



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

4

2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: PNEUMOLOGIE

Covid-19 a post-covid – Jekyl a Hyde moderní medicíny

**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



vývoj doporučení pro použití venotrombolitů v léčbě chronického zánětlivého onemocnění
– kde je jejich místo a kde jsou slabiny

Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Zlepšili sme starostlivosť o pacientov s arteriálnou hypertenziou v roku 2021?

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Urapidil: neznámé / známé antihypertenzívum

ČÍS INFORMUJE

Hlavní teze směřování interny v příštích letech

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi

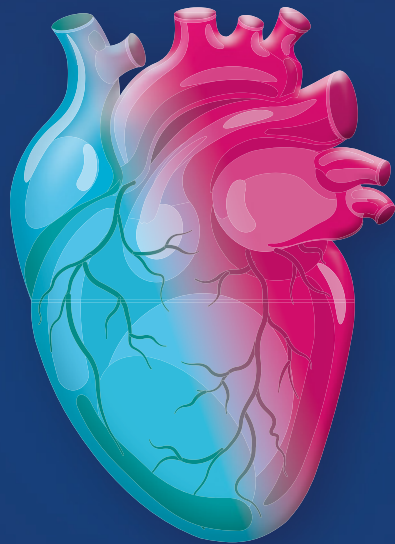




YLPIO®

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: 18. 3. 2022. 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. Cibíčková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. *Farmakoterapeutická revue* 2019; 5(4): 529-532.

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. spironolaktan, 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, tetraksoaktid, 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 antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. 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 hypertrofií 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, hyperzotémií, 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, průjem 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 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 záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k chorooidální efuzi 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. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg/2,5 mg. **Datum revize textu:** 18. 3. 2022. 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, Michte, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Hlavní téma – Pneumologie

Vážené kolegyně, kolegové, právě držíte v rukou nové číslo Vnitřního lékařství a tentokrát jsme jako pneumologové měli tu čest přispět do tohoto tematického vydání.

Za poslední dva roky čelilo celé české zdravotnictví epidemii covidu-19 se všemi myslitelnými i dříve nepředstavitelnými důsledky. Jakmile opadly jednotlivé akutní vlny, velká část odborné obce si oddechla. Pro pneumologii však představuje výzvu tzv. post-covid syndrom a postcovidové plicní postižení. V článku olomouckého kolektivu je přehledně zpracováno několik kazuistik právě takových pacientů.

Terapie karcinomu plic urazila za poslední dobu významnou cestu vpřed. Příchod imunoterapie znamenal významný posun a z tohoto onemocnění s dříve jasně infaustní prognózou se u řady pacientů stává chronická záležitost. O neoadjuvanci v terapii pokročilého nemalo-

buněčného karcinomu plic pojednává článek doc. Svatoně z Fakultní nemocnice Plzeň.

Intersticiální plicní procesy představují další část moderní pneumologie, kde máme nyní k dispozici nové léky, které u pacientů významně zpomalují pokles plicních funkcí. V článku doc. Doubkové naleznete přehled antifibrotik a jejich indikací, a to i novinky, jako je terapie fibrotizujících intersticiálních plicních onemocnění s progredujícím fenotypem.

Věřím, že díky tomuto číslu Vnitřního lékařství jsme vám představili pneumologii jako moderní a dynamicky se rozvíjející obor. Děkuji za váš čas a těším se na další multioborovou spolupráci.

doc. MUDr. Milan Sova, Ph.D.

Klinika nemocí plicních a TBC

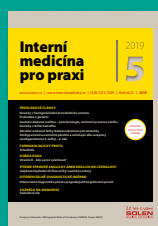
Fakultní nemocnice Brno

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 SLOVENSKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI

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

ČESKÁ INTERNISTICKÁ SPOLEČNOST SLS

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
Někdy poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

DOBŘÁ RADA
Jak motivovat pacienta ke změně životního stylu?

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

SOLEN MEDICAL EDUCATION



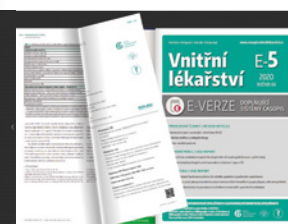
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok
1200 Kč



MLADÍ LÉKAŘI
DO 35 LET

8 čísel / rok
600 Kč (50% sleva)



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

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

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Editorial

Hlavní téma – Pneumologie

Milan Sova - - - - - 203

HLAVNÍ TÉMA: PNEUMOLOGIE / MAIN TOPIC: PNEUMOLOGY

Covid-19 a post-covid – Jekyll a Hyde moderní medicíny

COVID-19 and post-COVID - Jekyll and Hyde of modern medicine

 Eliška Sovová, Samuel Genzor, Milan Sova, Markéta Sovová, Katarína Moravcová, Martin Šimek,
 Lenka Obare Pyzsková - - - - - 208

Antifibrotická terapie a její indikace u intersticiální plicní fibrózy

Antifibrotic therapy and its indications for interstitial pulmonary fibrosis

Martina Doubková - - - - - 212

Neo/adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu

Neo/adjuvant immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Martin Svatoň, Jiří Blažek, Marcela Burešová, Josef Vodička - - - - - 217

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Recidivující uroinfekce u pacientů po transplantaci obličky s polycystickou chorobou obliček

Recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients with polycystic kidneys

Marcel Čellár, Martina Konkolová, Eva Lacková, Terézia Hrubá, Peter Galajda, Ivana Dedinská

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Prevenция a léčba venózního tromboembolizmu spojeného s malignitou – interdisciplinární konsenzus

Prevention and treatment of cancer associated venous thromboembolism – interdisciplinary consensus

 Ivar Vacula, Zuzana Rusiňáková, Denisa Čelovská, Peter Jackuliak, Ján Slopovský, Patrik Palacka,
 Matej Mošcovič, Stanislav Špánik, Ján Staško, Alexander Wild, Angelika Bátorová, Juraj Maďarič - - - - - 221

Akutní poškození ledvin vlivem antimikrobiální terapie

Acute kidney injury due to antimicrobial therapy

Viktor Klementa, Nadežda Petejová, Josef Zadražil, Pavel Horák, Jitka Prošková, Olga Klementová - - - - - 227

Vývoj doporučení pro použití venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kde je jejich místo a kde jsou slabiny

Development of recommendations for the use of venoactive drugs in the treatment of chronic venous disease – where they are effective and where they are not

Dalibor Musil - - - - - 234

Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular disease

Roman Miklík, Otakar Jiravský - - - - - 240

Zlepšili sme starostlivosť o pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021?

Had care of arterial hypertension patients been advanced in 2021?

Anna Vachulová, Šimková A, Filipová S - - - - - 246

Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě

The position and importance of pharmacovigilance in the Czech Republic and in the world

Petra Zatovkaňuková, Jiří Slíva

Godasal®

100 mg acidum acetylsalicylicum
50 mg glycinum

- **ASA** s okamžitým uvolňováním a s prokázaným efektem v klinických studiích.
- **GLYCIN** optimalizuje rozpustnost a vstřebávání ASA.¹
- **ASA + GLYCIN** prokázaná příznivá gastrointestinální snášenlivost.²



Vaskulární mortalitu redukuje
o přibližně 15%.^{3,4}

Výskyt nefatálních infarktů
myokardu redukuje
o více než 30%.^{3,4}

Nefatální cévní mozkové
příhody z ischemických
příčin snižuje o 25%.^{3,4}

**Dlouhodobé podávání 100 mg ASA
vede k významnému snížení
kardiovaskulární morbidity
i mortality.^{3,4}**

Literatura: 1. Murtaza G., Interaction analysis of aspirin with selective amino acids. Acta Pol Pharm Drug Res 2014; 71(1): 139–143. 2. Kusche W., Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve long-term tolerability in antiplatelet drug therapy. Adv Ther 2003; 20(5): 237–245. 3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients BMJ 2002; 324: 71–86. 4. Bultas J., Karetová D. Kyselina acetylsalicylová – základní protidestičkové léčivo. Remedia kardiologie 2019 (zaostřeno); 3–13.

Zkrácené informace o léčivém přípravku GODASAL 100 mg/50 mg tablety

Složení: Acidum acetylsalicylicum 100 mg, glycinum 50 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Léčba akutního infarktu myokardu a nestabilní anginy pectoris. Dlouhodobá sekundární prevence u nemocných s anginou pectoris, po prodělaném infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě či tranzitorní ischemické atace. Dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob (10% riziko KVO v horizontu 10 let) bez dosavadní manifestace aterosklerotického onemocnění. Samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích (PTCI, CABG), endarterektomie, arteriovenózní shunty apod. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na kys. acetylsalicylovou (ASA) a jiné salicyláty, glycin a pomocné látky, astma indukované předchozím použitím salicylátů či NSA, akutní vředové onemocnění GIT, hemoragická diatéza, vážné selhání jater, ledvin, srdce, v kombinaci s methotrexátem při dávce ≥ 15 mg týdně, ve třetím trimestru těhotenství, do 18 let. **Nežádoucí účinky:** GIT obtíže (bolest žaludku, nevolnost, zvracení, průjemy, mikrokrvácení), vzácněji větší krvácení do žaludku a žaludeční vředy, bronchospasmus, alergické kožní reakce a hypochromní anémie. Ojedinele poruchy jater a ledvin, hypoglykémie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, aplastická anémie, těžká kožní reakce (Stevensův-Johnsonův a Lyellův syndrom). Při dlouhodobém užívání může dojít ke zvýšené krvácivosti, projevující se neobvyklou tvorbou modřin, krvácením z nosu nebo z dásní. U citlivých pacientů může ASA vyvolat až záchvaty dny. **Interakce:** ASA zvyšuje účinek antikoagulancií jak kumarinových derivátů, tak heparinu, srdečních glykosidů, barbiturátů, lithia, zvyšuje nebezpečí krvácení z GIT při terapii glukokortikoidy a při současné konzumaci alkoholu. ASA zvyšuje účinky nesteroidních antirevmatik, methotrexátu, perorálních antidiabetik (obsahujících sulfonylmočovinu), sulfonamidů a trijodthyroninu. ASA snižuje účinek antihypertenziv, diuretik a antiuratik. Metamizol a antacida mohou účinek ASA snížit. **Upozornění:** Při dlouhodobém užívání ASA je třeba sledovat krvácivost, krevní obraz, výskyt okultního krvácení a hodnoty jaterních testů. Před chirurgickým zákrokem včetně extrakce zubů je nutno zvážit přerušení léčby Godasalem. V těhotenství by ASA měla být podávána po zvážení poměru přínosu léčby a rizika pro plod. **Dávkování a způsob podání:** Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris a dlouhodobá primární prevence u indikovaných osob bez dosavadního manifestního aterosklerotického onemocnění tepen: 1 tableta denně. Dlouhodobá sekundární prevence u indikovaných nemocných s manifestním aterosklerotickým onemocněním tepen a samostatně a/nebo v kombinaci s jinými léky po cévních operacích či cévních intervencích: 1–3 tablety denně. Tablety je lépe užívat po jídle a dostatečně zapít. Je možno je polknout celé nebo je rozkousat nebo je nechat rozpustit v ústech. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení:** 20, 50 a 100 tablet po 100 mg/50 mg. **Datum revize textu:** 27.2.2020. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznámte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

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.



FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Urapidil: neznámé / známé antihypertenzivum

Urapidil: an unknown / known antihypertensive

Jiří Slíva- - - - -

253

ČIS INFORMUJE / CIS INFORMATION

Hlavní teze směřování interny v příštích letech

Výbor ČIS - - - - -

257

KAZUISTIKA / CASE REPORT

E Získaný von Willebrandův syndrom

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS)

Petr Drenko, Petra Přenosilová, Alena Lavičková

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

E Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení – intervence případného abúzu alkoholu.**Komentář k článku**

A cirrhotic patient in an internal medicine ward – intervention for possible alcohol abuse. Commentary

Jana Malinovská, Roman Pavlof, Ondřej Hloch, Veronika Vejtasová, Jana Urbanová, Jan Brož

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

Jan Václavík

Připravujeme do Vnitřního lékařství

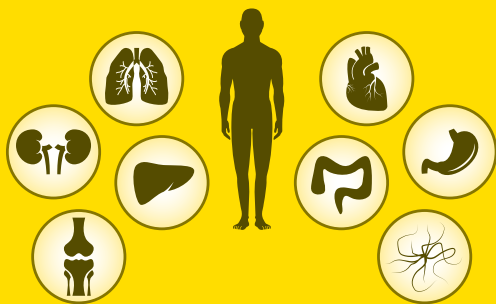
2022

5

- Hlavní téma – Revmatologie
- Co je nového v doporučení ESC 2021 pro kardiovaskulární prevenci?
- Zánět a vaskulární onemocnění
- Co je nového v Doporučených postupech ESC 2020 pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez ST elevací?
- Jaký je cílový krevní tlak pro pacienty po transplantaci ledviny?



VYJDE
V SRPNU



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



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 Zdražil, CSc.

■ Blok Sdružení ambulantních internistů:

Zaostřeno na osteoporózu

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

na www.vysilame.tv/interna



Covid-19 a post-covid – Jekyll a Hyde moderní medicíny

Eliška Sovová¹, Samuel Genzor², Milan Sova^{2,3}, Markéta Sovová¹, Katarína Moravcová², Martin Šimek⁴, Lenka Obare Pyzsková⁵

¹Klinika tělovýchovného lékařství a kardiiovaskulární rehabilitace LF UP a FN Olomouc

²Klinika plicních nemocí a tuberkulózy LF UP a FN Olomouc

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁴Kardiochirurgická klinika, LF UP a FN Olomouc

⁵Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, LF UP a FN Olomouc

Pandemie nemoci covid-19 zasáhla celý svět a vedla k úmrtí milionů osob a k zavádění hygienických opatření včetně lockdownů s velkými ekonomickými, psychologickými i dalšími následky. Post-covid syndrom je podle České pneumologické a ftizeologické společnosti definován jako soubor příznaků přetrvávajících déle než 12 týdnů po stanovení COVID-19, které nelze vysvětlit jiným způsobem. Patofyziologické mechanismy zatím nejsou přesně popsány, stejně tak jako četnost jeho výskytu, kdy se data v jednotlivých studiích často značně liší. V článku popisujeme dvě kazuistiky pacientů s různým průběhem jak nemoci, tak i doby po nemoci. Covid-19 i post-covid syndrom představují velký prostor pro další výzkum. Predikce možných přetrvávajících limitací a následků onemocnění není při dnešním stavu znalostí prakticky možná. Vyšší incidence post-covidových potíží je u pacientů po těžším průběhu onemocnění. Prezentované kazuistiky však ukazují paradoxně přesně opačnou situaci.

Klíčová slova: covid-19, post-covid syndrom, kazuistiky.

COVID-19 and post-COVID – Jekyll and Hyde of modern medicine

COVID-19 pandemic has massive impact on the whole world, lead to the death of millions of people and required excessive restrictions with large economical, psychological and other impacts. Post-COVID syndrome is defined according to the Czech pneumological and phtizeological society as a complex of symptoms persisting for more than 12 weeks from the acute stage of COVID-19 and which is not possible to explain by other causes. Exact pathophysiological mechanisms and its frequency are still not known, and the data from the literature are not consistent. We present case reports of 2 patients with very different disease and convalescence course. COVID-19 and post-COVID syndrome represent large space for the further research. The prediction of the persisting limitations and other consequences of the diseases is still not possible. Even though there is usually higher incidence of post-COVID symptoms in patients surviving severe COVID-19 course, the presented case reports show paradoxically exactly the opposite situation.

Key words: COVID-19, post-COVID, case reports.

Úvod

Pandemie nemoci covid-19 zasáhla celý svět a vedla k úmrtí milionů osob a k zavádění hygienických opatření včetně lockdownů s velkými

ekonomickými, psychologickými i dalšími následky. Postupně s vývojem pandemie se začaly vyskytovat i případy vyléčených nemocných, u kterých přetrvávaly příznaky i po odeznění akutní nemoci. Pojmenování

tohoto syndromu je dosud nejednotné, používá se název long (dlouhý) nebo post-covid-19 syndrom. Tento syndrom se vyskytuje u osob (u dětí, dospívajících i dospělých), které prodělaly toto onemocnění jak se závažným, tak i s lehkým průběhem. Dle České pneumologické a ftizeologické společnosti je definován jako soubor příznaků přetrvávajících déle než 12 týdnů a déle po stanovení covidu-19 a které nelze vysvětlit jiným způsobem (1). Typické potíže jsou dlouhotrvající únava, dušnost, zhoršení mentálních funkcí, bolesti na hrudi, kloubů, palpitační, bolesti svalů, poruchy chuti a čichu, bolesti hlavy, hematologické a gastrointestinální potíže (2). Patofyziologické mechanismy zatím nejsou přesně popsány, nicméně se zvažuje úloha přímého poškození tkání (např. plic, srdce, mozek) a patologický zánět (perzistence viru, imunitní dysregulace, autoimunita). Jako rizikové faktory jsou popisovány ženské pohlaví, časná dušnost, předchozí psychiatrická onemocnění a přítomnost specifických biomarkerů (D dimery, CRP, lymfopenie) (3). Časové ohraničení je většinou udáváno jako příznaky trvající více než 4 nebo 12 týdnů po proděláním infekce (4). Někeré studie uvádí dokonce až 24 týdnů (5).

Četnost výskytu tohoto syndromu nebyla zatím stanovena, podle studií se vyskytuje u 4,7–80 % pacientů po nemoci covid-19 (5). Některé metaanalýzy uvádí například výskyt únavy po nemoci až u 32 % pacientů, poruchy mentálních funkcí u 22 % pacientů (6), další například 63,2; 71,9 a 45,9% výskyt více než jednoho post-covidového symptomu v době 30, 60, nebo více než 90 dní po hospitalizaci. Nejčastěji jsou popisovány symptomy, jako jsou únava a dušnost, dále přetrvávající kašel (20–25 %), poruchy čichu (10–20 %), poruchy chuti (15–20 %) nebo bolesti kloubů (15–20 %) (7).

U některých pacientů po nemoci covid-19 přetrvávají změny na CT plic, které zahrnují zejména opacity mléčného skla a vznik plicní fibrózy. Prediktory tohoto poškození jsou zejména mechanická ventilace, pobyt na jednotce intenzivní péče, vysoké zánětlivé markery, dlouhá hospitalizace a přítomnost ARDS (8, 9).

Mezi kardiologické příznaky long-covidu patří bolesti na hrudi, dušnost, únava, příznaky poruchy autonomního systému, jako je posturální ortostatická tachykardie. Existuje velká diskrepance mezi tíží příznaků a objektivním zhodnocením kardiálních funkcí (10).

V četnosti výskytu a v jeho tíži existuje mnoho neznámých, a tak v našem článku prezentujeme dva pacienty s post-covidovým syndromem s velmi odlišným průběhem.

Kazuistika 1

Muž, věk 40 let, dosud bez zásadních onemocnění limitujících kvalitu života. Pacient byl nekuřák, obézní konstituce (BMI 37,45 při

hmotnosti 116 kg a výšce 176 cm), bez chronické medikace, sledován na kožní klinice pro vitiligo a steatózu jater. Povoláním se jednalo o pracovníka nemocniční ostrahy, sledován tedy také na Klinice pracovního lékařství FNOL (preventivní lékařské prohlídky). Dosud neměl jakékoliv respirační potíže, v rámci preventivních prohlídek opakovaně normální ventilační hodnoty při funkčních vyšetření plic. Tento pacient prodělal v květnu 2020 lehký průběh onemocnění covid-19, v tuto dobu bez předchozího očkování proti tomuto onemocnění. Klinicky dominovaly horečky 39 °C, kašel a pocit dušnosti, pneumonie však byla vstupně vyloučena. Po akutní fázi onemocnění ale přetrvávaly potíže, a to zejména ponáhlová dušnost a kašel. Dále uváděl progresi vitiliga a subjektivní zhoršení paměti. Na mimoplicní potíže byl vyšetřen jednotlivými specialisty (dermatolog, neurolog, psychiatr), bez nálezu patologie a bez indikace specifické léčby. Pacient se dostavil pro tyto potíže v červnu 2020 na ambulanci Kliniky plicních nemocí a tuberkulózy Fakultní nemocnice Olomouc. Zde byl doplněn skiagram hrudníku, spirometrie s bodypleysmografií a vyšetřením plicní difuze. Všechny naměřené parametry byly v mezích normy. Vyloučena aktivní infekce, vzhledem k normálnímu NT-pro-BNP a D-dimerům kardiální příčina potíží či embolizace do plicnice nepravděpodobná. Doplněna i echokardiografie, která byla rovněž s normálním nálezem. Dále byla dne 30. 6. 2020 doplněna počítačová tomografie s vysokým rozlišením (HRCT – high resolution computed tomography) plic, nález byl rovněž v mezích normy. V normě byl rovněž mineralogram, renální a jaterní enzymy, C-reaktivní protein, krevní obraz. Alergologické vyšetření neprokázalo žádnou alergii na inhalační alergen, FeNO rovněž v normě. Pro přetrvávající kašel byl dne 31. 8. 2020 doplněn bronchokonstrikční test s metacholinem, který prokázal středně těžkou bronchiální hyperreaktivitu (kompletní výsledky viz Tabulka 1). Pacientovi byl do medikace přidán inhalační glukokortikoid ve středně vysoké dávce (iclesonid 160 mcg 2x denně). Při kontrole 30. 9. 2020 udával pacient parciální zlepšení dušnosti, ale pochvaloval si prakticky úplné vymizení kašle. Byla doplněna bicyklová spiroergometrie, kde sice naměřené hodnoty dosahovaly normálních mezí, ale krátce po ukončení zátěže došlo k rozvoji expiračních pískotů oboustranně. Nález byl vyhodnocen jako známky zátěží indukované bronchokonstrikce a terapie byla eskalována na fixní kombinaci středně vysoké dávky inhalačního glukokortikoidu s dlouhodobě působícím beta-2-agonistou (budesonid 400 mcg + formoterol 12 mcg 2x denně). Posléze došlo k výrazné subjektivní úlevě od potíží pacienta. Kontrolní spiroergometrie byla provedena dne 30. 8. 2021, kdy naměřené hodnoty byly bez signifikantního vývoje od posledního vyšetření (vyšetření provedeno bez předchozí inhalační medikace). Opět došlo k rozvoji zátěží indukovaného bronchospazmu, který po podání předepsaného

Tab. 1. Výsledky bronchokonstrikčního testu dne 30. 6. 2020

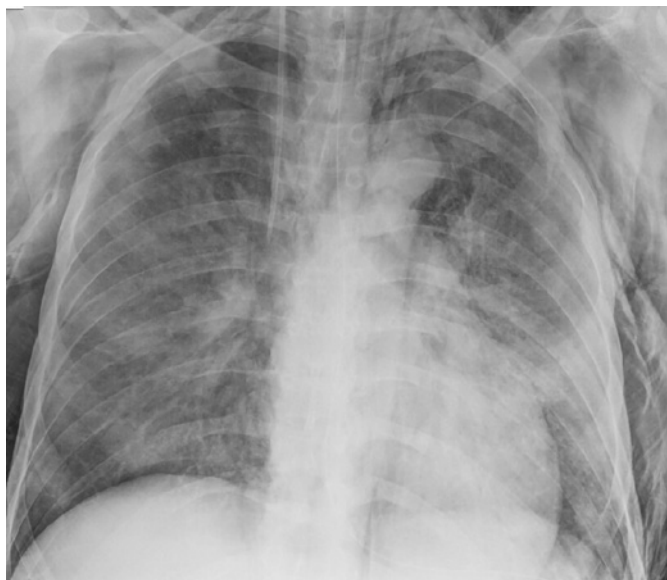
Hodnoty před podáním metacholinu	VC 4,77 l = 98 % LLN, FEV1 3,64 l = 94 % LLN, Tiffenau index 76 %, MEF50 3,80 = 76 LLN Ventilační parametry v normálním rozmezí
Hodnoty po podání metacholinu (dávka 2 mg kumulativně)	VC 4,35 l = 98 % LLN (-320 ml, -8,8%), FEV1 3,10 l = 80 % LLN (-540 ml, -14,6 %), Tiffenau index 71 %, MEF50 2,74 = 54,3 % LLN (-28 %) Lehká obstrukční ventilační porucha
Vyhodnocení	Při kumulativní dávce 2 mg metacholinu došlo k rozvoji expiračních pískotů, pocitu tlaku na hrudi a kašle. Byla prokázána středně těžká bronchiální hyperreaktivita

preparátu během několika minut odezněl. Nález tedy uzavřen jako pravděpodobně nově vzniklé středně těžké perzistující neozinofilní bronchiální astma s výraznou zátěžovou složkou. Pacient od tohoto období zůstává na trvalé medikaci IKS/LABA ve středně vysoké dávce. Tyto potíže nebyly u pacienta dokumentovány před onemocněním covid-19. Z toho důvodu mu byla přiznána nemoc z povolání včetně odškodnění.

Kazuistika 2

Muž, 30 let, bez předchozích onemocnění, 11. 11. 2020 přišel na Oddělení urgentního příjmu pro 6 dní trvající potíže – kašel a progredující dušnost, bolesti za hrudní kostí, teploty i třesavky, nereagující na antipyretika, poruchy chuti a čichu. Byl přijat na oddělení s bilaterální virovou pneumonií – SARS-CoV-2 pozitivní; bez evidence plicní embolie, podána dávka remdesiviru dle platného schématu. Druhý den byl přeložen na Kliniku anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, kde pro progresi respiračního selhání byl od 16. 12. 2020 připojen na umělou plicní ventilaci (UPV), stav byl komplikován pravostranným pneumothoraxem (PNO), viz obrázek 1, dne 19. 12. 2020 byl pro progresi respiračního selhání (kritická hyperkapnie, hypoxie) a limitech konvenční UPV (barotrauma – PNO/podkožní emfyzém) napojen na mimotělní oběh (vv-ECMO). Setrvale byly problémy s adekvátností drenáže, trvala progredující oběhová nestabilita při tenzně se chovajícím PNO (opakované pokusy o úpravu drenáže pod rtg). Po hrudní drenáži, která byla značně komplikovaná v nepřehledném terénu těžkého podkožního emfyzému se objevilo krvácení do levé dutiny hrudní z levé subklaviální tepny, byla prováděna hemosubstituce. Chirurgicky byla situace neřešitelná, proto bylo dne 23. 12. 2020 provedeno endovaskulární ošetření cévy intervenčním radiologem (zavedení stentgraftu pod skiaskopickou kontrolou). 24. 12. 2020 byla provedena torakotomická revize levého hemithoraxu, evakuace koagul, 26. 12. 2020 byla diagnostikována clostridiová enterocolitis (pozit.

Obr. 1. Skiagram hrudníku 16. 12. 2020 – oboustranné plicní infiltráty při pneumonii způsobené covidem-19, komplikováno pravostranným pneumothoraxem a rozsáhlým podkožním emfyzémem



antigen/toxin.) – klinicky měl pacient průjmy, trvala střešní paralýza. 28.–29. 12. 2020 byl zahájen weaning z ECMO při lepšící se výměně plynů v nativní plicí, při zatížení plicí konvenční UPV bez recidivy PNO/emfyzému, ukončení ECMO. Od 2. 1. 2021 se objevila ataka nozokomiální pneumonie v terénu těžkého covidového postižení, pacienta bylo nutno zpět hluboce sedovat/relaxovat a řízeně ventilovat s agresivní podporou. 7. 1. 2021 byla provedena operační tracheostomie. Od 8. 1. do 26. 1. 2021 hospitalizován na oddělení intenzivní péče chirurgických oborů, kde byla od 16. 1. 2021 snižována ventilační podpora, byl zahájen příjem per os. 18. 1. 2021 provedeno psychiatrické konzilium pro neklid a zmatenost, následně neurologické konzilium, které stav uzavřelo jako myopatii kriticky nemocných v kombinaci s proběhlou drobnou CMP v BG vpravo. Pacient byl přeložen na Kliniku plicních nemocí a TBC k doléčení – hospitalizace trvala od 28. 1.–22. 2. 2021 a následně byl hospitalizován na Oddělení rehabilitace, odkud byla propuštěn domů 5. 3. 2021. Den před propuštěním se objevily dva epileptické záchvaty a byla nasazena terapie.

26. 3. 2021 byl vyšetřen v postcovidové poradně Kliniky plicních nemocí a TBC, kde byl proveden kontrolní rtg S+P (viz Obrázek 2), kde je popsán stav po embolizaci větví a. subclavia l. sin., stentgraft v a. subclavia sin. – ve stacionární poloze, oboustranně pruhovitá zastínění v plicním parenchymu oboustranně – pozánětlivé změny ve výrazné parciální regresi. Byla provedena spirometrie včetně bodypletysmografie a vyšetření difuze, kde byla pouze lehce snížená VC bez obstrukce či restrikce, RV, TLC i odpory dýchacích cest v normě. Po korekci na hladinu hemoglobinu jsme našli středně těžké snížení transferfaktoru, lehké snížení transferkoeficientu. 28. 4. 2020 bylo provedeno echokardiografické vyšetření, kde byla fyziologická ejekční frakce levé komory, bez lokální poruchy kinetiky, nevýznamné regurgitace na mitrální a trikuspidální chlopni. Pacient absolvoval léčebný pobyt v lázních Luhačovice.

Postupně došlo ke spontánní úpravě ventilačních parametrů i plné normalizaci zobrazovacího vyšetření.

Obr. 2. Skiagram hrudníku 26. 3. 2021 – výrazná regrese zánětlivých změn oboustranně, přítomny pouze nevýrazné pozánětlivé změny, dále stav po embolizaci větví a. subclavia l. sin., stentgraft v a. subclavia sin.



Dne 18. 8. 2021 bylo provedeno spiroergometrické vyšetření do maxima (peak tepová frekvence (TF): 189/min, TK peak: 190/65 mm Hg, Wpeak/kg: 3,6 celkem 240 W, peak spotřeba O₂ (ml): 3071–156 % z předikované hodnoty, VO₂peak/kg ml/kg/min: 46,5.

Dosažené MET: 13,3, peak tepový kyslík: 16,2, VT (ventilační anaerobní) práh: ml/kg/min: 36,6, TF VT /min: 163/min., peak RER: 1,22 a VE/VC₀₂: 23,3) bez patologického nálezu s nadprůměrnou kardiorespirační zdatností. Pacient je v dnešní době bez potíží.

Diskuze

Prezentujeme dva pacienty s nemocí covid-19 s různým průběhem jak onemocnění, tak i doby po vyléčení akutního onemocnění. V prvním případě se jedná o velmi lehký průběh onemocnění, kde se v době po onemocnění objevily příznaky post-covidového syndromu a u pacienta bylo diagnostikováno asthma bronchiale, které vyžaduje soustavnou léčbu. S největší pravděpodobností se jedná o případ tzv. viry indukovaného astmatu (11). Přetrvávající bronchiální hyperreaktivita po onemocnění covidem-19 byla opakovaně popsána, její přesná

prevalence však vzhledem k různé metodice prací není známá (12). Druhý případ je naprosto odlišný, kdy třicetiletý pacient bez jakéhokoliv rizikového faktoru skončil v rámci nemoci covid-19 na UPV a následně na mimotělním oběhu, kdy strávil v nemocnici 84 dní s výskytem různých komplikací při těžkém stavu. Po absolvování rehabilitace nemá žádné příznaky post-covidového syndromu a v odstupu 5 měsíců po propuštění má nadprůměrnou kardiorespirační zdatnost. Nutno zmínit, že takto vynikající dlouhodobé výsledky po kritickém průběhu onemocnění covid-19 s nutností ECMO jsou raritní a většina pacientů má déletrvající omezení ve svém životě (13).

Závěr

Je zřejmé, že covid-19 i post-covid syndrom představují velký prostor pro další výzkum. Lze shrnout, že predikce možných přetrvávajících limitací a následků onemocnění není při dnešním stavu znalostí možná. Vyšší incidence post-covidových potíží je u pacientů po těžším průběhu onemocnění, prezentované kazuistiky však ukazují paradoxně přesně opačnou situaci.

LITERATURA

1. Kopecký P, Skála M, Neumannová K, Koblížek V. Post-COVID syndrom/postižení; definice, diagnostika a klasifikace. Stručný poziční dokument ČPFS ČLS JEP. Dostupné na www.pneumologie.cz/guidelines/, online 29. 3. 2022.
2. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322(1):C1-c11.
3. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-54.
4. Vance H, Maslach A, Stoneman E, Harmes K, Ransom A, Seagly K et al. Addressing Post-COVID Symptoms: A Guide for Primary Care Physicians. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(6):1229-42.
5. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini Á M, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14357.
6. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
7. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and

non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2021;92:55-70.

8. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19. *Radiology.* 2021;301(2):E383-e95.

9. McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257-l65.

10. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157-72.

11. Jartti T, Bønnelykke K, Elenius V, Feleszko W. Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol.* 2020 Feb;42(1):61-74.

12. Severin R, Arena R, Lavie CJ et al. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19: a highly persurized situation. *Am J Med.* 2020;133:1025-1032.

13. Gribenská A, Schneider A, Gallaher JR et al. Posthospitalization outcomes after extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for COVID-19. *Surgery.* 2022 Feb 8;S0039-6060(22)00076-9.

MORAVSKO-SLEZSKÉ pneumologické dny

30.

30. 9. – 1. 10. 2022

CLARION CONGRESS HOTEL OLOMOUC



ORGANIZAČNÍ SEKRETARIÁT

Registrace a ubytování: Ing. Zuzana Tesařová,
777 557 417, tesarova@solen.cz

Organizační zajištění: Markéta Slezáková,
721 135 146, slezakova@solen.cz

Aktivní účast: Eva Dokoupilová,
777 577 420, dokoupilova@solen.cz

Přihlaste se do 31. 8. za zvýhodněný poplatek!
Lékař 1 500 Kč / sestra 500 Kč.

Více 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

Antifibrotická terapie a její indikace u intersticiální plicní fibrózy

Martina Doubková

Klinika nemocí plicních a TBC Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity Brno

Idiopatická plicní fibróza a chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění s progredujícím fenotypem jsou charakterizovány vazivováním plicního parenchymu. V současné době je k dispozici antifibrotická léčba, která sice neovlivní již přítomnou fibrotizaci plicního parenchymu, ale zabraňuje její progresi v čase, zpomalí pokles plicních funkčních parametrů a snižuje mortalitu. Součástí práce je přehled fibrotizujících plicních procesů a možnosti léčby.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, progredující fibrotizující intersticiální plicní nemoci, nintedanib, pirfenidon.

Antifibrotic therapy and its indications for interstitial pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis and chronic fibrotic interstitial lung disease with progressive phenotype are characterized by fibrotic lung parenchyma. Current antifibrotic treatment does not affect pre-existing lung parenchyma fibrosis, but prevents fibrosis progression and reduces mortality by reducing fibrotization. This work summarizes fibrotic lung processes and their treatment options.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive fibrosing interstitial lung diseases, nintedanib, pirfenidon.

Úvod

Difuzní parenchymatózní nemoci plic neboli méně přesným, ale častěji užívaným názvem intersticiální plicní procesy (IPP), jsou heterogenní skupinou převážně chronických chorob, které jsou charakterizovány různým stupněm zánětu na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních duktů, alveolů, plicních kapilár, plicního intersticia a/nebo různým stupněm fibrózy plicní tkáně. Plicním intersticiem rozumíme vymezený prostor ohraničený endotelialními buňkami plicních kapilár a alveolárním epitelem, perilymfatické prostory a centrálněji uložené peribronchiální a peribronchiolární prostory. IPP obsahují kolem 200 nozologických jednotek. Jejich diferenciatní diagnostika je široká.

Existuje velmi mnoho příčin IPP, na které můžeme cílit při léčbě. Řada těchto chorob však má neznámou etiologii. IPP dělíme na procesy známé příčiny (nemoci spojené s expozicí antigenům profesionálního, životního a domácího prostředí, poléková postižení), idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) (včetně idiopatické plicní fibrózy), granulomatozní procesy (sarkoidózy, histiocytóza z Langerhansových buněk, granulomatóza s polyangiitidou) a jiné vzácné (lymfangiomyomatóza, alveolární proteinóza) (1).

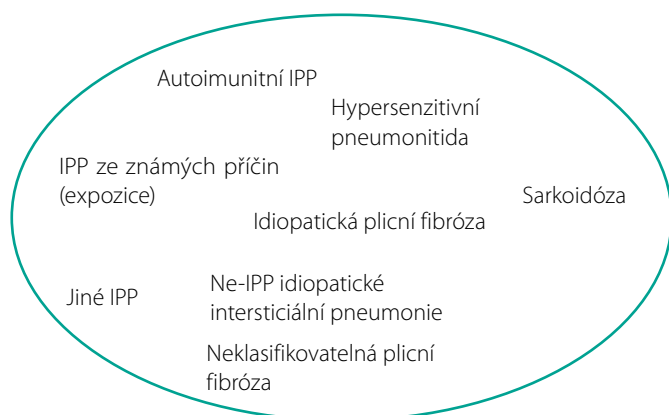
Některé IPP jsou primárně fibroproliferativní onemocnění, kde opakované alveolární poškození a proliferace fibroblastů vedou k plicní fibróze, včetně idiopatické plicní fibrózy (IPF) jako nejzávažnější podjednotky idiopatických intersticiálních pneumonií patřící mezi chronické IIP. IPF je limitovaná na plíce bez mimoplicních příznaků kromě paličkovitých prstů. Je spojená s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem běžné intersticiální pneumonie. Etiologie je neznámá a onemocnění je komplexní, nekontrolovatelná fibroproliferace je základním patogenetickým mechanismem IPF. Klíčovou roli v patogenezi hraje poškození alveolárních epitelálních buněk neznámou noxou a dysregulace fibroblastů. Genetické faktory a faktory zevního prostředí přispívají ke vzniku a progresi IPF. Mezi potenciální rizikové faktory jsou zvažovány kouření, chronická aspirace při gastroezofageálním refluxu, léky, vlivy zevního prostředí (zpracování dřeva, kovů), virové infekce, polymorfismy genů (1, 2, 3, 4).

Charakteristickým symptomem IPF je pomalu progredující dušnost, zejména po námaze, a kašel. Při fyzikálním vyšetření je přítomen auskultačně nad oběma plícemi pozdně expirační krepitus připodobňovaný rozepínání suchého zipu. Plicním funkčním vyšetřením pozorujeme restriktivní ventilační poruchu se sníženou difuzní plicní kapacitou

v důsledku poškození alveolokapilární membrány s poruchou výměny krevních plynů. Medián přežití se u neléčených pacientů pohybuje od 2 do 5 let od stanovení diagnózy. Příčinami úmrtí bývá nejčastěji respirační selhání u pokročilé plicní fibrózy, srdeční selhání, bronchogenní karcinom v terénu vazivovatění, plicní infekce a plicní embolie (2, 3, 4).

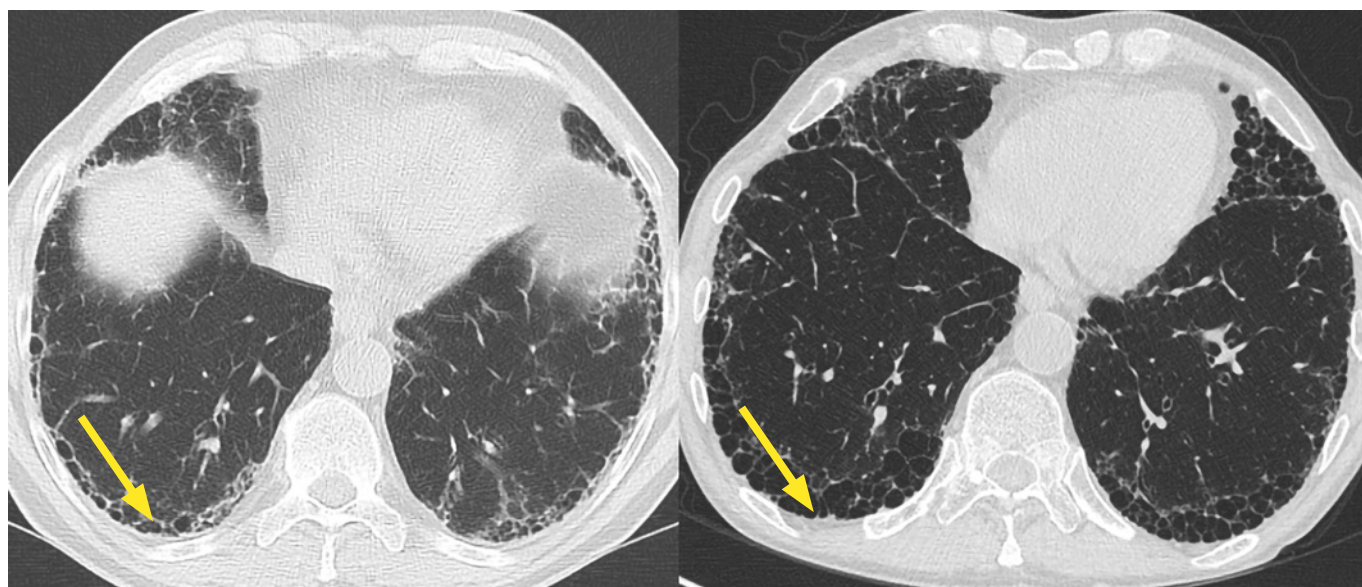
U jiných IPP bývá primárním patogenetickým procesem zánět, který vede k vazivovatění plicní tkáně sekundárně. V současné době se věnuje pozornost takzvaným progredujícím formám intersticiálních plicních fibróz, které mohou mít patogenetický mechanismus a klinický průběh podobný jako IPF. Jedná se zejména o pacienty se systémovým onemocněním pojiva (systémová sklerodermie, revmatoidní artritida, polymyozitida a dermatomyozitida), dále chronickou formou hypersenzitivní pneumonitidy (fibrotický fenotyp), chronickou formou sarkoidózy, idiopatickou nespecifickou intersticiální pneumonií, neklasifikovatelnou plicní fibrózou a jinými procesy vedoucími k plicní fibróze se špatnou prognózou (Obrázek 1). Bohužel zatím předpovědět progresi intersticiální plicní fibrózy neumíme a nemáme dosud k dispozici žádné dostatečně senzitivní a specifické biomarkery, které by nám byly nápomocny v predik-

Obr. 1. Progredující formy intersticiálních plicních fibróz



Vysvětlivky: IPP: intersticiální plicní procesy, Ne-IPF – jiné než idiopatická plicní fibróza. Mezi autoimunitní řadíme IPP u systémových onemocnění pojiva

Obr. 2. HRCT (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) hrudníku s nálezem idiopatické plicní fibrózy. Progrese voštinovité přestavby bazálně subpleurálně v čase (obraz medové plástve).



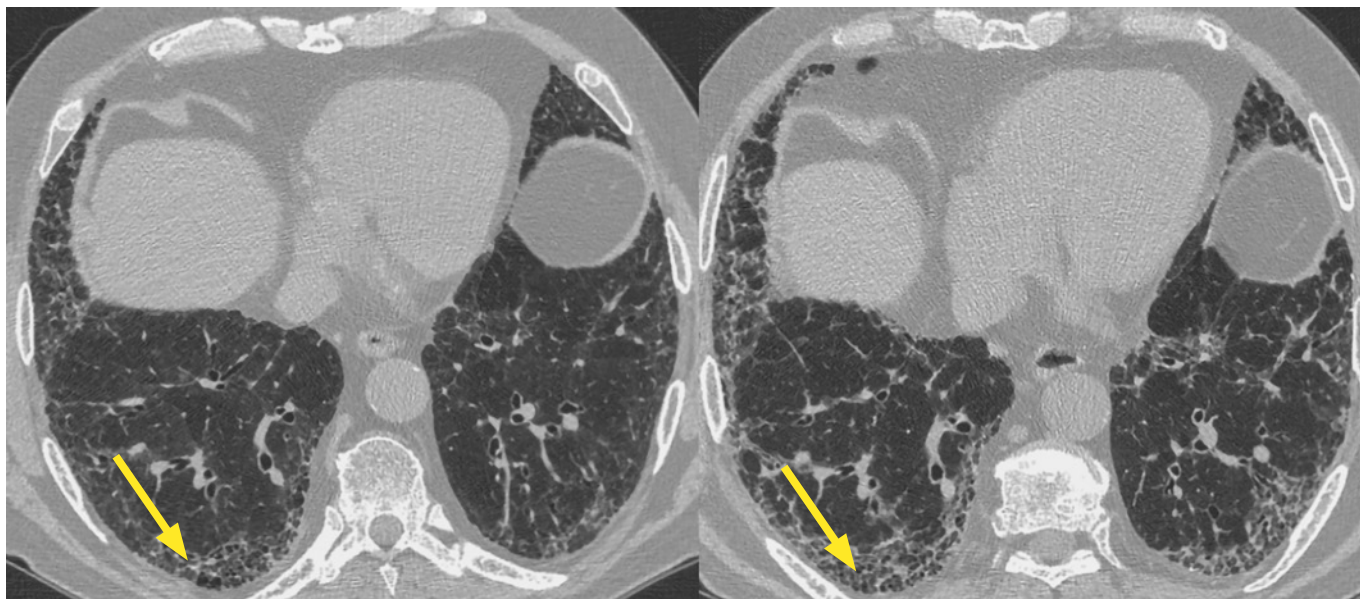
ci zhoršení fibrózy (5). U progredujících forem IPP se nám tak nabízí řada otázek v managementu péče o tyto pacienty: Jedná se u pacienta o zá-
nětlivý/fibrotizující proces, nebo primárně epiteliálně/fibrotický? Budeme upravovat terapii imunosupresivy, nebo budeme přidávat antifibrotika, či budeme léčit jen antifibrotiky? Jaká je optimální definice progresu? Jak identifikovat pacienty, kteří budou progredovat? Jaké jsou mechanismy progresu u progredujících plicních fibróz? Jsou to otázky, na které zatím hledáme odpovědi a u každého pacienta individuálně se snažíme zvolit co nejefektivnější způsob léčby s minimem nežádoucích účinků.

Progredující fibrotizující intersticiální plicní procesy

Nejčastějšími formami progredujících plicních fibróz v ambulancích plicních specialistů jsou IPF, intersticiální plicní poškození v rámci systémových onemocnění pojiva, fibrotické formy exogenních alergických alveolitid, idiopatické nespecifické intersticiální pneumonie a neklasifikovatelné plicní fibrózy. Progrese je definována kombinací klinických, funkčních, radiologických parametrů (Tabulka 1). Rizikovými faktory progresu jsou nález běžné intersticiální pneumonie (UIP, usual interstitial pneumonia) na HRCT hrudníku (výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností) nebo histopatologicky, rozsah voštinovité přestavby, bronchiectázií na HRCT hrudníku, nízké vstupní funkční ukazatele v době diagnózy, vyšší věk, kouření, perzistující nebo neidentifikovaný antigen vyvolávající nemoc, genetické dispozice (5, 6). Progredující fenotypy intersticiálních plicních procesů zahrnují mnoho nozologických jednotek (Obrázek 1).

Jednou z podskupin IPP jsou idiopatické intersticiální pneumonie. Nejzávažnější a nejčastější jednotkou je již zmiňovaná idiopatická plicní fibróza (IPF) (Obrázek 2). V ČR není aktuální epidemiologická situace přesně známa. Další je chronická forma, respektive fibrotická forma exogenní alergické alveolitidy. Nejčastěji se setkáváme s farmářskou plící a plící chovatelů holubů.

Systémová onemocnění pojiva, starším názvem kolagenózy, jsou heterogenní skupinou imunologicky podmíněných zánětlivých onemocnění

Obr. 3. HRCT hrudníku s nálezem běžné intersticiální pneumonie u revmatoidní artritidy. Progrese plicní fibrózy v čase

projevujících se multiorgánovým postižením. Plicní postižení včetně IPP je častou příčinou smrti pacientů se SOP, zejména u revmatoidní artritidy (Obrázek 3), systémové sklerodermie (SS) a polymyozitidy/dermatomyozitidy (PM/DM), Sjögrenova syndromu (5, 6).

V roce 2013 byl zaveden termín neklasifikovatelné plicní fibrózy. Toto onemocnění nelze zařadit do žádné diagnostické kategorie, mnohdy i proto, že nemocný nemůže absolvovat všechna vyšetření například pro komorbiditu nebo tíží onemocnění (1).

Nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP) nepředstavuje jednu entitu, může být například projevem autoimunitních onemocnění nebo je idiopatická. Oproti IPF je prognóza u pacientů s iNSIP příznivější, míra přežití je obvykle vyšší (1).

IPP souvisejí s expozicemi anorganických prachů v plicích. Nejběžnější jsou azbestóza a silikóza patřící mezi pneumokoniózy. I ty mohou v čase progredovat.

Sarkoidóza je systémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie s plicními a mimoplicními projevy. Prognóza onemocnění je většinou příznivá. Chronický průběh jse zaznamenán u cca 30 % pacientů (7).

Terapie

Zásadním krokem v terapii IPF bylo prohlášení z roku 2015, které nedoporučovalo již imunosupresivní terapii (kortikosteroidy, jiná imunosupresiva včetně azathioprinu). Antifibrotická terapie pirfenidonem a nintedanibem byla hodnocena jako vhodná pro léčbu nemocných s IPF (3). Její účinnost byla podložena randomizovanými klinickými studiemi.

Pirfenidon (5-methyl-1-fenyl-2-[[H]-pyridon), je v současnosti schválen a hrazen z veřejného pojištění pro léčbu IPF u pacientů s mírným až středně závažným onemocněním dle plicních funkčních parametrů. Využíván je především jeho antifibrotický účinek. Pirfenidon moduluje fibrogenní růstové faktory, čímž oslabuje proliferaci fibroblastů, diferenciaci myofibroblastů, syntézu kolagenu a fibronektinu a depozici extracelulární matrix. Tento účinek je zprostředkován potlačením TGF- β 1 (transformující růstový faktor- β 1) a dalších růstových faktorů (PDGFR – platelet derived growth factor, FGF – fibroblast growth factor, IL-18 – interleukin 18). Pirfenidon

také reguluje zánětlivé dráhy působením na zánětlivé buňky, produkci pro- a protizánětlivých cytokinů v plicích, má antioxidační účinky (8, 9). Pacienti užívají pirfenidon perorálně a zahajují léčbu dávkováním první týden 3 \times 1 kapsle (tobolka) po 267 mg, druhý týden 3 \times 2, třetí týden 3 \times 3, při dobré snášenlivosti je možný přechod na variantu 801 mg 1-1-1. Nejčastější nežádoucí účinky jsou gastrointestinální potíže (nauzea, nechutenství, zvýšené jaterní testy) a fotosenzitivita. Klinická účinnost léčby pirfenidonem byla prokázána v několika studiích (10, 11, 12). V ČR je hrazen u pacientů s FVC (forsírovaná vitální kapacita) mezi 50–90 % normálních hodnot a DLco (difúzní plicní kapacita) vyšší než 30 % normálních hodnot.

Nintedanib je trikinázový inhibitor cílený na receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGFR – vascular endothelial growth factor), růstového faktoru fibroblastů (FGFR – fibroblast growth factor receptors) a destičkového růstového faktoru (PDGFR – platelet-derived growth factor receptors). Nintedanib byl původně pro svůj antiangiogenní účinek zamýšlen jen pro léčbu nádorů. Účinek nintedanibu spočívá v omezení proliferace, migrace a přežívání fibroblastů a v negativním vlivu na angiogenezi (13). V ČR je hrazen u IPF pacientů s FVC 50–90 % normálních hodnot a DLco vyšší než 30 % normálních hodnot. Lék se užívá perorálně ve formě kapslí, 2 \times 1 kapsle po 150 mg denně (přibližně po 12 hodinách). Při nesnášenlivosti je možné dávku snížit na 2 \times 100 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou průjemy, zvýšení jaterních enzymů. Klinická účinnost byla potvrzena v několika studiích (14, 15, 16).

Indikace a léčba antifibrotiky (pirfenidonem a nintedanibem) je vázána na Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů. V těchto centrech je zajišťována komplexní péče o nemocné s IPP. Součástí těchto center je i multidisciplinární tým (sestává z pneumologů, radiologů, chirurgů, patologů), který hodnotí radiologické a jiné nálezy a mnohdy navrhuje optimální léčbu.

Jak již bylo zmíněno, antifibrotická léčba není indikována a hrazena jen pro pacienty s IPF. Nintedanib rozšířil na základě klinických studií své indikace i na jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění s progresivním fenotypem (studie s progredujícími formami plicní fibrózy, systémová sklerodermie s intersticiálním plicním postižením) (17, 18). V obou

Tab. 1. Definice progresu dle funkčních, klinických a radiologických nálezů. Podle (6)

Hodnocené parametry	Progrese	Progrese
Relativní pokles FVC	O alespoň 10 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu	O alespoň 5 % ve srovnání s předchozí hodnotou navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu
Další nálezy	Nejsou potřeba	Současné zhoršování respiračních symptomů a/nebo zvětšování rozsahu fibrotického postižení plic
Interval hodnocení	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky	Hodnoceno kdykoliv během posledních 24 měsíců před zahájením léčby antifibrotiky

studii byl prokázán pokles plicních funkčních ukazatelů v čase. Nutné je zmínit, že tento lék neměl léčebný efekt na mimoplicní příznaky u systémových onemocnění pojava. Souhrnně je nintedanib hrazen pro pacienty:

- S IPF, u kterých je FVC v rozmezí 50–90 %, mají DLco větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření.
- S jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními s progresivním fenotypem navzdory stávajícímu individualizovanému léčebnému postupu, přičemž progresivní fenotyp je definován kombinací několika faktorů zohledňujících kliniku, funkční parametry a nález na HRCT hrudníku, viz tabulka 1. Diagnóza musí být potvrzena multidisciplinárním týmem příslušného specializovaného centra a pacienti musí mít FVC alespoň 45 % predikovaných hodnot, DLco alespoň 30 % a dominující fibrotické změny na HRCT. Nintedanib je indikován i pro pacienty s diagnózou systémové sklerodermie a intersticiálním plicním postižením. Pokud by nebyla splněna kritéria progredujícího fenotypu, pak je

LITERATURA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM et al. ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
2. Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza (Doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování – 2. aktualizace). <http://www.pneumologie.cz>. Cited dne 11. 3. 2022.
3. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al.; American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 15;192(2):e3-19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
5. Cottin V, Wollin L, Fischer A et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100. doi: 10.1183/16000617.0100-2018.
6. Šterclová M. Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému (Doporučený postup). <https://www.pneumologie.cz>. Navštíveno dne 11. 3. 2022.
7. Žurková M, Lošťáková V, Vašáková M et al. Sarkoidóza (Doporučený postup). <https://www.pneumologie.cz>. Cited dne 11. 3. 2022.
8. Takeda Y, Tsujino K, Kijima T et al. Efficacy and safety of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:361-70. doi: 10.2147/PPA.S37233.
9. Kurita Y, Araya J, Minagawa S et al. Pirfenidone inhibits myofibroblast differentiation and lung fibrosis development during insufficient mitophagy. *Respir Res.* 2017;18(1):114. doi: 10.1186/s12931-017-0600-3.

Tab. 2. Antifibrotická terapie – indikační kritéria, úhradové podmínky, cíle léčby, nežádoucí účinky a interakce

	Pirfenidon	Nintedanib
Idiopatická plicní fibróza	Plicní funkční parametry: FVC 50–90 % DLco ≥ 30 % Redukce poklesu FVC v čase, snížení mortality	Plicní funkční parametry: FVC 50–90 % DLco ≥ 30 % Redukce poklesu FVC v čase, snížení mortality, prodloužení času do první exacerbace
Progresivní fenotyp fibrotizujících intersticiálních plicních procesů včetně systémové sklerodermie	Není indikace	FVC ≥ 45 % DLco ≥ 30 %
Nežádoucí účinky	Kožní, GIT intolerance, únava, úbytek hmotnosti, elevace jaterních testů	GIT intolerance, snížená chuť k jídlu, zvýšení jaterních enzymů
Hlavní lékové interakce	Inhibitory protonové pumpy	Antikoagulační terapie

Vysvětlivky: UIP/IPF: běžná intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia)/idiopatická plicní fibróza, FVC: forsírovaná vitální kapacita, DLco: difuzní plicní kapacita, GIT: gastrointestinální

třeba žádat pojišťovnu o úhradu. Tabulka 2 uvádí souhrn indikací pro antifibrotickou terapii.

Závěr

Progredující formy intersticiálních plicních fibróz jsou závažné jednotky intersticiálních plicních procesů. Již existující vazivovatění plicního parenchymu je nevratnou formou plicního postižení. Antifibrotické léky správně indikované at už samostatně (IPF), nebo v kombinaci s imunosupresivou (u ne-IPF) mohou přispět ke zlepšení prognózy nemocných včetně zmírnění poklesu plicních funkčních parametrů v čase.

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění **2**



PŘEDNÁŠKY

- **Léčba hypertenze v roce 2022?**
Cílem je snížit riziko kardiovaskulární příhody!
MUDr. Petra Vysočanová
- **Dušnost**
MUDr. Marek Šramko, Ph.D.
- **Bolest na hrudi**
doc. MUDr. Jiří Kettner, CSc.
- **Palpitace**
prof. MUDr. Josef Kautzner, CSc., FESC
- **Synkopy**
MUDr. Jana Hašková

ODBORNÝ GARANT:

MUDr. Petra Vysočanová
Fakultní nemocnice Brno-Bohunice, Interní kardiologická klinika

TERMÍN

květen 2022
až květen 2023

dostupný na
online.solen.cz →



POČET KREDITŮ **2**

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

Registrace je **ZDARMA**

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

Neo/adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu

Martin Svatoň¹, Jiří Blažek¹, Marcela Burešová¹, Josef Vodička¹

¹Klinika pneumologie a ftizeologie, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

²Chirurgická klinika, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň, Univerzita Karlova v Praze, Plzeň

I přes zlepšení vyšetření k určení klinického stadia, operační techniky a zavedení adjuvantní chemoterapie a případně radioterapie u stadií II a III nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC) dochází u velkého počtu operovaných pacientů k recidivám onemocnění. Vzhledem k průlomovým výsledkům imunoterapie u pokročilých stadií NSCLC se logicky nabízely studie zkoumající její případný přínos i u operovaných nemocných. První studie se zabývaly jejím užitím v adjuvantním podání po chemoterapii, kde již prokázal přínos atezolizumab ve studii fáze III. V nedávné době bylo publikováno i tiskové prohlášení o pozitivních datech pro pembrolizumab ve stejné indikaci. Následovaly studie s neoadjuvantní imunoterapií, které ve stadiích fáze III přešly povětšinou na režim chemoimunoterapie (s případným pokračováním imunoterapie adjuvantně). Recentně vyšlo tiskové prohlášení o pozitivních výsledcích nivolumabu spolu s chemoterapií v neoadjuvantním podání. Je proto vysoce pravděpodobné, že se tyto léčebné modalitty v blízké době promítnou do standardních léčebných režimů.

Klíčová slova: adjuvantní léčba, imunoterapie, neoadjuvantní léčba, NSCLC.

Neo/adjuvant immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Despite improvements in staging, surgical techniques, and the introduction of adjuvant chemotherapy for stage II and III non-small cell lung cancer (NSCLC), a large number of operated patients have recurrences of the disease. Due to the breakthrough results of immunotherapy in advanced stages of NSCLC, studies examining its potential benefits in operated patients were logically started. The first studies looked at the use of adjuvant immunotherapy after chemotherapy, where they had already shown the benefits of atezolizumab in a phase III study. A press release on positive data for pembrolizumab in the same indication has also been published recently. This was followed by studies with neoadjuvant immunotherapy, which in the phase III trials mostly switched to the chemoimmunotherapy regimen (with possible continuation of immunotherapy in adjuvant administration). Recently, there was a press release on the positive results of nivolumab with neoadjuvant chemotherapy. It is therefore highly likely that these treatment modalities will translate into standard treatment regimens in the near future.

Key words: adjuvant therapy, immunotherapy, neoadjuvant therapy, NSCLC.

Úvod

Ačkoliv radikální chirurgická léčba přináší řadě pacientů úplné vyléčení nemalobuněčného plicního karcinomu (NSCLC – non-small cell lung cancer), nemalá část pacientů recidivuje. Pětileté přežití pacientů klesá od 92 % u stadia IA1 po 36 % ve stadiu III (1). Výsledky pochopitelně dokázal o něco zvýšit precizní staging, vylučující dříve nepoznané inoperabilní pacienty, i rozvíjející se moderní operační

přístupy, nicméně situace není stále uspokojivá. Proto byla řada snah o snížení recidivy onemocnění pomocí neo/adjuvantní léčby. Z dosud zkoušených možností jsme do recentní doby znali pouze pozitivní výsledky pro neo/adjuvantní chemoterapii, která přinesla zlepšení pětiletého přežití o cca 5 % (2). Navíc se jí v reálné klinické praxi nedaří z různých důvodů podat všem teoreticky indikovaným pacientům (3). Zatímco léčba pokročilého NSCLC prožívala boom díky cílené

léčbě a imunoterapii, data pro operabilní NSCLC nepřinášela nové pozitivní výsledky řadu let. Průlomem nového optimismu se stala studie ADAURA, která prokázala zlepšení disease free survivalu (DFS), tj. doby do recidivy onemocnění / úmrtí pacienta (z jakéhokoliv důvodu), pro adjuvantní léčbu osimertinibem u pacientů s častými senzitivními EGFR mutacemi (4). Tuto cestu následují i další studie zkoumající cílenou léčbu u pacientů s EGFR a ALK mutacemi v neo/adjuvantním podání (5). Avšak většina pacientů s plicními adenokarcinomy a prozatím všichni nemocní s plicními skvamózními karcinomy nemají cílitelnou mutaci. Proto vznikla řada studií zkoumajících možnosti imunoterapie u operabilních pacientů v neo/adjuvantním podání. Rozvoj problematiky na tomto poli se pak snaží postihnout tento článek. Rozvoj těchto možností je obzvláště důležitý v souvislosti se zahájením programu vyhledávání karcinomu plic v rizikových skupinách v České republice, od kterého se očekává zachytávání více pacientů v operabilních stadiích.

Adjuvantní či neoadjuvantní léčba?

Vzhledem k nedostatku zkušeností vznikaly první studie s imunoterapií u operovaných pacientů s NSCLC v adjuvantním podání. To odstraňuje riziko odložení až nemožnost uskutečnění operačního výkonu při progresi choroby či toxicitě podané léčby. Případně lze též zvažovat problémy při operaci v důsledku teoretické změny vlastností tkání v důsledku předchozí léčby (2). Nicméně pokusy na myších ukazovaly na lepší přežití myši při neoadjuvantním podání imunoterapie, a to zejména při kombinované léčbě s další modalitou (6). Vysvětlením může být vyšší neoantigenní nálož s nižší heterogenitou (7). Další výhodou neoadjuvantní léčby je možnost v podstatě okamžitého zahájení bez čekání na rekonvalescenci pacienta po operaci a možný downstaging tumoru s možností vyhodnocení odpovědi na léčbu in vivo (2). Zkušenosti s neoadjuvantní chemoterapií poukazují na podobný efekt přežití jako chemoterapie adjuvantní, nicméně tato léčba byla limitována nízkou významnou patologickou odpovědí (MPR – major pathological response) definovanou jako $\leq 10\%$ vitálních nádorových buněk v resekátu (2). Od imunoterapie (viz níže) je očekávána mnohem vyšší MPR, a proto začíná být tento přístup více akcentován v nových studiích. Nicméně možná progresse nálezu zůstává rizikem pro část pacientů. Navíc je radiologickými metodami ne zcela dobře zjištělná, neboť okolo 10 % pacientů jeví známky zánětlivé pseudoprogrese na radiologickém vyšetření (8). Riziko progresse by patrně mohlo snížit podávání imunoterapie spolu s chemoterapií, která může s imunoterapií působit synergicky na základě řady mechanismů známých již z pokročilých stadií NSCLC (7). Nežádoucí účinky neoadjuvantní imunoterapie se nezdají být pro drtivou většinu pacientů limitující – patrně i vzhledem k omezenému počtu cyklů léčby před operačním výkonem (2). Stejně tak se v současné době nezdá, že by tato léčba významně ovlivnila chirurgické možnosti včetně miniinvasivních technik (8).

Adjuvantní imunoterapie

Adjuvantní léčba pomocí imunoterapie představuje modalitu, kde jsou již známa pozitivní data ze studie fáze III. Ve studii IMpower010 byl u pacientů stadia IB (≥ 4 cm) až IIIA (dle 7. TNM klasifikace) po radikální resekci a zvyklé adjuvantní chemoterapii platinovým doubletem (v různých kombinacích s optimem podání 4 cyklů) podáván atezolizumab

(v dávce 1200 mg \times 3 týdny) po 16 cyklů či maximálně 1 rok, nebo nejlepší podpůrná léčba (BSC – best supportive care) (1). Primárním cílem byl DFS v hierarchickém testování v tomto pořadí: a) pacienti stadia II a III s pozitivitou PD-L1, b) všichni pacienti stadia II a III a naposledy c) celá populace pacientů. Zatímco pro první dvě skupiny (a + b) dosáhl výsledků statisticky významného zlepšení DFS (HR 0,66; 95% CI 0,50 – 0,88; $p = 0,0039$ resp. HR 0,79; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,020$) pro třetí skupinu (c) nikoliv. Medián sledování pacientů dosáhl 32,2 měsíce. Třiletý DFS dosáhlo ve skupině a) (stadium II a III s PD-L1 pozitivitou) 60 % pacientů léčených atezolizumabem ve srovnání s 48 % pacientů léčených BSC. V podskupinách pacientů bychom upozornili na možnost horších výsledků při užití chemoterapie s gemcitabinem a zejména pak na vztah k PD-L1 expresi. Ačkoliv se jednalo o explorativní analýzu, je patrné, že tato léčba nejspíš nepřinese benefit pacientům bez PD-L1 positivity, a navíc je zřejmé, že zásadní benefit přináší pacientům s PD-L1 expresí nad 50 %. Ve studii byli zařazeni i pacienti s EGFR a ALK mutacemi. Výsledky naznačují, že ne nutně musí být tito pacienti z této léčby vyloučeni, ale vzhledem k výsledkům již zmíněné studie ADAURA je minimálně pro pacienty s EGFR častými mutacemi vhodnější volit v současné době cílenou léčbu. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky stupně 3 a 4 byly zaznamenány u 8 % pacientů. Nebyly pozorovány žádné nové neznámé nežádoucí účinky atezolizumabu. V době psaní tohoto článku se jednalo o jedinou publikovanou studii fáze III s imunoterapií v neo/adjuvantním podání.

V recentní tiskové zprávě byly též oznámeny pozitivní výsledky studie PEARLS (9). Tato studie fáze III porovnávala DFS u pacientů s NSCLC stadia IB až IIIA (dle 7. TNM klasifikace) léčených pembrolizumabem vs. placebem po předchozí resekci a chemoterapii. Její design tak v podstatě kopíroval výše zmíněnou studii s atezolizumabem a oznámení o pozitivitě výsledků tak potvrzuje pozitivní roli adjuvantní imunoterapie na DFS. Na rozdíl od studie s atezolizumabem zde ale dle tiskové zprávy nemá hrát roli PD-L1 exprese. Nicméně oficiální výsledky zatím nebyly publikovány.

Obdobné studie fáze III probíhají i s durvalumabem a nivolumabem, a to jak v podobě samotné imunoterapie po chemoterapii, tak i v podobě chemoimunoterapie. Na výsledky čekáme (10, 11).

Neoadjuvantní terapie

První významnou studii, která podpořila další výzkum v této oblasti, byla studie fáze II NEOSTAR (12). Byly podávány buď tři cykly samotného nivolumabu nebo v kombinaci s ipilimumabem, následoval chirurgický výkon. Nivolumab dosáhl MPR 22 %, což bylo značně vyšší číslo, než bylo zvykem u chemoterapie (zde MPR dosahuje obvykle do 10 % pacientů) (2, 12). U kombinace nivolumab + ipilimumab dosáhla MPR dokonce 38 % (12). Ve studii s atezolizumabem bylo dosaženo MPR 19 % (2 cykly atezolizumabu, poté chirurgie a adjuvantní podávání atezolizumabu po 1 rok) (10). Byť byly tyto výsledky nadějně, slibnější data přinesly studie fáze II kombinující imunoterapii s chemoterapií. Durvalumab, atezolizumab i nivolumab v kombinaci s carboplatinou a taxanem dosáhli MPR 62 resp. 57 resp. 83 % (11).

Následovaly proto studie fáze III kombinující neoadjuvantní podání imunoterapie a chemoterapie, kdy nejvíce známých dat máme zatím ze studie CheckMate 816. Tato studie podávala pacientům s NSCLC stadia

IB–IIIA (dle TNM 7. klasifikace) 3 cykly neoadjuvantní léčby v možnostech: nivolumab (360 mg) + platinový doublet vs. nivolumab (3 mg/kg) + ipilimumab (1 mg/kg) vs. platinový doublet – vše celkem 3 cykly po 3 týdnech s následnou resekci. Adjuvantní chemoterapie / radioterapie byla povolena jako možnost (10). Primárním cílem studie byla kompletní patologická odpověď (pCR, definováno jako 0 % nádorových buněk v resekatu tumoru i lymfatických uzlinách) spolu s event-free survival (obdoba DFS). Prozatím byla na ASCO 2021 prezentována data ohledně pCR a následné chirurgické léčby ve větvích chemoimunoterapie vs. chemoterapie (13). Léčba kombinací nivolumab + chemoterapie musela být ukončena pouze u 6 % pacientů z důvodu toxicity. Předoperační progresi nemoci byla zaznamenána u 7 % pacientů. Chemoimunoterapie ve srovnání s chemoterapií samotnou vedla k mírně nižšímu počtu pacientů vyžadujících pneumonektomii, radikální resekce bylo dosaženo v obdobném procentu pacientů (83 vs. 78 %). pCR bylo dosaženo u 24 % pacientů s chemoimunoterapií a jen u 2,2 % pacientů s chemoterapií ($p < 0,0001$). V analýze dle subpopulací se zdá, že na podíl zlepšení vůči chemoterapii neměla vliv histologie NSCLC (adenokarcinomy vs. skvamózní karcinomy) ani stadium tumoru. Lepší výsledky ale patrně opět odráží vyšší PD-L1 exprese. Vyšší byla ve větvi s chemoimunoterapií ve srovnání se samotnou chemoterapií i MPR (36,9 vs. 8,9 %). Ve skupině s chemoimunoterapií mělo 34 % pacientů nežádoucí účinky stupně 3 / 4 pravděpodobně spojených s léčbou. Dále byla zveřejněna tisková zpráva, která uvádí, že studie dosáhla i svého druhého primárního cíle – tj. statisticky významného zlepšení event free survival (14). V době psaní tohoto článku ale nebyla data ze studie publikována.

Další probíhající studie fáze III s nivolumabem, atezolizumabem, pembrolizumabem i durvalumabem kombinují neoadjuvantní chemoimunoterapii s adjuvantní imunoterapií po resekci (10, 11). Jejich výsledky zatím nejsou známy.

Prediktivní markery

Žádný z dále uvedených markerů se zatím nedostal v indikaci predikce neo/adjuvantní chemo/imunoterapie do běžného užívání, ačkoliv je možné, že vzhledem k výsledkům studie fáze III bude léčba atezolizumabem v reálné praxi vázána na pozitivitu PD-L1. Vliv exprese PD-L1 na účinnost léčby v různých studiích vychází různě, nicméně se celkově zdá, že vyšší exprese odráží vyšší odpověď na imunoterapii v této indikaci (2, 15). Mutační nálož nádoru (TMB – tumor mutation burden) je pak též nadějným parametrem, ale bude potřebovat ještě další ověření (2, 15). Dále je intenzivně zkoumána role cirkulující nádorové DNA (ctDNA), jejíž pokles je patrně spojen s lepší odpovědí na léčbu i prognózou (2, 15). Nevýhodou ctDNA je pak zjištění tohoto vztahu až během léčby, nikoliv před jejím zahájením, což v případě neoadjuvantní léčby může být problematické stran relativně krátkého časového okna do následné operace. Lze ale spekulovat, zda by nešlo tento parametr užít při rozhodování o tom, zda po neoadjuvantní léčbě pokračovat i léčbou adjuvantní.

Možná úskalí

O možnostech progresi a nežádoucích účincích léčby, které by mohly oddálit operační výkon v případě neoadjuvantní léčby již bylo pojednáno výše. Při tomto druhu podání musíme vzít též v úvahu nutnost vyšetře-

ní senzitivních mutací (a tedy odebrání dostatečného množství tkáně v předoperační diagnostice), protože pacienti s prokázanými senzitivními mutacemi budou spíše léčeni léčbou založenou na tyrozinkinázových inhibitech (TKI) (6). Zda budou TKI v budoucnu případně kombinovány s imunoterapií, není jasné, nezanedbatelnou roli zde může hrát toxicita. Další nedořešenou otázkou je stadium I – většina studií počítá i s pacienty stadia IB ≥ 4 cm dle 7. TNM klasifikace, kdy tito nemocní nyní přešli do stadia II dle 8. TNM klasifikace. Pro stadium I nám tak chybí data. Rovněž prozatím dle výsledků studií není jasné, zda bude vhodné při neoadjuvantním podání chemoimunoterapie pokračovat v imunoterapii i pooperačně. Dále nevíme, zda by bylo bezpečné u některých pacientů chemoterapii zcela vynechat a podávat jen imunoterapii (ať už v monoterapii, či kombinaci) – např. při vysoké expresi PD-L1 či vysokém TMB. Stejně tak není známo, zda pro (ať už technicky, či medicínsky) inoperabilní pacienty, kteří jsou léčeni radioterapií, je přidání imunoterapie též vhodné (7). Další nevyřešenou otázkou je doba neoadjuvantní léčby a načasování operačního výkonu (6).

V neposlední řadě jsou pak diskutovány primární cíle daných studií (2, 6, 7). Optimálním cílem je pochopitelně OS, protože cílem léčby NSCLC stadií I–IIIA je kompletní vyléčení pacienta. Nicméně čekání na výsledky takovéto studie by vyžádalo řadu let. Jak ukazuje např. studie ALCHEMIST, je poté značné riziko, že preparáty v dané studii (v tomto případě erlotinib a crizotinib) již budou zastaralé a vývoj tak neumožní nasazení nových léčebných možností (5). Proto se studie snaží hledat cíle zástupné, které by odrážely OS. V případě adjuvantních studií je to obvykle DFS a v případě neoadjuvantních studií pak pCR / MPR a DFS. Tyto cíle alespoň pro chemoterapii vcelku relevantně odrážely OS, nicméně nevíme, zda to bude přenositelné i na půdu imunoterapie (2, 6, 7). Na druhou stranu čekat na ověření by opět vyžadovalo několik let, a proto se tyto zástupné cíle považují v současné době za akceptovatelné.

Nové směry

Ačkoliv studie LungART vyvolala rozpaky z dříve běžně používané adjuvantní radioterapie při chirurgicky prokázané mediastinální lymfadenopatii, byl její neúspěch značně svázán s úmrtími nesouvisejícím s tumorem, které lze přičíst zejména toxicitě radioterapie. Je známo, že radioterapie při kombinaci s imunoterapií může vést k abскопálnímu efektu (6, 7). Proto je její využití k případnému zvýšení účinku imunoterapie lákavé. Toto schéma tak zkoumá několik studií fáze I/II (8). Dalšími možnostmi je kombinace současných check-point inhibitorů s protilátkami proti novým cílům – např. LAG3 (8).

Závěr

Imunoterapie užívaná ať už v adjuvantním, či neoadjuvantním podání se v této době stává novou modalitou v rámci komplexní léčby operovaných pacientů s NSCLC stadia II a III. Zda se ujme u většiny pacientů spíše neoadjuvantní, či adjuvantní léčba, či se budou vzájemně doplňovat, jakou roli budou hrát při jejím podání senzitivní mutace ve známých onkogenech a zda se v případě jejího podání ujme role některého prediktivního markeru, zatím není vyřešeno. Rovněž na data stran očekávaného zlepšení přežití těchto pacientů budeme muset několik let počkat.

*Podpořeno projektem institucionálního výzkumu MZČR – FNPI,
00669806.*

LITERATURA

1. Felip E, Altorki N, Zhou C et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344-1357.
2. Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2022;104:102350.
3. Desage AL, Boulefour W, Tiffet O et al. Use of adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer in real-life practice: a systematic review of literature. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(12):4643-4665.
4. Wu YL, Tsuboi M, He J et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-1723.
5. Catania C, Muthusamy B, Spitaleri G et al. The new era of immune checkpoint inhibition and target therapy in early-stage non-small cell lung cancer. A review of the literature. *Clin Lung Cancer* 2021;51525-7304(21)00279-5.
6. Kang J, Zhang C, Zhong WZ. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: State of the art. *Cancer Commun (Lond)*. 2021;41(4):287-302.
7. Chaft JE, Rimner A, Weder W et al. Evolution of systemic therapy for stages I-III non-metastatic non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(9):547-557.
8. Ahern E, Solomon BJ, Hui R et al. Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: right drugs, right patient, right time? *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002248.
9. Tisková zpráva firmy Merck. Dostupné na: <https://www.merck.com/news/mercks-keytruda-pembrolizumab-showed-statistically-significant-improvement-in-disease-free-survival-versus-placebo-as-adjuvant-treatment-for-patients-with-stage-ib-iii-a-non-small-cell/>
10. Chmielewska I, Stencel K, Kalinka E et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer-Clinical Trials Experience. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):5048.
11. Szeto CH, Shalata W, Yakobson A et al. Neoadjuvant and Adjuvant Immunotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2021;10(23):5614.
12. Cascone T, William WN Jr, Weissferdt et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med*. 2021;27(3):504-514.
13. Spicer J, Wang CH, Tanaka F et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39:15_suppl, 8503-8503
14. Tiskové prohlášení firmy BMS. Dostupné na: <https://news.bms.com/news/corporate-financial/2021/Neoadjuvant-Opdivo-nivolumab-Plus-Chemotherapy-Significantly-Improves-Event-Free-Survival-in-Patients-with-Resectable-Non-Small-Cell-Lung-Cancer-in-Phase-3-CheckMate--816-Trial/default.aspx>
15. Deng H, Zhao Y, Cai X et al. PD-L1 expression and Tumor mutation burden as Pathological response biomarkers of Neoadjuvant immunotherapy for Early-stage Non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 170:103582.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 3**

PŘEDNÁŠKY

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

Registrace je **ZDARMA**

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

Počet kreditů **3**

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

TERMÍN:

březen až prosinec 2022
dostupný na [online.solen.cz](https://www.online.solen.cz)

ODBORNÝ GARANT:

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

DÉLKA KURZU:

135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
[online.solen.cz](https://www.online.solen.cz)

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Prevenca a liečba venózneho tromboembolizmu spojeného s malignitou – interdisciplinárny konsenzus

Ivar Vacula¹, Zuzana Rusiňáková², Denisa Čelovská³, Peter Jackuliak⁴, Ján Slopovský⁵, Patrik Palacka⁵, Matej Moščovič⁶, Stanislav Špánik⁷, Ján Staško⁸, Alexander Wild⁹, Angelika Bátorová¹⁰, Juraj Maďarič¹¹

¹Angiologická-interná ambulancia, Trnava

²Klinika onkohematológie LF UK a NOÚ, Bratislava

³I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

⁴V. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

⁵II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

⁶Klinika angiológie VÚSCH, a. s., Košice

⁷I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

⁸Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK Martin

⁹Hematologické oddelenie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

¹⁰Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UN, Bratislava

¹¹Klinika angiológie LF UK a NÚSCH, a. s., Bratislava

Narastajúci objem dát a skúseností s použitím priamych orálnych antikoagulancií (DOAK) v primárnej aj sekundárnej prevencii venózneho tromboembolizmu u onkologických pacientov (CAVTE) viedol ku zmenám v početných medzinárodných odporúčaníach. Reflektujeme tieto zmeny s ohľadom na podmienky v SR. V primárnej prevencii CAVTE rozlišujeme onkologických pacientov na tých, ktorí podstupujú v súvislosti s ochorením chirurgický zákrok a na nechirurgických pacientov: hospitalizovaných a ambulantne liečených. Za základné liečivá v primárnej prevencii naďalej považujeme heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH). V liečbe a sekundárnej prevencii CAVTE odporúčame uvažovať vždy aj o možnosti použiť DOAKy ako z hľadiska účinnosti rovnocennú alternatívu LMWH. LMWH je potrebné preferovať pred DOAKmi aj warfarinom u všetkých pacientov s klinicky nestabilnou situáciou s vysokým rizikom krvácania a vysokým rizikom interakcie so systémovou liečbou. Predovšetkým ide o pacientov s intraluminálnymi nádormi hornej časti gastrointestinálneho traktu a urogenitálnymi malignitami s vysokým rizikom krvácania. Pre nedostatočný objem dát sú LMWH stále preferované aj u pacientov s primárnymi nádormi a metastatickým postihnutím centrálnej nervovej sústavy a u hematoonkologických pacientov.

Kľúčové slová: venózny tromboembolizmus (VTE, CAVTE), onkologické ochorenie, malignita, priame orálne antikoagulans (DOAK), heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), krvácanie.

Prevention and treatment of cancer associated venous thromboembolism – interdisciplinary consensus

The increasing volume of the data and experience with direct oral anticoagulants (DOACS) in the primary and secondary prevention of venous thromboembolism in oncologic patients (CAVTE) has recently lead to changes in several international guidelines. We reflect these changes within the conditions in Slovak republic. In the primary prevention of CAVTE we recognise

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA: MUDr. Ivar Vacula, PhD., ivarvacula@gmail.com

Angiologická-interná ambulancia Trnava

Halenárska 13/A, 917 01 Trnava

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(4):221-226

Článek přijat redakcí: 11. 4. 2022

Článek přijat po recenzích: 11. 4. 2022

oncosurgical patients and nonsurgical patients: hospitalised and out patients. Low molecular weight heparins are still dominant in the primary prevention of CAVTE. Regarding the treatment and the secondary prevention of CAVTE, we recommend always to consider the possibility to use DOACs as they proved to be non inferior to LMWH. However, LMWH should be preferred over DOACs as well as over warfarin (VKA) in all patients who are in a clinically unstable condition with the high risk of bleeding and/or interaction with the systemic treatment. Primarily in the patients with intraluminal tumours of the upper part of the gastrointestinal tract and genitourinary tumours with the high risk of bleeding. As for the lack of data, LMWH are still preferred also in patients with primary tumours and metastatic disease of the central nervous system and in hemato oncology.

Key words: venous thromboembolism (VTE, CAVTE), oncological disease, direct oral anticoagulant (DOAC), low molecular weight heparin (LMWH), bleeding.

Úvod

Posledné dve desaťročia sme svedkami rozsiahlych programov klinických štúdií v oblasti antitrombotík, obzvlášť s tzv. novými alebo priamymi orálnymi antikoagulantami (Direct Oral Anticoagulants – DOAK). Nielen v oblasti prevencie a liečby venózneho tromboembolizmu znamenajú po desiatkach rokoch doslova revolúciu. Venózny tromboembolizmus spojený s malignitou (ďalej v texte Cancer Associated Venous Thromboembolism – CAVTE) reprezentuje azda najkontroverznejšiu časť skúmanej oblasti. Veľmi heterogénna skupina pacientov s malignitami, navyše u každého chorého s dynamicky sa meniacim stavom v jednotlivých fázach vývoja onkologického ochorenia a s vedľajšími

účinkami systémovej liečby, neumožňuje vytvoriť jednotný všeobecne aplikovateľný algoritmus. Počas trvania aktívneho onkologického ochorenia však až približne 20 % pacientov prekoná, alebo podľahne epizóde CAVTE. Pľúcna embólia (PE) je na druhom mieste príčin úmrtia onkologických pacientov (1). CAVTE je jedným z najzávažnejších faktorov limitujúcim prežívanie onkologických pacientov. Na výsledky originálneho výskumu reagovali v posledných 3 rokoch viaceré národné aj medzinárodné odborné, prevažne onkologické a hematologické spoločnosti úpravou odporúčaní pre prevenciu a liečbu CAVTE. Cieľom tohto dokumentu je priniesť kritické zhodnotenie ich prínosu a reálnej aplikácie v podmienkach SR.

Tab. 1. Prehľad antikoagulantov pri liečbe a prevencii CAVTE (prevzaté a adaptované (podľa 2))

Charakteristika	DOAK				LMWH (enoxaparín, dalteparín, nadroparín)	Warfarín	Fondaparín
	Dabigatran	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán			
Mechanizmus účinku	Inhibícia trombínu	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa	Inhibícia F Xa a FIIa (cez antitrombín)	Zníženie K vitamín dependentných faktorov zrážania (II, VII, IX a X)	Inhibícia FXa (cez antitrombín)
Renálny klírens	80 %	27 %	50 %	66 % (30 % inaktívne metabolity)	8 – 40 %	92 %	77 %
CYP metabolizmus	Žiadny	Najmä CYP 3A4/5	Minimálne	CYP3A4, CYP2J2	Žiadny	CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19	Žiadny
P-glykoproteín transportný systém	Áno	Áno	Áno	Áno	Nie	Nie	Nie
Biologická dostupnosť	3 – 7 %	50 %	62 %	66 – 100 %	80 – 100 % (s.c.)	100 %	100 % (s.c.)
Biologický polčas	12 – 17 h	8 – 15 h	10 – 14 h	5 – 13 h	3 – 7 h	Do 40 h	17 – 21 h
Cesta podania	Orálne	Orálne	Orálne	Orálne (rivaroxabán 15 mg a 20 mg užívať s jedlom)	Subkutánne	Orálne	Subkutánne
Frekvencia podávania	2x denne	2x denne	1x denne	1x denne	1 alebo 2x denne	1x denne	1x denne
Potreba parenterálneho predliečenia	Áno	Nie	Áno	Nie	N/A	Áno	N/A
Monitorovanie antitrombotického účinku	dTT	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	anti-Xa* aktivita, koncentrácia lieku	niekedy anti-Xa	INR	niekedy anti-Xa
Potreba sledovania ďalších parametrov	Kreatinín, trombocyty	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT, hmotnosť	Kreatinín, trombocyty, AST/ALT	Kreatinín, trombocyty	Trombocyty	Kreatinín, trombocyty

Vysvetlivky: CYP – cytochróm P 450, dTT – diluovaný trombínový čas, anti-Xa* – aktivita kalibrovaná na príslušný Xabán AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alanínaminotransferáza, N/A – neaplikovateľné, INR – international normalized ratio – medzinárodný normalizovaný pomer

Tab. 2. Kontraindikácie perioperačnej trombopropylaxie

Trombopropylaxia	Kontraindikácia
Farmakologická	Aktívne krvácanie Počet Tr < 50 × 10 ⁹ /l, alebo podľa zväzenia ošetrojúceho lekára Prítomná závažná získaná koagulopatia (napríklad hepatálne zlyhávanie s vysokým PT-R), vrodené krvavé ochorenie bez substitučnej liečby/profylaxie (hemofília, von Willebrandova choroba a ďalšie) Neuraxiálny katéter, lumbálna punkcia (trombopropylaxia je kontraindikovaná 12 hod pred spinálnou/epidurálnou anestéziou a lumbálnou punkciou, rovnako je možné LMWH v profylaktickej dávke podať najskôr za 4 hod po anestézii resp. odstránení katétra) Intervencia na chrbtici/mieche Alergia na heparín, LMWH (vždy potrebné zvážiť možnosť použitia iného LMWH, prípadne DOAK, fondaparinux), HIT v anamnéze (heparín možno podať v deň operácie, maximálne 2 dni)
Mechanická	Závažné periférne artériové ochorenie – štádium kritickej končatinovej ischémie Rozsiahle hematómy, rany na dolných končatinách, mierna ischémia, periférna neuropatia: zvážiť benefit/riziko

V celom procese diagnostiky, prevencie a liečby CAVTE je nevyhnutná interdisciplinárna spolupráca, v ktorej kľúčovú úlohu zohrávajú onkológ, angiológ, hematológ a internista, ale často sa podieľajú na starostlivosti aj všeobecný lekár, kardiológ, cievny chirurg alebo onkochirurg. Adekvátnou diagnostickou metódou pre diagnostiku hlbokaj žilovej trombózy (HŽT) je kompresívna ultrasonografia. Štandardom diagnostiky PE zostáva CT pulmoangiografia, iné diagnostické metódy sa používajú len vo výnimočných prípadoch.

Farmakologický prehľad

Základnými liečivami, ktoré sa v SR používajú v súčasnosti v prevencii a liečbe CAVTE sú heparíny s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), warfarín a zatiaľ menej často – lieky zo skupiny DOAK. Fondaparinux sa využíva skôr výnimočne, napríklad u pacientov s heparínom indukovanou trombocytopeniou. V tabuľke 1 uvádzame prehľad liečiv a ich základné charakteristiky.

Primárna prevencia CAVTE

Na účely rozhodovania o indikácii primárnej farmakologickej prevencie CAVTE je nevyhnutné rozdeliť onkologických pacientov na tých, ktorí podstupujú v súvislosti s ochorením chirurgický výkon a pacientov s aktívnym nádorovým ochorením liečených systémovou liečbou (tzv. „nechirurgických“). Osobitnú skupinu chorých s nádorovým ochorením tvoria nechirurgickí pacienti, ktorí nevyžadujú hospitalizáciu.

Prevenca CAVTE v onkochirurgii

U onkologického pacienta, ktorý podstupuje chirurgický výkon, je indikovaná farmakologická trombopropylaxia za predpokladu, že pre ňu nie je prítomná kontraindikácia (Tab. 2). V opačnom prípade sa používa mechanická trombopropylaxia (3).

Tab. 3. Khoranov prediktívny model – hodnotenie rizika VTE u ambulantne liečených onkologických pacientov (6)

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre/body	
Lokalizácia primárneho nádoru		
■ veľmi vysoké riziko (žalúdok, pankreas)	2	
■ Vysoké riziko (pľúca, lymfómy, gynekologické nádory (nie prsník), močový mechúr, testes)	1	
Počet trombocytov ≥ 350 × 10 ⁹ /l pred chemoterapiou	1	
Hodnota Hb ≤ 100 g/l alebo liečba erytropoetínom	1	
Počet leukocytov ≥ 11 × 10 ⁹ /l pred chemoterapiou	1	
BMI ≥ 35 kg/m ²	1	
Hodnotenie		
Skóre	Riziko – kategória	Absolútne riziko VTE
0	Nízke	0,3 – 1,5 %
1 – 2	Stredné	2,0 – 4,8 %
3 a viac	Vysoké	6,7 – 12,9 %

BMI – body mass index, Hb – hemoglobín, VTE – venózny tromboembolizmus

Spôsob farmakologickej trombopropylaxie určuje ošetrojúci lekár, v súčasnosti sú v SR dostupné v tejto indikácii výlučne preparáty LMWH. Podávanie lieku sa začne spravidla 2 hodiny (1 – 4 podľa zvoleného LMWH, ale 2 hodiny sú zjednodušením, aplikovateľným pre všetky) pred operačným výkonom. Alternatívne sa podá dávka 12 hodín pred plánovaným veľkým operačným výkonom a potom najskôr 6 – 8 hodín po výkone. Profylaxia pokračuje o 24 hodín a ďalej raz denne subkutánne (s.c.), minimálne do prepustenia do ambulantnej starostlivosti. Pri vysokorizikových abdominálnych a pelvických chirurgických výkonoch pokračujeme po prepustení do 28. pooperačného dňa (výkon s anestéziou dlhšou ako 2 hodiny, pripútaní na lôžko 4 a viac dní po operácii, vek nad 60 rokov, alebo pokročilé onkologické ochorenie) (4). V medzinárodných odporúčaníach v prípade gynekologických malignít už figuruje aj apixabán, očakávame ďalšie dáta k širšiemu použitiu a tiež k schváleniu legislatívnych zmien v SR.

U obéznych onkologických pacientov s BMI > 40 kg/m² sa odporúča podávať profylaktickú dávku 2x denne (5).

V prípade kontraindikácie farmakologickej trombopropylaxie je potrebné zabezpečiť mechanickú trombopropylaxiu (intermitentná pneumatická kompresia alebo kompresívne pančuchy) a opakovane prehodnocovať pomer riziko/benefit farmakologickej trombopropylaxie.

Nechirurgickí hospitalizovaní onkologickí pacienti

Hospitalizácia pacienta s onkologickým ochorením často vyžaduje podávanie trombopropylaxie (vek nad 40 rokov, akútne interkurentné ochorenie ako dôvod hospitalizácie, pridružené rizikové faktory, najmä hospitalizácia dlhšia ako 6 dní, pokoj na lôžku alebo obmedzenie hybnosti počas 3 a viac dní, anamnéza prekonanej príhody venózneho tromboembolizmu (VTE) – ak nie je na trvalej antikoagulačnej liečbe) (4). Podmienka veku je z nášho pohľadu kontroverzná a prikláňame sa k názoru, že sám vek pacienta nad 40 rokov nie je indikáciou na použitie farmakologickej trombopropylaxie. Preparáty LMWH sa všeobecne favorizujú pred nefrakcionovaným heparínom (UFH). V podmienkach SR sa používajú nasledovné dávky liečiv: dalteparín 5 000 IU, enoxaparin

40 mg, nadroparín pri hmotnosti ≤ 70 kg 0,4 ml (3 800 anti-Xa IU) a pri hmotnosti > 70 kg 0,6 ml (5 700 anti-Xa IU), všetky podávané s.c. raz denne. Trvanie trombopropylaxie ohraničuje termín prepustenia do ambulantnej starostlivosti, výnimočne je možné zvažovať jej predĺženie, napr. pri pretrvávajúcej obmedzenej hybnosti pacienta (samostatná skupina vysokorizikových ambulantne liečených pacientov je uvedená nižšie).

Nechirurgickí ambulantne liečení onkologickí pacienti

Jednou z najvýraznejších zmien vo všetkých odporúčaniach je individualizovaný prístup k primárnej prevencii VTE u ambulantne liečených onkologických pacientov. Je to súčasne najkontroverznejšia časť odporúčaní. Pre odhad rizika VTE sa najčastejšie odporúča používať validovaný Khoranov prediktívny model (Tab. 3) (6).

Na základe výsledkov klinických štúdií AVERT (7) a CASSINI (8) sa zmenili odporúčania s podporou primárnej farmakologickej prevencie u pacientov so stredným a vysokým rizikom s Khorana score ≥ 2 a to po dobu 6 mesiacov, resp. aj dlhšie, ak riziko pretrváva (LMWH a/alebo DOAC – rivaroxabán a/alebo apixabán) (9). K tomuto odporúčaní predkladáme nasledovný komentár s výhradami:

- Metaanalýza klinických štúdií s LMWH v primárnej prevencii v tejto skupine pacientov viedla k nasledujúcim záverom: profylaxia s LMWH signifikantne znížila riziko VTE pri štatisticky nevýznamnom zvýšení krvácajúcich komplikácií v porovnaní s placebom. Výskyt VTE však bol všeobecne nízky (Khoranov model nebol použitý na selekciu pacientov vo všetkých zahrnutých štúdiách). NNT (number needed to treat) bolo vyčíslené na 32, NNH (number needed to harm) predstavovalo 191 pacientov. Tieto výsledky, hoci z roku 2016, nevedli k zmene odporúčaní, rovnako ani k zavedeniu rutínnej profylaxie u ambulantne liečených onkologických pacientov.
- Výsledky spomínaných klinických štúdií AVERT a CASSINI sa nedajú interpretovať ako jednoznačné. Zatiaľ čo v klinickej štúdií AVERT došlo k štatisticky významnému zníženiu rizika VTE počas 180 dní (apixabán: 4,2 % vs. placebo: 10,2 %, hazard ratio [HR], 0,41; 95% CI, 0,26 – 0,65; $p < 0,001$), súčasne sa zistilo signifikantne viac závažných krvácaní (apixabán 2,5 mg BID: 3,5 % vs. placebo: 1,8 %; HR 2,00; 95 % CI, 1,01 – 3,95; $p = 0,046$). Vypočítané NNT bolo 17, NNH: 59. Klinická štúdia CASSINI nepreukázala štatisticky významné zníženie výskytu VTE udalostí (rivaroxabán: 6,0 % vs. placebo: 8,8 %, HR: 0,66; 95 % CI, 0,40 – 1,09; $p = 0,10$) pri rovnako nevýznamnom rozdieli vo výskyte závažného krvácania (rivaroxabán 10 mg denne: 2,0 % vs. placebo: 1,0 %; HR: 1,96; 95 % CI, 0,59 – 6,49; $p = 0,26$). Vypočítané NNT bolo 35 a NNH 101 pacientov.

Podľa nášho názoru zatiaľ nie sú pre primárnu prevenciu CAVTE u nechirurgických pacientov jednoznačné dôkazy na úrovni EBM (evidence based medicine – medicína dôkazov).

Preto sa domnievame, že v súčasnosti neexistuje dôvod pre rutinnú trombopropylaxiu ambulantne liečených onkologických pacientov. Khoranove skóre odporúčame používať v súvislosti s kli-

nickým zhodnotením celkového funkčného stavu pacienta, pričom rozhodnutie o prípadnej primárnej farmakologickej trombopropylaxii je vždy závislé od ošetrojúceho klinického onkológa alebo hematológa. Protinádorovou terapiou liečení pacienti s vysokým rizikom VTE, predovšetkým s lymfoproliferatívnymi ochoreniami, karcinómom pankreasu, pokročilým metastatickým ochorením pri zachovanom funkčnom stave môžu vyžadovať dočasné podávanie trombopropylaxie v určitých fázach systémovej liečby. Špecifickú skupinu predstavujú pacienti s mnohopočetným myelómom liečení thalidomidom, lenalidomidom alebo pomalidomidom, u ktorých sa v trombopropylaxii používa kyselina acetylosalicylová (10). U ostatných pacientov možno v súčasnosti v SR na tento účel použiť len LMWH v trombopropylaktickej dávke podávanej raz denne (dalteparín 5 000 IU, enoxaparín 40 mg a nadroparín 0,4 ml (3 800 anti-Xa IU)). V prípade nadroparínu možno u pacientov s hmotnosťou nad 70 kg zväziť dávku 0,6 ml (5 700 anti-Xa IU) (konsenzus autorov). Potrebu zmeniť alebo doplniť uvedené odporúčanie o skupinu liekov zo skupiny DOAK budeme naďalej monitorovať.

Terapia CAVTE

Pod terapiu v tomto dokumente rozumieme akútnu fázu liečenia hlbokéj žilovej trombózy a/alebo pľúcnej embólie a sekundárnu prevenciu recidívy VTE.

Terapia sa má začať už pri klinickom podozrení na VTE a spravidla sa začína terapeutickou dávkou LMWH. V prípade absolútnej kontraindikácie antikoagulačnej liečby a v prípade recidívy pľúcnej embólie napriek účinnej antikoagulačnej liečbe sa výnimočne zvažuje implantácia dočasného kaválneho filtra, ale aj to iba v prípade, že ide o závažnú, proximálnu trombózu v akútnom štádiu, do 4 týždňov od vzniku symptómov.

Tab. 4. Kontraindikácie terapeutické dávky antikoagulácie

Kontraindikácia	Klinická situácia
Absolútna	Aktívne závažné krvácanie (potreba viac ako 2 erytrocytových koncentrátov, pokles hemoglobínu o viac ako 20 g/l, intrakraniálne a intraspínálne krvácanie)
	Zavedený (ponechaný) neuraxiálny katéter
	Neuraxiálna anestézia/lumbálna punkcia (odporúča sa použiť trombopropylaktickú dávku s.c. – napr. UFH 5 000 IU 2x denne, alebo 40 mg enoxaparínu 1x denne, posledná dávka sa podá 12 h pred výkonom, liečba pokračuje najskôr 12 h po výkone, alebo 4 h po odstránení epidurálneho katétra)
	Chirurgické intervencie na mieche
Relatívna	Klinicky významné krvácanie trvajúce > 48 hodín
	Závažná trombocytopenia ($< 30 - 50 \times 10^9/l$)
	Preexistujúce koagulopatie s rizikom krvácania, vrodené krvácajúce ochorenie
	Závažná trombocytopenia
	Maligná hypertenzia
	Bezprostredne predchádzajúci veľký operačný výkon, vysoké riziko krvácania
	Vysoké riziko pádov s traumou hlavy
	Primárny Tu a metastázy do CNS
Dlhodobá antiagregačná liečba (prehodnotiť potrebu kombinovanej liečby, vysadiť alebo znížiť dávku antiagregačnej liečby, ak je to možné)	

Tab. 5. CAVTE – klinické scenáre a výber liečiva

Klinický scenár	Odporúčané liečivo	Poznámka
CAVTE, žiadne lézie v hornej časti GITu	Rovnocenne: LMWH alebo apixabán/edoxabán/rivaroxabán	Možno zvážiť aj warfarín (napr. po kompletnej resekcii solídnych tumorov bez nasledujúcej systémovej liečby)
CAVTE, nádor alebo operácia v urogenitálnom trakte	Preferovať LMWH (DOAK s opatrnosťou)	
CAVTE, nádory hornej časti GITu	LMWH	
Heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT)	argatroban, danaparoid, fondaparinux, DOAK	
Pokročilé renálne zlyhávanie (CrCL < 30 ml/min)	Preferovať warfarín, LMWH s prísny dohľadom, prípadnou redukciovou dávkou	Pri CrCL 30 – 60 ml/min možné aj DOAK, najvhodnejšie apixabán
Aktívne/pokročilé ochorenie pečene	LMWH	
Tehotenstvo/dojčenie	LMWH	
Antifosfolipidový syndróm	warfarín	
Stavy po resekcii hornej časti GITu	LMWH	
Hmotnosť nad 120 alebo pod 50 kg	Rovnocenne: LMWH, DOAK	
Trombocytopenia < 50 × 10 ⁹ /l	LMWH	
Fibrilácia predsiení	DOAK, warfarín	

CAVTE – Cancer Associated Venous Thromboembolism, DOAK – *direktne orálne antikoagulancium*, GIT – *gastro-intestinálny trakt*, HIT – *heparínom indukovaná trombocytopenia*, LMWH – *low molecular weight heparin*

Tab. 6. Definícia aktívneho onkologického ochorenia (18)

Aktívne onkologické ochorenie
<ul style="list-style-type: none"> ■ onkologické ochorenie diagnostikované v posledných 6 mesiacoch ■ rekurentné, regionálne pokročilé alebo metastatické ochorenie ■ onkologické ochorenie, ktoré si v posledných 6 mesiacoch vyžiadalo liečbu ■ hematooonkologické ochorenie, ktoré nie je v kompletnej remisii

Špecifické kontraindikácie jednotlivých liekov sú uvedené v jednotlivých SPC a je potrebné ich rešpektovať. Najvýznamnejšou kontraindikáciou DOAK je zníženie glomerulárnej filtrácie CrCl < 30 ml/min (ďalšie dáta ohľadom bezpečnosti pri intervale 15 – 30 ml/min sa očakávajú) a zvýšenie AST nad 2 – 3-násobok hornej hranice normy.

Nález asymptomatickej HŽT alebo PE (relatívne častý záchyt je už pri stagingu a/alebo restagingu základného ochorenia) si vyžaduje minimálne 3-mesačnú antikoagulačnú liečbu. Neprikláňame sa k možnosti neliečiť pacientov so subsegmentálnou PE alebo distálnou HŽT, pričom platia rovnaké kontraindikácie antikoagulačnej liečby, ako je uvedené vyššie.

Naopak, v liečbe život ohrozujúcej pľúcnej embólie sa u onkologického pacienta uplatňuje podobný princíp ako u pacientov bez onkologického ochorenia. U pacientov s kurabilným onkologickým ochorením bez znakov aktívneho krvácania je pri PE s cirkulačnou instabilitou plne indikovaná systémovej trombolytická liečba. Alternatívou sú pri vysokom riziku krvácania a súčasne dobrej časovej dostupnosti katérová alebo chirurgická embolektómia.

Výber liečby

Doterajším štandardom liečby CAVTE je LMWH. Napriek tomu, že najviac údajov zo štúdie má dalteparín a tinzaparín, v SR sa v klinickej praxi používajú aj nadroparín a enoxaparín. Sú zaužívané počas celej doby liečby epizódy VTE u onkologického pacienta, pričom sa signifikantne menej často indikuje warfarín a lieky zo skupiny DOAK. Klinické štúdie porovnávajúce LMWH a warfarín – CLOT (11) a CATCH (12) zmenili pohľad na liečbu CAVTE a dnes sa všeobecne preferuje LMWH pred warfarínom. Protiargumentom zostáva najmä nedostatočný TTR (time

in therapeutic range) v spomínaných klinických štúdiách pri liečbe warfarínom (v štúdiu CLOT len 46 % a v štúdiu CATCH len 47 % pacientov) (11, 13), ktorý mohol ovplyvniť vyšší výskyt VTE.

Klinické štúdie s liekmi skupiny DOAK preto rešpektovali zmenu klinického správania a ako komparátor v kontrolnom ramene použili práve LMWH. Pre dabigatran sú k dispozícii zatiaľ len limitované dáta. Postupne pribúdali presvedčivé výsledky s edoxabánom (štúdia HOKUSAI VTE Cancer) (14), rivaroxabánom (štúdia SELECT – D) (15) a napokon aj apixabánom (štúdia CARAVAGGIO) (16). Pre vysoké riziko krvácania v týchto klinických štúdiách absentovali alebo boli veľmi málo zastúpení pacienti s hematologickými malignitami a pacienti s primárnym a metastatickým postihnutím mozgu. Výsledky potvrdili, že všetky spomínané lieky skupiny DOAK v porovnaní s dalteparínom preukázali rovnakú účinnosť v sekundárnej prevencii CAVTE, avšak apixabán sa javí ako bezpečnejší pri nepriamom porovnaní s rivaroxabánom a edoxabánom, a to najmä v populácii pacientov s nádormi hornej časti tráviaceho traktu (16).

Aj výsledky týchto štúdií sa odrazili v konsenze 2 pracovných skupín Európskej kardiologickej spoločnosti. Problematiku CAVTE možno z ich pohľadu zjednodušiť nasledovne (17):

- v úvode liečby sa majú uprednostniť preparáty LMWH pred nefrakcionovaným heparínom,
- v dlhodobej liečbe sa LMWH uprednostňuje pred antagonistami vitamínu K (warfarín),
- edoxabán a rivaroxabán sa majú zvážiť ako alternatíva ku LMWH v iniciálnej aj dlhodobej liečbe pacientov s CAVTE pri neprítomnosti malignity gastrointestinálneho alebo uropoetického systému. Potrebný je však dohľad nad možnými interakciami so systémovej liečbou,
- apixabán sa má zvážiť ako alternatíva ku LMWH v iniciálnej aj dlhodobej liečbe pacientov s CAVTE u pacientov bez primárneho a metastatického postihnutia mozgu a bez hematooonkologického ochorenia. Potrebný je dohľad nad možnými interakciami so systémovej liečbou,

- LMWH sa preferuje pred DOAK v iniciálnej aj pokračujúcej liečbe u pacientov s CAVTE a nestabilnou klinickou situáciou ako sú trombocytopénia, nauzea a vracanie, riziko predpokladanej liekovej interakcie so systémovou liečbou, alebo u pacientov po chirurgickom výkone na hornej časti gastrointestinálneho traktu (znížené vstrebávanie lieku).

Pri rešpektovaní všetkých dostupných výsledkov vrátane údajov z registrov (real life/world data) predkladáme niekoľko klinických scenárov s ilustračným výberom lieku (Tab. 5). Pri výbere konkrétneho lieku je potrebné rešpektovať aj preferenciu pacienta a poskytnúť mu dostatok informácií, aby sa mohol podieľať na procese výberu liečiva. Avšak pokračujúca liečba/sekundárna prevencia CAVTE preparátmi DOAK po 6 mesiacoch liečby v SR v čase tvorby tohto dokumentu podlieha pravidelnému schváleniu úhrady revíznym lekárom na základe platných indikačných obmedzení.

Výber vhodného spôsobu antikoagulačnej liečby závisí aj od zhodnotenia potenciálne závažných liekových interakcií, ktoré sú uvedené v SPC jednotlivých liekov.

Trvanie antikoagulačnej liečby a sekundárnej profylaxie CAVTE

Aktívne onkologické ochorenie reprezentuje pretrvávajúce riziko recidívy CAVTE, a to si vyžaduje pokračovať v antikoagulačnej liečbe. Dôvodom ukončenia liečby CAVTE môže byť teda plné vyliečenie onkologického ochorenia pri neprítomnosti iných významných rizikových faktorov recidívy, alebo prevládnutie rizika krvácania. Zhodnotenie oboch vyžaduje spravidla interdisciplinárnu spoluprácu. Očakávajú sa výsledky klinických štúdií so zníženými dávkami DOAK v udržiavacej liečbe, ktoré môžu významne pomôcť v znížení rizika CAVTE pri súčasnom znížení rizika krvácania ako nežiaduceho účinku antikoagulačnej terapie.

LITERATÚRA

1. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res.* 2010;125:490–493.
2. Schaefer JK, Elshoury A, Nachar VR, Streiff MB, Lim MY. How to Choose An Appropriate Anticoagulant for Cancer-Associated Thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1203-1210. doi: 10.6004/jnccn.2021.7085. PMID: 34666314.
3. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, Leavitt AD, Lee AYY, Macbeth F, Morgan RL, Noble S, Sexton EA, Stenehjem D, Wiercioch W, Kahale LA, Alonso-Coello P. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021 Feb 23;5(4):927-974. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003442. Erratum in: *Blood Adv.* 2021 Apr 13;5(7):1953. PMID: 33570602; PMCID: PMC7903232.
4. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Elshoury A, Fanikos J, Fertrin KY, Fogerty AE, Gao S, Goldhaber SZ, Gundabolu K, Ibrahim I, Kraut E, Leavitt AD, Lee A, Lee JT, Lim M, Mann J, Martin K, McMahon B, Moriarty J, Morton C, Ortel TL, Paschal R, Schaefer J, Shattil S, Siddiqi T, Sudheendra D, Williams E, Hollinger L, Nguyen MQ. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Oct 15;19(10):1181-1201. doi: 10.6004/jnccn.2021.0047. PMID: 34666313.
5. Venclauskas L, Maleckas A, Arcelus JI. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Surgery in the obese patients. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 147-153.
6. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008 May 15;111(10):4902-7. doi: 10.1182/blood-2007-10-116327. Epub 2008 Jan 23. PMID: 18216292; PMCID: PMC2384124.

Kompetencie v interdisciplinárnej starostlivosti o pacienta s CAVTE

Podozrenie na CAVTE epizódu počas aktívnej onkologickej liečby väčšinou vysloví onkológ, onkochirurg, onkohematológ prípadne iný ošetrojúci lekár. Diagnózu akútnej HŽT potvrdí angiológ resp. rádiológ kompresívnou ultrasonografiou čo najskôr od odoslania lekárom, ktorý suponoval diagnózu akútnej trombózy. Diagnózu pľúcnej embólie potvrdzuje rádiológ pomocou CT angiografie, výnimočne MR angiografie alebo ventilačno-perfúzneho skenu. V prípade život ohrozujúcej PE je klinické vyšetrenie a transtorakálna echokardiografia často postačujúca na stanovenie diagnózy. Už samé podozrenie na HŽT a/alebo PE zakladá povinnosť začať liečbu. Do potvrdenia či vylúčenia diagnózy trombózy liečbu riadi väčšinou lekár, ktorý VTE zachytí. Pri aktívnom onkologickom ochorení (Tab. 6) je vhodné liečbu konzultovať s príslušným ošetrovujúcim onkológom, onkohematológom alebo internistom. V SR nie je obmedzený predpis LMWH, ale v čase tvorby tohto dokumentu v širokom súbore špecialistov predpisujúcich lieky typu DOAK (chirurg, cievny chirurg, angiológ, internista, kardiológ, neurológ, hematológ, geriatr) zatiaľ chýba odbornosť onkológa.

K pacientom s anamnézou onkologického ochorenia, ktorí sú v remisii a nevyžadujú systémovú terapiu, pristupujeme v diagnostike a liečbe VTE ako k neonkologickým pacientom. Liečbu VTE riadi angiológ, internista, kardiológ, hematológ, chirurg, prípadne iný ošetrojúci lekár.

Pri koincidencii nádorového ochorenia s onkohematologickým ochorením s trombocytopéniou alebo s hematologickým ochorením s poruchou hemostázy (koagulopatia, trombocytopenia) je potrebné antikoagulačnú liečbu alebo trombofylaxiu CAVTE konzultovať s hematológom.

Konsenzus schválený výbormi Slovenskej angiologickej spoločnosti, Slovenskej internistickej spoločnosti, Slovenskej onkologickej spoločnosti, Slovenskej spoločnosti hemostázy a trombózy, Slovenskej hematologickej a transfúziologickej spoločnosti.

7. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, Trinkaus M, Tomiak A, Lee AYY, Gross PL, Lazo-Langner A, El-Maraghi R, Goss G, Le Gal G, Stewart D, Ramsay T, Rodger M, Witham D, Wells PS; AVERT Investigators. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):711-719. doi: 10.1056/NEJMoa1814468. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30511879.
8. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, Streiff MB, Garcia DA, Liebman HA, Belani CP, O'Reilly EM, Patel JN, Yimer HA, Wildgoose P, Burton P, Vijapurkar U, Kaul S, Eikelboom J, McBane R, Bauer KA, Kuderer NM, Lyman GH; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):720-728. doi: 10.1056/NEJMoa1814630. PMID: 30786186.
9. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, Noble S, Khorana AA, Carrier M, Meyer G. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019 Oct;17(10):1772-1778. doi: 10.1111/jth.14564. Epub 2019 Jul 28. PMID: 31353841; PMCID: PMC6773470.
10. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Feb 10;38(5):496-520. doi: 10.1200/JCO.19.01461. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381464.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Akutní poškození ledvin vlivem antimikrobiální terapie

Viktor Klementa¹, Nadežda Petejová², Josef Zadražil¹, Pavel Horák¹, Jitka Prošková³, Olga Klementová⁴

¹III. Interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

²Interní a kardiologická klinika LF a FN Ostrava

³Oddělení klinické biochemie FN Olomouc

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF UP a FN Olomouc

Jednou z častých příčin akutního poškození ledvin (AKI – acute kidney injury) je léková toxicita. Do široké skupiny léků spojených s AKI se řadí také velká část antimikrobiálních látek. Klinické projevy sahají od mírných forem tubulárního poškození až po významné zhoršení funkce ledvin vyžadující akutní náhradu jejich funkce. Z patogenetického hlediska se nejčastěji jedná o akutní intersticiální nefritidu, akutní tubulární nekrózu, krystalovou nefropatii či proximální/distální tubulopatii s abnormalitami v elektrolytovém hospodářství. Obecné rizikové faktory pro AKI vyvolané antimikrobiálními látkami zahrnují již existující chronické onemocnění ledvin a současné užívání léků s nefrotoickým potenciálem. Prevence a včasné rozpoznání časných stadií poškození ledvin představují standardní přístup ke zmírnění progresu AKI a snížení morbidit.

Klíčová slova: akutní poškození ledvin, antibiotika, aminoglykosidy, vankomycin.

Acute kidney injury due to antimicrobial therapy

One of the common causes of acute kidney injury (AKI) is drug nephrotoxicity. A large group of drugs associated with AKI includes a considerable number of antimicrobials. Clinical manifestations range from mild forms of tubular damage to significant deterioration of renal function requiring renal replacement therapy. Several mechanisms have been described, although the most common are acute interstitial nephritis, acute tubular necrosis, crystallic nephropathy or proximal/distal tubulopathy with electrolyte abnormalities. General risk factors for antimicrobial-induced AKI include pre-existing chronic kidney disease and concomitant use of drugs with nephrotoxic potential. Prevention and early recognition of AKI are the standard approach to mitigate AKI and avoid morbidity.

Key words: acute kidney injury, antibiotics, aminoglycosides, vancomycin.

Úvod

S akutním poškozením ledvin (AKI – acute kidney injury) se v klinické praxi setkáváme relativně často. Ve smyslu akutní komplikace různého stupně závažnosti doprovází jiné klinické stavy napříč mnoha obory klinické medicíny. Je to dáno především tím, že ledviny jsou náchylné k poškození vzhledem k jejich fyziologické funkci, kdy jimi protéká kolem 25 % srdečního výdeje (1). To znamená, že jsou ve velké míře vystaveny celé řadě léků a výrazně se v nich zvyšuje farmakologická dostupnost ve srovnání s ostatními tkáněmi. Téměř čtvrtina akutních renálních poškození

je způsobena polékově (2). Za významnou část mohou antibiotika. Dále se ukazuje, že iatrogenní polékové poškození ledvin může za prodloužení doby hospitalizace, zvýšení mortality a celkový nárůst léčebných nákladů (3). Proto je velmi důležité dodržování nefroprotektivních opatření, mezi která řadíme dostatečnou hydrataci, pravidelné kontroly renálních funkcí, měření sérových hladin léků s případnou úpravou jejich dávky. Pokud je to možné, snažíme se vyvarovat zejména kombinace potenciálně nefrotoických léků.

Akutní poškození ledvin je charakterizováno náhle vzniklou sníženou schopností ledvin odstraňovat produkty metabolismu, násled-

kem čehož dochází k retenci dusíkatých metabolitů, minerálovým dysbalancím a hromaděním přebytečné tekutiny v organismu. Jedná se o relativně častý klinický stav, který vede k výraznému zhoršení mortality a morbidity především u kriticky nemocných pacientů.

Diagnostika a klasifikace AKI

Poškození ledvin obecně klasifikujeme jako AKI, které vzniká do 7 dní od inzultu, anebo AKD (acute kidney disease) vznikající do 90 dní. Pokud dojde k přechodu do chronického stadia, označujeme toto poškození jako CKD (chronic kidney disease). Pro hodnocení AKI v klinické praxi používáme několik klasifikačních schémat, přičemž nejvíce využívaným je klasifikace dle AKIN (Acute Kidney Injury Network), podle které je AKI definováno jako zvýšení sérového kreatininu o 26,5 $\mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dl}$) během 48 hodin nebo zvýšení sérového kreatininu 1,5x ve srovnání s výchozí hodnotou, která není starší než 7 dní nebo jako snížení množství moči pod 0,5 ml/kg/hod po dobu 6 hodin. Dle tíže poté dělíme AKI do tří stupňů (4).

Etiologie a epidemiologie akutního polékového poškození ledvin

Akutní poškození ledvin dělíme podle patogeneze na prerenální (snížení renálního perfuzního tlaku), intrarenální (patologické změny na úrovni cév, glomerulů nebo tubulů a intersticia) a postrenální (obstrukce urotraktu), mnohdy však dochází ke kombinaci jednotlivých příčin. Z epidemiologického hlediska se AKI dělí na komunitně získané, v nemocnici získané a na poškození ledvin u kriticky nemocných. U všech těchto typů může také dojít k polékovému AKI.

Incidence AKI u kriticky nemocných pacientů se pohybuje kolem 20–30 %, přičemž podávání nefrotoxicke terapie je odpovědné až za čtvrtinu těchto případů (5). Léčivé přípravky mohou způsobit poškození ledvin přímým účinkem na cévy, glomeruly, tubulární epitelie nebo intersticiem. Patologický mechanismus však může být také nepřímý, kdy dochází k ovlivnění průtoku krve ledvinami a hemodynamických poměrů v glomerulech. Nejzávažnější formou poškození ledvin je akutní tubulární nekróza (ATN). Můžeme se však setkat také s akutní intersticiální nefritidou (TIN), krystalovou nefropatií či osmotickou nefrózou. Vzhledem k tomu, že u antibiotik, jejichž nefrotoxicke potenciál je závislý na dávce (glykopeptidy, aminoglykosidy, polymyxiny) lze předjet potencionálnímu poškození ledvin s případnými nezvratnými komplikacemi, musíme svou pozornost věnovat komplexní péči včetně pečlivého a opakovaného stanovení renálních funkcí na základě měření

sérového kreatininu a diurézy a vyvarování se kombinací s jinými látkami s možným nefrotoxicke potenciálem. V klinické praxi je etiologie AKI často multifaktoriální, kombinující více rizikových faktorů, které společně přispívají k dalšímu progredujícímu zhoršování ledvinových funkcí. Mezi nejčastější rizikové faktory řadíme pokročilý věk pacientů, hypovolemii, srdeční a jaterní onemocnění, malignity, diabetes mellitus, intoxikace, lékovou toxicitu, anémii a chirurgické výkony. Navíc značná část pacientů podstoupí i radiologické zobrazovací metody s použitím jodové kontrastní látky. Z výše uvedeného vyplývá, že etiologických činitelů může být přítomno více současně, proto je důležité jejich co nejčasnější odhalení.

Polékové akutní poškození ledvin

Poškození ledvin vyvolané léky se může projevit jen mírnou formou akutní tubulo-intersticiální nefritidy, o něco závažnější glomerulonefritidou, krystalickou nefropatií nebo osmotickou nefrózou až těžkou poruchou renálních funkcí při akutní tubulární nekróze, v krajních případech s nutností využití mimotělních očišťovacích metod krve. Jedná se o relativně časný problém především při podávání nesteroidních antiflogistik, inhibitorů protonové pumpy a antimikrobiální terapie s tím, že největší zátěží pro ledviny jsou aminoglykosidy, vankomycin a polymyxiny. Tyto léky mohou v závislosti na dávce vést až ke vzniku akutní tubulární nekrózy anebo apoptózy, především při účasti dalších potenciálně rizikových faktorů pro nefrotoxicitu. Navíc celá řada léčiv užívaných v akutní péči může způsobit akutní TIN, dle některých studií se jedná až o 60–70 % ze všech případů akutních tubulointersticiálních nefritid (6).

Antimikrobiální terapie a AKI

Mezi antimikrobiální látky řadíme substance biologického nebo syntetického původu, které působí selektivně toxicky proti bakteriím, s výhodou je tedy používáme k léčbě infekcí. Podle účinku je lze dělit na baktericidní, které usmrcují mikroorganismy přímo nebo bakteriostatické, které znemožňují jejich růst a množení (7).

Velká část antibiotik užívaných v ambulantní praxi patří mezi relativně málo nefrotoxicke, proto většinou není potřeba výraznější úprava jejich dávkování. Závisí však také na způsobu eliminace, přičemž některá antibiotika mohou při snížené glomerulární filtraci negativně působit i na jiné orgány (např. neurotoxicita, typicky u karbapenemů) (8). Naopak při přílišné redukci dávky je nutné myslet na případné riziko selhání terapie, což by mohlo mít pro pacienta závažnější následky způsobené

Tab. 1. Klasifikace akutního poškození ledvin podle AKIN, upraveno dle KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012 (4)

AKI stadium	Sérový kreatinin (sKr)	Diuréza
1	zvýšení o 1,5–1,9 násobek výchozí hodnoty nebo $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 0,3 \text{ mg/dl}$) za 48 hod.	$< 0,5 \text{ ml/kg/hod}$ během 6–12 hodin
2	zvýšení o 2,0–2,9 násobek výchozí hodnoty	$< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ za ≥ 12 hodin
3	3,0násobek výchozí hodnoty nebo zvýšení sKr na $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ ($\geq 4 \text{ mg/dl}$) nebo zahájení náhrady funkce ledvin	$< 0,3 \text{ ml/kg/hod}$ za ≥ 24 hodin nebo anurie za ≥ 12 hodin

AKI – akutní poškození ledvin, sKr – sérový kreatinin

Tab. 2. *Formy polékového akutního poškození ledvin*

Akutní tubulární nekróza (ATN)	
- ischemická ATN	COX2 inhibitory, ACE-inhibitory, blokátory angiotensinových receptorů (AT1 blokátory)
- nefrotoxická ATN	aminoglykosidy, amfotericin B, radiokontrastní látky, inhibitory kalcineinu, cisplatina, ifosfamid, foskarnet, pentamidin, sulfonamidy, acyklovir, indinavir, inhibitory mTOR, statiny, fibráty
- tubulointersticiální nefritidy	5-aminosalicyláty, inhibitory protonové pumpy, penicilin, cefalosporiny, rifampicin
Glomerulopatie	
Z přímého poškození:	
- podocytů	interferony, bisfosfonáty lithium, NSAID, anabolické steroidy, chlorochin a hydroxychlorochin
- endotelií	inhibitory angiogeneze, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatina, oxymorphon
- buněk mesangia	součástí tabákového kouře
Imunitně zprostředkované:	solí zlata, penicilamin, kaptopril, NSAID, prokainamid, hydralazin, inhibitory TNF- α
Osmotická nefróza	
Krystalová nefropatie	
	sulfonamidy, chinolony, nitrofurantoin, indinavir, tenofovir, acyklovir, methotrexát, ciprofloxacin, acetazolamid
Vaskulopatie	
	inhibitory kalcineinu

Přehled léčiv indukovaných patologických jednotek v renálním parenchymu, upraveno dle Kolečková M, Tichý T. Polékové poškození ledvin. Klin. Farmakol. Farm. 2018

rozvíjejícími se infekčními komplikacemi, zvláště u kriticky nemocných pacientů v septickém stavu. Z antibiotik, která nejčastěji používáme v ambulantním režimu je třeba myslet na riziko nefrotoxicity u sulfonamidů, které mohou vést při nedostatečné hydrataci k obturaci tubulů. Proto je nutné pacienty poučit o potřebě hojného příjmu tekutin. Mezi další antimikrobiální terapii, která může vést k poškození ledvin, řadíme zejména aminoglykosidy, glykopeptidy, polymyxiny. Méně toxické jsou karbapenemy, makrolidy anebo léky patřící do skupiny antituberkulotik.

Aminoglykosidy

Jedná se o skupinu látek, které velmi dobře fungují jako širokospektrá, na koncentraci závislá baktericidní antibiotika s účinkem převážně na gram-negativní patogeny, přičemž účinnost léčby je hodnocena podle farmakodynamického parametru- C_{max}/MIC 8–10 : 1. Nejčastěji je používáme v kombinaci s jinou antibiotickou terapií pro jejich výhodný synergický účinek (např. s betalaktamovými antibiotiky) (9). Efektivita aminoglykosidů je dána jejich farmakologickými vlastnostmi, především post antibiotickým efektem, který trvá řádově několik hodin, a také účinností závislou na dávce, kdy dochází k efektivnější eliminaci patogenů s vyšší dávkou antibiotik. Maximální sérové koncentrace je dosaženo přibližně 30–60 minut po intravenózním podání. Přibližně 99 % podané dávky se vylučuje v nezměněné podobě močí, primárně glomerulární filtrací. U pacientů s normální renální funkcí je poločas vylučování kolem 2–3 hodin s tím, že je výrazně prodloužen u novorozenců, dětí a nemocných se sníženou renální funkcí (10). Vynikající účinnost aminoglykosidů je do jisté míry vykoupena nežádoucími účinky, mezi které patří hlavně ototoxicita a nefrotoxicita. Jednotlivé látky se liší stupněm nefrotoxicity, přičemž nejvíce toxický je neomycin, následně toxicita klesá od gentamicinu, tobramycinu, amikacinu až ke streptomycinu (11, 12). Patofyziologický účinek těchto antibiotik na renální tkáň spočívá v jejich akumulaci v mesangiu a v epiteliálních buňkách proximálního tubulu, kde zčásti podléhá tubulární resorpci při vazbě na receptory megalin a cubilin. Uvnitř buněk způsobují

změny v jejich struktuře a funkci negativním vlivem na mitochondrie, lysozomy a endoplasmatické retikulum, což ve výsledku může vést až k akutní tubulární nekróze (13). Následkem toho dochází k dalším změnám včetně aktivace zánětu, které souvisí s postupně se snižující glomerulární filtrací a poškozením tubulů. K dalšímu poškození ledvin přispívá také aminoglykosidy vyvolaná vazokonstrikce (14). Celkově se jedná o velmi komplexní patofyziologický proces.

Jako nejúčinnější preventivní opatření ke snížení nefrotoxického působení uvedených léků lze využít úpravy aplikované dávky, případně prodloužení časového intervalu mezi jednotlivými dávkami. U pacientů s AKI je doporučováno dávkování aminoglykosidů 1x/24 hod. Velmi vhodné je také nepřekračovat celkovou dobu antibiotické terapie více, než je nezbytně nutné, a v neposlední řadě také pečlivě monitorovat sérové koncentrace aminoglykosidů. Vzhledem k tomu, že molekuly aminoglykosidů jsou relativně malé a v plazmě se minimálně váží na bílkoviny, lze je relativně efektivně odstranit hemodialýzou, přičemž za hodinu snížíme celkovou koncentraci v séru přibližně o 15 % (10). Doporučená dávka gentamicinu je 3–6 mg/kg u dospělých, amikacinu pak 15 mg/kg. Dávky u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, případně u dialyzovaných pacientů je nutné redukovat, ideálně za měření jejich sérové koncentrace.

Glykopeptidy

Nejvýznamnější účinnou látkou z této skupiny je vankomycin. Jedná se o glykopeptidové baktericidní antibiotikum, které používáme při léčbě závažných infekcí způsobených převážně gram-pozitivními mikroorganismy, včetně methicilin rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA). Při perorálním podání se nevstřebává z gastrointestinálního traktu, působí jen lokálně, proto se vankomycin v této formě používá k terapii clostridiové enterokolitidy. Pro dosažení systémového účinku jej podáváme intravenózně. Distribuce vankomycinu je široká s uváděným distribučním objemem od 0,4 do 1,0 l/kg (15). Účinek vankomycinu je nezávislý na jeho koncentraci. Požadovaného baktericidního efektu

Lze dosáhnout, pokud se plocha pod 24hodinovou křivkou časové koncentrace vankomycinu k minimální inhibiční koncentraci patogenu (AUC/MIC) blíží nebo je vyšší než 400 mg/hod/l. Údaje in vitro navíc naznačují, že $AUC < 400 \text{ mg/hod/L}$ potencuje vznik rezistence *S. aureus* vůči meticilinu (MRSA) a vankomycin-intermediálních kmenů *S. aureus* (15). Eliminace léku probíhá primárně glomerulární filtrací s následnou renální exkrecí a její rychlost tedy závisí na stupni renální insuficience. Incidence akutního renálního poškození při této terapii může být až 40% (16). Hlavním patofyziologickým mechanismem negativně působícím na renální buňky je akutní tubulární poškození vyvolané oxidačním stresem. V současné době lze nalézt velké množství vědeckých prací zabývajících se nefrotoxicitou vankomycinu, nicméně řada z nich je limitována především nedostatečnou relevancí kontrolní skupiny. To vyplývá především z toho, že glykopeptidovou ATB terapii užíváme u pacientů často ve velmi závažném klinickém stavu, u kterých se na případném vzniku AKI většinou podílí další faktory, jako sepse, vyšetření pomocí zobrazovacích metod s využitím kontrastní látky. Dalším nedostatkem se zdá být sérová koncentrace vankomycinu, kterou často využíváme jako míru jeho toxicity s tím, že čím je vyšší, tím předpokládáme také větší lékovou toxicitu. Sérová koncentrace velmi závisí na glomerulární filtraci s tím, že asi 75–90 % vankomycinu se vyloučí do moči právě glomerulární filtrací. V klinické praxi vídáme případy, kdy poškození ledvin z jakékoli jiné příčiny vede k vyšším hladinám tohoto léku v séru a poté následně k nesprávným závěrům při hodnocení etiologie akutního poškození ledvin a vankomycinové nefrotoxicity. Z toho vyplývá ne zcela jasný průkaz, zda vyšší dávka tohoto antibiotika, případně jeho vyšší sérová koncentrace vede ke zvýšenému riziku AKI. V neposlední řadě ke složitosti hodnocení nežádoucích účinků glykopeptidů na ledvinné funkce přispívá multifaktoriální etiologie akutního poškození ledvin u pacientů, u kterých je právě vankomycin indikován (17). Z výše popsaného vyplývá, že nadále nejlepší prevencí glykopeptidové nefrotoxicity je pravidelný terapeutický monitoring léčiva (TDM) a dostatečná hydratace pacienta s pečlivým sledováním diurézy. Při závažném poškození ledvin etiologicky souvisejícím s vankomycinem lze využít hemodialyzační eliminační metody s využitím vysokopropustných tzv. high-flux membrán (18). Pokud však chceme zachovat určité množství účinné látky, tak spíše preferujeme low-flux (nizkopropustné) membrány, při jejichž použití nedochází k odstranění tak velkého množství antibiotika. Medián odstranění vankomycinu při nizkopropustné membránové dialýze je přibližně 17 % a při vysokopropustné membránové dialýze dosahoval až 31 % (19). Dle recentních studií, které se soustředily na toto antibiotikum, existuje střední síla důkazů, že terapie vede k většímu riziku akutního poškození ledvin, nicméně celkový význam není příliš velký ve srovnání s látkami, které jednoznačně vedou k poškození ledvin, jako aminoglykosidy nebo amfotericin B. Na druhou stranu u pacientů léčených vankomycinem, u kterých se současně vyvine AKI, se toto antibiotikum na jeho etiologii podílí přibližně z 50%. Úvodní dávkování vankomycinu je nejčastěji 20–25 mg/kg, nicméně nepodáváme více než 3 g, a to ani u velmi obézních pacientů. Současně musíme myslet na redukci dávky u pacientů s pokročilým stadiem chronické renální insuficience. Podrobnější informace lze nalézt v SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku).

Polymyxiny

Z této skupiny antibiotik jsou nejznámější polymyxin B a polymyxin E (neboli kolistin). Jedná se o polypeptidová baktericidní antibiotika, která se váží na fosfolipidy a lipopolysacharidy tvořící vnější buněčné membrány gramnegativních bakterií, následkem toho dochází k narušení buněčné stěny a lýze patogenů (20). Jejich nevýhodou je vyšší toxicita, proto nejsou indikovány jako antibiotika první volby, s výhodou je však užíváme u polyrezistentních kmenů bakterií, kde selhává léčba ostatními antibiotiky, například při léčbě infekcí vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* nebo různými kmeny Enterobakterií (např. karbapenem-rezistentních). Mezi jejich nežádoucí účinky patří hypersenzitivní reakce, neurotoxicita a především nefrotoxicita. V nejtěžších případech může dojít až k akutnímu oligourickému renálnímu poškození na podkladě závažné ATN. Z tohoto důvodu je nutná pravidelná monitorace funkcí ledvin v průběhu léčby colistinem, eventuálně v případě dostupnosti použití TDM. Incidence nefrotoxicity se pohybuje od 20 do 60 % (21). Tento široký rozptyl je způsoben obtížným klinickým hodnocením toxicity těchto antibiotik u kriticky nemocných pacientů, u kterých se na renálním poškození spolupodílí často mnoho dalších faktorů. V případě, že zjistíme zhoršující se ledvinné funkce při terapii kolistinem, měli bychom redukovat podávané dávky. Nicméně vzhledem k tomu, že polymyxiny jsou indikovány u těžkých infekcí způsobených multirezistentními kmeny patogenů, je rozhodnutí o redukci dávky, případně o úplném vysazení těchto antibiotik vždy obtížné. Musíme postupovat individuálně a zvážit všechna rizika spojená s vysazením léčby na jedné straně a rozvojem akutního poškození ledvin na straně druhé.

Beta-laktamová antibiotika

Jedná se o skupinu baktericidních antibiotik, do které řadíme peniciliny, cefalosporiny, monobaktamy a karbapenemy. Jejich společným znakem je přítomnost β -laktamového kruhu. Mechanismus účinku spočívá v jejich vazbě na bakteriální transpeptidázy či karboxypeptidázy podílející se na syntéze buněčné stěny bakterie s její následnou autolýzou a smrtí buňky (22). Tato antibiotika vykazují časově závislý účinek, což znamená, že antimikrobiální účinek je stejný jak u vysoké dávky, tak u dávek těsně nad hodnotou MIC. Proto je důležité udržovat jejich hladinu nad MIC, co možná nejdéle. Antimikrobiální spektrum účinnosti β -laktamových antibiotik je ovlivněno fyzikálně-chemickými faktory spojenými s jejich strukturou. Obecně platí, že lipofilita podporuje aktivitu vůči gram pozitivním bakteriím, zatímco hydrofilita podporuje působení vůči bakteriím gramnegativním (22).

Nejčastějším nežádoucím účinkem beta-laktamových antibiotik je rozvoj systémové alergické reakce s tím, že v ledvinách může vzniknout akutní TIN na podkladě na dávce nezávislé alergické imunitní reakce. K uvedenému jevu zpravidla dochází jen velmi vzácně, může se však projevit i s latencí po podání antibiotik. Pokud k rozvoji TIN přeci jen dojde, jeho prognóza je většinou dobrá, i když se jedná o závažný stav. V laboratorních odběrech nalézáme především zhoršení ledvinných funkcí s malou proteinurií, eosinofilurií a neglomerulární erytrocyturií. Klinický obraz bývá nespecifický s febriliemi, kožními změnami (rash) a někdy artralgiemi. Akutní TIN léčíme okamžitým vysazením vyvolávající antibiotické terapie s tím, že pacient by ji již nikdy neměl dostat. Pokud je

efekt nedostatečný, je možné zvážit podání kortikoidů (23). Riziko nefrotoxicity u antibiotik s beta-laktamovým kruhem klesá postupně v řadě: karbapenemy, cefalosporiny, peniciliny a monobaktamy. Z klinické praxe je důležitá informace, že se relativně často používá kombinované podání piperacilin/tazobactamu s vankomycinem. Podle výsledků z recentních experimentálních a klinických studií je zřejmé, že tato dvojkombinace vede ke zvýšenému riziku vzniku akutního poškození ledvin. (více než 16 %) (24, 25). Nejen, že je toto riziko přibližně 3x větší ve srovnání s dvojkombinací vankomycinu s cefepimem, ale také k ledvinovému poškození dochází rychleji (3 oproti 5 dnům, $P < 0,001$) (26). Jednotlivé druhy antibiotik podle jejich farmakokinetických vlastností a typu metabolismu jsou v různé míře eliminovány hemodialýzou či jinou náhradou funkce ledvin.

Makrolidy

Makrolidy jsou skupinou bakteriostatických antibiotik, jež jsou s výhodou užívána především k léčbě komunitních respiračních infekcí včetně infekcí mykobakteriemi, mykoplasmaty či chlamydiemi. Bakteriostatický efekt spočívá ve vazbě na ribozomy patogenů, ve kterých vstupují do kaskády syntézy proteinů. Mezi novější substance řadíme azitromycin a klaritromycin, které jsou odvozené od staršího erytromycinu. Mají výhodnější farmakokinetické a farmakodynamické parametry včetně ulehčené perorální absorpce, prodlouženého účinku a lepšího průniku do patogenů. Jejich eliminace je převážně hepatálního typu. Z této skupiny antibiotik je popsáno možné poškození ledvin u azitromycinu, clarithromycinu, erythromycinu a roxithromycinu. Terapie makrolidy vede ke vzniku AKI relativně vzácně. V případech, že k tomuto nežádoucímu účinku dojde, jeho relativní zálužnost spočívá v tom, že se AKI projeví až s odstupem 2–6 týdnů od dokončení ATB terapie (27, 28). Mechanismus poškození ledvin spočívá v imunitně zprostředkované hypersenzitivní reakci se vznikem akutní TIN (29). Při důvodném podezření na polékovou etiologii probíhajícího AKI je vhodné v těchto případech zvážit podání malé dávky kortikoidů (např. prednison 0,2–0,3 mg/kg) s postupnou pomalou detrací v průběhu několika týdnů (30). Pro klinickou praxi je navíc velmi důležité pamatovat na to, že průběh AKI u opakovaného podávání makrolidů může být závažnější než při prvním podání. Makrolidy mohou také negativně ovlivnit renální funkce, pokud jsou aplikovány v kombinaci s některými dalšími léky. Jde především o blokátory kalciových kanálů a statiny, kterým je vhodné se při léčbě makrolidy vyhnout (31, 32).

Fluorochinolony

Fluorochinolony jsou baktericidní ATB s širokým spektrem účinnosti a s přímou inhibicí syntézy bakteriální DNA. Cílovou strukturou jsou dva enzymy esenciální pro replikaci DNA, na které se fluorochinolony váží (DNA gyráza a DNA topoizomeráza), což způsobuje následný rozpad bakteriální DNA (33). Jde o velmi efektivní antibiotika s výhodnými farmakokinetickými vlastnostmi (vysoká biologická dostupnost při perorální aplikaci, velký distribuční objem a široké antibakteriální spektrum). V souvislosti s jejich častým užíváním však dochází k progresivnímu zvyšování bakteriální rezistence. Celkově se jedná o bezpečná antibiotika, u kterých vznikají nežádoucí účinky jen ojediněle. Mohou se projevit jako gastrointestinální příznaky s nevolností a zvracením,

případně mohou potencovat rozvoj střevní infekce *Clostridium difficile*. Zřídka dochází k rozvoji mírné hepatopatie, tendinopatie (např. poškození Achillovy šlachy) a neuropatie, někdy také pokud jsou tyto ATB podávány u pacientů s dlouhodobou kortikoterapií. (34).

Fluorochinolony způsobují AKI zpravidla jen velmi zřídka a jejich potenciální nefrotoxicita klesá v pořadí ciprofloxacin, moxifloxacin a levofloxacin (35). Patogenetický mechanismus lze obecně popsat jako imunitně zprostředkovanou intersticiální nefritidu – akutní TIN (36). Vzhledem k tomuto faktu lze také ke zlepšení ledvinových funkcí použít kortikoidy. V některých případech může při podávání fluorochinolonů dojít také k AKI na podkladě krystalové nefropatie, především je-li pH moči vyšší než 6,8. Tomuto stavu a pravděpodobně i nutnosti podání kortikosteroidů se v klinické praxi dá předejít dostatečnou hydratací pacienta (37).

Antituberkulotika

Mezi antituberkulotika první volby řadíme izoniazid, rifampicin, pyrazinamid, ethambutol a streptomycin. Obecné vedlejší účinky této terapie bývají relativně časté, včetně případného vzniku AKI, které může být v některých případech velmi závažné (38, 39). Uváděná incidence AKI po podání antituberkulotik může dosahovat až 7,1 % (40). U pacientů léčebných antituberkulotiky by měl být monitorován kreatinin a ionty v séru zpočátku alespoň jedenkrát týdně, později alespoň jednou měsíčně. Optimální frekvence monitorování sérové koncentrace léčivých látek aplikovaných parenterálně není jednoznačně daná a často se provádí v intervalu 1x týdně v počáteční fázi léčby, po úpravě dávkování a kdykoli, dojde-li ke změnám sérové koncentrace kreatininu (41). Patofyziologický mechanismus vzniku AKI navozeného antituberkulotiky spočívá ve tvorbě imunitních komplexů formujících se v depozita v glomerulech, tubulech i intersticiu, což vede ke vzniku akutní tubulární nekrózy a akutní intersticiální nefritidy. Mimo ledviny lze tyto imunitní komplexy nalézt také v dalších orgánech. Podle tíže jejich postižení se mohou objevit nespecifické příznaky, jako abdominální diskomfort, nevolnost, zvracení, průjem nebo celková slabost. V klinické praxi při rozvíjejícím se poškození ledvin pozorujeme velmi dobrý efekt promptního vysazení, případně redukce dávky antituberkulotik. Většinou není ani nutné podávat další podpůrnou

Tab. 3. Nefrotoxické působení antibiotik

Skupina antibiotik	Účinná látka	Nefrotoxické působení
aminoglykosidy	gentamicin amikacin streptomycin	snížení perfuzního krevního tlaku v ledvině ATN
glykopeptidy	vankomycin	ATN ATIN
beta-laktamy	peniciliny cefalosporiny karbapenemy	hypersenzitivní reakce ATIN
makrolidy	klaritromycin azitromycin	hypersenzitivní reakce
fluorochinolony	ciprofloxacin levofloxacin norfloxacin	krystalová nefropatie hypersenzitivní reakce
antituberkulotika	izoniazid rifampicin ethambutol	hypersenzitivní reakce

ATIN – akutní tubulointersticiální nefritida, ATN – akutní tubulární nekróza

terapii (například kortikosteroidy). Z toho vyplývá důležitost včasné stanovené příčiny AKI a v tomto případě přerušení antituberkulotické léčby.

Prevence polékového AKI a možnosti terapeutického přístupu

Většinu antibiotik, včetně těch nefrotoxických, využíváme často k léčbě závažných septických stavů, které bývají spojeny s multiorgánovým selháváním. Jejich mortalita je velmi vysoká a pohybuje se přibližně v rozmezí 50–60 %. Proto dle aktuálních doporučení je nutné zahájit léčbu u kriticky nemocných pacientů v sepsi intravenózním podáním antimikrobiálních látek co nejdříve po rozpoznání sepse i septického šoku, ideálně do jedné hodiny (42). Doporučuje se empirická širokospektrá léčba jedním nebo více antimikrobiálním přípravkem, aby byly pokryty všechny pravděpodobné patogeny (včetně bakterií a potenciálně plísňů nebo virů). Při výběru vhodné antimikrobiální terapie hraje roli také cesta podávání léčiva, alergie, případné lékové interakce, či lokalizace infekčního procesu. Jakmile je identifikován patogen a stanoven antibiogram a/nebo je zaznamenáno odpovídající klinické zlepšení, je vhodné empirickou antimikrobiální léčbu zúžit. U pacientů v kritickém stavu se také doporučuje optimalizovat strategii dávkování antimikrobiálních látek na základě přijatých farmakokinetických či farmakodynamických zásad a specifických vlastností léčiv. Musíme také myslet na potenciální možnost odstranění zdroje infekce (např. chirurgickým výkonem). Pro počáteční léčbu septického šoku je indikována empirická kombinovaná terapie (s použitím nejméně dvou antibiotik různých antimikrobiálních tříd) zaměřená na nejpravděpodobnější bakteriální původce s tím, že není vhodné rutinní použití kombinované léčby u ostatních závažných infekcí, včetně bakteriemié a sepse bez šoku. Pokud je u septického šoku zpočátku použita kombinovaná terapie, je doporučováno ji během několika prvních dnů přerušit v reakci na klinické zlepšení a/nebo důkazy o vymizení infekce. To platí jak pro cílenou (u kultivačně pozitivních infekcí), tak pro empirickou (u kultivačně negativních infekcí) kombinovanou léčbu. U většiny závažných infekcí spojených se sepsí a septickým šokem je dostatečná délka antimikrobiální léčby 7 až 10 dní. To však často neplatí pro dialyzované nebo transplantované pacienty, kteří jsou imunodeficientní, a proto je u nich vhodné terapii prodloužit. Delší léčba je vhodná také u pacientů s pomalou klinickou odpovědí, nedrénovatelnými ložisky infekce, bakteriemií *S. aureus*, některými plísňovými a virovými infekcemi nebo dalšími imunologickými deficity, včetně neutropenie. S tím souvisí nutnost denního hodnocení deeskalace antimikrobiální léčby. K podpoře zkrácení doby terapie je vhodné mimo jiné také měření hladin prokalcitoninu. U pacientů s těžkými zánětlivými stavy neinfekčního původu (např. těžká pankreatitida, popáleniny) se nedoporučuje trvalá systémová antimikrobiální profylaxe (42).

U kriticky nemocných v septickém stavu podáváme úvodní dávku antibiotika bez jeho redukce. Úvodní dávka léku závisí na požadované

koncentraci ATB v séru, jeho distribučním objemu a na hmotnosti pacienta. Je třeba znát také maximální dávky léčiva u specifických stavů, např. pokud je pacient v terminálním stadiu chronické renální insuficience anebo léčen hemodialýzou. Udržovací dávka léčiva závisí zejména na funkci eliminačního orgánu, kterým jsou játra anebo ledviny, a u nefrotoxických antibiotik je nutné pravidelné monitorování jejich hladin v séru.

Prevence vzniku AKI u antimikrobiálních látek, jejichž nefrotoxicita je závislá na podané dávce, je tedy založena na terapeutickém monitoringu léčiva (TDM). Součástí obecných preventivních postupů je dále nezbytná dostatečná hydratace pacienta s kontrolou diurézy, renálních funkcí a hemodynamických parametrů. Udržování adekvátního středního arteriálního tlaku se zajištěním dostatečného perfuzního tlaku ledvin zvýší pravděpodobnost udržení jejich funkce a následné eliminace léčiva. Ve smyslu prevence nefrotoxicity je vhodné podávání aminoglykosidů podle doporučení KDIGO 2012 v intervalu 1x za 24 hodin s následným TDM. Podle možností bychom měli pravidelně monitorovat sérové koncentrace vankomycinu a vyvarovat se kombinace vankomycinu s piperacilin/tazobactamem. Nicméně obecně u kriticky nemocného pacienta je vhodné eliminovat možnosti vzniku kombinovaného renálního poškození, například vlivem opakovaného podání jodové kontrastní látky, prolongovaného šokového stavu, či nadměrně dlouhého operačního výkonu s použitím mimotělního oběhu.

Závěr

Antibiotická terapie patří mezi jednu z hlavních příčin akutního poškození ledvin. V okamžiku, kdy máme podezření na možnost AKI, je nutné pečlivě zkontrolovat všechny léky, které pacient aktuálně užívá a věnovat zvláštní pozornost těm, které jsou potenciálně nefrotoxické. Pokud takovou medikaci nalezneme, je nutné ji co nejdříve vysadit a nahradit jinými šetrnějšími léky, případně snížit dávkování, nebo v určitých případech, pokud je to možné, stanovit sérové koncentrace jednotlivých látek, včetně antibiotik. U těžkých septických stavů podáváme úvodní dávku antibiotika bez redukce, ale udržovací dávky potenciálně nefrotoxických antibiotik je nezbytné upravit podle renálních funkcí. Ve všech případech, kdy nemáme jinou možnost než použít antibiotikum s nefrotoxickým potenciálem, musíme každý individuální případ vyhodnotit samostatně a rozhodovat se dle celkového stavu se zvážením všech rizik a benefitů pro samotného pacienta.

Projekt je podpořen grantem:

Ministry of Health Czech Republic—conceptual development of research organization (01-RVO-FNOs/2019), by the conceptual development of Technical University of Ostrava, Czech Republic – SP 2020/46 Applied statistics and probability theory, and by the Ministry of Health Czech Republic IGA_LF_2021_004 (911103221/31).

LITERATURA

- Ogobuiri I, Tuma F. Physiology, Renal. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>
- Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl.):S216–S223.
- Chertow GM, Burdick E, Honour M et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and cost in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3365–3370.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2:1–138

5. Bentley ML, Corwin HL, Dasta J. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies. *Crit Care Med* 2010; 38(6 Suppl): S169–S174
6. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 461–470. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
7. Mulligan MJ, Cobbs CG. Bacteriostatic versus bactericidal activity. *Infect Dis Clin North Am.* 1989 Sep;3(3):389-98. PMID: 2671128.
8. Norrby SR. Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. *Drug Saf.* 1996 Aug;15(2):87-90. doi: 10.2165/00002018-199615020-00001. PMID: 8884160.
9. Krause KM, Serio AW, Kane TR et al. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Jun 1;6(6):a027029. doi: 10.1101/cshperspect.a027029. PMID: 27252397; PMCID: PMC4888811.
10. Drew R. Aminoglycosides, doi: <https://www.uptodate.com/contents/aminoglycosides?c=caef2e4f-8240-441a-9b16-ad0d8542df77&source=contentShare>
11. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1988; 33:900.
12. McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, et al. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:2015-25.
13. Denamur S, Boland L, Beyaert M et al. Subcellular mechanisms involved in apoptosis induced by aminoglycoside antibiotics: Insights on p53, proteasome and endoplasmic reticulum. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;309:24-36.
14. Martínez-Salgado C, Rodríguez-Barbero A, Eleno N et al. Gentamicin induces Jun-AP1 expression and JNK activation in renal glomeruli and cultured mesangial cells. *Life Sci.* 2005;77:2285-98.
15. Drew R, Sakoulas G. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults, doi: <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosing-monitoring-and-adverse-effects-in-adults?csi=aaaf3a27-9cc2-461e-9987-b7c4170e7c41&source=contentShare>
16. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1243-55.
17. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Dec 7;11(12):2132-2140. doi: 10.2215/CJN.05920616. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895134; PMCID: PMC5142072.
18. Sawada A, Kawanishi K, Morikawa S et al. Biopsy-proven vancomycin-induced acute kidney injury: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2018 Mar 27;19(1):72. doi: 10.1186/s12882-018-0845-1. PMID: 29587650; PMCID: PMC5872390.
19. Petejova N, Martinek A, Zahalkova J et al. Vancomycin removal during low-flux and high-flux extended daily hemodialysis in critically ill septic patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Dec;156(4):342-7. doi: 10.5507/bp.2012.002. Epub 2012 Jan 30. PMID: 22660225.
20. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(12):1481-97. doi: 10.1586/14787210.2015.1093933. Epub 2015 Oct 21. PMID: 26488563.
21. MacLaren G, Spelman D. Polymyxins: An overview, doi: <https://www.uptodate.com/contents/polymyxins-an-overview?csi=119451e1-13c2-436d-810c-7ec1fdfad5f1&source=contentShare>
22. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G et al. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *Eur J Med Chem.* 2020 Dec 15;208:112829. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112829. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33002736.
23. González E, Gutiérrez E, Galeano C et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73:940-6.
24. Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy.* 2014;34:670-6.
25. Gomes DM, Smotherman C, Birch A et al. Comparison of acute kidney injury during treatment with vancomycin in combination with piperacillin-tazobactam or cefepime. *Pharmacotherapy.* 2014;34:662-9.
26. Navalkele B, Pogue JM, Karino S et al. Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect, Dis.* 2017;64:116- 23.
27. Mansoor GA, Panner BJ, Ornt DB. Azithromycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann Intern Med* 1993;119:636-7.
28. Persico C, Rocchi A, Edefonti A et al. The acute interstitial nephritis induced by azithromycin. *NDT Plus.* 2011;4:218.
29. Woodruff AE, Meaney CJ, Hansen EA et al. Azithromycin-Induced, Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis in an Adult Successfully Treated with Low-Dose Corticosteroids. *Pharmacotherapy.* 2015;35:e169-74.
30. Russell W, Smith W. Clarithromycin-induced acute interstitial nephritis and minimal change disease. *NDT Plus.* 2009;2:382-3.
31. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA.* 2013;310:2544-53.
32. Mishima E, Maruyama K, Nakazawa T et al. Acute Kidney Injury from Excessive Potentiation of Calcium-channel Blocker via Synergistic CYP3A4 Inhibition by Clarithromycin Plus Voriconazole. *Intern Med.* 2017;56:1687-90
33. Drlca K, Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1997 Sep;61(3):377-92. doi: 10.1128/mmr.61.3.377-392.1997. PMID: 9293187; PMCID: PMC232616.
34. Bolon B. Mini-Review: Toxic Tendinopathy. *Toxicol Pathol.* 2017 Oct;45(7):834-837. doi: 10.1177/0192623317711614. Epub 2017 May 28. PMID: 28553748.
35. Bird ST, Etminan M, Brophy JM, et al. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185:E475-82.
36. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney, Dis.* 2014;64:558-66.
37. Khan M, Ortega LM, Bagwan N et al. Crystal-induced acute kidney injury due to ciprofloxacin. *J Nephropathol.* 2015;4:29-31.
38. Li Y, Zhu Y, Zhong Q et al. Serious Adverse Reactions From Anti-tuberculosis Drugs Among 599 Children Hospitalized for Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:720-5.
39. Wortham JM, Goggin M, Mora C et al. Acute kidney injury during treatment for latent tuberculous infection with rifampin. *Int J Tuberc Lung, Dis.* 2017;21:596-7.
40. Chang CH, Chen YF, Wu VC et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infect, Dis.* 2014;14:23.
41. Drew R, Sterling T. Antituberculous drugs: An overview, doi: https://www.uptodate.com/contents/antituberculous-drugs-an-overview?search=antimycobacterials&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101605.

Vývoj doporučení pro použití venofarmak v léčbě chronického žilního onemocnění – kde je jejich místo a kde jsou slabiny

Dalibor Musil

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a LF Ostravské univerzity

Článek podává přehled vývoje doporučení pro indikace venofarmak k ovlivnění symptomů a známek spojených s chronickým žilním onemocněním (CHŽO). Venofarmaka mohou být prospěšná u pacientů se subjektivními potížemi a/nebo otoky dolních končetin, po operacích varixů, při chronické žilní insuficienci nebo při poruchách mikrocirkulace. Nejsou indikovány u asymptomatických pacientů ani v prevenci vzniku a rozvoje varixů. Při výběru preparátu by měla být dána přednost přípravkům, jejichž účinek byl prokázán klinickými studiemi.

Klíčová slova: venofarmaka, pentoxyfilin, sulodexid, randomizované kontrolované studie, stupeň doporučení, třída důkazů, GRADE, symptomatická léčba.

Development of recommendations for the use of venoactive drugs in the treatment of chronic venous disease – where they are effective and where they are not

The article provides an overview of the development of recommendations for indications of venoactive drugs for treating symptoms and signs associated with chronic venous disease (CVD). Venoactive drugs may be beneficial in patients with subjective problems and/or swelling of the lower limbs, after surgery for varicose veins, in chronic venous insufficiency or in microcirculatory disorders. They are not indicated in asymptomatic patients with CVD, in the prevention of varicose veins or to prevent their progression. Drugs with proven efficacy in clinical trials should be preferred.

Key words: venoactive drugs, pentoxifylline, sulodexide, randomized controlled trials, strength of recommendation, level of evidence, GRADE, symptomatic treatment.

Úvod

Venofarmaka (venotonika, flebotonika) jsou přírodní, okrajově také syntetické látky, které působí různými mechanismy na žilní stěnu, kapiláry, erythrocyty, lymfatické cévy a ovlivňují tak krevní návrat a lymfatickou drenáž. Většinou se jedná o bioflavonoidy (flavonoidy, vitamin P), obsažené hlavně ve víně, kakau, čokoládě, citrusech a borůvkách, nebo o escin z plodů kaštanu koňského (Tab. 1). Na rozdíl od České republiky je v mnoha zemích na venofarmaka nahlíženo jako na doplněk stravy.

Venofarmaka mohou být prospěšná u pacientů s chronickým žilním onemocněním (CHŽO) provázeným subjektivními potížemi a/nebo otoky dolních končetin (DK), po operacích varixů, při chronické žilní

insuficienci nebo při poruchách mikrocirkulace. Nejsou indikovány u asymptomatických pacientů s varixy a rozhodně nejsou prevencí vzniku ani rozvoje varixů. Při výběru preparátu by měla být dána přednost přípravkům, jejichž účinek byl prokázán na základě klinických studií. O účincích venofarmak se však často pochybuje, jsou považována za placebo a je jim vyčítán nedostatek kvalitních klinických studií (1). Pojdme se proto podívat, jak se vyvíjela a o co se opírají současná světová doporučení pro používání těchto léčiv v klinické praxi.

Na začátku byla metaanalýza

Účinnost a bezpečnost venofarmak při ovlivňování žilních symptomů a otoků byla zkoumána řadou malých klinických studií s omezenou

Tab. 1. Přehled používaných venofarmak a mechanismů jejich působení

Přírodní venofarmaka		
	Účinná látka (preparát)	Mechanismus působení
Bioflavonoidy (flavonoidy neboli vitamin P) – přírodní látky obsažené ve víně, kakau, čokoládě, borůvkách, citrusech	Diosminum micronisatum 500–1000 mg (Detralex, Diosmin, Diozen, Flebazol, Osmigen)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu Snížení exprese buněčných adhezivních molekul na neutrofilech a monocytech Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů Snížení kapilární propustnosti Snížení plazmatických hladin VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), plazmatické hladiny VEGF jsou objektivním ukazatelem léčby Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
	Troxerutin 300 mg (Cilkanol, Ginkor Fort)	Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
	Oxerutin 300 mg (Venoruton)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu
	Rutosid vzniká chemickou modifikací přírodního rutinu 20–150 mg (Ascorutin, Cyclo 3 Fort)	Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů
	Heptaminol 300 mg (Ginkor Fort)	Mírná periferní vazokonstrikce a snížení refluxu v síti kožních mikrovenul
Steroidní saponiny obsažené v kořenech a oddencích listnatce pichlavého (<i>Ruscus aculeatus</i>)	Ruscogeniny 150 mg (rusci extractum siccum) (Cyclo 3 Fort)	Ovlivnění žilního tonu agonismem žilních alfa1-adrenergických receptorů Snížení kapilární propustnosti Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
Escin (alfa-benzopyron) z plodů jírovce maďalu neboli kaštanu koňského/jedlého (<i>Aesculus hippocastanum</i>)	Escin alfa 20 mg (Aescin, Reparil)	Protizánětlivé antioxidační působení vychytáváním volných O ₂ radikálů Snížení kapilární propustnosti Mírná periferní vazokonstrikce a snížení refluxu v síti kožních mikrovenul
	Tribenosid 400 mg (Glyvenol)	
Syntetická venofarmaka		
Kalcium dobesilát	Calcium dobesilát 40 mg (Dobexil H + Lidocain) Calcium dobesilát 250–500 mg (Dobica, Doxium)	Ovlivnění žilního tonu prostřednictvím noradrenalinu Snížení kapilární propustnosti Zlepšení lymfatické drenáže Ovlivnění viskozity krve a agregace erytrocytů
Benzaron, naftazol	Nejsou dostupná data	

výpovědní hodnotou. Jejich výsledky však lze dobře a objektivně kombinovat se systematickými přehledy a metaanalýzami, které představují účinné nástroje zvyšující význam a přínos původně malých souborů dat. Celkové závěry o účinku venofarmak se proto opírají více o metaanalýzy, přehledy a konsenzy než o jednotlivé velké randomizované kontrolované studie (RCT, randomized controlled trial), kterých je zde velký nedostatek.

Jedním z prvních pokusů o tento způsob hodnocení byl v roce 2005 přehled a metaanalýza údajů 59 RCT z Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochranova databáze) týkajících se několika nejužívanějších venofarmak (2). Z vytipovaných RCT bylo pro konečné hodnocení vybráno 44 RCT vhodného uspořádání a kvality – 23 RCT s rutosidy, 10 s MPFF (mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce) a 6 používajících kalcium dobesilát. Studie sledovaly objektivní známky (otoky, trofické kožní změny) a symptomy (bolest, tíha, křeče, neklidné nohy, pocit oteklých DK). Při souhrnném hodnocení venofarmak byla prokázána jejich účinnost ve všech sledovaných parametrech kromě svědění a žilních vředů. Ve srovnání s placebem byla léčba venofarmaky u CHŽO významně účinnější u žilní bolesti (63 % versus 37 %; $p < 0,00001$), tíhy v DK (60 % versus 33 %; $p < 0,00001$), pocitu oteklých DK (63 % versus 38 %; $p < 0,00001$), křečí (68 % versus 45 %; $p = 0,003$) a neklidných DK (46 % versus 33 %; $p < 0,006$). Výskyt nežádoucích účinků se přitom nelišil od placeba. Určitým nedostatkem

bylo relativně krátké sledování pacientů. Při odděleném hodnocení jednotlivých venofarmak prokázaly kalcium dobesilát, MPFF a rutosidy významný léčebný vliv na otoky a žilní symptomy. Nežádoucí účinky se od placeba opět nelišily.

Uvedení stupňů doporučení pro klinické použití venofarmak (Siena, červen 2005)

V roce 2005 byl publikován první ucelený mezinárodní konsenzus hodnotící účinnost, bezpečnost a úlohu venofarmak v léčbě CHŽO panelem 14 expertů z různých zemí, ve kterých se tyto léky/doplňky stravy běžně používaly (3).

Venofarmaka byla zařazena do jedné ze tří úrovní doporučení podle stupně/kvality důkazů (A, B, C), s návrhem, aby k úlevě od symptomů a známek CHŽO ve všech klinických třídách (C₀₅–C₆₅) byly přednostně předepisovány preparáty s nejlépe doloženou účinností ve stupních A a B:

- Stupeň A – RCT na velkých souborech; metaanalýzy kombinující homogenní výsledky (MPFF, kalcium dobesilát, hydroxyethyl-rutosidy = oxerutiny nebo oxyrutiny).
- Stupeň B – RCT na malých souborech; pouze jedna RCT (extrakt ze semen kaštanu koňského).
- Stupeň C – jiné, hůře uspořádané RCT nebo nerandomizované kontrolované studie (ostatní venofarmaka).

Mezinárodní konsenzus z roku 2005 byl doplněn v roce 2008, kdy se doporučení pro klinické použití venofarmak nezměnila. Venofarmaka s kvalitou důkazů na stupních A a B zůstala nadále léky první linie v léčbě všech klinických stadií CHŽO, ale v pokročilejších fázích onemocnění měla být farmakoterapie podpořena kompresí, sklerotizací, klasickou nebo endovenózní chirurgií. Současná kombinace několika venofarmak byla vyhodnocena jako nevhodná a pro léčbu nepřínosná. Mezi nejčastější nežádoucí účinky byly zařazeny dyspepsie, kožní vyrážka, bolesti hlavy, závratě a nespavost.

Důležitou součástí doplnění z roku 2008 bylo hodnocení venofarmak s ohledem na nejtěžší klinické stadium CHŽO, na léčbu floridního žilního bércového vředu (C_6).

Metaanalýza 5 RCT studií se 723 pacienty, ve kterých byla perorální MPFF doplňkovou léčbou ke kompresi a lokálnímu ošetřování vředu, prokázala ve srovnání s placebem urychlené hojení, zejména rozsáhlejších bércových defektů (RRR = 40 %; CI = 6–87 % u vředů velikosti 5–10 cm²) a dlouhotrvajících vředů (RRR = 44 %; CI = 6–97 % u vředů trvajících 6–12 měsíců). Šance vyhojit vřed byla ve skupině s MPFF o 32 % větší ve srovnání s placebem (RRR = 32 %; CI = 3–70 %), přitom rozdíl v hojení byl patrný od 2. měsíce. Primárním výstupem bylo kompletní vyhojení vředu během 6 měsíců (4).

Přestože pentoxyfilin není řazen mezi venofarmaka, přehled 12 studií z Cochranovy databáze v roce 2012 dokumentoval jeho účinnost v léčbě bércového vředu, jak v kombinaci s kompresí (RR = 2,2; 95 % CI = 1,5–3,4), tak bez komprese (RR = 1,6; 95 % CI = 1,1–2,1) (5).

Dalším nevenofarmakem, které bylo úspěšně vyzkoušené v léčbě žilních bércových vředů, byl glykosaminoglykan sulodexid (80 % heparin, 20 % dermatan sulfát). K symptomatické léčbě CHŽO není indikován, protože chybí RCT. Metaanalýza 3 RCT z Cochranovy databáze, která zahrnuje 438 pacientů s žilním bércovým vředem léčených sulodexidem a kompresí, nebo pouze kompresí, prokázala pozitivní vliv sulodexidu (RR = 1,66; 95 % CI = 1,30–2,12). Kompletně vyhojených vředů bylo se sulodexidem o 49,4 % více. Soubor pacientů byl sice homogenní, ale kompletně zaslepená byla pouze jedna studie. Výskyt nežádoucích účinků se nelišil od kontrolní skupiny (4,4 % vs. 3,1 %) (6).

S obdobným závěrem skončila také metaanalýza 4 RCT (482 pacientů) srovnávajících sulodexid a kompresi s placebem nebo se samotnou kompresí při hojení bércových vředů (RR = 1,70; 95 % CI = 1,33–2,17). Počet osob, které je nutné léčit (NNT), aby se zcela zhojil jeden bércový vřed, dosáhl slušnou průměrnou hodnotu 5,1 (95 % CI = 3,6–9,0) (7). Sulodexid tedy spolu s pentoxyfilinem získaly pro urychlení hojení žilních bércových vředů vysokou kvalitu důkazů (podle systému GRADE stupeň A, viz níže).

Do hry vstupuje systém GRADE

V roce 2011 byl navržen předběžný soubor doporučení pro použití venofarmak na základě systému GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation – transparentní rámec pro vývoj a prezentaci souhrnů důkazů, který poskytuje systematický přístup k vytváření doporučení pro klinickou praxi). Původní tři stupně kvality důkazů a současně úrovně doporučení (A, B, C) v léčbě symptomů a známek CHŽO z roku 2005 od sebe oddělil a vytvořil tři stupně doporučení pro léčbu (1 – silný,

2 – slabý, 3 – žádný) a tři stupně kvality důkazů pro tato doporučení (A – vysoký, B – střední, C – nízký) (8).

Systém GRADE připouští důkazy střední a vysoké kvality nejenom z RTC, ale také z observačních studií. Důkazy účinnosti v léčbě žilních symptomů a otoků vycházely z relativně malého počtu prací, podpořených u MPFF a rutosidu metaanalýzou a u MPFF velkou observační, nezaslepenou, prospektivní studií RELIEF na velkém vzorku 5 052 pacientů s CHŽO st. C_0 – C_4 ve 23 zemích (9). Tato velká skupina byla rozdělena na pacienty s ultrazvukově prokázaným a neprokázaným žilním refluxem. U všech pacientů byly hodnoceny žilní symptomy (bolest DK na vizuální analogové škále), otok měřením obvodu končetiny, změny klinické CEAP klasifikace a kvalita života (QoL). V obou skupinách (s UZ prokázaným a neprokázaným žilním refluxem) došlo již po 2 měsících a dále po 4 a 6 měsících k významnému nebo velmi významnému zlepšení ve všech hodnocených parametrech. Signifikantně poklesl počet pacientů ve třídách C_3 a C_4 a narostl počet pacientů ve třídách C_0 – C_2 (těžko si ovšem lze představit, že pacientům v klinickém stadiu C_4 po několikaměsíční léčbě venofarmaky zcela zmizely kožní trofické defekty). Léčba byla i při dlouhodobém podávání bezpečná.

Všechna tato pozorování se stala základem prvního doporučení pro použití venofarmak u CHŽO podle systému GRADE z roku 2011:

- MPFF a rutosidy – 1 B pro žilní symptomy a otoky (silné doporučení založené na střední kvalitě důkazů).
- MPFF – 1 B jako adjuvantní léčba aktivního bércového vředu.
- Kalcium dobesilát – 2 B (vzácně může být léčba příčinou agranulocytózy, proto slabé doporučení se střední kvalitou důkazů). Agranulocytóza ve vztahu k léčbě syntetickým venofarmakem kalcium dobesilátem byla referována v kazuistikách z 90. let (10). U přírodních venofarmak nebyly popsány žádné závažné komplikace.
- *Ruscus aculeatus*, escin z plodů kaštanu koňského – 2C (slabé doporučení založené na nízké kvalitě důkazů).

Přehodnocením dostupných údajů žádné z venofarmak nesplnilo v systému GRADE podmínky pro vysoký stupeň důkazů A. Nebylo jasné, ve kterém klinickém stadiu CHŽO pacienti nejvíc profitují z léčby venofarmaky. Předpokládalo se však, že zřejmě ve všech sedmi stadiích.

Pro větší zohlednění bezpečnosti a účinnosti venofarmak byl soubor doporučení aktualizován v roce 2014. Systém GRADE byl ponechán v platnosti, stará doporučení modifikována na základě nových dat a původní data byla přehodnocena s cílem lépe odlišit jednotlivá venofarmaka.

Nové informace přinesla metaanalýza sledující vliv MPFF, rutosidu a ruscogeninu (extrakt z *Ruscus aculeatus*) na žilní otok hodnocený podle obvodu kolem kotníků (11). Všechna venofarmaka měla větší účinek než placebo. Signifikantní rozdíl byl ve všech sledovaných případech prokázán u MPFF, rutosidu a extraktu z *Ruscus aculeatus* ($p < 0,0001$). MPFF byla významně lepší ve srovnání s rutosidem a *Ruscus aculeatus*, mezi rutosidem a *Ruscus aculeatus* nebyl zjištěn rozdíl. Další malá, nezaslepená studie u 65 žen s CHŽO ve třídě C2S a C3S léčených Cyclo-3-Fort (*Ruscus aculeatus*, hesperidin, kyselina askorbová) prokázala objektivní zlepšení pletyzmografického nálezu

Tab. 2. Venofarmakologická léčba chronického žilního onemocnění dolních končetin podle Doporučených postupů založených na vědeckých důkazech. Efekt na jednotlivé symptomy a kvalitu života (QoL) podle systému GRADE (17)

Symptomy	MPFF	Ruscus + HMC + AA	Oxerutiny	HSCE	Kalcium dobesilát
Bolest	A	A	B	A	B
Tíha	A	A	B		A
Pocit otoku	A	A			
Funkční diskomfort	A				B
Únava končetin	NS	B			
Křeče	B	B/C	B		
Parestézie	B/C	A			B
Pocit pálení	B/C	NS			
Svědění		B/C		A	
Pocit napětí	NS				
Pocit neklidných nohou	NS				
Zarudnutí nohou	B				
Kožní změny	A				
Obvod kotníku	B	A	NS	A	
Objem chodidla nebo dolní končetiny	NS	A	NS	A	A
Kvalita života (QoL)	A				NS

Vysvětlivky:

Ruscus + HMC+AA: *Ruscus aculeatus*, hesperidin metylchalkon, kyselina askorbová

MPFF: Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

HCSE: Extrakty semene koňského kaštanu

Systém Grade: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

NS: not significant

QoL: Kvalita života

Kvalita důkazů:

A = 2 velké randomizované studie nebo 1 metaanalýza s homogenními vstupy

B = 1 menší randomizovaná studie, studie s malými počty nemocných

C = jiná kontrolovaná studie nebo nerandomizované studie nebo observační studie

(čas zpětného žilního plnění se prodloužil o 26 %, $p < 0,0001$), se kterým velmi dobře koreloval také ústup žilních symptomů (≥ 30 %, $p = 0,04$) (12).

Velká pozornost byla věnována kalcium dobesilátu. Vliv tohoto syntetického venofarmaka na žilní otoky a symptomy byl studován čtyřmi RCT. 3 RCT (256, 253 a 49 pacientů) zjistily signifikantní zmenšení objemu a obvodu dolní třetiny bérce ($p < 0,0002$; $p = 0,011$; $p < 0,05$). Ve 2 RCT došlo také ke zlepšení žilních symptomů v významné části probandů (13, 14, 15). Naopak jiná RCT s 509 pacienty s CHŽO klinického stadia C₁–C₆ neprokázala po 3 měsících léčby žádný signifikantní rozdíl v kvalitě života (dosažené skóre 37,8 u kalcium dobesilátu a 38,2 u placeba), ve výskytu otoků a žilních symptomů mezi kalcium dobesilátem a placebem (16).

Výsledkem aktualizace z roku 2014 bylo upravené doporučení indikace venofarmak k ovlivnění symptomů a známek spojených s CHŽO klinického stadia C₀–C₆:

- MPFF – 1 B pro žilní symptomy a otoky (silné doporučení založené na střední kvalitě důkazů).
- Ostatní venofarmaka – 2 B (slabé doporučení založené na střední kvalitě důkazů – rutosid, extrakt z listů červené vinné révy *Vinus vinifera*, kalcium dobesilát, escin z plodů kaštanu koňského *Aesculus hippocastanum*, extrakt z listnatce pichlavého *Ruscus aculeatus*) nebo 2C (slabé doporučení založené na nízké kvalitě důkazů – *Ginkgo biloba*, nemikronizovaný nebo syntetický diosmin).

- Indikaci pro léčbu (hojení) primárního, žilního bércevého vředu (st. C₀) byla z venofarmak přiznána pouze MPFF na úrovni 1 B s poznámkou „jako doplněk ke kompresní a lokální léčbě“. Tedy beze změny proti doporučením z roku 2011.

V roce 2018 publikovaná aktualizace doporučení z roku 2014 upřesňuje u jednotlivých venofarmak kvalitu důkazů o jejich účinku na jednotlivé symptomy a známky CHŽO. Pro běžnou klinickou praxi je však pouze důležité, že stupně doporučení pro všechna venofarmaka ponechává v platnosti (17) (Tab. 2).

Závěr

Ve všech doporučeních jsou venofarmaka indikována k symptomatické léčbě CHŽO a ke zmírnění otoků. Nepředstavují kauzální léčbu tohoto onemocnění a nejsou ani prevencí vzniku či progresu varixů nebo žilního bércevého vředu.

Jak je uvedeno v dokumentu SYM Vein (18), pokud se týká vlastního ovlivňování žilních symptomů (subjektivních pocitů), nelze se spoléhat na schopnost pacienta je vždy správně pojmenovat a vyhodnotit. Pocity jsou vyjadřovány různě, s odlišnou intenzitou a jednotlivci jimi mohou mýnit různé věci. Kromě toho slova popisující symptomy jsou ovlivněna kulturními a jazykovými zkušenostmi. Z těchto důvodů musí lékař interpretovat anamnézu s velkou opatrností a erudicí. Ze stejných důvodů mohou být vědecké důkazy o působení venofarmak na

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

Nově na trhu velké balení
180 tvrdých tobolek



* 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 adrenoreceptors 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 tablety

Složení: 1 tvrdá tableta 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 tableta 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 tablety denně (tj. 2–3 x 1 tableta denně). V proktologii: 4–6 tobolek denně (tj. 2 x 2–3 tablety denně), udržovací léčba je 2 tablety denně (2 x 1 tableta denně). Tablety se polykají celé a mají se rádně 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 příjem 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 seznámte 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 **Urcené pouze do rukou lékaře.**

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.

jednotlivé symptomy získávány pouze z randomizovaných, placebem kontrolovaných, zaslepených studií.

Většinou neznáme přesnou etiologii jednotlivých symptomů, i když víme, že iniciálními patofyziologickými mechanismy jsou žilní hypertenze a chronický zánět. Venofarmaka mohou ovlivnit symptomy na různých místech patofyziologického řetězce (Tab. 1).

Ústřední a jedinečnou roli hrají venofarmaka spolu s kompresí v léčbě časných symptomatických stadií CHŽO. V teplém počasí, kdy se komprese nosí s obtížemi, jsou venofarmaka jedinou dostupnou

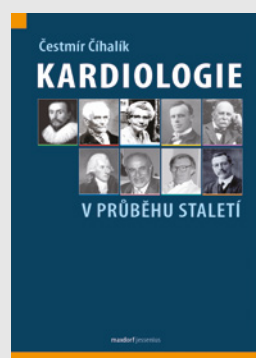
alternativou. V každodenní klinické praxi by měly dostat přednost venofarmaka se silným stupněm doporučení.

V pokročilých stadiích symptomatického CHŽO mohou být venofarmaka používána spolu s intervenční léčbou (skleroterapie, klasická nebo endovenózní operace). Několik prací, včetně dvou RCT, prokázalo přínos podávání venofarmak bezprostředně po operaci varixů (19, 20). Pouze v jedné studii nebyl zjištěn žádný rozdíl ve výskytu pooperační bolesti a rychlosti návratu k denním aktivitám (21).

LITERTURA

1. Roztočil K. Venotonika – komu a která? s. 51 – 53. In: Broulíková A, Bulvas M, Karetová D. Angiologie 2007, trendy soudobé angiologie. Praha: Galen; 2007, 105 s.
2. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD003229.
3. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, Nikolaies A et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. Clin Hemorheol Microcirc. 2005;33:309-319.
4. Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;30:198-208.
5. Jull AB, Arroll B, Parag W, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 12: CD001733.
6. Wu B, Lu J, Yang M, Xu T. Sulodexide for treating venous leg ulcers. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2016, issue 6. Art. No: CD010694.
7. Coccheri S, Bignamini AA. Pharmacological adjuncts for chronic venous ulcer healing. Phlebology. 2016;31:366-367.
8. Paseerrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011; 41: 117-125.
9. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. Angiology. 2002;53:245-256.
10. Zapater P, Horga JF, Garcia A. Risk of drug-induced agranulocytosis: the case of calcium dobesilate. Eur J Clin Pharmacol. 2000;58:767-772.
11. Allaert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. Int Angiol. 2012;31:310-315.
12. Allaert FA, Hugue C, Cazaubon M et al. Correlation between improvement in functional signs and plethysmographic parameters during venoactive treatment (Cyclo 3 Fort). Int Angiol. 2011;30:272-277.
13. Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Panier F. Calcium dobesilate in patients suffering from venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phlebology. 2011;26:162-168.
14. Labs KH, Degisher S, Gamba G et al. Effectiveness and safety of calcium dobesilate in treating chronic venous insufficiency: randomized double-blind, placebo-controlled trial. Phlebology. 2004;19:123-130.
15. Flota-Cervera F, Flota-Ruiz CF, Trevino C, Berber A. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease. Angiology. 2008;59:352-356.
16. Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35:358-365.
17. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. Int Angiol. 2018;37:232-254.
18. Perrin M, Eklof B, VAN Rij A et al. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developer under the auspices of the European Venous Forum. Int Angiol. 2016;35:374-398.
19. De Souza MGC, Cyrino FZ, Mayal M et al. Beneficial effect of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. Phlebology. 2016;31:50-56.
20. Bogachev VY, Boldin BV, Lobanov VN. Benefit of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on the inflammatory response after sclerotherapy. Int Angiol. 2018; 37: 71-78.
21. Mazzaccaro D, Muzzarelli I, Modafferi A et al. Use of venoactive drugs after surgery for varicose veins: a preliminary study. Int Angiol. 2018;37:79-84.

KNIŽNÍ NOVINKA



Kardiologie v průběhu staletí

Čestmír Číhalík

Kardiologie patří k stěžejním oborům moderní medicíny, její historie však sahá hluboko do minulosti. Kniha je rozdělena do dvou oddílů – první je průvodcem dějinami vybraných základních oblastí kardiologie (fyzikální vyšetření v kardiologii; klasická elektrokardiografie; elektroimpulzoterapie; diagnostika a nefarmakologická léčba ICHS; echokardiografie; farmakologická léčba ICHS; antiarytmická léčba), zatímco druhý, biografický oddíl obsahuje medailonky téměř 400 osobností kardiologie. Ve všech kapitolách je uveden velký počet lékařů, učenců i s odkazy na délku jejich života s detaily jejich činnosti až udivujícími. Kniha je určena jak kardiologům, tak všem, kdo se zajímají o dějiny medicíny.

Maxdorf 2022, 309 str., edice Jessenius

ISBN 978-80-7345-702-0

Cena: 495 Kč

Formát: 154x230 mm, pevná

Kyselina acetylsalicylová v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Roman Miklík^{1,2,3}, Otakar Jiravský³

¹Interní oddělení, Vojenská nemocnice Brno

²Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň

³Nemocnice Agel Třinec-Podlesí, Třinec

Kyselina acetylsalicylová je efektivním a všeobecně uznávaným základním lékem v sekundární prevenci ischemických příhod. Její role v primární prevenci je studována několik desetiletí a stále zůstává kontroverzní. Prvotní studie prokazovaly redukcii infarktů myokardu i ischemických iktů, bez ovlivnění celkové nebo kardiovaskulární mortality, ale zařazené subjekty nebyly v rámci primárně preventivní péče léčeny moderními léky a postupy tak jako dnes. Nedávno publikované studie také neprokázaly mortalitní benefit, ale u některých sub-populací a skupin pacientů klinický přínos aspirinu nadále převažuje nad riziky spojenými s jeho dlouhodobým užíváním. V tomto přehledovém článku bude probrán vývoj ASA v primární prevenci, výsledky nejnovějších studií roku 2018 a jejich meta-analýz, současné indikace léčby ASA a také výhledy do budoucna.

Klíčová slova: aspirin, ischemické riziko, klinický benefit, primární prevence, riziko krvácení.

Acetylsalicylic acid in primary prevention of cardiovascular disease

Acetylsalicylic acid is an effective and widely accepted essential drug in the secondary prevention of ischemic events. Its role in primary prevention has been studied for several decades and still remains controversial. Initial studies showed a reduction in both myocardial infarctions and ischemic strokes, without affecting overall or cardiovascular mortality, but the enrolled subjects were not treated with modern drugs and procedures in primary preventive care as they do today. Recently published studies have also not shown a mortality benefit, but in some sub-populations and groups of patients, the clinical benefit of aspirin continues to outweigh the risks associated with its long-term use. This review article will discuss the development of ASA in primary prevention, the results of the latest studies of the year 2018 and their meta-analyses, current indications for ASA treatment, as well as future perspectives.

Key words: aspirin, clinical benefit, ischemic risk, primary prevention, risk of bleeding.

Úvod

Odvar z vrbové kůry (latinsky vrba = salix) používali již staří Sumerové a Egypťané před 3500 lety jako účinné analgetikum a antipyretikum. Acetylovou skupinu k salicylové kyselině přidal až německý chemik Felix Hoffmann v roce 1897, a tím výrazně omezil výskyt gastroiritačních nežádoucích účinků (1). Dnes víme, že acetylsalicylová kyselina (ASA) je blokátorem obou lidských izoform enzymu cyklooxygenázy – COX-1 a COX-2, čímž narušuje jejich gastroprotektivní účinky na žaludeční mukózu. V nízkých dávkách ASA inhibuje především COX-1. Důsledkem je snížená produkce tromboxanu A₂ z kyseliny arachidonové, která

v důsledku vede k nižší agregabilitě krevních destiček. Vyšší dávky ASA inhibují indukibilní COX-2, a tím způsobují snížení produkce prostaglandinu PGE₂ a prostacyklinu PGI₂. Tato inhibice je zodpovědná za analgetické a antipyretické účinky aspirinu, na druhou stranu ale může působit vazokonstrikci, renální dysfunkci, hyponatremii, a také pro-agregačně (2). První studie s aspirinem byla publikována v roce 1974 a prokázala statisticky nevýznamné snížení mortality nemocných po infarktu myokardu (3). Toto zjištění bylo přesto přijato s nadšením a spustilo vlnu sekundárně preventivních studií, na jejichž závěrech je i po 40 letech postavení aspirinu v sekundární prevenci aterosklerotic-

kých příhod celosvětově uznáváno. Role aspirinu v primární prevenci tak jednoznačná není, a vyvíjela se v průběhu dekád s výsledky publikovaných studií, které se poté promítaly v mezinárodních doporučeních. Přelomovým rokem byl rok 2018, kdy byly publikované tři rozsáhlé, primárně preventivní, placebem kontrolované studie u nemocných s diabetem mellitem (4), středním aterosklerotickým rizikem bez diabetu mellitu (5), a u starších pacientů (6). V tomto přehledovém článku budou zmíněny jak historické, tak zejména recentní studie a doporučení ohledně ASA v primární prevenci, a zodpovězeny otázky stran indikace zahájení nebo přerušování léčby tímto preparátem.

Studie a role ASA v primární prevenci do roku 2018

Dvě historicky nejstarší studie z konce osmdesátých let 20. století – „British male doctors trial (7)“ a „US physicians' health study (8)“ – měly společně to, že zařadily dobrovolníky z řad mužů lékařů (nikoliv žen lékařek), kteří užívali v aktivní léčbě 300–500 mg ASA denně nebo odpovídající placebo/žádnou léčbu. Doba sledování měly obdobnou v rozmezí 5–6 let, a ani jedna ze studií neprokázala snížení kardiovaskulární a celkové mortality. Zatímco menší britská studie (5 139 mužů) vyšla pro aspirin neutrálně, větší americká studie (22 071 mužů) prokázala výrazné snížení výskytu fatálních i nefatálních infarktů myokardu ve skupině s ASA (139 vs. 239; relativní riziko [RR] 0,56, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,45–0,70; $p < 0,0001$), ale také zvýšenou incidenci závažných krvácení (RR 1,32, 95% CI 1,25–1,40; $p < 0,0001$). I přes nedostatky tehdejší doby v designu a definicích ischemických endpointů tyto studie naznačily budoucí vývoj v této oblasti – často rozporuplné výsledky různých studií a částečný benefit terapie ASA znevážený rizikem komplikací.

V dalších studiích se investigátoři zaměřili na rizikovější skupiny pacientů (diabetiky, hypertoniky, s hyperlipidemií, kuřáky, obézní a starší pacienty) a začali používat nižší dávku ASA 75–100 mg denně. V italské studii „Primary Prevention Project“ z roku 2001, která randomizovala 4 495 rizikových subjektů k terapii ASA 100 mg denně nebo bez terapie ASA (nezaslepeně), byla zjištěna 44% redukce kardiovaskulárních úmrtí (RR 0,56, 95% CI 0,31–0,99) a 23% redukce všech kardiovaskulárních příhod (RR 0,77, 95% CI 0,62–0,95) při terapii aspirinem, bez ovlivnění celkové mortality. Velkých krvácení bylo 4x více při terapii ASA (6 vs. 24, $p = 0,0008$) v průběhu čtyř let sledování (9).

V neposlední řadě je ve výčtu historických studií nutné zmínit největší primárně preventivní studii provedenou na ženské populaci – americkou „Women's Health Study“, která randomizovala 39 876 dobrovolnic z oblasti zdravotnictví starších 45 let k užívání 100 mg ASA obden nebo placebo, a sledovala je po dobu 10 let (ukončeno v březnu 2004). Výskyt kombinovaného ischemického endpointu se v celé populaci mezi skupinami významně nelišil (RR 0,91, 95% CI 0,80–1,03, $p = 0,13$), ale ve skupině s ASA bylo o 24 % méně ischemických iktů (RR 0,76, 95% CI 0,63–0,93, $p = 0,009$). Tento benefit byl opět „vykoupen“ 22procentním nárůstem gastrointestinálních krvácení (3,8 % vs. 4,6 %, RR 1,22, 95% CI 1,10–1,34, $p < 0,001$) a častějším výskytem žaludečních vředů o 32 % (RR 1,32, 95% CI 1,16–1,50, $p < 0,001$). Studie také provedla četné sub-analýzy a zjistila významnou redukci ischemických příhod při terapii ASA u nekuřáček a žen starších 65 let. Závěrečným bonusem

autorů této práce byla meta-analýza publikovaných studií té doby, která ukázala významné snížení rizika srdečních infarktů u mužů (RR 0,68, 95% CI 0,54–0,86, $p = 0,001$) a ischemických iktů u žen (RR 0,81, 95% CI 0,69–0,96, $p = 0,01$) (10). Na základě těchto výsledků a několika dalších meta-analýz byla nízká dávka aspirinu v roce 2007 doporučena Evropskou kardiologickou společností v primární prevenci u rizikových nemocných (SCORE risk > 10%) za předpokladu dobré kontroly krevního tlaku (11).

Pohled na význam ASA v primární prevenci kardiovaskulárních příhod se dále formoval na základě novějších studií, které zařazovaly pacienty léčené statiny, s výrazně lepší kontrolou hypertenze a nižším podílem kuřáků. Na druhou stranu, bylo zařazováno výrazně více diabetických a obézních pacientů (JPAD, POPAPAD), pacientů s vícečetnými riziky (JPPP), nebo specifické sub-populace, například s nízkým kotníko-pažním indexem (AAA). V důsledku zavedení univerzální definice infarktu myokardu a zpřesnění jeho biochemické diagnostiky se zvýšil počet stanovených nefatálních srdečních infarktů, ale celková a kardiovaskulární mortalita se v průběhu let ve studiích i u pacientů na placebo začala snižovat, pravděpodobně v důsledku zavedení nových léčiv a postupů. Možná vlivem těchto faktů vycházel aspirin v těchto studiích neutrálně; pouze japonská JPPP (Japanese Primary Prevention Project) z roku 2014 s celkovým počtem 14 464 subjektů s riziky (diabetes mellitus 34 %, hyperlipidemie 72 %, hypertenze 85 %, průměrný věk 71 let, kouření 13 %) prokázala významné snížení nefatálních infarktů ve větví s ASA (poměr rizik [HR] 0,53, 95% CI 0,31–0,91; $p = 0,02$), ale opět za cenu významného zvýšení krvácení vyžadujícího krevní převod nebo hospitalizaci (HR 1,85, 1,22–2,81; $p = 0,004$) (12). Evropská doporučení pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění z roku 2016 na tyto závěry zareagovala a jednoznačně nedoporučila užívání ASA u nemocných v primární prevenci (míra doporučení III [úroveň důkazů A] u diabetiků, míra doporučení III [B] v celkové populaci) (13).

Primárně preventivní studie s ASA v roce 2018

Přelomovým rokem byl rok 2018, kdy byly publikovány tři rozsáhlé randomizované, placebem kontrolované studie s ASA 100 mg denně, z nichž každá cílila na jinou rizikovou populaci. Mezinárodní studie ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) randomizovala 12 546 žen (> 60 let) a mužů (> 55 let) se stanoveným desetiletým kardiovaskulárním rizikem 10–20 % (střední riziko 17,3 %) dle uznávaných evropských i amerických rizikových skórovacích systémů. Pacienti s diabetem mellitem, anamnézou žaludečního krvácení nebo se současnou rizikovou medikací (antikoagulantia, nesteroidní antiflogistika) nebyli zařazeni. V průběhu pětileté střední doby sledování nebyl zaznamenán významný rozdíl ve výskytu primárního ischemického endpointu složeného z kardiovaskulárního úmrtí, infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky mezi subjekty s ASA oproti placebové větví (HR 0,96, 95% CI 0,81–1,13; $p = 0,60$), nelišil se ani výskyt jednotlivých součástí kombinovaného endpointu. Gastrointestinálních krvácení bylo více ve větví s ASA (HR 2,11, 95% CI 1,36–3,28; $p = 0,0007$), četnost hemoragických cévních mozkových příhod byla v obou skupinách podobná (8/6270 vs. 11/6276). Přestože se na konci ukázalo, že výskyt sledovaných příhod byl výrazně

nižší, než předpověděly skórovací systémy, a relevantnost závěrů lze tedy spíše aplikovat na populaci s nižším kardiovaskulárním rizikem, studie poskytla důležitou informaci o vztahu compliance k léčbě ASA a výskytem ischemických příhod. V per-protokol analýze, kam byli zahrnuti pouze subjekty správně a trvale užívající medikaci, byl zjištěn významný pokles incidence infarktu myokardu téměř o polovinu ve skupině užívajících ASA (HR 0,53, 95% CI 0,36–0,84, $p = 0,0056$) a silný trend k poklesu primárního kombinovaného endpointu (5). Bohužel, ani výskyt krvácivých komplikací v per-protokol analýze, ani četnost gastroprotektivní medikace inhibitory protonové pumpy (PPI) nebyly publikovány.

Přestože u diabetiků bylo prokázáno cca třikrát vyšší riziko kardiovaskulárních příhod (14), předchozí primárně preventivní studie s ASA zařazovaly diabetiky velmi zřídka nebo měli malý počet pacientů. Zajímavým a terapeuticky atraktivním zjištěním jiných meta-analýz byla snížená incidence gastrointestinálních nádorů (zejména kolorektálního karcinomu) o 30–40 % při terapii ASA (15). Druhá významná studie z roku 2018 – britská studie ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) se zaměřila na diabetickou populaci s dalšími cévními riziky, ale bez klinicky manifestní aterosklerotické příhody (4). U 15 480 mužů a žen minimálního věku 40 let zjišťovala efektivitu preventivního podávání ASA 100 mg denně na snížení incidence ischemických příhod, ale také na snížení výskytu gastrointestinálních nádorů a bezpečnost léčby. Při střední době sledování 7,4 let bylo užívání aspirinu spojeno s 12% redukcí primárního kombinovaného cévního endpointu (nefatální infarkt myokardu, nefatální ischemická mozková příhoda nebo tranzitorní ataka, vaskulární úmrtí s vyřazením mozkových krvácení, RR 0,88, 95% CI 0,79–0,97, $p = 0,01$); jednotlivé složky kombinovaného cíle nebyly významně ovlivněny. Stran krvácivých komplikací nebyl rozdíl ve výskytu mozkových (0,3 % vs. 0,3 %) ani fatálních krvácení (0,2 % vs. 0,2 %), ale závažných hemoragií z gastrointestinálního traktu i celkově všech závažných krvácení bylo ve skupině s ASA o 36 %, respektive 29 % více (RR 1,36, 95% CI 1,05–1,75; a RR 1,29, 95% CI 1,09–1,52, $p = 0,003$). Nutno podotknout, že čtvrtina subjektů ve studii užívala PPI. Lze tedy shrnout, že mírný protektivní účinek u diabetické populace užívání ASA měla, zejména u mladších (< 60 let) obézních diabetiků, ale bylo spojeno s neúměrně vysokým rizikem krvácení. Bohužel, pozitivní vliv ASA na snížení incidence nádorů trávicího traktu, respektive všech nádorů, při již relativně dlouhodobém sledování v této studii také nebyl potvrzen (2,0 % vs. 2,0 %, RR 0,99, 95% CI 0,80–1,24; a 11,6 % vs. 11,5 %, RR 1,01, 95% CI 0,92–1,11).

Největší primárně preventivní studií s ASA byla americko-australská studie ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly), která se zaměřila na populaci starších pacientů (běloši > 70 let, černoši a Hispánci > 65 let). Vyšší věk je dlouhodobě známý rizikový faktor cévních příhod, ale také krvácivých příhod. Vaskulární příhody mají velký podíl na rozvoji demence a nesoběstačnosti starších nemocných (16). Studie ASPREE tedy nehodnotila pouze výskyt klasických kardiovaskulárních příhod (včetně hospitalizací pro srdeční selhání) a krvácivých komplikací (sekundární cíle), ale jako primární kombinovaný endpoint byla zvolena kombinace úmrtí, demence a fyzické nesoběstačnosti. Účastníci studie nesměli mít dekompenzovanou hypertenzi, demenci, indikaci antikoagulace nebo

vysoké riziko anémie, a museli být plně soběstační. V průběhu téměř pětiletého sledování nebyl pozorován rozdíl v kombinovaném primárním endpointu mezi skupinami s ASA a bez ASA (HR 1,01; 95% CI 0,92–1,11, $p = 0,79$), nicméně celková mortalita byla vyšší ve skupině s ASA (HR 1,14, 95% CI 1,01–1,29) (17). Sekundární kombinovaný kardiovaskulární endpoint se mezi skupinami také nelišil (HR 0,95, 95% CI 0,83–1,08); rozdíl nebyl ani v jediné individuální složce. Nicméně riziko intra- i extrakraniálního krvácení bylo neúměrně zvýšeno ve větvi s ASA (HR 1,38, 95% CI 1,18–1,62, $p < 0,001$). PPI protekci měla pouze čtvrtina subjektů, a riziko krvácení z horního trávicího traktu bylo téměř dvojnásobné ve skupině s ASA (HR 1,87, 95% CI 1,32–2,66). V souvislosti s předchozí studií ASCEND za zmínku stojí fakt, že ve studii ASPREE měly subjekty užívající ASA vyšší riziko úmrtí na nádorové onemocnění (HR 1,31; 95% CI 1,10–1,56), potažmo kolorektální karcinom (HR 1,77; 95% CI 1,02–3,06). Závěrem lze shrnout, že studie ASPREE nepotvrdila předpoklad benefitu preventivního užívání nízkodávkované ASA u starší populace, naopak poukázala na nepřímě-řaná negativa tohoto postupu ve smyslu krvácení i zvýšené mortality (6).

Souhrnné výsledky zmíněných tří primárně preventivních studií jsou uvedeny v tabulce 1.

Recentní meta-analýzy primárně preventivních studií s ASA

Zveřejnění výsledků studií z roku 2018 vedlo k provedení několika rozsáhlých meta-analýz. Mahmoud et al. (18) zahrnul 11 studií se 157 248 subjekty a střední dobou sledování 6,6 let. Zjistili, že aspirin nebyl spojen s nižší celkovou mortalitou (HR 0,98, 95% CI 0,93–1,02, $p = 0,30$), ale se zvýšeným výskytem velkého krvácení (HR 1,47, 95% CI 1,31–1,65, $p < 0,0001$) a intrakraniálního krvácení (RR 1,33, 95% CI 1,13–1,58, $p = 0,001$). Významné snížení rizika infarktu myokardu o 18 % zjištěné při analýze všech studií bylo anulováno při sub-analýze studií publikovaných po roce 2000 (HR 0,90, 95% CI 0,79–1,02; $p = 0,10$). Podobné závěry byly nalezeny u sub-populace diabetiků a subjektů s vysokým kardiovaskulárním rizikem.

Zheng et al. (19) provedli meta-analýzu 13 preventivních studií s celkovým počtem 164,225 subjektů (věk 53–74 let, 47 % mužů, 19 % diabetiků, střední 10leté riziko 10,2 %) a délkou sledování 1 050 511 paciento-roků. Aspirin snížil výskyt kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody (HR 0,89, 95% CI 0,84–0,95), s absolutním snížením rizika o 0,38 % (k zabránění jedné příhody nutno léčit 265 subjektů). Vliv na kardiovaskulární nebo celkovou mortalitu byl neutrální. Z hlediska bezpečnosti byl zjištěn zvýšený výskyt závažných krvácivých příhod (HR 1,43, 95% CI 1,30–1,56) s absolutním zvýšením rizika o 0,47 % (na každých léčených 210 subjektů vznikne jedno velké krvácení). Při sub-analýze 9 studií publikovaných až po roce 2000 s ASA 100 mg denně byla zjištěna redukce primárního kombinovaného ischemického endpointu o 9 % a ischemického iktu o 20 % (HR 0,91, 95% CI 0,84–0,98; respektive HR 0,80, 95% CI 0,74–0,86), ale za cenu neúměrně zvýšeného rizika velkého krvácení o 39 %, intrakraniálního krvácení o 34 % a závažného gastrointestinálního krvácení o 48 % (HR 1,39, 95% CI 1,26–1,53; HR 1,34, 95% CI 1,13–1,60; HR 1,48, 95% CI 1,28–1,71). Tato meta-analýza nepotvrdila jakoukoli souvislost terapie ASA s incidencí nebo úmrtím na zhoubný nádor.

Stacyl

kyselina acetylsalicylová

Prevence
je půl zdraví



- Pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění
- Moderní enterosolventní léková forma tablet snižuje pravděpodobnost výskytu žaludečních vředů^{1,2,3}
- Je na Pozitivním listu VZP a je bez doplatku pacienta

Zkrácená informace o přípravku Stacyl 100 mg, enterosolventní tablety

Farmakoterapeutická skupina: Antitrombotika; antiagregancia kromě heparinu. **Složení:** Acidum acetylsalicylicum 100 mg v jedné enterosolventní tabletě. **Indikace:** Sekundární prevence infarktu myokardu; prevence kardiovaskulární morbidity u pacientů trpících stabilní anginou pectoris; anamnéza nestabilní anginy pectoris, s výjimkou akutní fáze; prevence okluze cévního štěpu po provedení aortokoronárního bypassu; koronární angioplastika, s výjimkou akutní fáze; sekundární prevence tranzitorních ischemických atak (TIA) nebo cerebrovaskulárních příhod (CVA), jestliže bylo vyloučeno intracerebrální krvácení; přípravek se nedoporučuje podávat při urgentních stavech. Použití přípravku je omezeno na sekundární prevenci s chronickou léčbou. **Dávkování:** Obvykle 100 mg jednou denně. Kyselina acetylsalicylová se nemá podávat dětem a dospívajícím do 16 let. **Způsob podání:** Perorální podání. Tablety se mají polykat vcelku s dostatečným množstvím tekutiny (1/2 sklenice vody), nesmí se drtit, lámat nebo žvýkat. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou nebo inhibitory syntetázy prostaglandinů nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku; aktivní, nebo v anamnéze opakující se peptický vřed a /nebo žaludeční/střešní hemoragie nebo jiné druhy krvácení jako např. cerebrovaskulární krvácení; hemoragická diatéza, poruchy koagulace jako je hemofilie a trombocytopenie; těžká porucha funkce jater; těžká porucha funkce ledvin; dávka 100 mg/den a vyšší během třetího trimestru těhotenství; Metotrexát v dávkách > 15 mg/týden. **Interakce:** Kontraindikované kombinace: Metotrexát (užívaný v dávkách > 15 g/týden); Urikosurika, např. probenecid. **Kombinace vyžadující opatření při použití nebo jejich zvažování:** antikoagulancia jako kumarin, heparin, warfarin; antiagregační látky (např. klopidogrel a dipyridamol) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jako sertralin nebo paroxetin; antidiabetika, např. deriváty sulfonylurey; digoxin a lithium; diuretika a antihypertenziva; inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid); systémově podávaný kortikosteroid; metotrexát (podávaný v dávkách < 15 mg/týden); jiná nesteroidní antiflogistika (NSAIDs); ibuprofen; cyklosporin, takrolimus; valproát; fenytoin; alkohol. Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností. **Těhotenství a kojení:** V průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství nemá být kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není zcela nezbytné. Ve třetím trimestru těhotenství je kyselina acetylsalicylová kontraindikována v dávce 100 mg/den a vyšší. **Kojení:** při krátkodobém podávání není třeba kojení přerušovat. V případě dlouhodobého podávání a/nebo podávání vyšších dávek, má být kojení přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Zvýšený sklon ke krvácení, dyspepsie a další. **Upozornění:** Přípravek Stacyl není určen k použití jako antiflogistikum/analgetikum nebo antipyretikum. Přípravek je třeba před operací, včetně extrakce zubu, podávat s opatrností. Nedoporučuje se podávat při menoragiích. Je třeba podávat s opatrností v případě hypertenze a u pacientů, kteří mají v anamnéze žaludeční nebo duodenální vřed nebo krvácivé epizody anebo podstupují antikoagulační léčbu. Může vyvolat bronchospasmus a astmatické záchvaty nebo jiné reakce přecitlivělosti. Totéž platí pro pacienty, kteří mají také alergickou reakci na jiné látky. Přípravek Stacyl má být vysazen, jakmile se poprvé objeví kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakýkoli jiný příznak hypersenzitivity. Opatrnosti je třeba u pacientů, kteří dostávají současně léčbu, která může zvýšit riziko vzniku ulcerací, jako jsou perorálně podávané kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a deferasirox. Pacienti s tendencí ke snížené exkreci kyseliny močové mohou zaznamenat dnavé záchvaty. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C, uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Balení na trhu:** 60 a 100 enterosolventních tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Stada Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 16/612/12-C. **Datum revize textu:** 28. 2. 2020

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Výdej přípravku možný bez lékařského předpisu.

Literatura: 1. A. T. Cole, N. Hudson, L. C. W. Liew, F. E. Murray, C. J. Hawkey & S. Heptinstall, Protection of human gastric mucosa against aspirin-entropic coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 187-193. 2. H. G. Damman, F. Burkhardt & N. Wolf, Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions, *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1109-1114. 3. A. B. Hawthorne, Y. R. Mahida, A. T. Cole & C. J. Hawkey, Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis, *Br. J. clin. Pharmacol.* 1991, 32: 77-83

Tab. 1. Souhrn primárně preventivních studií s ASA z roku 2018

	ARRIVE (N = 12,546)	ASCEND (N = 15,840)	ASPREE (N = 19,114)
Typ studie	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická	Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická
Populace	Střední riziko KVO (bez diabetu mellitu)	Diabetici bez klinicky manifestního KVO	> 70 let (v USA > 65 let) bez KVO, demence, plně mobilní
Střední délka sledování	5 let	7,4 let	4,7 let
Definice a výskyt primárního kombinovaného endpointu	KV úmrtí, IM, NAP, CMP/TIA 4,9% ASA vs. 4,48% placebo; HR 0,96; 95% CI 0,81–1,13; p = 0,60	Vaskulární úmrtí, CMP/TIA 8,5% ASA vs. 9,6% placebo; RR 0,88; 95% CI 0,79–0,97; p = 0,01	Úmrtí, demence, fyzická neschopnost Příhod/1000 pacientoroků: 21,5 ASA vs. 21,2 placebo; HR 1,01; 95% CI 0,92–1,11; p = 0,79
Celková mortalita	HR 0,99; 95% CI 0,80–1,24; p = 0,95	NA	HR 1,14; 95% CI 1,01–1,29; p = NA
KV mortalita	HR 0,97; 95% CI 0,62–1,52; p = 0,90	RR 0,91; 95% CI 0,75–1,10; p = NA	HR 0,82; 95% CI 0,62–1,08; p = NA
GIT krvácení	HR 2,11; 95% CI 1,36–3,28; p = 0,0007	RR 1,36; 95% CI 1,05–1,75 p = NA	HR 1,87; 95% CI 1,32–2,66; p = NA (horní GIT) HR 1,36; 95% CI 0,96–1,94; p = NA (dolní GIT)
Intracerebrální krvácení	NA	RR 1,22; 95% CI 0,82–1,81 p = NA	HR 1,50; 95% CI 1,11–2,02; p = NA

ASA – acetylsalicylová kyselina; CI – 95% interval spolehlivosti; CMP – centrální mozková příhoda; GIT – gastrointestinální trakt; HR/RR – poměr rizik; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění; NA – chybí údaje; NAP – nestabilní angina pectoris; TIA – tranzitorní ischemická ataka
Tučně vyznačeny významné rozdíly mezi skupinou ASA a placebem.

Gelbenegger et al. (20) čerpali ze stejných studií jako předchozí autoři a dospěli k podobným výsledkům. Svoji práci ale obohatili o analýzu čistého klinického benefitu. Zjistili, že přínos terapie ASA adjustovaný na riziko mortality jednotlivých nežádoucích příhod byl neutrální (střední navýšení o 0,034 %; 95% CI -0,184 – +0,252 %), a také benefit ze snížení výskytu kombinovaného ischemického endpointu byl zcela znevážen výskytem závažného krvácení (RR 1,01; 95% CI 0,97–1,05, p = 0,54). Autoři našli významnou interakci efektu léčby aspirinem na redukcii nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) u tří podskupin subjektů: 1/Pacienti na terapii statinem měli 12% redukcii rizika MACE (RR 0,88, 95% CI 0,80–0,96), pacienti bez terapie statinem riziko snížené neměli. Vysvětlením této interakce může být lipid-stabilizační a částečný anti-agregační účinek statinů a synergismus účinku s ASA. 2/ Nekuřáci měli 10% redukcii rizika MACE (RR 0,90, 95% CI 0,82–0,99), kuřáci dokonce vykazovali trend k vyššímu riziku MACE při terapii ASA (RR 1,11, 95% CI 0,96–1,28, p = 0,16). Příčinou této interakce může být snížení anti-agregačního účinku ASA kouřením. 3/Muži měli 11% redukcii rizika MACE (RR 0,89, 95% CI 0,83–0,95, p = 0,0008), tento benefit nebyl pozorován u žen. Vyšší efektivita aspirinu u mužů již byla zjištěna ve starších meta-analýzách, a je zřejmě spojena s celkově vyšším kardiovaskulárním rizikem u mužů a přítomností specifických rizikových faktorů (např. zastoupení kuřáků).

Současná doporučení a budoucí perspektivy

Oproti doporučením před rokem 2018, kdy byl aspirin v primární prevenci de facto zavržen, současná platná doporučení přiznávají jistou kontroverzi v datech, a v selektovaných případech preventivní užívání umožňují. Konkrétně, americká ACC/AHA 2019 guidelines (21) doporučují zvážit podávání 75–100 mg ASA denně v prevenci aterosklerotických příhod u dospělých subjektů ve věku 40–70 let, kteří jsou ve vyšším kardio-vaskulárním riziku (tedy včetně diabetiků), ale nemají zvýšené riziko krvácení (míra doporučení IIb [A]). Rutinní podávání aspirinu osobám starším 70 let nebo osobám s vyšším rizikem

krvácení je nedoporučeno (míra doporučení III [B,C]). Evropská ESC 2021 guidelines (22) doporučují zvážení indikace nízkodávkované ASA u diabetiků s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, bez současné kontraindikace k léčbě ASA (míra doporučení IIb [A]), a důrazně nedoporučují nasazení ASA subjektům s nízkým/středním kardiovaskulárním rizikem z důvodu převažujícího budoucího rizika krvácení (míra doporučení III [A]). Z obou doporučení souhlasně vyznívá nutnost korekce a modulace ovlivnitelných rizikových faktorů (kouření, obezity, hypertenze, diabetu mellitu, hyperlipidemie atd). Pozitivní efekt těchto opatření je neoddiskutovatelný, a nezvyšují riziko krvácení.

Ze závěrů doporučení vyplývá, že indikaci ASA v primární prevenci je třeba důkladně zvažovat a ctít pravidlo „primum non nocere“. Bezpečnost podávání antiagregační terapie lze zřejmě zvýšit preventivním užíváním inhibitorů protonové pumpy. Evropská doporučení tuto možnost připouští. Původní obavy z dlouhodobých nežádoucích účinků užívání PPI (pneumonie, zlomeniny, střevní infekce [zejména *Clostridium difficile*], chronické selhání ledvin, demence nebo i zvýšená mortalita) byly minimálně v horizontu tříletého sledování vyvráceny (23). Svoji roli ve zvýšení bezpečnosti může sehrát i volba aspirinové formule. Enterosolventní tablety s delším uvolňováním jsou považovány za bezpečnější, nicméně jejich efektivita inhibice tvorby tromboxanu a následný anti-agregační potenciál je mnohem nižší než rychle působícího aspirinu (24). V tomto ohledu je nadějná nová formule – aspirin-phosphatidylcholinový komplex (PL2200), který má prokázanou stejnou efektivitu, ale významně redukuje riziko žaludečních ulcerací o 70 % (25). Tento aspirin zatím není v naší republice k dispozici.

Stanovení kalciového skóre a jeho přínos v upřesnění rizika aterosklerotických příhod nad rámec skórovacích systémů je využíváno například k posouzení indikace statinové terapie. V rozhodovacím procesu o zahájení preventivní ASA dosud využíváno nebylo. Nicméně, v recentní americké 'Dallas Heart Study' (26) autoři po dobu 10 let sledovali 2 191 subjektů s různým aterosklerotickým rizikem (nízké skóre dle ASCVD score <5%, střední 5–20%, vysoké > 20%), kteří neužívali ASA, ale měli stanovené kal-

ciové skóre (0,1–99, > 100). V průběhu sledování měli nejvíce krvácení, ale i ischemických příhod subjekty s nejvyšším kalciovým skóre (> 100 vs. 0: HR 2,6; 95% CI 1,5–4,3; respektive HR 5,3; 95% CI 3,6–7,9). Při estimační analýze na základě známých dat o užívání ASA v primární prevenci bylo zjištěno, že nasazení ASA pravděpodobně přinese klinický benefit subjektům, kteří mají vysoké kalciové skóre nad 100, ale pouze za předpokladu, že mají nízké riziko krvácení a střední až vysoké riziko ischemických kardiovaskulárních příhod. U subjektů s vysokým rizikem krvácení by terapie ASA vedla ke klinickému poškození, bez ohledu na hodnotu kalciového skóre. Kombinace stanovení kalciového skóre + celkového ischemického a krvácivého rizika je velmi nadějným postupem při zvažování indikace ASA v primární prevenci.

V běžné praxi je a bude možné se setkat s pacienty bez anamnézy kardiovaskulárního onemocnění, asymptomatické stran bolestí na hrudi, bez námahových klaudikací a bez neurologického deficitu, kteří užívají aspirin. Doporučení neřeší otázku vysazení již zavedené ASA. V sekundární prevenci vede přerušení terapie ASA ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních příhod (27), data pro primární prevenci chybí, a není tedy možné dát jednoznačnou odpověď. Logicky se nabízí postup ukončení terapie ASA u pacientů, kteří ji dlouhodobě špatně tolerují (dyspepsie, hematomy), mají anamnézu závažného krvácení/vředu, nebo při nálezu asymptomatických laboratorních odchylek (anémie, hematurie) nehledě na jejich rizikovitost stran kardiovaskulárních příhod. U subjektů s nízkým/středním rizikem kardiovaskulárních příhod (stanovení dle doporučených kalkulátorů, např.: [https://](https://www.u-prevent.com)

www.u-prevent.com (22)) je na místě vysazení ASA. Pacienti ve vysokém riziku, a z nich zejména muži, nekuřáci a pacienti na terapii statiny, mohou při dobré toleranci v prevenci ASA pokračovat, i s možností přidání PPI do medikace. U kuřáků je na místě indikaci ASA zvážit, vzhledem k závěrům již zmíněné meta-analýzy (20). Klíčová je intervence k dosažení abstinence kouření a korekce dalších rizikových faktorů. V případě nerozhodnosti může finálně napomoci stanovení již zmíněného kalciového skóre.

Závěr

Aspirin v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění prošel dlouhým a složitým vývojem, přesto existuje mnoho kontroverzí. Dle současných poznatků aspirin nesnižuje fatální kardiovaskulární příhody u pacientů, kteří ještě neměli první ischemickou příhodu, ale významně zvyšuje riziko krvácení. Úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění v důsledku zlepšené prevence, farmakoterapie a léčebných postupů v posledních desetiletích dramaticky klesla, přesto u pacientů s vysokým kardiovaskulárním, ale nízkým krvácivým rizikem může terapie ASA přinášet benefit, a to zejména ve smyslu redukce nefatálních ischemických příhod. Zdá se, že aspirin stále snižuje riziko nefatálního infarktu myokardu, i když v současné době méně konzistentně a přesvědčivě. Indikaci ASA je nutné individuálně zvažovat, rozhodovat se na základě znalosti celkového ischemického a krvácivého rizika, s eventuálním využitím stanovení kalciového skóre.

LITERATURA

- Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol* 2017;177(5):674–83.
- Smith JB, Araki H, Lefer AM. Thromboxane A2, prostacyclin and aspirin: effects on vascular tone and platelet aggregation. *Circulation* 1980;62(6 Pt 2):V19–25.
- Elwood PC, Cochrane AL, Burr ML et al. A Randomized Controlled Trial of Acetylsalicylic Acid in the Secondary Prevention of Mortality from Myocardial Infarction. *Br Med J* 1974;1(5905):436–40.
- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16):1529–39.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2018;392(10152):1036–46.
- McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379(16):1509–18.
- Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J Clin Res Ed* 1988;296(6618):313–6.
- Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321(3):129–35.
- Roncagliani MC. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *The Lancet* 2001;357(9250):89–95.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-M et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352(13):1293–304.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375–414.
- Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2014;312(23):2510–20.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37(29):2315–81.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SRK et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl* 2010;375(9733):2215–22.
- Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2010;376(9754):1741–50.
- Yazdanyar A, Newman AB. The burden of cardiovascular disease in the elderly: morbidity, mortality, and costs. *Clin Geriatr Med* 2009;25(4):563–77.
- McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379(16):1499–508.
- Mahmoud AN, Gad MM, Elgendy AY et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40(7):607–17.
- Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2019;321(3):277–87.
- Gelbenegger G, Postula M, Pecun L et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis with a particular focus on subgroups. *BMC Med* 2019;17(1):198.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e596–646.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337.
- Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157(3):682–691.
- Bhatt DL, Groussin T, Dong J et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017;69(6):603–12.
- Cryer B, Bhatt DL, Lanza FL et al. Low-dose aspirin-induced ulceration is attenuated by aspirin-phosphatidylcholine: a randomized clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):272–7.
- Ajufo E, Ayers CR, Vigen R et al. Value of Coronary Artery Calcium Scanning in Association With the Net Benefit of Aspirin in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2021;6(2):179–87.
- Biondi-Zoccai G, Wu Y, Serrano Jr. et al. Aspirin underuse, non-compliance or cessation: Definition, extent, impact and potential solutions in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2015;182:148–54.

Zlepšili sme starostlivosť o pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021?

Anna Vachulová¹, Adriana Šimková², Slavomíra Filipová³

¹Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

²Duo medical, s. r. o., Pezinok

³Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

Artériová hypertenzia (AH) je veľmi častým ochorením s narastajúcou incidenciou a prevalenciou. AH je hlavnou preventabilnou príčinou predčasných úmrtí celosvetovo. Preto je veľmi dôležité, aby bola artériová hypertenzia včas diagnostikovaná a včas liečená. Stále vysoká KV mortalita na Slovensku, v ktorej máme pozíciu až na chvoste v porovnaní s ostatnými európskymi krajinami, veľmi úzko súvisí s nedosahovaním cieľových hodnôt tlaku krvi (TK). AH sa iba zriedka vyskytuje izolovane, často sa vyskytuje v spojení s ostatnými rizikovými faktormi ako napríklad dyslipidémia a obezita. 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie priniesli niekoľko nových konceptov pre manažment artériovej hypertenzie. Dôležité je implementovať odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti do každodennej klinickej praxe v každej krajine.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia, Charta 70/2023, 2018 ESC/ESH odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie, adherencia k liečbe, obezita, nadváha.

Had care of arterial hypertension patients been advanced in 2021?

Arterial hypertension (AH) is a very common disease with increasing incidence and prevalence. AH becomes worldwide the main preventable cause of the preventable deaths. Therefore, it is very important to obtain early diagnose and convenient treatment. Still high cardiovascular mortality in Slovakia, where we have a position at the tail compared to other European countries, very closely related to the failure to obtain treatment blood pressure (BP) target ranges. AH rarely occurs in isolation, and often clusters with other CV risk factors such as dyslipidemia and obesity. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension has brought several new concepts how to manage arterial hypertension. However, it is important to implement the recommendations of the European Society of Cardiology to everyday clinical practice in each country.

Key words: arterial hypertension, Charter 70/2023, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, adherence to treatment, obesity, overweight.

Úvod a CHARTA 70/2023

Hlavným cieľom prevencie kardiovaskulárnych ochorení je redukcia morbidity, mortality, zlepšenie kvality života a predĺženie očakávanej dĺžky života (1). V roku 2020 zomrelo na Slovensku na kardiovaskulárne (KV) ochorenia 27 190 ľudí, čo je o 2 000 viac ako priemer za predchádzajúcich päť rokov (2). Artériová hypertenzia má v súčasnosti najväčší podiel na globálnej morbidite a mortalite. V roku 2019 bola AH príčinou 10,8 miliónov úmrtí celosvetovo (3). Na zlepšenie manažmentu

artériovej hypertenzie v podmienkach Slovenskej republiky vyšla v roku 2018 iniciatíva viacerých odborných spoločností manažujúcich artériovú hypertenziu (Slovenská hypertenziologická spoločnosť, Slovenská kardiologická spoločnosť, Slovenská internistická spoločnosť, Slovenská spoločnosť všeobecného praktického lekárstva) spolu s patientskou organizáciou (Únia pre zdravšie srdce) na zlepšenie kontroly liečby artériovej hypertenzie na Slovensku. Projekt Charta 70/2023 má ambiciózný, veľmi potrebný cieľ: dosiahnuť v roku 2023 kontrolu TK aspoň

u 70 % pacientov s AH na Slovensku. Dôvodom je, že celosvetovo viac ako 50 % pacientov s arteriálnou hypertenziou nedosahuje cieľové hodnoty TK. Všetky dostupné publikované dáta jasne ukazujú, že bez dôslednej kontroly AH nie je možné znížiť KV morbiditu a mortalitu a súčasne tým znížiť počet odvrátiteľných úmrtí.

Prevenca kardiovaskulárnych ochorení

Európska kardiologická spoločnosť realizuje opakovane prierezový výskumný program European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE), ktorého hlavným cieľom má byť implementácia odporúčaní ESC do každodennej klinickej praxe. Ako ukázali výsledky prieskumu EUROASPIRE V, veľká časť pacientov vo vysokom riziku KV ochorení nemá zdravý spôsob života, nemá adekvátne kontrolovaný TK, lipidové spektrum a diabetes mellitus (4). V sledovanej populácii užívalo antihypertenzívnu liečbu 75,4 %, avšak 53 % (56,6 % mužov a 50,5 % žien) malo hodnoty TK \geq 140/90 mmHg.

Artériová hypertenzia v podmienkach Slovenska

Podľa štatistik je na Slovensku viac ako 2 milióny pacientov s AH, lieči sa iba 1,3 milióna pacientov s AH, pretože polovica je stále ne-diagnostikovaná. Alarmujúce je zistenie, že veľa pacientov o svojom ochorení nevie. Ak chceme zlepšiť manažment pacientov s AH, je potrebné v prvom rade zlepšiť diagnostiku AH. AH je ochorenie veľmi jednoducho diagnostikovateľné. Zásady správneho merania TK v ambulancii lekára, domáce meranie TK, využívanie ambulatného monitorovania TK ovláda každý zdravotnícky pracovník. Je dôležité, aby sa nezabúdalo, že nepostačuje správne zmeranie TK a srdcovej frekvencie, ale je potrebné následne vykonať ďalšie diagnostické a terapeutické kroky v súlade s aktuálne platnými 2018 odporúčaniami ESC/ESH pre manažment AH (5). Manažment liečby AH je rozdelený prehľadne do

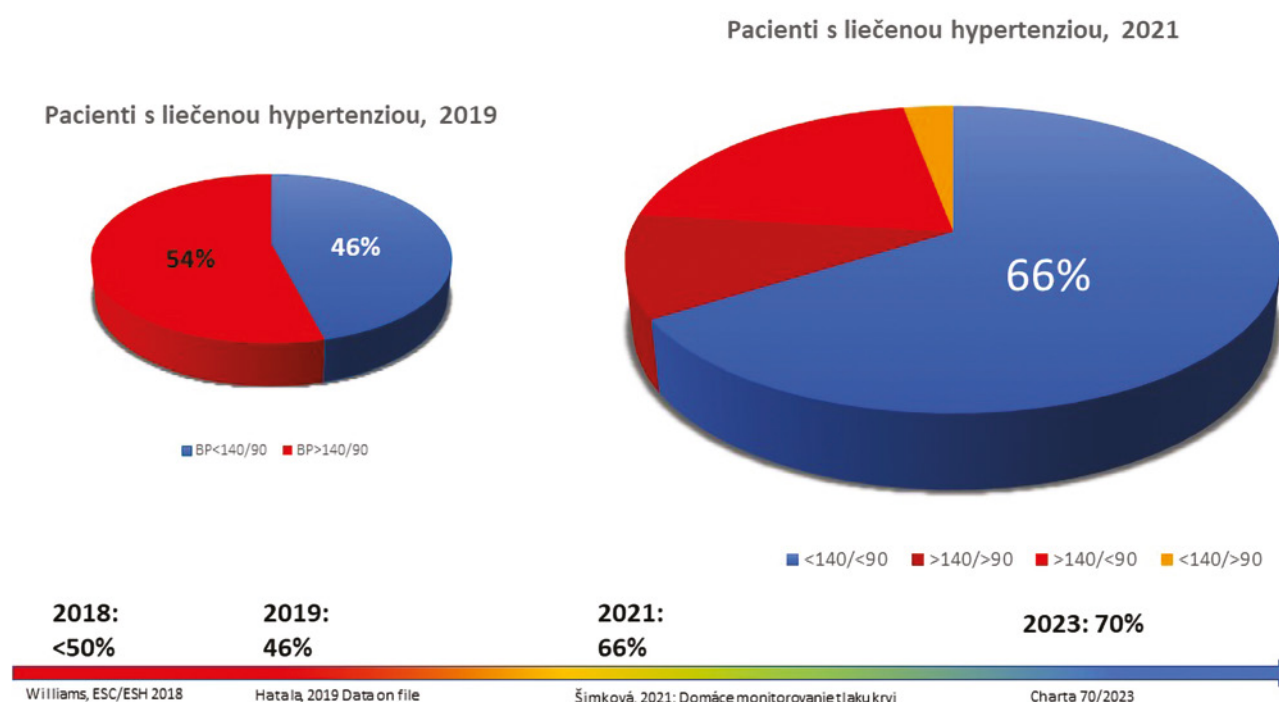
niekoľkých schém, súčasne umožňuje liečbu prispôbiť potrebám každého pacienta. Nekomplikovaný pacient s AH môže byť optimálne liečený v ambulancii všeobecného lekára. Pacient s komorbiditami môže byť liečený v spolupráci so špecialistami. Cieľom všetkých lekárov manažujúcich pacienta s AH je v zmysle ESC/ESH odporúčaní dosahovanie prísnejších cieľových hodnôt TK na zníženie morbidity, mortality, zlepšenie kvality života (5).

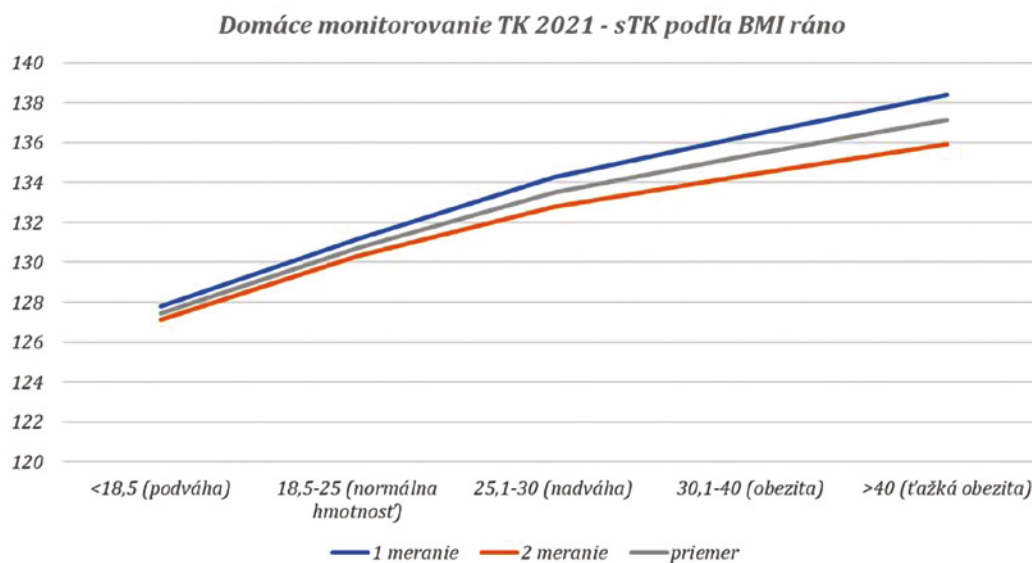
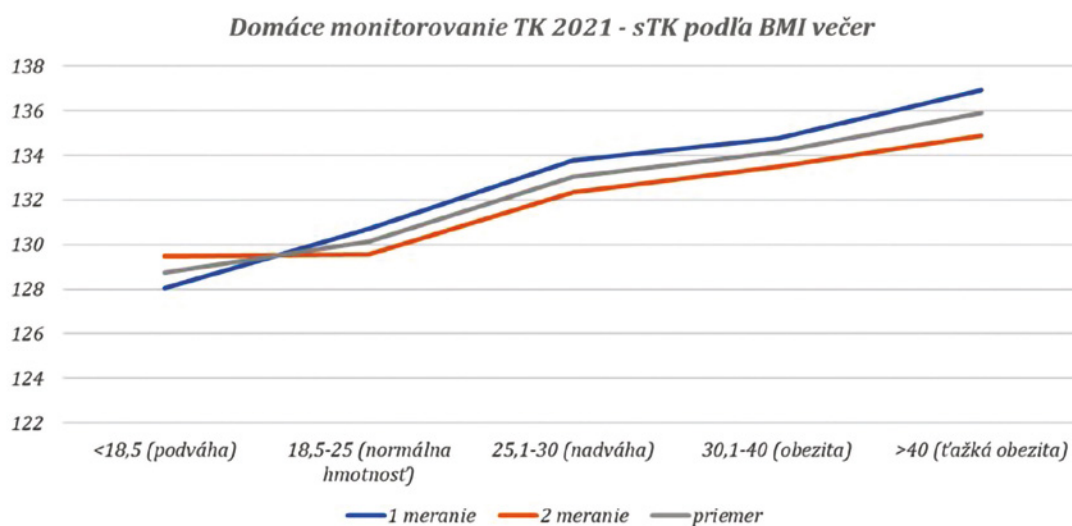
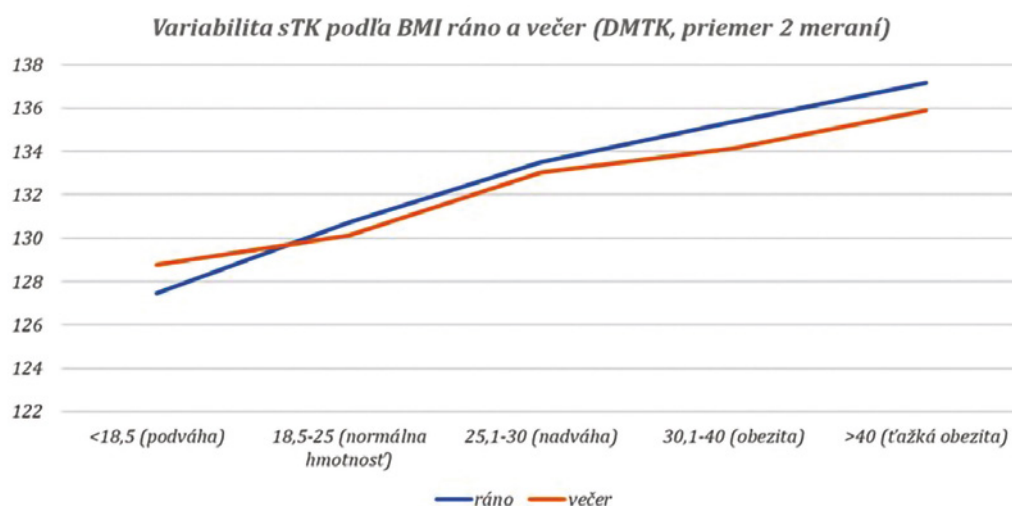
V roku 2019 bol realizovaný projekt skríningu arteriálnej hypertenzie u dospelých osôb pri návšteve všeobecného lekára na Slovensku (6). Opakovaným meraním TK v ambulancii VL zistili prevalenciu AH 34,2 %. V skupine pacientov s AH zistili kontrolu TK u 45,6 % pacientov. Namerané údaje poukázali na naliehavú potrebu zlepšenia kontroly AH na Slovensku.

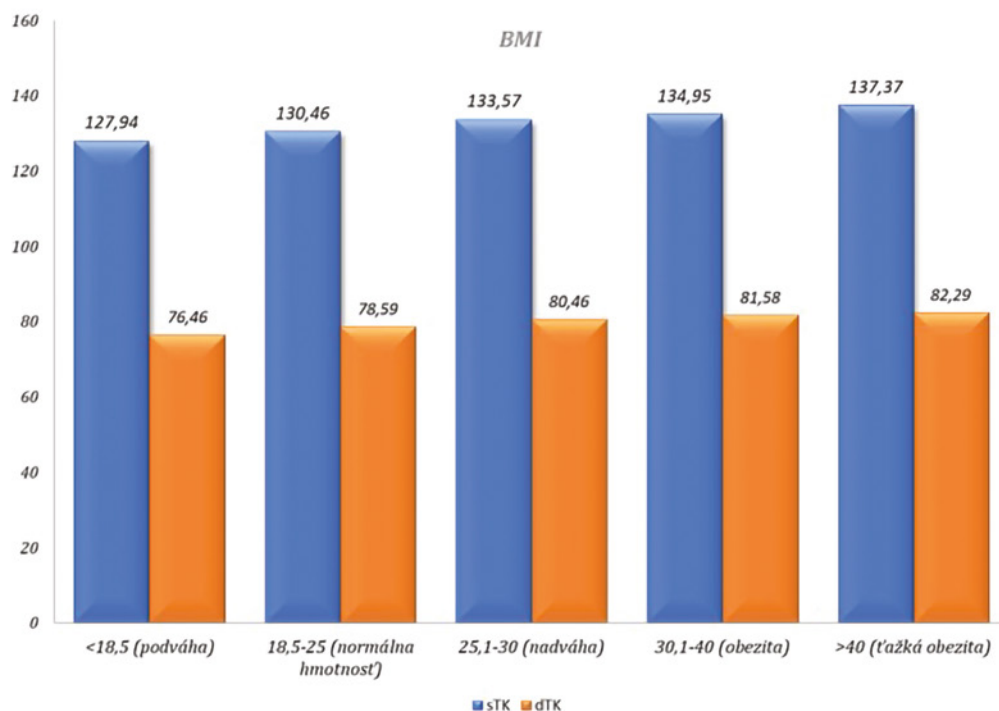
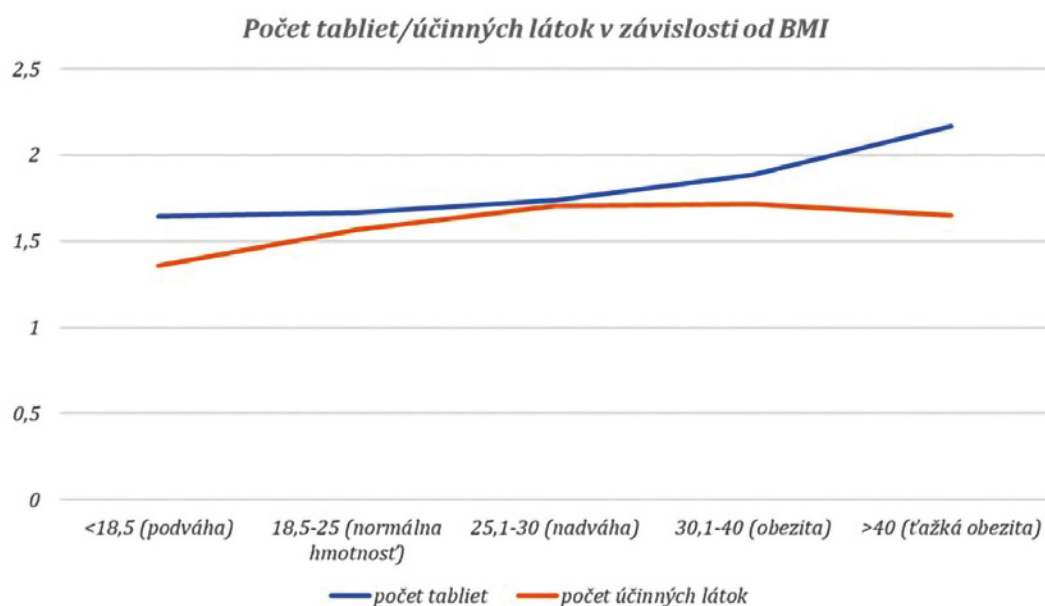
Faktory na zlepšenie kontroly artériovej hypertenzie

Na zlepšenie kontroly AH je potrebné identifikovať kauzálne faktory vyvolávajúce súčasnú zlú situáciu. Na nedostatočnej kontrole AH sa podieľajú predovšetkým tri hlavné faktory: 1. nízka adherencia pacientov k liečbe, 2. terapeutická inercia lekárov, 3. všeobecné chyby v prístupe zdravotných systémov k chronickým ochoreniam (5). Vystáva otázka, ktorý z troch faktorov nedostatočnej kontroly TK vieme najlepšie ovplyvniť. Účinná a najjednoduchšia cesta ako ovplyvniť a zlepšiť kontrolu AH je dosiahnuť zlepšenie adherencie pacienta. Problém adherencie zo strany pacienta je možné dosiahnuť zlepšením komunikácie medzi lekárom a pacientom. Za posledné dva roky v dôsledku pandémie COVID-19 sa výrazne zredukoval počet návštev pacientov u lekárov. Liečba AH nespočíva iba v predpísaní antihypertenzív, je potrebná aktívna spolupráca medzi lekárom a pacientom. Pacient musí svoje ochorenie akceptovať. Keďže AH neboli a nepatrí medzi chronické ochorenia, ktoré by sprevádzali limitujúce príznaky, pacient často zmenu

Obr. 1. Hypertenzia v roku 2019 a 2021



Obr. 2. Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – ráno**Obr. 3.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – večer**Obr. 4.** Aká je miera kontroly TK podľa BMI? – priemer

Obr. 5. Aká je miera kontroly TK podľa BMI?**Obr. 6.** Závislosť BMI na počet tablet/účinných látok

v úprave životného štýlu a adhérenciu k liečbe nedodržiava. A ak aj liečbu užíva, adhérenca nie je 100 %. Nedostatočná adhérenca k AH liečbe zvyšuje riziko vzniku závažnej AH a jej komplikácií v podobe srdcového zlyhávania, cievej mozgovej príhody, ktorým by sa dalo AH liečbou predísť. Nízka adhérenca zvyšuje pravdepodobnosť hospitalizácie a predčasného úmrtia, čo sa v konečnom dôsledku prejaví zvýšenými nákladmi na zdravotnú starostlivosť na úrovni systému štátu a osobnými tragédiami a invalidizáciou na úrovni jednotlivca (7). Pozitívne ovplyvnenie adhérencie k liečbe prináša jednoznačné benefity pre pacienta s AH a tiež pre zdravotnícky systém. Zlepšenie adhérencie k liečbe je

najjednoduchšie docieľiť zjednodušením liečebného režimu pacienta, jednoduché využitie kombinovanej AH liečby vo fixnej kombinácii. Ako ukázala metaanalýza 44 štúdií, používanie fixných kombinácií AH liekov vedie k signifikantnému zlepšeniu adhérencie, perzistencie na liečbe a tiež klinických výsledkov. Podávanie fixných kombinácií antihypertenzív viedlo k signifikantnému zlepšeniu dosahovania cieľových hodnôt TK, zlepšenie adhérencie k liečbe a tiež k redukcii hodnôt TK oproti pacientom užívajúcich voľnú kombináciu antihypertenzív (8). Odpoveďou na otázku, ako zlepšiť adhérenciu pacientov k liečbe, je teda komunikácia s pacientom a používanie fixných kombinácií liekov

v manažmente AH. V manažmente pacienta s AH možno u stabilných chronických pacientov využiť aj telemedicínu.

Výsledky domáceho merania TK v roku 2021 a antihypertenzívna liečba

Po 3 rokoch od uvedenia nových odporúčaní ESC/ESH 2018 pre manažment AH a 2 roky od vzniku iniciatívy Charta 70/2023 máme k dispozícii nové výsledky z prieskumu Domáceho monitorovania tlaku krvi (DMTK) na Slovensku. Projektu DMTK sa zúčastnilo 112 všeobecných lekárov (VL), analyzovali sa údaje od 4 018 pacientov s liečenou AH (9). Analyzovali sa hodnoty TK a pulzu namerané v ambulancii lekára a doma, základné antropometrické parametre, liečba AH. Zber dát bol realizovaný duálne, pomocou elektronických alebo papierových dotazníkov. Vďaka cielenej práci na implementácii odporúčaní do praxe sa zaznamenal posun v miere kontroly TK (TK < 140/90 mm Hg) na Slovensku zo 45,6 % v roku 2019 na 66 % v roku 2021.

V roku 2019 boli namerané hodnoty TK ≤ 140/90 mm Hg u 45,6 % pacientov, ktorí prišli k svojmu VL, viac ako polovica pacientov mala TK vyšší napriek AH liečbe (85 % z nich uviedlo, že v daný deň liek užíli) (6). V roku 2021 malo 2/3 pacientov hodnotu TK v ambulancii VL < 140/90 mm Hg, 1/3 malo TK > 140/90 mm Hg (9).

Pacient s artériovou hypertenziou a obezitou

Z rizikových faktorov boli vybrané nadváha a obezita. Nadváhu malo v roku 2021 41,7 % pacientov (mužov 52,8 %, žien 41 %), a 33,1 % pacientov bolo obezných (mužov 32,9 %, žien 44,0 %). Ako ukazujú výsledky DMTK z roku 2021, existuje jednoznačná súvislosť medzi kontrolou TK a BMI. Pacienti s vyšším BMI dosahovali pri rannom meraní vyššie hodnoty STK. Pri BMI nad 25 kg/m² už hodnoty STK neboli kontrolované v súlade s odporúčaním STK < 130 mm Hg.

Pri večernom meraní TK mali pacienti s vyšším BMI v porovnaní s pacientami s normálnym BMI namerané vyššie hodnoty STK. Pri BMI nad 25 kg/m² už hodnoty STK neboli kontrolované v súlade s odporúčaním STK < 130 mm Hg.

U pacientov s vyšším BMI bola zaznamenaná vyššia variabilita nameraných hodnôt TK. S narastajúcim BMI pacienta stúpala ranná hodnota STK, kritickými boli v tejto skupine pacientov najmä ranné hodiny.

Z výsledkov DMTK môžeme ukázať, že s nárastom BMI bol prítomný aj nárast TK. Hodnoty TK boli kontrolované podľa odporúčaní pri podváhe a normálnej hmotnosti, pri nadváhe boli kontrolované iba hodnoty DTK. Čím vyššie BMI mali pacienti, tým bola horšia kontrola ich TK.

Ako bolo uvedené, s narastajúcim počtom užívaných tabliet klesá adherencia pacienta k liečbe. Vo výsledkoch DMTK bol dokumentovaný vzťah medzi BMI a počtom tabliet. S nárastom BMI stúpala počet tabliet, najmä u pacientov s ťažkou obezitou. Pri podváhe (BMI < 18,5) bol počet tabliet 1,64, naopak, pri ťažkej obezite (BMI > 40) bol počet tabliet 2,17 tablety. Pri stúpajúcom BMI bol nárast účinných látok, avšak od BMI > 25 kg/m² počet účinných látok stagnoval. Terapeutickou implikáciou zo strany lekára by mohlo byť využívanie preferenčne fixných kombinácií a najmä u pacientov s vyšším BMI dodržiavať odporúčané dávkovanie.

Diskusia

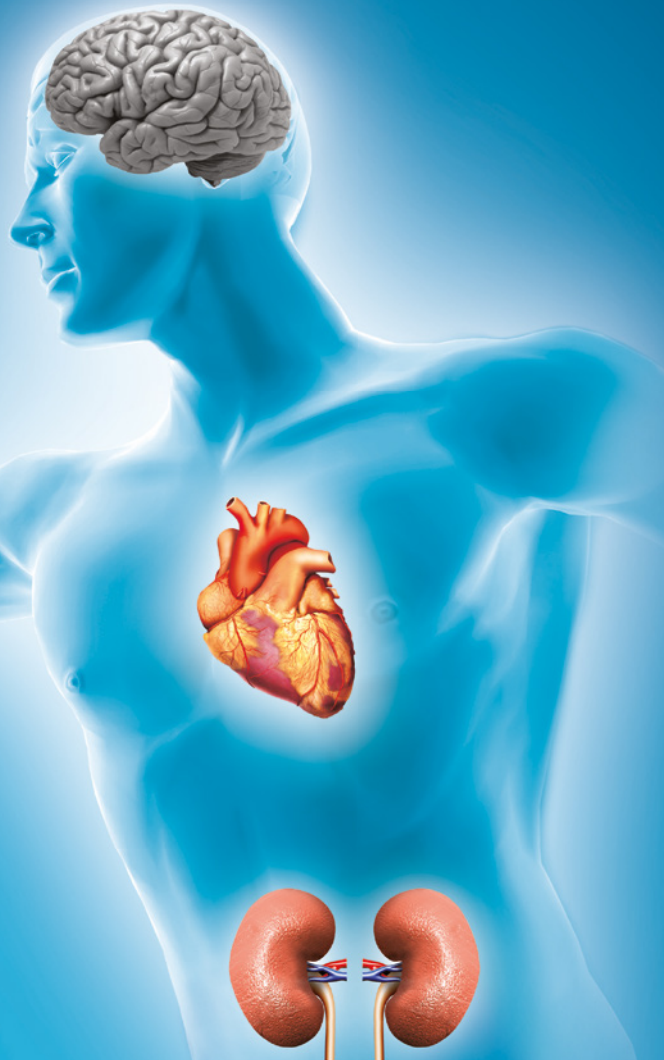
Porovnaním zozbieraných a publikovaných dát o hodnotách TK v populácii slovenských pacientov s AH vidíme posun v miere kontroly pacientov s AH v roku 2021 oproti roku 2019. Zatiaľ však nemôžeme byť s týmto výsledkom spokojní. Zníženie hodnôt TK pod 140/90 mm Hg je prvým krokom v manažmente pacienta s AH. Následne sa má medikamentóznou liečbou dosiahnuť cieľová hodnota TK podľa veku a pridružených komorbidít (5). Preto vyvstáva nutnosť včasnej ďalšej úpravy AH liečby. Riešenie na dosiahnutie cieľových hodnôt TK je začatie liečby u väčšiny pacientov fixnou kombináciou dvoch liekov. Liečba fixnou kombináciou zlepší rýchlosť dosiahnutia poklesu TK, je účinnejšia a zabezpečí predvídateľnosť kontroly TK (5).

Podľa výsledkov publikovaných dát, najmenej 75 % pacientov potrebuje na dosiahnutie cieľových hodnôt tlaku krvi kombinovanú AH liečbu. Iniciácia liečby kombináciou AH liekov zabezpečí rýchlejšiu kontrolu TK ako monoterapia, je potrebný signifikantne kratší priemerný čas na dosiahnutie kontroly TK. Ako ukazuje štúdia porovnávajúca iniciáciu AH liečby kombináciou vs. monoterapiou, pri kombinovanej AH liečbe bola dosiahnutá rýchlejšia kontrola TK o 18,5 % (9,7 vs. 11,9 mesiacov, p = 0,004) (10). Iniciácia liečby kombináciou bola spojená so signifikantnou redukciami rizika KV príhod a mortality o 34 % vs. iniciácia liečby monoterapiou. Pri hodnotení jednotlivých KV príhod osobitne bola potvrdená signifikantná redukcia akútneho IM až o 81 %, signifikantná redukcia hospitalizácií pre SZ až o 46 % a redukcia CMP/TIA o 21 % (10).

Častou otázkou v praxi je, prečo začať liečbu hypertenzie ACE inhibítormi. Liečba AH by mala zahŕňať lieky, ktoré majú nielen preukázaný účinok na redukciiu TK, ale aj na redukciiu kardiovaskulárnych príhod. Ako preukázali viaceré metaanalýzy morbi-mortalitných štúdií, ACE-I na rozdiel od sartanov signifikantne znižujú riziko celkovej mortality, KV mortality a IM (11, 12, 13). Do kombinácie s ACEI je v súlade s 2018 ESC/ESH odporúčaniami odporúčaný blokátor kalciového kanála alebo diuretikum. Aj v podmienkach Slovenskej republiky máme k dispozícii fixné kombinácie uvedených skupín liekov, výhodou je, že sú dostupné v rôznych dávkovacích schémach.

Účinnosť a tolerancia iniciálnej AH liečby je dôležitá pre dlhodobú adherenciu pacienta. Ako ukázala kanadská štúdia, využitie iniciálnej FK perindopril arginínu/amlodipínu viedlo nielen k signifikantnému poklesu hodnôt TK, tiež k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK u 70 % pacientov a súčasnej dobrej compliance u 95 % pacientov (14). V recentne publikovanej štúdií po zmene liečby u nekontrolovaných hypertenikov na sartane vo voľnej kombinácii na fixnú kombináciu (perindopril arginín/amlodipín), došlo k dosiahnutiu TK < 140/90 mm Hg v ambulancii lekára u 94 % pacientov a priemerného TK < 135/85 mm Hg pri DMTK u 84 % pacientov (15). Z hľadiska výberu diuretika do kombinovanej AH liečby je indikované na základe odporúčaní International Society of Hypertension a NICE odporúčaní použitie tiazidu podobného diuretika. V našich podmienkach je možné využiť indapamid, ktorý má kvalitnú medicínu dôkazov nielen na efektívnu redukciiu TK, metabolickú neutralitu na rozdiel od HCTZ, ale najmä má dáta na KV protekciu pacientov s AH (16, 17). Metaanalýza morbi-mortalitných štúdií z roku 2019 potvrdila, že liečba založená na indapamide signifikantne znižuje celkovú mortalitu, KV mortalitu, riziko CMP i fatálnej CMP (18).

Overená ochrana cieľových orgánov^{1,2,3}



Noliprel A, Noliprel forte A a Noliprel Bi-forte A

Zloženie: Noliprel A filmom obalená tableta: perindoprilarginín 2,5 mg – indapamid 0,625 mg. Noliprel forte A filmom obalená tableta: perindoprilarginín 5 mg – indapamid 1,25 mg. Noliprel Bi-forte A filmom obalená tableta: perindoprilarginín 10 mg – indapamid 2,5 mg. Obsahujú laktózu ako pomocnú látku. **Indikácie:** Noliprel A: Esenciálna hypertenzia. Noliprel forte A: Liečba esenciálnej hypertenzie. Noliprel Bi-forte A: Substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie u pacientov už kontrolovaných perindoprilom a indapamidom, ktoré sa podávajú súbežne v rovnakých dávkach. **Dávkovanie:** Jedna tableta denne, užitá ako jednotlivá dávka, prednostne ráno a pred jedlom. **Starší ľudia:** Noliprel A: 1 tableta denne. Noliprel forte A a Noliprel Bi-forte A: môžu sa liečiť, ak je funkcia obličiek normálna a po prehodnotení odozvy krvného tlaku. Noliprel Bi-forte A: plazmatické hladiny kreatinínu musia byť upravené vo vzťahu k veku, hmotnosti a pohľaviu. **Porucha funkcie obličiek:** Vyžaduje sa časté monitorovanie kreatinínu a draslíka. Noliprel A a Noliprel forte A: Kľrens kreatinínu > 60 ml/min: nie je potrebná úprava dávky. Kľrens kreatinínu 30-60 ml/min: jedna tableta Noliprelu A. V prípade Noliprelu forte A sa odporúča začať liečbu adekvátnou dávkou voľnej kombinácie. Kľrens kreatinínu < 30 ml/min: liečba je kontraindikovaná. Noliprel Bi-forte A: Kľrens kreatinínu < 60 ml/min: liečba je kontraindikovaná. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivá, na ktorýchkoľvek iný inhibitor ACE, na ktorýchkoľvek iné sulfónamidy alebo na ktorýchkoľvek z pomocných látok. Anamnéza angioedému (Quinckeho edému) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibitorom ACE (pozri časť Upozornenia). Hereditárny/idiopatický angioedém. Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo parouchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Súbežné užívanie so sakubitrilom/valsartanom. Liečba liekom Noliprel sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu** (pozri časť UPOZORNENIA a INTERAKČIE*). Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť INTERAKČIE*). Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť UPOZORNENIA a INTERAKČIE*). Hypokaliémia. Ťažká porucha funkcie obličiek (Kľrens kreatinínu < 30 ml/min) pre Noliprel A a Noliprel forte A. Ťažká a stredne ťažká porucha funkcie obličiek (Kľrens kreatinínu < 60 ml/min) pre Noliprel Bi-forte A. Hepatálna encefalopatia. Ťažká porucha funkcie pečene. Liek sa neodporúča s liekmi bez antiarytmických účinkov vyvolávajúcimi *torsades de pointes* (pozri časť Interakcie). Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť Fertilita, gravidita a laktácia). Pre nedostatok terapeutických skúseností sa nemá používať u dialyzovaných pacientov a u pacientov s neliečeným dekompenzovaným srdcovým zlyhaním. **Upozornenia:** Osobitné upozornenia: Litium, draslík šetriace diuretiká, soli draslíka; duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) prostredníctvom kombinovaného použitia inhibitoru ACE, ARB alebo aliskirenu: neodporúča sa pre zvýšenie rizika hypotenzie, hyperkaliémie a zníženie funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). U pacientov s diabetickou nefropatiou pri súbežnom použití ARB: nemá sa používať. Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia: najvyššia opätosť u pacientov s kolagenovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokainamid, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov. Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibitorami. Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť (s minimálnymi zmenami sérovej kreatinínu) dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. Precitlivosť/angioedém: Intestinálny angioedém: zastaviť liečbu a monitorovať do úplného vymiznutia príznakov. Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom (kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu. Súbežné používanie ACE inhibitorov s NIEP inhibitorami (napr. rasekadotril), mTOR inhibitorami (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibitor, je potrebná opätosť**. Analýzoidné reakcie počas desenzibilizácie: ojedinelé život ohrožujúce analýzoidné reakcie počas liečby s jedom blanokrídlovcov (včely, osy). Noliprel A/Noliprel forte A/Noliprel Bi-forte A sa majú používať s opätosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou, a ich používanie sa treba vyhnúť v tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Týmto reakciám sa môže predísť dočasným prerušením podávania inhibitoru ACE najmenej 24 hodín pred desenzibilizáciou. Analýzoidné reakcie počas LDL aferzy siranom dextrán: zriedkavo sa u pacientov vyskytli život ohrožujúce analýzoidné reakcie. Dočasne vysadiť liečbu pred každou aferézou. Analýzoidné reakcie počas dialýzy s vysokopriepustnými membránami: zvažovať použitie inej dialýzy alebo inej triedy dialýznych membrán. Primárny aldosteronizmus: užívanie sa neodporúča u pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom (nepodvedajúcim (nepodvedajúcim) prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému). Gravidita: zastaviť liečbu a ak je liečba nevyhnutná, zmeniť na alternatívu. Hepatálna encefalopatia, ktorá môže predchádzať do hepatálnej kómy**; zastaviť liečbu. Fotosenzitivita: zastaviť liečbu. Renálne zlyhanie: zastaviť liečbu v prípade funkčnej renálnej insuficencie. Intestinálny angioedém: zastaviť liečbu a monitorovať do úplného vymiznutia príznakov. Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Renovaskulárna hypertenzia: liečba bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličky: neodporúča sa. Opatrenia pri používaní: Zlyhanie funkcie pečene: zastaviť liečbu, ak sa objaví žltica alebo významné zvýšenie hepatálnych enzýmov. Zriedkavo boli inhibitory ACE spojené so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltičkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Funkčná renálna insuficencia: liečba sa má zastaviť, a ak je to možné, znova začať pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou. Časté monitorovanie draslíka a kreatinínu. Renovaskulárna hypertenzia: liečba začať v nemocnici, monitorovať funkciu obličiek a draslík. Riziko arteriálnej hypotenzie, a/alebo renálnej insuficencie v prípade deplécie vody a elektrolytov u pacientov s nízkym krvným tlakom, stenózou renálnej artérie, kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo dýchovou a ascitom: začať liečbu nižšou dávkou a postupne zvyšovať. Náhla hypertenzia v prípade preexistujúcej deplécie sodíka (najmä v prípade stenózy renálnej artérie): stabilizovať krvný objem a krvný tlak, znova začať liečbu pri nižšej dávke alebo len s jednou zložkou. Ťažká srdcová insuficencia (stupeň IV): začať liečbu pod lekárskej dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofná kardiomyopatia: používať s opätosťou pri obštrukcii výtokovej časti ľavej komory. Ateroskleróza: u pacientov so srdcovou ischemickou chorobou alebo cerebrálnou cirkuláciou insuficenciou začať liečbu s nízkou dávkou. Suchý kašeľ. Hladiny draslíka: pravidelné monitorovanie. Hyperkaliémia. Časté monitorovanie draslíka v krvi v prípade renálnej insuficencie, zhoršenej funkcie pečene, veku (> 70 rokov), diabetes mellitus: liečba sa má začať pod lekárskej dohľadom so zníženou začiatkovou dávkou, dehydratácia, akútnej srdcovej dekompenzácie, metabolického acidozy, a súbežného použitia s draslík šetriacimi diuretikami, soľami draslíka a najmä antagonistami aldosterónu alebo blokátormi angiotenzínových receptorov**; môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Hypokaliémia: vysoké riziko pre staršie a/alebo pohybovne oslabené osoby. Cirhotických pacientov s edémom a ascitom, pacientov s ochorením koronárnych artérií a pacientov so srdcovým zlyhaním, pacientov s dlhým QT intervalom; častejšie monitorovanie, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, ktoré môžu spôsobiť vážne poruchy a rhabdomyolýzu**; môže podporiť vznik *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne. Hladiny sodíka: skontrolovať pred začatím liečby; častejšie monitorovať u starších a cirhotických pacientov, hyponatremia s hypovolémiou môže byť zodpovedná za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súčasné strata iónov chlóru môže viesť k sekundárnej kompenzácii metabolického alkalózy (mierny výskyt a stupeň). Hyperkaliémia: zastaviť liečbu pred vyšštením prísitých teliesok. Hyperurikémia: zvýšená tendencia k záčvatom dny. Anestézia: zastavenie liečby sa odporúča deň pred operáciou. Dedičné problémy galaktózeovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózeovej malabsorpcie: nesmie sa podávať. Noliprel A, Noliprel forte A a Noliprel Bi-forte A obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Diabetickí pacienti: monitorovanie glukózy v krvi v prípade hypokaliémie. Čierna rasa: vyšší výskyt angioedému a zjavné nižšie účinnosť v znižovaní krvného tlaku ako u iných rás. Pediatrická populácia: účinnosť a znesiteľnosť neboli stanovené. Športovci: môže spôsobiť pozitívnu reakciu dopingových testov. Choroidálna efúzia**; akútna myopia a sekundárny glaukóm so zatvoreným uhlom: prerušiť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútročný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvažovať rýchly lekárske alebo operatívne úkony. **Interakcie:** Kontraindikované: Aliskiren (u diabetikov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek), extrakorporálne terapie, sakubitril/valsartan. **Neodporúča sa:** Aliskiren (u iných pacientov), litium, draslík šetriace diuretiká, súběžná liečba inhibitorom ACE a blokátormi angiotenzínu, estramustín, soli draslíka. **Osobitná opätosť:** Baklofén, nesteroidné antiinfektívne (vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/den), antiidiabetiká, lieky vyvolávajúce *torsades de pointes*, lieky znižujúce hladinu draslíka, diuretiká nesetriace draslík, digitálnosé prípravky, rasekadotril, inhibitory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)** a alopurinol. **Učíta opätosť:** Imipramínové antidepresíva (trycyklík), neuroleptiká, antihypertenzíva a vazodilatanciá, heparíny, cytostatiká alebo imunosupresíva, ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetopím a kotrimoxazol (trimetopím/sulfametoxazol), zvyšujúce kortikosteroidy alebo prokainamid alebo tetrakozaktid, anestetiká, sympatomimetiká, zlaté, metformín, jódované kontrastné látky, kalcium (soli). **Fertilita, gravidita a laktácia:** Neodporúča sa počas prvého trimestra gravidity a počas laktácie. Kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje:** U niektorých pacientov môže byť znížená v dôsledku zníženia krvného tlaku. **Nežiaduce účinky:** Časté: Hypersenzitivita, závraty, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, porucha zraku, vertigo, tinnitus, hypotenzia, kašeľ, dýchavica, bolesť brucha, záchva, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svalové kŕče, asténa. **Menej časté:** Eozinofília, hypoglykémia, hyperkaliémia, hyponatremia, zmenená náhoda, porucha spánku, somnolencia, synkopa, palpácie, tachykardia, vaskulitída, bronchospazmus, suchosť v ústach, urtikária, angioedém, purpura, fotosenzitivita, pemfigoid, artralgia, myalgia, renálna insuficencia, erektilná dysfunkcia, bolesť na hrudi, malátnosť, periférny edém, pyrexia, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, pád. **Zriedkavo:** Zhoršenie psoriázy, únava, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zvýšená hladina hepatálnych enzýmov. **Veľmi zriedkavo:** Rinitída, agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopenia, leukopénia, neutropénia, hemolytická anémia, trombocytopenia, hyperkaliémia, zmatenosť, červná mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokoizotónnych pacientov, arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atrálnej fibrilácie), angína pectoris a infarkt myokardu (sekundárny jav pri nadmernej hypotenzii u vysoko rizikových pacientov), eozinofíl原因 pneumónia, pankreatitída, hepatitída, abnormálna funkcia pečene, multiformný erytém, toxická epidermálna nekrolýza, Stevenson-Johnsonov syndróm, akútne renálne zlyhanie, zníženie hemoglobínu a hematokritu. **Nezjavné:** Deplécia draslíka s hypokaliémiou, závažná najmä u určitých vysoko rizikových populácií, hepatálna encefalopatia (v prípade funkčnej insuficencie), myopia, rozmanité videnie, akútny glaukóm s uzavretým uhlom**, choroidálna efúzia**, *torsades de pointes* (potenciálne smrteľné), svalová slabosť**, rhabdomyolýza**, možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus, zvýšené hladiny glukózy a kyseliny močovej v krvi, predĺžený QT interval zvislý EKG, Raynaudov fenomén. SIADH môže byť považovaný za veľmi zriedkavý, ale možný komplikácia spojená s liečbou ACE inhibitorami. **Predávkovanie:** **Vlastnosti:** Noliprel A, Noliprel forte A a Noliprel Bi-forte A je kombinácia arginínovej soli perindoprilu, inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, a indapamidu, farmakologicky patriaceho k tiazidovým diuretikám so do dávkou závislým antihypertenzným účinkom na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stoji. **Balenie:** Balenie 30 alebo 90 filmom obalených tabliet Noliprelu A, Noliprelu forte A a Noliprelu Bi-forte A. **Dátum revízie textu:** Noliprel A, Noliprel forte A a Noliprel Bi-forte A – 09/2021.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: ANPHARM Przdzielsko 2002 Farmaceutične S.A., ul. Annopol 6B, 03-236 Varšava, Poľsko

Výdaj liekov je viazaný na lekársky predpis. Lieky sú čiastočne uhrádzané na základe verejného zdravotného poistenia.

* Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý vám poskytneme na adrese miestneho zástupcu držiteľa: Servier Slovensko, spol. s r. o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava, tel.: 02/59204111

** Všetchné si, prosím, zmenu v informácií o lieku

Materiál je určený výlučne pre osoby oprávnené predpisovať alebo vydávať liek. Dátum prípravy materiálu: Február 2022.

Literatúra: 1. PROGRESS Collaborative Group. Lancet. 2001; 358: 1033–1041. 2. Beckett N, et al. N Engl J Med. 2008;358:1887–1898. 3. ADVANCE Collaborative group. Lancet. 2007;370:829–840

Servier Slovensko, spol. s r. o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava, tel.: +421 2 59 20 41 11, fax: +421 2 54 43 26 94

Jednou z veľkých výziev v manažmente pacientov s AH je dosahovanie cieľových hodnôt TK u pacientov s nadváhou a obezitou. V štúdiu EUROASPIRE V malo 37,2 % pacientov (muži 41,6 %, ženy 33,9 %) nadváhu a 43,5 % pacientov (muži 41,7 %, ženy 44,9 %) obezitu. V literatúre opäť nachádzame dáta, že použitie fixných kombinácií antihypertenzív v adekvátnej dávke vedie po 3 mesiacoch liečby k dosiahnutiu cieľových hodnôt TK (< 140/90 mm Hg) u viac ako 70 % pacientov vo všetkých skupinách pacientov: 70,9 % u obéznych pacientov, 78,1 % u pacientov s nadváhou, 81,8 % u pacientov s normálnym BMI (19). Je preto potrebné u pacientov s vyšším BMI zbytočne nepodávať nízke dávky antihypertenzív a neodďalovať navýšenie a zmenu AH liečby.

U takto rizikových pacientov, akými sú pacienti s nadváhou, obezitou a DM, je veľmi dôležité, súčasne však náročnejšie, dosiahnuť kontrolu TK. Preto v takýchto skupinách pacientov nepostačuje liečba AH pomocou dvojkombinácie antihypertenzív. Na efektívnejšie a rýchlejšie zníženie hodnôt TK v súlade s 2018 ESC/ESH odporúčaniami je potrebné pridať včasne v druhom kroku ďalšie antihypertenzívum.

Ako ukazuje publikovaná štúdia, včasná zmena AH liečby na fixnú 3-kombináciu antihypertenzív viedla k účinnej kontrole TK už po mesiaci od zmeny liečby, do troch mesiacov došlo k ďalšej redukcii hodnôt TK (20).

Ak pacient naďalej nedosahuje cieľové hodnoty TK, je indikované v 3. kroku prídanie spironolaktónu. Prídanie betablokátoru sa odporúča zväžiť v akomkoľvek kroku liečby AH, v prípade že je podanie betablokátoru indikované (AH u pacienta so srdcovým zkyhaním, po IM, s fibriláciou predsiení, mladá hypertonička plánujúca graviditu, potreba kontroly SF) (5). Ostatné skupiny antihypertenzív sa majú používať v zriedkavých a špeciálnych situáciách, ak TK nie je kontrolovaný vyššie uvedenými liečebnými stratégiemi. Je potrebné zo strany lekárov pri manažmente pacienta s AH vyhnúť sa terapeutickému inercii – včasnou iniciáciou AH liečby, včasnou

zmenou liečby, ak pacient nedosahuje cieľové hodnoty TK. Na druhej strane, je nutné do terapeutického procesu aktívne zapojiť pacienta, pretože iba aktívny pacient bude plne adherentný nielen k medikamentózne liečbe, ale aj k celkovej zmene životného štýlu.

Záver

Nedostatočná kontrola TK je globálnym problémom. Optimálna kontrola hodnôt TK je dôležitá nielen na zníženie výskytu hypertenziou navodeného orgánového poškodenia a ďalších komplikácií, tiež na zníženie mortality pacientov s AH.

Na zlepšenie nepriaznivej situácie v morbidite a mortalite na KVO na Slovensku je dôležitá včasná diagnostika artériovej hypertenzie, implementácia liečebných stratégií vychádzajúcich z kvalitnej medicíny dôkazov, efektívna liečba, priaznivo ovplyvňujúca výskyt komplikácií HT vďaka používaniu kombinovanej AH liečby, preferenčne vo fixnej kombinácii v 3 krokoch. Nutná je kontrola ďalších rizikových faktorov: hmotnosť, srdcová frekvencia, LDL cholesterol.

Cieľ Charty 70/2023 ešte nie je splnený. Výzva pre lepšiu kontrolu pacientov s AH a pridruženými ochoreniami pokračuje. Do výzvy sa môžete zapojiť aj vy, tak ako takmer 1 800 slovenských lekárov manažujúcich pacientov s artériovou hypertenziou. <https://www.sks.sk/news/charta-702023>.

Naše poďakovanie patrí všetkým zdravotníckym a nezdravotníckym pracovníkom, ktorí sa zúčastnili na projekte Domáceho monitorovania tlaku krvi u pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021.

Použité skratky

AH = artériová hypertenzia, ESC = European Society of Cardiology, ESH = European Society of Hypertension, TK = tlak krvi; mm Hg = milimetre ortuťového stĺpca

LITERATÚRA

1. 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), EHJ. 2021; 42 (34): 3227-3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484> CVD Prevention.
2. www.statistics.sk
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020; 396 (10258):1223-1249. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
4. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. 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. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739508.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
6. Hatala R, Nehaj F, Šídlo R et al. Skrining artériovej hypertenzie u dospelých osôb pri návšteve ambulancie všeobecných lekárov na Slovensku – iniciatíva „Charta 70/2023“. *Cardiology Lett*. 2021;30(3-4):148-158.
7. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res*. 2019 Jul 5;125(2):245-258. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315344. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31268854.
8. Parati G, Kjeldsen S, Coca A et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):692-705. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33390044.
9. Šimková A, Výsledky DMTK u pacientov s artériovou hypertenziou v roku 2021, *Medicus News* 3/3021.
10. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013; 61(2):309-18. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.

11. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers Do Not Reduce Risk of Myocardial Infarction, Cardiovascular Death, or Total Mortality: Further Evidence for the ARB-MI Paradox. *Circulation*. 2017;135(22):2088-2090. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026112.
12. Taddei S, Bortolotto L Unraveling the Pivotal Role of Bradykinin in ACE Inhibitor Activity. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16(5):309-21.
13. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *EHJ*, 2012; 33 (16):2088-2097.
14. Daskalopoulou S, Vilatte R. Effectiveness and Tolerability of Perindopril 3.5 Mg/amlodipine 2.5 Mg Single Pill Combination in Newly Diagnosed Patients With Hypertension. The Simple National Study Across Canada *Circ* 2020; Suppl 3 (142), A14065.
15. Glezer MG. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologia*. 2019;59(10):31-38. doi: 10.18087/cardio.2019. n.731. PMID: 31615386.
16. Unger T, Borghi C, Charcar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 202075(6):1334-1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
17. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
18. Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M et al. Benefit of Indapamide- based treatment on mortality. *Journal of Hypertension* 2019; 37, Issue - p e57 doi: 10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8.
19. Glezer MG; FORSAGE Investigators. Antihypertensive Effectiveness of Perindopril Arginine and Indapamide Single-Pill Combination According to Body Mass Index: Findings from the FORSAGE Study. *Cardiol Ther*. 2020;9(1):139-152. doi: 10.1007/s40119-020-00162-x.
20. Karpov YA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR, *Russ J Cardiol*. 2020; 25(10):104-115. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4130>.

Urapidil: neznámé / známé antihypertenzivum

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Esenciální arteriální hypertenze není nemoc, která by nemocné nějak významně negativně ovlivňovala v jejich každodenních aktivitách. Alespoň většinou. Přesto však zásadní měrou negativně ovlivňuje kardiovaskulární morbiditu i mortalitu. Zřejmá je přitom souvislost se stupněm hypertenze, věkem nemocného a samozřejmě i přidruženými chorobami a kardiovaskulárními rizikovými faktory. Cílem léčby hypertenze tak proto není pouze snažit se dosáhnout optimální redukce krevního tlaku, nýbrž v širším pohledu snížit riziko právě uvedených konsekvencí, tj. omezit nemocnost a snížit úmrtnost. V rámci farmakoterapie hypertenze lze využít i látky urapidilu, jejíž stručný popis je předmětem tohoto článku.

Klíčová slova: urapidil, hypertenze, léčba, antihypertenziva.

Urapidil: an unknown / known antihypertensive

Essential arterial hypertension is not a disease that would significantly adversely affect patients in their daily activities. At least mostly. Nonetheless, it has a significant negative impact on cardiovascular morbidity and mortality. The tight correlation with the degree of hypertension, the patient's age and, of course, comorbidities and cardiovascular risk factors is obvious. Therefore, the goal of hypertensive therapy is not only to try to achieve optimal reduction of blood pressure, but in a broader sense to reduce the risk of the just mentioned consequences, i.e. to reduce morbidity and reduce mortality. The antihypertensive drug urapidil can also be used in pharmacotherapy, the brief description of which is the subject of this article.

Key words: urapidil, hypertension, treatment, antihypertensives.

Úvod

V léčbě esenciální hypertenze je vedle obecně dobře známých režimových opatření k dispozici celá plejáda léčiv disponujících odlišnými mechanismy účinku a přirozeně též odlišnostmi ve svých bezpečnostních profilech. V souladu s nejnovějšími doporučeními k diagnostice a léčbě hypertenze dle ESC/ESH je třeba farmakoterapii zvažovat již u osob s hodnotami 130–139/80–85 mm Hg při velmi vysokém riziku za přítomného kardiovaskulárního onemocnění, zejména pak ischemické choroby srdeční. Farmakoterapie je rovněž doporučována u osob s nízkým až středním rizikem a bez zřejmých orgánových změn v případě, že aplikovaná nefarmakologická opatření nepřinesla požadovaný benefit; toto se týká i seniorů mladších 80 let (1).

Urapidil a jeho farmakologické vlastnosti

Urapidil je látkou, kterou lze bez okolků označit za antihypertenzivum s duálním mechanismem účinku. Tuto skutečnost schematicky znázorňuje obrázek 1. Vedle periferní blokády alfa-1 adrenergních recep-

torů, a tedy navození poklesu periferní vaskulární rezistence, disponuje rovněž účinkem centrálním. Na úrovni mozkového kmene stimuluje serotoninové 5-HT_{1A} receptory, čímž klesá aktivita serotonergních neuronů a aktivita sympatických ganglií. Zřejmý je efekt na srdce, kdy při poklesu krevního tlaku nedochází k reflexní tachykardii a analogicky též na úrovni ledvin, kde je zachována optimální perfuze (2–4).

Například oproti mnohým beta-blokátorům se urapidil vyznačuje veskrze příznivým metabolickým profilem, kdy byl u nemocných zaznamenán pokles glykemie nalačno i hladiny glykovaného hemoglobinu (5). Analogicky bylo rovněž zaznamenáno příznivé ovlivnění lipidogramu ve smyslu poklesu hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu i triacylglycerolů za současného nárůstu HDL-cholesterolu při užívání dávky 60 mg denně po dobu 3 měsíců (2).

Stran farmakokinetických vlastností budiž uvedeno, že se po perorálním podání vstřebává z 80 až 90 %, přičemž maximální plazmatické koncentrace při volbě SR-forem je dosahováno s odstupem 4 až 6 hodin. V krvi je vázán na bílkoviny přibližně z 80 % a hodnota distribučního ob-

jemu (Vd) je 0,77 l/kg. Snadno přestupuje přes hematoencefalickou bariéru, což je ostatně i předpoklad jeho centrálního účinku. Metabolizován je především v játrech – majoritní je hydroxylace v poloze 4fenylového kruhu za vzniku farmakologicky neúčinného metabolitu. Naopak účinný je minoritně vznikající O-demetylurapidil. Vylučován je z 50 až 70 % ledvinami s biologickým poločasem (t_{1/2}) 3,3 až 7,6 hodin. Zpomalené vylučování pak lze očekávat u osob se zhoršenou činností ledvin (6). Nicméně vzhledem ke skutečnosti, že urapidil je hepatálně metabolizován z více než 85 % na inaktivní metabolity a teprve tyto jsou renálně eliminovány, je málo pravděpodobné, že by renální selhání mělo významnější klinický efekt (7).

Antihypertenzivní účinky urapidilu

Antihypertenzivní účinky urapidilu byly hodnoceny již koncem 70. let minulého století. Gerber et al. však při jeho užívání v dávce 30 mg 2x denně po dobu čtyř týdnů ukázal, že k poklesu krevního tlaku dochází především u hypertoniků, nikoliv u osob s normotenzí (8). Účinek je, jak dále demonstroval Haerlin et al., navíc dlouhodobě setrvalý, když hodnotil účinnost urapidilu v průměrné denní dávce 90 až 96 mg po dobu dvou až tří let u osob s různým stupněm hypertenze (n = 106) (9).

Vliv na snížení krevního tlaku a snášenlivost urapidilu 120 mg jednou denně oproti urapidilu 60 mg dvakrát denně byl hodnocen u 36 ambulantních pacientů s nově diagnostikovanou mírnou až středně těžkou esenciální hypertenzí. Do studie byli zařazeni pacienti, kteří vykazovali příznivou odpověď na urapidil v dávce 60 mg dvakrát denně na konci 2týdenní léčby. Teprve následně byli tito randomizováni k uvedené léčbě s délkou trvání 6 týdnů. Ve srovnání s výchozí hodnotou urapidil v dávce 60 mg dvakrát denně ráno signifikantně snížil TK vleže z 159/103 na 138/89 mm Hg. Analogicky též urapidil 120 mg jednou denně signifikantně snížil TK ze 161/102 na 139/90 mm Hg. K významnému poklesu došlo i při hodnocení změny TK vestoje (10). U hypertoniků dostatečně

nereagujících na léčbu nifedipinem SR (n = 273) bylo jeho přidání srovnatelně účinné jako metoprolol (11). Dostatečně zdokumentována je jeho terapeutická účinnost v populaci seniorů (12). Rovněž i jeho účinnost při intravenózním způsobu podání (13–15).

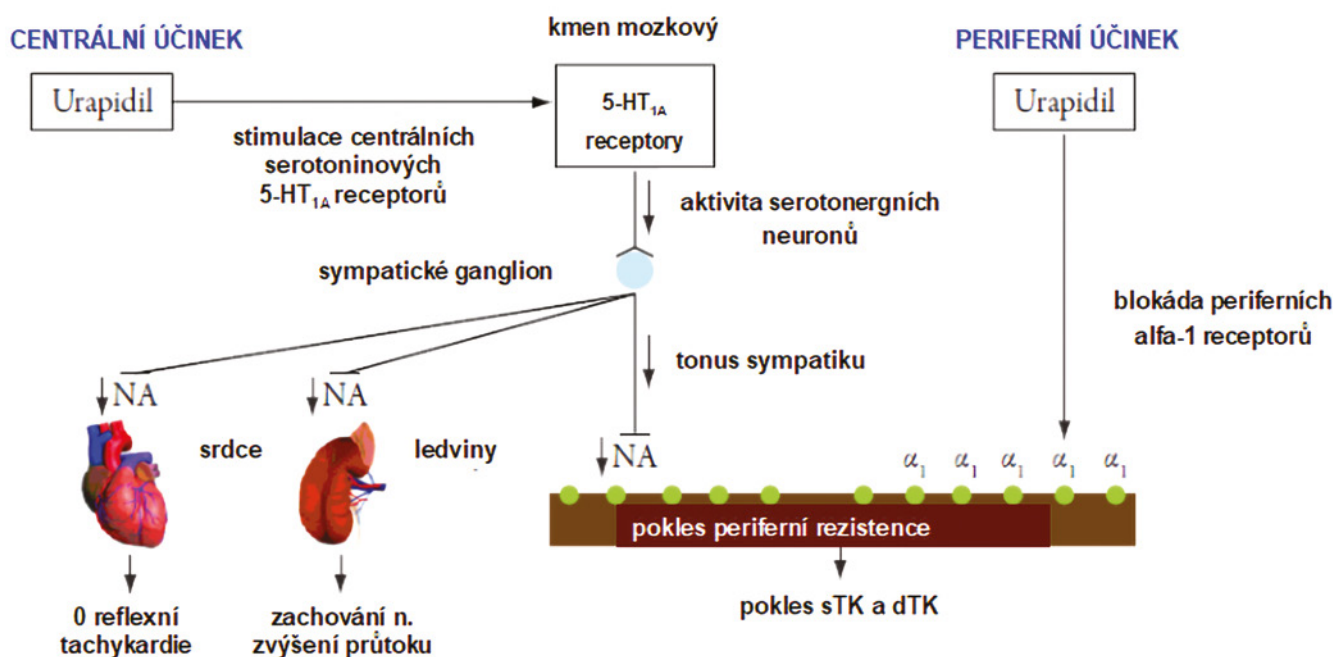
Z klinického pohledu je pak zajímavé jeho užití u seniorů stížných hypertenzí a současně akutně dekompenzovaným srdečním selháním (n = 120). Urapidil zde byl podáván intravenózně v dávce 50–400 µg/min po dobu 7 dnů, přičemž komparátorem byl i.v. aplikovaný nitroglycerin 5–40 µg/min. Obě látky prakticky identicky snižovaly hodnoty systolického i diastolického krevního tlaku i srdeční frekvence, avšak urapidil výrazněji snižoval prognosticky významný marker NT-proBNP a zvyšoval hodnotu ejekční frakce levé komory (16). V rozšířeném vzorku nemocných (n = 180) pak autoři tyto účinky nejenom potvrzují, ale rovněž prokazují i snížení end-diastolického objemu levé komory. Oproti nitroglycerinu měl i celkově příznivější bezpečnostní profil (17).

Z klinického hlediska je významné, že zejména oproti beta-blokátorům má prakticky neutrální metabolický profil, respektive dokonce příznivě ovlivňuje glykemii i hodnoty HbA1c či krevních lipidů (5). Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky jsou závratě, nevolnost, bolest hlavy či únava. Obecně však platí, že tyto v naprosté většině případů bývají klinicky nezávažné (4).

Z poměrně recentních prací zaměřených na hodnocení jeho účinnosti ještě uvedme meta-analýzu klinických studií prokazující zřejmou superioritu urapidilu oproti nitroglycerinu v léčbě hypertoniků s akutně vyvinutým srdečním selháním (18).

Velmi dobrou účinnost urapidil vykazuje i v léčbě hypertenze u těhotných žen s preeklampií (19). Například v rámci randomizované prospektivní klinické studie byl srovnatelně účinný s vazodilatačně působícím dihydralazinem, avšak byl lépe snášen a celkově jím vedená léčba byla snadněji říditelná (20).

Obr. 1. Schematické znázornění účinku urapidilu (2)



NOVINKA



RAMBUZA

urapidilum



DALŠÍ
PEVNÝ BOD
v léčbě hypertenze

Zkrácená informace o přípravku RAMBUZA. Léčivá látka: urapidilum 30 nebo 60 mg v 1 tvrdé tobolce s prodlouženým uvolňováním. **Indikace:** dospělí: hypertenze. **Dávkování:** doporučená počáteční dávka: 30 mg 2x denně (pro rychlejší snížení krevního tlaku je možná zahajovací dávka 60 mg 2x denně). Dávku je dále možné individuálně upravit do rozsahu udržovací dávky 60-180 mg denně rozdělené do 2 jednotlivých dávek. **Porucha funkce jater; středně těžká a těžká porucha funkce ledvin:** je možná nutnost snížit dávku. **Starší pacienti:** je nutná zvýšená opatrnost a nižší úvodní dávka. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** opatření pro použití: při srdeční nedostatečnosti způsobené funkčním poškozením mechanického původu, např. stenózou aortální nebo mitrální chlopně, plicní embolií nebo poruchou srdeční činnosti z důvodu onemocnění perikardu; při současné léčbě cimetidinem. Pacientův oftalmolog má být informován o současné nebo předchozí léčbě alfa 1 blokátorů, kvůli možnému výskytu peroperačního IFIS (syndrom plovoucí duhovky). Přípravek Rambuza obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat. Přípravek Rambuza 60 mg obsahuje azobarvivo azorubin (E122), které může vést k alergickým reakcím. **Interakce:** účinek urapidilu může být zesílen současným podáváním torů alfa-receptorů včetně těch, které se podávají při urologických onemocněních, vazodilatátorů a jiných antihypertenziv, stavy s nedostatečným objemem tekutin (průjem, zvracení), alkoholem, kombinací s baklofenem. Kvůli možnému zvýšení sérové koncentrace urapidilu při podávání s cimetidinem je třeba zvážit snížení dávky. Opatrnost při podávání s: imipraminem, neuroleptiky, amifostinem nebo kortikoidy. Není doporučena kombinace s ACE inhibitory. **Těhotenství a kojení:** přípravek Rambuza lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu urapidilem. Přípravek Rambuza se během kojení nemá podávat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** přípravek má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, reakce se individuálně liší, zejména na počátku nebo při změně léčby nebo při současném požití s alkoholem. **Nežádoucí účinky:** časté: nauzea, závrať, bolest hlavy. **Velikost balení:** Rambuza 30 mg: 50 nebo 100 tobolek; Rambuza 60 mg: 50 nebo 100 tobolek. **Podmínky uchovávání:** v dobře uzavřené lahvičce, spotřebovat do 50 dnů po prvním otevření lahvičky. **Registrační čísla:** Rambuza 30 mg: 58/1054/16-C; Rambuza 60 mg: 58/1055/16-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 25. 2. 2021. **Výdej:** Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení,
U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Urapidil v paletě antihypertenziv

Urapidil je zde schválen k léčbě arteriální hypertenze, a sice v dávkách 30 mg 2x denně, event. 60 mg 2x denně s titrací on demand. Udržovací dávka je pak 60 až 180 mg obvykle rozdělená do dvou denních dávek. Kontraindikací pro užití je vedle známé přecitlivělosti na kteroukoliv z obsažených látek konkrétního přípravku rovněž stenóza aortálního isthmusu nebo AV-shunt (s výjimkou hemodynamicky nevýznamného dialyzačního shuntu).

V rámci výše zmíněných platných doporučení ESC/ESH není řazen mezi základní antihypertenziva. Nicméně je explicitně zmiňován jako možnost léčby maligní hypertenze s nebo bez akutního renálního selhání, u akutní koronární příhody či akutního kardiogenního otoku plic. V souladu s guidelines jej lze zvážit rovněž v léčbě hypertenze u těhotných. Obecně platí, že může být volen u primární či sekundární hypertenze při selhání předchozí léčby.

LITERATURA

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur.Heart J* 2018; 39: 3021-3104.
- Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *Adv Ther* 2010;27:426-443.
- Langtry HD, Mammen GJ, Sorokin EM. Urapidil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in the treatment of hypertension. *Drugs* 1989;38:900-940.
- Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998;56:929-955.
- Fariello R, Dal PC, Pessina A et al. Antihypertensive efficacy of urapidil versus hydrochlorothiazide alone in patients with mild to moderate essential hypertension and of their combination in nonresponders to monotherapy. *Drugs* 1990;40 Suppl 4:60-62.
- SPC. Ebrantil retard 30 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním. Zdroj: www.sukl.cz (posl. přístup 22/01/2022).
- Kirsten R, Nelson K, Steinijans VW, Zech K, Haerlin R. Clinical pharmacokinetics of urapidil. *Clin Pharmacokinet.* 1988 Mar;14(3):129-40.
- Gerber A, Weidmann P, Marone C et al. Cardiovascular and metabolic profile during intervention with urapidil in humans. *Hypertension* 1985;7:963-971.
- Haerlin R, Engelstratter R, Henze F, Radtke HW. Treatment of primary and secondary hypertension. Long-term use of urapidil (Ebrantil®P). *Clinical Trials Journal. Clin al Trials Journal* 1985;22:215-223.
- Trimarco B, Rosiello G, Feldhaus P et al. Efficacy of once-daily urapidil treatment in mild or moderate essential hypertension assessed by ambulatory 24-hour blood pressure monitoring. *Drugs.* 1988;35 Suppl 6:173-181.
- Zanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group. *Blood Press Suppl* 1995;3:38-46.
- Hansson L, Petitot A. Review of studies with urapidil in elderly hypertensives. *Blood Press Suppl.* 1995;3:21-5.
- Aljotas-Reig J, Bove-Farre I, de Cabo-Frances F, Angles-Coll R. Effectiveness and safety of prehospital urapidil for hypertensive emergencies. *Am J Emerg.Med* 2001;19:130-133.
- Cherney D, Straus S. Management of patients with hypertensive urgencies and emergencies: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med.* 2002 Dec;17(12):937-45.
- Souček M, Novák J. Urapidil v léčbě hypertenzní krize *Interv Akut Kardiol* 2013;12(3):150-152.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y et al. Therapeutic effects of intravenous urapidil in elderly patients with hypertension and acute decompensated heart failure: A pilot clinical trial. *Exp. Ther Med* 2016;12:115-122.
- Yang W, Zhou YJ, Fu Y et al. Efficacy and Safety of Intravenous Urapidil for Older Hypertensive Patients with Acute Heart Failure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Yonsei Med J* 2017;58:105-113.
- Shi J, Li Y, Xing C et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Drug Des Devel.Ther* 2019;13:161-172.
- Carles G, Helou J, Dallah F et al. Utilisation de l'urapidil injectable dans l'hypertension gravidique et la prééclampsie (Use of injectable urapidil in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012 Nov;41(7):645-649.
- Wacker JR, Wagner BK, Briesse V et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia: A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Aug;127(2):160-165.

V kontextu výše uvedeného pak bude výhodou i jeho příznivý metabolický profil vzhledem k častému metabolickému syndromu nemocných. Na rozdíl od beta-blokátorů pak může být využit bez obavy z bronchokonstrikce u osob s obstrukčním onemocněním dýchacích cest. Je možné jej podávat (za redukce dávky u pokračilých forem) také nemocným s chronickým selháním ledvin či jater. V literatuře publikovaná data svědčí i o jeho možném přínosu v kombinaci s hydrochlorothiazidem, alfa- či beta-blokátory nebo dihydropyridinovými blokátory kalciových kanálů (2).

Závěr

Urapidil je v paletě antihypertenziv de facto unikátní svým centrálním mechanismem účinku. Jakkoliv není antihypertenzivem první volby, nachází své uplatnění při selhání účinnosti základních léčiv (i v jejich vzájemné kombinaci) či při jejich kontraindikaci.

Hlavní teze směřování interny v příštích letech

Základní teze programu

Nový výbor ČIS ČLS JEP (ČIS) bude samozřejmě navazovat na činnost společnosti v předchozích letech. Plně platná zůstává preambule uvedená na webových stránkách společnosti. ČIS sdružuje lékaře a ostatní pracovníky z oboru vnitřní lékařství i specializovaných oborů velké rodiny interní medicíny, kteří považují za vhodné udržet si široké vzdělání umožňující komplexní pohled na nemocného. Jedná se jak o pracovníky nemocničních oddělení, tak i o ambulantně pracující odborníky.

Primárním cílem je akceptování nejnovějších diagnostických a léčebných postupů a pomoc při jejich uvádění do praxe. Stejně tak je cílem (v rámci možností) i podpora vědecké práce a vzdělávání. V tomto směru bude ČIS spolupracovat s medicínskými i dalšími autoritami, s organizátory, plátcí a dalšími subjekty. V neposlední řadě je třeba uvést korektní vztahy a v některých případech i velmi úzkou spolupráci s dalšími odbornými společnostmi, a to jak domácími, tak v rámci mezinárodní spolupráce.

Přesto považujeme za vhodné uvést oblasti a úkoly, na které bychom se chtěli zaměřit v prvním období.

- S ohledem na zajištění rovnoměrného pokrytí činnosti naší společnosti je třeba aktivizovat systém „Krajských konzultantů“, kteří by se měli stát nejbližšími spolupracovníky výboru společnosti. Jejich kompetence, náplň jejich činnosti a podpora výboru budou předmětem zvláštního materiálu.
- Lůžková péče na interních odděleních je většinou vnímána jako páteří systém našeho zdravotního systému a jako taková je vnímána

jako nepostradatelná. Řeší samozřejmě problémy ad hoc, nicméně není (až na výjimky – spory JIP x ARO apod) zásadně ohrožená. O to větší pozornost musíme věnovat ambulantní interně, která stojí mezi praktickými lékaři na straně jedné a dalšími specialisty na straně druhé. Je třeba zajistit nejen kompetence, ale i dostatečné ekonomické pokrytí této významné součásti vnitřního lékařství. Pracovní sekce ambulantních internistů bude spolupracovat s dalšími subjekty, které jsou v této oblasti zainteresovány.

- Mimořádnou pozornost je třeba věnovat mladým internistům. Náš obor je složitý, opravdu těžký a musíme udělat maximum pro to, aby byl pro mladé lékaře také dostatečně atraktivní. Od vzdělávání až po možnou zlepšenou propustnost mezi internou a jednotlivými specializovanými obory. Pracovní sekce mladých internistů bude mít od výboru maximální podporu.
- S předchozím velmi úzce souvisí maximální možná podpora vzdělávání, a to jak celoživotního, tak postgraduálního. Výbor se bude snažit hledat i partnery, kteří se budou na vzdělávacích projektech společnosti podílet.
- Za nezbytné považujeme zapojení ČIS do mezinárodní spolupráce, především v rámci EFIM (European Federation of Internal Medicine) a ISIM (International Society of Internal Medicine). Výrazem úspěšné participace ČIS v mezinárodním společenství pak musí být Světový kongres interní medicíny v Praze, v roce 2024 (WCIM 2024). Ten byl ČIS svěřen jako výraz uznání naší interně a nesmíme očekávání zklamat.

Výbor ČIS 2022, 16. 5. 2022

Vnitřní lékařství Ročník 68, 2022, číslo 4

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 Lék.

Časopis je indexován v:

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



Vzdělávejte se on-line a získejte kredity



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

Proč?

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

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology **3** 2021

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Neurologie pro praxi



ODBOBNÁ GARANTKA:
prof. MUDr. Ivana Štětkařová, CSc., MHA, FEAN

POČET KREDITŮ: 2 ZLATÝ PARTNER

AKTIVNÍ DO: května 2022 

**PEDIATRIE, DERMATOLOGIE,
IMUNOLOGIE, ALERGOLOGIE,
PNEUMOLOGIE, ORL**

Atopie mezioborově **2**

Dlouhodobé řešení od dětství do dospělosti



GENERÁLNÍ PARTNER:
SANOFI GENZYME

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

AKTIVNÍ DO:
duben 2022

LÉKÁRENSTVÍ

FYTONERING
přesně víme, co naše babičky jenom tušily

Léčba fytofarmaky podle EBM

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Praktické lékařství



ODBOBNÝ GARANT:
prim. MUDr. Michal Jurovčík

PARTNER:
SCHWABE

POČET BODŮ ČLNK: 6

AKTIVNÍ DO: únor 2022

KARDIOLOGIE

On-line kurz intervenční akutní kardiologie



ZLATÝ PARTNER

ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Michael Želízko, CSc.

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: srpen 2022

STŘÍBRNÝ PARTNER


**NEUROLOGIE, VPL,
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ**

On-line kurz Závratě **3**

Partner kurzu:
VIATRIS

Mediální partneři:
Neurologie pro praxi
Medicina pro praxi
Vnitřní lékařství



ODBOBNÝ GARANT:
doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.

POČET KREDITŮ: 3

AKTIVNÍ DO: prosinec 2022

NEUROLOGIE

On-line kurz pro praktické neurology **1** 2022

MEDIÁLNÍ PARTNER:

Neurologie pro praxi



ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Marta Vachová

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: prosinec 2022

ZLATÝ PARTNER:
MERCK

VPL a INTERNÍ LÉKAŘSTVÍ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění **2** 2022

MEDIÁLNÍ PARTNEŘI:
Medicina pro praxi
Vnitřní lékařství



ODBOBNÁ GARANTKA:
MUDr. Petra Vysočanová

PARTNER:
SERVIER

POČET KREDITŮ: 2

AKTIVNÍ DO: květen 2023

**DERMATOLOGIE
a PEDIATRIE**

On-line kurz Možnosti léčby infantilního hemangiomu



ODBOBNÝ GARANT:
MUDr. Josef Malíš

POČET KREDITŮ: 3

AKTIVNÍ DO:
duben 2023

ZLATÝ PARTNER
Pierre Fabre DERMATOLOGIE

STOP HLEDÁNÍ

žilní potíže |

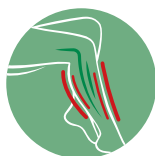


těžké a unavené nohy
mravenčení v kůži nohou
hemoroidy



OBSAHUJE OXERUTINY
LÁTKY ROSTLINNÉHO PŮVODU

Zmírňuje příznaky žilní nedostatečnosti již do 2 týdnů



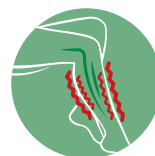
Posiluje
žilní stěnu



Snižuje
otoky



Zlepšuje krevní
oběh v nohou



Snižuje napětí, mravenčení
a svědění v nohou

www.prozdravezily.cz

Zkrácená informace o přípravku:

Venoruton 300 mg tvrdé tobolky, Venoruton Forte 500 mg tablety

Farmakoterapeutická skupina: vazoprotektivum **Složení:** jedna tobolka Venoruton obsahuje 300 mg oxerutinu (0-beta-hydroxyethyl-rutosid). Jedna tableta Venoruton Forte obsahuje 500 mg oxerutinu (0-beta-hydroxyethyl-rutosid).

Indikace: **Venoruton 300 mg:** úleva od otoků a souvisejících příznaků chronické žilní insuficience, jako jsou unavené, těžké, oteklé a bolestivé nohy, křeče, parestézie a neklidné nohy. Úleva od symptomů u hemoroidů, lymfédém a diabetická retinopatie. **Venoruton Forte 500 mg:** úleva od otoků a souvisejících příznaků chronické žilní insuficience, jako jsou unavené, těžké, oteklé a bolestivé nohy, křeče, parestézie a neklidné nohy. Úleva od symptomů u hemoroidů, lymfédém.

Dávkování a způsob podání: **Venoruton 300 mg:** **Chronická žilní insuficience a její komplikace:** 1 tobolka 3x denně. Ke zmírnění příznaků dochází obvykle během 2 týdnů. **Hemoroidy:** 1 tobolka 3x denně až po dobu 3 týdnů. **Lymfédém:** 5 tobolek 2x denně. **Diabetická retinopatie:** 4 tobolky 2x denně. **Venoruton Forte 500 mg:** **Chronická žilní insuficience a její komplikace:** 1 tableta 2x denně. Ke zmírnění příznaků dochází obvykle během 2 týdnů. **Hemoroidy:** 1 tableta 2x denně až po dobu 3 týdnů. **Lymfédém:** doporučená dávka je 3 tablety 2x denně. U obou léčivých přípravků by se mělo pokračovat ve stejném dávkování do odeznění příznaků, ne však déle než 3 měsíce. Po této době musí být léčba přehodnocena. **Způsob podání:** užívat během jídla a zapít je trochou tekutiny. **Dávkování u zvláštních populací:** **Pacienti s poruchou funkce srdce, ledvin nebo jater**-pacienti s edémy dolních končetin v důsledku onemocnění srdce, ledvin nebo jater by neměli přípravek Venoruton, Venoruton Forte užívat. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Venoruton, Venoruton Forte u této věkové skupiny nedoporučuje (viz bod 4.4). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku. **Upozornění:** Pacienti, kteří trpí otoky dolních končetin kvůli onemocnění srdce, ledvin nebo jater, by neměli Venoruton, Venoruton Forte užívat, jeho účinek v těchto indikacích nebyl prokázán. Bezpečnost a účinnost přípravku Venoruton, Venoruton Forte nebyla u dětí stanovena, a proto se podávání přípravku u této věkové skupiny nedoporučuje (viz bod 4.2). **Interakce:** Nebyly hlášeny žádné lékové interakce. Oxerutin nevykazoval žádnou interakci s antikoagulanty warfarinového typu. **Těhotenství a kojení:** doporučuje se, aby nebyl Venoruton, Venoruton Forte podáván v 1. trimestru gravidity. Ženám od 4. měsíce těhotenství a ženám v období kojení je možné Venoruton, Venoruton Forte podávat, avšak jenom v případech, je-li to nezbytně indikováno. **Kojící ženy** by neměly Venoruton, Venoruton Forte užívat, s výjimkou případů, kdy lékař posoudí tuto léčbu za zcela nezbytnou. **Hlavní nežádoucí účinky:** Venoruton, Venoruton Forte může v ojedinělých případech způsobit gastrointestinální nežádoucí účinky nebo kožní reakce, jako jsou poruchy gastrointestinálního traktu, nadýmání, průjem, bolest břicha, žaludeční diskomfort, dyspepsie, vyrážka, pruritus nebo kopřivka. **Zvláštní opatření pro uchování:** **Venoruton 300 mg** uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Venoruton Forte** nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Balení na trhu:** **Venoruton 300 mg:** 50 tobolek; Venoruton Forte: 60 tablet. **Registrační číslo:** **Venoruton 300 mg:** 85/514/70-C; **Venoruton Forte:** 85/244/95-C **Datum poslední revize textu:** 24.9.2020 **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Německo

Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným souhrnem údajů o přípravku. Přípravek Venoruton 300 mg a Venoruton Forte není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Zastoupení v ČR: STADA PHARMA CZ s.r.o., Siemensova 2717/4, 150 00 Praha 5 – Stodůlky, Tel: +420 257 888 111, www.stada-pharma.cz

STADA

Vnitřní lékařství

E-4

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Recidivující uroinfekce u pacientů po transplantaci obličky s polycystickou chorobou obličiek

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě

KAZUISTIKA

Získaný von Willebrandův syndrom

KOMENTÁŘ

Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení – intervence případného abúzu alkoholu

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)

Multimorbidity working group

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Recidivující uroinfekce u pacientů po transplantaci obličky s polycystickou chorobou obličiek

Recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients with polycystic kidneys

Marcel Čellár, Martina Konkol'ová, Eva Lacková, Terézia Hrubá, Peter Galajda, Ivana Dedinská - - - - - E4

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě

The position and importance of pharmacovigilance in the Czech Republic and in the world

Petra Zatovkaňuková, Jiří Slíva - - - - - E10

KAZUISTIKA / CASE REPORT

Získaný von Willebrandův syndrom

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS)

Petr Drenko, Petra Přenosilová, Alena Lavičková - - - - - E16

KOMENTÁŘ / COMMENTARY

Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení – intervence případného abúzu alkoholu

Jana Malinovská, Roman Pavlof, Ondřej Hloch, Veronika Vejtasová, Jana Urbanová, Jan Brož - - - - - E20

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

Multimorbidity working group

Jan Václavík - - - - - E22

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

Recidivující uroinfekce u pacientů po transplantaci obličky s polycystickou chorobou obličiek

Marcel Čellár¹, Martina Konkoľová¹, Eva Lacková¹, Terézia Hrubá², Peter Galajda³, Ivana Dedinská⁴

¹II. interná klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Nefrologicko-transplantačné oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Oddelenie rádiológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

³I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

⁴Transplantačné centrum a I. interná klinika, Univerzitná nemocnica Martin a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského

Úvod: Transplantácia obličky je dnes rutinnou metódou, ktorá sa používa v liečbe terminálneho zlyhania obličiek. Asi 10 % pacientov po transplantácii obličky predstavujú pacienti s autozomálne dominantnou polycystickou chorobou obličiek (ADPKD). Po úspešnej transplantácii obličky sa aj u pôvodne asymptomatických pacientov vyskytujú recidivujúce uroinfekcie.

Materiál a metódy: Do súboru bolo zaradených 320 pacientov po transplantácii obličky. Porovnali sme pacientov s ADPKD versus pacientov bez ADPKD z hľadiska prítomnosti recidivujúcich uroinfekcií.

Výsledky: Výskyt recidivujúcich uroinfekcií (rIMC) po transplantácii bol u pacientov bez ADPKD 18 % a u pacientov po transplantácii s ADPKD to bolo 48 %. Nefrektómia po transplantácii obličky z dôvodu recidivujúcich uroinfekcií viedla k eliminácii tejto infekčnej komplikácie (u 86 % pacientov).

Záver: Pacienti po transplantácii obličky s ADPKD majú signifikantne vyšší výskyt recidivujúcich uroinfekcií. Vhodným riešením pri pretrvávajúcej infekcii je odstránenie polycystických obličiek.

Kľúčové slová: transplantácia, obličky, recidivujúca uroinfekcia, polycystické obličky, ADPKD.

Recurrent urinary tract infections in kidney transplant patients with polycystic kidneys

Introduction: Kidney transplantation is now a routine method used to treat end-stage renal disease. About 10 % of kidney transplant patients are patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). After successful kidney transplantation, recurrent urinary tract infections also occur in initially asymptomatic patients.

Material and methods: The group included 320 patients after kidney transplantation. We compared patients with ADPKD versus patients without ADPKD in terms of the presence of recurrent urinary tract infections.

The results: The incidence of recurrent urinary tract infections (rIMCs) was 18% in patients without ADPKD and 48% in patients with ADPKD. Nephrectomy after kidney transplantation due to recurrent urinary tract infections eliminated this infectious complication (in 86% of patients).

Conclusion: Kidney transplant patients with ADPKD have a significantly higher incidence of recurrent urinary tract infections. Removal of polycystic kidneys is a suitable solution if the infection persists.

Key words: transplantation, kidneys, recurrent urinary tract infection, polycystic kidneys, ADPKD.

Úvod

Transplantácia obličky predstavuje metódu voľby liečby pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek, ktorá je spojená s dlhším prežitím pacientov a ponúka lepšiu kvalitu života v porovnaní s dialyzačnými metódami (1, 2). Štvrtou najpočetnejšou skupinou pacientov s chronickou chorobou obličiek sú pacienti s ADPKD (3).

Pacienti po transplantácii môžu mať komplikácie, ktoré sú spojené s ich základnou chronickou chorobou obličiek a môžu významne ovplyvniť dobre fungujúci štep a potransplantačný život pacienta. Preto je nutné pacienta pred transplantáciou dôsledne pripraviť (4).

Najčastejšími komplikáciami po transplantácii sú infekčné komplikácie, ktoré sú zároveň najčastejšou príčinou morbiditu po transplantácii obličky. Z nich uroinfekcie predstavujú najčastejšie infekcie po transplantácii obličky (5, 6, 7). Ich liečba býva problematická a výrazne finančne nákladná. Najčastejším pôvodcom uroinfekcií je *Escherichia coli* (8). Výskyt recidivujúcich uroinfekcií u celkovej populácie pacientov po transplantácii obličky sa v literatúre udáva okolo 7–14 % (9, 10, 11, 12). U pacientov s ADPKD je v rámci prípravy veľmi často diskutovanou otázkou aj nefrektómia (13, 14).

ADPKD je multisystémová choroba charakterizovaná početnými bilaterálnymi obličkovými cystami, asociovaná s cystami ďalších orgánov ako je pečeň, pankreas, pľúca, slezina, štítka žľaza a arachnoidea (13). Je to geneticky podmienené ochorenie spôsobené mutáciou v dvoch génoch. Touto chorobou je postihnutých 12,5 milióna ľudí na celom svete (15). Výskyt ADPKD sa udáva v rôznych populáciách okolo 1 : 200 až 1 : 1000 živonarodených detí (13, 16).

Asi tretina nositeľov mutácie zostáva po celý život asymptomatická a ďalšie dve tretiny postihnutých majú početné renálne a extrarenálne klinické príznaky, ktoré sa prejavujú v rôznom čase a v rôznej závažnosti. Veľmi častou komplikáciou ADPKD sú uroinfekcie. V prípade opakovaných recidív spôsobujú progresiu základného ochorenia.

Liečba ADPKD je komplexná vrátane liečby špecifických komplikácií. Konzervatívna terapia je vhodná s terapiou väčšiny obličkových ochorení. Liečba hypertenzie je jedným z najdôležitejších terapeutických opatrení. Od roku 2020 je na Slovensku registrovaná špecifická liečba tolvaptanom, ktorý spomaľuje rast cyst a rýchlosť straty funkcie obličiek. Uvedený účinok liečby bol potvrdený v štúdií TEMPO 3:4, TEMPO 4:4 a REPRIS (17, 18, 19). Tolvaptan v priemere oddaluje dobu terminálneho zlyhania obličiek o 6,5 roka a dobu prežívania predlžuje o 2,6 roka. Najčastejšie nežiaduce účinky sú polydipsia, polyúria, nyktúria a hepatopatia (19). Pacienti s ADPKD vstupujú do dialyzačného programu v lepšej zdravotnej kondícii ako ostatní pacienti. Dôvodom tohto stavu je menej vyjadrená anémia pri vyššej produkcii erytropoetínu a nižšia komorbidity. Taktiež lepšie profitujú z dialýzy ako ostatní pacienti (13).

Transplantácia obličky u pacientov s ADPKD je spojená s dlhším prežitím pacientov v porovnaní s dialyzačnými metódami. Podľa dostupných dát nie je rozdiel medzi prežívaním štepu u pacientov s ADPKD v porovnaní s ostatnou populáciou transplantovaných pacientov (13). Literatúra uvádza rovnaký výskyt komplikácií vrátane infekcií po transplantácii obličky u pacientov s ADPKD v porovnaní s pacientmi bez ADPKD (13, 14). Stále prebiehajú diskusie ohľadne nefrektómie polycystických obličiek pred transplantáciou. Potreba nefrektómie sa

zdôvodňuje nutnosťou vytvoriť dostatočný priestor pre štep, odstrániť existujúce alebo potenciálne ložisko infekcie vzhľadom na nevyhnutné užívanie imunosupresív, odstrániť zdroj opakovanej hematúrie a ako riešenie hypertenzie a nezávládnuteľných bolestí.

Proti predtransplantačnej nefrektómii však existujú dôvody. Väčšina pacientov má aj v terminálnom štádiu dostatočnú diurézu, menej vyjadrenú anémiu a poruchu kalciovo-fosfátového metabolizmu a taktisto je nezanedbateľné riziko operačného výkonu a pooperačným komplikácií (20).

Preto sa v poslednom čase väčšina odborníkov zhoduje na tom, že predtransplantačná nefrektómia nie je potrebná (13, 14, 20, 21). Zistilo sa, že po úspešnej transplantácii zvyčajne vymizne bolesť, hematúria a často sa zmenší aj veľkosť obličiek (13). Momentálne je preferovaný názor, že obličky by sa nemali rutinne odstraňovať pred transplantáciou, pretože nefrektómia u pacientov s ADPKD je spojená s významnou morbiditou a mortalitou (15).

Ciel práce

Cieľom práce bolo zistiť výskyt recidivujúcich uroinfekcií u pacientov s ADPKD po transplantácii obličky oproti ostatným pacientom po transplantácii obličky a definovať rizikové faktory. Ďalej sme chceli zistiť vplyv nefrektómie na pretrvávajúce rIMC u pacientov s ADPKD. Snažili sme sa vyvodit určité odporúčenia, ktoré by pomohli zlepšiť posttransplantačné obdobie u našich pacientov.

Materiál a metódy

Zhodnotili sme 320 pacientov transplantovaných v Transplantačnom centre Banská Bystrica od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2016. Spracovali sme údaje pacientov s ADPKD verus pacientov bez ADPKD, ktorí podstúpili transplantáciu obličky z hľadiska prítomnosti recidivujúcich uroinfekcií, pridružených komplikácií a nefrektómie. Pacienti boli zaradení podľa exklúzných a inklúzných kritérií a sledovaní v dĺžke 36 mesiacov. U pacientov sme zistili vek v čase transplantácie, pohlavie, výskyt rIMC, typ imunosupresívnej liečby, hodnotu kreatinínu na konci sledovanej doby, výskyt rejekcie v sledovanom období, prítomnosť DM v anamnéze (diabetes mellitus) a výskyt PTDM (posttransplantačný diabetes mellitus). Ďalej sme zistili dôvody nefrektómie u pacientov s ADPKD a jej vplyv na rIMC.

Inklúzne kritériá:

- vek pacienta 19 a viac rokov,
- dosiahnutie požadovanej dĺžky sledovania v trvaní 36 mesiacov,
- začiatok sledovania 3 mesiace po transplantácii, po odstránení double J stentu.
- Exklúzne kritériá:
- vek pacienta do 19 rokov,
- bilaterálna nefrektómia u ADPKD pacientov,
- úmrtie do ukončenia sledovaného obdobia 36 mesiacov (mimo uroinfekcie),
- strata štepu do ukončenia sledovaného obdobia 36 mesiacov (mimo uroinfekcie),

- preexistujúca urologická abnormalita pred transplantáciou (neovezika, ureteroileoanastomóza),
- dehiscencia neoureteroanastomózy,
- stenóza neoureteroanastomózy,
- benígna hyperplázia prostaty s poruchou odtoku moču,
- nutnosť ponechania močového katétra z inej príčiny,
- recidivujúca leukoplakia prítomná už predtransplantačne.

Recidivujúca infekcia močových ciest bola definovaná ako minimálne 3 epizódy infekcie horných a/alebo dolných močových ciest v priebehu posledných 12 mesiacov alebo minimálne dve IMC (infekcia močových ciest) za obdobie posledných 6 mesiacov.

Močová infekcia bola stanovená na základe prítomnosti pozitívneho močového sedimentu so signifikantnou leukocytúriou a bakteriúriou. Signifikantná leukocytúria znamenala počet leukocytov nad 20 000 v 1 mililitri. Druhou podmienkou bola pozitívna močová kultivácia. Klinické príznaky v zmysle dyzúrie a celkovej klinickej alterácie mohli, ale nemuseli byť prítomné.

Na štatistickú analýzu sme použili certifikovaný štatistický program MedCalc verzia 13. 1. 2. (VAT registračné číslo BE 0809344640). Na porovnanie kontinuálnych premenných sme použili parametrický t-test, asociácia medzi kategorickými premennými bola analyzovaná pomocou χ^2 (chí-kvadrát) testu. Nezávislé prediktory boli identifikované pomocou logistickej regresie. Za štatisticky významnú bola považovaná hodnota $P < 0,05$.

Výsledky

Celkovo sme za toto obdobie transplantovali a zhodnotili 320 dospelých a z toho bolo 41 pacientov s ADPKD, čo tvorilo 13 %. Po splnení exklúzných a inklúzných kritérií sme porovnali 208 pacientov bez základnej diagnózy ADPKD verzus 35 pacientov s ADPKD (tabuľka 1).

Výskyt recidivujúcich uroinfekcií po transplantácii bol u pacientov bez ADPKD 18 % a u pacientov po transplantácii s ADPKD bol 48 % ($p = 0,0001$). Výskyt recidivujúcich uroinfekcií u pacientov s ADPKD pred transplantáciou bol 9 %, teda došlo k výraznému vzostupu ($p = 0,0003$).

Najčastejším pôvodcom bola *Escherichia coli* (tabuľka 2). Po zhodnotení výskytu rIMC podľa pohlavia bol častejší výskyt u žien s ADPKD aj bez ADPKD. V skupine bez ADPKD to bolo 26 žien (68 %) a s ADPKD to bolo 14 žien (82 %) ($p = 0,00654$).

Nefrektómia obličky pred transplantáciou bola vykonaná u 8 pacientov. Z toho 1 pacient podstúpil bilaterálnu nefrektómiu a 7 pacientov podstúpilo unilaterálnu nefrektómiu.

Dôvody na nefrektómiu pred zaradením na čakaciu listinu boli nasledovné. U 2 pacientov išlo o opakované ruptúry cýst, krvácania do cýst a následné hematúrie, ktoré ich ohrozovali opakovanou anemizáciou a krvácaním do retroperitonea. U 2 pacientov išlo o recidivujúce infekcie močových ciest, ktoré si vyžadovali opakovanú antibiotickú liečbu a hospitalizácie (u oboch pacientov bola vykonaná unilaterálna nefrektómia pre abscedujúcu pyelonefritídu). U 4 pacientov bola indikácia na nefrektómiu útlakový syndróm s bolesťami brucha a poruchou črevnej pasáže alebo z priestorového hľadiska.

Po transplantácii obličky podstúpilo nefrektómiu celkovo 7 pacientov. 4 pacienti mali bilaterálnu nefrektómiu a 3 pacienti unilaterálnu. U 3 pacientov bol pooperačný priebeh komplikovaný v zmysle tekutinových kolekcii v rane, nutnosti antibiotickej liečby a sekundárneho hojenia rany.

Jedinou indikáciou na unilaterálnu alebo bilaterálnu nefrektómiu po transplantácii u všetkých 7 pacientov bol recidivujúci uroinfekt.

Všetci pacienti, ktorí po transplantácii podstúpili nefrektómiu, boli naďalej sledovaní z hľadiska výskytu rIMC. U šiestich pacientov došlo k vymiznutiu uroinfekcií, u jednej pacientky ešte rIMC pretrvávali. Bola to pacientka po unilaterálnej nefrektómii a u nej je plánovaná aj

Tab. 1. Charakteristika pacientov súboru číslo 2 v TC Banská Bystrica (10-ročné obdobie)

	Pacienti po transplantácii obličky bez ADPKD N = 208	Pacienti po transplantácii obličky s ADPKD N = 35	P hodnota
Počet mužov	132 (63 %)	13 (37 %)	0,0680
Počet žien	76 (37 %)	22 (63 %)	0,0308
Priemerný vek v rokoch	46	49	0,0001
Priemerný kreatinín (umol/l) na konci sledovaného obdobia	140	128	0,5741
Počet pacientov s rIMC	38 (18 %)	17 (48 %)	0,0001
Počet žien s rIMC	26 (68 %) (DM malo 6 žien)	14 (82 %)	0,3481
Počet mužov s rIMC	12 (32 %) (DM malo 5 mužov)	3 (18 %)	0,6449
Výskyt PTDM u pacientov	9 (4 %)	7 (20 %)	0,0005

Zdroj: vlastné spracovanie

Tab. 2. Bakteriálny pôvodcovia recidivujúcich uroinfekcií

Bakteriálny pôvodca rIMC	rIMC pacienti bez ADPKD N = 38	rIMC pacienti s ADPKD N = 17
<i>Escherichia coli</i>	17	8
<i>Klebsiella species</i>	8	7
<i>Enterococcus species</i>	5	1
<i>Morganella morganii</i>	2	0
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1

Zdroj: vlastné spracovanie

druhostranná nefrektómia. V prípade druhých 2 pacientov po unilaterálnej nefrektómii, títo podstúpili jednostrannú nefrektómiu už pred transplantáciou. Jedenkrát bola indikácia v zmysle rIMC s infikovanou cystou a jedenkrát ruptúry cýst a hematúrie.

Ako vedľajší parameter sme hodnotili výskyt PTDM (posttransplantačný diabetes mellitus) v súbore pacientov, nakoľko pri zbere dát sa nám zdal pomerne veľký výskyt tejto nozologickej jednotky u pacientov s diagnózou ADPKD. U pacientov s ADPKD, ktorí podstúpili transplantáciu, došlo počas sledovaného obdobia k rozvoju PTDM u 7 pacientov, čo tvorilo 20 %. U ostatných pacientov sledovaných v súbore bol výskyt PTDM 4 %, čo bolo 9 pacientov. Ak sme v súbore pacientov bez ADPKD vynechali preexistujúcich pacientov s diagnózou diabetes mellitus prvého alebo druhého typu, čo bolo 34 s celkového počtu 208 pacientov, tak stúpol výskyt PTDM na 5 % ($p = 0,0441$).

Po použití štatistickej analýzy sme porovnali skupinu pacientov s ADPKD a kontrolnú skupinu v sledovaných parametroch. Zistili sme, že pacienti v skupine ADPKD boli signifikantne starší, v tejto skupine bolo signifikantne viac žien, častejšie boli prítomné recidivujúce infekcie močových ciest, častejšie bol prítomný PTDM a naopak, menej pacientov v skupine ADPKD malo anamnézu diabetes mellitus pred transplantáciou a signifikantne viac pacientov užívalo kortikosteroidy (tabuľka 3).

Ďalej sme súbor rozdelili podľa výskytu rIMC a porovnali sme skupinu pacientov s rIMC a kontrolnú skupinu pacientov bez rIMC. Zistili sme, že v skupine pacientov s rIMC bolo signifikantne viac žien v porovnaní s kontrolnou skupinou, viac pacientov s ADPKD a pacientov s anamnézou diabetes mellitus (tabuľka 4).

Následne sme použili multivariantnú analýzu na identifikovanie prediktorov pre rIMC. Použitím logistickej regresie sme identifikovali nasledovné nezávislé prediktory pre rIMC: ženy [OR 8,6791 (95%CI 3,7074-20,3180), $P < 0,0001$], ADPKD [OR 14,3654 (95%CI 3,5455-58,2035), $P = 0,0002$] a anamnéza diabetes mellitus [OR 2,5177 (95%CI 1,1775-5,2177), $P < 0,0001$] (tabuľka 5).

Diskusia

Množstvo pacientov s ADPKD, ktorí sa nachádzajú na čakacej listine, je pomerne významné. A títo pacienti vzhľadom na prítomnosť polycystických obličiek majú aj svoje špecifické komplikácie. U týchto pacientov dominujú uroinfekcie, hemorágie do cýst a riešenie priestorového hladiska pre natransplantovanie štepu. A práve z týchto dôvodov býva v rámci ich čo najlepšej prípravy pred zaradením na čakaciu listinu veľmi často diskutovanou otázkou indikácia nefrektómie pred transplantáciou (14).

Všimli sme si, že pacienti s ADPKD po transplantácii obličky sú pomerne často liečení a hospitalizovaní pre uroinfekcie. Je všeobecne známe, že uroinfekcie zvyšujú morbiditu a mortalitu pacienta po transplantácii obličky a taktiež skracujú prežívanie štepu. Ďalším nezanedbateľným faktorom sú ekonomické náklady spojené s liečbou týchto infekcií vzhľadom na častú nutnosť hospitalizácie a používanie drahých antibiotík. Preto sme zhodnotili náš súbor z hľadiska výskytu recidivujúcich uroinfekcií ako aj nefrektómie polycystických obličiek. Bolo veľkým problémom porovnať naše dáta ohľadne výskytu recidivujúcich uroinfekcií s dátami v literatúre, pretože sa tu pomerne často voľne zamieňal pojem uroinfekcia a recidivujúca uroinfekcia. Sporadické uroinfekcie prekoná veľké počet pacientov. Ich množstvo variuje od 15 po 60 %. Výskyt recidivujúcich uroinfekcií u pacientov s ADPKD po transplantácii obličky sa udáva okolo 7 – 14 % (9, 10, 11, 12).

Čo sa týka predtransplantačnej nefrektómie, okrem niektorých indikácií sa názory odborníkov líšia a sú nejednoznačné. Za indikované sú považované neovplyviteľné bolesti, recidivujúce uroinfekcie, opakované krvácanie a ruptúry cýst, ťažká hypertenzia, nádor obličky, urolitiáza, extrémne veľké obličky s nutnosťou vytvorenia priestoru na transplantáciu. Existuje však aj celý rad dôvodov, prečo k nefrektómii pred transplantáciou neprístupovať. Tie hlavné sú: menšia anémia, zachovanie diurézy, menej vyjadrená porucha kalciovo-fosfátového metabolizmu a riziko samotného operačného

Tab. 3. Porovnanie kontrolnej skupiny a pacientov s ADPKD

	ADPKD n = 35	kontrolná skupina n = 208	P hodnota
vek v čase transplantácie (roky)	51,9 ± 8	45,5 ± 11,4	0,0001
pohlavie – muži (%)	37,1	63,5	0,0033
retransplantácia (%)	8,6	10,6	0,7194
kreatinín v 36. mesiaci po TO (μmol/l)	130 ± 57	136 ± 66	0,5741
recidivujúca infekcia močových ciest (%)	48,6	18,3	0,0001
anamnéza diabetes mellitus (%)	0	16,8	0,0089
PTDM (%)	20	4,3	0,0005
takrolimus v liečbe (%)	80	85,1	0,4431
cyklosporín A v liečbe (%)	20	14,9	0,4431
mTOR inhibítor v liečbe (%)	5,7	4,3	0,7123
MPA/MMF v liečbe (%)	91,4	92,8	0,7702
azatioprin v liečbe (%)	0	2,4	0,3554
kortikosteroidy v liečbe (%)	97,1	81,2	0,0193
basiliximab v indukcii (%)	48,6	40,4	0,3635
ATG v indukcii (%)	0	2,9	0,3086
rejekcia v anamnéze (%)	40	35,6	0,6171

TO – transplantácia obličky; PTDM – potransplantačný diabetes mellitus; mTOR – mammalian target of rapamycin; MPA – kyselina mykofenolová; MMF – mykofenolát mofetil; ATG – antitymocytný globulín
Zdroj: vlastné spracovanie

Tab. 4. Porovnanie pacientov s rIMC verus kontrolná skupina pacientov bez rIMC

	rIMC n = 55	kontrolná skupina n = 188	P hodnota
vek v čase transplantácie (roky)	48,6 ± 12,8	45,8 ± 10,6	0,1021
pohlavie – muži (%)	27,3	69,1	<0,0001
retransplantácia (%)	10,9	10,1	0,8639
kreatinín v 36. mesiaci po TO (μmol/l)	131 ± 66	137 ± 64	0,5443
ADPKD (%)	30,1	9,5	0,0001
anamnéza diabetes mellitus (%)	18,2	5,3	0,0022
PTDM (%)	10,9	13,3	0,6396
takrolimus v liečbe (%)	89,1	83	0,2740
cyklosporín A v liečbe (%)	10,9	17	0,2740
mTOR inhibítor v liečbe (%)	3,6	4,8	0,7071
MPA/MMF v liečbe (%)	90,9	93,1	0,5843
azatioprin v liečbe (%)	3,6	1,6	0,3585
kortikosteroidy v liečbe (%)	83,6	83,5	0,9860
basiliximab v indukcii (%)	52,7	38,3	0,0572
ATG v indukcii (%)	1,8	2,7	0,7073
rejekcia v anamnéze (%)	41,8	34,6	0,3295

rIMC – recidivujúca infekcia močových ciest; TO – transplantácia obličky; PTDM – potransplantačný diabetes mellitus; mTOR – mammalian target of rapamycin; MPA – kyselina mykofenolová; MMF – mykofenolát mofetil; ATG – antilymocytný globulín

Zdroj: vlastné spracovanie

Tab. 5. Logistic regression

	Odd ratio	95 % CI	P hodnota
vek v čase transplantácie (roky)	1,0289	0,9948 – 1,0641	0,0977
pohlavie – ženy (%)	8,6791	3,7074 – 20,3180	< 0,0001
retransplantácia (%)	0,9383	0,2735 – 3,2189	0,9193
kreatinín v 36. mesiaci po TO (μmol/l)	1,0025	0,9970 – 1,0080	0,3772
ADPKD (%)	14,3654	3,5455 – 58,2035	0,0002
anamnéza diabetes mellitus (%)	2,5177	1,1775 – 5,2177	<0,0001
PTDM (%)	2,8131	0,6979 – 11,3393	0,1459
takrolimus v liečbe (%)	4,5723	6,7275 – 9,7725	0,5723
cyklosporín A v liečbe (%)	2,4189	0,8345 – 7,0115	0,1038
mTOR inhibítor v liečbe (%)	1,3510	0,0730 – 24,9900	0,8398
MPA/MMF v liečbe (%)	0,7061	0,0698 – 7,1410	0,7682
azatioprin v liečbe (%)	2,1584	0,1362 – 34,1996	0,5852
kortikosteroidy v liečbe (%)	1,4419	0,5064 – 4,1057	0,4931
basiliximab v indukcii (%)	2,6143	1,2769 – 5,3527	0,3527
ATG v indukcii (%)	1,9611	0,3656 – 6,9099	0,9900
rejekcia v anamnéze (%)	1,3107	0,6122 – 2,8063	0,4861

TO – transplantácia obličky; PTDM – potransplantačný diabetes mellitus; mTOR – mammalian target of rapamycin; MPA – kyselina mykofenolová; MMF – mykofenolát mofetil; ATG – antilymocytný globulín; Odds ratio (OR); 95 % coincidence interval

Zdroj: vlastné spracovanie

výkonu. Preto sa dnes väčšina odborníkov zhoduje v tom, že odstránenie polycystických obliček v rámci prípravy na transplantáciu obličky nie je u väčšiny pacientov potrebné (13, 14, 20, 21).

V našom súbore boli zhodnotení pacienti po transplantácii obličky s ADPKD oproti ostatným pacientom bez ADPKD v časovom období 10 rokov (sledovaní 36 mesiacov). Pacienti boli zaradení podľa presných kritérií. V súbore bol u pacientov s ADPKD výskyt rIMC pred transplantáciou okolo 9 % a po transplantácii stúpol na 48 %. U pacientov bez ADPKD, ktorí podstúpili transplantáciu, bol výskyt rIMC 18 %. Výskyt rIMC u pacientov s ADPKD je teda výrazne vyšší. Z tohto hľadiska sa zdá výskyt recidivujúcich uroinfekcií závažným problémom v populácii pacientov s ADPKD. Celkovo sme pre rIMC indikovali na nefrektómiu 7 pacientov, avšak pred

transplantáciou to boli 2 pacienti. Po nefrektómii došlo k ústupu rIMC u 86 % pacientov. Z výsledkov vyplýva, že nefrektómia viedla k vyriešeniu problému recidivujúcich uroinfekcií po transplantácii, a preto ju v takýchto prípadoch odporúčame. Predpokladáme, že tieto opatrenia by mohli pomôcť týmto pacientom a štepom z hľadiska čo najlepšieho prežívania po transplantácii a v nemalej miere by mohli šetriť aj finančné náklady.

Ako vedľajší parameter sme zhodnotili výskyt PTDM v súbore pacientov, nakoľko pri zbere dát sa nám zdal pomerne veľký výskyt tejto nozologickej jednotky u pacientov s diagnózou ADPKD. U pacientov s ADPKD počas sledovaného obdobia došlo k rozvoju PTDM u 7 pacientov, čo tvorilo 20 %. U ostatných pacientov sledovaných v súbore bol výskyt PTDM 4 %, čo bolo 9 pacientov. Vo väčšine dostupnej literatúry nebýva

diagnóza ADPKD zaradená medzi rizikové faktory pre rozvoj PTDM. Našli sme však práce, kde bolo opísané väčšie riziko rozvoja PTDM u pacientov s polycystickou chorobou obliček (22). Avšak naopak, niektoré práce túto súvislosť spochybňujú (23). Uvedená, nami zistená koncidencia však bude potrebovať zhodnotenie rozsiahlejších súborov. Taktiež budú potrebné ďalšie štúdie, aby sa získal prehľad o mechanizmoch asociácie medzi ADPKD a posttransplantačným diabetom mellitom.

Záver

Na Slovensku je dnes v dialyzačnom programe okolo 3 500 pacientov. Transplantácia obličky je najvhodnejšou liečbou pre pacienta

s terminálnym zlyhaním obliček a pri neprítomnosti kontraindikácií sú títo pacienti zaradení na čakaciu listinu za účelom transplantácie vhodnej obličky. Spektrum pacientov, ktorí sa tu nachádzajú, má rôzne základné ochorenie, ktoré viedlo k zlyhaniu obliček. Z nich asi 10 % tvoria pacienti s ADPKD.

Vzhľadom na svoje základné ochorenie, majú títo pacienti určité špecifické komplikácie. Jednou z nich je aj výskyt recidivujúcich uroinfekcií. Je dôležité nájsť určité odporúčania ohľadom ich manažmentu a umožniť týmto pacientom dosiahnuť čo najplnohodnotnejší život po transplantácii obličky, ktorý by bol zaťažený minimálnym množstvom komplikácií.

LITERATÚRA:

- Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P et al. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2018; 11(3): 389-393.
- Oxford handbook of nephrology and hypertension. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press (2014) s. 336, ISBN 978-0-19-965161-0.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(5): 792-810.
- Teplan V et al. *Praktická nefrologie*, Praha: Grada Publishing 2006, ISBN 80-247-1122-2, 496 s.
- Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB. *Vademecum Organ Transplantation 2nd Edition*, Georgetown: Landes Bioscience 2003, ISBN 1-57059-675-1, 810 s.
- Viklický O, Janoušek L, Baláž P. *Transplantace ledviny v klinické praxi*, Praha: Grada Publishing 2008, ISBN 978-80-247-2455-3, 384 s.
- Basu G. Infections After Kidney Transplantation: The Bug BEAR Of Kidney Transplantation in Tropics. *The Open Urology & Nephrology Journal* 2015; 8:76-87
- Breza J, Žilinská Z et al. *Transplantácia obličky*, Ľubotice: Cofin, a. s. 2020, ISBN 978-80-973466-1-4, 289 s.
- Mitra S, Alangaden GJ. Recurrent Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13: 579-587.
- Schiescher J. Recurrent UTIs After Renal Transplant. 2010. Dostupné na: <http://www.renalandurologynews.com/recurrent-utis-after-renal-transplants/article/180801/#>
- Spithoven E, Kramer A, Meijer E et al. Renal replacement therapy for autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) in Europe: prevalence and survival-an analysis of data from the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 15-25.
- Britt NS, Hagopian JC, Brennan DC et al. Effect of recurrent urinary tract infection on graft and patient outcomes after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; 32, (10): 1758-1766.
- Feehally J, Floege J, Tonelli M. *Comprehensive Clinical Nephrology Sixth Edition*, Elsevier 2018, ISBN 978-0-323-47909-7, 1360 s.
- Rozanski J, Kozłowska I, Myslak M et al. Pretransplant nephrectomy in patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Transplant proc* 2005; 37 (2): 666-668.
- Chapman AB, Devuyt O, Eckardt KU. Autosomal – dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Published online 2015 Mar 18. doi: 10.1038/ki.2015.59, Dostupné na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913350/>
- Teplan V et al. *Praktická nefrologie*, Praha: Grada Publishing 2006, ISBN 80-247-1122-2, 496 s.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyt O et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2255-2266.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyt O et al. Multicentric, open label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 1262.
- Torres VE, Chapman AB, Devuyt O et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1930-1943.
- Veroux M, Zerbo D, Basile G et al. Simultaneous Native Nephrectomy and Kidney Transplantation in Patients With Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. June 2016, Dostupné na WWW: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155481>
- Kirkman MA, Dellen D, Mehra S et al. Native nephrectomy for autosomal dominant polycystic disease: before or after kidney transplantation. December 2010, Dostupné na WWW: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09938.x>
- Dedinská I, Laca L, Miklušica J et al. Diabetes mellitus after transplantation. *Annals of transplantation research* 2017; 1(1): 1005.
- Nowacka MP, Safranow K, Rózański J et al. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Is Not a Risk For Post-transplant Diabetes Mellitus. Matched-pair Design Multicenter Study. *Archives of medical research* 2008; 39(3): 312-319.

Postavení a význam farmakovigilance v České republice a ve světě

Petra Zatovkaňuková, Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha

Farmakovigilance je nedílnou součástí medicíny. Při užití či užívání léčivého přípravku je vždy riziko vzniku nežádoucího účinku (NÚ), který může být zcela banální, ale jsou nežádoucí účinky, které mohou být život ohrožující případně smrtelné. Farmakovigilance je obor, který by měl omezit množství či závažnost nežádoucích účinků, a to zaváděním opatření k omezení rizik vycházejících z hodnocení nasbíraných údajů o NÚ. Tento článek se zabývá obecným pojetím farmakovigilance, ale i srovnáním jednotlivých farmakovigilančních systémů různých států a regionů.

Klíčová slova: farmakovigilance, nežádoucí účinek léčiv, legislativa, Česká republika, Čína, Velká Británie, Japonsko, Kanada.

The position and importance of pharmacovigilance in the Czech Republic and in the world

Pharmacovigilance is an integral part of medicine. There is always a risk of side effects when using medication; these can be completely trivial, but there are side effects that can be life-threatening or fatal. Pharmacovigilance practices should prevent such side effects, or at least reduce their incidence, especially by developing preventive measures that are based on adverse drug reaction (ADR) data and the evaluations of these. This article discusses the general concept of pharmacovigilance and compares individual pharmacovigilance systems of several countries and regions.

Key words: pharmacovigilance, adverse drug reaction, legislation, Czech Republic, China, Great Britain, Japan, Canada.

Úvod

Slovo farmakovigilance má původ v řeckém slově farmakon znamenajícím lék a v latinském slově vigilantia znamenajícím bdělost, ostražitost.

V současném pojetí je farmakovigilance věda a činnosti související s detekcí, hodnocením, porozuměním a prevencí nežádoucím účinkům nebo omezením jejich dopadu na pacienta.

Zavádění a zlepšování farmakovigilančních systémů ve světě sahá do 60. let 20. století, kdy světem otřásla tragická kauza talidomidu a jeho teratogenních účinků.

Od té doby jsou vyvíjeny rozsáhlé snahy, jak získávat informace o bezpečnosti léčiv, a to především na podkladě sbírání dat o podezřeních na nežádoucí účinky, jejich hodnocení a vytváření zpětné vazby pro preventivní kroky v období, kdy je léčivo již uvedeno na trh.

Legislativa a farmakovigilanční postupy se mohou lišit v jednotlivých státech a regionech, kde je kladen důraz na různé složky farma-

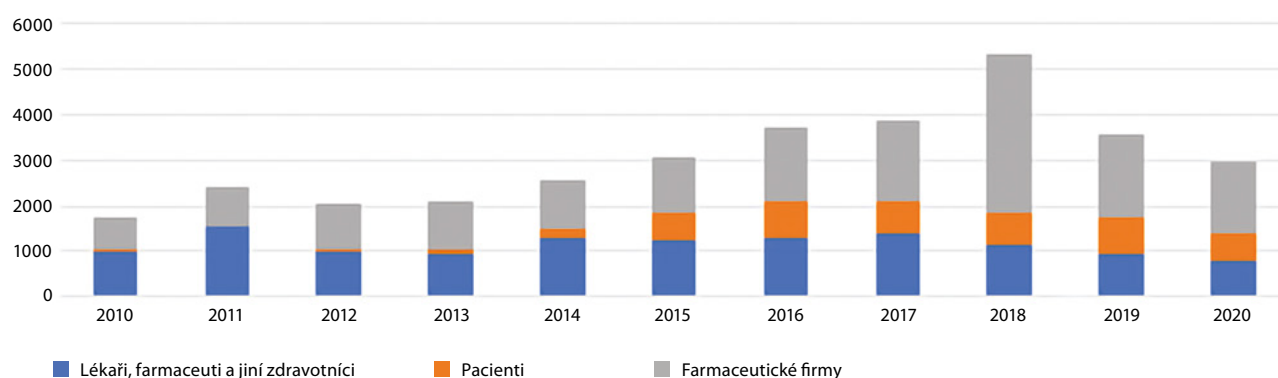
kovigilančního systému, ať už to jsou zdravotníci, nemocnice, pacienti či farmaceutické firmy.

Legislativa v České republice

Farmakovigilance má své pevné místo v české legislativě, která je plně v souladu s celoevropskou legislativou. Zákon č. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech) § 3 (3) definuje, že farmakovigilanci se rozumí dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpriznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření (1).

Zákonem je ukládána povinnost lékařům, farmaceutům nebo jiným zdravotnickým pracovníkům, kteří zaznamenali podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek nebo jiné skutečnosti související s použitím

Graf 1. Přijaté hlášení NÚ na SÚKL v období 2010–2020 (*Zpracováno na základě dat z Informačních zpravodajů – Nežádoucí účinky léčiv z období 2010–2020)



léčivého přípravku, které jsou závažné pro zdraví pacientů. Ti jsou povinni toto neprodleně oznámit Ústavu, a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit, a poskytnout součinnost při ověřování skutečností souvisejících s podezřením na nežádoucí účinek a na vyžádání zpřístupnit Ústavu příslušnou dokumentaci, včetně dokumentace obsahující osobní údaje § 93 b(1) (1).

Závažné nežádoucí účinky jsou účinky, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Neočekávané nežádoucí účinky jsou účinky jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován (1).

I přes tuto zákonnou povinnost je však reálně podle hrubého odhadu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) hlášeno pouze přibližně 1 % veškerých závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují (2).

Regulován zákonem je také držitel rozhodnutí o registraci, který je povinen zaznamenávat a na jediném místě v Evropské unii zpřístupnit hlášení podezření na nežádoucí účinky jeho registrovaných léčivých přípravků, které se vyskytnou jak v Evropské unii, tak i ve třetích zemích, o nichž se bez ohledu na jejich formu a způsob předání dozví (§ 93a, odst. 1) od pacientů, od zdravotnických pracovníků, z lékařské literatury, kterou je povinen sledovat, v rámci poregistračních studií, vyjma hlášení, která se vyskytnou v rámci klinického hodnocení (1).

Farmakovigilance v číslech

Každý rok vydává SÚKL přehled hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv ve svém informačním zpravodaji, shrnující data o hlášeních, včetně informací, které lékařské obory a kteří zdravotničtí pracovníci (lékaři, sestry, farmaceuti) v České republice hlásí nejvíce, případně nejméně.

Do celkového počtu nežádoucích účinků přispívají krom zdravotníků také pacienti a držitelé rozhodnutí o registraci. V letech 2010–2020 se počet hlášení NÚ postupně zvyšoval s určitými výkyvy v jednotlivých rocích (viz Graf č. 1). Zatímco v roce 2010 byl celkový počet nahlášených nežádoucích účinků 1744 (3), v roce 2020 pak 2904 (4).

SÚKL ve svém zpravodaji v roce 2014 odhaduje, že toto číslo však představuje pouze zhruba 1 % závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují (5). Ve skutečnosti se ale odhaduje, že 4–17 % pacientů má zkušenost s nežádoucími účinky, přičemž 44–50 % z nich lze předejít (6).

Křehkou skupinou pacientů jsou především geriatrickí pacienti, kdy za jejich přijetím do nemocnice stojí v 10–20 % nežádoucí účinek léčiva (7).

Do skupiny léků, které jsou nejčastěji spojovány s hospitalizací jako následek nežádoucího účinku léku a které jsou zároveň preventabilní, patří antiagregancia, diuretika, nesteroidní antiflogistika a antikoagula (8).

Dopad nežádoucích účinků léčiv není pouze na zdravotní systém samotný a zdravotní stav pacientů, ale představuje také významnou ekonomickou zátěž.

Ekonomické zatížení pro sektor veřejné zdravotní péče činilo v roce 2014 pro členské státy EU přibližně 21 miliard EUR přímých nákladů, neboli 1,5 % výdajů na zdravotnictví (9). Konkrétně v České republice to znamenalo odhadem, že celková zátěž nežádoucích účinků byla 168,1 milionů EUR.

Posledním a neméně důležitým údajem je počet úmrtí způsobených nežádoucími účinky. Odhaduje se, že v EU země ročně 197 000 osob právě v důsledku nežádoucího účinku (9).

Z uvedeného vyplývá, že nežádoucí účinky jsou výrazně podhlášené a jejich dopad je velký na zdravotní systém, pacienta a ekonomiku, jakkoliv by se jim dalo předcházet, a tím pádem zmenšit i jejich celkové břemeno.

Význam hlášení nežádoucích účinků

V průběhu klinických studií, dříve, než je lék uveden na trh, jsou jeho údaje o bezpečnosti limitovány počtem účastníků i jejich spektrem (= přesně definované požadavky na zařazení do studie). Pacienti v klinické praxi jsou na rozdíl od klinických studií často polymorbidní a zatíženi polyfarmakoterapií. Jejich reakce na podaný lék může být tudíž neočekávaná nebo méně známá. Užívání léků v praxi je také často dlouhodobějšího rázu, nežli bylo zkoušeno v klinických studiích. Dalším limitujícím faktorem je, že do klinických studií nejsou především z etických důvodů zařazovány skupiny těhotných a kojících žen, starší

lidé a děti. Z těchto důvodů je důležité získávat data o nežádoucích účincích v období, kdy je lék na trhu a jsou jím zatíženi reální pacienti.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky může při větším počtu obdobných hlášení dát vznik farmakovigilančnímu signálu, který se po pečlivém zhodnocení může stát podnětem ke změně bezpečnostního profilu léčivého přípravku, což může mít za následek celou řadu regulačních opatření od doplnění informací o novém NÚ, restrikce indikací, přidání kontraindikací, omezení maximální dávky, zavedení doporučení ke sledování časných známek NÚ až po případné stažení léčivého přípravku z trhu. Nově získané informace jsou zpětně komunikovány zdravotníkům, čímž se může předejít či omezit rozsah nežádoucího účinku u dalších pacientů.

Při sledování NÚ a vedlejších reakcí na LP někdy dojde také k objevení nové indikace LP (viz Minoxidil).

Celkově získaná data mohou vést k prevenci vzniku nežádoucích účinků či jejich limitaci, a tím k omezení zatížení zdravotního stavu pacienta, a z globálního hlediska i snížení ekonomického břemene na zdravotní systém.

Porovnání českého farmakovigilančního systému se zahraničním

KANADA

Jak bylo výše zmíněno, česká legislativa ukládá povinnost hlášení nežádoucích účinků zdravotníkům a držitelům rozhodnutí o registraci

léčiva. Kontrastem k tomuto nařízení je nedávno upravená legislativa v Kanadě, která se soustředí spíše než na zdravotníky na nemocnice.

V prosinci roce 2019 vešel v platnost zákon ukládající povinnost nemocnicím hlásit závažné nežádoucí účinky léčiv – Mandatory Reporting of Serious Adverse Drug Reactions and Medical Device Incidents by Hospitals (10), jiným názvem Vanessa's Law.

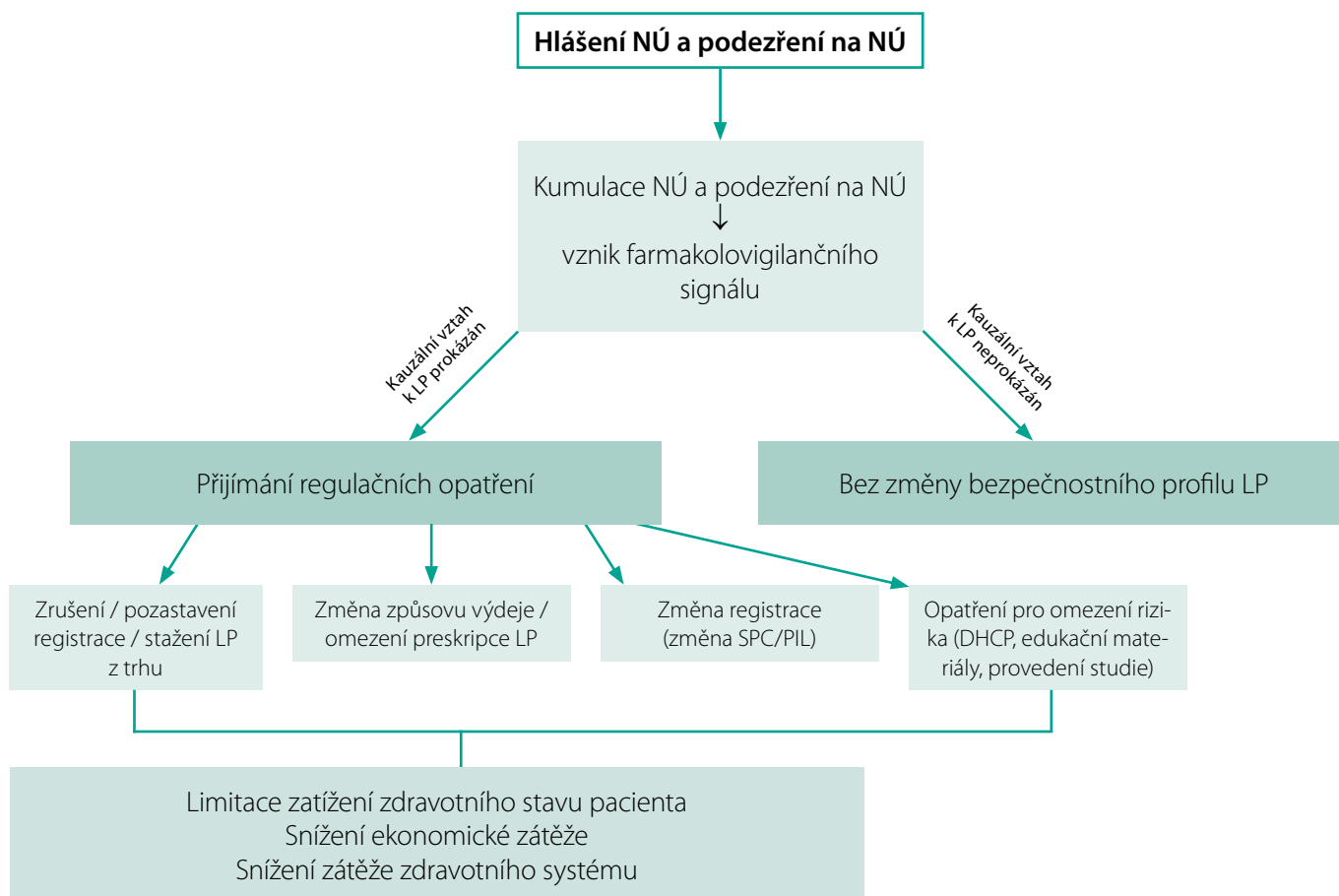
Tento zákon byl uveden v návaznosti na smrt Vanessy Young, která zemřela v roce 2000 ve věku 15 let, na srdeční arytmií poté, co užívala cisa-brid (Prepulsid®) podle předpisu. Kampaň za zvýšenou regulaci léčivých přípravků následně vedla k větší pravomoci kanadské regulační autority (Health Canada) vyžadovat od nemocnic a farmaceutických společností bezpečnostní údaje o lécích a zdravotnických pomůckách (11).

Upravené nařízení vyžaduje, aby nemocnice hlásily závažné nežádoucí účinky léků a zdravotnických prostředků písemně na Health Canada do 30 kalendářních dnů od první dokumentace závažného nežádoucího účinku a zdravotnických prostředků v nemocnici.

V případě, že Health Canada identifikuje případy trvalějšího nedodržování zákona (Mandatory Reporting of Serious Adverse Drug Reactions and Medical Device Incidents by Hospitals), odbor Regulatory Operations and Enforcement Branch může přijmout další opatření pro dodržování a vynucování tohoto zákona.

Kanadské nemocnice byly informovány s předstihem, než byl zákon uveden v platnost, a měly zároveň možnost se na tuto změnu připravit. V praxi to znamenalo implementaci formulářů na hlášení nežádoucích účinků do již existujících nemocničních informačních systémů, vyško-

Diagram 1. Význam hlášení nežádoucích účinků léčiv



lení pracovníků nemocnic ohledně hlášení nežádoucích účinků, ale také pověření určitých zaměstnanců, kteří budou tyto nové procesy v nemocnicích obstarávat.

Dle dostupné statistiky bylo v roce 2019 nemocnicemi v Kanadě nahlášeno celkem 1248 případů, což představovalo 1,3 % všech nahlášených nežádoucích účinků (12). V roce 2020 bylo nemocnicemi nahlášeno 5747 případů, což představovalo 6,9 % všech hlášení (13).

Nárůst počtu hlášení je patrný, nelze ale vzhledem k teprve nedávno uvedené změně zcela hodnotit, jaký bude trend v budoucích letech a jak moc budou tato čísla ovlivněna pandemií onemocnění covid-19.

Časem se tedy ukáže, zda by tento či podobný program nemohly být vhodnou variantou sbírání dat alespoň v nemocničním prostředí i v jiných zemích, včetně České republiky.

JAPONSKO

Další příklad farmakovigilančního systému, který stojí za zmínku, je Japonský systém, kde je důraz kladen především na elektronizaci a automatizaci při sbírání dat souvisejících s bezpečností léčiv.

V roce 2011 Japonské Ministerstvo zdravotnictví, práce a sociálních věcí ve spolupráci s Agenturou pro léčiva a zdravotnické prostředky (Ministry of Health, Labour and Welfare and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) započaly iniciativu k založení databázové sítě lékařských informací MID-NET (Medical Information Database network) za účelem využití reálných údajů pro hodnocení bezpečnosti léčiv.

Do této iniciativy bylo zařazeno celkem 23 nemocnic z 10 různých zdravotnických organizací napříč Japonskem. Tento pilotní projekt byl poté oficiálně zahájen v dubnu roku 2018, kdy se stal dostupným pro analytiku, farmaceutický průmysl a akademickou sféru.

MID-NET systém je jedním z modelů nemocničních informačních systémů, který ukládá elektronické lékařské záznamy (identifikátory pacientů, historie vyšetření a hospitalizací včetně dimisí, údaje o preskripci a aplikaci léků, laboratorní testy a další vyšetření), administrativní údaje (data pro stanovení náhrad za lůžkovou a ambulantní péči, jednotlivé poplatky za služby) a údaje o kombinaci diagnostických postupů, které jsou vytvořeny za účelem stanovení úhrad za lůžkovou péči podle skupin souvisejících s diagnózou pacientů. Součástí systému je také databáze nežádoucích účinků (JADER - Japanese Adverse Drug Event Report Database).

Data v MID-NET databázi jsou periodicky aktualizována (týdně až kvartálně podle typů dat), a tím pádem obsahují aktuální klinická data. Elektronické lékařské záznamy používají standardizovaný systém kódování k integraci dat z různých nemocnic a data dále ještě prochází systémem managementu kvality.

V prosinci roku 2018 databáze obsahovala data 4,7 milionů pacientů s očekáváním, že každý rok vyroste množství pacientů v databázi o 0,5 milionu (14). V prosinci roku 2020 to bylo pak 5,3 milionů pacientů (15).

Díky přísným kontrolám a analýzám dat se stal MID-NET spolehlivou informační databází hodnotných lékařských dat, která jsou zároveň aktuální.

Kromě diagnóz a informací o preskripci jsou součástí databáze také výsledky vyšetření – přibližně 300 různých laboratorních testů. Nežádoucí účinek (NÚ) tak může být odhalen ze změn v laboratorních

testech. Kombinací více typů informací lze ze systému vyhodnotit další údaje o nežádoucím účinku, jako je incidence NÚ, porovnání incidence NÚ jednoho léku s dalšími léky ve stejné lékové skupině, dále hodnocení změny frekvence NÚ před a po zavedení bezpečnostních opatření pro určitý lék.

Takovýmto systémem se otevírá možnost překročení limitací dosa-
vadního konvenčního sbírání dat, které stojí především na farmaceu-
tických firmách a dobrovolnosti zdravotnických pracovníků a pacientů.

V období od dubna 2018 do prosince 2020 byl MID-NET a jeho data využita k 87 farmakoepidemiologickým studiím, které byly provedeny Agenturou pro léčiva a zdravotnické prostředky (PMDA). Na základě těchto studií se následně přistoupilo k bezpečnostním opatření, jako je například revize SmPC a příbalových informací.

Jedním z příkladů takovéto studie bylo hodnocení efektu antivirotik užívaných v terapii hepatitidy C, konkrétně DDAs (Direct-acting Antiviral Agents) na srážení krve u pacientů na terapii warfarinem. Z konečných dat vyplynulo, že tato antivirotika zvyšují srážlivost krve. Toto se stalo následně podnětem k revizi SmPC a příbalové informace, kde bylo přidáno upozornění, že může být nezbytná úprava dávky současně podávaných léků (warfarin atd.), jakož i opatření pro zahájení podávání u pacientů užívajících takovéto léky (15).

Samozřejmě i takovýto systém, jako je MID-NET, má své limity, jako jsou nedostačující data o vzácných onemocněních a jejich léčivých přípravcích. Dalším faktorem je fakt, že populační vzorek je relativně malý (pro informaci Japonská populace v r. 2018 byla 126,5 milionů), data byla sbírána ve středních až velkých univerzitních a regionálních nemocnicích s větší proporcí pacientů v akutních a závažných stavech. Do informačního systému nebyli zařazeni praktičtí lékaři a menší kliniky s běžnou péčí.

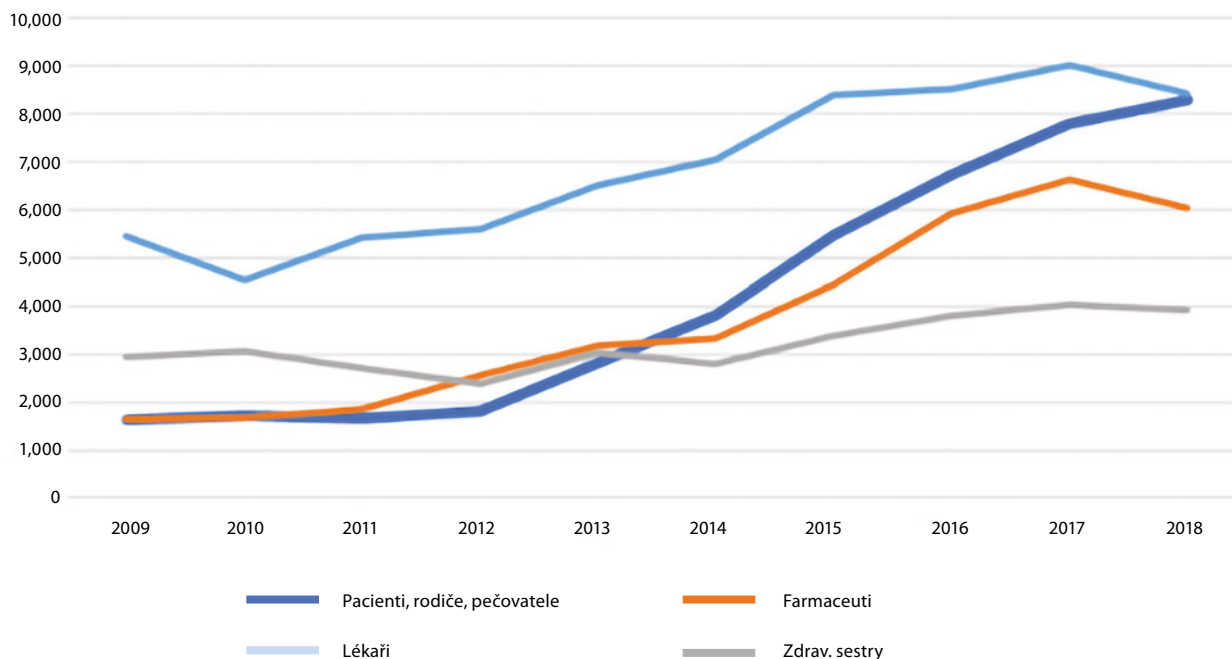
MID-NET databáze je stále aktivní a postupně navyšuje svá data a bude otázkou času, zda se tento systém stane hlavním zdrojem informací o bezpečnosti léků alespoň v Japonsku.

VELKÁ BRITÁNIE

Historie farmakovigilance ve Velké Británii sahá, stejně jako v jiných především evropských státech, do 60. let 20. století, kdy světem otřásla již zmiňovaná kauza thalidomidu (Contergan). V roce 1964 Bill Inman navrhl tzv. „Schéma žlutých karet“ (Yellow cards scheme), které představuje systém sbírání a monitorování informací o nežádoucích účincích léčivých přípravků, krevních derivátů, zdravotních prostředků, ale i bylinných produktů a e-cigaret.

Stejně jako v jiných zemích je tento systém řízen lokální zdravotní autoritou (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) a Commission on Human Medicines).

Původní podoba Žlutých karet byla ve formě papírových formulářů, které byly dostupné pouze lékařům, kteří hlásili nežádoucí účinky. V roce 1999 toto bylo umožněno farmaceutům, v roce 2000 zdravotním sestřám a od roku 2005 mohou hlásit i sami pacienti (16). Díky elektronizaci v medicíně jsou žluté karty přístupné online na webové stránce MHRA, nebo ve formě chytré aplikace či jako součást zdravotních IT systémů. Výhodou chytré aplikace pro pacienty i zdravotníky je přístup

Graf. 2. Počet přijatých Žlutých karet od jednotlivých skupin hlásících ve Velké Británii (18)

k aktuálním upozorněním týkajícím se léčiv, ale také možnost sledovat počty hlášení přijatých MHRA o léčích a vakcínách (17).

Pro jednotlivce bez možnosti on-line komunikace je stále zachována možnost hlásit nežádoucí účinky poštou případně telefonicky.

Jednou z novinek posledních pár let, která byla přidána na webovou stránku MHRA, jsou e-learningové moduly pro lékaře, farmaceuty a zdravotní sestry, ve kterých mají možnost získat větší povědomí o nežádoucích účincích a zároveň o důležitosti hlášení nežádoucích účinků. Součástí je také sekce materiálů, které zdravotničtí pracovníci mohou poskytnout pacientům a tím podpořit hlášení nežádoucích účinků ze strany pacienta.

Hlášení je pro zdravotnické pracovníky ve Velké Británii zcela dobrovolné, ale považuje se za profesionální odpovědnost.

V období mezi rokem 2009 a 2017 se počet obdržených hlášení od zdravotnických pracovníků zdvojnásobil. V roce 2018 byl však zaznamenán výrazný pokles hlášení od některých skupin zdravotnických pracovníků (18). Tento pokles byl stimulem k vytváření různých podpůrných informačních kampaní, a to především cestou sociálních sítí (např. Twitter, Instagram, YouTube...) se záměrem zvýšení informovanosti populace o hlášení nežádoucích účinků léčiv. Tyto kampaně nabraly svého rozměru ještě více v roce 2021, kdy byla snaha získat především informace o nežádoucích účincích na vakcíny proti infekci covid-19.

ČÍNA

Farmakovigilance v Číně je relativně mladá oproti jiným vyspělým státům a její počátky sahají do 80. let 20. století, kdy v roce 1989 čínská vláda začala s monitorací nežádoucích účinků léčiv pomocí Národního Centra Monitorování NÚ (National ADR Monitoring Centre). V roce 1998 se Čína připojila k WHO PIDM (Program for International Drug Monitoring) a začala sdílet data o závažných a nových NÚ do databáze WHO – VigiBase (19).

Od 80. let se v Číně aktivně vyvíjela také legislativa týkající se bezpečnosti léčiv a od té doby bylo schváleno více jak 20 nových zákonů a předpisů. Asi největším milníkem v čínské legislativě je rok 2019, kdy v prosinci tohoto roku vešla v platnost novela čínského zákona o léčivech (Drug Administration Law), která dává za povinnost držitelům rozhodnutí o registraci hlásit nežádoucí účinky Národnímu monitorovacímu centru pro NÚ (20). Před rokem 2019 to bylo pouze na základě dobrovolnosti a hlášení o NÚ byla především od zdravotníků.

Čína je druhým největším trhem léků na světě, a tudíž by mohla představovat velký zdroj dat o léčích a jejich bezpečnosti po uvedení na trh, přesto počty hlášení jsou relativně malé vzhledem k velikosti populace (1,4 miliardy obyvatel).

Pro srovnání v roce 2010 bylo nahlášeno 0,693 milionů NÚ s nárůstem na 1,514 milionů v roce 2019. Z toho 88,1 % od zdravotních institucí, 6,6 % od farmaceutických distributorů, 5,2 % od držitelů rozhodnutí o registraci a pouhé 0,1 % od jednotlivců (21).

Toto procentuální rozložení je jasným kontrastem vůči datům ve vyspělých státech, kde největšími přispěvateli jsou držitelé rozhodnutí o registraci. Jelikož nový zákon ukládající tuto povinnost je starý pouze rok, tak bude otázkou, o kolik se zvýší množství hlášení NÚ celkově v Číně ale i v WHO databázi.

ZÁVĚR

Bezpečnost léků je postavena na sběru dat o nežádoucích účincích, jejich hodnocení a možnostech preventivních opatření, a to především, až když je lék na trhu a jsou mu vystaveni reální pacienti.

Ve většině zemí se spoléhá na data získaná od farmaceutických společností, které jsou legálně povinny tato data shromažďovat a sdílet s příslušnými státními institucemi (např. SÚKL, EMA, FDA). Nicméně i v kontextu výše uvedeného nemalý počet hlášení přichází také od pacientů a zdravotnických pracovníků, jejichž data jsou zásadní.

Nežádoucí účinky, jak vyplývá ze studií, jsou obecně podhlášeny, i přestože jejich následky jsou velkým břemenem jak pro zdraví pacientů, tak pro celkovou ekonomii, ačkoliv by se jim mohlo v mnoha případech předejít.

Při srovnávání různých farmakovigilančních systémů v zahraničí a jejich novinek z posledních pár let se ukazují i jiné možnosti, kterými

by se dalo podpořit sbírání dat o nežádoucích účincích. V různých oblastech je důraz kladen na elektronizaci a automatizaci v medicíně, jinde spíše na úpravy legislativy a nařízení s ukládáním povinností hlášení a jejich kontrolou zpětnou vazbou.

Podpořeno z programu Cooperation Pharmacology and Toxicology.

LITERATURA

1. info@aion.cz AC. 378/2007 Sb. Zákon o léčivech. Zákony pro lidi. Accessed January 18, 2022. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378?text=farmakovigilance>
2. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2014, Státní ústav pro kontrolu léčiv. Accessed January 18, 2022. <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2014>
3. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2011. 01252011;(1);<https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2011>.
4. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2021. 2021;(1). <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2021>
5. SÚKL. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 1/2014. 02102014;(1). <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2014>
6. Zsifkovits J, Zuba M, Geißler W, et al. Costs of unsafe care and cost effectiveness of patient safety programmes. Published online 2016. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/systems_performance_assessment/docs/2016_costs_psp_en.pdf
7. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):121-126. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01875.x
8. Howard RL, Avery AJ, Slavenburg S, et al. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(2):136-147. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02698.x
9. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. European Commission - European Commission. Published 2008. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO_08_782
10. Canada H. Mandatory reporting of serious adverse drug reactions and medical device incidents by hospitals - Guidance document. Published August 11, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/drugs-devices/guidance.html>
11. Canada H. Module 1: Overview of Vanessa's Law and mandatory hospital reporting requirements. Published February 12, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/mandatory-hospital-reporting/education/module-1.html>
12. Canada H. Adverse reactions, medical device incidents and health product recalls in Canada: 2019 summary report. Published December 11, 2020. Accessed January 18, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/adverse-reactions-incidents-recalls-2019-summary.html>
13. Canada H. Health Product InfoWatch: September 2021. Published September 29, 2021. Accessed January 16, 2022. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/september-2021.html>
14. Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, et al. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(10):1395-1404. doi:10.1002/pds.4879
15. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. MID-NET (Medical Information Database NETwork). MHLW Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information (FY2021) | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 2021;(382). <https://www.pmda.go.jp/files/000241088.pdf#page=4>
16. Hitchen L. Adverse drug reactions result in 250 000 UK admissions a year. *BMJ.* 2006;332(7550):1109.
17. The Yellow Card scheme: guidance for healthcare professionals, patients and the public. GOV.UK. Accessed March 9, 2022. <https://www.gov.uk/guidance/the-yellow-card-scheme-guidance-for-healthcare-professionals>
18. Yellow Card: please help to reverse the decline in reporting of suspected adverse drug reactions. GOV.UK. Accessed March 9, 2022. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/yellow-card-please-help-to-reverse-the-decline-in-reporting-of-suspected-adverse-drug-reactions>
19. Zhao Y, Wang T, Li G, Sun S. Pharmacovigilance in China: development and challenges. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):823-831. doi:10.1007/s11096-018-0693-x
20. Sorgato A. New Drug Administration Law – New Rules and Liabilities -China. International Comparative Legal Guides International Business Reports. Accessed March 11, 2022. <https://iclg.com/briefing/13934-new-drug-administration-law-new-rules-and-liabilities-china>
21. Annual Report for National Adverse Drug Reaction Monitoring (2019) Released. Accessed March 11, 2022. http://english.nmpa.gov.cn/2020-04/10/c_500154.htm

Získaný von Willebrandův syndrom

Petr Drenko¹, Petra Přenosilová¹, Alena Lavičková²

¹I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

²Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

Získaný von Willebrandův syndrom (AvWS) je vzácnou krvácivou chorobou, jejíž podstatou je dysfunkce von Willebrandova faktoru (vWF) různého typu a tíže. Klinické projevy a rozdílnost intenzity krvácivých projevů jsou pak dané rozmanitostí postižení vWF. AvWS se vyskytuje obvykle u dospělých pacientů s negativní osobní či rodinou anamnézou krvácivé symptomatologie a je asociován se základními chorobami. V posledních letech je porucha funkce vWF nejčastěji připisována kardiovaskulárním, autoimunitním, lymfoproliferativním či myeloproliferativním komorbiditám. Skutečná prevalence AvWS není známá, protože mnoho případů může být klinicky i laboratorně němých. U výše uvedené specifické populace pacientů lze tak očekávat jeho vyšší výskyt. Presentujeme kazuistiku 90letého pacienta s první epizodou krvácivého projevu a nově diagnostikovanou dysfunkcí vWF. Popisem případu se budeme snažit přednést diagnostické a léčebné možnosti AvWS včetně jejich úskalí a upozornit na situace, ve kterých na AvWS pomyslet.

Klíčová slova: aortální stenóza, inhibitor, krvácivá choroba, non-Hodgkinův lymfom, von Willebrandův faktor.

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS)

Acquired von Willebrand syndrome (AvWS) is a rare bleeding disorder caused by von Willebrand factor (vWF) dysfunction of various types and severities. Clinical manifestations and differences in the intensity of bleeding are then given by the diversity of vWF disorders. AvWS usually occurs in adult patients with a negative personal or family history of bleeding symptoms and is associated with underlying disease. In recent years, vWF dysfunction has been most commonly attributed to cardiovascular, autoimmune, lymphoproliferative or myeloproliferative comorbidities. The true prevalence of AvWS is unknown, since many cases may be clinically or laboratory silent and remain undiagnosed. Thus, a higher incidence can be expected in the above-mentioned specific patient population. We present a case report of a 90-year-old patient with the very first episode of bleeding manifestation and newly diagnosed vWF dysfunction. By describing the case, we will try to present the diagnostic and treatment options of AvWS, including their pitfalls, and draw attention to situations in which to think about AvWS.

Key words: aortic valve stenosis, bleeding disorder, inhibitor, non-Hodgkin lymphoma, von Willebrand factor.

Úvod

Získaný von Willebrandův syndrom je vzácným, ale velmi pravděpodobně také poddiagnostikovaným onemocněním, které se, ve srovnání s hereditární formou (vWD), obvykle vyskytuje u dospělých nemocných s negativní osobní či rodinou anamnézou hemoragických diatéz. Poprvé byl AvWS popsán v roce 1968 u pacienta se systémovým lupus erythematoses (SLE). Jsou to právě lymfoproliferativní, myeloproliferativní, kardiovaskulární, ale i autoimunitní onemocnění, která jsou v posledních letech nejčastěji skloňována v souvislosti se

získanou redukcí von Willebrandova faktoru (vWF) (1). Odhadovaná prevalence (na základě přezkoumání databáze Mayo Clinic) je zhruba 0,04 % (1/2500), ta však může být u výše uvedené specifické populace pacientů s asociovanými chorobami znatelně vyšší (2). Svězná je pak diagnostika AvWS především u pacientů s lehkým deficitem vWF, který nemusí být dostatečný pro vznik krvácivé symptomatologie nebo pro přítomnost odchylek v základním koagulačním screeningu. Jedná se o onemocnění, které se nevyznačuje primární poruchou krevních destiček ani primární koagulopatií, i když sekundárně, za určitých pod-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Drenko, drenkop@fnplzen.cz

I. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Aleš Svobody 923/80, 323 00 Plzeň 1

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(4):XX-XX

Článek přijat redakcí: X. X. 2022

Článek přijat po recenzích: X. X. 2022

mínek, může být snížena aktivita f VIII (koagulační faktor VIII). Charakter a intenzita krvácivých projevů jsou odrazem typu a tíže poškození vWF.

Kazuistika

90letý pacient, s velmi dobrou kvalitou života, byl do roku 2017 ambulantně sledován pro CLL (chronická lymfocytární leukémie), která byla toho času ve stadiu remise. V osobní anamnéze dále dominovala známá, středně až těžce hemodynamicky významná (asymptomatická), aortální stenóza. Z anamnézy pacienta nevyplýval údaj o možných změnách v koagulačních parametrech či výskytu krvácivé symptomatologie v minulosti. V roce 2017 došlo k progresi základního onemocnění (CLL) s masivní generalizovanou lymfadenopatií včetně objemných paketů uzlin na krku, v mediastinu, plicních hilech oboustranně (způsobující kompresi dýchacích cest) a retroperitoneu. Nejdříve byla v režii HOO (hematoonkologie) zahájena léčba 4 cykly redukované chemoterapie v režimu COP (cyklofosamid, vinkristin, prednison) s pouze parciálním efektem. Proto následovala léčba 6 cykly R-COP a 4 cykly R-FC lite (rituximab, fludarabin, cyklofosamid) s adekvátní odpovědí v podobě regrese lymfadenopatie a normalizace parametrů krevního obrazu. Iniciální schéma chemoterapie (tzv. redukované COP) bylo zvoleno pro potřebu časného (ambulantního) zahájení léčby, vzhledem k masivní útlakové lymfadenopatii, a s ohledem na pokročilý věk pacienta.

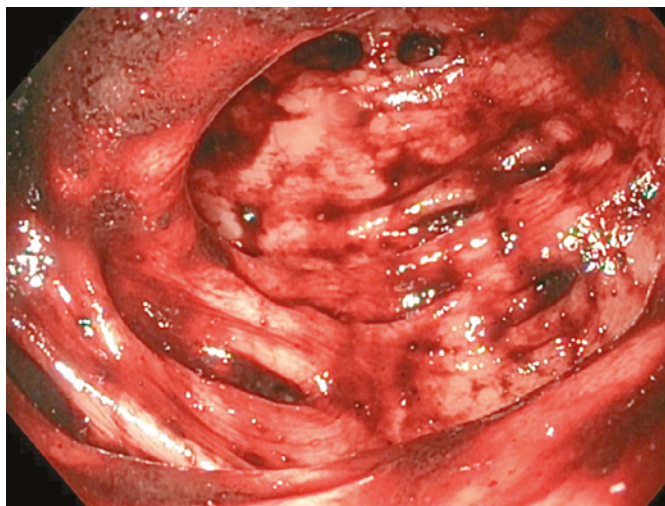
V dubnu roku 2021 byl pacient přijat na naši kliniku s anamnézou 14 dní trvající enterorhagie a projevy anemického syndromu. Riziková farmakologická anamnéza s ohledem na krvácení do trávicího traktu nebyla vystopována.

Na recentním předhospitalizačním CT vyšetření břicha nebyla viditelná progresie lymfadenopatie či přítomnost splenomegalie.

Klinické vyšetření potvrdilo enterorhagii. Pacient byl kardiopulmonálně stabilní, tzv. normotenzní, bez tachykardie, při kvalitním vědomí a bez přítomnosti ortostatických projevů.

Charakter anémie byl normocytární s hodnotou Hb (hemoglobin) 50 g/l. Vyšetření metabolismu železa zároveň poukazyvalo na pravděpodobně již déle trvající okultní krvácení. Dle parametrů krevního obrazu, diferenciálního rozpočtu bílých krvinek a průtokové cytometrie (FACS) nebylo vysloveno podezření na přítomnost klonálního onemocnění.

Obr. 1. Těžká divertikulóza sigmoidu s difúzním krvácením u pacienta s AvWS



Vzhledem k odchylce v základním koagulačním panelu (prodloužená APTT-R 1,7) šlo usuzovat na patologii ve vnitřním systému. Pacient byl však prost užívání jakékoliv interferující medikace. Hodnota APTT (activated partial tromboplastin time) se plně normalizovala po podání normální plazmy in vitro. Detailní vyšetření vnitřního koagulačního systému odhalilo sníženou aktivitu f VIII (30,5 %). Vstupní screening specifického inhibitoru byl negativní.

Pacient měl stále poměrně významné krevní ztráty s potřebou denního hrazení transfúzních přípravků. S myšlenkou na získaný deficit f VIII jsme zahájili jeho substituci v adekvátní dávce (Advate 2000 IU à 12 hod.). Koloskopie ukázala těžkou divertikulózu tračnicku s difúzním krvácením (Obr. 1), které nebylo možné intervenovat. Zároveň křehkost terénu nedovolila provést kompletní vyšetření. CT kolografie neprokázala jiný možný zdroj krvácení včetně případných angiodysplázií v tračnicku.

Kontrolní aktivita f VIII, po opakované substituci koncentrátu, perzistovala na vstupní hodnotě (30,8 %). Opakované vyšetření specifického inhibitoru bylo opět negativní. Proto jsme přistoupili ke stanovení aktivity (vWF:GPIb) a celkového množství (vWF:Ag) vWF. Oba tyto parametry byly významně redukovány v napovídajícím poměru (Tab. 1). Zahájili jsme tedy substituci kombinovaným preparátem vWf + f VIII (Fánhdí 2000 IU à 12 hod.). Před a po substituci (1,5, 4 a 8 hod.) jsme stanovili kontrolní aktivitu vWF, jeho celkové množství a aktivitu f VIII v čase. Z naměřených výsledků (Tab. 2) jsme měli možnost pozorovat adekvátní reakci aktivity f VIII a celkového množství vWF (vWF:Ag) s opětovnou disproporcionálností směrem k nižším hodnotám jeho aktivity (vWF:GPIb). Ve spolupráci s klinickými farmaceuty byl vypočten specifický biologický poločas substituovaného faktoru, tzv. $t_{1/2} = 8$ h. Vyšetření ÚKHT (Ústav hematologie a krevní transfuze v Praze) na specifický inhibitor (volné protilátky) vWF bylo negativní. Prokázalo však funkční deficit vWF ve formě strukturální abnormality jeho multimerů. Množství propeptidu vWf (pp vWf) bylo v normě a jeho poměr k celkovému množství (pp vWF:vWF:Ag) byl < 3.

Tab. 1. Disproporcionální redukce celkového množství (Ag) a aktivity (GPIb) vWF ukazující spíše na jeho kvalitativní dysfunkci.

Plasma	měření (%)	norma (%)	poměr aktivity/Ag vWF
vWF aktivita (GPIb)	3,00	50–150	0,13
vWF Ag latex	23,00	50–150	

Tab. 2. Hodnocení kinetiky vWF a f VIII před a po substituci faktory (Fánhdí)

plasma	před substitucí	1,5 h	4 h	8 h	norma (%)
F VIII	61,00	99,80	87,70	84,00	50–150
vWF:GPIb	19,00	47,00	35,00	27,00	50–150
vWF:Ag	70,00	114,00	99,00	78,00	50–150

Tab. 3. Srovnání vývoje kinetiky (viz Tab. 2) vWF a f VIII po týdenní léčbě kortikoidy

plasma	před substitucí	1,5 h	4 h	8 h	norma (%)
F VIII	78,30	111,80	113,00	99,60	50–150
vWF:GPIb	21,00	51,00	45,00	32,00	50–150
vWF:Ag	70,00	132,00	113,00	101,00	50–150

Toho času se klinický stav pacienta stabilizoval, došlo k ústupu enterorhagie spolu s přítomností stabilních parametrů v červeném krevním obraze. Nově však progredovala trombocytopenie.

S myšlenkou na imunitní podtext stonání jsme zahájili parenterální léčbu kortikoidy v dávce 1 mg/kg/den. Efekt kortikoidů na počet trombocytů, po více než týdnu léčby, byl však nulový. Srovnávali jsme také kinetiku vWF na terapii kortikoidy, která se ale téměř nelišila od předchozího hodnocení (Tab. 2 + Tab. 3). Zde je nutné poznamenat, že testování proběhlo pouhý jeden týden od zahájení kortikoterapie. Stejně tak následné podání IVIG (intravenózních imunoglobulinů) nemělo efekt na parametry vWF ani na počet trombocytů.

Kontrolní ECHO (echokardiografie) vyšetření potvrdilo stacionární tíži známé aortální vady. Hormony štítné žlázy (TSH, FT4) byly v normě. Na pokračující substituční terapii, bez známek krvácení, byl pacient propuštěn do ambulantní péče.

Ihned v prvních ambulantních kontrolách došlo k postupné progresi v počtu bílých krvinek s lymfocytární predominancí v diferenciálním rozpočtu (maximum: $24,81 \times 10^9/l$; $21,11 \times 10^9/l$ lymfocytů). Dle průtokové cytometrie (FACS) byla prokázána imunofenotypicky neurčená atypická CD20 negativní B-lymfoproliferace (imunofenotyp není typický pro CLL). Souběžně s tímto nálezem byly detekovány abnormality ve vývoji povrchových znaků myeloidních buněk, které nevylučovaly možnost MDS (myelodysplastický syndrom). Vyšetření kostní dřeně detekovalo nodulárně intersticiální infiltraci malými lymfoidními elementy, které dle imunohistochemického a molekulárně genetického vyšetření odpovídaly non-Hodgkinské malobuněčné lymfoproliferaci s atypickým CD20 negativním fenotypem (suspekce na MZL; lymfom z marginální zóny). Trilineární dysplázie kostní dřeně zároveň podporovala diagnózu MDS.

Specifickou léčbu proti prokázané lymfoproliferaci a sekundárnímu (postchemoterapeutický) MDS pacient neobdržel vzhledem k pokročilému věku a významnému riziku krvácení při perzistujícím zdroji v dolní části trávicího traktu. Pokračující kortikoterapie s postupným snižováním dávky i nadále neměla efekt na parametry vWF. Nyní je pacientovi ponechána nízká dávka kortikoidu (Prednison; 5 mg/den) jako symptomatická terapie lymfoproliferace. Dalšími pilíři terapie zůstává pravidelná substituce faktory (Fánhdí) dle vývoje klinického stavu pacienta a také substituce transfúzními přípravky v případě nutnosti.

Diskuze

Etiologii získané dysfunkce vWF v zásadě dělíme na imunitní a neimunitní. Imunitně zprostředkované snížení aktivity/množství vWF je založeno na přítomnosti protilátky (inhibitoru), která má schopnost vazby na protein vWF, a snižuje tak jeho celkové množství (urychluje jeho plazmatickou clearance), nebo interferuje s jeho funkcí (méně časté) a způsobuje redukci aktivity faktoru (4, 5, 6). Neprokázaný inhibitor (protilátka) v plazmě však nevylučuje možnost imunitně zprostředkovaného AvWS. Dominantní frakce inhibitoru je v těchto případech ve vazbě na protein vWF, proto se tak minoritní množství volných protilátek v plazmě nemusí prokázat (4, 5). Udává se, že přítomnost inhibitoru prokážeme pouze u 5–10 % pacientů s AvWS. Imunitně zprostředkovanou deplecí faktoru můžeme nejčastěji pozorovat u autoimunitních onemocnění (systémový lupus erythematoses),

monoklonálních gamapatií (mnohočetný myelom) a lymfoproliferativních neoplázií (chronická lymfocytární leukémie, non-Hodgkinův lymfom) (7, 8, 9). Pro svou multimerní strukturu je vWF náchylný ke změně toku tekutiny a změně smykového napětí. V oblastech se zvýšeným smykovým napětím mají multimery vWF tendenci měnit svou konformaci, tzv. přecházejí ze své globulární do protáhlé lineární formy, a jsou tak náchylnější k proteolytické degradaci ADAMTS13 při její normální aktivitě (10, 11, 12). Místa s vysokým smykovým napětím, tzv. > 3 Pa, pozorujeme u vrozených srdečních vad, komorových septálních defektů, aortální stenózy, paravalvulárního leaku po náhradě mitrální chlopně nebo u hypertrofické KMP (kardiomyopatie). Při použití ECMO (extrakorporální membránová oxygenace) či LVAD (left ventricular assist device) dochází vlivem kontinuálního průtoku zařízením ke zvýšení smykového napětí a tím ke zvýšenému riziku vzniku AvWS mechanismem vystupňované vazby vWF na trombocytech. U hemodynamicky těžké aortální stenózy dochází k dysfunkci (abnormitám) multimerů vWF (10, 11). Je popisován přímý vztah mezi tíží aortální stenózy, jejím vrcholovým gradientem a závažností dysfunkce multimerů vWF. U pacientů po korekci vady dochází téměř ihned po výkonu k normalizaci aktivity vWF. V případě aortální stenózy, insuficience vWF a přítomnosti angiodysplázií v tračníku při vystupňované angiogenezi, mluvíme o Heydého syndromu (13). Mechanismus adsorpce vWF na buněčných či proteinových strukturách vede k jeho urychlené clearance z cirkulace. Tento jev pozorujeme u pacientů s Wilmsovým tumorem, mnohočetným myelomem a u některých non-Hodgkinských lymfoproliferací (14). U myeloproliferativních onemocnění (esenciální trombocytémie, polycytemia vera, myelofibróza) je popisován inverzní vztah mezi vysokým počtem trombocytů a sníženou aktivitou vWF (15). Přítomnost zvýšené aktivity proteázy (jiné než ADAMTS13), např. plasminu, u stavů jako dekompenzovaná jaterní cirhóza, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) či u některých případech mnohočetného myelomu, může vést k urychlené degradaci vWF. Snížená syntéza glykoproteinu vWF u hypothyreózy je raritním případem. Stejně tak redukováná syntéza vWF vlivem kyseliny valproové či jeho vystupňovaná proteolýza při užívání ATB (ciprofloxacin) jsou vzácnými případy.

Naše diagnostika pacienta s AvWS se stala snazší díky patrné odchylce již v základním hemokoagulačním screeningu (prodloužené APTT-R). Vždy to tak být nemusí. Je známo, že k prodloužení APTT je potřeba redukce aktivity faktoru (v našem případě f VIII) ke 20–30 % normy. K vyšetření parametrů vWF jsme přistoupili v čase, kdy aktivita f VIII zůstala nezměněna po adekvátních substitucích a kdy nebyla opakovaně prokázána přítomnost inhibitoru. Disproporcionální redukce aktivity a celkového množství (vWF:GPIb/vWF:Ag $< 0,7$), které byly viditelné i při hodnocení rychlosti clearance vWF, svědčí spíše pro jeho funkční problematiku. Rychlost clearance vWF z cirkulace po substituci, která odpovídala jeho biologickému poločasu, poměr propeptidu a celkového množství vWF (vWF:vWF:Ag < 3) (16), který neodpovídal akcelerované clearance faktoru z cirkulace, nulový efekt IVIG a kortikoidů, negativní vyšetření specifického inhibitoru vWF a průkaz funkčních abnormalit multimerů jsou parametry, které imunitní etiologii AvWS spíše vylučují. Stejně tak je očividné, že za poklesem trombocytů

nestála protilátková činnost, nýbrž pravděpodobně dysfunkce kostní dřeně při MDS či non-Hodgkinově lymfoproliferaci (NHL).

Výše jsme nastínili diagnostiku AvWS, která vyžaduje důkladnou anamnézu a klinické zhodnocení doplněné o příslušné základní a specifické laboratorní testy. Přístup k AvWS sestává z léčby akutní krvácivé epizody, řešení asociovaných onemocnění a chronické profylaktické léčby. V případě řešení akutního krvácení obvykle podáváme koncentráty faktorů s pravidelnou monitorací jejich aktivity, lze přistoupit k aplikaci desmopresinu (DDAVP) a zároveň substituujeme parametry krevního obrazu transfúzními přípravky dle potřeby. Při podezření nebo průkazu inhibitoru volíme léčbu intravenózními imunoglobuliny (IVIG) či kortikoidy s možností přidání další imunosuprese (např. cyklofosamid) (3, 17, 20). Je nutno poznamenat, že efekt kortikoidů v monoterapii, v případě přítomnosti inhibitoru vWF, lze pozorovat nejdříve za 3–4 týdny. V případě možnosti ošetření zdroje krvácení, volíme specifickou modalitu.

LITERATURA

1. Kasatkar P, Ghosh K, Shetty S. Acquired von Willebrand syndrome: a rare disorder of heterogeneous etiology. *J Postgrad Med.* 2013 Apr-Jun; 59(2):98-101. doi: 10.4103/0022-3859.113816. PMID: 23793308.
2. Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand's syndrome: a single institution experience. *Am J Hematol.* 2003 Apr;72(4):243-7. doi: 10.1002/ajh.10298. PMID: 12666134.
3. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica.* 2020 Aug;105(8):2032-2037. doi: 10.3324/haematol.2020.255117. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32554559.
4. Mohri H, Motomura S, Kanamori H, et al. Clinical significance of inhibitors in acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 1998 May 15;91(10):3623-9. Erratum in: *Blood* 1999 Jan 1;93(1):413. PMID: 9572997.
5. Handin RI, Martin V, Moloney WC. Antibody-induced von Willebrand's disease: a newly defined inhibitor syndrome. *Blood.* 1976 Sep;48(3):393-405. PMID: 1085186.
6. Gan TE, Sawers RJ, Koultts J. Pathogenesis of antibody-induced acquired von Willebrand Syndrome. *Am J Hematol.* 1980;9(4):363-71. doi: 10.1002/ajh.2830090403. PMID: 6782864.
7. Dicke C, Schneppenheim S, Holstein K et al. Distinct mechanisms account for acquired von Willebrand syndrome in plasma cell dyscrasias. *Ann Hematol.* 2016 May;95(6):945-57. doi: 10.1007/s00277-016-2650-x. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27040683.
8. Mohri H, Tanabe J, Ohtsuka M et al. Acquired von Willebrand disease associated with multiple myeloma; characterization of an inhibitor to von Willebrand factor. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1995 Sep;6(6):561-6. doi: 10.1097/00001721-199509000-00010. PMID: 7578899.
9. Alattar ML, Ciccone M, Gaballa MR et al. Bleeding diathesis associated with acquired von Willebrand Syndrome in three patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(12):3452-4. doi: 10.3109/10428194.2015.1037757. Epub 2015 May 26. PMID: 25926060.
10. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med.* 2014 Aug 21;371(8):744-56. doi: 10.1056/NEJMra1313875. PMID: 25140960.
11. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006 Feb;81(2):490-4. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.07.074. PMID: 16427837.
12. Horiuchi H, Doman T, Kokame K et al. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Apr 1;26(4):303-314. doi: 10.5551/jat.RV17031. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30867356.
13. Loscalzo J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *N Engl J Med.* 2012 Nov 15;367(20):1954-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1205363. PMID: 23150964.
14. Richard C, Cuadrado MA, Prieto M et al. Acquired von Willebrand disease in multiple myeloma secondary to absorption of von Willebrand factor by plasma cells. *Am J Hematol.* 1990 Oct;35(2):114-7. doi: 10.1002/ajh.2830350210. PMID: 2205095.
15. Mital A, Prejzner W, Bieniaszewska M et al. Prevalence of acquired von Willebrand syndrome during essential thrombocythemia: a retrospective analysis of 170 consecutive patients. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(12):914-20. doi: 10.20452/pamw.3211. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26658493.
16. Lee A, Sinclair G, Valentine K et al. Acquired von Willebrand syndrome: von Willebrand factor propeptide to von Willebrand factor antigen ratio predicts remission status. *Blood.* 2014 Jul 31;124(5):e1-3. doi: 10.1182/blood-2014-02-557132. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24951428.
17. Charlebois J, Rivard GÉ, St-Louis J. Management of acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2018 Dec;57(6):721-723. doi: 10.1016/j.transci.2018.10.012. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30401518.
18. Pushin DM, Salikhova TY, Zlobina KE et al. Platelet activation via dynamic conformational changes of von Willebrand factor under shear. *PLoS One.* 2020 Jun 11;15(6):e0234501. doi: 10.1371/journal.pone.0234501. PMID: 32525962.
19. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood.* 2016 Jun 23;127(25):3133-41. doi: 10.1182/blood-2015-10-636480. Epub 2016 May 3. PMID: 27143258.
20. Mohri H. Acquired von Willebrand syndrome: features and management. *Am J Hematol.* 2006 Aug;81(8):616-23. doi: 10.1002/ajh.20455. PMID: 16823821.

Náš pacient držel, rozličnými patogenetickými mechanismy, pravděpodobně více než jednu predispozici ke vzniku AvWS. Po možnosti sledování průběhu stonání nemůžeme definitivně říci, zdali za dysfunkcí vWF stojí postupně progredující NHL lymfoproliferace či známá neprogredující aortální vada. Léčebnou limitací AvWS v tomto případě je, že obě různorodá onemocnění a zároveň možné etiologické jednotky AvWS nedosáhnou u pacienta svému kurativnímu řešení. Z výše popsaných indicií, které jsme měli možnost získat, se však můžeme domnívat, že se nejednalo o imunitně podmíněný proces.

Závěr

Prezentovaná kazuistika měla za cíl poukázat na diagnostická a léčebná úskalí AvWS a přednést situace, ve kterých na tuto vzácnou diagnózu pomyslet.

Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení – intervence případného abúzu alkoholu

Jana Malinovská^{1,2}, Roman Pavlof¹, Ondřej Hloch¹, Veronika Vejtasová³, Jana Urbanová⁴, Jan Brož¹

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

²Adiktologická poradna, odborné pracoviště Area fausta, Praha

³Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

⁴Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Se zájmem jsme si přečetli článek na téma péče o pacienty s jaterní cirhózou během hospitalizace (1). Autoři se podrobně zabývají komplikacemi jaterní cirhózy a jejich léčbou. V případě diferenciální diagnostiky jaterní encefalopatie je též uveden syndrom z odnětí alkoholu. Tento stav je v článku pouze zmíněn, byť jeho výskyt není úplně vzácný. Alkoholový odvykací stav a delirium včetně léčby byly detailně popsány již v jiném tuzemském článku (2), proto je zde rozebírat nebudeme, ale rádi bychom zmínili doporučení, jak postupovat při propouštění pacientů se závislostí z péče interních oddělení.

Alkoholické postižení jater je jednou z nejčastějších, ne-li nejčastější etiologií cirhózy (3, 4) a přítomnost poruchy způsobené užíváním návykových látek je u pacientů s cirhózou asociována s vyšším rizikem hospitalizace v průběhu prvního roku po propuštění (4). Mortalita pacientů s cirhózou alkoholické etiologie, kteří pokračují v pití alkoholu, je horší v porovnání s pacienty, kteří začnou abstinovat. Dvě třetiny pacientů s dekompenzací cirhózy, kteří pokračují v pití alkoholu, umírá do 5 let, v porovnání s třetinou pacientů, kteří abstingují (3).

Jedním z pilířů péče o pacienty s alkoholickou cirhózou je jejich úplná abstinence od alkoholu, která snižuje riziko souvisejících komplikací a zároveň je nutným předpokladem pro případnou transplantaci jater (5). Současně je však známo, že odborná adiktologická péče k podpoření abstinence je poskytnuta pouze malé části těchto pacientů (4).

V případě doporučení abstinence pacientům s alkoholickou cirhózou je třeba mít na paměti riziko syndromu z odnětí alkoholu, zmíněného výše. Tento stav souvisí s rozvinutou fyzickou závislostí na alkoholu a mohou jej provázet třes, tachykardie, pocení, halucinace, epileptické záchvaty a delirium tremens. Těchto příznaků se obáváme zejména v prvních hodinách až v prvním týdnu po vysazení alkoholu nebo výrazném snížení dávek alkoholu (2).

Po odeznění potenciálně život ohrožujících příznaků z odnětí alkoholu by pacientovi měla být poskytnuta multidisciplinární péče pro udržení abstinence od alkoholu. S pacientem by již během hospitalizace

měl jeho ošetřující lékař na interním oddělení otevřeně probrat míru užívání alkoholu a poskytnout krátkou intervenci/krátký motivační rozhovor pro podpoření motivace pacienta vyhledat odbornou pomoc (3). Postup krátké intervence jsme popsali v jednom z našich dřívějších článků ve Vnitřním lékařství, včetně screeningových nástrojů v případě nejistoty stran míry užívání nebo jako návod pro rozhovor s pacientem (6).

V rámci intervence by pacientovi měla být doporučena odborná péče a poskytnuty kontakty na relevantní adiktologická zařízení dle pacientovy preference, kde bude s pacientem vytvořen individuální léčebný plán pro udržení abstinence (6). Předání kontaktů na adiktologická zařízení by mělo být podpořeno i získáním konkrétního závazku od pacienta, např. časového rámce, do kdy chce zařízení kontaktovat – závazek by měl vycházet z motivace a preference pacienta zjištěných během rozhovoru (6). Vhodné je si s pacientem domluvit i následnou kontrolu/follow-up, kde s pacientem probereme naplnění stanoveného závazku, případně bariéry, které mu neumožnily závazek splnit (6). Zejména pokud pacienta přebírá do ambulantní péče jiný internista/hepatolog, je vhodné domluvu s pacientem uvést do propouštěcí zprávy, na kterou tak ošetřující lékař může navázat. Napsaná dohoda v propouštěcí zprávě může být zároveň i dalším motivačním prvkem pro pacienta.

Úspěšnost výše popsaného postupu před propuštěním pacienta se závislostí na alkoholu z interního oddělení byla zjišťována např. v rámci studie v nemocnici v San Franciscu. Po implementaci tohoto protokolu došlo k statisticky významnému snížení rehospitalizace v prvních 30 dnech po propuštění, a to z 23,4 % na 8,2 %, a taktéž došlo k snížení počtu návštěv pohotovosti propuštěných pacientů ve stejném období (7).

Součástí léčby závislosti v adiktologickém zařízení bývají individuální psychoterapie, sociální poradenství, skupinové terapie, podpůrná farmakologická terapie (viz dále) a další typy psychosociální terapie (např. arteterapie, pracovní terapie atd.). Konkrétní náplň léčby se od-

víjí od individuálního léčebného plánu klienta, od typu zařízení a od dostupnosti v daném zařízení. V případě poškození jater v důsledku závislosti na alkoholu je doporučována intenzivní léčba závislosti pro zvýšení úspěšnosti udržení abstinence (8).

Farmakologická péče o pacienty se závislostí na alkoholu zahrnuje např. naltrexon 50 mg pro snížení rizika relapsu a touhy po alkoholu, dále akamprosát pomáhající v udržení abstinence a velmi účinný disulfiram (Antabus), který je však potenciálně hepatotoxický a není vhodný u pacientů s jaterním poškozením (8). Také naltrexon je kontraindikován u pacientů s akutním poškozením jater nebo jaterním selháním a s ohledem na jeho metabolismus v játrech je potřeba opatrnosti při podávání pacientům se sníženou funkcí jater (8). U akamprosátu není potřeba úprava dávky při poruše jaterních funkcí, a to v případě Child-Pugh skóre A a B (8), v případě závažného poškození jater je akamprosát zkoušen v rámci klinických studií (9). Potenciálním lékem v této indikaci je také baklofen, jehož bezpečnost užití byla zkoušena i u pacientů s jaterní cirhózou a jsou zvažovány další potenciální léky v této indikaci (metadoxin, topiramát) (8).

Po propuštění pacienta z interního oddělení do ambulantní péče by měla pokračovat mezioborová spolupráce v léčbě těchto pacientů, jejíž součástí by měl být nejméně hepatolog/internista, psychiatr a adiktolog. Multidisciplinární péče o pacienty s cirhózou alkoholové etiologie má potenciál snížit riziko hospitalizace a návštěv pohotovosti,

jak bylo ukázáno na pilotním projektu u 89 pacientů michigánské kliniky pro léčbu alkoholového onemocnění jater. Multidisciplinární péče byla zajištěna týmem hepatologa, psychiatra, psychologa, zdravotní sestry a sociálního pracovníka. Každému pacientovi byl vytvořen individuální léčebný plán dle potřeb pacienta a mezioborové diskuze, včetně možnosti individuálních sezení a předepsání léků na prevenci relapsu. Průměrné skóre MELD-Na se zlepšilo ze vstupních hodnot 14 (SD 6,6) na 11,3 po 6 měsících ($p = 0,01$). Zároveň došlo k statisticky významnému poklesu návštěv nemocnice při porovnání situace 6 měsíců před a po vstupní návštěvě (míra návštěv pohotovosti poklesla z 0,51 na 0,20 na osobu za měsíc a přijetí k hospitalizaci pokleslo z 0,34 na 0,14 na osobu za měsíc ($\beta = -0,89$, 95% CI -1,18 to -0,60) (10).

Závěrem shrnujeme, že s pacientem se závislostí na alkoholu by před propuštěním z péče interního oddělení měl být absolvován rozhovor o jeho užívání alkoholu, následován krátkou intervencí, doporučením odborné péče a předáním kontaktů na adiktologická zařízení. Pacient by si za pomoci lékaře měl stanovit závazek dalšího postupu a měla by být dohodnuta kontrola splnění tohoto závazku ambulantním lékařem, který jej přebírá do péče. Péče o pacienty s cirhózou a závislostí na alkoholu po propuštění by měla být multidisciplinární a zahrnovat kromě hepatologa/internisty i psychiatra a adiktologa k zvýšení pravděpodobnosti udržení abstinence a zlepšení prognózy jaterního onemocnění.

LITERATURA

1. Dvořák K, Falt P, Paterová P, Šembera Š, Šenkyřík M, Cyrany J. Pacient s jaterní cirhózou na interním oddělení. *Vnitř Lek* 2022;68(1):19-25. doi: 10.36290/vnl.2022.003.
2. Kašpárek T, Dreisig M, Barteček R. Alkoholový odvykací stav a delirium – od patofyziologie k léčbě. *Cesk Slov Neurol N* 2014; 77/110(2): 153-157.
3. Dugum M, McCullough A. Diagnosis and Management of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol* 2015;3(2):109-116. doi:10.14218/JCTH.2015.00008
4. Haque LY, Jakab S, Deng Y, Ciarleglio MM, Tetrault JM. Substance Use Disorders in Recently Hospitalized Patients With Cirrhosis. *J Addict Med* 2020 Dec;14(6):e337-e343. doi: 10.1097/ADM.0000000000000677.
5. Ehrmann J, Aiglová K, Konečný M, Procházková V, Vrzalová D. Aktuální možnosti léčby jaterní cirhózy v ambulanci internisty. *Vnitř Lek*. 2016;62(7-8):553-563.
6. Malinová J, Kršková L, Švarcová B, Vejtasová V, Urbanová J, Brož J. Screening rizikového užívání alkoholu v ordinaci lékaře. *Vnitř Lek*. 2021;67(2):e38-43. doi: 10.36290/vnl.2021.033.
7. Wei J, Defries T, Lozada M, Young N, Huen W, Tulsy J. An inpatient treatment and discharge planning protocol for alcohol dependence: efficacy in reducing 30-day readmissions and emergency department visits. *J Gen Intern Med*. 2015 Mar;30(3):365-70. doi: 10.1007/s11606-014-2968-9.
8. Addolorato G, Mirijello A, Leggio L, Ferrulli A, Landolfi R. Management of alcohol dependence in patients with liver disease. *CNS Drugs*. 2013;27(4):287-299. doi:10.1007/s40263-013-0043-4
9. NCT04287920. ClinicalTrials.gov [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287920> (staženo 27. 3. 2022)
10. Mellinger JL, Winder GS, Fernandez AC, Klevering K, Johnson A, Asefah H, Figueroa M, Buchanan J, Blow F, Lok ASF. Feasibility and early experience of a novel multidisciplinary alcohol-associated liver disease clinic. *J Subst Abuse Treat*. 2021 Nov;130:108396. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108396.

Multimorbidity working group

Pracovní skupina EFIM pro multimorbiditu v interní medicíně vznikla v roce 2020. Cílem této pracovní skupiny je podpořit studium multimorbidity v Evropě a napomoci vzniku společných evropských strategií pro zlepšování znalostí lékařů v léčbě pacientů s vícečetnými chronickými onemocněními s důrazem na celostní pohled na pacienta. Dalšími cíli pracovní skupiny jsou shromažďování údajů o multimorbiditě na interních odděleních v Evropě, získávání a sdílení vědeckých poznatků o multimorbiditě a zvýšení povědomí o multimorbiditě mezi internisty napříč Evropou.

Prvním výstupem této pracovní skupiny je průzkum, jehož cílem bylo pomocí elektronického dotazníku zhodnotit názory a znalosti evropských internistů ohledně multimorbidity. Na dotazník odpovědělo téměř 800 internistů s věkovým průměrem kolem 45 let, zejména z jihoevropských zemí (Španělsko, Francie, Portugalsko, Itálie), většina pracujících v univerzitních nebo regionálních nemocnicích. Tito lékaři ošetřují převážně starší pacienty s jedním či více závažnými chronickými onemocněními. Bylo zjištěno, že multimorbidita není dostatečně vyučována v pregraduálních ani v postgraduálních vzdělávacích programech. Lékaři sami uvedli, že u sebe spatřují nedostatky v komplexním geriatrickém, funkčním, farmakologickém hodnocení pacienta a hodnocení rizika jeho úmrtí. Uvedli také, že mají zájem o další edukaci v oblasti multimorbidity a účast na případných výzkumných aktivitách v této oblasti. Výsledky tohoto výzkumu byly v únoru publikovány v *European Journal of Internal Medicine*. Nyní je připravována další publikace – EFIM-MMWG Position paper na téma 'Competences of Internal Medicine Specialists for the Management of Patients with Multimorbidity'.

Pracovní skupina pro multimorbiditu bude dvakrát ročně organizovat mezinárodní edukační webmináře. První webinář zaměřený na

polyfarmakoterapii u multimorbidních seniorů a její praktické řešení, na kterém jsem se rovněž aktivně podílel, proběhl koncem března 2022, a zanedlouho bude rovněž přístupný v rámci tréninkového modulu EFIM Academy. Další webinář na podzim 2022 bude zaměřen na antikoagulační léčbu u křehkých a starých pacientů. Aktivně se rovněž budeme účastnit národních i mezinárodních konferencí – na Evropském kongresu interní medicíny v Malaze v červnu 2022 organizujeme blok na téma paliativní péče.

Připravuje se rovněž zahájení mezinárodních výzkumných projektů, jedním z prvních bude retrospektivní multicentrické hodnocení vlivu akutní hospitalizace na dlouhodobou farmakoterapii a počet užívaných léků u multimorbidních pacientů, které iniciovalo a koordinuje naše pracoviště. I česká pracoviště budou mít možnost se v případě zájmu do tohoto projektu zapojit, bližší informace vám sdělíme v brzké době prostřednictvím webu a newsletterů České internistické společnosti.

prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D. FESC



1. Bernabeu-Wittel M, Holecki M, Tuttolomondo A, Chudek J, Battegay E; EFIM Multimorbidity Working Group, Angermann C, Battegay E, Bernabeu-Wittel M, Bryant C, Elis A, Ertl G, Gómez-Huelgas R, Grine S, Holecki M, Kürrle A, Lidove O, Para O, Saglam B, Santos L, Tuttolomondo A, Václavík J, van Munster B, Voicehovska J. Perspectives of European internists on multimorbidity. A multinational survey. *Eur J Intern Med*. 2022 Feb 11:50953-6205(22)00065-6. doi: 10.1016/j.ejim.2022.02.008.



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