hospitalizované do roku 2015

Tab. 2. Částečně adjustované riziko celkové a kardiovaskulární mortality v podle „sezony“ hospitalizace

„sezona“	Srovnání „sezona“	HRR (± 95% CI)	p
celková mortalita			
úmrť během hospitalizace			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,05 (0,72–1,54)	0,803
2012–2015 (C)	C versus A	0,87 (0,45–1,67)	0,669
2016–2019 (D)	D versus A	1,55 (0,60–3,96)	0,365
úmrť do 30 dnů			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,11 (0,82–1,52)	0,485
2012–2015 (C)	C versus A	1,12 (0,66–1,91)	0,674
2016–2019 (D)	D versus A	1,36 (0,63–2,91)	0,433
úmrť do 1 roku			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,06 (0,85–1,31)	0,611
2012–2015 (C)	C versus A	0,99 (0,69–1,44)	0,973
2016–2019 (D)	D versus A	0,99 (0,58–1,70)	0,986
úmrť do 5 let			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,92 (0,78–1,08)	0,28
2012–2015 (C)	C versus A	0,86 (0,65–1,14)	0,302
kardiovaskulární mortalita			
úmrť během hospitalizace			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	1,05 (0,72–1,54)	0,803
2012–2015 (C)	C versus A	0,87 (0,45–1,67)	0,669
2016–2019 (D)	D versus A	1,05 (0,41–2,70)	0,927
úmrť do 30 dnů			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,96 (0,67–1,37)	0,809
2012–2015 (C)	C versus A	0,95 (0,52–1,73)	0,866
2016–2019 (D)	D versus A	1,46 (0,61–3,49)	0,398
úmrť do 1 roku			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,97 (0,75–1,26)	0,822
2012–2015 (C)	C versus A	0,96 (0,62–1,49)	0,848
2016–2019 (D)	D versus A	1,11 (0,58–2,11)	0,753
úmrť do 5 let			
2003–2007 (A)	—	1	—
2008–2011 (B)	B versus A	0,88 (0,72–1,08)	0,218
2012–2015 (C)	C versus A	0,79 (0,56–1,12)	0,179

HRR (±95% CI), poměr rizik (95% intervaly spolehlivosti); adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví a rok hospitalizace

(použito bylo Coxova regresního modelu) (Tabulka 3). Významným faktorem byl očekávatelně věk pacientů. Konzistentně také ve všech v definovaných obdobích (tj. během hospitalizace, prvních 30 dnů atd.) paradoxně zvyšovalo relativní riziko úmrtí i alespoň přechodné umístění pacienta na iktové jednotce, a dále pak v případě úmrtí během hospitalizace i do 1 roku od přijetí také provedení trombektomie (jako součásti úvodního managementu). Hospitalizace delší 10 dnů byla spojena se sníženým rizikem úmrtí během hospitalizace a prvních 30 dnů, zatímco v případě jednorocní a pětileté mortality relativní riziko úmrtí naopak zvyšovala. Trombolýza signifikantně snižovala relativní riziko úmrtí do 1 roku, těsně za hranici významnosti byla v případě hospitalizační mortality, naopak v případě pětileté mortality byl její efekt již neutrální. Pokud jsme použili jako závislou proměnnou kardiovaskulární mortalitu, vymizela statistická významnost benefitu podané trombolýzy i v případě

jednorocní mortality. Relativní riziko spojené s ostatními faktory zůstalo prakticky stejné (není uvedeno v tabulce)

Diskuze

Základním poznatkem vyplývajícím z naší analýzy je, že mortalita pacientů, u nichž došlo k iCMP, zůstává enormně vysoká. V průměru ve sledovaném období 2003–2015 zemřelo do 5 let od manifestace 50 % postižených pacientů, více než 1/5 nepřežilo ani 1 rok po CMP (což dává prognózu horší než je tomu u mnohých malignit) a i krátkodobá mortalita (úmrtí do 30 dnů od přijetí) se po celé období pohybovala kolem 15 %. Navíc si je třeba uvědomit, že naše analýza nezahrnuje úmrtí před příjezdem do nemocnice, tudíž výše zmíněný dopad na životy postižených osob bude zřejmě ve skutečnosti ještě o něco horší. Lze předpokládat, že alespoň část pozorované vysoké mortality

Tab. 3. Relativní mortalitní riziko některých základních charakteristik pacientů

závislá proměnná:	úmrť během hospitalizace		úmrť do 30 dnů		úmrť do 1 roku		úmrť do 5 let	
věková dekáda	1,74 (1,62–1,87)	< 0,0001	1,74 (1,63–1,86)	p < 0,0001	1,87 (1,79–1,95)	< 0,0001	1,91 (1,84–1,98)	< 0,0001
mužské pohlaví	0,90 (0,78–1,05)	0,177	0,97 (0,85–1,10)	0,602	1,07 (0,99–1,16)	0,110	1,13 (1,05–1,21)	0,001
sezona[†]	1,00 (0,94–1,08)	0,906	1,04 (0,96–1,14)	0,314	1,00 (0,97–1,04)	0,906	0,98 (0,93–1,02)	0,291
hospitalizace > 10 dní	0,51 (0,42–0,61)	< 0,0001	0,52 (0,44–0,61)	p < 0,0001	1,02 (0,93–1,11)	< 0,0001	1,17 (1,08–1,26)	< 0,0001
iniciální hospitalizace na neurologii	0,26 (0,21–0,32)	< 0,0001	0,25 (0,21–0,31)	p < 0,0001	0,45 (0,40–0,51)	< 0,0001	0,51 (0,47–0,57)	< 0,0001
hospitalizace na iktové jednotce	2,20 (1,78–2,71)	< 0,0001	3,12 (2,57–3,77)	p < 0,0001	1,97 (1,77–2,20)	< 0,0001	1,63 (1,50–1,78)	< 0,0001
trombolýza	0,82 (0,66–1,01)	0,06	0,91 (0,75–1,10)	0,320	0,88 (0,78–0,98)	0,023	1,01 (0,90–1,12)	0,908
trombektomie	1,64 (1,08–2,50)	0,021	1,57 (0,86–2,87)	0,144	1,43 (1,11–1,83)	0,005	—	—

Coxův model proporcionálních rizik [poměr rizik (95% intervaly spolehlivosti)]; p; [†]2003–07, 2008–11, 2012–15 a 2016–19

jde jistě na vrub poměrně vysokého věku postižených pacientů – ten v našem souboru činil v průměru ~72 let a asi 10 % sledovaných osob bylo dokonce starších 85 let. Pětiletá celková mortalita však zůstává podobně extrémní i po vyřazení těchto nejstarších osob z analýzy (a u osob ve věku ≤ 85 let tak činila 49,4 %). Dostí alarmující je nakonec i u osob nominálně středního věku (≤ 65 let), tj. 23,1 %.

Pozorovaný mortalitní impakt ischemických CMP je relativně vysoký v kontextu nejen podobných údajů z celé Evropy, ale v rámci ČR. Průměrná třicetidenní mortalita po manifestaci iCMP činila v roce 2017 v zemích OECD 7,7 %, zatímco v celé České republice 9,4 % (7). Námi pozorovaný výsledek krátkodobé mortality na cerebrovaskulární choroby (tj. 14,5 % do 30. dne od přijetí do nemocnice) by tedy Plzeňský region, ze kterého naprostá většina zařazených pacientů pochází, řadil zcela na konec pomyslného žebříčku (na úroveň zemí jako je Litva či Lotyšsko). Je fakt, že podobné znevýhodnění západočeského regionu z hlediska kardiovaskulárního rizika (a toho zprostředkovaného cerebrovaskulárními příhodami zvláště) jsme pozorovali ještě zhruba v polovině 90. let (8), nicméně doposud jsme se domnívali, že tento rozdíl již časem vymizel. Na druhé straně pokud vezmeme volně dostupná celostátní data z registrů ÚZIS (9), mortalita na všechny kardiovaskulární choroby je v Plzeňském kraji velmi blízko celostátnímu průměru (534,6 versus 537,5 úmrtí na 100 000 obyvatel). Mortalitní riziko pacientů po prodělané iCMP také velmi „vychází“ v kontextu ostatních kardiovaskulárních chorob. Například v jiné naší studii jsme rovněž měli možnost posoudit pětiletou mortalitu u 5159 pacientů mladších 85 let, hospitalizovaných ve FN Plzeň pro akutní infarkt myokardu mezi lety 2006–15 (10). Pětiletá celková mortalita u těchto pacientů (včetně těch, co zemřeli během hospitalizace) činila 24,2 % (tj. asi polovinu počtu, který jsme nyní pozorovali u pacientů po iCMP).

Podobně znepokojující je fakt, že za celé poměrně dlouhé období, které naše analýza obsáhla, nelze u pacientů hospitalizovaných pro iCMP prakticky doložit žádný přesvědčivý trend k poklesu celkové či kardiovaskulární mortality. Jedinou výjimkou je snad pětiletá mortalita po roce 2007, kde jsme již určitý, statisticky významný trend pozorovali (na hrubých, neadjustovaných datech činil pokles asi cca 1,4 % za rok). V parciálně adjustovaném modelu (věk, pohlaví a iniciální hospitalizaci na neurologii) ještě vykazovali pacienti hospitalizovaní v letech 2012–15

asi o 14 % nižší riziko pětileté celkové mortality než ti hospitalizovaní v letech 2003–7, rozdíl však již nedosáhl statistické významnosti. Vývoj pětileté mortality mohl být ale analyzován pouze do roku 2015 a teprve další léta ukáží, zdali se jedná o reálný trend, či jenom výkyv. V tomto místě je nutno opět zmínit patrný nesoulad s celostátními údaji o mortalitě na cerebrovaskulární příhody z registrů ÚZIS (9), které ukazují po roce 1989 do současnosti jednoznačný pokles jak u mužů, tak u žen (doposud přinejmenším o 50 % oproti hodnotě z konce 80. let). Tento celostátní údaj je ale založen na příčině úmrtí deklarované v úmrtním listu a značí pouze jen, že ubylo úmrtí, kde dle názoru ohledávajícího lékaře byla hlavní příčinou cerebrovaskulární příhoda. Z největší pravděpodobnosti tedy především odráží sníženou incidenci cerebrovaskulárních chorob, a to nejspíše na vrub zlepšené kontroly hypertenze (11). Naopak naše data nyní ukazují, že fatalita těchto příhod a dlouhodobější přežívání v sekundární prevenci po iCMP se v průběhu takřka dvou dekád (přinejmenším v Plzeňském regionu) zásadněji nezlepšily. Bohužel nutno konstatovat, že se v tomto parametru lišíme od vyspělých zemí západní Evropy či USA, kde je zlepšené přežívání po prodělané iCMP již prokazatelné. Longitudinální studie založená na Erlagenském registru mozkových mrtvic (realizovaná tedy ve velmi blízkém a i historicky dosti provázaném regionu) prokázala v průběhu dvacetiletého sledování (1996–2015) signifikantní pokles mortality či rekurence CMP (každý rok sledování byl v průměru spojen s asi 2% poklesem relativního rizika), a jak se dalo celkem čekat, přežívání bylo významně ovlivněno subtypem mozkové mrtvice (12). Dánská studie založená na celonárodním registru a zahrnující takřka 220 000 pacientů zjistila, že pětiletá mortalita po prodělané CMP klesla z 56,4 % v letech 1994–1998 na 46,1 % v letech 2004–2008 (13). Jiná studie z USA založená na sledování 8561 pacientů po iCMP mezi lety 2004 a 2018 prokázala signifikantně nižší jednorocní mortalitu v období 2014–18 (tj. 14,8 %), oproti předchozím dvěma obdobím 2009–13 a 2004–2008 (tj. 17,3 % a 17,0 %, resp.); paradoxně rekurence ischemických CMP během sledovaného období naopak stoupala (14). Je třeba také zdůraznit, že hodnoty jednorocní mortality byly v této studii zhruba poloviční, než ty pozorované v naší studii (14), a to navíc ještě před 14 lety. Pro kontext je také opět nutno zmínit situaci u pacientů po prodělaném infarktu myokardu, kde v ČR mezi lety 1994 a 2016 hospitalizační fatalita klesla

ze 17 % na 7,5 % a pětiletá celková mortalita ze 41,7 na 34 % (15). Fakt, že mortalita pacientů po prodělané iCMP hospitalizovaných ve FN Plzeň neklesá, je tedy fenomén, který by měl být dále analyzován (v první řadě asi verifikován i v některých jiných regionech ČR) a zejména hledány jeho příčiny.

Příznivější obraz jsme zaznamenali v oblasti akutního managementu pacientů s iCMP, jmenovitě v nárůstu realizovaných trombolýz. Zatímco na počátku hodnoceného období („sezoně“ 2003–07) byla trombolýza provedena jen u necelých 3 % pacientů, ke konci („sezona“ 2016–19) stoupla indikace tohoto opatření na ≈ 48 %. Podobně v průběhu času výrazně narostl počet pacientů hospitalizovaných alespoň po nějaký čas na dedikované iktové jednotce a významně se zkrátila i průměrná doba hospitalizace; toto obojí ukazuje na zlepšený institucionální rámec péče o pacienty s CMP v akutním stadiu a její žádoucí centralizaci. Počínaje rokem 2014 se již rovněž začala u hodnocených pacientů realizovat endovaskulární mechanická trombektomie (jakožto nejúčinnější kauzální léčba trombotického uzávěru velké mozkové tepny (16)) a v „sezoně“ 2016–19 byl tento zákrok proveden u ≈ 7 % sledovaných pacientů. Jakkoliv se tento počet může zdát relativně nízký, nebude asi příliš daleko od realistického potenciálu této metodiky (který je silně modifikován časovým oknem, prokázanou přítomností okluze velké tepny a dalším faktory). Relativně ještě nedávná analýza z Velké Británie odhadla potenciál této metody asi na 15 % (17), zatímco jiná tamtéž dokonce jen na asi 10 % (18). Také, s jedinou výjimkou, v 7 provedených intervenčních studiích nepřesáhla indikace této metody 20 % (16).

V naší studii jsme se pokusili určit některé alespoň základní determinanty mortalitního rizika. Jak se dalo čekat, významný faktor představoval zejména věk pacientů, kdy každá věková dekáda byla spojena s asi 74–91% zvýšením rizika úmrtí. Paradoxně s vyšším rizikem bylo spojeno i umístění pacienta na iktové jednotce, což je ale celkem vysvětlitelné tím, že lehčí případy mozkových mrtvic (které mají zároveň lepší prognózu) jsou umisťovány rovnou na standardní lůžko. Trombolýza byla spojena s významnou, asi 12% redukcí rizika úmrtí z jakékoliv příčiny do 1 roku, zatímco v případě pětileté mortality byl již její efekt neutrální. Tato diskrepance může být dána tím, že jakkoliv je u pacienta úspěšně provedena trombolýza (tj. s dobrým efektem z hlediska neurologické deficity), již sám fakt, že k ní muselo být přistoupeno, značí excesivní riziko recidivy CMP v budoucnosti – zejména pokud příslušného pacienta srovnáme s jiným, u něhož byla závažnost CMP natolik nízká, že k trombolýze vůbec přistoupeno nebylo. Tento výsledek tedy nelze interpretovat tak, že by trombolýza nemělo smysl provádět, neboť k tomu naše analýza (díky svému observačnímu designu) není stavěná. Naopak jak dostupné důkazy, tak současná guidelines použití trombolýzy silně podporují jako jedno z mála kauzálních opatření v akutním managementu CMP (19, 20). Podobně jsme paradoxně pozorovali, že trombektomie byla spojena s významným vzestupem úmrtí do 1 roku. Zde předpokládáme identický fenomén, tj. že trombektomie byla používána u relativně těžších případů, a naopak nevyužívána u pacientů

s minimální symptomatologií, kteří však mají již z podstaty věci primárně lepší prognózu. Výsledky z randomizovaných intervenčních studií opět dokazují, že trombektomie je spojena s významným benefitem ve smyslu následného funkčního statusu (16) a je opět vysoce doporučitelným opatřením v akutním managementu iCMP (21).

Limitace studie

Naše analýza má samozřejmě řadu limitací. Především nezahrnuje rekurentní nefatální CMP jako jistě velmi podstatný ukazatel dalšího osudu sledovaných pacientů. Podobně jsme neměli u všech pacientů k dispozici spolehlivý údaj ohledně předchozích iCMP. Z důvodu aplikace směrnice GDPR totiž nebylo možno tyto parametry z dostupných registrů získat, resp. údaje máme k dispozici pouze u pacientů hospitalizovaných do roku 2012. V tomto částečném souboru (kohortě 4259 pacientů) došlo v průběhu 5 let k rekurentní nefatální iCMP u 860 osob (20,2 % souboru). V této analýze jsme rovněž nebrali v úvahu nakolik okolnosti sekundární prevence a další komorbidity ovlivnily prognózu pacientů po CMP. Z dat, co máme k dispozici (a plně zkompletována je máme opět pouze pro pacienty hospitalizované do roku 2012), vyplývá zejména, že léčba antikoagulancii, clopidogrelem či statiny byla spojena s významným přínosem ve smyslu pětileté mortality či rekurence CMP, zatímco přítomnost fibrilace síní, špatně kontrolované glykemie či zvýšeného kreatinu naopak riziko pacientů významně zvyšovala (tyto výsledky plánujeme publikovat v jiné analýze). Podobně by pro lepší stratifikaci individuálního mortalitního rizika pacientů (a zejména posouzení efektu trombolýzy/trombektomie) jistě bylo přínosné znát neurologický a celkový funkční status pacientů bezprostředně po manifestaci iCMP, resp. po definitivní stabilizaci (v podobě například NIHSS skóre či modifikovaného Rankinova skóre). Tyto údaje však opět pro celý, poměrně rozsáhlý, soubor nemáme k dispozici.

Závěry

Mortalita pacientů po iCMP zůstává enormní a přinejmenším na základě našich dat zatím nelze vysledovat jakýkoliv přesvědčivější trend ke zlepšení. Jakkoliv v průběhu sledovaného období došlo k poměrně zásadnímu zlepšení v oblasti akutní péče (zejména nárůstu počtu trombolýz, vyšší stupeň centralizace péče a nově též i zavedení intervenčních trombektomí), zásadnější efekt ve smyslu globálního zlepšení prognózy pacientů po CMP zatím prokázat nelze. Nejvyšší potenciál ke snížení zdravotně-sociálních dopadů cévních mozkových příhod na populaci si tedy stále udržuje primární prevence.

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 260 393). Chtěli bychom rovněž poděkovat všem pracovníkům Ústavu zdravotnické informace a statistiky a jmenovitě p. Adolfu Binderovi za laskavé stanovení vitálního statusu našich pacientů, bez čehož by tato analýza nebyla možná.

LITERATURA

1. Bruthans J, Cifkova R, Lanska V, O'Flaherty M, Critchley JA, Holub J et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:829-39.

2. ÚZIS. Zdravotnická statistika. Zemřelí 2017. stav zdravotnických informací a statistiky ČR. 2018. Praha. dostupné z <https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/demodem2017.pdf>. 2018.

3. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, Ditttrich R, Reiner Z, Cifkova R et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1354-62.
4. Cífková R, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Jozifová M, Mayer O, Vaněk J et al. Blood pressure control and risk profile in poststroke survivors: a comparison with the general population. *J Hypertens.* 2015;33:2107-14.
5. Vanek J, Mayer O, Wohlfahrt P, Kielbergerova L, Krajcoviechova A, Bruthans J et al. The changes of secondary prevention practice in Czech post-stroke patients between 2007 and 2012/13. *Cor Et Vasa.* 2016;58:E367-E73.
6. Vaněk J, Mayer O, Seidlerová J, Bruthans J, Kielbergerová L, Wohlfahrt P et al. A comparison of secondary prevention practice in poststroke and coronary heart disease patients. *Public Health.* 2016;137:64-72.
7. OECD. OECD (2019), „Mortality following ischaemic stroke“, in *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. StatLink <https://doi.org/10.1787/888934016227>.
8. Mayer O, Jr., Rosolová H, Sefrna F, Neumann M, Simon J. Analysis of mortality trends in the West Bohemian Region in comparison with the entire Czech Republic 1988-1995. *Cas Lek Cesk.* 1998;137:207-10.
9. ÚZIS. Regionální zpravodajství NZIS. Dostupné z <https://reporting.uzis.cz/>.
10. Mayer O, Jr., Seidlerová J, Bruthans J, Opatrný J, Hromádka M, Jirák J et al. The prognostic impact of renal function decline during hospitalization for myocardial infarction. *J Comp Eff Res.* 2021;10:219-28.
11. Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Šulc P, Jozifová M et al. 30-year trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population, Czech MONICA and Czech post-MONICA, 1985 - 2016/17. *PLoS One.* 2020;15:e0232845.
12. Rucker V, Heuschmann PU, O'Flaherty M, Weingärtner M, Hess M, Sedlak C et al. Twenty-Year Time Trends in Long-Term Case-Fatality and Recurrence Rates After Ischemic Stroke Stratified by Etiology. *Stroke.* 2020;51:2778-85.
13. Schmidt M, Jacobsen JB, Johnsen SP, Bøtker HE, Sørensen HT. Eighteen-year trends in stroke mortality and the prognostic influence of comorbidity. *Neurology.* 2014;82:340-50.
14. Chaudhary D, Khan A, Shahjouei S, Gupta M, Lambert C, Avula V, et al. Trends in ischemic stroke outcomes in a rural population in the United States. *J Neurol Sci.* 2021;422:117339.
15. Bruthans J, Mayer O, Jarkovsky J, Zvolsky M. Long-term trends in the incidence, treatment, hospital fatality and subsequent mortality from acute myocardial infarction in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165:283-90.
16. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1723-31.
17. Tawil SE, Cheripelli B, Huang X, Moreton F, Kalladka D, MacDougal NJ et al. How many stroke patients might be eligible for mechanical thrombectomy? *Eur Stroke J.* 2016;1:264-71.
18. McMeekin P, White P, James MA, Price CI, Flynn D, Ford GA. Estimating the number of UK stroke patients eligible for endovascular thrombectomy. *Eur Stroke J.* 2017;2:319-26.
19. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6:1-lxii.
20. Neumann J, Šaňák D, Tomek A, Bar M, Herzig R, Kovář M et al. Doporučení pro intravenózní trombolýzu v léčbě akutního mozkového infarktu – verze 2021. *Cesk Slov Neurol N* 2021;84/117(3):291-99.
21. Šaňák D, Mikulík R, Tomek A, Bar M, Herzig R, Neumann J et al. Doporučení pro mechanickou tromboektomii akutního mozkového infarktu – verze 2019. *Cesk Slov Neurol N.* 2019;82(6):700-5.

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



Akutní infekce u pacientů po transplantaci ledviny

Zdeněk Lys^{1,3}, Klára Dombrovská¹, Jarmila Dědochová¹, Petra Kovářová², Ivo Valkovský^{1,3},
Jan Václavík^{1,3}

¹Interní a kardiologická klinika, FN Ostrava

²Krevní centrum, FN Ostrava

³Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Imunosuprimovaní pacienti po transplantaci ledviny mají vysoké riziko infekčních komplikací. V této skupině pacientů se vyskytuje celá řada infekcí virové, bakteriální nebo mykotické etiologie včetně oportunních nákaz, ale za vysokou mortalitu jsou zodpovědné především infekce bakteriální. Z bakteriálních infekcí jsou nejčastější infekce močových cest a pneumonie, které mnohdy vyžadují hospitalizaci a přechodnou redukci imunosupresivní terapie, a to vždy po konzultaci transplantačního centra. Kromě symptomů daných lokalizací infekce se často vyskytuje horečka. Specifikem pacientů po transplantaci ledviny je diferenciální diagnostika horečky a/nebo vysoké zánětlivé aktivity. Kromě infekčních příčin zvažujeme polékovou horečku, rejekční epizodu, relaps systémového onemocnění nebo u pacientů se selháním funkce štěpu v dialyzační léčbě graft intolerance syndrom („symptomatický štěp“). Záchrana života pacienta, která mnohdy vyžaduje významnou redukci imunosupresivní terapie, má vždy přednost před zabráněním rejekční epizody. Nedílnou součástí péče o transplantované pacienty je prevence infekcí, včetně doporučení očkování tam, kde je to možné.

Klíčová slova: akutní infekce, antibiotika, imunosuprese, rejekce, transplantace ledviny.

Acute infections in kidney transplant recipients

Immunosuppressed kidney transplant recipients have a high risk of infectious complications. A variety of infections of viral, bacterial, or mycotic etiology, including opportunistic infections, occur in this group of patients, but bacterial infections are primarily responsible for the high infection-related mortality. Of the bacterial infections, urinary tract infections and pneumonia are the most common, often requiring hospitalization and temporary reduction of immunosuppressive therapy after consultation of the transplant center. In addition to symptoms due to the location of the infection, fever is often present. The differential diagnosis of fever and/or high inflammatory activity is specific to patients after kidney transplantation. In addition to infectious causes, we consider drug-related fever, a rejection episode, a relapse of systemic disease or in patients with graft failure in dialysis treatment graft intolerance syndrome (“symptomatic graft”). Saving the patient’s life, which often requires a significant reduction in immunosuppressive therapy, always takes precedence over preventing a rejection episode. Infection prevention is an integral part of the care of transplant patients, including the recommendation of vaccination where possible.

Key words: acute infection, antibiotics, immunosuppression, kidney transplantation, rejection.

Úvod

Transplantace ledviny je optimální variantou náhrady funkce ledvin u pacientů s chronickým nezvratným renálním selháním a je spojena jak s lepším přežíváním, tak s vyšší kvalitou života v porovnání s pacienty v chronickém dialyzačním programu (1, 2).

V České republice (ČR) proběhne kolem 500 transplantací ledviny za rok. V roce 2019 bylo ve všech transplantačních centrech 510 transplantací ledviny a také v letech 2020 a 2021, které byly významně ovlivněny pandemií covidu-19 (Coronavirus disease 2019), byla transplantace ledviny provedena u 443, respektive u 449 pacientů (3). V ČR je řádově

několik tisíc pacientů s funkčním ledvinovým transplantátem (štěpem) a další skupina pacientů se selháním funkce štěpu, který však v těle zůstává, a tito pacienti, minimálně v začátku náhrady funkce ledvin, často nadále užívají imunosupresivní terapii. Narůstá také počet pacientů po transplantacích dalších solidních orgánů (játra, srdce, plíce, pankreas, tenko střevo), u kterých jsou rizika a management zvládnání infekčních komplikací podobný. Péče o transplantované pacienty je vysoce specializovaná a je soustředěna především do transplantačních center.

U pacientů po transplantaci ledviny dochází k celé řadě komplikací. Jedná se o komplikace chirurgické (infekce operační rány, problémy s hojením rány, stenózy a trombózy cévních anastomóz nebo ureterocystoanastomózy, lymfokéla) a komplikace interního charakteru (rejekční epizody, rekurence základního renálního onemocnění do štěpu, kardiovaskulární příhody, potransplantační diabetes mellitus, hypertenze, dyslipidemie, maligní onemocnění, nežádoucí účinky imunosupresivní terapie a další) (4).

Významnou a relativně častou problematikou imunosuprimovaných pacientů, včetně pacientů po orgánových transplantacích, jsou infekční komplikace. Analýza dat více než 140 000 pacientů z amerických registrů ukázala kumulativní incidenci infekčních komplikací 36,9 % ve 3 měsících, 53,1 % v jednom roce a 78,0 % v 5 letech od transplantace ledviny (5). Přes zlepšující se přežívání pacientů po transplantaci ledviny v posledních dekádách a narůstající významnost onkologických onemocnění jsou infekční komplikace stále po kardiovaskulárních příhodách druhou nejčastější příčinou smrti v krátkodobém i dlouhodobém horizontu (6–8). Pacienti, u kterých dojde k infekční epizodě, mají v dalším období signifikantně vyšší mortalitu a také vyšší riziko selhání funkce transplantátu než pacienti u kterých infekce nebyla zaznamenána (5). Ve skupině pacientů po transplantaci ledviny se vyskytuje celá řada infekcí různé etiologie a závažnosti. Specifikem jsou oportunní infekce jako CMV (cytomegalovirus) infekce, polyomavirová (BK) infekce, pneumocystová pneumonie, mykotické infekce včetně aspergilózy nebo mukormykózy a řada dalších. Za vysokou mortalitu asociovanou s infekčními komplikacemi jsou však zodpovědné dominantně bakteriální infekce (9).

Tato práce podává základní informace o běžných bakteriálních infekcích u pacientů po transplantaci ledviny, jejich diagnostice, léčbě, prevenci, diferenciální diagnostice, a také základní pohled na přístup k imunosupresivní terapii v době akutní infekce pro lékaře pracující mimo transplantační centra.

Přehled infekcí u pacienta po transplantaci ledviny

Pacienti po transplantaci ledviny jsou díky imunosupresivní terapii ve zvýšeném riziku infekčních komplikací (10, 11). Toto riziko trvá po celou dobu užívání imunosuprese, avšak nejvyšší je v prvních týdnech a měsících po transplantaci, kdy míra útlumu imunitního systému je nejvyšší z důvodu vysokého rizika rejekční epizody. Vysoké riziko infekčních komplikací je taktéž v období antirejekční léčby, a to především při terapii rezistentní akutní protilátkami mediované rejeckce, kdy se používá i řada biologických látek (rituximab, alemtuzumab, eculizumab). Zapomínat nesmíme ani na pacienta s nedávným selháním transplantátu, který již zahájil náhradu funkce ledvin. V případě, že nepodstoupil odstranění transplantované ledviny (graftektomie), užívá často nadále menší dávku imunosupresivního preparátu (většinou kortikoidy a/nebo tacrolimus) pro riziko trvajících rejekčních epizod nebo tzv. GIS syndromu (Graft Intolerance Syndrome) (12). U nás pro tento syndrom běžněji používáme termín „symptomatický štěp“. Stejně jako u jiných imunosuprimovaných pacientů se vyskytují běžné infekce bakteriální, virové nebo mykotické, ale nutno je pomýšlet i na celou řadu možných oportunních infekcí, a to především při netypických projevech nebo nedostatečné reakci na iniciační léčbu (4).

Kromě lokalizace nebo původce infekčního onemocnění z praktického hlediska infekce u pacientů po transplantaci ledviny dělíme dle doby od transplantace (Tab. 1) (4). Infekce v prvních 4 týdnech mohou být přeneseny od dárce, infekce operační rány, reaktive preexistující infekce u příjemce nebo infekce nosokomiální. V období mezi 1. a 12. měsícem po transplantaci se objevuje reaktive latentních infekcí (CMV infekce), oportunní infekce a po prvním roce pak dominují infekce komunitní, které se pochopitelně mohou vyskytnout kdykoli po

Tab. 1. Přehled infekcí po transplantaci ledviny dle doby od transplantace, upraveno podle (10)

Doba od transplantace	Nejčastější infekce (typ/původce)		
	Bakteriální	Virové	Další
1. měsíc	Nosokomiální infekce Reaktive infekcí u příjemce Přenesené infekce od dárce Infekce operační rány <i>Clostridioides difficile</i> Infekce močových cest Katetrové infekce	Přenesené infekce od dárce	<i>Candida</i>
2.–12. měsíc	Infekce močových cest Komunitní pneumonie Listerióza	CMV infekce Polyomavirové infekce (BK) Virové hepatitidy <i>Herpes simplex virus</i> EBV virus	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Candida</i> Aspergilóza Mukormykózy
Po 1. roce	Infekce močových cest Komunitní pneumonie <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	CMV infekce Komunitní respirační viry PTLD <i>Varicella zoster virus</i>	Aspergilóza Mukormykózy Kryptokokóza

CMV – cytomegalovirus, EBV – virus Ebsteina-Barrové, PTLD – postrplant lymfoproliferative disorder

transplantaci. Z hlediska lokalizace infekce se jedná o infekce močových cest (IMC), respiračního traktu, gastrointestinální infekce, neuroinfekce, katérové infekce a infekce operační rány. V dalším textu se budeme zabývat především komunitními bakteriálními infekcemi.

Klinický obraz a diagnostika

Velká část infekcí se projevu klinicky i laboratorně obdobně jako u pacientů imunokompetentních. U imunosuprimovaných pacientů se častěji vyskytuje průběh s mírnějšími projevy a následně rychlá deteriorace stavu. U pacientů užívajících mykofenolát nebo azathioprin je dokumentovaná nižší teplota a leukocytóza než u osob bez imunosupresivní léčby (13). Z praktického hlediska nelze každého pacienta se zdánlivě nezávažnou infekcí v obavách z rychlé deteriorace stavu raději hospitalizovat, ale je nutné podrobnější vyšetření, častější sledování pacienta a jeho poučení pro případ horšení stavu. Konkrétní symptomy závisí především na lokalizaci infekce.

V případě souběžného zhoršení funkce transplantované ledviny k pacientovi přistupujeme obdobně jako při AKI (Acute Kidney Injury) vlastních ledvin. Nutno je vyloučit postrenální příčinu (sonografie štěpu) a myslet na častou prerenální etiologii (vhodné kromě základních vitálních funkcí také vyhodnocení volemie) (14). Specifikem transplantovaného pacienta je možná souběžná rejekční epizoda nebo nefrotoxicita kalcineurinových inhibitorů (tacrolimus, cyclosporin), ke které dochází v situaci již zahájené antibiotické terapie některými preparáty s významnou lékovou interakcí (makrolidová antibiotika kromě azithromycinu, fluconazol atd.) (15). V rámci diferenciální diagnostiky je potřeba myslet i na léky indukovanou akutní TIN (tubulointersticiální nefritida), která může být způsobena samotnou antibiotickou léčbou a v některých situacích může vyžadovat i provedení biopsie a nasazení terapie kortikoidy (16).

V oblasti diagnostiky je žádoucí jak odhalení původce infekce (přímá kultivace, PCR – polymerase chain reaction detekce, nepřímé metody jako serologické vyšetření nebo stanovení antigenů příslušných patogenů například v moči), tak zjištění lokalizace infekce. Kromě standardních ukazatelů zánětu využíváme PCT (prokalcitonin) k diagnostice bakteriální etiologie stavu, beta-D-glukan a galaktomannan v séru jako pomůcku k diagnostice některých mykotických infekcí, respektive aspergilózy (17). Myslet je potřeba stále na možné oportunní patogeny, včetně nebezpečných invazivních mykotických infekcí (mukormykózy, kryptokokózy), které často vyžadující cílenou detekci (PCR stanovení atp.) (18, 19)

Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika se odvíjí od konkrétní situace pacienta, jeho projevů a vstupních nálezů klinického a paraklinického vyšetření. Většinou se jedná o pacienta s horečkou a/nebo zvýšenými parametry zánětu. Kromě všech infekčních příčin musíme myslet i na možné neinfekční příčiny:

1. Relaps/rekurence základního onemocnění. Celá řada renálních onemocnění může rekurovat do štěpu a v ojedinělých případech může dojít i transferu primární glomerulonefritidy od dárce ledviny. Nejčastěji z primárních glomerulonefritid rekuruje IgA nefropatie. Primární glomerulonefritidy se většinou projeví

nefritickým či nefrotickým syndromem a problémy se zhoršující se renální funkcí. Teploty a vysoká zánětlivá aktivita mohou být přítomny v případě systémových onemocnění. Jedná se o pacienty se SLE (systémový lupus erythematoses), ANCA asociovanou vaskulitidou, především anti-PR3 (anti-proteináza 3) pozitivní, anti-GBM (Glomerular Basement Membrane) nemoc, nebo primární HUS (hemolyticko-uremický syndrom) (4, 20). Trombotické mikroangiopatie se mohou vyvinout i v potransplantačním období a v některých případech za ně může být zodpovědná, kromě infekcí, také imunosupresivní terapie CIN (kalcineurinové blokátory - nejčastěji tacrolimus).

2. Rejkece transplantované ledviny. K rejekční epizodě může dojít kdykoli po transplantaci ledviny. Specifické projevy nejsou přítomny a zvýšená teplota v kombinaci se zhoršením funkce štěpu může signalizovat rejekci. K rejekci může dojít i u pacienta se selháním funkce štěpu.
3. Nádorové onemocnění. Pacienti po transplantaci ledviny mají v dlouhodobém horizontu zvýšené riziko maligních nádorových onemocnění, která mohou být doprovázena zvýšenou teplotou (21).
4. Poléková horečka. Opomíjenou příčinou teplot jsou samotné léky, které pacientům podáváme. Celá řada medikamentů včetně například beta-laktamových antibiotik může způsobit teploty. Pomýšlet na tuto příčinu musíme především při souběžných kožních změnách, artralgiích a myalgiiích.
5. GIS (Graft Intolerance Syndrom) – „symptomatický štěp“. Pacienti v prvním roce dialyzační léčby po selhání funkce transplantované ledviny mají dle některých prací vyšší mortalitu. Příčina není zcela jasná, ale pravděpodobně jde o kombinaci vlivu pokračující imunosuprese, malignit a také vliv metabolických a kardiovaskulárních faktorů (12). Redukce nebo vysazení imunosupresivní léčby může vést k rejekční epizodě nebo k chronickému, imunitně podmíněnému prozánětlivému stavu nazývanému GIS („symptomatický štěp“). Tento syndrom se projevuje často horečkou, zvýšenou citlivostí v místě štěpu, v případě reziduální diurézy hematurií, elevací zánětlivých faktorů, anemizací atp (Tab. 2). Pulzní léčba kortikosteroidy a úprava následné imunosupresivní terapie je někdy potřebná. Při selhání konzervativní léčby a trvání symptomů se zvažuje odstranění transplantátu (graftektomie).
6. Další. Je možná celá řada jiných příčin teploty jako v běžné populaci. Jednat se může o tromboembolickou nemoc (pozor na paraneoplastickou etiologii), adrenokortikální insuficienci, cévní mozkové příhody a akutní koronární syndromy, dnu, akutní pankreatitidu, cholecystitidu, relativně časté posttransfuzní reakce a další.

Tab. 2. GIS (Graft Intolerance Syndrom, „symptomatický štěp“) – typické projevy dle Michelle Lubetzky 2021, upraveno podle (12)

Časté projevy	Méně časté projevy
Horečka	Elevace CRP
Bolestivost štěpu	Váhový úbytek
Hematurie	Anémie
Zvětšení štěpu	Únava, slabost

Obecné zásady léčby bakteriálních infekcí

Léčba bakteriální infekce u transplantovaného pacienta se řídí obecnými zásadami. Po odběru vzorků ke kultivačnímu vyšetření podáváme empiricky antiinfektiva dle lokalizace a předpokládaného původce infekce a také podpůrná léčba a léčba případných komplikací je v zásadě stejná.

Při prvním kontaktu s pacientem je nutné zjistit, zda součástí chronické medikace jsou kortikosteroidy a případně podat dávku kortikoidů navíc z důvodu rizika život ohrožující akutní adrenokortikální nedostatečnosti, projevující se například hypotenzí a teplotou.

V antiinfekční léčbě nám může pomoci znalost recentních kultivačních nálezů, a to především kultivace moči, která se provádí rutinně při pravidelných kontrolách v transplantačním centru. Obecně léčíme antiinfektivy s ohledem na typ a předpokládaného původce infekce. Pokud je alterována funkce štěpu (AKI), s výhodou je měření hladin antibiotik tam, kde je to možné (včetně hladiny piperacilinu, meropenemu, některých cefalosporinů a samozřejmě aminoglykosidů nebo vankomycinu) s nastavením optimálního dávkování a zamezení nebezpečného poddávkování léčiva. Pokud je v medikaci ponechán tacrolimus nebo cyclosporin, zvažujeme i možné interakce a antiinfekční terapie buď změníme, nebo můžeme upravit dávkování imunosupresiva a sledovat v dalším průběhu hladiny imunosuprese.

Imunosupresivní léčba v době akutní infekce

Vždy při akutní infekci je nutno rozhodnout o podávání imunosupresivní terapie. Standardní udržovací imunosuprese sestává z kombinace kortikoidu, CIN (obvykle tacrolimus) a antiproliferační látky (nejčastěji mykofenolát) (Tab. 3). Jednoznačný recept na vedení imunosuprese v době akutní infekce neexistuje, ale platí, že život pacienta má vždy přednost před případnou záchranou transplantované ledviny. Při rozhodování je potřeba zvážit závažnost infekce a stav pacienta, dobu od transplantace a riziko rejekce (pacient 15 let po první transplantaci vs. pacient měsíc po 3. transplantaci ledviny). Ponechat imunosupresivní terapii lze u nezávažných infekcí s předpokladem dobré reakce na antiinfekční terapii, především u pacientů ve vysokém riziku rejekční epizody (relativně nedávno provedená transplantace, již proběhlá

rejekční epizoda atp.). Naopak u pacientů v závažném stavu neváháme a imunosupresivní terapii vysazujeme téměř úplně. I u těchto pacientů vždy podáváme kortikoidy, a to v dávce 200 mg hydrocortisonu/den (nebo ekvivalent) (17).

Prvním krokem u akutních, život neohrožujících infekcí, je obvykle vysazení mykofenolátu a dále již management závisí na vývoji stavu a reakci na iniciační terapii.

Nasazení imunosupresivní terapie zpět taktéž nemá jasná pravidla a závisí na řadě výše zmíněných faktorů, především na aktuálním zdravotním stavu pacienta. Mykofenolát nasazujeme obvykle až v případě plného zotavení („doužívání antibiotik“), pokud se nejedná o imunologicky vysoce rizikového pacienta. Při dobrém efektu léčby obvykle po několika dnech vracíme CIN (tacrolimus) za monitorace hladin. V případě protrahovaného kritického stavu ponecháváme monoterapii kortikoidy i po dobu několika týdnů. Konzultace transplantačního centra je ale vždy nezbytná.

Rejekční epizodu můžeme diagnostikovat pouze biopsií štěpu. Z neinvazivních metod nám může pomoci vyšetření anti-HLA (Human Luekocyte Antigen) protilátek například metodou Luminex. Nárůst protilátek předchází rozvoji klinicky manifestní humorální rejekční epizodě (22). Rozvoj akutní rejekce v krátkodobém horizontu po redukci imunosuprese z důvodu závažné infekce je málo pravděpodobný (23).

Infekce močových cest

Infekce urotraktu jsou nejčastější infekční komplikací pacientů po transplantaci ledviny. Epidemiologická data jsou dle typu práce velmi různorodá a udávané rozmezí výskytu infekcí se uvádí mezi 6 a 86 %. Dle dat z amerických registrů je kumulativní incidence 5 let od transplantace 78,0 % a infekce urotraktu tvoří 46,8 % všech dokumentovaných infekcí (5, 24). Většina infekcí se vyskytne v prvním roce po transplantaci. Dle lokalizace rozlišujeme uretritidu, cystitidu nebo pyelonefritidu štěpu.

Rizikovými faktory pro rozvoj infekce močových cest je především imunosupresivní terapie a přítomnosti cizích materiálů (katetry, stenty) v urotraktu (4, 25). Naopak proběhlá pyelonefritida je nezávislým

Tab. 3. Nejčastější imunosupresiva (IS) v udržovací léčbě a vztah k infekcím

Imunosupresivum	Použití při infekci
Kortikoidy	Při vysazení jiných IS mimimum 200 mg hydrocortisonu/den
	Riziko Addisonovy krize při infekci
	Málo interakcí
CIN (kalcineurinové inhibitory)	
tacrolimus (nejčastější)	Nefrotoxický při vysokých hladinách
	Významné interakce (makrolidy, fluconazol, rifampicin)
	Při ponechání měřit hladiny
	Pozor na kombinaci s dalšími nefrotoxickými léky (NSAIDs, aminoglykosidy, vankomycin)
Antimetaboly	
mykofenolát	První lék k vysazení
	Může být příčinou leukopenie
	GIT potíže (dehydratace)
azathioprin	Leukopenie
	Pozor na interakce s alopurinolem

GIT – gastrointestinální trakt

rizikovým faktorem pro předčasnou ztrátu štěpu v dlouhodobém horizontu (26).

Diagnostika močových infekcí je na základně klinických projevů (dysurie, polakisurie, teploty, barva a zápach moči, lumbalgie) a paraklinických vyšetření (vysoká zánětlivá aktivita, leukocyturie, pozitivní nitrity v moči a signifikantní bakteriurie prokázaná kultivačním vyšetřením). Z původců se vyskytují obvykle gram negativní bakterie (*E. Coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. a další) a narůstajícím problémem je zvyšující se výskyt rezistentních kmenů (ESBL kmeny) (27). Myslet je potřeba také na možné atypické původce, jako chlamydie, mycoplasma nebo ureaplasma.

Častý nález asymptomatické bakteriurie (i signifikantní) nevyžaduje obvykle léčbu. Individuálně je možné zvážit léčbu při výskytu v prvních 3 měsících od transplantace (28).

Symptomatickou infekci dolních cest močových léčíme obvykle ambulantně a využíváme řadu antibiotik: trimetoprim-sulfamethoxazol, nitrofurantoin, cefalosporiny II. generace, amoxicilin, amoxicilin/klavulanát. V případě pyelonefritidy štěpu je často nutná hospitalizace s parenterální empirickou antibiotickou terapií, kdy se používají širokospektrá antibiotika často v kombinaci. Použití lze cefalosporiny vyšších generací nebo piperacilin/tazobaktam, v případě sepse nebo septického šoku v kombinaci s aminoglykosidy v empirické terapii (za monitorace hladin léků především při AKI). Každá infekce močových cest u pacienta po transplantaci je svým charakterem komplikovaná, s čímž souvisí i délka a razantnost antiinfekční léčby, která je obecně delší než u imunokompetentních pacientů, v případě recidivujících infekcí trvá i několik týdnů. Nutná je dostatečná hydratace a v případě přítomnosti cizích materiálů jejich odstranění nebo alespoň výměna, pokud trvá indikace k jejich zavedení. V případě recidivujících infekcí je nutné pátrat po možné urologické příčině (dysfunkce močového měchýře, postmikční reziduum, stenózy ureteru atp.).

Specifickou skupinou jsou pacienti s polycystickou chorobou vlastních ledvin, kdy je možná infekce v některé z cyst. V některých případech je nutné provedení nefrektomie jedné nebo obou původních ledvin. Management imunosupresivní terapie se řídí především klinickým stavem pacienta a byl popsán v samostatné kapitole.

Pneumonie

Jedná se o potenciálně závažné onemocnění, které nepříznivě ovlivňuje morbiditu a mortalitu pacientů po transplantaci ledviny (4, 29). Po IMC se jedná o druhou nejčastější bakteriální infekci, která tvoří 28,2 % všech infekcí (5). V prvním měsíci po transplantaci se jedná často o infekci nosokomiální nebo reaktivaci infekce u příjemce po zahájení imunosupresivní léčby. Etiologicky zde dominují gramnegativní kmeny bakterií. Po prvním měsíci se objevují komunitní patogeny (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella*, *Haemophilus infl.*) a také oportunní infekce jako pneumocystová pneumonie. Diferenciálně diagnosticky je nutno zvažovat CMV pneumonitidu, RS (respirační syncytiální) virus, dle aktuální epidemiologické situace také viry chřipky nebo aktuálně pneumonii způsobenou virem SARS-CoV-2, atypické původce (chlamydie, mycoplasma) a také řadu infekcí mykotických

(mukormykóza, aspergilóza a další), případně mykobakterií. Z neinfekčních příčin může pneumonii napodobit krvácení do plic různé etiologie, vaskulitidy nebo nádorové onemocnění plic (primární nebo sekundární nádory), případně PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder).

Klinický obraz i diagnostický přístup je obdobný jako u imunokompetentního pacienta. Důležitá je snaha o detekci vyvolávajícího agens, kdy se častěji využívají PCR metody, a především v případě nedostatečné reakce na empirickou léčbu pak zobrazovací metody (HRCT plic) a bronchoskopii.

Léčba se řídí klinickým stavem pacienta a předpokládaným původcem (komunitní vs. nosokomiální pneumonie). Při léčbě těžké komunitní pneumonie častěji volíme místo doporučených základních beta-laktamových antibiotik antipseudomonádové (piperacilin-tazobaktam, meropenem, ceftazidim) a fluorochinolon (30). V případě sepse nebo septického šoku a relativně zachovalé funkci štěpu pak místo chinolonu je výhodné použít aminoglykosid. Hladiny antiinfektiv je vhodné monitorovat vždy, když je to možné (včetně monitorace beta-laktamů). V případě použití fluconazolu nebo makrolidových antibiotik je nutno redukovat dávku CIN (pokud je ponechána) a měřit hladiny nebo zvolit jinou terapii. Management imunosupresivní terapie se řídí především klinickým stavem pacienta a byl popsán v samostatné kapitole.

Prevence infekcí

Nejúčinnějším nástrojem v medicíně obecně je prevence nemocí. Kromě snahy o redukcí rizikových faktorů tam, kde to je možné (časné odstranění katetrů, správné vedení imunosupresivní terapie, léčba komorbidit, adekvátní nutriční), je velmi efektivním nástrojem očkování a antibiotická profylaxe.

Standardní součástí antibiotické profylaxe mimo samotnou perioperační fázi je v prvních 3 měsících po transplantaci sulfometoxazol-trimethoprim k profylaxi pneumocystové pneumonie a také částečně infekcí močových cest. Valganciclovir podáváme u rizikových pacientů k profylaxi CMV infekce (3–6 měsíců dle sérologie příjemce a dárce) (31). Důležité je i profylaktické podání širokospektrých antiinfektiv před invazivním výkonem (například piperacilin/tazobactam před intervencí v urotraktu).

V případě transplantovaných pacientů je velmi důležité pravidelné očkování, které zlepšuje přežívání pacientů a snižuje riziko rejekce a předčasné ztráty štěpu (4, 31). Očkovat lze pouze neživými vakcínami. U pacientů starších 50 let je proto vhodné do doby, než bude dostupná neživá vakcína, očkování proti viru *varicella zoster* ještě před samotnou transplantací, a to z důvodů častého a recidivujícího výskytu pásového oparu. Po transplantaci ledviny se při očkování obáváme spíše nedostatečně vytvořené post-vakcinační imunity než samotných nežádoucích reakcí na vakcínu. Doporučujeme očkování proti chřipce (nejdříve měsíc, lépe 3 měsíce po transplantaci ledviny), očkování proti pneumokokovým infekcím (6 měsíců po transplantaci) a řadu dalších po individuální konzultaci (hepatitida A, meningokok atp.). Aktuálně je doporučeno očkování proti nemoci covid-19.

Závěr

Imunosuprimovaní pacienti jsou ve zvýšeném riziku infekcí běžnými i oportunními původci s potenciálně závažným průběhem. V případě infekce vyžadující hospitalizaci, kromě odběru biologického materiálu ke kultivačnímu vyšetření, nasazení širokospektrých antibiotik při předpokladu bakteriální etiologie a podpůrné léčbě dané aktuálním stavem pacienta, redukuje nebo vysazuje imunosupresivní léčbu a jako minimum podáváme hydrocortison v dávce 200 mg/den a konzultujeme příslušné transplantáční centrum. V diferenciální diagnostice febrilních stavů zvažujeme i neinfekční příčiny,

jako je akutní rejekční epizoda, relaps systémového onemocnění nebo polékovou horečku. U pacientů v dialyzační léčbě po selhání funkce štěpu nezapomínáme na možný graft intolerance syndrom projevující se teplotami, bolestivostí v místě štěpu, anemizací, případně makroskopickou hematurií při zachovalé diuréze. V tomto případě je při vyloučení infekční etiologie po konzultaci transplantáčního centra ke zvažování pulzní léčba kortikoidy. V případě jakýchkoli potíží u pacienta po transplantaci ledviny je konzultace příslušného transplantáčního centra žádoucí.

Podpořeno MZ ČR-RVO-FNOs/2018

LITERATURA

- Obert R, Olfe AW, Alarie V et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199912023412303> [Internet]. 2008 Oct 21 [cited 2021 Dec 12];341(23):1725–30. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199912023412303>
- Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc.* 2016 Jan 1;48(1):50–4.
- Statistiky | Koordinační středisko transplantací (KST) [Internet]. [cited 2021 Dec 12]. Available from: <https://kst.cz/statistiky/>
- Wohlfahrtová M, Ondřej Viklický LR. Transplantace orgánů v klinické praxi. 1. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2021. 416 p. ISBN 978-80-271-0721-6.
- Jackson KR, Motter JD, Bae S et al. Characterizing the landscape and impact of infections following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021 Jan 1;21(1):198–207.
- Awan AA, Niu J, Pan JS et al. Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996–2014) Keywords Kidney transplant · Cause-specific death · Cardiovascular disease · Malignancy. *Am J Nephrol* [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 12];48:472–81. Available from: www.karger.com/ajm
- Ying T, Shi B, Kelly PJ et al. Death after kidney transplantation: An analysis by era and time post-transplant. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Dec 12];31(12):2887–99. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/31/12/2887>
- Au EH, Chapman JR, Craig JC et al. Overall and site-specific cancer mortality in patients on dialysis and after kidney transplant. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2021 Dec 12];30(3):471–80. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/30/3/471>
- Kinnunen S, Karhapää P, Juutilainen A et al. Secular trends in infection-related mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 May 7 [cited 2021 Dec 12];13(5):755–62. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/13/5/755>
- Fishman JA, Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856–879. doi:10.1111/AJT.14208
- Kalil AC, Opal SM. Sepsis in the Severely Immunocompromised Patient. *Curr Infect Dis Rep* 17, 32 (2015). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11908-015-0487-4>
- Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. Vol. 21, *American Journal of Transplantation*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2937–49.
- Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG et al. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2021 Dec 12];13(3):260–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1399-0012.1999.130307.x>
- Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute Kidney Injury, Mortality, Length of Stay, and Costs in Hospitalized Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2021 Dec 13];16(11):3365–70. Available from: <https://jasn.asnjournals.org/content/16/11/3365>
- Peeters P, Laecke S Van, Vanholder R. ACUTE KIDNEY INJURY IN SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS. <http://dx.doi.org/10.1179/acb2007087> [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 Dec 13];62(sup2):389–92. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/acb.2007.087>
- Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2021 Dec 13];12(12):2046. Available from: [/pmc/articles/PMC5718279/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2718279/)
- Bafi AT, Tomotani DYV, De Freitas FGR. Sepsis in solid-organ transplant patients. *Shock* [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 12];47:12–6. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2017/01001/Sepsis_in_Solid_Organ_Transplant_Patients.4.aspx
- Gupta RK. Opportunistic Infections in Renal Allograft Recipients. *Transplant Proc.* 2007 Apr 1;39(3):731–3.
- Santos T, Aguiar B, Santos L et al. Invasive Fungal Infections After Kidney Transplantation: A Single-center Experience. *Transplant Proc.* 2015 May 1;47(4):971–5.
- Infante B, Rossini M, Leo S et al. Molecular Sciences Recurrent Glomerulonephritis after Renal Transplantation: The Clinical Problem. [cited 2021 Dec 13]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
- Al-Adra D, Al-Qaoud T, Fowler K et al. De Novo Malignancies after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2021 Mar 29 [cited 2021 Dec 13];17:CJN.14570920. Available from: <https://cjasn.asnjournals.org/content/early/2021/02/17/CJN.14570920>
- Terasaki PI, Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: a Prospective Trial. *Am J Transplant* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2021 Dec 12];4(3):438–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2004.00360.x>
- Yahav D, Sulimani O, Green H et al. Immunosuppression reduction in kidney transplant recipients during bacterial infection—A retrospective study. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Dec 6];33(10):e13707. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.13707>
- Säemann M, Hörl WH. Urinary tract infection in renal transplant recipients. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Dec 6];38(SUPPL.2):58–65. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2008.02014.x>
- Singh R, Geerlings SE, Peters-Sengers H et al. Incidence, risk factors, and the impact of allograft pyelonephritis on renal allograft function. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Dec 6];18(5):647–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.12568>
- Maanaoui M, Baes D, Hamroun A et al. Association between acute graft pyelonephritis and kidney graft survival: A single-center observational study. *Am J Transplant* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2021 Dec 6];21(11):3640–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.16703>
- Korth J, Kukalla J, Rath P-M et al. Increased resistance of gram-negative urinary pathogens after kidney transplantation. *BMC Nephrol* 18, 164 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0580-z>
- Lee JR, Bang H, Dadhania D et al. Independent risk factors for urinary tract infection and for subsequent bacteremia or acute cellular rejection: A single-center report of 1166 kidney allograft recipients. *Transplantation* [Internet]. 2013 Oct 27 [cited 2021 Dec 6];96(8):732–8. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2013/10270/Independent_Risk_Factors_for_Urinary_Tract.9.aspx
- Kara S, Sen N, Kursun E et al. Pneumonia in renal transplant recipients: A single-center study. *Exp Clin Transplant.* 2018 Mar 1;16:122–5.
- Guidelines | Pneumologie [Internet]. [cited 2021 Dec 14]. Available from: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/?potvrzeni1=1 & potvrzeni2=1 & potvrzeni3=1 & potvrzeni4=1 & potvrzeni5=1 & potvrzeni6=1 & potvrzeni7=1 & potvrzeni8=1 & potvrzeni9=1 & potvrzeni10=1 & potvrzeni11=1 & potvrzeni12=1 & potvrzeni13=1 & potvrzeni14=1 & potvrzeni15=1 & potvrzeni16=1 & potvrzeni17=1 & potvrzeni18=1 & potvrzeni19=1 & potvrzeni20=1 & potvrzeni21=1 & potvrzeni22=1 & potvrzeni23=1 & potvrzeni24=1 & potvrzeni25=1 & potvrzeni26=1 & potvrzeni27=1 & potvrzeni28=1 & potvrzeni29=1 & potvrzeni30=1 & potvrzeni31=1 & potvrzeni32=1 & potvrzeni33=1 & potvrzeni34=1 & potvrzeni35=1 & potvrzeni36=1 & potvrzeni37=1 & potvrzeni38=1 & potvrzeni39=1 & potvrzeni40=1 & potvrzeni41=1 & potvrzeni42=1 & potvrzeni43=1 & potvrzeni44=1 & potvrzeni45=1 & potvrzeni46=1 & potvrzeni47=1 & potvrzeni48=1 & potvrzeni49=1 & potvrzeni50=1 & potvrzeni51=1 & potvrzeni52=1 & potvrzeni53=1 & potvrzeni54=1 & potvrzeni55=1 & potvrzeni56=1 & potvrzeni57=1 & potvrzeni58=1 & potvrzeni59=1 & potvrzeni60=1 & potvrzeni61=1 & potvrzeni62=1 & potvrzeni63=1 & potvrzeni64=1 & potvrzeni65=1 & potvrzeni66=1 & potvrzeni67=1 & potvrzeni68=1 & potvrzeni69=1 & potvrzeni70=1 & potvrzeni71=1 & potvrzeni72=1 & potvrzeni73=1 & potvrzeni74=1 & potvrzeni75=1 & potvrzeni76=1 & potvrzeni77=1 & potvrzeni78=1 & potvrzeni79=1 & potvrzeni80=1 & potvrzeni81=1 & potvrzeni82=1 & potvrzeni83=1 & potvrzeni84=1 & potvrzeni85=1 & potvrzeni86=1 & potvrzeni87=1 & potvrzeni88=1 & potvrzeni89=1 & potvrzeni90=1 & potvrzeni91=1 & potvrzeni92=1 & potvrzeni93=1 & potvrzeni94=1 & potvrzeni95=1 & potvrzeni96=1 & potvrzeni97=1 & potvrzeni98=1 & potvrzeni99=1 & potvrzeni100=1>
- Transplant Recipient – KDIGO [Internet]. [cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://kdigo.org/guidelines/transplant-recipient/>

Záchyt, vyšetření a terapie sexuálních dysfunkcí u pacientů s diabetem

Jitka Husáková^{1,2}, Klára Sochorová¹, Vladimíra Fejfarová^{1,3}, Michal Dubský^{1,2}

¹Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

²1. lékařská fakulta UK Praha

³3. lékařská fakulta UK Praha

Diabetes mellitus představuje onemocnění, které je často spojeno s mnohočetnými komplikacemi, a to zejména vlivem dlouhodobě neuspokojivé kompenzace. Ve spojitosti s diabetem je však málokdy zmiňováno riziko rozvoje sexuálních dysfunkcí, které postihují muže i ženy (1). Sexuální komplikace nenarušují pouze sociální a pohlavní život pacientů, ale jsou mnohdy prvním příznakem dalších zdravotních obtíží. Z těchto důvodů by u lidí s diabetem měl být včasný záchyt a správná léčba sexuálních dysfunkcí předmětem zájmu lékařů pečujících o diabetiky.

Klíčová slova: diabetes mellitus, sexuální dysfunkce, erektilní dysfunkce, ejakulace, hypogonadismus, libido, dyspareunie.

Detection, examination and therapy of sexual dysfunctions in patients with diabetes

Diabetes mellitus is a disease associated with multiple complications due to ineffective diabetes management in the early period after diagnosis and especially in the long term. However, the risk of developing sexual dysfunctions, which affect both men and women, is rarely mentioned in association with diabetes (1). Sexual complications not only disrupt with the social and sexual life of patients, but are often the first symptom of other health problems. For these reasons, in people with diabetes, early detection and proper treatment of sexual dysfunctions should be of concern physicians caring for diabetic patients.

Key words: diabetes mellitus, sexual dysfunction, erectic dysfunction, ejaculation, hypogonadism, libido, dyspareunia.

Sexuální dysfunkce u diabetu

Pod tímto pojmem si mnozí představí poruchy erekce či ejakulace u mužů. Ve skutečnosti jde o široké spektrum postižení, která nepostihují pouze muže, ale i ženy. Sexuální dysfunkce (SD) vznikají na podkladě diabetické neuropatie, především autonomní, vaskulárních a hormonálních změn, ale mnohdy mají i psychogenní původ (2). Pacienti se často o těchto obtížích obávají mluvit s lékařem a tato problematika není včas odhalena a správně řešena při běžné ambulantní kontrole.

Sexuální dysfunkce u mužů

Erektilní dysfunkce

U mužů s diabetem se setkáváme nejčastěji s erektilní dysfunkcí (ED), a to o 10–15 let dříve v porovnání s nediabetickou populací (3). Tento typ SD se vyskytuje u diabetiků 2–3násobně častěji ve srovnání s muži

bez diabetu. Věk zdvojnásobuje riziko, přičemž prevalence ED je u mužů mladších 40 let 1–10 %, muže ve věku 40–50 let postihuje ED ve 2–9 %, u mužů od 60 let stoupá riziko na 20–40 % a u mužů starších 70 let je riziko ED dokonce 50–100 % (1). V budoucnu je očekáván nárůst počtu mužů s ED v roce 2025 až na 322 milionů případů. Výskyt ED je spojen s hyperlipidemií, hypertenzí a kardiovaskulárním postižením (CVD) (5). Proto by pacienti s ED měli být vyšetřeni kardiologem a naopak. Dalšími faktory zvyšujícími riziko časného rozvoje ED jsou kouření, obezita, metabolický syndrom, operace malé pánve a deprese (1). Při výskytu ED je nutné také myslet na negativní vliv medikace. Nejčastěji je spojována s terapií diuretiky, ACE-inhibitory, alfablokátory, spironolactonem, thiazidy, některými fibráty, antidepresivy, antiandrogeny, antiparkinsoniky, anxiolytiky a v neposlední řadě také s abúzem drog a alkoholu. Na ED působí nepříznivě polypragmázie, tedy kombinace řady léčiv, jejichž negativní vliv se vzájemně potencuje (např. některými z kombinací anti-

hypertenziv). Prevencí rozvoje ED by mělo být snížení příjmu alkoholu na méně než 5 % z celkového denního kalorického příjmu nebo by se počet alkoholických nápojů měl snížit na méně než 7 za týden (6). ED je také pozorována u mužů s úbytkem svalové hmoty a svalové síly (7).

U mužů, u nichž dojde k rozvoji ED po operacích, traumatech či onkologické léčbě v oblasti pánve, jsou také využívány inhibitory enzymu fosfodiesterázy 5 (iPDE-5).

Terapie erektilní dysfunkce

V terapii ED je nejprve nutné odstranit rizikové faktory, které mohou mít negativní vliv na erektilní funkce. Zaměřit bychom se měli na změnu životního stylu, revizi chronické medikace a stav kardiovaskulárního systému. Poté je možné indikovat další léčbu.

První linií farmakoterapie ED představují iPDE-5, které blokují vazbu oxidu dusnatého na solubilní guanylátcyklázu, a tím přeměnu guanosyltrifosfátu v cyklický guanosylmonofosfát v kavernózních tělesech a hladké svaloviny penisu, a tím zabraňuje jejich relaxaci. Mezi nejčastěji předepisované iPDE-5 patří sildenafil (Viagra®), dále tadalafil (Cialis®) a vardenafil (Levitra®). V posledních letech je využíván také avanafil (Spedra®), u něhož ale byla v jedné studii popisována nižší odpověď u pacientů s diabetem (8), avšak v dalších studiích již byl pozorován dobrý účinek tohoto léku (9). Podmínkou účinnosti léčby je erotická stimulace (zrakem, dotykem nebo kombinací). Tato terapie je kontraindikována u mužů, u nichž došlo v posledních 6 měsících k akutnímu infarktu myokardu, iktu, život ohrožující arytmií, nekorigované hypertenzi, s dlouhodobou hypotenzí, s nestabilními stenokardiemi a u mužů léčených nitráty.

Léčiva sildenafil, tadalafil, vardenafil i avanafil byla účinná i u mužů po radikální prostatektomii. Preklinické studie popisují pozitivní efekt iPDE-5 druhé generace lodenafilu a mirodenafilu u pacientů po onkologických pánevních operacích. Tato léčiva nejsou k dostání v Evropě a prozatím nebyla schválena U.S. Food and Drug Administration. V několika studiích byl pozorován efekt udenafilu po operacích rekta a radikální prostatektomii (10).

Dále je možné aplikovat krémy obsahující iPDE-5 (11), které se nanášejí na penis a do močové trubice.

Další terapeutickou možností představuje aplikace prostaglandinu E1 injekčně přímo do topořivých těles penisu. Někteří pacienti využívají k navození erekce vakuové pumpky a penilní kroužky. Poslední možností léčby erektilní dysfunkce je zavedení penilní protézy do topořivých těles penisu. Tato terapie není v České republice hrazena z veřejného zdravotního pojištění a operaci si tedy pacient musí zaplatit sám. Avšak výsledky studií jsou slibné a pacienti s diabetem vykazují nízký výskyt komplikací a vysokou spokojenost (12).

Poruchy ejakulace – předčasná ejakulace

Tato porucha se vyskytuje u 30 % mužů mezi 18–59 lety, avšak její výskyt je dle některých zdrojů popisován až u 75 % mužů. Při poruše ejakulace může docházet k předčasnému výronu semene. V takovém případě dochází k předčasné ejakulaci (PE) do 1 minuty po průniku penisu do vagíny. Lehká forma PE je popisována v případech, kdy dochází k ejakulaci od 30 sekund do 1 minuty po penetraci, středně

závažná mezi 15–30 sekundami po průniku a závažná PE do 15 sekund po penetraci penisu (13).

Terapie předčasné ejakulace

U pacientů s PE plánujících početí je doporučena uspokojivá kompenzace diabetu jak u mužů, tak žen, u kterých je při neuspokojivé kompenzaci nutné zvážit použití dostupných forem antikoncepce či ochranu během styku. Možnosti řešení PE jsou více zaměřeny na změny před a v průběhu pohlavního styku partnerů. Z medikace je možné použít, avšak off-label, selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRIs), klomipramin (Anafranil®), paroxetin (Paxil®) nebo fluoxetin (Prozac®), sertralin (Zoloft®), escitalopram (Ciprallex®), a také iPDE-5 (14). Další používanou, ale of-label medikací je užití tramadolu, při jehož každodenním užívání byl zaznamenán pozitivní efekt na PE (15). Dále je možné uvažovat o inhibitoru transportéru serotoninu – dapoxetinu, který je využíván v jiných zemích, dále stimulant a eugeroikum modafinil (Provigil®), který je využíván v terapii spánkových poruch a narkolepsie, a také antagonist alfa1-adrenoreceptorů silodosin (Rapaflo®), podáváný při hyperplazii prostaty (14). Je možné také aplikovat před stykem lokální analgetika nebo použít kondom. U některých pacientů se osvědčila technika přerušované soulože či komprese kořene penisu během styku. Je doporučeno provádět masturbaci 1–2 h před stykem, dále provádět cviky pánevního dna se zaměřením na vnímání této oblasti.

Retrogradní ejakulace

Výron semene může také zcela chybět, a to v případě tzv. suchého orgasmu nebo při retrogradní ejakulaci (RE), kdy dochází k výronu v obráceném směru, tedy do močového měchýře. Také byla u mužů s diabetem pozorována změna parametrů spermatu. Konkrétně jsou u spermatu mužů s diabetem pozorovány oxidativní změny fragmentace jaderné a mitochondriální DNA, což vede ke snížení implantací spermií. Dále je pozorována změna kvality ejakulátu a snížená motilita spermií na podkladě jejich vadného metabolismu (16). Tyto komplikace snižují možnosti oplodnění.

Toto postižení se vyskytuje u mužů s poruchami inervace hrdla močového měchýře.

RE lze definovat jako únik semenné tekutiny ze zadní uretry do močového měchýře. Tento patologický stav může být důsledkem poruch hrdla močového měchýře v důsledku anatomických lézí, neuropatických poruch nebo farmakologických vlivů. Byly popsány i vrozené a idiopatické příčiny. Diagnózu lze potvrdit nálezem spermatu v postkoitálních vzorcích moči (17, 18). Farmakologická manipulace pomocí imipraminu, chlorpheniraminu, ephedrinu a pseudoephedrinu je využívána k terapii poruch ejakulace. Dále pak elektroejakulace a vibroejakulace mohou být použity k obnově ejakulace. Pokud u těchto pacientů nelze obnovit anterogradní ejakulaci, je při snaze o těhotenství indikována umělá inseminace pomocí spermií získaných z antegradní postkoitální moči (10). Další možností terapie RE je aplikace kyseliny hyaluronové nebo sklerotizace hrdla močového měchýře (18, 19).

Hypogonadismus

U pacientů s diabetem 1. typu a s dlouhodobě vysokým glykovaným hemoglobinem již v raném věku se může objevit tzv. hypogonadismus, který je spojen se sníženou produkcí pohlavních hormonů, které jsou nezbytné ke správnému vývoji jedince. Tento jev můžeme také pozorovat u postižení a lézí hypofýzy (20).

Sedavý způsob života a nadměrná výživa jsou hlavními příčinami obezity a diabetu 2. typu, stejné příčiny jsou také hlavními spouštěči hypogonadismu. Mnoho pacientů s diabetem 2. typu vykazuje nízké hladiny testosteronu, zatímco hypogonadální muži jsou ve vyšším riziku rozvoje diabetu (21, 22).

Pacient s jasně prokázaným hypogonadismem sledovaný endokrinologem je dále léčen pomocí hormonální terapie. K léčbě je využíván testosteron u hypogonadismu asociovaného s diabetem, který je podáván v různých formách od tablet po injekční aplikaci. Dále je k dispozici papaverin – nespecifický iPDE či blokátor alfa adrenoreceptoru fentolamin.

Přestože je terapie testosteronem často spojena s vedlejšími účinky, jako je hypertrofie prostaty, vznik nádorového onemocnění, kardiovaskulární rizika v důsledku zvýšení počtu červených krvinek a neplodnost, několik studií ukázalo, že tato terapie je účinná a zlepšuje metabolické funkce, jako je glykovaný hemoglobin, glykemie, lipidogram a viscerální tuk (22).

Snížené libido

U mužů se může také vyskytnout snížená touha (libido) po styku, stejně jako u žen. Změna touhy mužů vzniká často na podkladě stejných vlivů jako výše zmíněné komplikace. K hlavním můžeme řadit hypogonadismus spojený se snížením hladin testosteronu, užívání léčiv, operace malé pánve či hypertrofie prostaty, psychická zátěž a také kouření (5, 23, 24). Studie Shigehara také popisuje spojitost mezi frekvencí nočního močení a zvýšením rizika výskytu sníženého libida u mužů. K terapii této komplikace je nutné hledat příčinu snížené touhy a poté je možné aplikovat inhibitor 5-alfa reduktázy (23). Tento enzym je nezbytný k přeměně testosteronu na aktivní formu dihydrotestosteron. Snížení až chybění libida má za následek narušení partnerského soužití, jeho terapie je tedy klíčem ke zlepšení sexuálního života.

Sexuální dysfunkce u žen

Sexuální obtíže žen (FSD) jsou ve srovnání s muži méně známé, a jsou proto mnohdy zlehčovány. Jejich podhodnocení však může ovlivnit psychiku, sexuální život a narušit partnerské vztahy. Dle National Health and Social Life Survey se FSD vyskytují u žen s diabetem zejména po přechodu až ve 40–60 % a mají dokonce vyšší incidenci než u mužů (31 %) (1, 25).

U žen s diabetem jsou FSD popisovány až u 18–71 % a také se objevují dříve než u zdravých žen, a to bez ohledu na typ diabetu (2). Může docházet ke snížení touhy, lubrikace (přirozeného zvlhčování pohlavních cest), která může způsobit bolestivý pohlavní styk, a v neposlední řadě poruchy orgasmu (26). Potíže může přinést i vyšší výskyt zánětů močových cest a pohlavních orgánů. V oblasti pohlavních orgánů dochází

k úbytku svaloviny a sliznice. Tyto změny jsou podníceny změnou hladiny hormonů, prokrvení a poškozením nervů a jejich důsledek je snížení prožitku z pohlavního styku. Ženy s dlouhodobě vysokým glykovaným hemoglobinem popisují mnohdy pohlavní styk bez vyvrcholení (orgasmu), který může chybět z důvodů poruchy prokrvení a citlivosti genitálu. U žen léčených s diabetem 1. typu jsou také pozorovány poruchy menstruačního cyklu a syndrom polycystických ovarií (1). Je důležité tyto obtíže neopomíjet a vyhledat pomoc diabetologa, endokrinologa a gynekologa.

Maiorino ve své studii popisuje vyšší výskyt FSD u diabetiček 1. typu léčených inzulinovými pery v porovnání s ženami s diabetem, které využívaly inzulinové pumpy a vykazovaly stejné výsledky výskytu FSD jako zdravé ženy (27).

Příčiny sexuálních dysfunkcí u žen

Základní příčiny FSD jsou stejné jako u mužů, tedy vaskulární a neuropatické v důsledku dlouhodobě vysokých glykemií. Dalším významným faktorem jsou změny hladin pohlavních hormonů. U žen je také pozorován vyšší vliv psychologické složky, a proto jsou FSD popisovány více u žen trpících stresem a vyšší psychickou zátěží či depresemi (1). Dalšími negativními faktory ovlivňujícími sexuální funkce žen jsou obezita, nedostatek pohybu, konzumace alkoholu či kouření (2, 28). Neméně důležitými faktory jsou také vztahy s partnerem a délka vztahu, vzdělání partnera, partnerská každodenní náklonnost, intimní komunikace či frekvence pohlavního styku a masturbace. Dále pak na ženskou sexualitu má vliv subjektivní vnímání těla, sexuální výchova, náboženské vyznání, rasa, menopauza, urogenitální obtíže či potraty a sexuální zneužívání v minulosti (28).

U žen s diabetem je pozorováno ztenčování vaginální sliznice dříve než u žen bez diabetu, což vede k dalším komplikacím, poševní stěna je tenčí, sušší a méně elastická, což přispívá k bolestem při pohlavním styku a zvýšeným infekcím močových cest způsobených změnami flóry a rovnováhy pH (29, 30). Ve studii publikované Rudgem byl prováděn výzkum u diabetických potkanů, u nichž bylo popsáno ztenčení, atrofie, dezorganizace a narušení cirkulárního prstence pánevního dna a spojeno trvalým poklesem podílu rychlých a pomalých vláken, zvýšenou depozicí kolagenu, lipidovými kapátkami, těžkou fibrózou a četnými subsarkolemálními a intermyofibrilárními mitochondriemi. Tato remodelace pojivové tkáně vzniká na podkladě hyperglykemie vedla také ke strukturálním změnám uretry (29).

Terapie sexuálních dysfunkcí žen

V terapii FSD je zásadní psychoterapie a změny v sexuálním životě partnerů.

U pacientek trpících bolestmi při pohlavním styku (dyspareunii), vaginální suchostí či recidivujícími infekcemi genitálního traktu je doporučována lubrikace pomocí volně prodáváných lubrikantů, která je nejsnadnějším způsobem snížení vaginální suchosti (26). Dále je možné aplikovat krémy obsahující iPDE-5 či obohacené o kyselinu hyaluronovou či estrogen, tyto výrobky však nejsou volně k dostání a jsou předmětem dalšího výzkumu (11, 30). V současné době je možné využít

například modulátor estrogenového receptoru ospemifen (Osphena®). Při jeho užívání je nutná kontrola krevního obrazu pro možné zmnožení erytrocytů, dále zvyšuje riziko iktu a nádorových onemocnění (26). Dále je indikován steroid prasteron (Intramosa®) (26).

Závěr – vyhledávání pacientů se sexuálními dysfunkcemi

Na základě dostupných informací se s SD potýká až 60 % lidí s diabetem, kdy z předpokládaného počtu pacientů více než polovina nevyhledá pomoc odborníka, proto jejich obtíže nejsou dostatečně rychle a adekvátně řešeny. Záchyt SD může být prvním symptomem diabetu či poukázat na závažnější komplikace, kterými je zejména kardiovaskulární postižení či hypogonadismus. Z toho důvodu je nutné

věnovat SD u diabetiků náležitou pozornost a pacienty cíleně vyhledávat, komplexně vyšetřovat a správně léčit.

V současné době je možné při podezření na sexuální dysfunkci vyplnit základní dotazníky, které jsou volně dostupné na internetu nebo u lékaře, a tím již odhalit případný problém. Nejzákladnějšími používanými dotazníky je pro muže Dotazník sexuálního zdraví pro muže (IIEF-5), pro ženy byl vytvořen dotazník The Female Sexual Index (FSFI) a dotazník DSM-5. Při zjišťování SD u pacientů je vždy nutné respektovat soukromí pacientů, jejich subjektivní vnímání obtíží, a zaměřit se v případě potřeby i na partnerskou terapii. Pacient se sexuálními dysfunkcemi by měl být dále dispenzarizován nejen diabetologem, ale také urologem, nejlépe andrologem, sexuologem, gynekologem a psychologem.

LITERATURA

1. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:95-105.
2. Cichočka E, Jagusiewicz M, Gumprecht J. Sexual Dysfunction in Young Women with Type 1 Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(12).
3. Dedefudis G et al. Erectile dysfunction and diabetes: A melting pot of circumstances and treatments. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(2):e3494.
4. Mulhall JP et al. Phosphodiesterase Type-5 Inhibitor Prescription Patterns in the United States Among Men With Erectile Dysfunction: An Update. *J Sex Med.* 2020;17(5):941-948.
5. Sooriyamoorthy T, Leslie SW. Erectile Dysfunction, in *StatPearls.* 2022: Treasure Island (FL).
6. Berookhim BM, Bar-Chama N. Medical implications of erectile dysfunction. *Med Clin North Am.* 2011;95(1):213-21.
7. Ucak S et al. Association between sarcopenia and erectile dysfunction in males with type II diabetes mellitus. *Aging Male.* 2019;22(1):20-27.
8. Šrámková T. Avanafil, nový inhibitor fosfodiesterázy 5 v léčbě erektilní dysfunkce. 2014; Dostupné z: <http://www.remedia.cz/Clanky/Aktuality/Avanafil-novy-inhibitor-fosfodiesterazy-5-v-lecbe-erektilni-dysfunkce/6-E-1Go.magarticle.aspx>.
9. Goldstein I et al. Avanafil for the treatment of erectile dysfunction: a multicenter, randomized, double-blind study in men with diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(9):843-52.
10. Lombardo R, Tema G, De Nunzio C. Phosphodiesterases 5 Inhibitors and Erectile Dysfunction Recovery after Pelvic Surgery: Future Perspectives for New Drugs and New Formulations. *Curr Drug Targets.* 2021;22(1):31-37.
11. Anaissie J, Hellstrom WJG. Clinical use of alprostadil topical cream in patients with erectile dysfunction: a review. *Research and Reports in Urology.* 2016;8:123-131.
12. Mohamed ER et al. Surgical outcomes and complications of Tube (R) (Promedon) malleable penile prostheses in diabetic versus non-diabetic patients with erectile dysfunction. *Arab Journal of Urology.* 2016;14(4):305-311.
13. Crowdis M, Nazir S. Premature Ejaculation, in *StatPearls.* 2022: Treasure Island (FL).
14. Staff MC. Premature ejaculation. 2020; Dostupné z: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/premature-ejaculation/diagnosis-treatment/drc-20354905>.
15. Preuss CV, Kalava A, King KC. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks, in *StatPearls.* 2022: Treasure Island (FL).
16. Ding GL et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian Journal of Andrology.* 2015;17(6):948-953.
17. Malossini G, Ficarra V, Caleffi G. (Retrograde ejaculation). *Arch Ital Urol Androl.* 1999;71(3):185-96.
18. Cakiroglu B, Sinanoglu O, Arda E. Bladder Neck Collagen Injection in the Treatment of Congenital Retrograde Ejaculation: A Case Report. *Cureus.* 2017;9(11):e1821.
19. Neikov K et al. (Retrograde ejaculation following transurethral surgery for bladder neck sclerosis). *Khirurgiia (Sofia).* 1989;42(6):53-6.
20. Salonia A et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):38.
21. Russo V, Chen R, Armamento-Villareal R. Hypogonadism, Type-2 Diabetes Mellitus, and Bone Health: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:607240.
22. Fink J, Matsumoto M, Tamura Y. Potential application of testosterone replacement therapy as treatment for obesity and type 2 diabetes in men. *Steroids.* 2018;138:161-166.
23. Shigehara K et al. Risk Factors Affecting Decreased Libido Among Middle-Aged to Elderly Men; Nocturnal Voiding is an Independent Risk Factor of Decreased Libido. *Sexual Medicine.* 2021;9(5).
24. La Vignera S et al. Pharmacological treatment of lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia: consequences on sexual function and possible endocrine effects. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2021;22(2):179-189.
25. Dimitropoulos K et al. Sexual Functioning and Distress among Premenopausal Women with Uncomplicated Type 1 Diabetes. *Journal of Sexual Medicine.* 2012;9(5):1374-1381.
26. Staff, M.C. Painful intercourse (dyspareunia). Available from: *Sexual Dysfunction in Young Women with Type*
27. Maiorino MI et al. Sexual function in young women with type 1 diabetes: the METRO study. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(2):169-177.
28. McCool-Myers M et al. Predictors of female sexual dysfunction: a systematic review and qualitative analysis through gender inequality paradigms. *Bmc Womens Health.* 2018;18.
29. Rudge MVC et al. Study protocol to investigate biomolecular muscle profile as predictors of long-term urinary incontinence in women with gestational diabetes mellitus. *Bmc Pregnancy and Childbirth.* 2020;20(1).
30. Carbonel AAF et al. Effects of soy isoflavones on the concentration of hyaluronic acid in the vagina of type 1 diabetic rats. *Climacteric.* 2017;20(6):564-570.

Incidentalom nadledviny

Tomáš Zelinka

III. interní klinika 1. LF UK a VFN

Náhodně zjištěné tumory nadledviny jsou zjišťovány se vzrůstající frekvencí díky širokému používání diagnostických metod jako sonografie, výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance. Základní úkolem je posoudit na jedné straně případný metastatický potenciál a na druhé straně možnou hormonální nadprodukcí.

Klíčová slova: incidentalom nadledviny, adenom nadledviny, karcinom kůry nadledviny, feochromocytom.

Adrenal incidentaloma

Incidentally found adrenal tumors are found with increased frequency due to widespread use diagnostic methods such as sonography, computed tomography, or magnetic resonance. The main goal is to evaluate its potential metastatic potential on one side, and possible hormonal overactivity on other side.

Key words: adrenal incidentaloma, adrenal adenoma, adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma.

Jako incidentalomy nadledvin označujeme náhodně zjištěné tumory nadledvin při vyšetření provedeném z jiných příčin – dnes nejčastěji při sonografickém či CT vyšetření. Zásadní roli má pro stanovení dalšího postupu nativní CT – může nám napomoci k určení morfologie tumoru. Prevalence incidentalomů stoupá s věkem a může dosahovat až 7–10 % u pacientů starších 70 let.

Pro stanovení správného postupu je nutné si zodpovědět následující otázky (Tab. 1–6):

- a) Může morfologické vyšetření napomoci k určení patologie nádoru? Pravděpodobnost maligních diagnóz závisí také na důvodu vyšetření – bude výrazně vyšší mezi pacienty, u nichž je prováděn staging jiných nádorových onemocnění.
- b) Je nádor hormonálně aktivní?
- c) Kdy je indikována adrenalectomie a kdy není nutné již pacienty dále morfologicky sledovat?
- d) Jaké je postavení biopsie nadledviny (1, 2)?

Tab. 1. Klinické, zobrazovací a biochemické charakteristiky tumorů nadledvin

	Adrenokortikální adenom	Jiné benigní nádory	Adrenokortikální karcinom	Jiné maligní nádory	Fechochromocytom
Prevalence					
V obecné populaci	84 %	7 %	0,3 %	8 %	1 %
Způsob zjištění (= jakým způsobem jsou dnes jednotlivé patologie diagnostikovány)					
Náhodný	85 %	90 %	40 %	34 %	65 %
Staging malignity	7 %	4 %	< 1 %	50 %	< 1 %
Symptomy hormonální nadprodukce	7 %	<1 %	40 %	< 1 % (insuficience kůry nadledviny)	30 %
Útlak nádorem	<1 %	5 %	15 %	5 %	< 1 %
Ostatní	<1 %	1	5 %	10 %	5 % (screening v rámci genetických syndromů)

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc., tomas.zelinka@lf1.cuni.cz
III. interní klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék 2022;68(3):E22-E23
Článek přijat redakcí: 1. 12. 2021
Článek přijat po recenzích: 28. 3. 2022

Tab. 1. Pokračování ze s. E22

Zobrazení					
Medián velikosti nádoru	1,5–2,5 cm	2–3 cm	10 cm	3 cm	4–5 cm
Velikost nádoru < 4 cm	95 %	60–70 %	1–2 %	60 %	45 %
Bilaterální postižení	15–20 %	5–10 %	<1 %	24–43 %	5–10 %
Růst nádoru	velmi pomalý ^a	velmi pomalý ^a	rychlý ^b	rychlý ^b	pomalý ^c
Denzita tumoru na nativním CT	nízká (HU < 10) v 60 %, vyšší (HU > 20) jen v 10–20 %	velmi variabilní dle patologie: záporná denzita (HU < 0)=myelolipom, velmi vysoká (HU > 100) ukazuje na kalcifikaci	zvýšená (HU > 20): 98–99 %, zcela výjimečně mírně zvýšená (HU 10–20): 1–2 %	zvýšená (HU > 20): 96–99 %, zcela výjimečně mírně zvýšená (HU 10–20): 1–4 %	Zvýšená (HU > 20): 97–99 %, zcela výjimečně (HU 10–20): 1–3 %
Magnetická rezonance: chemický shift	60–80 %	v závislosti na patologii	0 % ^d	0 % ^d	0 % ^d
Hormonální nadprodukce					
Afunkční	50–60 %	100 % ^e	20–50 %	100 %	5–10 %
Nadprodukce glukokortikoidů	40–50 % MASK, 1–3 % CS	—	Funkční nádory většinou produkují glukokortikoidy a androgeny (zvláště nebo v kombinaci); izolovaná nadprodukce aldosteronu je velmi vzácná	—	—
Primární hyperaldosteronismus	1–3 %	—		—	—
Nadprodukce androgenů	< 1 %	—		—	—
Nadprodukce katecholaminů	—	—	—	—	90–95 %
Jiné	U bilaterálního postižení ke zvážení CAH	U objemných bilaterálních lézí ke zvážení CAH	—	U výrazného bilaterálního postižení nutno brát v úvahu insuficienci kůry nadledvin	

CAH – kongenitální hyperplazie nadledvin, CS – Cushingův syndrom, HU – Hounsfieldovy jednotky (určují denzitu zobrazené tkáně, nízká denzita odpovídá tukové tkáni, tedy v případě nadledviny adenomu nebo myelolipomu), MASK – mírná autonomní sekrece kortizolu

^aVelmi pomalý růst znamená velmi minimální velikostní progresi v čase.

^bRychlý růst znamená velikostní progresi > 1 cm/rok.

^cFEO patří mezi pomaleji rostoucí tumory. K rychlé velikostní progresi může přispět např. krvácení do tumoru nebo se může jednat o málo diferencovaný metastatický FEO.

^dNedostatek dat svědčících pro vhodnost magnetické rezonance pro diagnostiku malignit nebo feochromocytomu. V každém případě i zde přítomnost tuku (přítomný chemický shift) vylučuje malignitu nebo feochromocytom.

^eHormonální nadprodukce se může vyskytovat v rámci kombinace patologií – například drobný aldosteron produkující adenom a současně myelolipom.

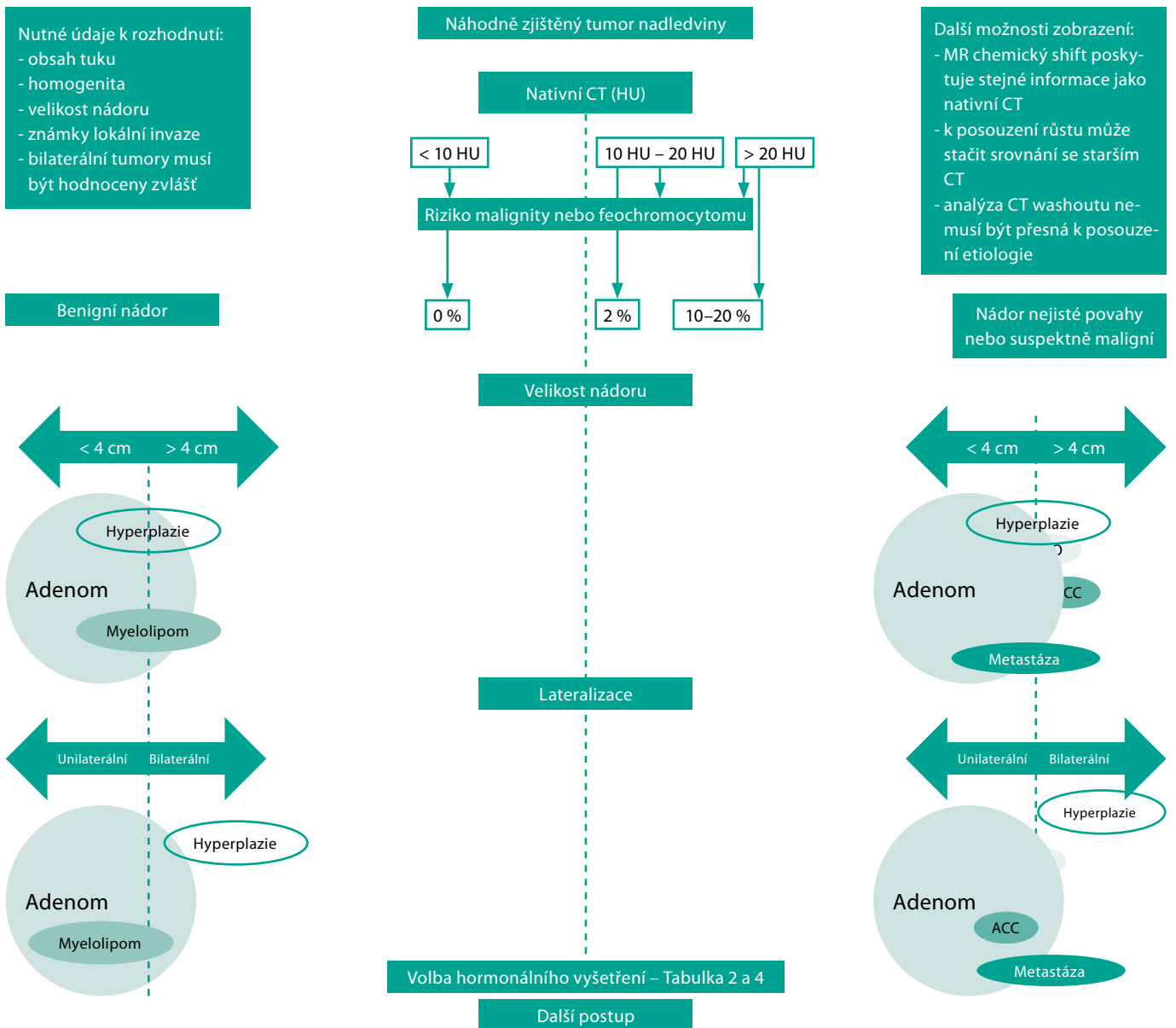
Tab. 2. Oblasti, na které je nutné se zaměřit u incidentalomu nadledviny

Morfologické charakteristiky	
Obsah tuku	Vždy vycházet z nativního CT: denzita < 10 HU vylučuje ACC či FEO
Velikost nádoru	
Homogenita	
Známky lokální invaze	
V případě bilaterálního postižení hodnotíme každou lézi zvlášť	
Pokud je k dispozici starší nález, může posloužit ke zhodnocení růstu	
CT washout může pomoci k rozlišení typu patologie	
Hormonální vyšetření (není nutné u myelolipomu a u starších polymorbních pacientů s drobným adenomem (< 2–3 cm))	
Vyloučit autonomní sekreci kortizolu	Vždy
Vyloučit primární hyperaldosteronismus	Jen u pacientů s hypertenzí/hypokalemií (PA nebývá v těchto případech diagnostikován často)
Vyloučit feochromocytom	Vždy u tumorů s denzitou ≥ 10 HU, jinak není nutné
Zvážit možnost CAH v případě velkých myelolipomů	
Vyloučit sekreci nadledvinných androgenů	Jen při podezření na ACC
Vyloučit insuficienci kůry nadledviny	Jen u výrazného bilaterálního postižení metastatickým procesem/lymfomem/infekcí
Zvláštní situace	
Mladý věk	Vyšší riziko malignity, především ACC (neuroblastom)
Anamnéza extraadrenální malignity	Vysoké riziko metastatického postižení (nutno ale myslet i na feochromocytom)
Genetický syndrom	Vysoké riziko FEO či ACC
Vyšší věk a více komorbidit	Vždy zvážit profit pro pacienta, zvláště u malých tumorů (= adenomů < 2–3 cm)

ACC – karcinom kůry nadledviny, CAH – kongenitální hyperplazie nadledvin, FEO – feochromocytom, HU – Hounsfieldovy jednotky (určují denzitu zobrazené tkáně, nízká denzita odpovídá tukové tkáni, tedy v případě nadledviny adenomu nebo myelolipomu), PA – primární hyperaldosteronismus

Obr. 1. Jak postupovat při nález incidentalomu nadledviny.

U nově zjištěného incidentalomu nadledviny je nutné nejdříve posoudit morfologické charakteristiky. Základním diskriminačním kritériem je nativní denzita tumoru (HU). Pokud je < 10 HU, je vhodné postupovat dle levé (benigní) části schématu. Pokud je denzita > 10 HU nebo je nádor heterogenní, je vhodné postupovat dle pravé (nejisté nebo maligní) části schématu. Následně je vhodné zhodnotit i velikost a laterality.



Adenom s prokázanou hormonální nadprodukcí (APA, Cush. syndrom)
Objemný myelolipom se známkami krvácení/útlaku

Tumor > 6 cm
Tumor s potvrzenou hormonální nadprodukcí (FEO†, Cushingův syndrom‡, primární hyperaldosteronismus)

Individuální rozhodnutí

Afunkční adenom > 6 cm: spíše adrenalectomie, u velikosti 4–6 cm jen kontrola růstu za 1 rok[§]

Afunkční tumor velikosti < 6 cm: kontrola růstu za 6–12 měsíců[°] nebo adrenalectomie

Adenom s autonomní sekrecí kortizolu: adrenalectomie jen u větších tumorů se supresí ACTH a málo vyjádřeným poklesem kortizolu po 1 mg DXM[‡], jinak kontrolní hormonální vyšetření za 1 rok

Metastáza a jiná patologie: dle typu patologie (může být zvažena biopsie – Tab. 5); při potvrzení insuficience kůry nadledviny substituční terapie[‡]

Bez další kontroly

Afunkční adenom (< 4 cm)[§] a myelolipom

ACC – adrenokortikální karcinom, APA – aldosteron produkující adenom (adrenalectomií je možné indikovat ve valné většině případů až po provedení separovaných odběrů z nadledvinných žil ve specializovaných centrech), DXM – dexamethazon, FEO – feochromocytom, HU – Hounsfieldovy jednotky (určují denzitu zobrazené tkáně, nízká denzita odpovídá tukové tkáni, tedy v případě nadledviny adenomu nebo myelolipomu)

[§]Adrenalectomie by měla být prováděna v centrech s dostatečnou zkušeností. S tím souvisí i volba mezi otevřenou nebo laparoskopickou adrenalectomií, která může být zvažena v případě podezření na ACC.

[†]FEO by měl být operován jen po předchozí přípravě alfablokátory (nejčastěji doxazosinem).

[‡]Cushingův syndrom by měl být operován jen po per- a pooperačním zajištění hydrocortizonem.

[°]Předpokladem je pro ACC výrazně rychlejší růst než v případě benigní patologie.

[§]Adenomy nevykazují maligní transformaci. Proto již není nutná další morfologická kontrola, byť mohou v čase vykazovat i mírný růst.

[‡]Substituční terapie: hydrokortizon (15–25 mg/den 2–3x denně, nejvyšší dávka vždy ráno), fludrokortizon (0,05–0,2 mg/den 1x denně).

Tab. 3. Klinické zhodnocení pacienta s incidentalomem nadledviny

Anamnéza	Klinické zhodnocení
Hypertenze	Hmotnost
Diabetes mellitus 2. typu	Krevní tlak
Dyslipidemie	Příznaky a projevy hormonální nadprodukce <ul style="list-style-type: none"> ■ Cushingův syndrom ■ feochromocytom ■ primární hyperaldosteronismus ■ nadprodukce androgenů
Osteoporóza	Příznaky a projevy insuficience kůry nadledvin (velmi vzácně u pacientů s bilaterálním postižením metastázami/lymfomem/infekcí)
Kardiovaskulární příhody	
Nádory	
Menstruace	
Rodinná anamnéza – přítomnost genetických syndromů	
Medikace – především léčba kortikoidy	

Tab. 4. Hormonální vyšetření u incidentalomu nadledviny

Zkrácený LDDST	Všichni pacienti [#]
Renin, aldosteron (3)	Pacienti s hypertenzí (pravděpodobnost PA stoupá s tíží hypertenze a závažností hypokalemie) a mladí pacienti bez hypertenze a se spontánní hypokalemií
Metanefriny (plazmatické/močové) (4)	Jen u tumorů s denzitou ≥ 10 HU
Nadledvinové androgeny či další steroidy	Jen u důvodného podezření na ACC
Volný močový kortizol/24 hod. (a další vyšetření)	Při důvodném klinickém podezření na Cushingův syndrom (nestačí hypertenze, diabetes a dyslipidemie)
17-OH-progesteron	Bilaterální léze (myolipomy) k vyloučení CAH
Ranní ACTH, kortizol	U důvodného podezření na insuficienci kůry nadledvin při bilaterálním postižení metastázami/lymfomem/infekcí

ACC – karcinom kůry nadledviny, CAH – kongenitální hyperplazie nadledvin, HU – Hounsfieldovy jednotky (určují denzitu zobrazené tkáně, nízká denzita odpovídá tukové tkáni, tedy v případě nadledviny adenomu nebo myelolipomu), LDDST – Dexamethazonový supresní test s nízkou dávkou dexamethazonu (1 mg dexamethazonu ve 23.00 s následným odběrem sérového kortizolu v 8.00), PA – primární hyperaldosteronismus

[#]Hormonální vyšetření nutně provádět u pacientů s myelolipomem a dále pak u starších polymorbidních nemocných s drobným adenomem (< 2–3 cm).

Tab. 5. Kdy provést biopsii tumoru nadledviny?

Jen pokud může změnit strategii léčby <ul style="list-style-type: none"> ■ při podezření na jinou patologii než ACC (=pokud není přímo indikována adrenalectomie) – lymfom, infekce
Nutno vždy vyloučit FEO
Nutno počítat s rizikem komplikací (krváčení, zavlečení nádorových buněk, zavádějící diagnóza) – cca 4 %
Může být i nediagnostická – v 3–9 % (v některých případech může být stanovena i zavádějící diagnóza)
Vhodnější je provedení pomocí endosonografie
ACC, karcinom kůry nadledviny, FEO, feochromocytom.

LITERATURA

- Fassnacht M, Arlt W, Bancos I et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2016;175:G1-G34.
- Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:3331-3353.
- Zelinka T, Ceral J, Widimský J. Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus? Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2017;6:32-35.
- Zelinka T, Widimský J Jr. Jak postupovat při podezření na feochromocytom/paragangliom? Hypertenze & kardiovaskulární prevence 2016;5:26-28.

Ultrasound working group

Pracovní skupina EFIM pro ultrazvuk v interní medicíně vznikla v roce 2019 a věnuje se především implementaci point-of-care ultrasonografie (POCUS) do běžné klinické praxe internistů napříč Evropou. Co je to POCUS? Jedná se o praktické využití ultrazvuku přímo „u lůžka“ v místě ošetřování pacienta (urgentní příjem, jednotka intenzivní péče, interní oddělení, ambulance), kdy je sonografie prováděna ošetřujícím lékařem a nálezy jsou interpretovány přímo vyšetřujícím. Cílem je odpovědět na klinické otázky indikující toto vyšetření – tyto odpovědi jsou velmi často „binární“ (např. přítomen výpotek – ano/ne). Výhodou POCUSu je rychlý a přímý přístup k informacím rozhodujícím o další péči o pacienta a pro využití této metody především v akutní medicíně existuje řada jednoduchých a ověřených protokolů. Prvním výstupem této pracovní skupiny je článek publikovaný v *European Journal of Internal Medicine* v roce 2020, který představuje doporučení této pracovní skupiny týkající se rozsahu ultrazvukových dovedností, které by si měl každý internista osvojit, a dále výčet klinických situací, ve kterých je využití POCUS pro internisty užitečné (dušnost, bolest na hrudi, šokové stavy, bolest břicha nebo rezistence v břiše, ikterus, renální selhání, otok dolní končetiny) (1). Jedním z cílů této pracovní skupiny je dosáhnout prostřednictvím národních společností implementace POCUS do vzdělávacího programu internistů v celé Evropě. Na základě této aktivity byl základní kurz POCUS (v délce 16 hodin) zařazen jako povinná vzdělávací aktivita do přípravy internistů v České republice – je součástí aktuálně platného vzdělávacího programu pro vlastní specializovaný výcvik v oboru vnitřní lékařství z roku 2019. Další aktivitou pracovní skupiny jsou průběžné vzdělávací aktivity – příkladem je webinář Lung Ultrasound in Covid-19, který je možné zhlédnout na stránkách EFIM (efim.org). V rámci vzdělávacích akcí EFIM připravuje tato pracovní skupina ultrazvukový workshop – pro nadcházející kongres EFIM v červnu 2022 v Malaze jsou připraveny

2 workshopy s praktickou výukou: ABC of lung ultrasound a Basic focused cardiac ultrasound. Do budoucna chce tato pracovní skupina mimo jiné sestavit návrh podmínek pro certifikaci v této metodě s cílem sjednotit požadavky na kvalitu výcviku internistů v zemích, jejichž národní společnosti jsou členy EFIM.



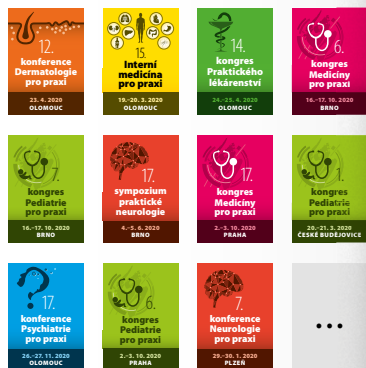
MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.

1. Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, Cogliati C, Gilja OH, Gurghean A, Karlafti E, Krsek M, Monhart Z, Müller-Marbach A, Neves J, Sabio R, Serra C, Smallwood N, Tana C, Uyaroglu OA, Von Wövern F, Bosch FH; EFIM's ultrasound working group. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar; 73:67-71.



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