



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

5

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

S I S
SLOVENSKÁ
SPOLEČNOST

SLOVENSKÁ
SPOLEČNOST
PRO
VNEŠNÍ
LEKÁŘSTVÍ

HLAVNÍ TÉMA: AKTUALITY V REVMATOLOGII

Léčba obrovskobuněčné arteriitidy – současnost a otevírající se možnosti

**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



Co je nového v doporučeních ESC 2021 pro kardiovaskulární prevenci?

Proč brát vážně orgánové poškození u hypertenze?

Zánět a vaskulární onemocnění

Time in range: nový parametr v diabetologii

Co je nového v Doporučených postupech ESC 2020 pro diagnostiku a léčbu akutních
koronárních syndromů bez ST elevací?

Diferenciální diagnostika bolestí zad

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi





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

Hlavní téma – Aktuality v revmatologii

Vážené kolegyně a vážení kolegové, připravili jsme 4 příspěvky, které se věnují hlavnímu tématu tohoto čísla – aktualitám v revmatologii. Témata jsme volili tak, aby byla relevantní pro co nejširší okruh lékařů.

První článek je věnován obrovskobuněčné arteriitidě a připravil ho MUDr. Jakub Videman. V případě této choroby se jedná o jednu z nejčastějších vaskulitid, která postihuje jedince ve vyšším věku. Často bývá spojena se systémovými projevy, jako je horečka, únava či váhový úbytek. Doprovází ji často syndrom difuzní svalové bolesti – polymyalgia revmatica. Nemoc existuje ve dvou, často se překrývajících formách. Může postihovat převážně kraniální větve temporální arterie, pak bývá doprovázena úpornou cefaleou a rizikem ztráty zraku. Při postižení aorty jejich větví jsou její projevy více systémové a může se manifestovat jako horečka nejasného původu. Její diferenciální diagnostika může být složitá. Práce se zabývá také možnostmi léčby.

Další článek je věnován systémovému lupus erythematoses (SLE). Jedná se o relativně častou autoimunitní chorobu postihující především mladé ženy. Představuje vždy diagnostickou výzvu, jelikož její klinické i laboratorní manifestace zasahují nejen do všech oblastí vnitřního lékařství, ale také do dermatologie, neurologie, psychiatrie či porodnictví. Příspěvek MUDr. Marty Skácelové, PhD., vás seznámí s novými klasifikačními kritérii této nemoci, hlavními cíli léčby a pokroky ve farmakoterapii.

Třetí revmatologické téma zpracované MUDr. Martinem Žurkem, PhD., se zabývá otázkami léčby axiálních spondyloartritid (axSpA). Prezentuje výsledky klinických sledování nových léčiv ze skupiny biologických chorobu modifikujících léků, kterými jsou inhibitory IL-17 a IL-23 a ze skupiny inhibitorů Janus kináz.

Systémová sklerodermie je závažná systémová autoimunitní choroba. Její časná diagnostika je velmi důležitá pro zastavení či zpomalení rozvoje ireverzibilních orgánových změn. Na možný rozvoj systémové sklerodermie může upozornit triáda časných nálezů – Raynaudův syndrom, rozvoj difuzního prosáknutí prstů a přítomnost antinukleárních protilátek. Tím, jak postupovat v těchto případech diagnosticky dále, se zabývá příspěvek MUDr. Adély Skoumalové.

Konečně článek MUDr. Pavly Kostelníkové se věnuje kazuistice závažné difuzní alveolární hemoragie jako manifestace granulomatózy s polyangiitidou. Pozoruhodným faktem je vztah vzniku vaskulitidy v návaznosti na infekci SARS-COV-2. Je diskutována také farmakoterapie tohoto stavu a místo plazmaferézy v jejím zvládnutí.

Všech pět publikací pochází z našeho pracoviště, čímž jsme chtěli rovněž poukázat na široký diagnostický i léčebný záběr současné revmatologie. Přeji vám příjemné čtení a doufám, že se dozvíte něco nového a pro vaši praxi přínosného.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

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

Rádi vám pomáháme v on-line vzdělávání

52

on-line kurzů a kongresů

425

přednášek

4213

vydaných certifikátů

12 743

účastníků



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Editorial

Hlavní téma – Aktuality v revmatologii

Pavel Horák - - - - - 263

HLAVNÍ TÉMA: AKTUALITY V REVMATOLOGII / MAIN TOPIC: NEWS IN RHEUMATOLOGY

Léčba obrovskobuněčné arteriitidy – současnost a otevírající se možnosti

Treatment of giant cell arteritis – current approach and new possibilities

Jakub Videman, Martina Skácelová, Pavel Horák, Adéla Skoumalová, Dominik Hraboš - - - - - 266

Co nového v léčbě systémového lupus erythematosus?

What is new in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus?

Martina Skácelová - - - - - 273

Novinky v léčbě axiálních spondyloartritid

News in the treatment of axial spondyloarthritis

Martin Žurek, Pavel Horák - - - - - 279

Časná diagnostika systémové sklerodermie

Early diagnosis of systemic scleroderma

Adéla Skoumalová, Pavel Horák, Zuzana Heřmanová, Jakub Videman, Andrea Smržová, Viktor Palla - - - - - 285

Difuzní alveolární hemoragie jako život ohrožující manifestace nově diagnostikované granulomatózy s polyangiitidou navazující na infekci covid-19 – kazuistika

Diffuse alveolar hemorrhage as a life-threatening manifestation of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis following COVID-19 infection – a case report

Pavlaína Kostelníková, Martina Skácelová, Martin Špíšek, Miroslav Šimíček, Pavel Horák - - - - - 290

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Co je nového v doporučeních ESC 2021 pro kardiovaskulární prevenci?

What's new in 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice?

Jana Obrová, Pavla Jadrníčková, Jan Václavík - - - - - 295

Proč brát vážně orgánové poškození u hypertenze?

Why take organ damage in hypertension seriously?

Eva Kociánová - - - - - 303

Zánět a vaskulární onemocnění

Inflammation and vascular diseases

Debora Karetová, Jan Bultas - - - - - 309

Time in range: nový parametr v diabetologii

Time in range: new parameter to evaluate blood glucose control

Milan Flekač - - - - - 315

Co je nového v Doporučených postupech ESC 2020 pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez ST elevací?

What's new in 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation?

Jan Mrózek, Jan Václavík - - - - - 324

Diferenciální diagnostika bolestí zad

Differential diagnosis of back pain

Hana Ciferská, Jan Vachek - - - - -

332

 Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4. Klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria

IgG4 related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease

Zdeněk Adam, David Zeman, Aleš Čermák, Milan Dastych, Martina Doubková, Theodor Horváth, Šárka Skorkovská, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Viera Sandecká, Sabina Ševčíková, Zdeněk Král

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES** Střednědobá úspěšnost single stage hybridní ablace perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní**

Mid-term success rate of single stage hybrid ablation of persistent and long-term persistent atrial fibrillation

Martin Pešl, Tomáš Kulík, Tomáš Ostřížek, Vladimír Horváth, Filip Souček, Katarína Melajová, Katarína Doležalová, Daniela Žáková, Tomasz Jadczyk, František Lehar, Jiří Jež, Zdenek Stárek

ADVERTORIAL / ADVERTORIAL**Entresto (sakubitril-valsartan) získalo prestižní mezinárodní Galénovu cenu za nejlepší farmaceutický produkt pro rok 2022**

Filip Málek - - - - -

342

ČÍS INFORMUJE / CIS INFORMATION**XXXIX. dny mladých internistů v Martině**

Viktor Klementa - - - - -

345

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)/ WE PRESENT THE WORKING GROUPS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE (EFIM)** Critical Appraisal of Guidelines in Internal Medicine Working Group**

Zdeněk Monhart

Léčba obrovskobuněčné arteriitidy – současnost a otevírající se možnosti

Jakub Videman, Martina Skácelová, Pavel Horák, Adéla Skoumalová, Dominik Hraboš

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

Obrovskobuněčná arteriitida (GCA – Giant Cell Arteritis) je autoimunitně podmíněné systémové vaskulitické onemocnění postihující velké tepny – aortu a její větve. Je to nejčastěji se vyskytující systémová vaskulitida, manifestuje se prakticky pouze v populaci starší 50 let. Má řadu nespecifických i specifických příznaků, mezi něž se řadí bolesti hlavy, žvýkácká klaudikace či příznaky revmatické polymyalgie, nežádka se vyskytující závažnou komplikací vyžadující rychlý diagnosticko-terapeutický zásah je pak ischemicky podmíněná porucha zraku. V diagnostice onemocnění se kromě klinického a laboratorního nálezu uplatňuje celá škála zobrazovacích vyšetření vč. PET/CT a též histologické vyšetření biopsie temporální arterie. Terapie onemocnění je založena na podávání imunosupresivní medikace – základem terapie jsou glukokortikoidy, doplňkově se uplatňuje methotrexát a tocilizumab. V současnosti též probíhá pro tuto indikaci řada prospektivních klinických hodnocení moderních biologických léčiv.

Klíčová slova: obrovskobuněčná arteriitida, glukokortikoidy, metotrexát, tocilizumab.

Treatment of giant cell arteritis – current approach and new possibilities

Giant Cell Arteritis (GCA) is an autoimmune mediated systemic vasculitis affecting large arteries – the aorta and its branches. It has the highest incidence of all systemic vasculitides and manifests nearly exclusively in patients aged 50 or older. Amongst its non-specific and specific symptoms are headaches, mastication claudication or signs of rheumatic polymyalgia, a relatively common and immediate treatment requiring condition being acute vision loss due to optic ischemia. A GCA diagnosis is based on clinical and paraclinical findings and imaging techniques including PET/CT; with an important role still being played by histological verification from temporal artery biopsy. Treatment is based on immunosuppressive agents – systemic glucocorticoids, with adjunct therapy options being methotrexate and tocilizumab. Currently, there are also several clinical trials examining the efficacy of other modern biological agents in GCA.

Key words: Giant Cell Arteritis, glucocorticoids, methotrexate, tocilizumab.

Úvod

Obrovskobuněčná arteriitida, také známá jako Hortonova nemoc či temporální arteriitida, v anglofonní literatuře pak Giant Cell Arteritis (GCA), je imunitně mediované systémové zánětlivé onemocnění – vaskulitida postihující cévní stěnu velkých a středně velkých tepen, tedy zejména aorty a jejích větví. GCA je nejčastěji se vyskytující idiopatickou vaskulitidou, přičemž se manifestuje prakticky pouze u osob nad 50 let věku. Incidence onemocnění je geograficky nejvyšší v severoamerických a severovýchodních evropských zemích – prokázána incidence v Olmstead County v Minnesotě je 17 případů na 100 000 obyvatel nad 50 let

věku, přičemž ženská populace je postižena častěji v poměru 3 : 1 (1). Epidemiologicky i klinicky významná je asociace GCA s revmatickou polymyalgií (PMR), kdy téměř 50 % pacientů s GCA manifestuje též příznaky PMR, a téměř 10 % pacientů s PMR rozvine onemocnění GCA.

Klinická manifestace choroby

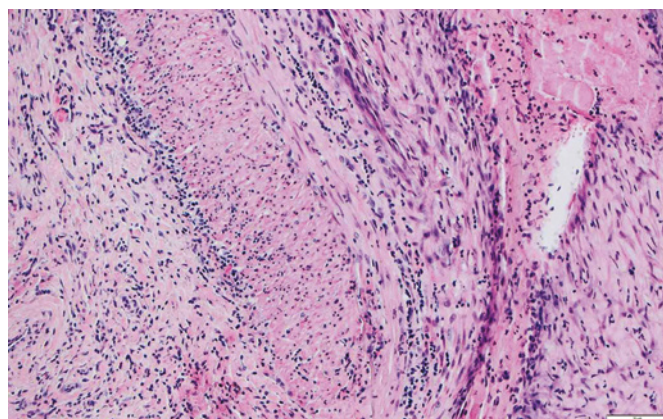
Obrovskobuněčná arteriitida se projevuje celou řadou nespecifických i specifických klinických symptomů zahrnujících recidivující subfebrilie až febrilie, zvýšenou únavnost a váhový úbytek. Mezi specifičtější symptomy se poté řadí bolesti hlavy, přičemž v tomto ohledu

jsou typické zejména temporálně lokalizované bolesti, přítomnost zduřelé temporální arterie či absence pulzu temporální arterie, palpační bolestivost kůže skalpu, frekventní rekurence bolestí a nepříliš dobrá odezva na analgetickou farmakoterapii. Dalšími specifickými příznaky jsou čelistní neboli mastikační klaudikace, tedy ischemické bolesti žvýkacích svalů vyvolané námahou při žvýkání, a též příznaky přidružené revmatické polymyalgie, tedy pletencová svalově-kloubní bolest a ranní ztuhlost. Vzácnějším, ale zcela klíčovým příznakem jsou pak poruchy zraku – diplopie, výpadky zorného pole či přechodná ztráta zraku (amaurosis fugax). Tyto příznaky jsou obvykle zprvu unilaterální, a jsou výrazným rizikovým faktorem možného rozvoje nejobávanější komplikace obrovskobuněčné arteriitidy, kterou je nevratná ztráta zraku patofyziologicky podmíněná několika možnými mechanismy, z nichž nejčastější je ischemické poškození n. opticus – AION (Anterior Ischemic Optic Neuropathy). Přítomnost těchto symptomů tedy vyžaduje promptní a razantní terapeutický přístup k minimalizaci rizika rozvoje nevratných změn. V moderním pojetí choroby se rozlišují dva více či méně se překrývající fenotypické formy choroby – kraniální forma vyznačující se spíše specifickými příznaky vyplývajícími z poškození karotid a jejich bezprostředních větví, a forma systémová postihující aortu a velké tepny (LV-GCA – Large Vessels Giant Cell Arteritis) doprovázená dominantně celkovými nespecifickými příznaky (Tab. 1).

Diagnostika

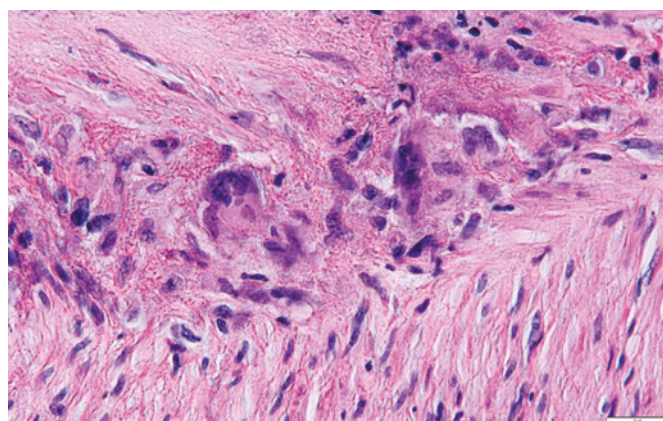
Laboratorními známkami aktivního onemocnění jsou nespecifické nálezy odpovídající systémovému zánětlivému procesu – elevace CRP a zejména sedimentace erytrocytů (FW), která může dosahovat či přesahovat hodnotu 100 mm/h, před zahájením terapie má pouze 5 % pacientů hodnotu FW nepřekračující 40 mm/h (2). Specifičtější ukazatelem zánětlivé aktivity onemocnění se jeví IL6 (3), přičemž receptor pro IL6 je též jedním z terapeutických cílů, rutinní laboratorní testování sérových hladin IL6 však zatím není široce dostupné. Přítomna může být též chronická anemie a/nebo trombocytóza. Z dalších paraklinických modalit zlatým standardem v diagnostice GCA zůstává histologické vyšetření biopsie temporální arterie (Obr. 1 a 2), z neinvazivních zobrazovacích metod se uplatňuje zejména ¹⁸F-DG-PET/CT vyšetření (Obr. 3), které v rámci studie GAPS prokázalo v porovnání

Obr. 1 a 2. Histopatologický nálezy a. temporalis typický pro GCA



Stěna arterie ve všech vrstvách prostoupena zánětlivou celulizací, která je tvořena převážně lymfocyty a histiocyty, ojediněle jsou přítomny i větší mnohobuněčné buňky. Elastická vrstva je téměř kompletně destruovaná, intima je vazivově rozšířená, zčásti fibrinoidně prosáklá.

Obr. 2.



Detail zánětlivé celulizace ve stěně arterie.

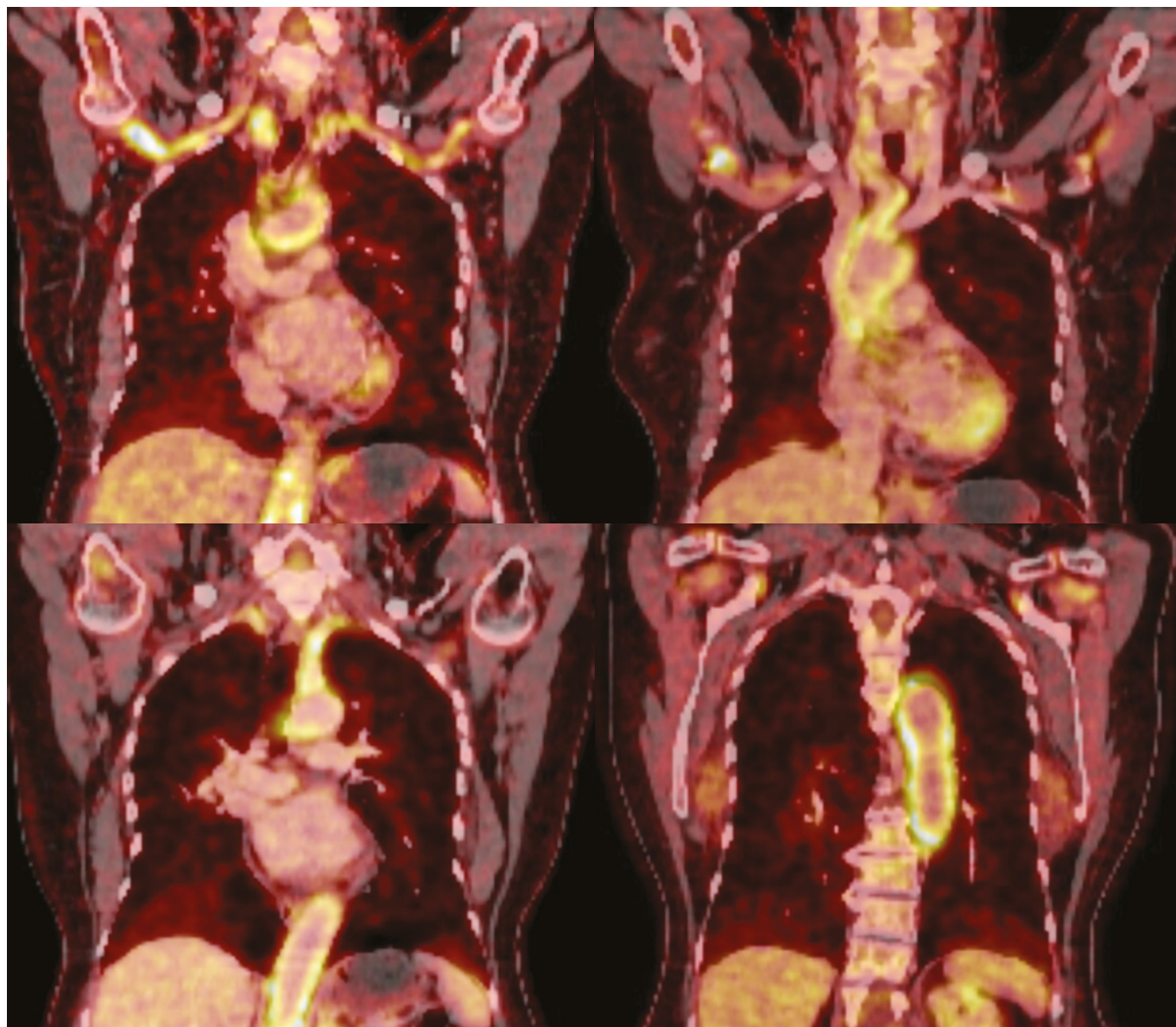
Z archivu Ústavu klinické a molekulární patologie Fakultní nemocnice Olomouc.

s biopsií temporální arterie 92% senzitivitu a 85% specifitu (4), mezi výhody tohoto vyšetření mimo neinvazivitu patří též zobrazení rozsahu zánětlivého poškození – 42 % pacientů s pozitivním nálezem na biopsii temporální arterie mělo pomocí ¹⁸F-DG-PET/CT prokázáno zánětlivé poškození aorty; u 7 % vyšetřených pacientů byla pak jako incidentální nálezy odhalena malignita.

Tab. 1. Přehled symptomů obrovskobuněčné arteriitidy

	Frekvence symptomů	Kraniální GCA	LV-GCA
Cefalea	68 %	++	±
Únava, slabost, váhový úbytek	40–50 %	+	++
Subfebrilie, febrilie	42 %	+	++
Polymyalgie (charakteru PMR)	39 %	±	++
Čelistní klaudikace, bolesti jazyka, odynofagie	45 %	++	-
Palpační citlivost, otok a. temporalis	23–27 %	++	-
Šelesty nad velkými arteriemi	21 %	-	++
Poruchy zraku – přechodné	16 %	++	±
Poruchy zraku – trvalé	14 %	++	±
Klaudikace končetin	4 %	-	+
CMP (vertebrobazilární povodí)	2–7 %	±	±

Frekvence symptomů – upraveno dle Calamia KT, Hunder GG. Clin Rheum Dis. 1980;6:389.

Obr. 3. Typický náález LV-GCA na PET/CT

Z archivu autora a Kliniky nukleární medicíny Fakultní nemocnice Olomouc.

Významu nabývá též ultrasonografické vyšetření vč. Dopplerovské ultrasonografie, které umožňuje v rukou zkušeného sonografisty vysoce specifické posouzení zánětlivé afekce nejen kraniálních, ale též některých extrakraniálních arterií, například tepny podklíčkové či podpažní (5). Z dalších neinvazivních zobrazovacích vyšetření mají své místo v diagnostickém procesu též MR angiografie aa. temporalis a ultrasonografické vyšetření či CT nebo MR angiografie aorty.

Stávajícími platnými klasifikačními kritérii GCA jsou nicméně klasifikační kritéria Americké revmatologické společnosti (ACR – American College of Rheumatology) z roku 1990 (Tab. 2), která ze zobrazovacích vyšetření berou v potaz pouze pozitivní histologický náález biopsie temporální arterie. Pro účely klinických hodnocení jsou proto často sestavována vstupní kritéria, která připouští též jiné radiologické známky aktivního onemocnění, jako například vstupní kritéria pro studii GiACTA (Tab. 3). V současnosti probíhá též projekt spolupráce ACR s Evropskou aliancí revmatologických asociací / Evropskou ligu proti revmatismu (EULAR – European League Against Rheumatism) s cílem

sestavit nová klasifikační kritéria GCA reflektující lépe nové poznatky ohledně onemocnění a pokrok v oblasti zobrazovacích vyšetření.

Terapeutická doporučení

Terapeutický přístup k pacientům s GCA se řídí aktualizovanými doporučeními EULAR pro management vaskulitid velkých cév (LVV – Large Vessel Vasculitis), kam se GCA spolu s Takayasuovou arteriitidou řadí. Tato doporučení byla poprvé vydána v roce 2009, v roce 2018 byla poté aktualizována s přihlédnutím právě k novým poznatkům a diagnosticko-terapeutickým možnostem. Na této aktualizaci se podílelo 20 odborníků napříč obory (reumatologie, interna, imunologie, neurologie, neurooftalmologie, epidemiologie) a v rámci pracovní skupiny se metodologicky pomocí Delfské metody stanovilo 8 otázek klíčových pro management pacientů s LVV, k těmto otázkám poté proběhla systematická literární rešerše (SLR) vycházející z databází MEDLINE, EMBASE a Cochrane CENTRAL. Výstupem byly 3 zastřešující principy a 10 konkrétních doporučení pro terapii (6).

Tab. 2. Klasifikační kritéria GCA dle ACR 1990

Klasifikační kritéria ACR 1990
Přítomnost 3 z 5 kritérií, senzitivita 93,5%, specifická 91,2%
Věk na počátku obtíží \geq 50 let
Nově vzniklá cefalea
Citlivost, oslabení pulzace a. temporalis
FW \geq 50 mm/h
Abnormální arteriální biopsie prokazující vaskulitidu s mononukleárním či granulomatozním zánětem
<i>Upraveno dle Hunder GG, Bloch DA, Michel BA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum. 1990 Aug;33(8):1122-8.</i>

Glukokortikoidy

Základním prvkem medikamentózní terapie GCA zůstávají nadále glukokortikoidy, jejichž efektivita v léčbě této diagnózy je potvrzena léty klinické praxe. Ačkoli není k dispozici žádná studie přímo potvrzující jejich efektivitu, existují studie prokazující preventivní efekt stran rozvoje výše zmíněných závažných komplikací, zejména nevratného poškození zraku. Retrospektivní studie zahrnující 245 pacientů s GCA, z nichž 34 manifestovalo nevratné poškození zraku, popisuje u 32 ze 34 těchto pacientů ztrátu zraku již před iniciací kortikoterapie, jeden případ pak do osmi dnů od zahájení terapie a jeden až rok po ukončení terapie systémovými kortikosteroidy v rámci normalizace klinických a laboratorních známek aktivity onemocnění (7).

Stran dávkování je pro rozhodnutí klíčová právě přítomnost klinických příznaků týkajících se zraku – udává-li pacient nově manifestní poškození zraku charakteru diplopie, výpadků zorného pole či přechodné nebo perzistentní ztráty zraku, je třeba zahájit kortikoterapii promptně intravenózními pulzy, zvykle 500–1000 mg methylprednisolonu denně po dobu tří dnů. V případě absence těchto zrakových symptomů je terapie zahajována perorálně dávkami prednisolonu 1 mg/kg/den (či kortikosteroidního ekvivalentu, při maximální doporučené dávce prednisolonu 60 mg/den), obdobnými dávkami je též vhodné navázat na případnou předchozí intravenózní kortikoterapii. Při takto adekvátně zahájené terapii v řádu dnů dochází k citelnému subjektivnímu ústupu symptomů a též laboratorních známek zánětu, kdy CRP poklesá výrazně rychleji než ESR. Nedochází-li k tomuto klinickému zlepšení, a zejména v kontextu případů, kdy je diagnóza GCA primárně na těchto klinických symptomech založena a není podepřena adekvátním biotickým či radiologickým nálezem, měla by tato diagnóza být znovu zvážena či přehodnocena.

Při dobrém terapeutickém efektu je vhodné s redukcí dávek započít dva až čtyři týdny po zahájení terapie a redukce by měla být velmi pozvolná, tedy zpočátku o 10 mg/den každé dva týdny k dávkám okolo 0,5 mg/kg/den, poté dále redukce o 5 mg/den každé dva týdny podmíněná laboratorními kontrolami prokazujícími normalizací zánětlivých parametrů a též adekvátní klinickou monitorací zajišťující včasné rozpoznání navracejících se symptomů. Dlouhodobá udržovací dávka je obvykle 10–20 mg prednisolonu denně, nicméně redukce dávek pod 10 mg/den je možná, stejně jako rozhodnutí o ukončení kortikoterapie při dlouhodobé kompletní remisi choroby.

Chorobu modifikující léky syntetické

V terapii GCA mají dle současných poznatků jakožto kortikoidy-šetřící medikace místo dva preparáty – methotrexát a tocilizumab,

Tab. 3. Vstupní kritéria pro zařazení do studie GiACTA 2013

Kritéria zařazení do studie GiACTA 2013
Věk \geq 50 let
Typické kranální symptomy GCA nebo typické symptomy PMR
Historie FW \geq 50 mm/h (nebo CRP $>$ 2,45 mg/dL není-li k dispozici FW)
Abnormální biopsie a. temporalis A/NEBO pozitivní nález na zobraz. metodách (CT, PET/CT/MR)
New-onset onemocnění (dg. max. 6 týdnů od baseline) NEBO refrakterní GCA (diagnóza $>$ 6 týdnů, v terapii \geq 40 mg prednisolonu/den dva po sobě jdoucí týdny)
Aktivní onemocnění (symptomy kranální GCA nebo symptomy PMR + FW \geq 30 max. 6 týdnů od baseline)
<i>Upraveno dle John H. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377:317-328.</i>

přičemž tento fakt zohledňují též výše zmiňovaná doporučení EULAR pro terapii GCA z roku 2018. Methotrexát (MTX) je zástupcem konvenčních syntetických léčiv (csDMARDs). Ačkoliv tři randomizované studie zkoumající efekt MTX v terapii GCA dosáhly rozdílných, a ne vždy jednoznačných výstupů, meta-analýza těchto studií na vzorku 161 pacientů prokázala statisticky signifikantní redukcí kumulativní dávky glukokortikoidů, snížené riziko prvního i druhého relapsu onemocnění a pravděpodobnosti dosažení remise onemocnění (8). Zahajovací dávkou MTX je zpravidla 10–15 mg jedenkrát týdně, dostupná je jak perorální, tak subkutánní injekční forma preparátu. Pro minimalizaci nežádoucích účinků je třeba den po podání MTX suplementovat folát.

V terapii GCA byla zvažována též řada dalších preparátů – z konvenčních imunosupresiv byl logickou volbou cyklofosamid (CFA), který se s úspěchem využívá v první linii indukční terapie jiných systémových vaskulitid. K dispozici je nicméně pouze několik menších studií naznačujících benefit u pacientů s vysokým rizikem glukokortikoidové toxicity, u kterých zároveň nedošlo k adekvátní terapeutické odpovědi na jinou imunosupresivní terapii či se nedaří adekvátně redukovat dávky glukokortikoidů. Systematická review 103 publikovaných případů sice ukázala v 86 % případů terapeutický efekt, nicméně ve 22 % případů došlo k relapsu onemocnění i přes udržovací imunosupresivní terapii, a zjištěno bylo též relativně vysoké riziko nežádoucích účinků – až v jedné třetině případů, přičemž 12 % pacientů muselo terapii ukončit pro infekci či hematologické změny charakteru cytopenií (9). Vzhledem k tomuto nepříznivému bezpečnostnímu profilu a nedostatku přesvědčivých důkazů o jeho efektu není v současných terapeutických doporučeních pro obrovskobuněčnou arteriitidu CFA uváděn a jediným zmiňovaným zástupcem skupiny csDMARDs tak zůstává MTX.

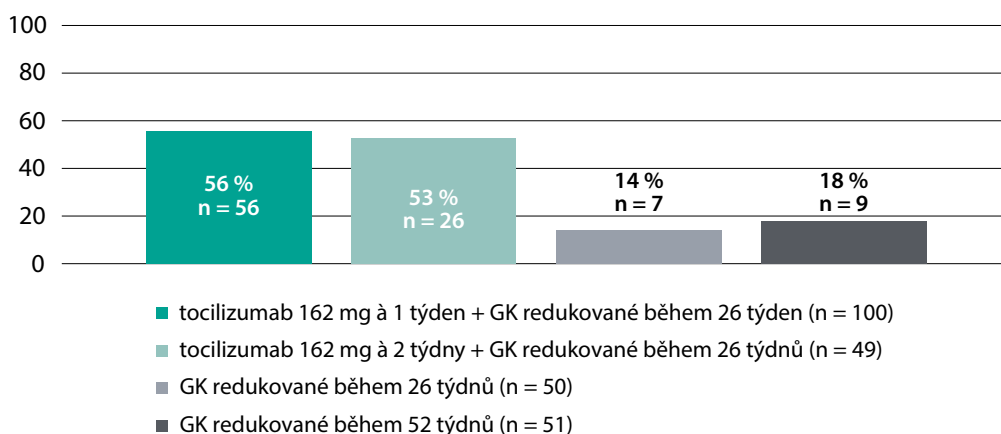
Chorobu modifikující léky biologické

Druhým doporučovaným farmakem, které je nicméně v terapii GCA rezervováno pro pacienty ve vysokém riziku toxicity kortikoidů a jehož rutinní užívání je prozatím otázkou ne zcela vyjasněnou, je zástupce moderních biologických preparátů (bDMARDs) antagonistu IL-6R tocilizumab (TCZ). Studie GiACTA byla multicetrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií zkoumající účinnost a bezpečnostní profil tocilizumabu. Ve studii bylo zařazeno 251 pacientů, kteří byli rozděleni v poměru 2 : 1 : 1 do skupin léčených subkutánní aplikací tocilizumabu v dávce 162 mg jednou týdně, resp. dvakrát týdně

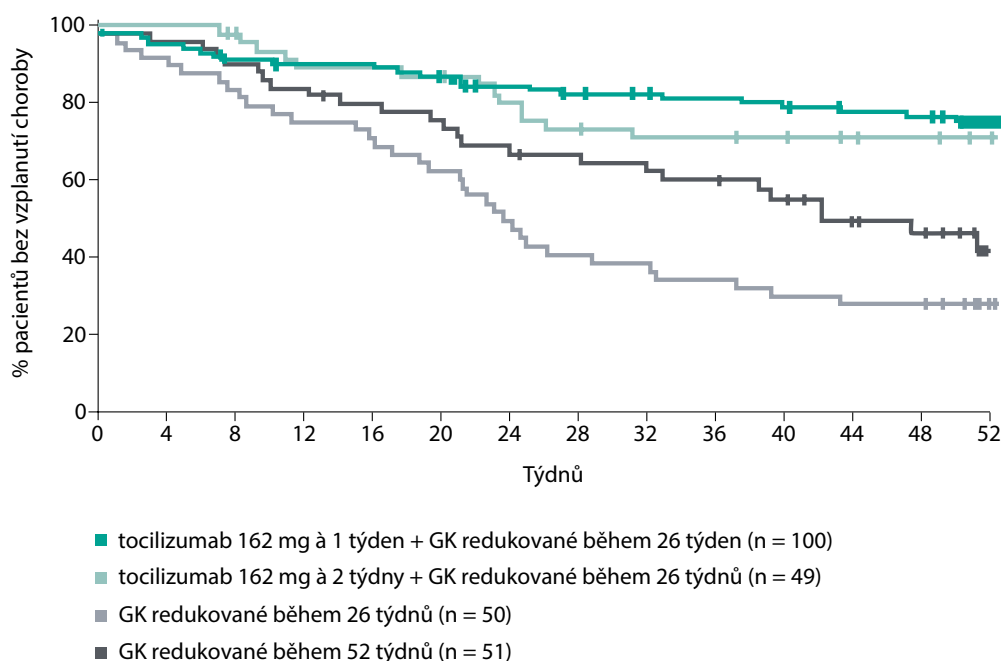
v kombinaci s dávkou kortikoidů postupně redukovanou do 26. týdne versus placebem s kortikoidy redukoványými během 26, resp. 52 týdnů. Primárním cílem studie bylo udržení remise v 52. týdnu, čehož bylo dosaženo u 56 % pacientů a 53 % pacientů ve skupinách léčených tocilizumabem, kdežto ve skupinách placebových pouze ve 14 %, resp. 18 % případů ($p < 0,001$). Prokázána byla též výrazně nižší kumulativní dávka kortikoidů potřebná k udržení remise ve skupině léčené tocilizumabem (10) (Obr. 4 a 5). Vyvstává nicméně otázka, zda mechanismus účinku tocilizumabu, tedy inhibice IL-6R, má skutečně plně protizánětlivý efekt, nebo zda dochází pouze k přechodnému potlačení korespondujících klinických projevů. Tato obava vyplývá ze zkušenosti s incidentálním sekčním nálezem pacienta s GCA, který byl hodnocen jako v klinické remisi při terapii kortikoidy + TCZ, nicméně post mortem byla prokázána aktivní vaskulitida aorty, podklíčkových arterií a pravé spánkové tepny (11).

Dalšími z preparátů, které by se mechanismem účinku jevíly vzhledem k patofyziologii GCA jako vhodná volba, jsou inhibitory TNF – infliximab, adalimumab, etanercept. Řada menších, nicméně často multicentrických, dvojitě zaslepených placebo kontrolovaných skupin však jejich efekt neprokázala. Například studie 44 pacientů v remisi indukované glukokortikoidy byla rozdělena do dvou skupin v poměru 2 : 1 do skupin užívajících infliximab 5 mg/kg a placebo. Již ve 22. týdnu studie předběžné zhodnocení neukázalo oproti placebu pokles relativního rizika relapsu (43 % vs. 50 %), podíl pacientů jejichž kortikoterapie mohla být redukována k 10 mg/den prednisolonu, též nepoukazoval na benefit léčby (61 % vs. 75 %) a studie byla předčasně ukončena (12). Předčasně ukončená a přínos neprokazující byla též multicentrická placebo kontrolovaná studie jiného inhibitoru IL-6, sirukumabu (13).

Obr. 4. Studie GiACTA: Setrvalá remise onemocnění v 52. týdnu terapie



Obr. 5. Studie GiACTA: Čas od dosažení remise do prvního vzplanutí choroby



Upraveno dle Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1921.

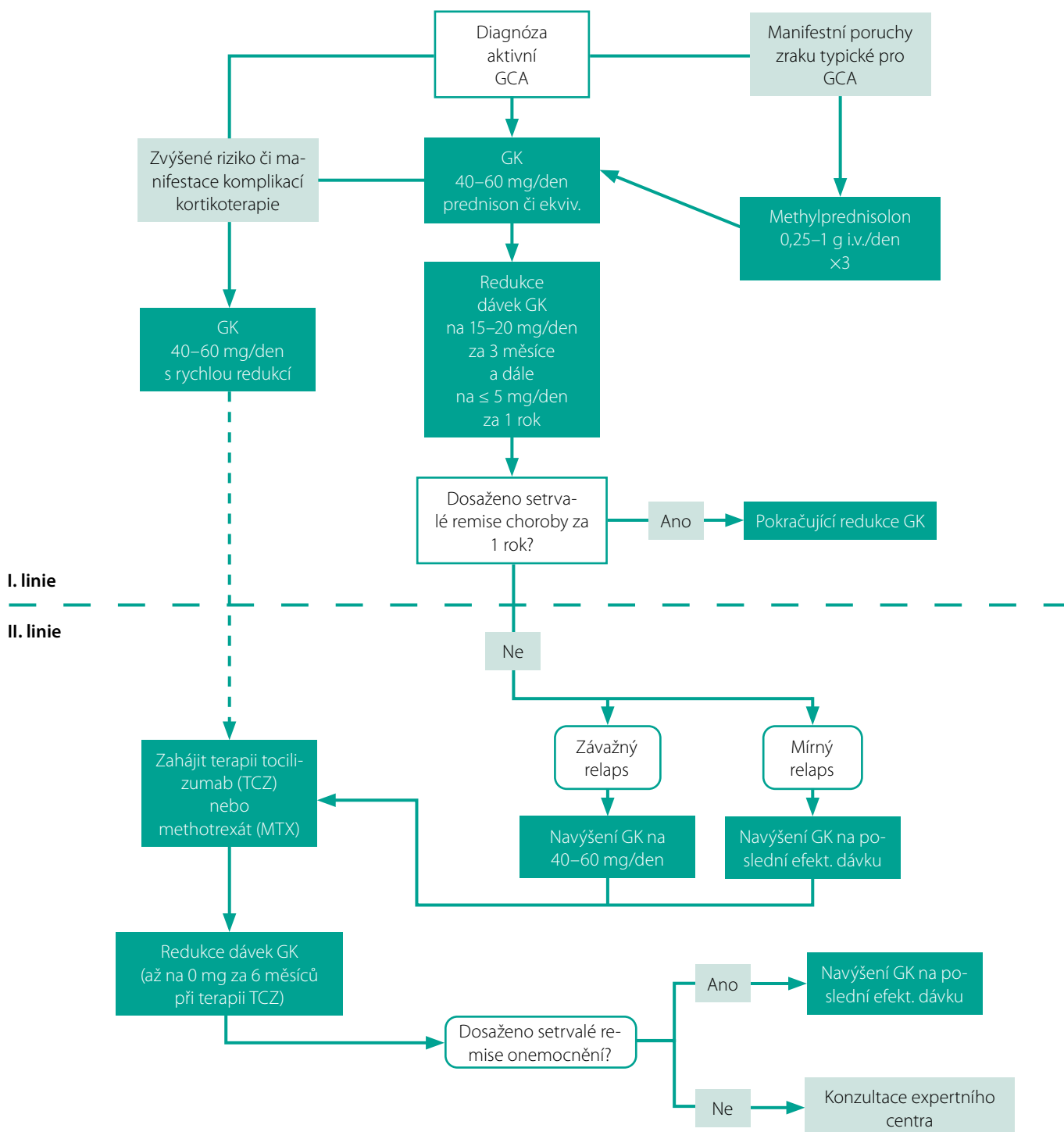
Experimentální léčba

V terapii GCA se tedy jeví prostor a příležitost pro rozšíření stávajících možností terapie a probíhá řada klinických hodnocení preparátů jak zcela nových, tak preparátů již schválených a s úspěchem využívaných v terapii jiných systémových zánětlivých onemocnění. Jedním z vhodných adeptů se jeví například blokátor kostimulačního systému aktivace T-lymfocytů CD28-CD80/86 abatacept, který je FDA schválen pro terapii revmatoidní artritidy. Již proběhla menší dvojitě zaslepená studie 2. fáze, v níž 49 pacientů s nově diagnostikovanou či relabující GCA bylo léčeno prednisolonem a i.v.

abataceptem v dávce 10 mg/kg v 1., 15., 29. dni a 8. týdnu. Ve 12. týdnu byli poté pacienti v remisi rozděleni do skupiny užívající abatacept jedenkrát měsíčně a skupiny placebové, následné hodnocení ve 12. měsíci ukázalo relapse-free survival ve 48 % pacientů léčených abataceptem oproti pouze 30 % pacientů léčených placebem (14). Potenciální místo abataceptu v terapii GCA by tedy mohla potvrdit právě probíhající multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená studie ABAGART.

Mezi řadu dalších terapeutických kandidátů, u kterých nyní probíhají 3. fáze klinického hodnocení, patří například inhibitor IL-17 A secuki-

Obr. 6. Schéma přístupu k terapii GCA dle doporučení EULAR 2018



Upraveno dle Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum.* 2020;79:19-30.

numab nebo zástupce relativně nové terapeutické skupiny inhibitorů Janusových kináz (JAKi) upadacitinib v rámci probíhající multicentrické dvojitě zaslepené studie SELECT-GCA. Dalším zkoumaným zástupcem této skupiny je pak baricitinib, prozatím v rámci prospektivní otevřené studie u relabující GCA. V déledobém horizontu se jako další vhodní adepti k provedení plnohodnotné 3. fáze klinického hodnocení jeví též duální inhibitor IL-12/IL-23 ustekinumab, který vykázal příznivý efekt v malé otevřené studii u pacientů vyžadujících setrvalé vyšší dávky kortikoidů (15) či inhibitor kolonie stimulujícího faktoru granulocytů a makrofágů (GM-CSF) mavrilimumab, který již prokázal v kombinaci s glukokortikoidy superioritu vůči placebu v dosažení remise aktivní GCA v rámci multicentrické, dvojitě zaslepené placebem kontrolované 2. fáze klinického hodnocení (16).

Závěrečné shrnutí

Závěrem je třeba zdůraznit, že diagnóza obrovskobuněčné arteriitidy by měla být zvažována v diferenciální diagnostice zánětlivých stavů a horečnatých onemocnění nejasného původu, zejména u pacientů starších 50 let věku. V rámci diagnosticko-terapeutického postupu je poté vhodné mít na paměti následující doporučení (5) (Obr. 6):

- Všichni pacienti s manifestními symptomy či nálezy svědčícími pro GCA by měli být okamžitě odesláni na specializované pracoviště umožňující multidisciplinární diagnostiku.
- Podezření na vaskulitidu velkých tepen je třeba potvrdit vhodnou zobrazovací metodou – pro aortu či jiné extrakraniální arterie jsou metodou volby USG, CT, PET/CT či MRI. Pro kraniální arterie jsou

metodou volby USG či MRI, případně histopatologické vyšetření biopsie temporální arterie.

- U aktivní GCA je třeba zahájit kortikoterapii dávkami nejméně 40–60 mg prednisolonu denně. Jakmile je onemocnění pod kontrolou, cílem je postupné snížení dávek na 15–20 mg/den v průběhu 2–3 měsíců a na ≤ 5 mg/den během 1 roku.
- Doplnující kortikoidy-šetřící medikace by měla být využívána v případě refrakterního či relabujícího onemocnění nebo při zvýšeném riziku nežádoucích účinků kortikoterapie, lékem volby je tocilizumab, alternativou methotrexát.
- Při závažnějším relapsu choroby (známky ischemie či progredující vaskulitidy) je doporučeno navýšení dávek kortikoterapie odpovídající indukčním dávkám. Při menším relapsu je vhodné navýšit dávku na poslední účinnou.
- Antiagregační a antikoagulační léčba není v rutinní terapii GCA indikována. Ve specifických situacích – ischemické komplikace, vysoké kardiovaskulární riziko – je jejich podávání na individuálním posouzení.
- Je doporučeno dlouhodobé pravidelné klinické sledování pacientů s GCA zahrnující monitoraci subjektivních i objektivních příznaků a zánětlivých parametrů (CRP, FW).

V současnosti probíhá řada klinických hodnocení zkoumajících účinnost široké palety moderních léčiv v terapii GCA. Co se týče rozšíření farmakoterapeutického armamentária a nadějí na zlepšení péče o pacienty s GCA, jeví se budoucnost optimisticky.

Podpořeno granty IGA LF_2022_003 a MZ ČR-RVO FNOL-00098892.

LITERATURA

1. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ et al. Epidemiology of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1454.
2. Salvarani C, Hunder GG. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2001;45(2):140.
3. Roche NE, Fulbright JW, Wagner AD et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1993;36(9):1286.
4. Sammel AM, Hsiao E, Schembri G et al. Diagnostic Accuracy of Positron Emission Tomography/Computed Tomography of the Head, Neck, and Chest for Giant Cell Arteritis: A Prospective, Double-Blind, Cross-Sectional Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Aug;71(8):1319-1328.
5. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Feb 1;57(suppl_2):ii22-ii31.
6. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann. Rheum.* 2020;79:19-30.
7. Aiello PD, Trautmann JC, McPhee TJ et al. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology.* 1993;100(4):550.
8. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug;56(8):2789-97.
9. De Boysson H, Boutemy J, Creveuil C et al. Is there a place for cyclophosphamide in the treatment of giant-cell arteritis? A case series and systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(1):105.
10. Villiger PM, Adler S, Kuchen S et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1921.
11. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Nov;64(11):1720-9.
12. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):621.
13. Schmidt WA, Dasgupta B, Luqmani R et al. A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sirukumab in the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):793-810.
14. Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR et al. A Randomized, Double-Blind Trial of Abatacept (CTLA-4lg) for the Treatment of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):837.
15. Conway R, O'Neill L, Gallagher P et al. Ustekinumab for refractory giant cell arteritis: A prospective 52-week trial. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Dec;48(3):523-528.
16. Cid MC, Unizony SH, Blockmans D et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum, Dis.* 2022 May;81(5):653-661.

Co nového v léčbě systémového lupus erytematodes?

Martina Skácelová

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

Cílem léčby systémového lupus erytematodes je dosáhnout remise nebo alespoň nízké aktivity choroby a zabránit jejím opakovaným vzplanutím. K tomu je využívána celá řada imunosupresivních léků v kombinaci s glukokortikoidy, rozšiřují se i možnosti použití biologických léků, zejména belimumabu. Novinkou v léčbě lupusové nefritidy je kalcineurinový inhibitor voclosporin, z biologických léků je nově k dispozici anifrolumab, který blokuje aktivitu interferonů I. typu. Nedílnou součástí péče o pacienta se systémovým lupus erytematodes je i prevence pozdních komplikací choroby, zejména pak opatření vedoucí ke snížení rizika kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova: systémový lupus erytematodes, lupusová nefritida, voclosporin, belimumab, anifrolumab.

What is new in the treatment of Systemic Lupus Erythematosus?

Systemic lupus erythematosus treatment is targeted to achieve remission or low disease activity and protection from disease flares. A number of immunosuppressive drugs in combination with glucocorticoids are used for this purpose and there is an increased possibility of the use of biologic treatment, especially of belimumab. Calcineurin inhibitor voclosporin is a novelty in lupus nephritis treatment. Another novelty is anifrolumab, a biologic drug which inhibits the activity of type I interferons. An integral part of care is the prevention of late disease complications, especially cardiovascular risk management.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, voclosporin, belimumab, anifrolumab.

Úvod

Systémový lupus erytematodes (SLE) je zánětlivé autoimunitní onemocnění charakterizované nadprodukcí řady orgánově nespecifických protilátek podílejících se na tvorbě imunokomplexů, které se ukládají ve tkáních a vedou k zánětlivé reakci a orgánovému poškození. Jedná se o velice heterogenní onemocnění s různým klinickým obrazem a průběhem. Prvními projevy choroby často bývají systémové příznaky, jako je únava, horečka a váhový úbytek. K nejčastějším projevům SLE patří zejména poškození kůže a kloubů, dále pak poškození glomerulů ledvin, kardiovaskulárního systému a plic, centrálního nervového systému a krevetvorby (1). Nová klasifikační EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology) kritéria pro SLE byla publikována v r. 2019 (2). Základním vstupním kritériem je pozitivita antinukleárních protilátek (ANA), bez nich nelze chorobu jako SLE stanovit. Pro splnění kritérií pro SLE musí dále nemocný splňovat alespoň jedno ze sedmi klinických kritérií a celkem ≥ 10 bodů ze skó-

rovacího systému, jehož součástí jsou rovněž tři kritéria imunologická. Nemocný nemusí splňovat všechna kritéria současně, některá mohou být přítomna anamnesticky (2). Klasifikační kritéria EULAR/ACR jsou přehledně shrnuta v tabulce 1.

Doporučení EULAR pro léčbu systémového lupus erytematodes shrnují současný pohled na terapii nemoci, jejich poslední update byl publikován v roce 2019 (3), pro léčbu lupusové nefritidy jsou pak využívána samostatná Doporučení EULAR/ER-EDTA (European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association) publikovaná v roce 2020 (4). Algoritmus léčby vycházející z platných doporučení je i součástí doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu nemocných se SLE (5).

Cílem léčby SLE je dosažení remise nebo alespoň nízké aktivity choroby, prevence orgánového poškození a minimalizace vedlejších účinků léčby, dále pak zlepšení dlouhodobého přežívání nemocných a optimalizace kvality života. Dosažení kompletní remise SLE (absence

Tab. 1. Klasifikační kritéria EULAR/ACR pro SLE

Klinické domény a kritéria		Imunologické domény a kritéria	
Konstitucionální doména Teplota	2	Antifosfolipidové protilátky Antikardiolipinové protilátky nebo anti β 2GP protilátky nebo pozitivita lupus antikoagulans	2
Kožní doména Nejživčí se alopecie Orální ulcerace Subakutní kožní nebo diskoidní lupus Akutní kožní lupus	2 2 4 6	Komplement Nízké C3 nebo C4 Nízké C3 a C4	3 4
Muskuloskeletální doména Synovitida \geq 2 kloubů nebo bolest \geq 2 kloubů a \geq 30minutová ranní ztuhlost	6	SLE specifické protilátky Anti-dsDNA Anti-Smith	6 6
Neurologická doména Delirium Psychóza Křeče	2 3 5		
Serozitida Pleurální nebo perikardiální výpotek Akutní perikarditida	5 6		
Hematologická doména Leukopenie Trombocytopenie Autoimunní hemolýza	3 4 4		
Renální doména Proteinurie ($>$ 0,5 g/24 h) Biopstický průkaz LN třídy II nebo V Biopstický průkaz LN třídy III nebo IV	4 8 10		

Vstupním kritériem je současná nebo anamnestická pozitivita antinukleárních protilátek (ANA) v titru \geq 1 : 80. Do výsledné kalkulace se započítává kritérium s nejvyšší bodovou hodnotou v dané oblasti, pozitivita ostatních kritérií z dané oblasti se nekalkuluje. Přítomnost definitivní choroby se opírá o bodovou hodnotu \geq 10, přičemž musí být přítomno alespoň jedno klinické a jedno laboratorní kritérium choroby.

klinické aktivity choroby bez použití glukokortikoidů a imunosupresivních léků) je však poměrně vzácné, u většiny pacientů je tedy cílem léčby dosažení nízké aktivity onemocnění. Ta je definována jako SLEDAI \leq 3 při terapii antimalariky nebo alternativně SLEDAI \leq 4, PGA (physician global assessment, globální hodnocení lékařem) \leq 1 a zároveň dávka glukokortikoidů \leq 7,5 mg denně v kombinaci s dobře tolerovaným imunosupresivním lékem. Dosažení těchto cílů má podobný vliv na prevenci relapsů SLE a progresi orgánového poškození jako u kompletní remise (3).

U pacientů s lupusovou nefritidou (LN) je cílem léčby dosažení kompletní klinické odpovědi s cílovou proteinurií $<$ 0,5–0,7 g/24 hodin s normální glomerulární filtrací (GFR) v průběhu 12 měsíců léčby. Zlepšení proteinurie s normalizací/stabilizací GFR by mělo být patrné již po 3 měsících léčby a alespoň 50% redukce proteinurie (parciální klinická odpověď) v průběhu 6 měsíců. Je však nutno si uvědomit, že u pacientů s nefrotickou proteinurií bývá nástup klinické odpovědi pomalejší, plný efekt léčby lze očekávat později. V těchto případech je třeba vyčkat déle a vyvarovat se předčasných a unáhlených změn imunosupresivní léčby. Současným cílem léčby je rovněž dosažení remise nebo nízké aktivity v extrarenálních doménách (4).

Obecné principy léčby SLE

Strategie léčby SLE závisí na tíži a rozsahu postižení, léčba konvenčně užívanými léky (glukokortikoidy, antimalarika, imunosupresivní léky) je často doprovázena vysokým rizikem lékové toxicity, orgánového poškození, infekčních komplikací a možným rozvojem celé řady komorbidit. Část pacientů navíc zůstává i přes komplexní terapeutický

přístup refrakterní na terapii. Cílem indukční léčby je rychlé dosažení kontroly nad aktivitou choroby (ať už nově diagnostikované či relapsu nebo nové orgánové manifestace), zastavení procesu tkáňového poškození, zlepšení funkce a indukce remise. Po zvládnutí akutního stavu následuje dlouhodobá udržovací terapie, jejímž cílem je udržení remise a prevence vzplanutí aktivity choroby.

Hydroxychlorochin by měl být součástí léčebného protokolu u všech pacientů se SLE. V průběhu léčby by měl být pravidelně prováděn screening retinální toxicity. Její riziko vzrůstá s délkou užívání a dávkou a je vyšší u pacientů s renální insuficiencí nebo s již preexistujícím makulárním či retinálním onemocněním. Při dávce nižší než 5 mg/kg je však riziko toxicity velmi nízké, u pacientů v dlouhotrvající remisi onemocnění je možno dávky postupně snižovat (6).

Dávka glukokortikoidů závisí na aktivitě choroby, u pacientů s život ohrožujícími orgánovými manifestacemi (postižení ledvin, CNS apod.) se v úvodní terapii využívá léčba vysokodávkovanými intravenózními pulzy glukokortikoidů. Po dosažení kontroly nad onemocněním by měla být dávka postupně minimalizována na \leq 7,5 mg/den s cílem jejich úplného vysazení.

Volba imunosupresivního léku závisí zejména na charakteru a tíži orgánového postižení, dále pak i na věku pacienta a reprodukčních okolnostech. V potaz je vždy nutno vzít i bezpečnostní profil léků. U pacientů s mírnější symptomatologií, hlavně kožně-kloubní, může být použit metotrexát nebo azathioprin. Pokud není dosaženo cíle léčby nebo v případě závažnějšího orgánového postižení je doporučováno nasazení mykofenolát mofetilu, který má dobrou účinnost u pacientů se závažnými formami SLE včetně postižení ledvin, naopak nebyl prokázán

vliv na neuropsychiatrické manifestace choroby. Podávání cyklofosfamidu je indikováno u pacientů se závažnými manifestacemi (renální, kardiovaskulární, neuropsychiatrické) nebo jako záchranná medikace u onemocnění refrakterního na léčbu.

U pacientů s lupusovou nefritidou je doporučeno provést renální biopsii k ozřejmění histologického typu poškození. Imunosupresivní terapie je indikována v případě aktivní LN III. a IV. třídy s/bez histologických známek chronicity. U pacientů s čistou LN V. třídy je imunosupresivní léčba indikována v případě nefrotické proteinurie; naopak při poškození II. třídy není terapie imunosupresivní nutná (4).

U lupusové nefritidy III/IV třídy se v iniciační terapii využívá podávání mykofenolát mofetilu (MMF) v dávce 2–3 g denně dle tolerance a event. nežádoucích účinků nebo nízkodávkovaného (500 mg co 14 dnů v 6 dávkách) intravenózně podávaného cyklofosfamidu, u pacientů s nedostatečnou odpovědí by mělo být zváženo jeho podání ve vyšších dávkách (0,5–0,75 g/m² měsíčně po dobu 6 měsíců). V úvodu léčby se podávají intravenózní glukokortikoidy v celkové dávce 500–2500 mg, následná perorální dávka by měla být 0,3–0,5 mg/kg s postupnou redukcí na ≤ 7,5 mg/den v průběhu 3–6 měsíců. Další možností je podání kalcineurinových inhibitorů (CNI), ať už samotných, nebo v kombinaci s MMF. Používá se zejména tacrolimus, méně často cyclosporin. Při průkazu LN V. třídy je lékem první volby mykofenolát mofetil, při nedostatečném efektu lze přidat kalcineurinové inhibitory (4).

Udržovací terapie by měla být dlouhodobá, její trvání je individuální. V případě proliferativní lupusové nefritidy by měla trvat minimálně 36 měsíců (7), k relapsům lupusové nefritidy však často může dojít i po této době. U pacientů po indukční terapii cyklofosfamidem se doporučuje pokračovat dále v terapii mykofenolát mofetilem nebo azathioprinem, který může být s výhodou použit zejména u žen plánujících graviditu. V případě indukční terapie MMF se doporučuje v této terapii nadále pokračovat, převedení pacienta na azathioprin s sebou nese vyšší riziko relapsu LN. U pacientů, kteří dosáhli kompletní klinické odpovědi, může být léčba velmi pozvolna redukována. První se doporučuje redukovat dávky glukokortikoidů, až následně je možné redukovat dávky imunosupresiv, jejichž opatrné vysazení je možné v případě dlouhotrvající remise.

U pacientů s LN refrakterní na léčbu se doporučují léky používané v indukční terapii – MMF, cyklofosfamid, CNI (zejména tacrolimus) ve vyšších dávkách či v kombinační terapii. V indikovaných případech lze použít rituximab, jeho nástup účinku však může být velmi variabilní. Rovněž tak může být použit i belimumab, který však zatím nemá oficiální indikaci pro léčbu LN, ale v post hoc analýze randomizovaných studií BLISS-52 a BLISS-76 prokázal v kombinaci s MMF efekt na redukcii proteinurie a snížení rizika relapsu LN (8), rovněž tak jsou k dispozici i první data o jeho účinnosti u pacientů s biopicky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou (9). V literatuře jsou i zmínky o použití kombinace rituximabu s belimumabem v léčbě refrakterní lupusové nefritidy (10). Ve výjimečných případech, zejména při kontraindikaci vysokých dávek glukokortikoidů nebo imunosupresiv, lze podat intravenózní imunoglobuliny; zcela výjimečně je indikováno provedení výměnných plazmaferéz (zejména v případě hemolyticko uremického syndromu/trombotické trombocytopenické purpury, katastrofické formy antifosfolipidového syndromu).

Nová imunosupresiva v léčbě SLE

V lednu 2021 schválila FDA (Food and Drug Administration) pro léčbu lupusové nefritidy nový kalcineurinový inhibitor voclosporin. Jedná se o molekulu strukturálně podobnou cyclosporinu, která však má větší vazbu na kalcineuriny. Snižuje proliferaci lymfocytů, blokuje imunitní odpověď mediovanou T buňkami a zvyšuje integritu podocytů v ledvině. Jeho farmakokinetický profil a biologická dostupnost při perorálním podání je více konzistentní než u jiných kalcineurinových inhibitorů, při jeho podávání odpadá monitorace hladin léčiva. Rovněž tak u něj nebyly popsány lékové interakce s mykofenolát mofetilem. Lék má příznivý efekt na lipidové spektrum a glykemický profil (11).

Jeho účinnost u lupusové nefritidy při podávání v dávce 23,7 mg dvakrát denně v kombinaci s mykofenolát mofetilem a s glukokortikoidy byla potvrzena již ve studii II. fáze AURA-LV (12). Ve studii III. fáze AURORA-1 (Aurinia Renal Response in Active Lupus With Voclosporin) byl sledován efekt kombinační terapie voclosporinu s mykofenolát mofetilem a glukokortikoidy s rychlou detakcí dávek oproti placebo v kombinaci se standardní terapií MMF plus glukokortikoidy. Do klinického hodnocení bylo zařazeno celkem 357 pacientů s aktivní lupusovou nefritidou třídy III, IV nebo V (i v kombinaci), která byla prokázána biopicky nejdéle dva roky před zařazením do studie. Primárním cílem studie hodnoceným v 52. týdnu byla kompletní renální odpověď, která zahrnovala poměr protein/kreatinin v moči (UPCR) ≤ 0,5 mg/mg; dále stabilní renální funkce definované jako GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo bez většího než 20% poklesu; stav bez podání záchranné medikace; a maximální povolenou dávkou kortikosteroidů definovanou protokolem. Primárního cílového ukazatele se podařilo dosáhnout významně častěji u pacientů léčených voclosporinem (u 73 [41 %] ze 179 pacientů) než při podávání placebo (40 [23 %] ze 178 pacientů; OR, 2,65; 95 % confidence interval [CI], 1,64–4,27; P < 0,0001) (12). Bezpečnostní profil léku byl velmi příznivý, závažné nežádoucí příhody byly pozorovány u 37 (21 %) pacientů léčených voclosporinem a u 38 (21 %) pacientů v placebové skupině. Z infekčních komplikací se nejčastěji jednalo o pneumonii, která se vyskytla v průběhu sledování u 7 (4 %) pacientů v aktivní skupině a u 8 (4 %) pacientů ve skupině placebové (13).

Současné možnosti použití biologických léků v léčbě SLE

Prvním oficiálně registrovaným biologickým lékem pro léčbu SLE je belimumab. Jedná se o plně humánní rekombinantní IgG1λ monoklonální protilátku, která blokuje vazbu solubilního stimulatoru B lymfocytů (B lymphocyte stimulator, BlyS) na B lymfocyty, které hrají klíčovou roli v patogenezi SLE. Jeho účinnost a bezpečnost byla prokázána ve studiích I. a II. fáze a dále potom zejména ve dvou velkých studiích III. fáze v délce trvání 52 a 76 týdnů (14, 15); v současné době jsou k dispozici již více než 13letá bezpečnostní a účinnostní data u pacientů léčených belimumabem (16).

Studie BLISS-52 byla placebem kontrolovaná studie III. fáze, ve které byli pacienti s aktivním SLE randomizováni k léčbě belimumabem v dávce buď 1 nebo 10 mg/kg nebo k léčbě placebem (14). Primárním cílem pak bylo zlepšení SRI skóre (the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) v 52. týdnu sledování charakterizované jako pokles

≥ 4 body v SELENA-SLEDAI skóre, žádné A a maximálně jedno B skóre při hodnocení orgánového postižení podle BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) a žádné zhoršení ($< 0,3$ zvýšení) v PGA hodnocení (Physician's Global Assessment). Celkem bylo zařazeno 867 pacientů (289, 290, 287 v jednotlivých skupinách), přičemž signifikantně vyšší SRI odpovědi bylo v týdnu 52 dosaženo ve skupinách léčených belimumabem 1 mg/kg (51 %, OR 1,55 [95 % CI 1,10–2,19]; $p = 0,0129$) a 10 mg/kg (58 %, 1,83 [1,30–2,59]; $p = 0,0006$) než ve skupině placebové (44 %). Signifikantní rozdíly ve prospěch léčby belimumabem pak byly pozorovány i při posuzování SELENA-SLEDAI, BILAG a PGA. Bezpečnostní profil belimumabu byl dobrý, výskyt nežádoucích příhod byl srovnatelný s placebem (14).

Design studie BLISS-76, ve které bylo sledováno celkem 819 pacientů, byl obdobný (15), přičemž v týdnu 52 bylo dosaženo ve skupině léčené belimumabem v dávce 10 mg/kg k signifikantně vyššímu zlepšení SRI oproti placebo (43,2 % versus 33,5 %; $p = 0,017$). Ve skupině léčené dávkou 1 mg/kg bylo zlepšení SRI pozorováno u 40,6 % pacientů ($p = 0,089$). Léčebná odpověď v týdnu 76 byla 32,4 % v placebové skupině, 39,1 % ve skupině léčené belimumabem 1 mg/kg a 38,5 % při dávce 10 mg/kg (15).

V současné době jsou již k dispozici výsledky více než 13letého sledování pacientů užívajících belimumab podávaný intravenózně ve čtyřtýdenních intervalech v kombinaci se standardní terapií SLE, přičemž medián délky expozice belimumabu byl 3 334 dnů (260–4 332 dnů), celková expozice belimumabu činila 2 294 patiento-roků, a medián počtu infuzí 115,5 (7–155). Více než jedna třetina sledovaných pacientů pokračovala v terapii déle než 10 let, po celou dobu sledování byl pozorován stabilní počet nežádoucích příhod včetně infekcí nebo se časem jejich počet snižoval. Podíl pacientů, kteří dosáhli SRI léčebné odpovědi, postupně narůstal z 32,8 % v prvním roce sledování až k 75,6 % pacientů v roce 12. Nízké aktivity onemocnění (SELENA-SLEDAI ≤ 2 a dávka prednisonu ≤ 5 mg/den) dosáhlo v prvním roce léčby 14 % pacientů, ve 13. roce léčby to bylo již 57 % léčených pacientů. Dlouhodobá léčba belimumabem rovněž umožnila postupné snižování dávek glukokortikoidů (16).

V souladu s doporučeními pro léčbu SLE je místo pro léčbu belimumabem zejména u pacientů s extrarenálním postižením, u kterých přes standardní terapii, kterou je většinou kombinace glukokortikoidů s hydroxychlorochinem a dalšími imunosupresivními léky, přetrvává aktivita choroby nebo dochází k jejím opakovaným vzplanutím (3). Z léčby belimumabem mají prospěch především pacienti s kožním a muskuloskeletálním postižením s vysokou aktivitou choroby (SLEDAI > 10) užívající vyšší dávky glukokortikoidů ($> 7,5$ mg/den) se serologicky aktivním onemocněním (nízké hladiny C3 a/nebo C4 složky komplexu a vysoké titry anti dsDNA protilátek) (17, 18).

Účinnost belimumabu u pacientů s biopticky potvrzenou aktivní lupusovou nefritidou potvrdily výsledky multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie III. fáze BLISS-LN, která porovnávala efekt belimumabu v dávce 10 mg/kg i.v. přidaného ke standardní terapii LN (mykofenolát mofetil nebo cyklofosfamid/azathiopirin) oproti placebo (9). Primárním cílem studie bylo dosažení renální odpovědi charakterizované jako poměr močový

protein/kreatinin $\leq 0,7$ a pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) maximálně o 20 % ve srovnání s výchozími hodnotami nebo GFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a nepoužití záchranné medikace. Hlavním sekundárním cílem pak bylo dosažení kompletní renální odpovědi (poměr protein/kreatinin $< 0,5$, zhoršení eGFR max. o 10 % nebo ≥ 90 ml/min/1,73 m² a nepoužití záchranné medikace). Z celkového počtu 448 pacientů (224 léčeno belimumabem, 224 placebem) bylo po 104 týdnech sledování dosaženo renální odpovědi signifikantně častěji ve skupině léčené belimumabem (43 % vs. 32 %; OR 1,6; 95 % CI, 1,0–2,3; $p = 0,03$), rovněž tak i kompletní renální odpověď byla častější ve skupině léčené belimumabem (30 % vs. 20 %; OR 1,7; 95 % CI, 1,1–2,7; $p = 0,02$). Bezpečnostní profil belimumabu byl konzistentní s předchozími studiemi (9).

Rituximab (RTX) je chimérická monoklonální protilátka proti CD20 povrchovému antigenu B lymfocytů. Lék nemá oficiální registraci pro použití v léčbě SLE, v současných doporučeních pro léčbu SLE však místo má a je v této indikaci poměrně široce používán. Rituximab může být podáván v monoterapii nebo jako add-on terapie u pacientů se závažným renálním nebo extrarenálním (zejména hematologickým nebo neuropsychiatrickým) postižením refrakterním na léčbu imunosupresivními léky a/nebo belimumabem nebo u pacientů, kteří mají kontraindikace k jejich použití (3). I přes dobré zkušenosti z klinické praxe jsou však výsledky použití RTX v klinických studiích u pacientů se SLE negativní. Studie EXPLORER (The Exploratory Phase II/III SLE Evaluation of Rituximab) sledovala účinnost a bezpečnost léčby RTX oproti placebo u pacientů se střední až vysokou aktivitou SLE s extrarenálním postižením. Po léčbě rituximabem nebyl pozorován rozdíl v dosažení BILAG odpovědi mezi jednotlivými skupinami (19). Rovněž tak ve studii III. fáze LUNAR (Lupus Nephritis Assessment with Rituximab), kde byl porovnáván rituximab oproti placebo u pacientů s lupusovou nefritidou třídy III a IV, nebyla prokázána v 52. týdnu sledování superiorita RTX oproti placebo v dosažení renální odpovědi (20). Nicméně post-hoc publikovaná metaanalýza této studie potvrdila, že dosažení kompletní deplece B buněk při léčbě rituximabem bylo asociováno s kompletní remisí LN v 78. týdnu sledování a lék dosahoval signifikantní účinnosti v podskupinách se závažnějším renálním postižením či u Afroameričanů (21).

V imunopatogenezi SLE hraje důležitou roli aktivace interferonu 1. typu. Anifrolumab je plně humánní IgG1k monoklonální protilátka proti IFNAR1 (Interferon Alpha And Beta Receptor Subunit 1), která byla v srpnu 2021 schválena FDA pro léčbu středně těžkého a těžkého SLE. Anifrolumab prokázal účinnost ve studiích II. a III. fáze u pacientů se SLE. Ve studii II. fáze (22) byl porovnáván efekt anifrolumabu v dávce 300 mg i.v. každé 4 týdny oproti placebo na kožní raš a artritidu u pacientů se středně těžkým a těžkým SLE. Ke zlepšení kožních projevů hodnocených pomocí SLEDAI-2 K (SLE Disease Activity Index 2000) došlo u 44,3 % pacientů v léčené skupině ve srovnání s 14,8 % pacientů v placebové skupině (OR (90 % CI) 4,56 (2,48–8,39), $p < 0,001$; zlepšení v BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) u 58,5 % versus 28,2 % pacientů (OR (90 % CI) 3,59 (2,08–6,19), $p < 0,001$; a ≥ 50 % zlepšení v mCLASI (modified Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity

Index) u 62,0 % versus 33,7 % pacientů (OR (90 % CI) 3,31 (1,97–5,55), $p < 0,001$). Při hodnocení artritidy bylo u většího podílu pacientů léčených anifrolumabem pozorováno zlepšení ve SLEDAI-2 K ve srovnání s placebem: 56,7 % versus 42,4 % (OR (90 % CI) 1,88 (1,16–3,04), $p = 0,032$); a v BILAG 69,1 % versus 49,5 % pacientů (OR (90 % CI) 2,47 (1,48–4,12), $p = 0,003$); při hodnocení počtu oteklých a bolestivých kloubů byla při léčbě anifrolumabem pozorována vyšší průměrná redukce (SD) počtu postižených kloubů: -5,5 (6,3) versus -3,4 (5,9), $p = 0,004$ (22).

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III TULIP-1 nebylo sice dosaženo primárního cíle, kterým byla SRI-4 (SLE responder index-4) odpověď, bylo však dosaženo významných sekundárních cílů studie včetně možnosti redukce dávek glukokortikoidů a lepší odpovědi hodnocené pomocí CLASI a BICLA (the British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment) ve skupině pacientů léčené anifrolumabem (23). Pacienti se středně těžkým a těžkým SLE užívající standardní léčbu byli randomizováni v poměru 2 : 1 : 2 k léčbě placebem či anifrolumabem v dávce 150 nebo 300 mg i.v. každé 4 týdny po dobu 48 týdnů. V 52. týdnu sledování bylo dosaženo SRI-4 odpovědi u podobného počtu pacientů léčených anifrolumabem v dávce 300 mg (36 %) a placebem (40 %): rozdíl -4,2 [95 % CI -14,2 – 5,8], $p = 0,41$ (23). Ve studii TULIP-2 byly původně sekundární cíle ze studie TULIP-1 použity jako primární cíl. Celkem 362 pacientů se SLE bylo randomizováno v poměru 1 : 1 k podávání anifrolumabu v dávce 300 mg i.v. co 4 týdny nebo k placebu. Primárním cílem studie bylo v tomto případě dosažení terapeutické odpovědi hodnocené pomocí BICLA. Ve skupině léčené anifrolumabem dosáhlo léčebné odpovědi 47,8 % pacientů, ve skupině placebové 31,5 % pacientů (rozdíl 16,3, 95 % CI, 6,3–36,3; $p = 0,001$) (24). Příznivý bezpečnostní profil anifrolumabu potvrdila poolovaná data z výše uvedených studií (celkem 925 pacientů), lék byl dobře tolerován, nejčastějším nežádoucím účinkem byly respirační infekce a zejména zvýšené riziko infekce herpes zoster (6,1 % vs. 1,3 % v placebové skupině; EAIR risk difference (95 % CI) 5,4 (2,8–8,4) (25).

Nežádoucí účinky léčiv

Farmakoterapie SLE je zatížena řadou vedlejších účinků užívaných léků. V případě glukokortikoidů je to zejména dobře známé riziko rozvoje sekundárního Cushingova syndromu, vzniku osteoporózy, diabetu, obezity, katarakty, ale také riziko infekcí, tromboembolické choroby či akcelerace aterosklerózy. Hydroxychlorochin je spojený s možností rozvoje retinopatie či kardiotoxicity. Imunosupresivní léky všeobecně zvyšují rizika myelosuprese, infekcí, mnohé z nich jsou teratogenní (cyklofosamid, methotrexát, mykofenolát), mohou mít onkogenní potenciál. Kalcineurinové inhibitory mohou přispívat ke zhoršení renálních funkcí či vzniku hypertenze. Biologické léky zvyšují náchylnost k bakteriálním, virovým i mykotickým infekcím, v případě rituximabu včetně progresivní multifokální leukoencefalopatie. Z toho vyplývá nutnost pečlivé monitorace všech nasazených léků.

Další doporučení pro management pacientů se SLE

Jak již bylo zmíněno, pacienti se SLE mají zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací, jejich prevence je proto důležitou součástí

managementu léčby. Podle současných doporučení EULAR publikovaných v letošním roce se doporučuje zejména důsledná korekce hypertenze, která zásadním způsobem zvyšuje riziko koronárních příhod a ischemických cévních mozkových příhod u pacientů se SLE. Optimální cílovou hodnotou jsou hodnoty TK < 130/80 mm Hg. U pacientů s lupusovou nefritidou je při poměru močový protein/kreatinin > 500 mg/g nebo přítomné hypertenzi doporučeno podávání ACEi (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu) nebo ARB (blokátory receptorů pro angiotenzin II). Dalším důležitým rizikovým faktorem je dyslipidemie, její léčba se řídí doporučeními platnými pro obecnou populaci. Na základě individuálního kardiovaskulárního rizika lze u některých skupin pacientů doporučit preventivní podávání kyseliny acetylsalicylové, zejména pak u pacientů se sekundárním antifosfolipidovým syndromem. Prediktorem kardiovaskulárních komplikací je i samotná aktivita SLE; dosažení nízké aktivity choroby a také použití nejnižších možných dávek glukokortikoidů vede k redukci CV rizika. Rovněž tak i podávání hydroxychlorochinu, který by měl být podáván všem pacientům se SLE, je doporučeno i ke snížení kardiovaskulárního rizika. Naopak neexistuje specifická imunosupresivní terapie, jejíž podání by toto riziko zásadním způsobem snižovalo (26).

V prevenci osteoporózy u pacientů se SLE se doporučují nefarmakologická opatření, jako je pravidelné cvičení a udržení optimální tělesné hmotnosti v kombinaci s adekvátní suplementací kalcia a vitamínu D. U pacientů s osteoporózou nebo s vysokým rizikem osteoporotické zlomeniny je indikováno zahájení terapie (bisfosfonáty, denosumab, v indikovaných případech teriparatid).

U pacientů se SLE je zvýšené riziko infekčních komplikací vyplývajících jak z aktivity onemocnění, tak i z dlouhodobého podávání glukokortikoidů a imunosupresivních léků. V souladu s doporučeními EULAR pro vakcinaci pacientů s autoimunními chorobami se doporučuje očkování neživými vakcínami. Pacienti by měli být pravidelně očkováni proti sezónní chřipce a pneumokokové infekci, rovněž tak je doporučena vakcinace proti SARS-CoV-2. Měla by být zvážena i vakcinace proti herpes zoster; podle dostupných dat má v tomto případě i živá atenuovaná vakcína přijatelný bezpečnostní profil a může být zvážena zejména u pacientů s méně intenzivní imunosupresí (27).

Závěr

Přístup k pacientovi se SLE by měl být vždy komplexní, základem by měla být zejména včasná a komplexní diagnostika choroby s identifikací rozsahu a závažnosti orgánového poškození. K tomu je často vzhledem k rozmanitosti klinických manifestací choroby potřeba mezioborová spolupráce, lékařem rozhodujícím o strategii léčby bývá často revmatolog či nefrolog. Volba správné imunosupresivní terapie pak záleží na typu a tíži postižení, neméně důležitá je však i prevence komplikací choroby, zejména rozvoje kardiovaskulárních chorob a infekcí. Portfolio léků užívaných v terapii se v posledním roce rozšířilo o nový kalcineurinový inhibitor voclosporin, který prokázal dobrou účinnost v léčbě lupusové nefritidy, z biologických léků určených pro léčbu SLE je třeba zmínit belimumab, rituximab a nově také anifrolumab. Nadále probíhá intenzivní vývoj celé řady nových molekul, které by mohly v budoucnu umožnit bezpečnou a dlouhodobou kontrolu

nad aktivitou závažného autoimunního onemocnění, kterým SLE bezesporu je. Slibná jsou první data o účinnosti ustekinumabu (inhibice IL-12/23), probíhají klinická hodnocení s dalšími blokátory interferonu 1,

inhibicí kostimulace T buněk či s inhibitory Janusových kináz (baricitinib, filgotinib) a inhibitory proteazomu (bortezomib).

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a grantem IGA_LF_2022_003.

LITERATURA

- Horák P, Skácelová M, Schubertová M. Život ohrožující projevy systémového lupusu a antifosfolipidového syndromu ve vnitřním lékařství. *Vnitř Lék* 2018;64(2):136-145.
- Arlinger M, Costenbader K, Daikh D et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78:736-745.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:713-723.
- Horák P, Tegzová D, Závada J et al. Doporučení ČRS pro léčbu nemocných se SLE. *Čes Revmatol*. 2013;21:110-122.
- Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-8. doi:10.1136/ard.2008.101766.
- Yap DYH, Chan TM. What is the ideal duration of maintenance therapy for lupus nephritis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Mar 19. doi: 10.1080/1744666X.2022.2056020. Epub ahead of print. PMID: 35306959.
- Sciascia S, Radin M, Yazdany J et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Autoimmun Rev* 2017;16:287-93. doi:10.1016/j.autrev.2017.01.010 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28147262.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117-1128.
- Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2018;91:45-54. doi:10.1016/j.jaut.2018.03.003.
- van Gelder T, Huizinga RB, Lisk L, Solomons N. Voclosporin: a novel calcineurin inhibitor with no impact on mycophenolic acid levels in patients with SLE. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37(5):917-922. doi: 10.1093/ndt/gfab022.
- Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95:219-231.
- Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2048. PMID: 33971155.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE et al. BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721-731.
- Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. BLISS-76 Study Group. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918-3930.
- Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1125-1134. doi: 10.1002/art.40861. Epub 2019 Jun 5. PMID: 30771238; PMCID: PMC6617785.
- Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun*. 2018;86:1-8. doi:10.1016/j.jaut.2017.09.004.
- van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1343-9. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200937.
- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately- to severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233. PMID: 20039413; PMCID: PMC4548300.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.
- Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1502-9.
- Merrill JT, Furie R, Werth VP et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis: impact of the type I interferon gene signature in the phase IIb MUSE study in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2018 Nov 26;5(1):e000284. doi: 10.1136/lupus-2018-000284. PMID: 30588322; PMCID: PMC6280909.
- Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1(4):E208.
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211. Epub 2019 Dec 18.
- Tummala R, Abreu G, Pineda L et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med*. 2021 Feb;8(1):e000464. doi: 10.1136/lupus-2020-000464. PMID: 33597205; PMCID: PMC7893670.
- Drosos GC, Vedder D, Houben E et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35110331.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31413005.

Novinky v léčbě axiálních spondyloartritid

Martin Žurek, Pavel Horák

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

Axiální spondyloartritidy jsou revmatická onemocnění charakterizovaná zánětem a kostní novotvorbou způsobující poruchu funkce páteře a postižených kloubů. Základní výzkum zdůraznil klíčovou roli dysregulace produkce cytokinů tumor nekrotizujícího faktoru α , interleukinu-23 a interleukinu-17 v etiologii axiální spondyloartritidy. Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α a interleukinu-17 mají prokázanou účinnost v klinických studiích a jsou v současnosti schválenými biologickými chorobu modifikujícími léky pro všechny podskupiny onemocnění. Předpokládaná účinnost blokády IL-23 nebyla ve dvou klinických studiích s monoklonálními protilátkami anti IL-23 potvrzena. Novou léčebnou možností se jeví inhibitory Janusových kináz.

Klíčová slova: axiální spondyloartritida, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru α , inhibitory interleukinu-17, inhibitory interleukinu-23, inhibitory Janusových kináz.

News in the treatment of axial spondyloarthritis

Axial spondyloarthritis is a rheumatic disease characterized by inflammation and bone formation causing impaired function of the spine and affected joints. Basic research has highlighted the key role of dysregulation of tumor necrosis factor α , interleukin-23 and interleukin-17 cytokine production in the etiology of axial spondyloarthritis. Tumor necrosis factor α and interleukin-17 inhibitors have been shown to be effective in clinical trials and are currently approved biological disease-modifying drugs for all disease subgroups. The presumed efficacy of IL-23 blockade has not been confirmed in two clinical trials with anti-IL-23 monoclonal antibodies. Janus kinase inhibitors appear to be a new treatment option

Key words: axial spondyloarthritis, tumor necrosis factor α inhibitors, interleukin-17 inhibitors, interleukin-23 inhibitors, Janus kinase inhibitors.

Úvod

Axiální spondyloartritidy (axSpA) představují skupinu stavů charakterizovaných zánětem a novotvorbou kosti v oblasti páteře a variabilní přítomností periferního kloubního postižení. Podle klasifikačních kritérií pro diagnózu seronegativních spondyloartritid (SpA) dle ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) onemocnění zahrnuje dva typy: radiografickou axiální SpA (r-axSpA), nazývanou také ankylozující spondylitida (AS), a neradiografickou formu axSpA (nr-axSpA) (1). AxSpA je poměrně častým onemocněním. Typickým počátečním projevem axSpA je zánětlivé postižení sakroiliakálního skloubení prokazatelné zobrazovacími metodami viz obrázky 1 a 2. Onemocnění se však může manifestovat v jakékoliv části páteře, stejně jako na periferních kloubech a entezích. Entezitida je charakteristickým rysem axSpA a jde o hlavní lokalizaci zánětlivých změn

u spondyloartritid. Mechanická zátěž hraje významnou roli v iniciaci a dalším udržení zánětu, což do jisté míry vysvětluje distribuci postižení v oblastech nosných kloubů. V rámci axSpA se vyskytují časté mimokloubní projevy, jako je uveitida, psoriáza či idiopatické střevní záněty, a trpí jimi asi polovina nemocných. Novotvorba kosti a strukturální poškození sakroiliakálních kloubů a páteře jako následek zánětu jsou dobře popsány u axSpA. Zánětlivé léze axiálního skeletu lze dobře zobrazit při vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Subchondrální kostní dřev je nahrazena granulační tkání s osteoblasty, které podporují novotvorbu kosti vedoucí k intraartikulární ankylóze fasetových kloubů. Vznik syndesmotů a nakonec ankylóza v páteři jako následek zánětu může vést k omezení pohyblivosti a dysfunkci páteře. Vztah mezi zánětem a novotvorbou kosti nebyl zcela objasněn. Pochopení této interakce je důležité pro prevenci dlouho-

Obr. 1. Radiogram SI skloubení s nálezem sakroilitidy pestrého obrazu s kombinací erozivních a osteoporuktivních změn

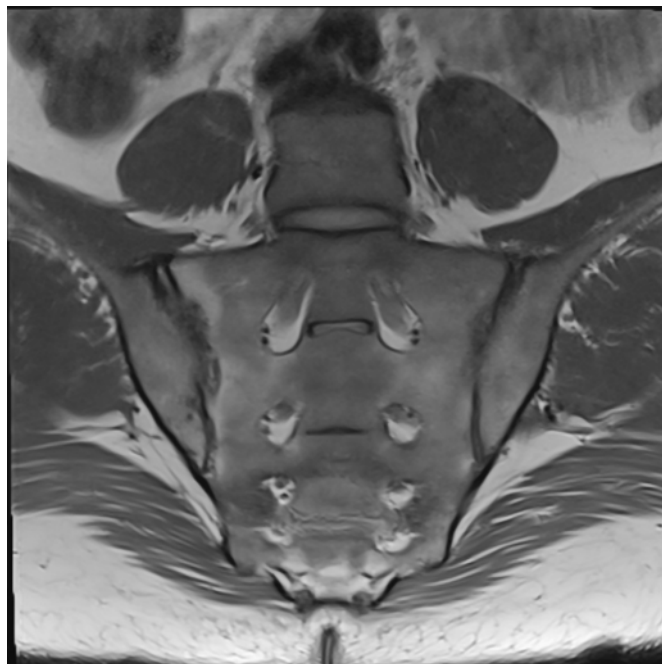


dobého strukturálního poškození. Základní výzkum zdůraznil klíčovou roli dysregulace produkce cytokinů tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α), interleukinu – 23 (IL-23) a interleukinu-17 (IL-17) v etiologii AS. IL-23 stimuluje Th17 lymfocyty produkující IL-17. Získání tkáně ze zánětem postižených míst je u člověka obtížné, hlavní důkaz toho, že osa IL-23–IL-17 hraje zásadní roli v patogenezi SpA, je odvozená z klinických studií s inhibitory IL-17 (2).

Léčba axiálních spondyloartritid

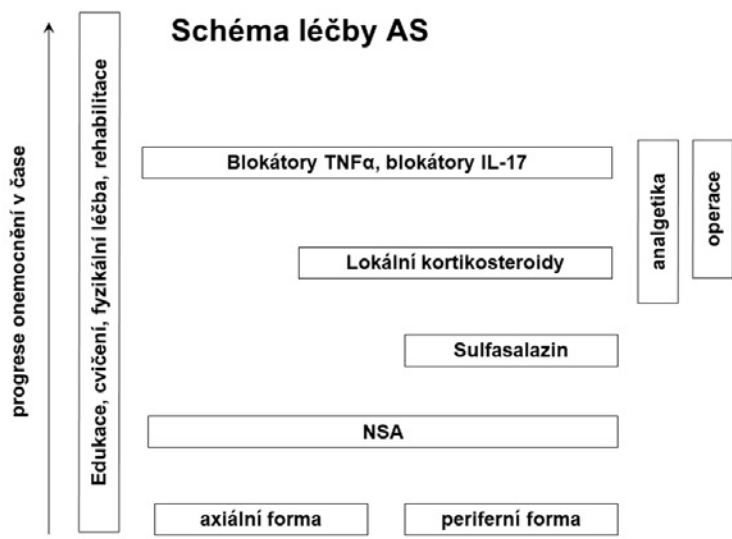
Základním léčebným postupem léčby axSpA stále zůstává fyzioterapie a časné použití nesteroidních antiflogistik (NSA). Důkazy podporující účinnost metod rehabilitace dle systematických přehledových prací jsou dle přísných kritérií Evidence Based Medicine (EBV) sice slabší, nicméně všichni chápeme, že v případě pravidelného cvičení či lázeňské terapie je uskutečnění placebem kontrolované, randomizované a zaslepené studie velmi obtížné. Dlouholetá zkušenost ukazuje, že pravidelné cvičení vede ke snížení aktivity onemocnění, zmírnění bolesti, ke zlepšení funkce a pohyblivosti páteře a snížení

Obr. 2. MR vyšetření s nálezem aktivní sakroilitidy, edematózní prosáknutí struktury sakra i přilehlých pánevních kostí vlevo



globálního hodnocení aktivity onemocnění pacientem (3). Nesteroidní antiflogistika (NSA) mají prokázáný efekt v časné léčbě projevů axSpA, efekt kontinuálního užívání na radiografickou progresi nebyl jednoznačně prokázán, stejně jako nebyl prokázán rozdíl v účinnosti mezi jednotlivými látkami ve skupině NSA. Při podávání NSA je potřeba zohlednit kardiální, gastrointestinální a renální rizika této léčby (4). V případě selhání konvenční terapie podávané, maximální doporučené a tolerované dávce je možné u pacientů s přetrvávající klinickou aktivitou zvolit jako léčbu 2. linie buď inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α) nebo inhibitory IL-17, event. inhibitory Janusových kináz (JAK) (5). Přehled léčby ankylozující spondylitidy viz obrázek 3. Současná úhradová kritéria Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) jsou uvedena v tabulce 1.

Obr. 3. Schéma léčby ankylozující spondylitidy



volně podle Zoching J et al., Ann Reum Dis 2006

Tab. 1. *Současná úhradová kritéria Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL)*

Léčba dospělých se závažnou aktivní ankylozující spondylitidou se závažnými axiálními symptomy, zvýšenými serologickými markery zánětlivé aktivity, jestliže nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi konvenční léčbou.

Léčba pacientů s diagnózou axiální spondylartritis bez rentgenového průkazu ankylozující spondylitidy, s vysokou aktivitou choroby (definovanou jako BASDAI více nebo rovno 4 při dvou po sobě následujících vyšetřeních), kteří splňují následující kritéria: nálezy aktivní sakroiliitidy na MRI a zvýšené CRP nad dvojnásobek horní referenční meze testu dané laboratoře, u kterých selhala dosavadní léčba.

Zdroj: www.sukl.cz

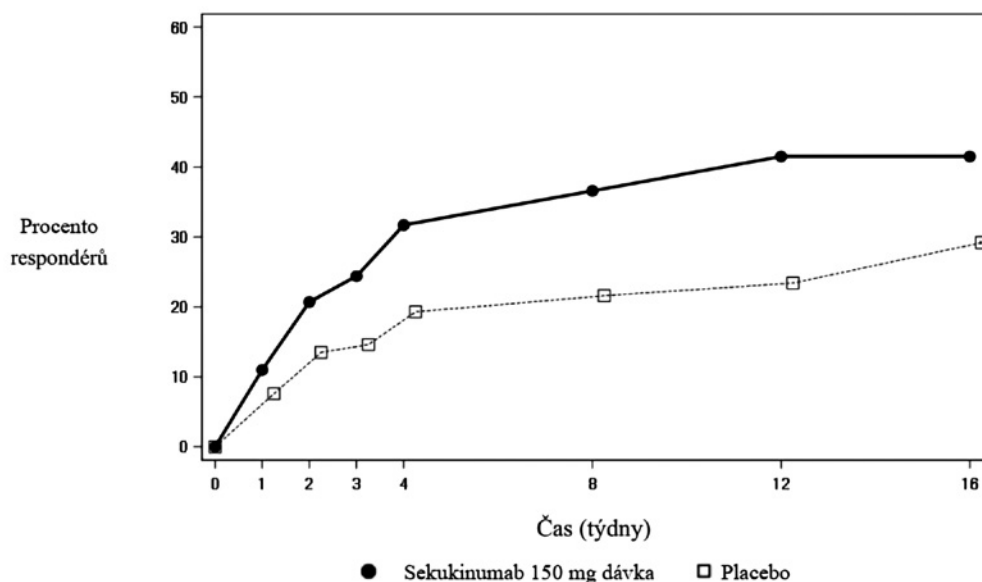
Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa

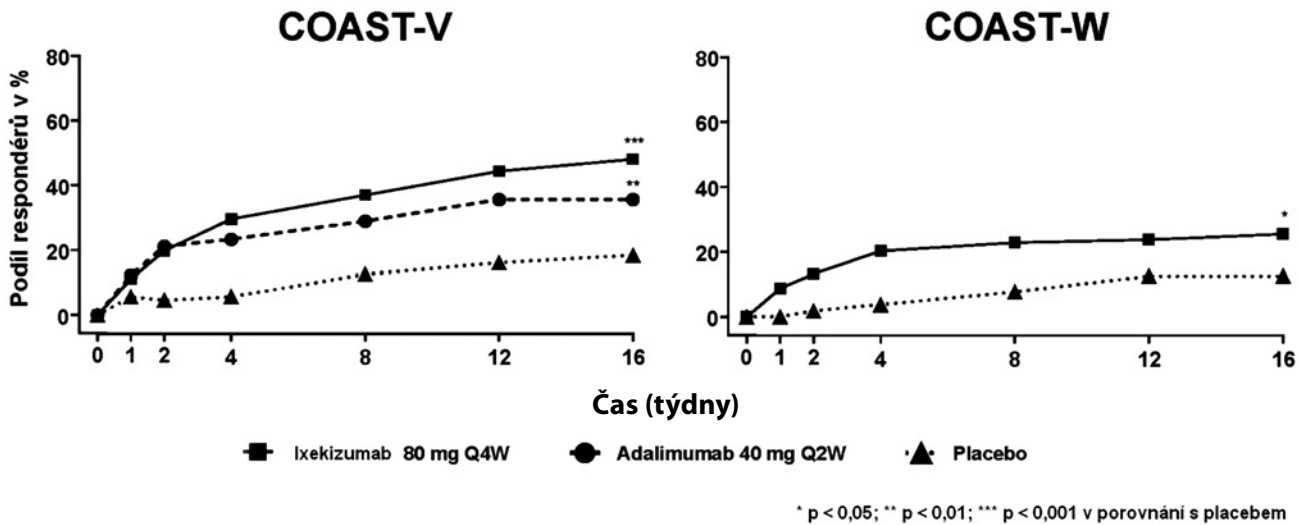
Průkaz nadměrné exprese TNF α v sakroiliakálním skloubení u pacientů s SpA vedl ke konceptu jejich potenciální účinnosti u SpA. Následný průkaz dobrého klinického efektu inhibitorů TNF α a jejich široké použití znamenalo velký posun v možnostech farmakoterapie SpA. V klinických studiích u pacientů s axSpA byla prokázána inhibitorů TNF α , a to jak u radiografických, tak i non-radiografických forem (5). Mnoho studií ukazuje, že lépe reagují na léčbu pacienti se zvýšenou výchozí hladinou CRP (6). Klinická hodnocení zpočátku neprokázala, že inhibitory TNF α , jsou-li podávány po dobu kratší než 2 roky, zpomalují radiografickou progresi choroby. Novější údaje však ukazují, že dlouhodobá (≥ 4 roky) léčba inhibitory TNF α vede velmi rychle k redukci zánětlivých změn patrných při MR a má rovněž příznivé účinky na radiografickou progresi u páteře u axSpA (7). Studie zabývající se dlouhodobým efektem podávání inhibitorů TNF α zjistily, že i při dosažení dlouhodobé remise onemocnění dochází po vysazení léčby téměř u všech pacientů s r-axSpA a u poloviny pacientů s nr-axSpA během několika týdnů ke klinickému relapsu onemocnění. Účinnost po opětovném zahájení léčby se sice může obnovit, ale zejména u nemocných s nr-axSpA nedosahuje klinický efekt po 3 měsících až ve 40 % úrovně efektu před přerušением léčby. Obecně se proto ukončení podávání inhibitorů TNF α u pacientů v remisi onemocnění nedoporučuje, jako vhodnější se jeví spíše snižování dávek či prodlužování intervalu jejich aplikace. Snižování dávky inhibitorů TNF α až o 50 % u pacientů s časou

axSpA v setrvalé remisi je možností, jak se vyhnout vzplanutí choroby a současně snížit náklady léčby (8). Metaanalýzy bezpečnosti podávání inhibitorů TNF α u AS identifikovaly vyšší výskyt nežádoucích účinků při srovnání s placebem, ale tyto byly podobné těm, které byly hlášeny u jiných zánětlivých stavů, při kterých jsou inhibitory TNF α indikovány. Ve výskytu závažných nežádoucích účinků nebyl zjištěn významný rozdíl oproti placebo (9). I tak však stále platí obezřetnost zejména z pohledu výskytu oportunních infekcí včetně TBC s nutností vyloučení jejich latentních forem před zahájením terapie. Z pohledu demyelinizačních chorob a těžších forem kardiálního selhávání je třeba respektovat veškerá bezpečnostní upozornění dle souhrnu údajů o léčivém přípravku.

Inhibitory interleukinu-17

Interleukin-17 A je klíčovým mediátorem zánětu u axSpA, psoriázy a psoriatické artritidy, od čehož se odvíjel koncept biologických léků inhibujících IL-17 A signální dráhu u těchto onemocnění. Sekukinumab je plně humánní monoklonální protilátka (mAb), která se selektivně váže na IL-17 A, což vede k inhibici jeho interakce s receptorem pro IL-17. Jeho použití je schváleno pro celé spektrum axSpA, vychází z výsledků klinických studií MEASURE a PREVENT. V klinických studiích MEASURE 1, 2, 3 pacienti s r-axSpA, kteří byli léčeni sekukinumabem v dávce 150 mg, dosáhli primárního cíle 20% zlepšení podle Assessment of SpondyloArthritis International Society kritérií (ASAS 20) v týdnu 16 při srovnání s placebem signifikantně častěji, stejně jako zlepšení pomocí dalších sekundárních ukazatelů aktivity onemocnění. V klinické studii PREVENT pacienti s nr-axSpA, kteří byli léčeni sekukinumabem 150 mg, dosáhli primárního cílového parametrem 40% zlepšení kritéria Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS 40) při srovnání s placebem signifikantně častěji (Obr. 4), stejně jako zlepšení pomocí dalších sekundárních ukazatelů aktivity onemocnění, popsáno bylo také zlepšení mobility páteře a byla pozorována inhibice MR hodnocených zánětlivých příznaků jak v oblasti sakroiliakálních kloubů tak i v oblasti páteře. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost byla potvrzena jak u TNF naivních, tak u pacientů, kteří užívali TNFi v minulosti. Léčba sekukinumabem vede ke zmírnění symptomů a poklesu aktivity

Obr. 4. *Odpověď ASAS40 při podání sekukinumabu či placebo u anti-TNF α naivních pacientů ve studii PREVENT v průběhu času do 16. týdne*

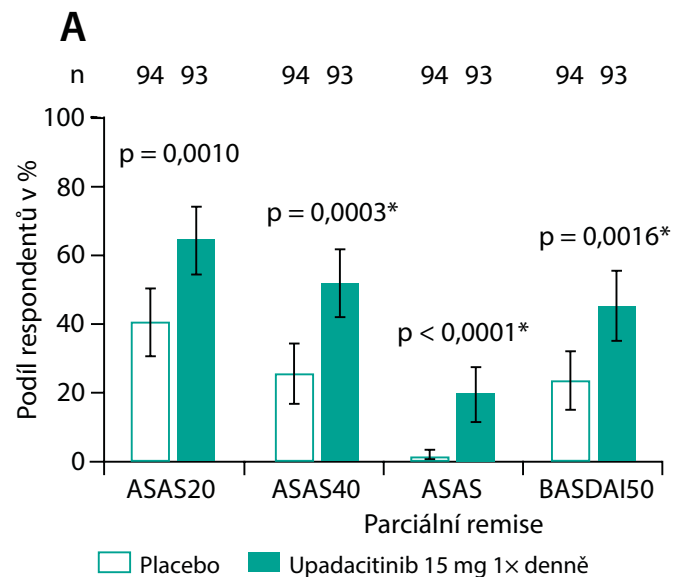
Obr. 5. Procentuální podíl pacientů, u nichž bylo dosaženo odpovědi dle ASAS40 ve studiích COAST-V a COAST-W do týdne 16

onemocnění axSpA a podle pokračující randomizované kontrolované studie (RCT) je střednědobá léčba sekukinumabem spojena s nízkým rizikem radiografické progresse (10).

Účinnost inhibice IL-17 A u axSpA byla také potvrzena ve studii s ixekizumabem, rekombinantní humanizovanou IgG4 mAb, která selektivně váže a neutralizuje IL-17 A. Studie COAST-V hodnotila efekt ixekizumabu u 341 biologicky naivních pacientů s diagnózou r-axSpA, zatímco studie COAST-W hodnotila efekt ixekizumabu u 316 pacientů s diagnózou r-axSpA, kteří měli předchozí zkušenosti s jedním nebo dvěma inhibitory TNF α (Obr. 5). Studie COAST-X sledovala efekt ixekizumabu u 303 pacientů s diagnózou nr-axSpA. Pacienti byli léčeni ixekizumabem 80 mg nebo 160 mg v týdnu 0 a poté 80 mg každé 2 týdny nebo každé 4 týdny, nebo placebem. Ve všech třech studiích v týdnu 16 u pacientů léčených ixekizumabem byla pozorována zlepšení v hlavních komponentách kritérií odpovědi dle ASAS40 (spinální bolest, BASFI, celkové hodnocení pacientem, ztuhlost) i v dalších hodnoceních aktivity onemocnění včetně hladiny CRP. Bylo dosaženo primárního cíle, tzn. že byl zjištěn statisticky významně vyšší podíl pacientů s léčebnou odpovědí hodnocení odpovědi dle kritérií ASAS40 u skupiny léčených ixekizumabem v porovnání s placebem. Odpovědi byly podobné u pacientů nezávisle na souběžných léčbách. Ve studii COAST-W byly odpovědi na léčbu ixekizumabem pozorovány nezávisle na počtu dříve podávaných inhibitorů TNF (11). Pacientům, kteří dokončili jednu ze tří pivotních studií COAST – V/W/X (52 týdnů), byla nabídnuta účast v dlouhodobé navazující randomizované studii vysazení COAST – Y (350 a 423 pacientů léčených ixekizumabem 1x za 2 a 1x za 4 týdny), jejímž primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů v randomizované populaci s vysazením, u kterých nedošlo ke vzplanutí během týdnů 24–64. Významně větší podíl pacientů léčených ixekizumabem neměl vzplanutí v průběhu týdnů 24–64 ve srovnání s těmi, kterým bylo podáváno placebo. U pacientů, kteří dostávali ixekizumab nepřetržitě, byly odpovědi ASAS40, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) < 2,1 a BASDAI 50 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) zachovány až do týdne 116.

Další inhibitor IL-17, netakimab, humanizovaná IgG1 mAb zacílená na IL-17 A, byl lepší než placebo u TNFi-naivních axSpA pacientů. Brodalumab, monoklonální protilátka inhibující IL-17 receptor A, potvrdil svou účinnost ve studii III. fáze. Bimekizumab je monoklonální protilátka IgG1 vážící epitop exprimovaný na IL-17 A i IL-17 F a selektivně neutralizující oba tyto cytokiny. Dvojnásobná inhibice IL-17 A a IL-17 F u pacientů s axSpA vedla k poklesu aktivity onemocnění, zlepšení kvality života a funkce ve studii fáze IIb. V současné době probíhají dvě studie fáze III (12). Léčba inhibitory IL-17 má velmi dobrý bezpečnostní profil, nežádoucích účinků byl v rámci RCT popsán vyšší výskyt nazofaryngitidy a orální kandidózy. Ve srovnání s placebem nebyl v těchto studiích identifikován vyšší výskyt závažných nežádoucích účinků (SAE), které by vedly k přerušení léčby (12).

Na základě dat z klinických studií jsou komerčně dostupné inhibitory TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol) a inhibitory IL-17 (sekukinumab, ixekizumab) podle doporučení odborných společností ASAS a EULAR indikovány jako léčba 2. linie u axSpA.

Obr. 6. Procentuální podíl odpovědi ASAS20, ASAS40 ve 14. týdnu studie SELECT AXIS

Inhibice interleukinu-23

Produkce IL-17 je do jisté míry závislá na IL-23 a vzhledem k dobré odpovědi pacientů na IL-17 inhibici se předpokládalo, že blokáda IL-23 by mohla představovat další slibnou terapeutickou modalitou v léčbě axSpA. Ve studiích s ustekinumabem (inhibitor IL-12/23) a risankizumabem (selektivní inhibitor podjednotky p19 IL-23) však nebylo dosaženo primárních cílů (13, 14). Otázkou zůstává, proč inhibice IL-23 u axSpA selhává. Rozdíl v účinnosti inhibice IL-17 a IL-23 by mohl být způsoben tím, že část produkce IL-17 nezávisí na IL-23. Údaje ze zvířecích modelů SpA ukazují, že inhibice IL-23 ovlivní produkci IL-17 pouze v začátku onemocnění, což naznačuje, že IL-23 se podílí na iniciaci zánětu u axSpA, ne však tolik na jeho udržení (15). IL-17 není produkován pouze buňkami Th17, ale také přirozenými slizničně asociovanými invariantními T buňkami, vrozenými lymfoidními buňkami 3 (16). V rámci spektra SpA mají cytokiny zřejmě odlišné patogenetické účinky v závislosti na tkáni, ve které působí. Produkce IL-17 je více závislá na IL-23 v kůži než v synoviální membráně či kostní dřeni (17). Tento poznatek by mohl částečně vysvětlit nesrovnalosti účinků léčby napříč spektrem SpA: účinnost inhibice IL-23 u psoriázy, ale ne u axSpA, účinnost IL-12/23 inhibice u ulcerózní kolitidy a selhání IL-17 inhibice u Crohnovy choroby (17).

Inhibitory Janus kináz (JAKs)

Inhibice intracelulárních signalizačních drah Janus kináz (JAKs) cílenými syntetickými DMARD (tsDMARD) se ukazuje jako nová účinná strategie v efektivní léčbě axSpA. JAKs jsou spojeny s receptory mnoha cytokinů, mezi které patří i interleukiny osy IL-12–IL-23. Ve studii fáze 3 s inhibitorem JAK1/3 tofacitinibem u pacientů s axSpA bylo dosaženo primárního end-pointu, ve 12. týdnu léčby bylo dosaženo skóre ASAS 20 ve skupině léčené tofacitinibem (5 mg 2x denně) signifikantně častěji než ve skupině placebo (80,8 % vs., 41,2 %, $p < 0,001$). To stejné platilo pro ostatní sekundární cíle. MR SI kloubů prokázala signifikantně vyšší redukci známek zánětu než při placebo (18–20).

LITERATURA

- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-783.
- Lories RJ, Haroon N. Evolving concepts of new bone formation in axial spondyloarthritis: insights from animal models and human studies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(6):877-886.
- Regnaud JP, Davergne T, Palazzo C et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD011321.
- Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(7):CD010952.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al. 2016 update of the ASASEULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):78-91.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468.
- Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M et al. Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(5):733-749.
- Lian F, Zhou J, Wang Y et al. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(5):884-890.
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD005468.
- Baraliakos X, Braun J, Deodhar A et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study. *RMD Open.* 2019;5(2):e001005.

Ve studii SELECT-AXIS se selektivním inhibitorem JAK1 upadacitinibem byl prokázán efekt v širokém spektru sledovaných parametrů aktivity. Primárním cílem byl dosažení odpovědi ASAS 40 ve 14. týdnu, což splnilo 52 % pacientů na upadacitinibu oproti 26 % pacientů na placebo ($p < 0,0003$) (21) (Obr. 6).

Filgotinib, novější silně selektivní JAK1 inhibitor, byl zkoušen v indikaci aktivní r-axSpA oproti placebo ve studii fáze 2 (TORTUGA) (22). Do studie bylo zařazeno celkem 116 pacientů. Průměrná změna ASDAS v týdnu 12 byla ve skupině na filgotinibu -1,47 (SD 1,04), ve skupině na placebo pak -0,57 (SD 0,82). Rozdíl mezi skupinami byl signifikantní 0,85 (95% CI -1,17 do -0,53, $p < 0,0001$) stejně jako rozdíly u všech sekundárních cílů onemocnění (22). Výskyt nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků a přerušení terapie z důvodu nežádoucích účinků se nelišily v RCT při srovnání inhibitory JAK a placebo. Nebyly detekovány žádné nové bezpečnostní signály ve studiích (23). V současné době je upadacitinib jako jediný inhibitor JAK schválen Evropskou lékovou agenturou pro léčbu r-axSpA. Efekt inhibitorů JAKs čeká na vyhodnocení také v léčbě nr-axSpA.

Závěr

Přes nepochybný pokrok ve vývoji léků používaných v léčbě axiálních spondyloartritid zůstává nezodpovězena celá řada otázek. Jsou patogenetické cesty zprostředkované TNF α a IL-17 stejně důležité u všech pacientů? Byla by užitečná a bezpečná současná blokáda obou cytokinů? Inhibice které složky IL-17 je neúčinnější a do jaké míry je produkce IL-17 závislá na IL-23? Dlouhodobá data RCT sledující vliv současných léčebných možností na radiografickou progresi onemocnění zatím nejsou k dispozici. Budoucí výzkum by nám mohl pomoci optimalizovat strategii léčby a také zlepšit naše chápání mechanismů spojujících zánět a novotvorbou kosti, abychom mohli vyvinout nové léčebné modality.

Podpořeno grantem IGA_LF_2022-03 a MZ ČR RVO FNOL-009889.

- Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebocontrolled trial. *Lancet.* 2020;395(10217):53-64.
- Wang P, Zhang S, Hu B et al. Efficacy and safety of interleukin-17 A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3053-3065.
- Deodhar A, Gensler LS, Sieper J et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2):258-270.
- Baeten D, Østergaard M, Wei JC-C et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295-302.
- van Tok MN, Na S, Lao CR et al. The initiation, but not the persistence, of experimental spondyloarthritis is dependent on interleukin-23 signaling. *Front Immunol.* 2018;9:1550.
- Gracey E, Qiayum Z, Almaghouth I et al. IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2124-32.
- Noack M, Ndongo-Thiam N, Miossec P. Interaction among activated lymphocytes and mesenchymal cells through podoplanin is critical for a high IL-17 secretion. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:14.
- van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis a phase II, 16 week randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1340-1347.
- Maksymowych WP, van der Heijde D, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology.* 2018;57:1390-1399.

20. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H et al. Tofacitinib for the Treatment of Adult Patients with Ankylosing Spondylitis: Primary Analysis of a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. Abstract. ACR 2020.

21. van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10214):2108-2117.

22. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10162):2378-2387.

23. Lee YH, Song GG. Janus kinase inhibitors for treating active ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Z Rheumatol. 2022;81(1):71-76.

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.

Od 1. 9. činí registrační poplatek
2 000 Kč / 700 Kč.

PROGRAMOVÉ BLOKY

- Bronchiální obstrukce
- Bronchologie a hrudní chirurgie
- Funkční vyšetřovací metody
- Imunita u plicních onemocnění
- Intenzivní pneumologie, infekce, TBC, cystická fibróza
- Intersticiální plicní procesy
- Nemoci spánku
- Pneumo 35
- Pneumoonkologie
- Respirační fyzioterapie
- Transplantace plic
- Varia
- Sesterská sekce
- Posterová sekce
- Workshopy

Více informací na www.dnypneumologie.cz

Časná diagnostika systémové sklerodermie

Adéla Skoumalová¹, Pavel Horák¹, Zuzana Heřmanová², Jakub Videman¹, Andrea Smržová¹, Viktor Palla³

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

²Ústav imunologie, FN a LF UP Olomouc

³Klinika chorob kožních a pohlavních, FN a LF UP Olomouc

Systémová sklerodermie (SSc) je systémové imunitně mediované onemocnění pojiva charakterizované fibroproduktivními změnami v pojivové tkáni a mikrovaskulárními poruchami. Onemocnění postihuje kůži, pohybový aparát a vnitřní orgány. Jedná se o onemocnění s vysokou mírou morbidity a mortality, výrazně zhoršující kvalitu života pacientů. Pro zabránění progresu choroby je nutné včasné zahájení terapie. Tento přehledový článek se věnuje současným možnostem časné diagnostiky systémové sklerodermie.

Klíčová slova: diagnostika, časné formy sklerodermie, systémová sklerodermie.

Early diagnosis of systemic scleroderma

Systemic scleroderma (SSc) is a systemic immune-mediated connective tissue disease characterized by fibroproductive changes in connective tissue and microvascular disorders. The disease affects the skin, musculoskeletal system and internal organs. It is a disease with a significant rate of morbidity and mortality, significantly worsening the quality of life of patients. Early initiation of therapy is necessary to prevent disease progression. This review article discusses the current possibilities of early diagnosis of systemic scleroderma.

Key words: diagnostics, early forms of scleroderma, systemic scleroderma.

Úvod

Systémová sklerodermie (SSc) je systémové imunitně mediované onemocnění pojiva charakterizované fibroproduktivními změnami v pojivové tkáni a vaskulárními poruchami. Onemocnění postihuje kůži, pohybový aparát a vnitřní orgány. Jedná se o onemocnění se značnou mírou morbidity a mortality, výrazně zhoršující kvalitu života pacientů (1). Postihuje 3–8× častěji ženy než muže, manifestuje se obvykle v mladším a středním věku. Udávaná prevalence činí 4–253 případů na milion a roční incidence 3–19 případů na milion. (2). Klinický obraz může být značně heterogenní, avšak nejčastěji se onemocnění projevuje Raynaudovým fenoménem (RF, Obr. 1), který bývá jednou z prvních manifestací choroby, následovaný kožními změnami, ke kterým se později přidává orgánové postižení (plíce, gastrointestinální trakt, kardiovaskulární systém).

Obr. 1. Raynaudův fenomén



Raynaudův fenomén u 60leté ženy.

Klinické manifestace

Kůže

Sklerodermie je stav tuhnutí kůže způsobené fibrotizací podkoží. Obecně jsou rozlišovány dvě formy postižení: lokalizovaná a systémová forma. Lokalizovaná forma má širokou diferenciální diagnostiku, tento článek se jí dále nevěnuje. Systémová forma predilekčně postihuje kůži rukou, předloktí a obličeje. Podle rozsahu postižení se dále systémová sklerodermie dělí na několik podtypů (viz níže) (2). V časně fázi onemocnění může docházet k rozvoji otoku v oblasti prstů, které jsou podkladem vzniku tzv. „puffy fingers“ (Obr. 2). Následně dochází k fibrotizaci podkoží a vzniku sklerodaktylií.

Formy systémové sklerodermie

- limitovaná forma (lcSSc) – s postižením kůže distálně od loktů a kolen, případně i s postižením tváře a krku
- difúzní forma (dcSSc) – s celotělovým postižením kůže, obvykle rychleji progredující forma onemocnění, častěji asociovaná s intersticiálním plicním postižením a s horší prognózou
- SSc sine scleroderma (ssSSc) – forma onemocnění bez typického postižení kůže
- SSc v rámci překryvných syndromů – současně diagnostikovaná SSc a jiné revmatické onemocnění (SLE, revmatoidní artritida, myositida)
- nediferencované onemocnění pojiva

Cévní

Časným projevem onemocnění bývá záchvatovitá porucha prokrvení aker (nejčastěji prstů rukou, nohou) označovaná jako Raynaudův fenomén (RF) – jako první příznak SSc se projevuje u 95 % pacientů. (3). Vzniká na podkladě vazokonstrikce vyvolané chladem či stresovým podnětem, kdy v postižené oblasti dochází k barevným změnám, kůže mění barvu na bledou bílou či žlutavou, po odeznění konstrikce dochází k překrvení a zčervenání. RF může postihovat až 5 % populace (4), je proto nutné rozlišovat jeho primární a sekundární formu. Primární onemocnění vzniká pouze na podkladě zvýšené tendence k vazospasmům. Sekundární forma se rozvíjí na podkladě systémového onemocnění pojiva (nejčastěji SSc). Vzhledem k možnosti rozvoje RF jako prvního projevu SSc jsou v algoritmu časně diagnostiky osoby s výskytem RF indikovány k dalšímu došetření.

Obr. 2. Difúzní prosak prstů u 40leté ženy – puffy fingers



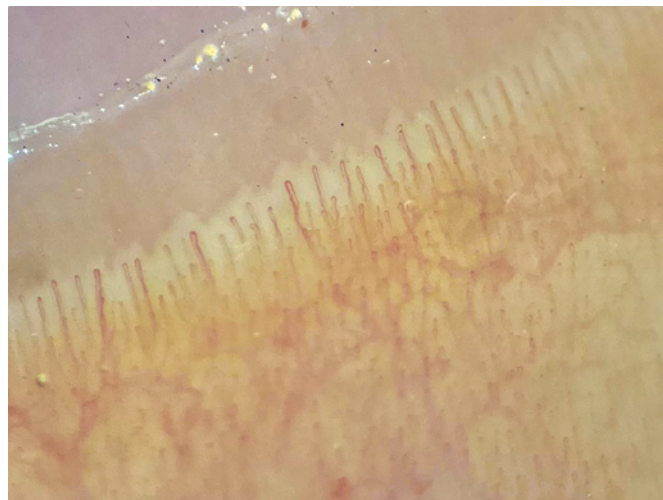
Na podkladě poruchy cévního zásobení se mohou tvořit digitální ulcerace, typické jsou ragády na koncích prstů označované jako defekty charakteru krysího kousnutí. K objektivizaci postižení malých cév se využívá kapilaroskopické vyšetření nehtových valů. Při vyšetření nacházíme typické změny: snížený počet kapilár na 1 mm pole, poruchu uspořádání a dilataci kapilár (Obr. 4), mikrohemoragie z kapilár (Obr. 5), následně avaskulární zóny a novotvorba kapilár (Obr. 6) (5). V rámci mikrovaskulárního postižení dochází také k dilataci kapilár v obličeji a vzniku teleangiektázií.

Srdce

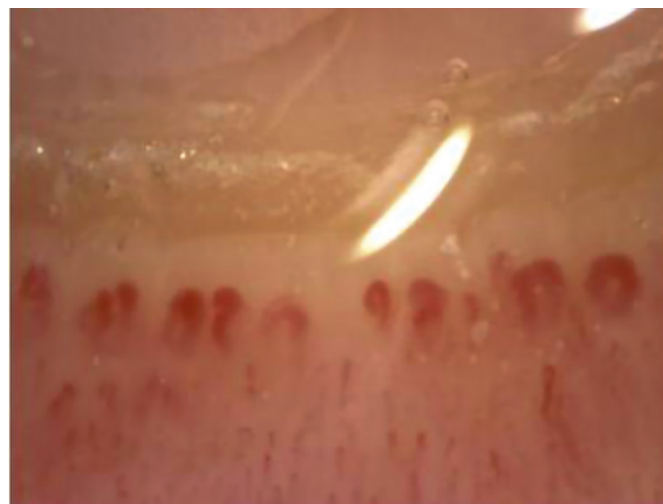
Plicní arteriální hypertenze (PAH) při SSc významně ovlivňuje mortalitu pacientů. Vyskytuje se ve formě primární při postižení plicních cév i ve formě sekundární v rámci postižení plicního intersticia. Udávaná prevalence PAH je 10–15 %. Medián dožití pacientů se SSc a PAH je 1–3 roky, pokud se současně vyskytne i intersticiální plicní postižení, pak je prognóza ještě 5x horší (6).

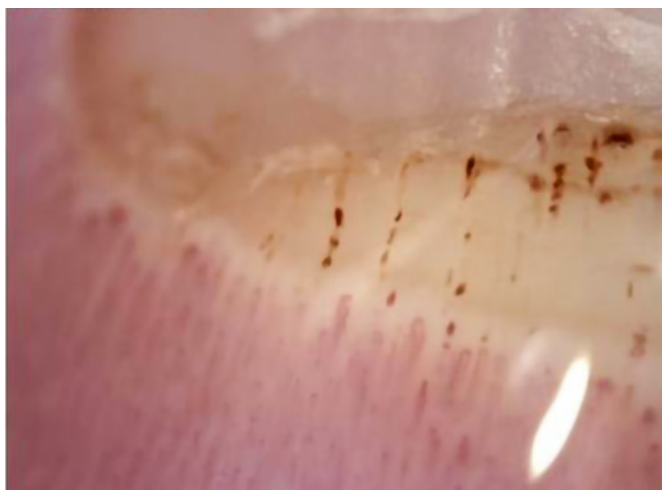
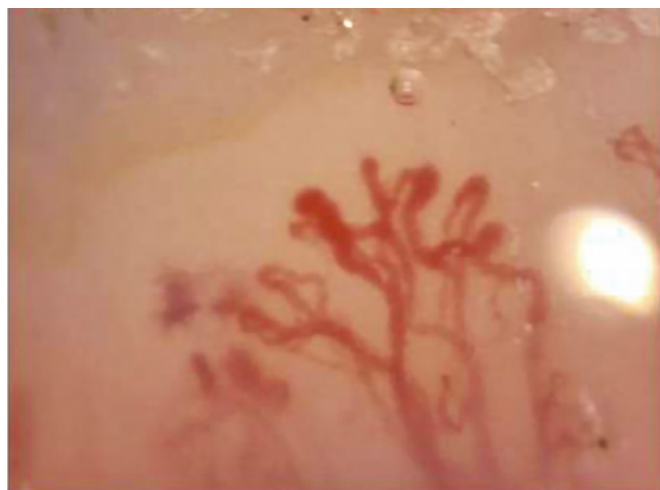
K dalším možným kardiálním postižením v rámci SSc patří fibrotizace myokardu, při které může docházet k poruchám systolické i diastolické funkce srdce a k poruchám rytmu. Vyskytuje se i postižení perikardu ve formě perikarditidy a také patologie srdečních chlopní.

Obr. 3. Normální kapilaroskopický nále



Obr. 4. Kapilaroskopický nále: gigantokapiláry



Obr. 5. Kapilaroskopický nález: hemoragie**Obr. 6.** Kapilaroskopický nález: neoangiogeneze

Plíce

Plicní postižení se vyskytuje až u 80 % nemocných se SSc. Pro onemocnění je typické intersticiální plicní postižení. Spolu s plicní arteriální hypertenzí vede až k 60 % úmrtí spojených se SSc. K intersticiálnímu postižení se v poslední době obrací velká pozornost vzhledem k novým terapeutickým možnostem – použití biologické (rituximab, tocilizumab) či antifibrotické terapie (nintedanib, pirfenidone) (7, 8). Mimo postižení intersticiálním procesem jsou nemocní se SSc ohroženi aspirační pneumonií (při postižení GIT), dále pak tromboembolickou chorobou, spontánními pneumothoraxy či malignitami (9).

Ledviny

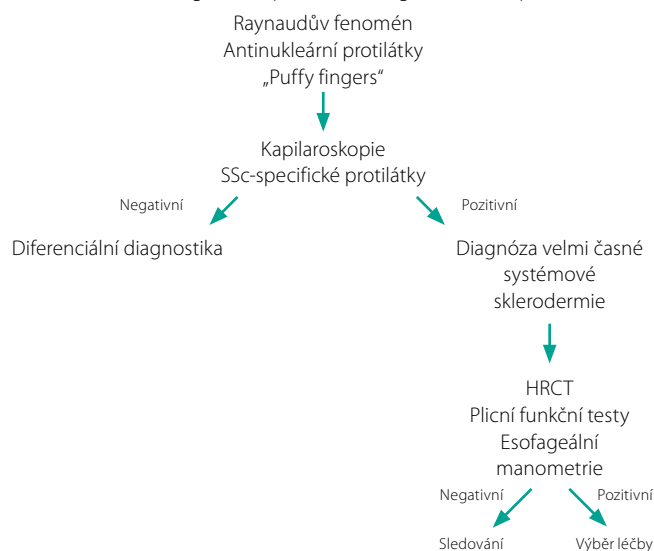
V minulosti obávaná a relativně častá sklerodermická renální krize je v současné době vzácná díky terapii ACE inhibitory. Prevalence je 5 % u dcSSc a 2 % u lcSSc (10). Dříve příčina až 42 % úmrtí spojených

se SSc, nyní se podílí přibližně na 6 % úmrtí (6). Nicméně ve vzácných případech může být stále první manifestací choroby.

Sklerodermická renální krize je charakterizována nově vzniklou hypertenzí s hodnotami krevního tlaku nad 140/90 mm Hg či zvýšením výchozího systolického tlaku o více než 30 mm Hg (nebo více než 20 mm Hg diastolického), doprovázenou akutním renálním poškozením s elevací sérového kreatininu nebo oligoanurií. Současně se může vyskytnout hemolytická anemie. Méně často dochází pouze k izolovanému renálnímu poškození bez rozvoje hypertenze, tzv. normotenzní renální krizi. Ve zvýšeném riziku vzniku sklerodermické renální krize jsou pacienti s difúzní či rychle progredující formou onemocnění a v časně fázi onemocnění. Dalším rizikovým faktorem je užívání kortikosteroidů ve středních a vyšších dávkách (>15 mg Prednisonu či ekvivalent), proto se tyto dávky obvykle v terapii SSc nepodávají. (11). Ačkoli se ACE inhibitory u sklerodermické renální krize používají s dobrým efektem terapeu-

Tab. 1. Klasifikační kritéria pro systémovou sklerodermii dle ACR/EULAR z roku 2013 (14)

Kritérium	Klinický nález	Počet bodů
Ztlustění kůže prstů obou rukou od proximálních po metakarpofalangeální klouby (postačující kritérium pro klasifikaci)		9
Ztlustění kůže prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Difúzní prosáknutí prstů	2
	Sklerodaktylie (distálně od metakarpofalangeálních kloubů, ale proximálně od proximálních interfalangeálních kloubů)	4
Léze na špičkách prstů (pokud přítomny obě manifestace, počítá se vyšší bodová hodnota)	Ulcerace na špičkách prstů	2
	Jamkovité jizvičky na špičkách prstů	3
Teleangiektázie		2
Abnormality kapilár na nehtových valech		2
Plicní arteriální hypertenze anebo intersticiální plicní proces (maximální skóre 2)	Plicní arteriální hypertenze	2
	Intersticiální plicní proces	2
Raynaudův fenomén		3
Autoprotilátky typické pro SSc (maximální skóre 3)	Proti centromerám	3
	DNA topoizoméráza I (anti-Scl-70)	3
	RNA polymeráza III	3

Schéma 1. VEDOSS algoritmus pro časnou diagnostiku SSc upraveno dle (15)

ticky pro zvládnutí samotného stavu i asociované hypertenze, jejich profylaktické podávání se nedoporučuje vzhledem k popisovanému možnému zvýšenému riziku rozvoje renální krize (12).

Gastrointestinální trakt (GIT)

Postižení gastrointestinálního traktu je velmi časté, vyskytuje se až u 95 % nemocných a podílí se až na 12 % úmrtí při SSc. U 10 % postižených je přítomno již při stanovení diagnózy a výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů. Může docházet k postižení všech etází zažívacího traktu. Dochází k poruše motility GIT, poruchám polykání, poruše evakuace žaludku, syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, anorektálním poruchám. Mezi klinické projevy postižení GIT patří malabsorpce, gastroesofageální reflux, nauzea, zvracení, průjem či zácpa (13).

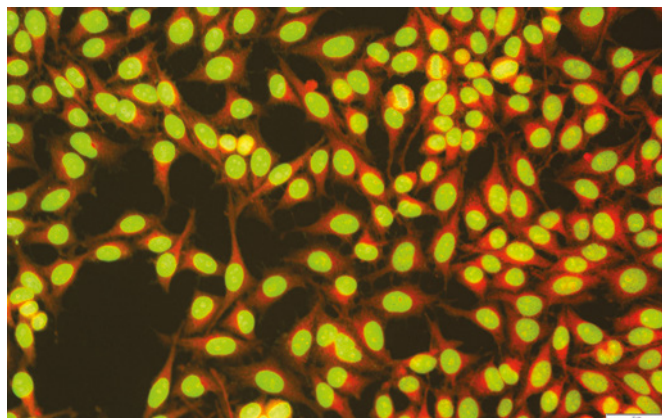
Pohybový aparát

SSc je v 46 až 95 % doprovázena postižením muskuloskeletálního systému, což je pro nemocné se SSc výrazně omezující a invalidizující. Častěji se vyskytuje u difúzní formy SSc (14). Onemocnění bývá doprovázeno artralgiemi, méně často i artritidami, tuhostí rukou a nohou, případně i flekčními kontrakturami, a také svalovou slabostí, zejména proximálních svalových skupin (15). Můžeme se setkat i s překryvnými syndromy systémové sklerodermie a revmatoidní artritidy či myositidy (2, 14).

Problematika časně diagnózy

Vzhledem k faktu, že rychlé zahájení terapie je důležité k zabránění progresu choroby, je nutné SSc diagnostikovat již v časně fázi onemocnění. Rozvinuté onemocnění má obvykle již typický klinický obraz, často jsou přítomné i orgánové změny. Přestože se onemocnění může zpočátku projevit širokou škálou příznaků, mezi nejčastější patří RF a GE reflux (16). Právě časná přítomnost RF vedla k vypracování doporučení pro diagnostiku časně formy systémové sklerodermie.

Pro systémovou sklerodermii doposud neexistují diagnostická kritéria, nicméně se pro tento účel využívají klasifikační kritéria

Obr. 6. Pozitivní nález antinukleárních protilátek (ANA)

Jedná se o skvrnitý typ imunofluorescence odpovídající pozitivě anti Scl-70 protilátek. Vyšetřeno metodou nepřímé imunofluorescence, použita sklíčka a reagentie firmy INOVA, A Werfen Company, CA USA (Archiv Ústavu imunologie, FN a LF UP Olomouc).

Americké revmatologické společnosti a Evropské ligy proti revmatismu (American College for Rheumatology and The European League Against Rheumatism, ACR a EULAR) z roku 2013 (17). Skládají se z několika bodově ohodnocených kritérií, pro klasifikaci choroby jako SSc je třeba získání alespoň 9 bodů (Tab. 1).

Pro možnost časně diagnostiky choroby, kdy pacient nesplňuje klasifikační kritéria, byl vypracován algoritmus v rámci projektu VEDOSS (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis) EUSTAR multicentre study (18). Tento algoritmus zdůrazňuje potřebu sledování pacientů s RF, s difúzním prosáknutím prstů (tzv. „puffy fingers“) a pozitivními antinukleárními (ANA) protilátkami. Na základě jejich přítomnosti je doporučen další postup a došetření (schéma 1, upraveno dle (18)).

Výchozím bodem algoritmu je klinické podezření na možnou diagnózu systémové sklerodermie. K tomuto podezření by měla vést přítomnost tří varovných signálů („red flags“): Raynaudůva fenoménu, „puffy fingers“, pozitivita ANA protilátek. V případě přítomnosti těchto varovných signálů je doporučeno doplnění kapilaroskopického vyšetření a vyšetření specifických protilátek (anticentromerové, anti-Scl70/ topoizomeráza I, anti-RNA polymeráza III) (Obr. 6). Pokud je pozitivní alespoň jedno z uvedených vyšetření, stav je uzavřen jako velmi časná SSc a jsou indikovány další vyšetření ke zhodnocení případného orgánového postižení. V rámci tohoto došetření je doporučeno funkční vyšetření plic, HRCT plic a jícnová manometrie. Dle výsledku provedených vyšetření zahajujeme adekvátní terapii. Pokud není zjištěno orgánové postižení, pak je pacient indikován k pravidelnému sledování. Přesná frekvence kontrol u časně sklerodermie není stanovena, nicméně při terapii sklerodermie je doporučováno opakování plicních funkčních testů (spirometrie, DLCO) každých 6 měsíců v prvních 6 letech nemoci, dle výsledku opakování HRCT plic. Provedení jícnové manometrie je indikováno na podkladě klinických příznaků postižení horního GIT a dále je doporučeno každoroční echokardiografické vyšetření. Při suspekci na PAH je doplňováno vyšetření natriuretických peptidů (BNP), ventilačně perfúzní scintigrafie plic a případně pravostranná srdeční katetrizace. K posouzení postižení plic se výběrově doplňuje i bronchoalveolární laváž (BAL). Jícnovou manometrii lze nahradit scintigrafickým vyšetřením jícnu, další vyšetření pak zahrnují pH-metrii a endoskopické vyšetření horního GIT (2).

Krok 1: Klinické podezření – „red flags“

- Raynaudův fenomén
- Difúzní prosáknutí prstů
- Pozitivita antinukleárních protilátek

Krok 2: Diagnostika

- Kapilaroskopické vyšetření
- Vyšetření specifických protilátek: anticentromerové, anti-Scl70/topoizomeráza I, anti-RNA polymeráza III

Krok 3: Zhodnocení orgánového postižení

- Funkční vyšetření plic (spirometrie, DLCO)

- HRCT
- Jícnová manometrie

Závěr

Systémová sklerodermie je onemocnění se závažnou prognózou. K zabránění progresu onemocnění je důležitá včasná diagnostika a zahájení terapie. Zvláštní pozornost bychom proto měli věnovat osobám, u kterých se vyskytne Raynaudův fenomén, otoky prstů charakteru „puffy fingers“ a u kterých byla zjištěna pozitivita antinukleárních protilátek. U těchto pacientů je indikováno další došetření a pravidelné sledování.

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a grantem IGA_LF_2022_03

LITERATURA

- Assassi S, Del Junco D, Sutter K et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatism*. 2009;61:1403-1411.
- Bečvář R, Soukup T, Štork J et al. Doporučení České reumatologické společnosti pro diagnostiku systémové sklerodermie. *Česká Revmatologie*. 2014;22, č. 2.
- Gemma Lepri, Silvia Bellando Randone, Marco Matucci Cerinic et al. Early diagnosis of systemic sclerosis, where do we stand today?, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022, 18:1,1-3. Available from DOI: < <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2015327>>
- Ariane L. Herrick, Fredrick M. Wigley. Raynaud's phenomenon, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020, Volume 34, Issue 1, 1521-6942.
- Soukup T et al. Systémová sklerodermie v roce 2017. *Vnitř Lék* 2018; 64(2):146-154.
- Poudel DR, Jayakumar D, Danve A et al. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatology International*, 2017;38(10),1847-1858.
- Horák P, Žurková M, Skoumalová A et al. Rozšiřující se možnosti léčby intersticiálního plicního postižení u systémových onemocnění pojiva. *Remedia* 2022;32:12-20.
- Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 2021; 33(3),240-248. Available from DOI: <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000795>
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(3):304-320. Available from DOI: <[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)>
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):669-676. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283588dcf>>
- Woodworth TG, Suliman YA., LW, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2016;12(11),678-691. Available from DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.124>
- Adler S, Varisco P, Distler O et al. Scleroderma renal crisis – a eustar analysis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:1110.
- Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(1):15-28. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2017.09.002>>
- Morrisroe KB, Nikipour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2015; 41(3),507-518. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.011>>
- Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2008;22(2), 339-350. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.01.008>>
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. Available from DOI: < [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)>
- van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum, Dis*. 2013;72(11):1747-1755.
- Avouac J, Fransen J, Walker U et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;70(3),476-481. Available from DOI: <<https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>>



Diabetologie pro praxi

26. 1. 2023
HOTEL FLORA, OLOMOUC



NOVÁ vzdělávací akce

Připravujeme tyto tematické bloky:

- Diabetes a kardiologie
- Diabetes a uro-gynekologická problematika
- Diabetes jako psychosomatický problém
- Diskuze u kulatého stolu – Diabetická noha

Aktuální program najdete od září na
[**www.diabetologiepropraxi.cz**](http://www.diabetologiepropraxi.cz)

MÍSTO KONÁNÍ:
HOTEL FLORA OLOMOUC



Difuzní alveolární hemoragie jako život ohrožující manifestace nově diagnostikované granulomatózy s polyangiitidou navazující na infekci covid-19 – kazuistika

Pavlna Kostelníková¹, Martina Skácelová¹, Martin Špíšek², Miroslav Šimíček³, Pavel Horák¹

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

²Interní oddělení, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a. s.

³Plicní ambulance, Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí, a. s.

Je popsána kazuistika pacientky s nově diagnostikovanou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) po prodělání infekce covid-19 (Coronavirus Disease 2019). GPA náleží mezi ANCA-asociované vaskulitidy, ty se vyznačují přítomností autoprotilátek proti cytoplazmatickým enzymům neutrofilů (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies). Jedná se o vaskulitidu postihující zejména malé cévy vedoucí k poškození ledvin, plic a horních dýchacích cest včetně paranazálních dutin a orbit. Toto onemocnění může vyústit ve stav akutně ohrožující životní funkce. Mezi takovéto komplikace náleží difuzní alveolární hemoragie (DAH), což je stav vyznačující se únikem krve z plicních cév do alveolů, nezřídka vede k akutnímu ohrožení životních funkcí až respiračnímu selhání. DAH může mít mnoho příčin – autoimunitní choroby včetně vaskulitid i neimunologickou etiologii. Včasná a adekvátní komplexní terapie včetně imunosupresivní léčby (cyklofosfamid/rituximab a glukokortikoidy) může být život zachraňující.

Klíčová slova: cyklofosfamid, difuzní alveolární hemoragie, granulomatóza s polyangiitidou, plazmaferéza.

Diffuse alveolar hemorrhage as a life-threatening manifestation of newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis following COVID-19 infection – a case report

A case report of a patient with newly diagnosed granulomatosis with polyangiitis (GPA) after undergoing COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) is discussed. GPA is one of the ANCA-associated vasculitis, which is characterized by the presence of autoantibodies against cytoplasmic enzymes neutrophils (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies). It is a vasculitis that mainly affects small blood vessels, leading to damage to the kidneys, lungs, and upper respiratory tract, including the paranasal sinuses and orbits. This disease can result in an acute life-threatening condition. Such complications include diffuse alveolar hemorrhage (DAH), a condition characterized by blood leakage from the pulmonary vessels into the alveoli, often leading to acute vital signs and even respiratory failure. DAH can have many causes – autoimmune diseases including vasculitides as well as non-immunological causes. Early and adequate comprehensive therapy including immunosuppressive treatment (cyclophosphamide/rituximab and glucocorticoids) can be life-saving.

Key words: cyclophosphamide, diffuse alveolar hemorrhage, granulomatosis with polyangiitis, plasmapheresis.

Úvod

Vaskulitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění, která je způsobena zánětem cévní stěny. ANCA-asociované vaskulitidy (AAV) se

vyznačují přítomností autoprotilátek proti cytoplazmatickým enzymům neutrofilů (Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies), které stimulují neutrofilů k zánětlivé reakci vedoucí k poškození tkáně. Zánětlivá reakce

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Pavlna Kostelníková, pavlna.kostelnikova@fnol.cz
III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(5):290-294
Článek přijat redakcí: 28. 6. 2022
Článek přijat po recenzích: 11. 7. 2022

probíhá bez přispění imunokomplexů. Autoprotilátky bývají zaměřeny proti serinové proteináze 3 (c-ANCA) nebo myeloperoxidáze (p-ANCA). Mezi zástupce AAV náleží granulomatóza s polyangiitidou (GPA), eosinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA) a mikroskopická polyangiitida (MPA).

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) je vaskulitida vyznačující se přítomností protilátek proti proteináze 3 (PR3), c-ANCA, postihuje zejména malé cévy. Je typická triádou příznaků – nekrotizující vaskulitidou postihující hlavně malé cévy v plicích; srpkovitou fokálně-segmentální nekrotizující glomerulonefritidou (GN) a nekrotizujícími granulomy nejčastěji v horních cestách dýchacích, které mohou destruovat kostěné struktury orbit či nosu. Tato choroba může být doprovázena řadou dalších projevů, jako je postižení očních struktur a centrálního i periferního nervového systému, střev, pankreatu a kůže či celkové příznaky. Incidence onemocnění je kolem 7 až 12 případů na 1 milion za rok se zvyšující se tendencí. Prevalence je v Evropě od 20 do 150 pacientů na 1 milion obyvatel s vyšším zastoupením v severovýchodních zemích (1).

Současná klasifikační kritéria GPA jsou dána doporučením ACR (American College of Rheumatology, Americká revmatologická kolej) / EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology, Evropská liga proti revmatismu) z roku 2022 a jsou následující: epistaxe, nazální krusty nebo ucpaný nos (+3); postižení chrupavky (+2); převodní nebo sensorineurální ztráta sluchu (+1); pozitivita ANCA nebo PR3 (+5); plicní uzly, hmota nebo kavitace (+2); granulom nebo obraz tzv. giant

Obr. 1. Rozsev kožních vaskulitických eflorescencí na dolních končetinách 43leté nemocné s granulomatózou s polyangiitidou a difúzní alveolární hemoragií (archiv autorky)



cell na biopsii (+2); zánět nebo konsolidace nosních/paranasálních dutin (+1); pauci-imunitní GN (+1); pozitivita perinukleární ANCA nebo antimyeloperoxidázy (-1); a počet eosinofilů $\geq 1 \times 10^9/\text{litr}$ (-4). Klasifikační kritéria splňuje pacient s kumulativním skóre ≥ 5 bodů (2).

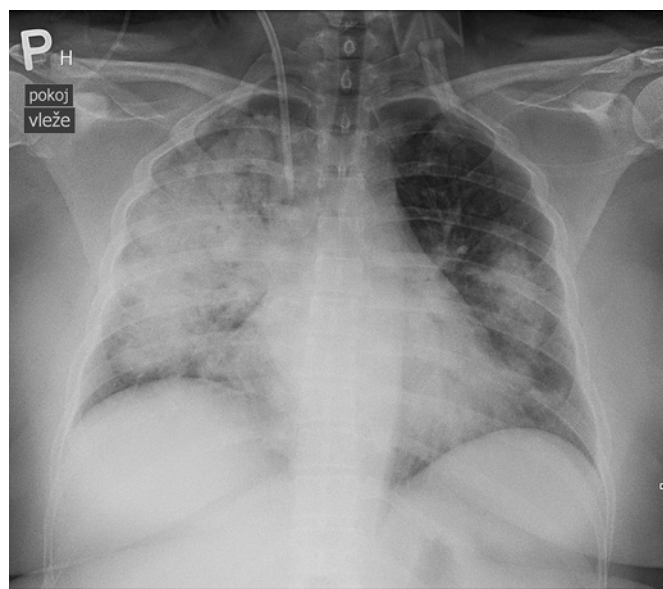
Difúzní alveolární hemoragie (DAH) je stav vyznačující se únikem krve z plicních cév do alveolů, nezřídka vede k akutnímu ohrožení životních funkcí až respiračnímu selhání. DAH může mít mnoho příčin. Například Bradna a kol. zkoumali soubor 32 pacientů s DAH, z toho u 18 šlo o vaskulitidy, dalšími příčinami byly Sjögrenův syndrom, systémová sklerodermie, syndrom s anti-GBM protilátkami (Goodpasterův syndrom) nebo rychle progredující GN. Plicní hemoragie byla prvním projevem onemocnění u třetiny ze sledovaných pacientů (3). Prevalence DAH napříč vaskulitidami je různá; od 0–4 % u EGPA přes 8–18 % u GPA až po 12–29 % u MPA. Pro srovnání prevalence DAH u systémového lupusu je 2–5 %, zatímco u Goodpasterova syndromu je až 10 % (4, 5).

Tento stav nevzniká pouze při vaskulitidách či autoimunitních chorobách. Z neimunologických příčin lze uvést například aspirace cizích těles či tekutin, infekce (chřipka, covid-19 (6–8)), nádory plic a plicní metastázy, poruchy koagulace (trombocytopenie, diseminovaná intravaskulární koagulopatie), srdeční selhání, vliv toxinů a některých léků.

K diagnostice DAH může napomoci klinický obraz hemoptýzy a dušnosti. Laboratorně bývá nález anemizace. Dle výsledků studie od Quadrelli S. a kol. zahrnující 39 pacientů s prokázaným imunálně zprostředkovaným DAH se hemoptýza vyskytovala pouze u 30 nemocných (76,9 %), zatímco anemizace s poklesem hemoglobinu o 10 až 30 g/l u 100 % (9). Radiografický obraz je charakterizován nálezem bilaterálních infiltrací, CT či HRCT (výpočetní tomografie, výpočetní tomografie s vysokým rozlišením) nálezem opacit mléčného skla (Ground-glass opacity, GGO), který může svědčit nejen pro zvýšenou alveolární náplň, ale také například pro fibrózu či neoplazii. Invazivní diagnostickou metodou je bronchoskopie s bronchoalveolární laváží (BAL).

Prognosticky je DAH vždy vcelku závažnou manifestací. Úmrtnost za hospitalizace je bez ohledu na etiologii DAH vysoká, udávaná od 20

Obr. 2. Radiografické vyšetření plic pacientky s nálezem masivní bilaterální infiltrace (archiv autorky a Kliniky radiologie FN Olomouc)



až do 100 % (10). Například dle studie 39 pacientů hospitalizovaných pro imunitně zprostředkovanou DAH z roku 2018 byla úmrtnost za hospitalizace 28,2 % (11). Česká studie ze stejného roku zjistila u 32 pacientů celkovou nemocniční mortalitu srovnatelnou, a to 27,3 % (3).

Prezentace případu

U 43leté pacientky došlo asi měsíc před hospitalizací krátce po proděláním onemocnění covid-19 s lehkým průběhem (bronchitida) k rozvoji únavy, slabosti, subfebrilií a pocitu celkové schvácenosti. Začala pociťovat občasně migrující bolesti malých i velkých kloubů, za několik dní se objevil rozsev kožních vaskulitických eflorescencí, a to především na dolních končetinách (Obr. 1). Asi po 14 dnech pociťovala pomalu progredující dušnost a později zpozorovala hemoptýzu.

Nemocná je nekuřačka, trpí významnou obezitou s BMI (Body Mass Index) 47 kg/m² a před hospitalizací se dlouhodobě léčila s diabetem mellitem II. typu (terapie perorálními antidiabetiky), arteriální hypertenzí a dyslipidemií. Neměla anamnézu revmatického, plicního či imunitně mediovaného onemocnění.

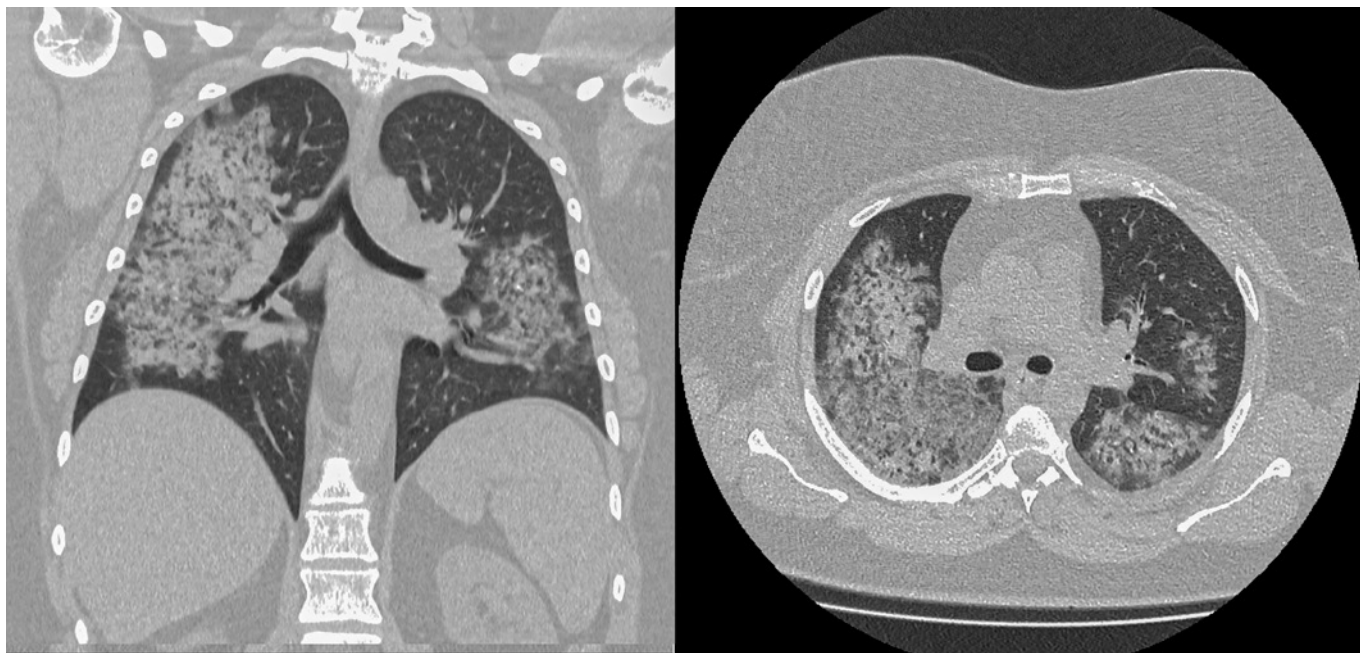
Vzhledem k nálezům byla pacientka hospitalizována na interním oddělení ve spádovém zdravotnickém zařízení a bylo provedeno radiografické vyšetření plic, kde byl zásadním nálezem výrazný, avšak nespecifický

obraz masivní bilaterální infiltrace. Proto bylo indikováno vyšetření plic pomocí HRCT, které prokázalo rozsáhlou přítomnost opacit mléčného skla v centrálních částech plic s relativním ušetřením periferních oblastí, což imponovalo jako obraz DAH. Byla vyloučena plicní embolizace, diferenciálně diagnosticky byl radiologem zvažován alveolární edém, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, syndrom akutní dechové tísně) či pneumonie při *Pneumocystis jirovecii* a byly provedeny všechny potřebné laboratorní testy. Pacientka byla zaléčena empirickou antibiotickou terapií (Cefotaxim, Klarithromycin), pro výraznou anemizaci bylo nutno aplikovat erymasu a byla zahájena kortikoterapie (40 mg methylprednisolonu 3× denně). Vzhledem k progresi stavu a ohrožení životních funkcí při zhoršujícím se obrazu respiračního selhávání s výraznou dušností byla pacientka přeložena na JIP naší kliniky (Obr. 2 a 3).

Ve vstupních laboratorních výsledcích (Tab. 1) dominoval nález elevace CRP (C-reaktivní protein), dále anémie, hematurie a proteinurie. Renální funkce nebyly významně postiženy. Byla zjištěna silná pozitivita ANCA protilátek (protilátky proti proteináze 3). Vzhledem k závažné alteraci stavu nebylo indikováno bioptické vyšetření ledviny ani bronchoskopie s laváží (BAL).

U pacientky s hypoxickým respiračním selháním s nutností zahájení vysokoprůtokové nosní oxygenoterapie (High-flow Nasal

Obr. 3. HRCT plic pacientky s průkazem rozsáhlé přítomnosti opacit mléčného skla v centrálních částech plic s relativním ušetřením periferních oblastí imponující jako obraz difúzní alveolární hemoragie (archiv autorů a Radiodiagnostického oddělení Nemocnice AGEL Valašské Meziříčí)



Tab. 1. Souhrn významných laboratorních nálezů a jejich vývoje u nemocné s granulomatózou s polyangiitidou a difúzní alveolární hemoragií

	vstupně	po týdnu	po 3 týdnech	po 4 měsících
CRP (mg/l)	79	< 4,0	4,4	13,1
hemoglobin (g/l)	87	74	113	132
erytrocyty (arb. j. v moči)	111	82	11	1
proteinurie (g/24 hod)	0,56	0,70	ND	0,14
urea (mmol/l)	5,8	6,3	6,2	4,6
kreatinin (μmol/l)	67	57	71	63
GF (ml/s/1,73m ²)	1,45	> 1,50	1,50	> 1,50
PR3 (IU/ml)	> 100,0	10,7	ND	4,8

CRP = C-reaktivní protein, GF = glomerulární filtrace, PR3 = protilátky proti proteináze 3, ND = neprovedeno

Oxygenoterapie, HFNO) byly prováděny výměnné plazmaferézy s náhradou, kterých bylo celkem 7. Dále byla zahájena infuzní terapie vysokodávkovými pulzy glukokortikoidů (1000 mg metylprednisolonu denně po dobu tří po sobě následujících dnů) a byl podán první intravenózní pulz cyklofosfamidu (CFA) v dávce 10 mg/kg, tj. 1300 mg, v krytu mesnou a antiemetiky. Byla poskytována komplexní podpůrná péče spočívající v podávání antibiotické terapie nasedajícího respiračního infektu, transfuzní terapii anémie, oxygenoterapii, analgetické terapii a expektorans. Včasně bylo také započato s rehabilitační péčí.

Po několika dnech intenzivní péče došlo postupně k regresi jak klinických příznaků respiračního postižení, tak rentgenového nálezu. Také kožní vaskulitické změny postupně ustupovaly. Pacientka byla stabilní, kardiopulmonálně kompenzovaná a po týdnu byla přeložena na standardní lůžkové oddělení, kde bylo pokračováno v podávání kortikoterapie perorálně v dávce 60 mg prednisonu denně. Dále bylo pokračováno v nastavené podpůrné terapii a intenzivní rehabilitaci. V odstupu 14 dní od podání prvního pulzu cyklofosfamidu byl podán druhý pulz CFA. Před propuštěním nemocné bylo naplánováno pokračování pulzní terapie CFA v 3týdenních intervalech s postupnou redukcí dávek prednisonu dle klinického stavu. Pacientka byla zajištěna profylaktickou terapií kotrimoxazolem.

Po 4 měsících (po podání 6. pulzu CFA) bylo provedeno kontrolní CT vyšetření (Obr. 4) s nálezem kompletní regrese nálezu patrného na vstupním vyšetření. Vývoje laboratorních parametrů ukazuje tabulka 1. Po ukončení terapie CFA byl nasazen mykofenolát mofetil v dávce 2000 mg denně jako udržující imunopresivní terapie. Pacientka bude nadále ambulantně sledována.

Diskuze

Dle doporučení EULAR (The European Alliance of Associations for Rheumatology, Evropská liga proti revmatismu) a ERA-EDTA (Renal

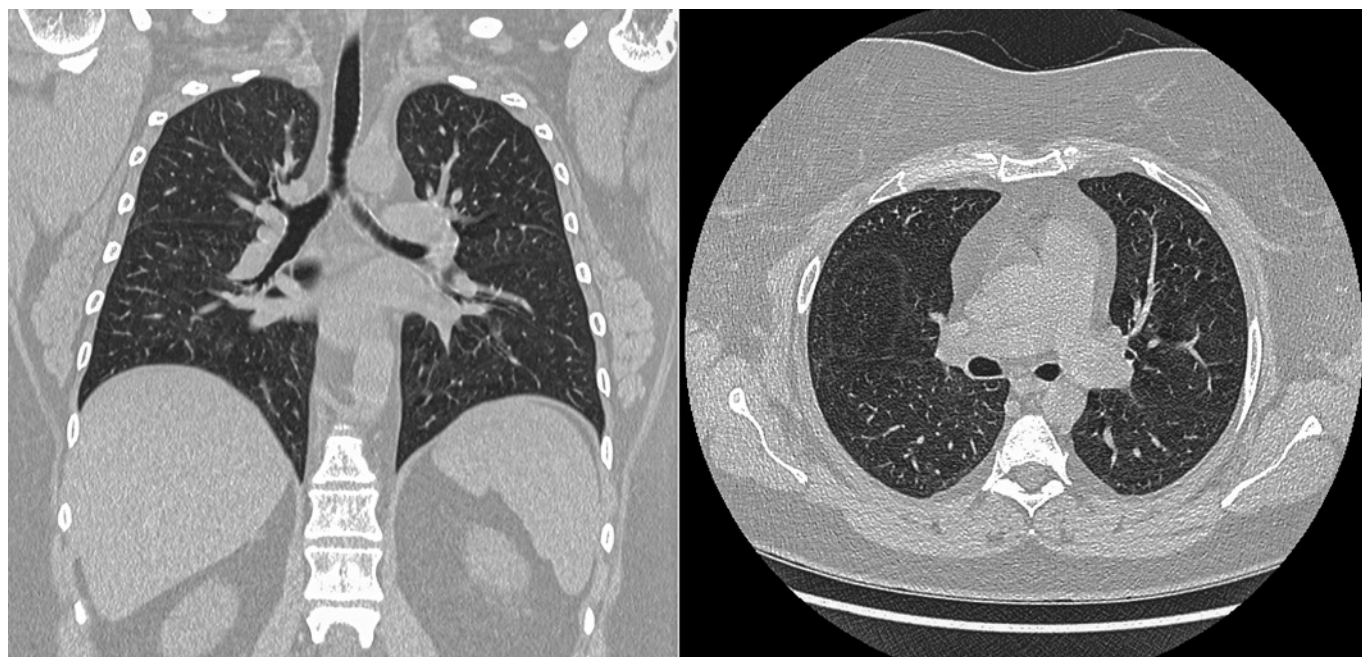
Association and European Dialysis and Transplant Association, Evropská asociace pro choroby ledvin a Evropská asociace pro dialýzu a transplantaci ledvin) spočívá terapie DAH při AAV v komplexní léčbě s využitím vysokých dávek glukokortikoidů, cyklofosfamidu, plazmaferézy a rituximabu (12).

Recentně se pokusila o srovnání terapeutických možností závažných forem AVV randomizovaná studie PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis, Plazmaferéza a glukokortikoidy v léčbě ANCA-asociovaných vaskulitid s těžkým průběhem). Jedním ze vstupních kritérií byla rovněž přítomnost difúzní alveolární hemoragie (13).

V úvodu studie byla všem pacientům podána úvodní imunopresivní terapie intravenózním či perorálním cyklofosfamidem nebo rituximabem. Všichni pacienti byli první týden léčeni intravenózní terapií metylprednisolem v dávce 1 až 3 g denně. Následně bylo celkem 704 pacientů randomizováno do 4 skupin s přihlédnutím k adjustaci úvodní imunopresivní léčby. Pacienti byli rozděleni podle toho, zda podstoupili terapii plazmaferézami v dávce odpovídající 60 ml albuminu na kg ($n = 352$), či nikoliv (kontrolní skupina) ($n = 352$). Kromě toho byli také rozděleni podle toho, zda jim byla podávána standardní ($n = 351$), či redukovaná ($n = 353$) terapie perorálními glukokortikoidy. Pacienti byli tedy celkově náhodně rozděleni na 4 skupiny v poměru 1 : 1 : 1 : 1 na ty, kteří podstoupili terapii plazmaferézami a pokračovali se standardní dávkou perorálních glukokortikoidů (a), podstoupili terapii plazmaferézami a pokračovali se sníženými dávkami perorálních glukokortikoidů (b), nepodstoupili terapii plazmaferézami a pokračovali v režimu standardních dávek perorálních glukokortikoidů (c) nebo nepodstoupili terapii plazmaferézami a pokračovali v režimu snížených dávek perorálních glukokortikoidů (d) (13).

Výsledky u pacientů s redukovanou dávkou perorálních glukokortikoidů (b + d) byly srovnatelné se standardní dávkou (a + c), tzn. že

Obr. 4. Kontrolní HRCT plic pacientky po 4 měsících s nálezem kompletní regrese nálezu patrných na vstupním vyšetření (archiv autorky a Kliniky radiologie FN Olomouc)



redukovaná dávka nebyla méně účinná ve srovnání se standardní, ale závažných infekcí bylo v skupině s redukovanou dávkou během ročního sledování méně než ve skupině s terapií standardní dávkou. Pacientů s DAH, kteří podstoupili terapii plazmaferézou, bylo ve studii 191, výsledek nedosáhl statistické významnosti, i když trend vedl k lepším výsledkům než u pacientů, kteří terapii plazmaferézou nepodstoupili (14).

Dle komentáře ke studii PEXIVAS se jeví diskutabilní zařazení snížení glomerulární filtrace do zařazovacích kritérií studie namísto výsledku renální biopsie, což neumožnilo odlišit akutní či chronické ledvinné poškození (15).

Doporučení terapeutického protokolu podání intravenózního CFA dle ACR (American College of Rheumatology, Americká revmatologická kolej) z roku 2021 spočívá v přerušovaném podávání 15 mg/kg každé 2 týdny ve 3 dávkách, následně pak 15 mg/kg každé 3 týdny v počtu nejméně 3 dávek u dospělých pacientů (16).

Rawal a kol. s úspěchem využili metod extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) u akutního život ohrožujícího případu pacienta s DAH asociovaného s GPA (17). Baker a kol. zase prokázali přínos intrapulmonální aplikace rekombinantního faktoru VII v souboru 6 pacientů s DAH bez asociace s AVV (18).

Recentně nabývá významu asociace vzniku DAH a AAV s prodělaným onemocněním covid-19, který má mnoho různých komplikací včetně stavů souvisejících s narušením imunitního systému. Kazuistiku dvou imunokompromitovaných pacientů s covidem-19, kteří rozvinuli obraz DAH na podkladě aktivní infekce, popisuje Löffler a kol. (6), autoimunitní příčina DAH zde byla zvažována, diskutována a zavrhnuta. Vážný a život ohrožující stav nakonec u jednoho z pacientů vedl k úmrtí. Byl také prezentován případ pacientky s přetrvávající hemoptýzou po proděláním

covid-19, u které se vyvinul obraz DAH spíše de novo vzniklou AAV (infekčně podmíněnou) než přímým poškozením krevních cév infekcí (7). Dále lze zmínit rovněž publikovanou kazuistiku o možné souvislosti mezi infekcí covid-19 a de novo vzniklou AAV projevující se závažným plicně-renálním syndromem vedoucím k trvalé závislosti na dialyzační terapii. Dle autorů naznačuje stále více důkazů možnou souvislost mezi infekcí covid-19 a vznikem AAV, byť příčinnou souvislost prokázat zatím nelze. Autor doporučuje zvýšené podezření na de novo vzniklou AAV u pacientů s aktivní nebo nedávnou infekcí covid-19, pokud se u nich objeví GN a/nebo DAH (8).

Závěr

DAH náleží mezi akutní život ohrožující stavy s nejasnou prognózou, kdy včasná a adekvátní komplexní terapie může být život zachraňující. Často bývá komplikací revmatologických onemocnění – vaskulitid či systémových onemocnění pojiva. K diagnostice může napomoci typický klinický obraz v kombinaci s laboratorními výsledky a typickými nálezy zobrazovacích metod. Komplexní terapie se opírá o základnu spočívající v imunosupresivní terapii. Použití plazmaferézy je u DAH opřeno o doporučení EULAR/ERA-EDTA (12). Studie PEXIVAS však ukazuje, že přínos plazmaferézy není ve všech případech zcela jednoznačný (13). Pro zvládnutí akutní ataky je důležité tuto léčbu poskytnout neodkladně, protože úmrtnost tohoto stavu je stále vysoká (3, 10, 11). Některá pozorování poukazují na možnost vztahu mezi prodělanou infekcí covid-19 a závažnou manifestací ANCA-asociované vaskulitidy (7, 8).

Podpořeno MZ ČR RVO FNOL-0098892 a grantem IGA_LF_2022_03.

LITERATURA

- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *J Autoimmun.* 2014;13(8):1121-1125. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.017>.
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C et al. 2022 American College of Rheumatology/ European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):393-399. Dostupné z DOI: <https://doi/10.1002/art.41986>.
- Bradna P, Maňák J, Soukup T et al. Difúzní alveolární hemoragie – akutní, život ohrožující stav v revmatologii. *Vnitř Lék.* 2018;64:169-172. Dostupné z DOI: <https://doi:10.36290/vnl.2018.025>.
- Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U et al. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):587-600. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1016/j.jiac.2012.08.001>.
- Panikath D, Gadwala S, Mills B et al. Diffuse alveolar hemorrhage. *Southwest respir crit care chron.* 2015;3(9):19-27. Dostupné z WWW: <https://pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/186>.
- Löffler C, Mahrhold J, Fogarassy P. Two Immunocompromised Patients With Diffuse Alveolar Hemorrhage as a Complication of Severe Coronavirus Disease 2019. *Chest.* 2020;158(5):e215–e219. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1016/j.chest.2020.06.051>.
- Wang E, Lee T, Sharma P et al. The Perfect Storm: Diffuse Alveolar Hemorrhage after SARS-COV-2 Infection. *Chest.* 2021;160(4):A1212-A1213. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1016/j.chest.2021.07.1114>.
- Madanchi N, Stingo FE, Patrick KC et al. Possible Association Between COVID-19 Infection and De Novo Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Cureus.* 2021;13(12). Dostupné z DOI: <https://doi:10.7759/cureus.20331>.
- Quadrelli S, Dubinsky D, Solis M et al. Immune diffuse alveolar hemorrhage: Clinical presentation and outcome. *Respir Med.* 2017;129:59-62. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1016/j.rmed.2017.06.003>.
- De Prost N, Parrot A, Picard C et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J.* 2010;35(6):1303-1311. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1183/09031936.00075309>.
- Nasser M, Cottin V. Alveolar Hemorrhage in Vasculitis (Primary and Secondary). *Semin Respir Crit Care Med.* 2018;39(4):482-493. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1055/s-0038-1668533>.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583–1594. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133>.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1056/NEJMc2004843>.
- Čertíková Chábová V. Plazmaferéza a glukokortikoidy u těžké ANCA asociované vaskulitidy. *Postgraduální nefrologie.* 2020;18(1):21-23. Dostupné z WWW: <https://www.postgraduálninefrologie.cz/cislo-xviii-1/plazmaferaza-a-glukokortikoidy-u-tezke-anca-asociovane-vaskulitidy/>.
- Derebail VK, Falk RJ. ANCA-Associated Vasculitis – Refining Therapy with Plasma Exchange and Glucocorticoids. *N Engl J Med.* 2020;382:671-673. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1056/NEJMe1917490>.
- Chung SA, Langford CA, Maz M et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res.* 2021;79(8):1088-1105. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1002/acr.24634>.
- Rawal G. ECMO Rescue Therapy in Diffuse Alveolar Haemorrhage: A Case Report with Review of Literature. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(6):10-11. Dostupné z DOI: <https://doi:10.7860/JCDR/2016/20649.7969>.
- Baker MS, Diab KJ, Carlos G et al. Intrapulmonary Recombinant Factor VII as an Effective Treatment for Diffuse Alveolar Hemorrhage: A Case Series. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23(3):255-258. Dostupné z DOI: <https://doi:10.1097/LBR.0000000000000286>.

Co je nového v doporučeních ESC 2021 pro kardiovaskulární prevenci?

Jana Obrová¹, Pavla Jadrníčková², Jan Václavík^{2,3}

¹I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

²Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

³Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské Univerzity

Doporučené postupy ESC pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi z roku 2021 přinesly komplexní vyjádření k jednotlivým tématům preventivní kardiologie. Uvádí postupy ke snížení výskytu aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění jak na individuální, tak na populační úrovni. Za klíčový je považován zdravý životní styl a důsledná kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů. Léčbu zahajujeme a intenzifikujeme ve dvou krocích po předchozím stanovení kardiovaskulárního rizika a dle preferencí pacienta. K odhadu kardiovaskulárního rizika u dosud zdravých osob slouží nové tabulky SCORE2 a SCORE2-OP, které zohledňují riziko fatálních i nefatálních kardiovaskulárních příhod. Doporučené postupy a cíle léčby pro hypertenzi, dyslipidemii a diabetes mellitus zůstaly beze změn.

Klíčová slova: aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, prevence, rizikové faktory, SCORE2 a SCORE2-OP, zdravý životní styl.

What's new in 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice?

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice provides a comprehensive view on preventive cardiology. It presents strategies to reduce the burden of atherosclerotic cardiovascular disease (CVD), both at the individual level and at the population level. Healthy lifestyle and aggressive control of cardiovascular risk factors remain the cornerstone of prevention. Classification of individuals into risk groups based on their clinical characteristics followed by a stepwise treatment-intensification is a novel recommended approach. Updated risk charts – SCORE2 and SCORE2-OP – are intended for estimation of 10-year fatal and non-fatal CVD risk in apparently healthy individuals. Targets and goals for LDL cholesterol, blood pressure, and glycaemic control remain as recommended in recent ESC Guidelines.

Key words: atherosclerotic cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, healthy lifestyle, prevention, SCORE2 and SCORE2-OP.

Úvod

Evropská kardiologická společnost aktualizovala v minulém roce doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi z roku 2016 (1). Česká kardiologická společnost nedávno publikovala jejich souhrn v českém jazyce (2). Nová doporučení se nadále soustřeďují především na prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Rozebírají podrobně rizikové faktory, modifikátory rizika a klinické stavy, které zvyšují pravděpodobnost ASKVO. Uvádí strategie ke snížení ASKVO jak na individuální, tak populační úrovni. Za klíčový je považován zdravý životní styl a důsledná kontrola kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů. Zohledňují doporučení publikovaná

v posledních letech pro hypertenzi, dyslipidemii a diabetes mellitus (3–5), přičemž postupy a cíle léčby pro tato onemocnění zůstaly beze změn. Abychom těchto cílů dosáhli, nová strategie nám doporučuje zahájit a intenzifikovat léčbu ve dvou krocích dle rizikovosti a preferencí pacienta. Vyselektování rizikové populace, která bude mít největší prospěch z preventivních opatření, je základním bodem doporučení. Dozvalo i nejvíce změn a právě těm je věnován následující text.

Současná preventivní strategie

Dle současné preventivní strategie si vstupně zařadíme jedince do příslušné kategorie:

- zdánlivě zdravé osoby
- osoby s prokázaným ASKVO
- osoby s diabetem mellitem (2. typu, event. 1. typu ve věku nad 40 let), chronickým onemocněním ledvin či familiární hypercholesterolemii

Následně stanovíme jeho KV riziko, které může být: nízké, střední, vysoké, velmi vysoké, extrémní. Nástroje pro odhad rizika ASKVO se v jednotlivých skupinách liší, jak schematicky ukazuje tabulka 1. Podrobně se jim budeme věnovat v příslušných kapitolách.

Dle rizikovitosti a preferencí pacienta zahajujeme a intenzifikujeme léčbu ve dvou krocích. Obecně se dá říct, že v kroku 1 máme základní a v kroku 2 intenzivní preventivní a léčebná opatření. Doporučené postupy se soustředí zejména na léčbu arteriální hypertenze a dyslipidémie. Připomínáme proto aktuálně platné cílové hodnoty LDL cholesterolu (LDL-C), non-HDL cholesterolu (non-HDL-C) a apolipoproteinu B (apoB) pro jednotlivé kategorie KV rizika (Tab. 2) (4).

Tento postup provádíme systematicky u osob s anamnézou významného rizikového faktoru (kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, rodinná anamnéza předčasné manifestace aterosklerózy či familiární hypercholesterolemie...). U osob bez známého rizikového faktoru bychom hodnocení rizika ASKVO měli zvážit od 40. (muži), resp. 50. (ženy) roku věku a přehodnocovat po maximálně 5 letech.

Zdánlivě zdravé osoby

Patří sem osoby, které nemůžeme zařadit do jiné skupiny, tzn. nemají prokázané ASKVO, diabetes mellitus, chronické onemocnění ledvin či familiární hypercholesterolemii (Tab. 1).

Pro odhad KV rizika v této skupině slouží nové rizikové tabulky SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2), které oproti dosud používaným tabulkám SCORE zohledňují riziko nejen fatálních infarktů myokardu a mozkových příhod, ale i riziko nefatálních příhod v nejbližších 10 letech. Pro osoby ve věku 70 let a více platí tabulky SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons), které zohledňují i současné riziko úmrtí z jiných příčin. Obrázek 1 ukazuje tabulky SCORE2 a SCORE2-OP pro země s vysokým KV rizikem, kam Česká republika podle mortalitních dat WHO patří. Pracuje se s nimi analogicky jako se staršími tabulkami SCORE – riziko odhadneme na základě pohlaví, věku, kuřáctví, hodnot systolického krevního tlaku a (pozor změna!) nonHDL cholesterolu. Výsledné skóre je nově stratifikováno podle věku, aby nedocházelo k nedostatečné léčbě u mladých osob a naopak nadměrné léčbě u osob starších. Tato stratifikace je již ve výsledku zohledněna, jak ukazuje legenda v pravém horním rohu SCORE2 a SCORE2-OP tabulek. Barevně jsou odlišeny jednotlivé kategorie rizika – zelená značí nízké až střední riziko, oranžová vysoké a červená velmi vysoké riziko ASKVO.

V každodenní praxi nám výpočet rizika SCORE2 usnadňuje použití webových kalkulačtorů, např. na stránkách doporučených ESC u-prevent.com (<https://u-prevent.com/calculators/score2> a <https://u-prevent.com/calculators/score2OP>), či obdobných mobilních aplikací.

Po stanovení KV rizika následuje informovaná diskuze s pacientem o jeho celoživotním KV riziku a benefitech léčby, při které zohledňujeme věk, komorbidity, křehkost pacienta, polypragmazií i preference

pacienta. Ze zobrazovacích metod nám v rozhodování může pomoci stanovení koronárního kalciového skóre a ultrazvuk karotid.

Intervence rizikových faktorů ve 2 krocích u zdánlivě zdravých osob by měla probíhat následovně (Obr. 2):

1. (základní) krok kontroly rizikových faktorů – osvojení si zdravého životního stylu včetně nekouření a dosažení systolického krevního tlaku (STK) < 140 mm Hg (s cílovou hodnotou STK mezi 130–140 mmHg) a LDL-C < 2,6 mmol/l.

2. (intenzivnější) krok kontroly rizikových faktorů dle individuálního zvážení a rizika – může cílové hladiny posunout u pacienta ve vysokém riziku k STK < 130 mmHg, LDL-C < 1,8 mmol/l a ve velmi vysokém riziku k STK < 130 mmHg, a cílové hladině LDL-C < 1,4 mmol/l.

Osoby s prokázaným ASKVO

Do této skupiny patří jedinci s klinicky nebo jednoznačně zobrazovací metodou prokázaným aterosklerotickým onemocněním (Tab. 1). Mezi klinicky prokázané aterosklerotické onemocnění řadíme akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, stav po koronární revaskularizaci a jiných arteriálních revaskularizačních procedurách, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku, aortální aneurysma a ischemickou chorobu dolních končetin. Jako průkaz aterosklerotických změn zobrazovací metodou je uznáváno zobrazení aterosklerotického plátu při koronarografii, CT angiografii či ultrasonografickým vyšetření karotid. Stále nejsou akceptovány některé parametry, jako např. tloušťka intimy a medie na karotických tepnách.

Osoby s prokázaným ASKVO jsou automaticky ve velmi vysokém riziku a platí pro ně léčebná opatření a cíle dle předchozích doporučení ESC – cílové hodnoty STK < 130 mmHg a LDL-C < 1,4 mmol/l. Oba kroky k dosažení cílových hodnot jsou znázorněny na obrázku 3.

Osoby s rekurentní KV příhodou do 2 let po předchozí příhodě při zavedené terapii jsou v extrémním riziku ASKVO. Tito nemocní vyžadují maximální intenzitu intervence a jejich hodnota LDL-C má být nižší než 1,0 mmol/l (Tab. 2).

Kromě standardní změny životního stylu, korekce krevního tlaku, lipidogramu a zavedené protidestičkové léčby by nově mělo být u osob s prokázaným ASKVO zváženo přidání P2Y12 inhibitoru anebo nízké dávky rivaroxabanu ke kyselině acetylsalicylové a protizánětlivé terapie colchicinem. Nízké dávky colchicinu (0,5 mg/den) mohou být zvážovány, pokud nejsou ostatní rizikové faktory dostatečně zvládnuty nebo pokud se i přes optimální terapii opakují další KV příhody.

Osoby s diabetem mellitem

Téměř všichni dospělí pacienti s diabetem mellitem v našich ambulancích budou mít vysoké nebo velmi vysoké KV riziko (Tab. 1). Střední KV riziko mají pouze osoby s dobou trvání diabetu do 10 let, bez orgánového poškození či dalších KV rizikových faktorů, se kterými se setkáváme ojediněle.

U diabetiků s vysokým KV rizikem, t.j. bez aterosklerotického onemocnění nebo bez závažné renální insuficience, je snaha o redukcii STK pod 130 mm Hg, LDL-C pod 1,8 mmol/l, HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, a měla by být zvážena léčba inhibitory SGLT2 (Sodium-Glucose Linked Transporter 2) a/nebo agonistů receptorů pro GLP-1 (Glucagon-Like

Stacyl

kyselina acetylsalicylová

Prevence
je půl zdraví



- Pro sekundární 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/střevní 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 zvažení:** antikoagulanca jako kumarin, heparin, warfarin; antiagregační látky jako klopidoogrel 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); systémové podávání kortikosteroidů; 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 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. Opatření 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. Kategorie pacientů a jejich související riziko ASKVO (2)

Kategorie pacientů	Podskupiny	Kategorie rizika	Riziko KVO a odhadovaný přínos léčby
Zdánlivě zdravé osoby			
Osoby bez prokázaného ASKVO, bez diabetu, CKD, FH	< 50 let	Nízké až vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
	50–69 let	Nízké až velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
	≥ 70 let	Nízké až velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté riziko KVO (SCORE2), celoživotní riziko a přínos z léčby RF, iniciovat komunikaci o riziku KVO a přínosu z léčby.
Pacienti s CKD			
CKD bez diabetu nebo ASKVO	Středně závažné CKD - eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² a ACR < 30 mg/g <i>nebo</i> - eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ² a ACR 30–300 mg/g <i>nebo</i> - eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² a ACR ≥ 30 mg/g	Vysoké riziko	
	Závažné CKD - eGFR < 30 ml/min/1,73 m ² <i>nebo</i> eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ² a ACR ≥ 30 mg/g	Velmi vysoké riziko	
Familiární hypercholesterolemie			
Významně zvýšené hodnoty cholesterolu		Vysoké riziko	
Pacienti s DM 2. typu			
Diabetici 1. typu ve věku nad 40 let mohou být klasifikováni podle stejných kritérií.	Pacienti s dobře kompenzovaným DM krátkého trvání (< 10 let), bez známek orgánového poškození a bez dalších RF KVO	Střední riziko	
	Pacienti s DM bez ASKVO nebo závažného orgánového poškození	Vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.
	Pacienti s DM a prokázaným ASKVO nebo se závažným orgánovým poškozením - eGFR < 45 ml/min/1,73 m ² bez ohledu na albuminurii - eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ² a ACR 30–300 mg/g - proteinurie (ACR > 300 mg/g) - mikrovaskulární postižení ve 3 různých oblastech (např. mikroalbuminurie + retinopatie + neuropatie)	Velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.
Pacienti s prokázaným ASKVO			
- Klinická manifestace ASKVO: proběhlý IM, AKS, koronární revaskularizace a další revaskularizační výkony na jiných tepnách, CMP a TIA, aneurysma aorty, ICHDK - Jednoznačný průkaz AS KVO pomocí zobrazovacích metod: významné pláty na SKG nebo CTA nebo při UZ vyšetření karotických tepen; nezahrnuje tloušťku intimy-medie karotických tepen.		Velmi vysoké riziko	Stanovit 10leté reziduální riziko KVO. Zohlednit celoživotní 10leté riziko KVO a odhadovaný profit z léčby.

ACR – poměr albumin/kreatinin v moči (pro převod mg/g na mg/mmol dělit 10); AKS – akutní koronární syndrom; ASKVO – kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy; CKD – chronické onemocnění ledvin; CTA – CT angiografie; DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; FH – familiární hypercholesterolemie; KVO – kardiovaskulární onemocnění.

Peptide 1) v rámci snižování celoživotního KV rizika s mortalitními daty (Obr. 4).

U diabetiků s velmi vysokým KV rizikem, t.j. s aterosklerotickým onemocněním nebo závažnou renální insuficiencí, je snaha o redukci STK pod 130 mm Hg, LDL-C pod 1,4 mmol/l, HbA_{1c} pod 53 mmol/mol, a léčba pomocí inhibitorů SGLT2 a/nebo agonistů receptorů pro GLP-1 je doporučena. Stejně jako v předchozí skupině můžeme nově zvážit přidání P2Y12 inhibitoru anebo nízké dávky rivaroxabanu ke kyselině acetylsalicylové nebo protizánětlivé terapie colchicinem (Obr. 4).

Osoby s chronickým onemocněním ledvin

ASKVO jsou hlavní příčinou morbidity a mortality osob s chronickým onemocněním ledvin (CKD), přičemž mortalitní riziko je tím vyšší, čím horší je funkce ledvin. I malé snížení funkce, pokud je doprovázeno albuminurií, řadí daného jedince do vysokého KV rizika. CKD kategorie 4 a 5 dle KDIGO, event. 3 b a závažnou albuminurií, je spojeno s velmi vysokým rizikem ASKVO (Tab. 1).

Cílem terapie je redukce STK pod 130 mm Hg a LDL-C pod 1,8 mmol/l (vysoké KV riziko), event. pod 1,4 mmol/l (velmi vysoké KV

Tab. 2. Cílové hodnoty LDL cholesterolu (LDL-C), non-HDL cholesterolu (non-HDL-C) a apolipoproteinu B (apoB) (upraveno podle [4])

Riziko	Nízké	Střední	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

riziko). Nedoporučuje se zahajovat hypolipidemickou terapii u dialyzovaných osob bez ASKVO, nicméně v zavedené léčbě lze pokračovat.

Osoby s familiární hypercholesterolemií

Diagnóza familiární hypercholesterolemie přesouvá nositele do vysokého KV rizika a v případě přítomnosti dalšího významného rizikového faktoru či průkazu ASKVO do velmi vysokého KV rizika. Cílem terapie je redukce STK pod 130 mm Hg a LDL-C pod 1,8 mmol/l (vysoké KV riziko), event. pod 1,4 mmol/l (velmi vysoké KV riziko).

Kalkulátory rizika a benefitu léčby

Kromě výše zmíněného odhadu 10letého rizika KV příhod SCORE2 a SCORE2-OP autoři doporučují využívat i další skórovací systémy ke stanovení celoživotního/reziduálního KV rizika či benefitu léčby a preventivních intervencí (ADVANCE, SMART rizikové skóre, EUROASPIRE, DIAL, LIFE-CVD model). Mohou být užitečnou pomůckou v komunikaci s pacientem při vstupní edukaci i následné motivaci. Jsou přístupné na webových stránkách nebo si lze stáhnout volně dostupné aplikace (např. U-prevent, ESC CVD Risk Calculator app).

Režimová a dietní opatření

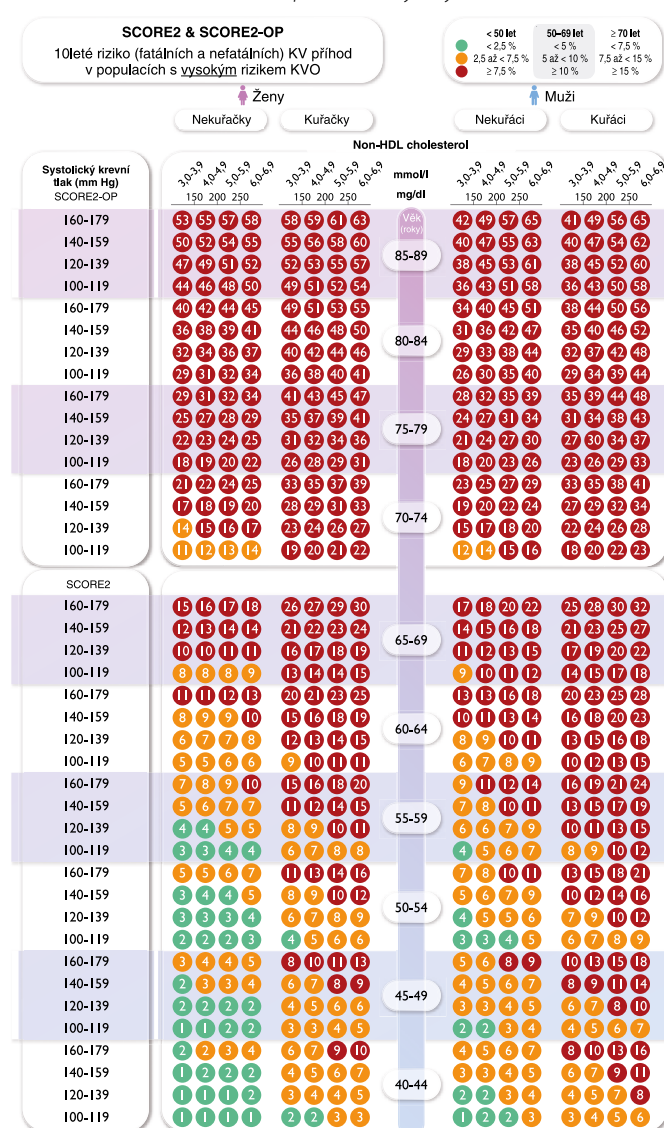
Apel na osvojení si zdravého životního stylu jde napříč všemi skupinami a kategoriemi rizika. V základních režimových a dietních opatřeních došlo pouze k drobným změnám. Zde je shrnuto to nejpodstatnější.

Základním kamenem strava a pohyb

Doporučena je středomošská nebo jí podobná strava s dostatkem ovoce, zeleniny, luštěnin a ořechů. Omezit bychom měli konzumaci masa, a naopak zařadit pravidelnou konzumaci ryb, zejména tučných, a to nejméně jednou týdně. Platí snaha o redukci nasycených mastných kyselin v potravě, a také tvorba jídelníčku s bohatým zdrojem vlákniny s přísunem až 10 g za den. Dále je nově doporučena restrikce alkoholu na maximálně 100 g za týden (v jednom drinku je přibližně 15–20 g.)

Pokud jde o tělesnou hmotnost, doporučuje se, aby lidé s nadváhou a obezitou váhu snížili. Je doporučeno redukovat sedavě trávený čas a snažit se minimálně o mírnou pohybovou aktivitu po celý den. Usilujeme o pohybovou aktivitu střední intenzity v celkovém trvání alespoň 150–300 minut týdně nebo 75–150 minut týdně intenzivní aerobní aktivity nebo jejich vyrovnané kombinace. Silové cvičení je

Obr. 1. SCORE2 a SCORE2-OP pro země s vysokým KV rizikem (2)



KV – kardiovaskulární; KVO – kardiovaskulární onemocnění.

doporučeno pouze jako doplňkové k aerobní aktivitě. Doporučené postupy podporují monitoraci své fyzické aktivity běžně dostupnými komerčními aplikacemi. U obézních jedinců s vysokým KV rizikem by měla být zvážena bariatrická operace, pokud zdravá strava a cvičení nevedou k udržení poklesu hmotnosti.

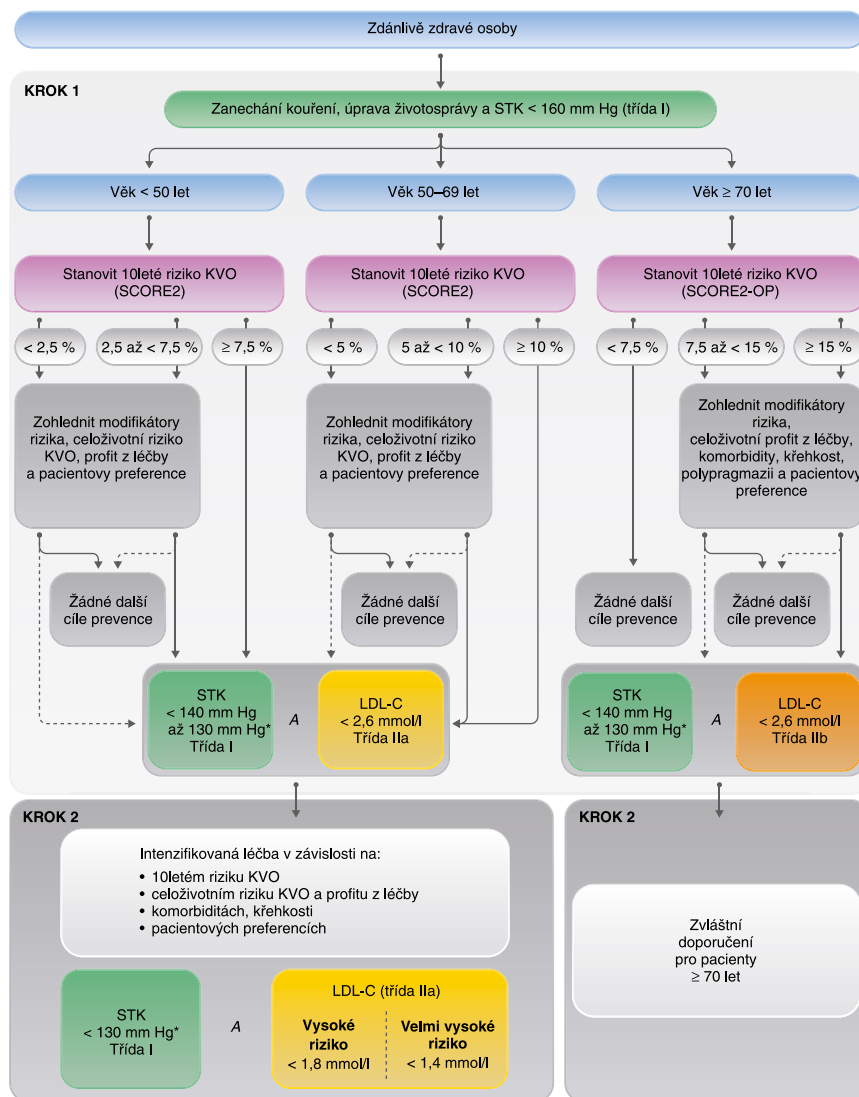
Kouření

Kouření je stále jeden z nejrizikovějších faktorů onemocnění KV systému, proto je doporučena abstinence či odvykání, a to i za cenu vzestupu hmotnosti. Samotný benefit odvykání kouření převažuje riziko způsobené možným přírůstkem na váze. Přestože důkazy naznačují, že e-cigarety mohou být při odvykání kouření účinnější než náhradní nikotinová terapie, dlouhodobé účinky e-cigaret na kardiorespirační systém jsou nyní nejasné.

V neposlední řadě guidelines vyzdvihují i nutnost snížení znečištěného ovzduší, snížení spotřeby fosilních paliv a omezení emisí oxidu uhličitého.

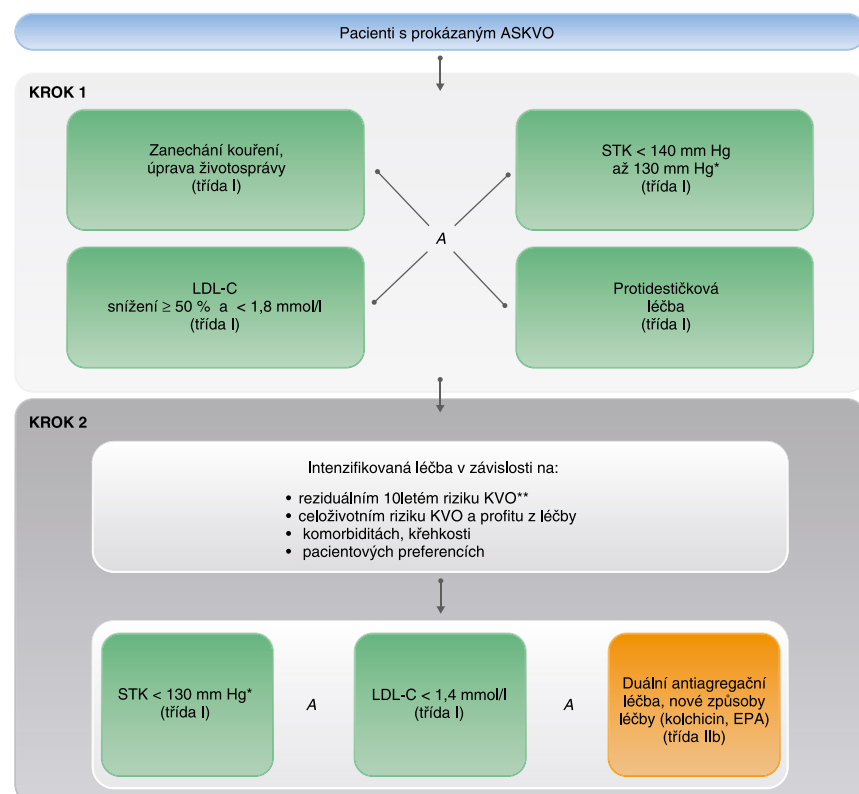
Psychická pohoda

Je nutné zohlednit potřebu zvýšené pozornosti a podpory u pacientů s psychickými obtížemi pro jejich možnou vyšší noncompliance k léčbě.

Obr. 2. Intervence rizikových faktorů ve dvou krocích u zdánlivě zdravých osob (2)

KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – cholesterol; STK – systolický krevní tlak.

* Pokud je tolerován.

Obr. 3. Intervence rizikových faktorů ve dvou krocích u osob s prokázaným ASKVO (2)

ASKVO – kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy; EPA – kyselina eikosapentaenová; LDL-C – cholesterol; STK – systolický krevní tlak.

* Pokud je tolerován.

** U pacientů ve věku ≥ 70 let může být vysoké 10leté riziko spojeno s nižším absolutním profitem z léčby v důsledku omezené očekávané délky života.

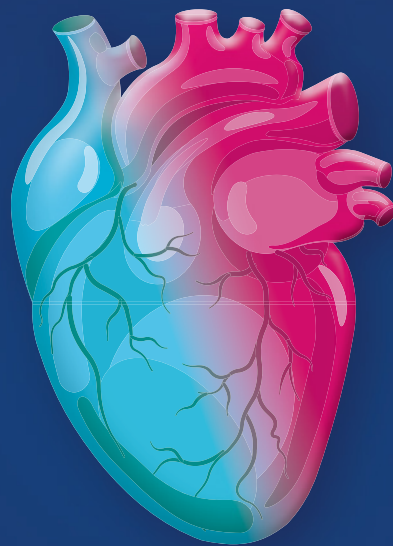
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. 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 draslík šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (≥ 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími *torsade de pointes* (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsade de 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 hypertrofickou 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 spojená s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u cirhotiků s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující *torsade de pointes*. Přípravek může způsobit předchodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k chorioidální efuzi s defektem zorného pole, předchodné 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, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.



YLPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

UNIKÁTNÍ FIXNÍ DVOJKOMBINACE



TELMISARTAN + INDAPAMID



Efektivní 24hodinová kontrola krevního tlaku^{1,2}



Prokázaná ochrana před orgánovým poškozením způsobeným hypertenzí^{1,2,3,4}



Velmi dobrá snášenlivost^{3,5,6}



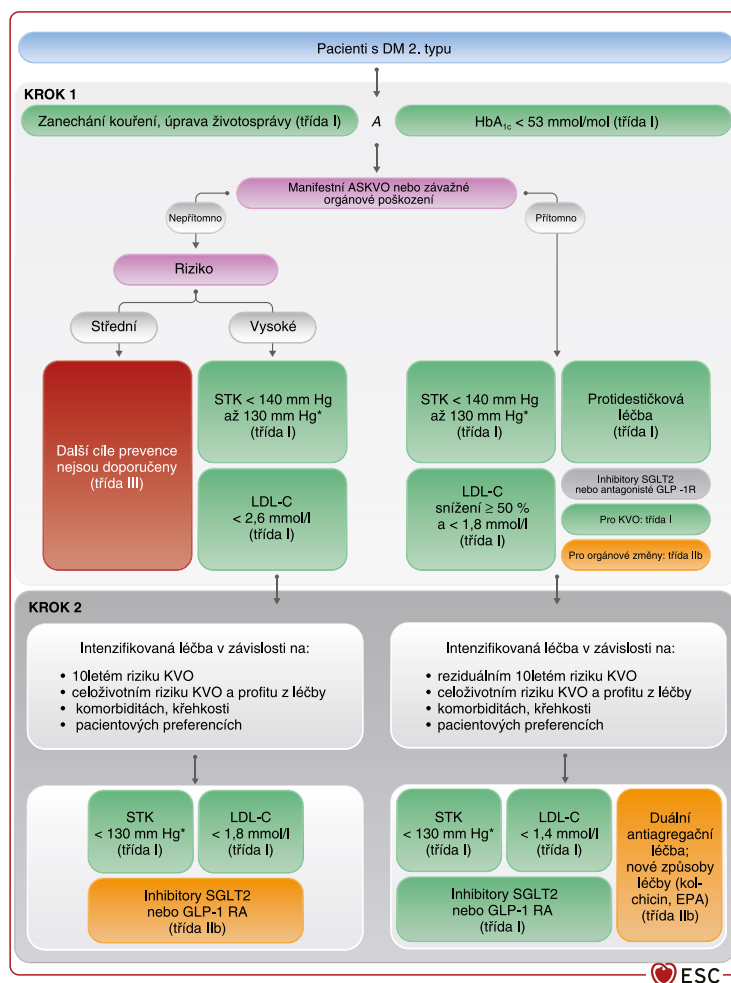
Vyšší adherence k léčbě⁴

Reference: **1.** SmPC Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety, datum poslední revize: 18. 3. 2022. **2.** Grassi G, et al. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2008; 9(2): 66-74. **3.** 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. **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.** 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. **6.** Cibičková L. Vliv vybraných tříd antihypertenziv na metabolismus draslíku – dopady pro klinickou praxi. Farmakoterapeutická revue 2019; 5(4): 529-532.

PRO.MED.CS Praha a.s.

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

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Obr. 4. Intervence rizikových faktorů ve dvou krocích u osob s diabetes mellitus (2)

ASKVO – kardiovaskulární onemocnění na podkladě aterosklerózy; DM – diabetes mellitus; EPA – kyselina eikosapentaenová; GLP-1 RA – agonisté receptoru pro glukagonu podobný peptid 1; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; LDL-C – cholesterol; SGLT2 – sodíko-glukózové ko-transportéry 2; STK – systolický krevní tlak.

* Pokud je tolerován.

Proto bychom měli pečovat o psychický komfort pacienta, ať už za využití psychoterapie či účinné farmakoterapie selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Doporučení také kladou důraz na řádnou informovanost pacienta o jeho stavu, KV rizicích a benefitech léčby.

Závěr

Doporučené postupy ESC pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi z roku 2021 přinesly komplexní vyjádření

k jednotlivým tématům preventivní kardiologie na více než 100 stranách textu. Připomněly nám důležitost a efektivnost základních preventivních opatření. Navíc – vlivem událostí posledních let – byla právě tato část medicíny odsunuta na vedlejší kolej. Zajisté bude ještě dlouho trvat, než se nové myšlenky prosadí mezi odbornou a širokou veřejností. Nicméně aktualizace doporučených postupů, která opětovně nastartovala odbornou diskuzi a zájem o preventivní kardiologii, nemohla přijít v příhodnější dobu.

LITERATURA

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
2. Vrablík M, Cífková R, Tuka V, Linhart A. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021. *Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa* 2022;64:165–211.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
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.

Proč brát vážně orgánové poškození u hypertenze?

Eva Kociánová

I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Těžiště posledních evropských doporučení spočívá v časném zahájení antihypertenzní léčby u rizikových skupin, rychlém dosažení cílového krevního tlaku za pomoci použití fixních kombinací antihypertenziv a maximálním ovlivnění kardiovaskulárního rizika jednotlivce. Časný zásah do rozvoje hypertenzí mediovaného orgánového poškození (hypertension mediated organ damage = HMOD) má prokazatelně vliv na následné snížení rizika kardiovaskulárních příhod.

Okamžik vzniku HMOD koreluje s výší a délkou trvání elevace krevního tlaku, přičemž neexistuje jasně definovatelná hranice, od které se poškození cév začíná rozvíjet. Snížení krevního tlaku farmakoterapií prokazatelně snižuje riziko ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody a také mortalitu (1). Velké klinické studie shodně prokázaly významné snížení rizika těchto komplikací vlivem antihypertenzní medikace, a to v celém spektru od lehké po těžkou hypertenzi, včetně hypertenze starších osob i izolované systolické hypertenze (2). Na základě nejnovějších poznatků snížení krevního tlaku už o 5 mm Hg působí kardioprotektivně i u normotenzních jedinců, což zcela zásadně mění pohled na diagnózu a definici hypertenze jako onemocnění (3).

Klíčová slova: arteriální hypertenze, HMOD, orgánové poškození, albuminurie, hypertrofie levé komory srdeční.

Why take organ damage in hypertension seriously?

The focus of recent European guidelines has been early initiation of antihypertensive therapy in risk groups, rapid achievement of target blood pressure with fixed combinations of antihypertensive drugs, and the best possible management of an individual's cardiovascular risk. Early intervention in the development of hypertension-mediated organ damage (HMOD) has been shown to have an effect on the subsequent reduction in the risk of cardiovascular events.

The point of HMOD origination correlates with the magnitude and duration of blood pressure elevation, and there is no clearly defined boundary from which vascular damage begins to develop. A reduction in blood pressure with pharmacotherapy demonstrably decreases the risk of ischaemic heart disease, stroke, as well as the mortality rate (1). Large clinical trials have consistently shown a significant reduction in the risk of these complications with antihypertensive medications across the entire spectrum from mild to severe hypertension, including hypertension in the elderly as well as isolated systolic hypertension (2). Based on the latest knowledge, a reduction in blood pressure by a mere 5 mm Hg has a cardioprotective effect even in normotensive individuals, which fundamentally changes the view on the diagnosis and definition of hypertension as a disease (3).

Key words: arterial hypertension, HMOD, organ damage, albuminuria, left ventricular hypertrophy.

Nové cíle léčby hypertenze

Samotným cílem léčby hypertenze je předejít orgánovému a vasculárnímu poškození a takto je také potřeba o cíli přemýšlet a v souladu s tím edukovat pacienty. Na základě důkazů je vysoce pravděpodobné, že k tomu nestačí snížení krevního tlaku pod arbitrární hranici

140/90 mm Hg, protože většina pacientů s výjimkou starších fragilních nemocných profituje z ještě přísnější kontroly krevního tlaku s předpokládanou ideální hodnotou mezi 120–130 mm Hg systolického a 70–80 mm Hg diastolického krevního tlaku (2). Současně se zavedením režimových opatření se doporučuje se neprodlená léčba pacientů

Obr. 1. Vliv vzniku orgánového poškození na kardiovaskulární riziko

Stadia hypertenze	Další RF, HMOD, nebo manifestní onemocnění	Stupně hypertenze podle TK (mm Hg)			
		Vysoký normální STK 130–139 DTK 85–89	Stupeň 1 STK 140–159 DTK 90–99	Stupeň 2 STK 160–179 DTK 100–109	Stupeň 3 STK ≥ 180 DTK ≥ 110
Stadium I (nekomplikovaná hypertenze)	Bez dalších RF	Nízké riziko	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
	1 až 2 RF	Nízké riziko	Střední riziko	Střední až vysoké riziko	Vysoké riziko
	≥ 3 RF	Nízké až střední riziko	Střední až vysoké riziko	Vysoké riziko	Vysoké riziko
Stadium II (asymptomatické onemocnění)	HMOD, CKD stupeň 3, nebo DM bez orgánového poškození	Střední až vysoké riziko	Vysoké riziko	Vysoké riziko	Vysoké až velmi vysoké riziko
Stadium III (manifestní KV nebo renální onemocnění)	Manifestní KVO, CKD stupeň ≥ 4, nebo DM s orgánovým poškozením	Velmi vysoké riziko	Velmi vysoké riziko	Velmi vysoké riziko	Velmi vysoké riziko

Legenda: CKD – chronické renální onemocnění; DM – diabetes mellitus; DTK – diastolický krevní tlak; HMOD – hypertension-mediated organ damage, tj. orgánové poškození způsobené hypertenzí; KVO – kardiovaskulární onemocnění; KV RF – kardiovaskulární rizikové faktory; RF – rizikové faktory; STK – systolický krevní tlak; TK – krevní tlak

s hypertenzí 2. a 3. stupně a rizikových pacientů s hypertenzí 1. stupně, což jsou pacienti s vysokým nebo velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem, ischemickou chorobou srdeční, chronickou renální insuficiencí nebo průkazem hypertenzí mediovaného orgánového poškození. U všech nově diagnostikovaných pacientů s arteriální hypertenzí je ku prospěchu kontrola krevního tlaku k cílovým hodnotám do tří měsíců, a to preferenčně za pomoci fixní kombinace dvou antihypertenziv s rychlou intenzifikací na fixní trojkombinaci, pokud do jednoho měsíce nedojde k dosažení cílového krevního tlaku.

Vliv orgánového poškození na prognózu

Orgánové poškození je u hypertenze nositelem kardiovaskulárního rizika, pravým důvodem, proč hypertenzi léčíme, a jeho prevence je tedy současně cíl léčby hypertenze. Vliv přítomného orgánového poškození na zvýšení kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí je dobře popsán a je znázorněn na obrázku 1, z něhož je dobře patrné, že už pacient s vysokým normálním tlakem nebo s lehkou hypertenzí se při vzniku orgánového poškození posouvá z kategorie nízkého rizika do rizika vysokého (4).

Za optimální krevní tlak v cévách je považován systolický tlak mezi 90–119 mm Hg a diastolický tlak 60–79 mm Hg (2). Okamžik vzniku HMOD koreluje s výší a délkou trvání elevace krevního tlaku, přičemž neexistuje jasně definovatelná hranice, od které se poškození cév začíná rozvíjet. V literatuře najdeme důkazy, že vztah HMOD a krevního tlaku je lineární a je detekovatelný již u jedinců s vysokým normálním krevním tlakem (5). Nebezpečí délky expozice elevovaným krevním tlakem lze odvodit od vícero prací, ve kterých bylo prokázáno nejvyšší dlouhodobé riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin i terminálního selhání ledvin u jedinců s hypertenzí vzniklou v mladém věku (6, 7). Orgánové poškození je třeba brát jako dynamický proces, který může

být do určitého stadia při správně nastavené léčbě reverzibilní. Tento bod reverzibility je zásadní pro prognózu pacientů, nicméně samotný bod „point of no return“ (= bod nemožnosti návratu) je prozkoumán málo a neexistují žádné markery k jeho detekci. Čím vyšší míra poškození orgánů je u pacienta přítomna, tím nižší je šance návratu jednotlivých parametrů HMOD do normálních mezí. Míru orgánového poškození proto můžeme hodnotit pouze podle jeho vývoje při správně nastavené organoprotektivní antihypertenzní léčbě a bezchybné spolupráci pacienta. Nezvratné orgánové poškození s sebou nese nejen vysoké riziko komplikací, ale také zhoršenou odpověď na režimová opatření a farmakologickou léčbu hypertenze a nižší šanci dosáhnout cílového krevního tlaku.

Možnosti detekce orgánového poškození

Možností detekce HMOD je mnoho, liší se senzitivitou ke změnám, časem k měřitelné změně, dostupností a prognostickou výpovědní hodnotou. Viz tabulka 1.

Nejvíce prozkoumané jsou hodnocení hypertrofie levé komory (HLK) srdeční pomocí EKG, echokardiografie nebo magnetické rezonance, hodnocení glomerulární filtrace, albuminurie, rychlost pulzové vlny, tloušťka stěny karotické arterie a index kotník-paže. S ohledem zvláště na prognostickou hodnotu, rychlost vývoje změn, dostupnost a reprodukovatelnost patří mezi nejvíce ceněné metody detekce HMOD u hypertenzních pacientů echokardiograficky detekovaná HLK a albuminurie vyjádřená poměrem albuminu kreatininu (ACR) v ranní moči (8). Riziko kardiovaskulárního úmrtí se v přítomnosti albuminurie a HLK zdvojnásobuje nezávisle na výši rizika SCORE, a to i u jedinců s vypočteným SCORE < 1 % (9). Oba parametry se přitom zdají být nezávislé, v dostupné práci nebyla nalezena žádná statistická závislost mezi albuminurií a LV mass (10). Léčbou navozená regrese albuminurie a HLK zlepšuje prognózu



TRIPLEXAM®

perindopril arginin / indapamid / amlodipin

NEČEKEJTE, AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ

Zkrácená informace o přípravku TRIPLEXAM®: SLOŽENÍ: Triploxam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triploxam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triploxam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triploxam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE:** Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamidu a amlodipinu, podáványi současně v těžké dávce. **DAVKOVÁNÍ A PŘÍJEM:** Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace:** přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE:** Dialyzační pacienti. Pacienti s neléčným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triploxam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypotenze. Šok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triploxam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sakubitril/valsartanem, přípravek Triploxam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Mimosložení léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ:** Zvláštní upozornění: **Dualní blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):** dualní blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/thrombocytopenie/anémie:** postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše leukocytového soku. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze:** pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné funkční ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém, přerušení léčby a sledujte pacienta až do úplného vylíčení příznaků.** Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotriem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotriem, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:** postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jednoduše blankokrídlových. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dříve vyšetřete funkci ledvin. **Hyperaldosteronismus:** Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství:** nezhajovat užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahajte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jaterní kóma:** ukončit léčbu. **Fotosenzitivita:** ukončit léčbu. **Opatření pro použití: Renální funkce:** U některých hypertenzních u pacientů s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné funkční ledviny, nedoporučuje se. Riziko arteriální hypotenze a/nebo renální insuficience (v případech střední insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, měšňaným srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem); zahajte léčbu dávkami nižší dávkou a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku:** nízké náhle hypotenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie); sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávky nebo pouze jednou složkou přípravku. Hladina sodíku: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoli diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolémií mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou závrať. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze; výskyt a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku:** hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršené funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní střední dekompenzace, metabolické acidózy a současně užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahující draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátů receptorů angiotenzinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium-šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Hypokalemie: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemií, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT; sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, která mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčiky v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigována sérový hořčík. **Hladina vápníku:** hyperkalemie: před vyšetřením funkce přitýlných tělísek ukončete léčbu. **Hladina hořčiky:** bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčiky močí, což může mít za následek hypomagnezémii. **Renovaskulární hypertenze:** v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchý kašel, Ateroskleróza:** u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenze krize, Střední selhání/těžká střední insuficience:** v případě středního selhání postupujte opatrně. Těžká střední nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciálními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hyperaortická kardiomyopatie:** v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici:** V případě inzulin-dependentního diabetu mellitus zahajte léčbu iniciálními nižšími dávkami pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě dekompenzace sledujte hladinu glukózy v krvi. **Černost:** vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie:** přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater:** mírná až středně závažná; postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínající cholestatickou žloutenkou a progresující až v náhlu hepatickou nekrózou a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová:** hyperurikémie; hyperurikémie k zachycování dry. **Starší pacienti:** před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladinu draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku:** v podstatě bez sodíku. **Choroidální edém, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:** Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k choroidální edému s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutním glaukomem s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v o nejrychlejší výsazení léčby. Pokud se nitoroční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Sportovci:** tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE:** **Kontraindikováno:** Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimosložení léčba. Sakubitril/valsartan. **Nedoporučuje se:** lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, současně užívání ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid...), soli draslíku, dantrolen (infuze), grapefruitová nebo grapefruitová šťáva. **Výžadující zvláštní opatrnost:** baklofen, nesteroidní antilozistika (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiaritmika (inzulin, perorální antiaritmika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epileron, spironolakton), racekadotriem, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „torsades de pointes“, amfetocen B (t.v. podání), glukokortikoidy a mineralkortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezémie zvyšuje toxické účinky digitalis, v těchto případech je nutné sledovat plazmatickou hladinu draslíku, hořčiku a EKG a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivní na alopurinol), induktry CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klaritromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). **Výžadující určitou opatrnost:** antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současně podávají s inhibitory ACE), cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jedovaté kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporn, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid...), soli draslíku, takrolimus, cyklosporn, simvastatin. **Léky vyvolávající hyperkalemii:** aliskiren, soli draslíku, draslík-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporn nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triploxam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladiny draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** Kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA:** Reverzibilní biochemická změna na hlavové části spermatozoidů u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE:** Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:** **Velmi časté:** otoky. **Časté:** závrať, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprázdnování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, salivární sialóza, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie. **Méně časté:** rinidita, ezofagitida, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie, vřednatá pro přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálady (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulární, hyperosmozismus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, perniofózie, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polykúria, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynékomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny ury, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pad. **Vzácné:** stav zmatanosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení spánku, syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), hypochloremie, hypomagnezémie, zbarvení, anurie/oligurie, akutní renální selhání. **Velmi vzácné:** agranulocytóza, aplastická anémie, pankreatitida, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundární k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzí u vysoce rizikových pacientů; ezofagitida, pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekróza, Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo:** Deplece draslíku s hypokalemií, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální edém, myopie, rozmanité léze, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možná zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Nekardiogenní plícní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24-48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilaci podpory. Včasná resuscitační opatření (včetně hyperventilace) k udržení průřezu a středního výdeje mohou být spouštějící faktory. **VLASTNOSTI:** Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s včasným kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům. Amlodipin je inhibitory transportu kalciových iontů (blokátory pomačkových kanálů nebo antagonisté kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn. **BALENÍ:** 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvnímu otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 7. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazeny-z-zdrav-pojseni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111.

* pro úplnou informaci si prosím přečtete celý Souhrn údajů o přípravku. ** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triploxam

Tab. 1. Význam jednotlivých způsobů detekce HMOD

	citlivost ke změnám	doba změny	prognostická hodnota změny
HLK/EKG	nízká	střední (> 6 M)	ano
HLK/Echo	střední	střední (> 6 M)	ano
HLK/MR	vysoká	střední (> 6 M)	chybí data
eGF	střední	velmi pomalá (> 12 M)	ano
ACR	vysoká	rychlá (týdny-měsíce)	střední
IMT	velmi nízká	pomalá	ne
PWV	vysoká	rychlá (týdny-měsíce)	chybí data
ABI	nízká	pomalá (> 12 M)	střední

Legenda: HLK – hypertrofie levé komory, EKG – elektrokardiografie, ECHO – echokardiografie, MR – magnetická rezonance, eGF – odhad glomerulární filtrace, ACR – poměr albuminu a kreatininu v ranní moči, IMT – tloušťka intimy/medie karotické stěny, PWV – rychlost pulzové vlny, ABI – index kotník-paže. Přeloženo z (2)

pacientů nezávisle na Framinghamském skóre, jde tedy o modifikovatelné parametry s jasným odrazem v prognóze, které odráží rozdílné aspekty kardiovaskulárního poškození (11). Albuminurie odráží rychlé až střednědobé změny v kompenzaci krevního tlaku (týdny až měsíce), zatímco hypertrofie levé komory srdeční reflektuje spíše změny dlouhodobější (měsíce až roky). Oba markery proto přináší důležitou a jedinečnou informaci k odhadu prognózy a pravděpodobně i pomocné vodítko pro management kontroly kompenzace krevního tlaku (2). Albuminurie i hypertrofie levé komory korelují lépe s ambulantním monitorováním krevního tlaku (ABPM) a domácím monitorováním krevního tlaku (HBPM), které jsou prognosticky cennější, než s tlakem v ordinaci (OBP) (12).

Poškození srdce u hypertenze

Zvýšená masa levé komory (left ventricular mass = LV mass) je číselně vyjádření hypertrofie levé komory srdeční (HLK). Normální hodnoty echokardiograficky detekované HLK je LV mass > 50 g/m u mužů a > 47 g/m u žen (m je výška v metrech). Normální hodnoty indexované na povrch těla – LVMI (left ventricular mass index) jsou podle současných doporučení pro muže < 115 g/m² a < 95 g/m² pro ženy (13). Prevalence zvýšené LV mass byla popsána 12 % u jedinců v riziku SCORE > 5 %, u jedinců v nízkém riziku SCORE < 5 % pak ve 2,6 %. Její přítomnost je asociovaná s dvojnásobným zvýšením kardiovaskulárního rizika (HR 2,2). Vypočítaná indexovaná LV mass > 51 g/m² predikuje rozvoj srdečního selhání (9). Potencionální reverzibilita hypertrofie levé komory srdeční byla opakovaně prokázána. Signifikantně nižší kardiovaskulární riziko mají již po dvou letech pacienti s hypertenzí, u kterých dojde k regresi kvantitativně vyjádřené masy levé komory srdeční měřené echokardiograficky, proti těm, u kterých nadále perzistuje (RR 0,36 vs. 0,62, p = 0,002). Tyto změny nebyly zachytitelné pomocí EKG měření HLK (14). V prevenci vzniku nebo regresi orgánového poškození, jako je HLK, byly v provedených studiích efektivní blokátory renin angiotenzin aldosteronového systému (RAAS), indapamid a blokátory kalciového kanálu (15, 16, 17).

Poškození ledvin u hypertenze

Hodnocení albuminurie je levná, dostupná a snadno repetitivní metoda detekce vaskulárního orgánového poškození u pacientů s arteri-

Tab. 2. Kategorie CHRI (chronická renální insuficience) podle albuminurie a porovnání s proteinurií

kategorie	albuminurie [mg/24 h]	ACR [mg/mmol kreatininu]	proteinurie [mg/24 h]
A1	0–30	< 3	< 150
A2	30–300	3 až 30	150–500
A3	> 300	> 30	> 500

ální hypertenzí (18). Normální exkrece albuminu za 24 hodin u zdravých jedinců zřídka přesahuje 30 mg, hodnotíme ji pak jako normální až mírně zvýšenou – A1. Vyšší exkrece albuminu je senzitivní marker poškození glomerulárního aparátu s prognostickým významem jako časný signál diabetických, hypertenzních a vaskulárních komplikací. Albuminurie je také známka vysokého kardiovaskulárního rizika u pacientů s chronickou renální insuficiencí, která může být detekována v kterémkoli z pěti stupňů chronické renální insuficience podle KDIGO klasifikace (19). Na základě doporučených postupů KDIGO hodnotíme albuminurii jako středně zvýšenou – A2 a těžce zvýšenou – A3. Hodnocení albuminurie je uvedeno v tabulce 2 (20, 21). Poměr albumin-kreatinin v ranní vzorku moči (albumin-creatinine ratio = ACR) je považován za nejlepší způsob hodnocení albuminurie pro svou vysokou senzitivitu a nejnižší intraindividuální biologickou variabilitou (22). Rutinní skrínink ACR je doporučován u každého pacienta s hypertenzí, a to jak v úvodní rizikové stratifikaci, tak při sledování úspěšnosti léčby (1).

Ochrana renálních funkcí je prognosticky důležitá, neboť jejich zhoršení koreluje se zvýšenou mortalitou i kardiovaskulárním rizikem (19). Renální poškození u hypertenze je definované jako zvýšení ACR (3,4–34 mg/mmol), středně významná renální insuficience (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² BSA) nebo závažná renální insuficience (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) (2). Už zvýšení ACR 1,1 mg/mmol bylo ve všeobecné populaci spojeno se zvýšením rizika úmrtí (20). Zvýšení ACR nad 90. percentil se vyskytovalo u jedinců s nízkým SCORE rizikem (< 5 %) v 7,8 % a u jedinců s rizikem SCORE > 5 % vs. 16,2 % (21). Vyšší albuminurie je běžná u rezistentní hypertenze, maskované hypertenze a noční hypertenze (22). Naopak antihypertenzní léčbou indukovaná regrese albuminurie a GFR vede ke snížení kardiovaskulárního rizika jak u diabetiků, tak u nediabetických pacientů (23, 24).

Hodnocení albuminurie a HLK u pacientů s hypertenzí a diabetem

U diabetických pacientů může být albuminurie časnou manifestací diabetického onemocnění ledvin. Prevalence středně zvýšené albuminurie u pacientů s diabetem se odhaduje mezi 25 a 40 % (25). Albuminurie u onemocnění ledvin je perzistující, proto by měla být zvýšená hodnota potvrzena 2x v rozmezí 3–6 měsíců. Také u pacientů s diabetem je ale přítomnost albuminurie spojená se signifikantním zvýšením kardiovaskulárního rizika (HR 2,4) (9). Vztah mezi diabetickým a hypertenzním poškozením ledvin byl prokázán jako vzájemně se potencující, a jeho dopad je větší než sumace nezávislých vlivů obou onemocnění na poškození ledvin (26). Faktor krevního tlaku se přitom zdá v rozvoji albuminurie potentnější než glykemická kontrola. Adekvátní kompenzace krevního tlaku < 130/80 mm Hg byla u diabetiků spojena s nižší albuminurií než při dekompenzovaném krevním tlaku,

a to nezávisle na glykemické kontrole. Naopak intenzivní glykemická kontrola k $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$ byla spojena s nižší albuminurií pouze u pacientů s neuspokojivou kompenzací krevního tlaku, kdežto u dobře kompenzovaných nepřinesla další benefit (27).

Rutinní skrínink hypertrofie levé komory srdeční u diabetických pacientů 2. typu se neprovádí, přestože kardiovaskulární příhody jsou nejdůležitější příčinou morbidity a mortality, na nichž se podílí dvěma třetinami. Odhadovaná prevalence hypertrofie levé komory srdeční u diabetiků je 56–71 %, a je tak 1,5× častější než u nediabetických kontrol (28, 29). U pacientů se současným výskytem hypertenze a diabetu je rozlišení hypertenzí mediované hypertrofie levé komory srdeční a diabetické kardiomyopatie problematické. Diabetická kardiomyopatie je definovaná jako s diabetem spojené strukturální a funkční poškození myokardu, které není příslušné komorbiditám, jako je hypertenze nebo koronární nemoc (28). Tento jev je nezávislý na výši krevního tlaku a BMI, ale vykazuje souvislost s centrální obezitou a inzulinovou rezistencí (30, 31). Naopak u pacientů s koincidencí hypertenze a diabetes mellitus byla těsná kontrola krevního tlaku a glykemie spojena s nižší prevalencí HLK, zvláště pokud bylo dosaženo přísnějšího cíle (27).

Doporučení do praxe

První hodnocení orgánového poškození (vyšetření moči na ACR, EKG nebo lépe echokardiografie k detekci HLK, měření eGF a výpočet kardiovaskulárního rizika) by mělo být samozřejmostí u všech jedinců s vysokým normálním tlakem v ordinaci. Incidence maskované hypertenze je v některých subpopulacích vysoká (například diabetici, pacienti s metabolickým syndromem anebo obstrukční spánkovou apnoe, pacienti s renální insuficiencí), proto právě nález HMOD může být prvním vodítkem k pečlivějšímu ověření průměrné výše krevního tlaku. Také u nově diagnostikovaných hypertoniců patří základní skrínink HMOD mezi jednoznačně doporučená vyšetření. Přítomnost HMOD v okamžiku diagnózy znamená potvrzení, že krevní tlak je elevovaný a pacient bude profitovat z kombinované léčby hypertenze. Opakované hodnocení HMOD v průběhu léčby bychom měli provádět nejméně 1x za dva roky, u jedinců se vstupně pozitivním nálezem anebo neuspokojivou kompenzací krevního tlaku či rezistentní arteriální hypertenzí i častěji. Nejkratší racionální odstup mezi dvěma echokardiografickými hodnoceními hypertrofie levé komory je 1 rok, hodnocení albuminurie může být přínosné provádět při každé návštěvě.

Obr. 2. Jak postupovat v léčbě hypertenze

Krok 1.

OBP $\geq 135/85$ mm Hg

pokles GF? ACR? HLK?

ano

ne

Krok 2.

výpočet KV rizika SCORE 2

hypertenze potvrzená ABPM?

nízké riziko, žádné HMOD a STK < 150 mm Hg

režimová opatření a ověření ABPM nebo HBPM za 3–6 M

monoterapie

ostatní

fixní dvojkombinace

RAAS + BKK

nebo

RAAS + DIU

nebo

BB + RAAS

Krok 3.

Kontrola úspěchu za 1 měsíc: OBP + ABPM nebo HBPM + ACR, GF, K, krea

HBPM $\geq 135/85$ nebo ABPM $\geq 130/80$ mm Hg

navýšení dávky dvojkombinace nebo akcentace léčby na fixní trojkombinaci

Krok 4.

opakuj krok 3. do maximální tolerované dávky

přesto: HBPM $\geq 135/85$ nebo ABPM $\geq 130/80$ mm Hg

rezistentní hypertenze, konzultuj specialistu

Legenda: GF – glomerulární filtrace, ACR – albumin/kreatinin poměr, LK – levá komora, OBP – tlak v ordinaci, ABPM – ambulantní monitorování krevního tlaku, HBPM – domácí monitorování krevního tlaku, HMOD – hypertenzí mediované orgánové poškození, RAAS – blokátor renin-angiotenzin-aldosteronového systému, DIU – indapamid nebo chlortalidon, BB – betablokátor

Za předpokladu správného vedení antihypertenzní léčby můžeme z absence regrese parametrů orgánového poškození nepřímo usuzovat na nedostatečnou spolupráci pacienta anebo na přítomnost ireverzibilního orgánového poškození, které znamená vysoké riziko srdečního a renálního selhání a celkově horší kardiovaskulární i celkovou prognózu.

K léčbě pacientů s detekovaným orgánovým poškozením je třeba maximálně vybírat farmaka, která mají důkazy o schopnosti jeho redukce, což jsou blokátory renin angiotenzin aldosteronového systému (RAAS), indapamid a blokátory kalciového kanálu. S ohledem na robustní kardioprotektivní evidenci se jako nejvýhodnější jeví strategie léčby založená na perindoprilu, a to i s ohledem na svoji následnou kombinovatelnost. Maximální využití kombinované léčby ve fixní kombinaci a rychlé dosažení cílové hodnoty krevního tlaku by mělo

být základním nástrojem zabránění rozvoje nevratného orgánového poškození. Obr. 2.

Závěr

Za optimální krevní tlak v cévách se považuje systolický krevní tlak nižší než 120 mm Hg a diastolický krevní tlak nižší než 80 mm Hg. Krevní tlak jakkoli elevovaný nad tuto optimální hodnotu s sebou nese riziko rozvoje HMOD (hypertenzí mediovaného orgánového poškození), jehož míra a reverzibilita je závislá na míře a době trvání elevace. Na výši krevního tlaku je proto třeba nahlížet jako na ovlivnitelný rizikový faktor, jehož rychlou intervencí můžeme zabránit nevratným změnám na arteriálním stromu a orgánech a potažmo i kardiovaskulárním a renálním příhodám jednotlivce.

LITERATURA

1. Etehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387(10022):957-967.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Desormais and E. S. C. S. D. Group. „2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.“ *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-3104.
3. Rahimi K, Bidel Z, Nazarzadeh M et al. Blood pressure treatment: how low should you go? – Authors' reply. *Lancet* 2021; 398(10312):1684-1685.
4. Brown MJ, Williams B, Morant SV et al. British Hypertension Society's and G. Treatment of Hypertension with Algorithm-based Therapy Studies. „Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial.“ *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(2):136-147.
5. Cuspidi CR, Facchetti M, Bombelli M et al. High Normal Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy Echocardiographic Findings From the PAMELA Population. *Hypertension* 2019; 73(3):612-619.
6. Wang C, Yuan Y, Zheng M et al. Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(23):2921-2930.
7. Leiba A, Fishman B, Twig G et al. Association of Adolescent Hypertension With Future End-stage Renal Disease. *JAMA Intern Med* 2019; 179(4):517-523.
8. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(9):945-960.
9. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31(7):883-891.
10. Ren Q, Ma C, Wang J et al. Albuminuria and other target organ damage in Chinese patients with hypertension and diabetes: A data analysis based on the ATTEND study. *J Diabetes Complications* 2020; 34(1): 107470.
11. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24(4):775-781.
12. Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27(5):538-543.
13. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(7):727-754.
14. Pierdomenico SD, Lapenna D, Cucurullo F. Regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy after 2 years of therapy reduces cardiovascular risk in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21(4):464-470.
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension. 11. Effects of total cardiovascular risk and achieved blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35(11):2138-2149.
16. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78(4):941-950.
17. Okin PM, Wachtell K, Gerds E. Relationship of left ventricular systolic function to persistence or development of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: implications for the development of new heart failure. *J Hypertens* 2014; 32(12):2472-2478; discussion 2478.
18. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 117(25):e510-526.
19. Al-Aly ZA, Zeringue J, Fu M et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(11):1961-1969.
20. Chronic Kidney Disease Prognosis, C. (2018). „Erratum: Evans M, Grams ME, Sang Y, et al., for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Risk factors for prognosis in patients with severely decreased GFR. *Kidney Int Rep.* 2018;3:625-637.“ *Kidney Int Rep* 3(6): 1506.
21. Sehestedt T, Olsen MH. Subclinical organ damage and cardiovascular risk prediction. *Blood Press* 19(3):132-139.
22. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(4):642-652.
23. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45(2):198-202.
24. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(7):1353-1364.
25. Parving HH, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69(11):2057-2063.
26. Shi W, Wang H, Zhou Y et al. Synergistic interaction of hypertension and diabetes on chronic kidney disease: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Diabetes Complications* 2020; 34(2):107447.
27. Zhang W, Liu CY, Ji LN et al. Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(2):212-220.
28. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25(4):543-567.
29. Dawson A, Morris AD, Struthers AD. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48(10):1971-1979.
30. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101(12):1787-1791.
31. Rutter M., Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107(3):448-454.

Zánět a vaskulární onemocnění

Debora Karetová, Jan Bultas

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

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

Chronické žilní onemocnění a kardiovaskulární aterosklerotická onemocnění mají celosvětově vysokou prevalenci. V etiopatogenezi obou těchto cévních postižení se mohou uplatnit některé společné etiopatogenetické momenty. Významnou úlohu může hrát abnormální krevní tok, změna intravaskulární tenze a následně endoteliální dysfunkce. Nabízí i souvztažnost některých rizikových faktorů obou nemocí – především obezity a metabolického syndromu se všemi jeho složkami s dopadem na atherogenezi i chronické žilní onemocnění. Vztah může být i příčinný, a sice chronický zánět cévní stěny, který je přítomen u pokročilých stavů žilní nedostatečnosti, by mohl akcelerovat atherogenezi. Na straně druhé alterovaná hemodynamika při dysfunkci pravé srdeční komory s následnou elevací žilního tlaku může zhoršit či vyvolat žilní nedostatečnost, resp. nepochybně působit symptomy a znaky typické pro chronické žilní onemocnění. Jak naznačují nálezy recentně publikované Gutenberg Health Study, konkrétně její subanalýzy týkající se vztahu žilní nemoci a kardiovaskulárních onemocnění, žilní a tepenné řečiště může být ovlivněno společnými etiopatogenetickými faktory či se mohou oba systémy vzájemně ovlivňovat.

Klíčová slova: ateroskleróza, atherotrombóza, chronické žilní onemocnění, zánět, Gutenberg Health Study.

Inflammation and vascular diseases

Chronic venous disease and cardiovascular atherothrombotic diseases have a high prevalence worldwide. The aetiopathogenesis of both these vascular conditions may share certain aetiopathogenetic moments. Abnormal blood flow, altered intravascular tension, and subsequent endothelial dysfunction may all play an important role. Another plausible alternative is the correlation of some risk factors of both diseases, in particular obesity and metabolic syndrome with all its components and an impact on atherogenesis as well as chronic venous disease. The relationship may even be causal, that is a chronic vessel wall inflammation which is present in advanced venous insufficiency might accelerate atherogenesis. On the other hand, altered haemodynamics in right ventricular dysfunction with a subsequent elevation in venous pressure can worsen or induce venous insufficiency, and/or undoubtedly cause symptoms and signs typical of chronic venous disease. As suggested by the findings published recently in the Gutenberg Health Study, particularly its subanalysis regarding the relationship of venous disease and cardiovascular diseases, the venous and arterial beds can be affected by common aetiopathogenetic factors or both the systems can interfere with each other.

Key words: atherosclerosis, atherothrombosis, chronic venous disease, inflammation, Gutenberg Health Study.

Tepenné a žilní řečiště většinou vnímáme z pohledu patologické-ho postižení jako dva zcela odlišné systémy. Kardiolog se, s výjimkou tromboembolické nemoci, mnoho nezajímá o chronickou žilní nemoc (CVD, chronic venous disease) a flebolog na straně druhé nepátrá po známkách atherotrombózy. Nové poznatky z patofyziologie a zejména recentní epidemiologická data z Gutenberg Health Study ukazují, že oba systémy zdaleka nemusí být tak rozdílné. Nejen, že se mohou vzájemně ovlivňovat, ale mohou být i pod etiopatogenetickým vlivem stejných

faktorů. Zatím se nabízí zejména vztah chronického závěru v žilní stěně ke zvýšenému riziku atherogeneze, resp. atherotrombotických příhod.

Zánět jako rizikový faktor vzniku a manifestace tepenné aterosklerózy a trombózy

Vztah zánětu, resp. přesněji řečeno reparačně/zánětlivého pochodu, k cévnímu postižení je významně vyjádřen v tepenném řečišti (zda i v žilním, není zcela jasné). Zánět je důležitým etiopatogenetickým

momentem aterotrombózy. Jak ve fázi vlastní aterogeneze, tak při vzniku komplikující trombózy. Patofyziologický vztah probíhá na dvou úrovních. Jednak jde o chronický zánět na úrovni systému (např. chronická periodontitida, revmatoidní artritida či chronické zánětlivé střevní onemocnění typu IBD (inflammatory bowel disease), který aktivuje degenerativně proliferativní proces ústící v aterosklerotické postižení, jednak probíhající reparačně/zánětlivé pochody v tepenné stěně spolupůsobí dysfunkci endotelu, vývoj plátu a zvyšují riziko jeho eroze či ruptury s potenciálně nasedající trombózou.

Ve vývoji plátu se uplatní řada imunitně aktivních buněk, dominují buňky hladké svaloviny, makrofágy a neutrofilové. Aktivace svalových buněk systémovým či lokálním zánětlivým procesem vede k hyperprodukcí matrix a jejich přeměně na fibroblasty (fibromyocyty) či makrofágy, resp. pěnivé buňky. Posun rovnováhy od produkce nebuněčných struktur krytu plátu (kolagenních a elastických vláken) k iniciaci degračních pochodů (nekrotizace buněk, proteolýza vláknitých struktur) hraje úlohu při destabilizaci plátu. Kolonizace subendoteliálních struktur v oblasti aterosklerotické léze makrofágy potencuje negativní vliv aktivované inflamazomové kaskády. V její aktivaci hraje významnou úlohu oxidovaný či jinak modifikovaný cholesterol a jeho krystaly v subendoteliální vrstvě. Výsledný stav – uvolněné interleukiny, vazoadhezivní molekuly, chemokiny, stejně jako řada imunocytů – akceleruje vývoj vlastní léze. Imunocyty se účastní produkci řady interleukinů (zejm. IL-1 β) akcelerujících inflamazomovou kaskádu, chemokinů atrahujících další buněčné elementy a v neposlední řadě např. neutrofilové akcelerují hemostázu tvorbou neutrofilní extracelulární sítě (NET), tedy vláken rozvolněné DNA tvořící vysoce trombogenní povrch (Obr. 1) (1, 2). Byl užít méně běžný pojem „inflamazomová kaskáda“, je vhodné tento pojem alespoň základně osvětlit. Reparačně/zánětlivý proces slouží k obraně proti škodlivým faktorům a opravě vzniklých škod. K tomu slouží řada mechanismů, jedním z nich je právě inflamazomová kaskáda, tedy komplex signálních proteinů a odpovídajících receptorů, které spouští sérii dějů – od odstranění poškozených tkání apoptózou,

přes aktivaci řady buněk (včetně endotelií a imunocytů) až po vlastní reparaci novotvorbou tkáně. Klíčovými signálními proteiny jsou zde interleukiny a C-reaktivní protein či řada dalších molekul „akutní fáze“.

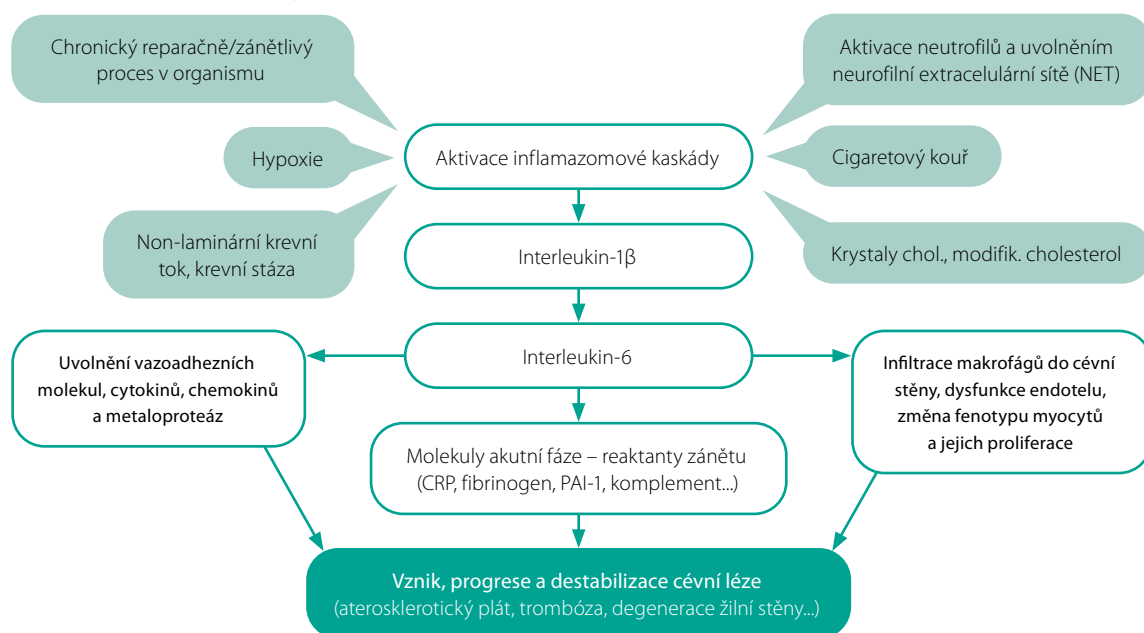
Vedle buněčných elementů je nutno zmínit řadu lokálních působků. Zejména ty, na které je úspěšně cílena farmakologická léčba, vedla jejich inhibice ke snížení výskytu aterotrombotických příhod. Chronickým zánětem aktivované endotelie uvolňují řadu cytokinů (zejm. interferony, interleukiny IL-1 β či IL-6 a tumor necrosis factor TNF α), chemokinů a vazoadhezivních molekul (zejm. E-selektin a P-selektin, monocyty chemoatraktivující protein MCP-1 či intercelulární adhezivní molekula ICAM-1 a vaskulární adhezivní molekula VCAM-1) účastnících se v rámci inflamazomové kaskády. Konkrétně přitahují monocyty do oblasti léze, kde umožňují jejich zrání a přeměnu na makrofágy a stimulují invazi dalších imunocytů do subendoteliálních prostor (3).

Jak je patrné, zánětlivě/reparační děj hraje významnou úlohu v patofyziologii řady cévních onemocnění. Zvýšením prostupnosti pro buněčné i nebuněčné elementy (zejm. imunocyty a lipoproteiny typu LDL) akceleruje tvorbu aterosklerotických lézí. Uvolněním metaloproteáz z monocyty/makrofágů se účastní na jejich destabilizaci a aktivaci protrombotických pochodů. V neposlední řadě inhibicí fibrinolýzy se zvyšuje riziko trombotické okluze.

Jak významný je vztah mezi přítomností chronického zánětu a rizikem aterotrombotické příhody?

Celá plejáda chronických onemocnění provázených aktivací reparačně/zánětlivého procesu je spojována s významně vyšším výskytem vaskulárních chorob, nejen na bázi aterotrombózy, ale konsensus expertů konstatuje také vyšší výskyt fibrilace síní či srdečního selhání (4). To platí zejména pro periodontitidu, revmatoidní artritidu, zánětlivé střevní onemocnění (IBD) nebo také psoriázu. V databázi PUBMED lze nalézt několik tisíc článků věnovaných této problematice. Nejlépe je doložen vztah periodontitidy a aterotrombotických onemocnění v kardiovaskulární, cerebrovaskulární či periferní lokalizaci.

Obr. 1. Vztah zánětlivě reparačních pochodů k vývoji cévního postižení



detralex®

MPFF® – mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce

ČÍSLO 1
v mezinárodních i NOVÝCH
národních doporučeních^{1,2}



**Chronické žilní
onemocnění**
2 tbl denně

**Hemoroidální
onemocnění**
až 6 tbl denně

Zkrácená informace o přípravku Detralex®

SLOŽENÍ*: Flavonoidorum fractio purificata micronisata 500 mg (mikronizovaná, purifikovaná flavonoidní frakce - MPFF): Diosminum 450 mg, Flavonoida 50 mg vyjádřené jako Hesperidinum v jedné potahované tabletě. **INDIKACE***: Léčba příznaků a projevů chronické žilní insuficience dolních končetin, funkčních nebo organických: pocit tíhy, bolest, noční křeče, edém, trofické změny, včetně bércevého vředu. Léčba akutní ataky hemoroidálního onemocnění, základní léčba subjektivních příznaků a funkčních objektivních projevů hemoroidálního onemocnění. Přípravek je indikován k léčbě dospělých. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ***: *Venolymfatická insuficience*: 2 tablety denně. *Hemoroidální onemocnění*: Akutní ataka: 6 tablet denně během 4 dní, poté 4 tablety denně další 3 dny. Udržovací dávka: 2 tablety denně. **KONTRAINDIKACE***: Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ***: Podávání přípravku Detralex v symptomatické léčbě akutních hemoroidů nevyklučuje léčbu dalších onemocnění konečnicku. Pokud symptomy brzy neodezní, je nutné provést proktologické vyšetření a léčba by měla být přehodnocena. Hladina sodíku: bez sodíku**. **INTERAKCE***. **FERTILITA***. **TĚHOTENSTVÍ/KOJENÍ***: Údaje o podávání těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se léčivá látka/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Žádný vliv. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: Časté: průjem, dyspepsie, nauzea, vomitus. *Vzácné*: závratě, bolesti hlavy, pocit neklidu, vyrážka, svědění, kopřivka. *Méně časté*: kolitida. *Frekvence neznámá*: abdominální bolest, ojedinělý otok obličeje, rtů, víček, výjimečně Quinckeho edém. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***. **FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI***: Venotonikum (venofarmakum) a vazoprotektivum. Detralex působí na zpětný návrat krve ve vaskulárním systému: snižuje venózní distenzibilitu a redukuje venostázu, na úrovni mikrocirkulace normalizuje kapilární permeabilitu a zvyšuje kapilární rezistenci; zvyšuje lymfatický průtok. **UCHOVÁVÁNÍ***: Při teplotě do 30 °C. **VELIKOST BALENÍ***: 30, 60, 120 a 180 potahovaných tablet. Datum revize textu: 7. 8. 2021. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Registrační číslo: 85/392/91-C. Držitel rozhodnutí o registraci: **LES LABORATOIRES SERVIER** 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Další informace na adrese: **Servier s.r.o.**, Florentinum, Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: 222 118 111, www.servier.cz.

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

** Všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Detralex

Přehledná analýza dokládá vztah mezi tíží periodontitidy a aterosklerotickými příhodami; zde přítomnost závažné paradentózy zvýšila výskyt velkých vaskulárních příhod více než dvojnásobně, středně těžké postižení zvýšilo riziko asi o 60 % (5). Většina studií analyzovala vztah k výskytu infarktu myokardu. Výskyt ischemického (trombotického či kardioembolizačního) iktu byl zvýšen více než dvojnásobně a incidence ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) stejně, více než dvojnásobně (4). Lze tak konstatovat, že dobrý stomatolog, resp. parodontolog, je pro prognózu nemocného stejně významný jako kardiolog.

Obdobná data jsou k dispozici též pro chronický zánět v jiných lokalizacích, např. pro kožní lokalizaci psoriázy. U těchto pacientů je riziko aterosklerotické příhody zvýšeno lehce nad 50 % (6). Léčba monoklonálními protilátkami blokujícími TNF α vedla ke snížení rizika kardiovaskulárních příhod o polovinu, při srovnání se skupinou psoriatiků takto neléčených (7). Doložen je i vztah střečních zánětů či revmatické polyartritidy k aterosklerotickému postižení.

Efekt farmakoterapie cílené na potlačení reparačně/zánětlivé kaskády

Vztah přítomnosti chronického reparačně/zánětlivého procesu a akcelerace aterogeneze (se zvýšením rizika aterosklerotických příhod) byl doložen jak experimentálně, tak na základě epidemiologických dat. Dalším logickým krokem je zodpovězení otázky, zda cílená protizánětlivá léčba sníží výskyt cévních příhod a zlepší prognózu nemocných. Již bylo zmíněno, že cílená léčba systémové zánětlivé choroby, například periodontitidy, vede ke snížení výskytu velkých aterosklerotických příhod. Podobně bylo zjištěno, že inhibice TNF α vedla ke snížení koronárních příhod.

Dlouho se ví, že léčba řadou hypolipidemik, například inhibitory syntézy cholesterolu – statiny, inhibitory konvertázy PCSK9 zvyšující nabídku LDL-receptoru či inhibice syntézy aterogenního lipoproteinu Lp(a) – pelacarsenem mají významný protizánětlivý efekt. Všechna tato hypolipidemika též významně a srovnatelně snižují koncentraci C-reaktivního proteinu (CRP). Do jaké míry se tento efekt spolupodílí na snížení výskytu aterosklerotických příhod, není jasné.

Rozhodující je proto otázka, zda léčba cílená na potlačení zánětu sníží vaskulární postižení. Léčba může cílit na inhibici cytokinové kaskády: TNF α – NF κ B – IL-1 β – IL-6 – molekuly akutní fáze zánětu nebo

na buněčnou složku, tedy na potlačení imunocytů. Prvou strategií zastupuje canakinumab, monoklonální protilátka proti IL-1 β , druhou kolchicin, inhibující mitózu a proliferaci zánětlivých buněk.

Řada klinických studií doložila, že jak canakinumab, tak kolchicin u nemocných s aterosklerotickým postižením snížily řadu ukazatelů intenzity zánětu (CRP, vazoadhezivních molekul, interleukinů apod.) a současně snížily výskyt velkých aterosklerotických příhod (Tab. 1) (8–11).

Tyto studie doložily, že zánětlivý/reparační proces s aktivací inflamazomu a uvolněním řady cytokinů a aktivací imunocytů má příčinný vztah k etiopatogenezi aterosklerotického postižení. Máme nejen experimentální a epidemiologická data, ale též doklad o účinnosti farmakologického zásahu.

Zánět jako následek přítomnosti žilní hypertenze u nemocných s chronickým žilním onemocněním

Chronické žilní onemocnění (chronic venous disease – CVD) zahrnuje velké spektrum onemocnění, která se vyznačují morfologickými a funkčními abnormalitami žilního systému. Chronické žilní nemoci jsou v populaci velmi frekventní. Dle dat z Vein Consult Program (mezinárodní observační studie u více než 90 000 jedinců) jde celosvětově o vysokou prevalenci patologických stavů v různém rozsahu, dosahující až 80 %. Choroba neohrožuje prognózu končetiny, ale je spojena s poklesem kvality života a ve stadiu vředů nese i vysoké náklady na zdravotní péči. Rizikových faktorů vzniku je řada, ale dominuje ženské pohlaví (a související počet těhotenství), heredita, věk, tromboembolická anamnéza/dispozice, obezita a také celkový hemodynamický stav organismu. Stran hlavních příčin vzniku lze chronické žilní onemocnění členit na degenerativní (s vlivy výše uvedených rizikových faktorů), postihující zejména povrchové žíly, a na potrombotická, postihující zejména hluboké žíly. Trombogeneze, ať již v systému hlubokém, ale i povrchovém, může mít úzkou souvislost se zánětem v těle.

Chronické žilní onemocnění se liší morfologickým vyjádřením – od téměř nezatelných venektázií přes varixy po těžké kožní změny a možné ulcerace. Mohou se komplikovat jak trombózou těchto distendovaných povrchových žil (dříve varikoflebitis – tromboflebitis superficialis), tak poruchou kožního krytu, ale i lokálním krvácením, ať již spontánním, nebo vzniklém po malém inzultu. Klasifikace nemoci je prováděna systémem CEAP, kde „C“ vyjadřuje klinický obraz (C0–C6, od teleangiektázií přes varixy, edémy, kožní změny, po ulcerace), „E“ vyjadřuje etiologii (primární nebo

Tab. 1. Přehled klinických studií dokládajících efekt protizánětlivé léčby na pokles aterosklerotických příhod u nemocných léčených v rámci sekundární kardiiovaskulární prevence, tj. u nemocných s aterosklerotickým postižením

Studie	Nemocní	Léčivo	Efekt
CANTOS	stabilní nemocní s ICHS a zvýšen konc. hsCRP	canakinumab (monoklon. protilátka proti IL-1 β) subkutánně vs. placebo	snížení konc. CRP, IL-1 a IL-6 snížení výskytu KV příhod, malignit a dnových atak mírné zvýšení fatálních infekcí
COLCOT	nemocní po recentně prodělaném IM	kolchicin (inhibitor mitózy imunocytů) v nízké dávce (0,5 mg/den) vs. placebo	snížení počtu KV úmrtí a KV příhod, vzestup výskytu pneumonií
LoDoCo	stabilní nemocní s ICHS	kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs. placebo	snížení počtu akutních koronárních příhod
LoDoCo2	stabilní nemocní s ICHS	kolchicin v nízké dávce (0,5 mg/den) vs. placebo	snížení množství KV příhod

Zkratky: IM – infarkt myokardu, ICHS – ischemická choroba srdeční, CRP – C-reaktivní protein, KV – kardiiovaskulární

sekundární), „A“ popisuje anatomický rozsah a „P“ vyjadřuje patofyziologii problému (zda jde o reflux, žilní okluzi, případně kombinaci obou).

Patofyziologie zánětu u chronických žilních onemocnění (CVD)

Patofyziologie chronických žilních onemocnění je dána kaskádou, na jejímž začátku je abnormalita centripetálního žilního toku. Ta může mít různé příčiny, nejobvyklejší je venózní reflux u inkompetentních žilních chlopní, které přestanou plnit svoji roli v usměrnění žilního návratu. To vede ke stáze žilní krve, následně lokální hypoxii a rozvoji zánětlivě reaktivních změn endotelu žil a infiltraci intersticiálních prostor imunocyty (zejm. makrofágy, T-lymfocyty a mastocyty), fibromyocyty a dalšími buňkami účastnicími se přestavby žilní stěny a podkoží. Zvýšený žilní tlak vede rovněž k aktivaci řady enzymů a uvolnění lokálních působků zvyšujících permeabilitu stěny žilních venul a ke změně složení intersticia. Aktivace lokálních tkáňových zánětlivých změn a porušení hemodynamiky vede k otokům, vyvíjejí se kožní změny (dermatitis, pigmentace, atrofie a venózní ulcerace) a krevní stáza může aktivovat koagulaci ve smyslu nevýhodné mikrotrombotizace (12).

Dalším významným mechanismem vzniku žilní hypertenze je obstrukce lumen, zejména v oblasti hlubokých žil (např. v rámci potrombotického syndromu). Důležitým podpůrným momentem vzniku žilní hypertenze je absence funkční žilně svalové pumpy (relativně častý stav vzniku žilní nemoci u nechodících nemocných z rozličných neurologických, ortopedických nebo revmatologických příčin), která za normálních okolností podstatně přispívá k žilnímu návratu.

Na celém ději se podílí i abnormální tok krve, resp. kontakt krevních elementů s endoteliemi žilní stěny. Za normálních podmínek žilního toku zůstávají leukocyty v klidovém stavu a produkují pouze malá množství adhezivních molekul. Zdravé endotelie fyziologicky přispívají průchodnosti a přiměřenému tonu produkcí protizánětlivých a antitrombotických působků (zejména oxidu dusnatého a prostacyklinu). Za patologických stavů vede abnormální shear stres ke zvýšení adhezivity leukocytů a jejich migraci, k produkci zánětlivých cytokinů. Perzistentní akumulace leukocytů (zejména T lymfocytů a makrofágů) v tkáních kolem postkapilárních venul je dokladem chronického zánětlivého stavu a následných lipodermatosklerotických změn. Následkem abnormální hemodynamiky lze pozorovat i trvalou dilataci, elongaci a tortuozitu v oblasti kapilárního řečiště (13).

Chronické žilní onemocnění tak v současnosti vnímáme jako onemocnění vznikající především na základě abnormálních tlakových poměrů v tomto řečišti, ať již primárním činitelem byl jakýkoliv moment iniciace vzestupu (obstrukce, reflux či pravostranné srdeční selhání). Přestavba žilní stěny, její dilatace, zvýšení mikrovaskulární permeability a trofické změny intersticia jsou zásadními ději při vzniku a rozvoji zánětu.

Vztah chronické žilní nemoci a dalších komorbidit

V literatuře lze nalézt práce zkoumající vliv přítomnosti diabetes mellitus na vznik a průběh chronické žilní nemoci. Změny u CVD jsou

v mnoha ohledech podobné změnám u diabetické mikroangiopatie. U obou chorob dochází k remodelaci cévní stěny, poruše krevního toku, zvýšení oxidativního stresu, cévnímu zánětu a zvýšené permeabilitě endotelu. Patologicky zvýšená adhezivita leukocytů iniciuje zánětlivou reakci, mění endoteliální fenotyp a vede ke zмінěnému prozánětlivému a prokoagulačnímu stavu. Je přítomna destičková hyperagregabilita díky vzestupu hladin von Willebrandova faktoru, je snížena spontánní fibrinolýza, dochází k upregulaci prokoagulačních faktorů (14).

Koexistenci CVD a diabetes mellitus (DM) zkoumalo několik studií. Diabetes mellitus 2. typu je přítomen u 10–30 % nemocných s CVD a může být určitým rizikovým faktorem progresu žilního onemocnění. U nemocných se současným DM 2. typu a chronickým žilním onemocněním jsou změny mikrocirkulace výraznější než u nemocných s CVD bez diabetu (15). Obě tyto populace disponují ke vzniku lokální tkáňové hypoxie a vzniku ulcerací díky alteraci funkce kolagenu a imunitních reakcí. Společnými znaky jsou abnormální (mikro)cirkulace, ztlustění cévní stěny, edém a hypoxie. Vzniklý edém, typicky přítomný u CVD a žilních ulcerací, následně přetíž kapacitu lymfatické drenáže. Tento moment nevýhodně zvyšuje akumulaci makromolekul a cytokinů v cévním intersticiu (16).

Podobně je zkoumán vliv obezity na vznik a progresi chronického žilního onemocnění. Často u obézních nemocných není jednoznačně žilní patologie (reflux, obstrukce, nebo dilatace v povrchovém nebo hlubokém systému) při duplexní sonografii vyjádřena, nicméně klinický obraz pro ni svědčí (edémy vznikající v druhé polovině dne, při delší vertikalizaci apod.). Trvalé hemodynamické změny při zvýšeném intraabdominálním tlaku a defektní funkci žilně svalové pumpy (nebo absenci jejího využití při převážném sezení/stání, zejména u morbidně obézních) mohou být vysvětlením problému. Také ale zmnožení perivaskulární tukové tkáně s nadprodukcí angiogenních a zánětlivých faktorů se mohou na problému negativně účastnit (17).

Ovlivňuje chronický žilní záněť při CVD celkovou prognózu nemocných?

V letech 2012–2017 probíhala v Německu prospektivní, populační studie posuzující u 12423 účastníků změny na končetinách svědčící pro chronickou žilní nemoc, s jejich následným zařazováním do systému CEAP klasifikace. Dále měla tato studie za cíl posoudit přítomnost rizikových faktorů jak vzniku CVD, tak KVO (kardiovaskulární onemocnění). Tato epidemiologická studie Prochasky a kol., týkající se vztahu CVD a kardiovaskulárního onemocnění, byla součástí velké studie prováděné na univerzitě v Mainzu, která je označována jako Gutenberg Health Study. Jde o průřezovou analýzu obecné populace ve věku mezi 40–80 lety. Nebyla žádná vylučovací kritéria, posuzovaní museli být schopni pouze přijít k vyšetření a souhlasit s účastí. Bylo rovnocenné zastoupení mužů i žen (51,2 % mužů), průměrný věk byl 59,5 roku ($\pm 10,8$ let).

Prevalence CVD byla kalkulována specificky pro obě pohlaví a pro určitý věk. Bez známek žilní choroby bylo pouze 906 vyšetřených (stadium C0 dle klasifikace CEAP), teleangiektázie nebo retikulární varixy (C1, C2) mělo 3 756 osob, významné varixy s edémy byly u 1 399 osob (C3). Známky pokročilého onemocnění – tedy chronické žilní insuficience (CVI) – byly přítomny u 4 603 nemocných (C3–C6), z nichž většina – 3 361 – vykazovala edém (C3) a 1 242 mělo již i kožní změny (C4–C6). Nemocní s CVI byli starší a častěji u nich byly

přítomny tradiční rizikové faktory kardiovaskulárního onemocnění (arteriální hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie, pozitivní rodinná anamnéza KV chorob, obezita a kouření), také měli vyšší prevalenci již přítomných kardiovaskulárních nemocí. Hlavními determinantami chronické venózní insuficience (CVI) byl věk, ženské pohlaví, přítomnost arteriální hypertenze, obezity, kouření a existence jakéhokoliv kardiovaskulárního onemocnění.

Vztahy mezi rozsahem žilního onemocnění (dle CEAP klasifikace), vyjádřenými rizikovými faktory KV onemocnění a již přítomnými komorbiditami, byly vyhodnoceny regresní analýzou. Věk a ženské pohlaví byly nezávislými prediktory všech stadií CVD. Chronická žilní insuficience byla nezávisle asociovaná s arteriální hypertenzí, obezitou, aktivním kouřením a také s kardiovaskulárním onemocněním, zejména s přítomností ischemické choroby dolních končetin a žilním trombembolismem.

Dále byla studována přítomnost CVD ve smyslu prediktoru kardiovaskulární nemoci a úmrtí. V modelu multivariátní regrese s adjustací na věk, pohlaví a tradiční KV rizika byla CVD nezávisle asociovaná s přítomností manifestního kardiovaskulárního onemocnění. Predikované riziko (na základě Framinghamského skóre), související s přítomností ischemické choroby srdeční, rostlo s narůstající tíží CVI.

Studie ještě prospektivně stanovila riziko celkové mortality ve vztahu k CVD. Během $6,4 \pm 1,6$ let bylo registrováno 540 úmrtí. Mortalita byla signifikantně vyšší u nemocných ve stadiích žilní insuficience (C3–C6), v porovnání s jedinci bez známek žilní nemoci, a to dokonce trojnásobně. Chronická žilní nemoc, i po adjustaci na tradiční rizikové KV faktory, přítomnost KV manifestních onemocnění a malignity, zůstala nezávislým prediktorem celkové mortality (18).

Hlavním výsledkem této velké populační studie jsou tyto závěry:

- chronická žilní nemoc ve stadiu žilní insuficience (tedy v klasifikaci CEAP jde o stadia C3–C6) je v populaci vysoce prevalentní (36,5 %),
- kardiovaskulární nemoci a chronická žilní nedostatečnost sdílejí některé rizikové faktory vzniku; jde o věk a obezitu, liší se však vliv pohlaví,
- během sledování v délce 6,4 roků ($\pm 1,6$) se zjistilo, že vyjádřená CVI je silným prediktorem celkové mortality, bez ohledu na klinický profil nemocného a souběžnou medikaci.

LITERATURA

1. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jun 21;132(12):1243-1252. doi: 10.1042/CS20180306.
2. Bai B, Yang Y, Wang Q, Li M, Tian C, Liu Y, Aung LHH, Li PF, Yu T, Chu XM. NLRP3 inflammation in endothelial dysfunction. *Cell Death, Dis*. 2020 Sep 18;11(9):776. doi: 10.1038/s41419-020-02985-x.
3. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM et al. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 1;2019:8563845.
4. Sanz M, Del Castillo AM, Jepsen S, et al. Periodontitis and Cardiovascular Diseases. *Consensus Report*. *Glob Heart*. 2020;15(1):1.
5. Dietrich T, Sharma P, Walter C et al. The epidemiological evidence behind the association between periodontitis and incident atherosclerotic cardiovascular disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40:570-84
6. Garshick MS, Ward NL, Krueger JG et al. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(13):1670-1680.
7. Wu JJ, Poon KY, Channal JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:1244-50.
8. Ridker PM et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017; 377:1119-1131.
9. Tardif JC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:2497-2505.

Závěr

Aterogeneze a atherotrombóza jsou zásadními procesy vzniku kardiovaskulárních chorob. V rozvoji aterosklerózy se uplatňují tradiční rizikové faktory a hledají se další. Mezi ně patří systémový záněť. Ateroskleróza je v současnosti vnímána jako chronické onemocnění, provázené mírným stupněm zánětu. Intervence by pak měla zahrnout kontrolu jak konvenčních rizikových faktorů, tak těch, které působí reziduální riziko.

Chronické žilní onemocnění je v pokročilých stadiích provázeno zánětem v oblasti intersticia končetin. Základním a jednotícím momentem jeho vzniku je žilní hypertenze, která však může mít řadu příčin – lokálních v rámci končetin, ale i celkových (zejména kardiálních). U žilních onemocnění vnímáme jako velmi významné faktory rozvoje kromě věku zejména hereditu, ženské pohlaví a související těhotenství, dále typ zaměstnání. U kardiaků, zejména ve stadiu srdeční nedostatečnosti (zejména pravostranné), je následkem alterované hemodynamiky přítomna také žilní hypertenze, která vede k přetížení a zánětu, s dosahem do mikrocirkulace a intersticia.

Zánětlivý proces obecně (infekční i imunitně podmíněný) je vnímán jako prokoagulační stav a v oblasti tepenného řečiště může iniciovat trombotickou okluzi a také měnit stabilitu existujících aterosklerotických plátů.

Léčebné strategie v oblasti cévní jsou společné ve smyslu úpravy endoteliální dysfunkce na podkladě abnormálního krevního toku a negativních vlivů metabolických (v tepenném řečišti jde zejména o léčbu dyslipoproteinemie, arteriální hypertenze a intervenci nikotinizací), dále jde o zlepšení hemoreologických vlastností krve a léčbu případné alterace hemodynamické (léčba srdeční insuficience ke zmírnění progresu žilní nemoci). To vše by mělo vést ke snížení zánětu ve stěně cévní i v tkáních.

Protizánětlivá léčba – jak v oblasti tepen (statin a další hypolipidemiaka, kolchicin, canakinumab), tak v oblasti žil se stává součástí komplexní intervence.

Podpora PROGRES Q38

10. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:404-410.
11. Nidorf SM et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-1847.
12. Tisato V, Zauli G, Voltan R et al. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. *PLoS ONE* 2012, 7, e39543.
13. Raffetto JD, Mannello F. Pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):212-221.
14. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:121.
15. Reka IE, Imre M. Socio-demographic Characteristics of Patients Diagnosed with Advanced Chronic Venous Insufficiency (C4–C6) Correlated with Clinical and Para-clinical Findings. *Acta Marisensis Ser Medica*. 2015;61:94-99.
16. Singer AJ, Tassiopoulos A, Kirsner RS. Evaluation and Management of Lower-Extremity Ulcers. *N Engl J Med* 2017;377:1559-1567.
17. Saxton SN, Clark BJ, Withers SB, Eringa EC, Heagerty AM. Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure: Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiol Rev* 2019;99:1701-1763.
18. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, Moll S, Panovalova M, Junger C, Eggebrecht L, Pfeiffer N, Beutel M, Binder H, Grabbe S, Lackner KJ, Cate-Hoek A, Espinola-Klein C, Munzel T, Wild PS. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J* 2021;doi:10.1093/eurheartj/ehab495

Time in range: nový parametr v diabetologii

Milan Flekač

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

S rozvojem moderních senzorových technologií v diabetologii v posledních cca 10 letech, kdy se nové možnosti monitorace glykemie dostávají stále častěji do každodenní klinické praxe, se vytvořily nové parametry, které se stávají standardem hodnocení míry kompenzace osob s diabetem a dokáží v některých aspektech doplnit klasické laboratorní parametry užívané dosud, zejména glykovaný hemoglobin. Nový parametr time in range představuje významný přínos nejen pro diabetology, ale také významný nástroj pomáhající pacientům v každodenním životě s diabetem.

Klíčová slova: cílové hodnoty, hodnocení záznamů, kompenzace diabetu, kontinuální monitorace glukózy, time in range.

Time in range: new parameter to evaluate blood glucose control

Continuous glucose monitoring became more common in everyday clinical practice. New parameters have been created as a standard for assessing the degree of control for people with diabetes and can be used more clearly than glycated haemoglobin. The new parameter time in range represents a significant benefit not only for diabetologists, but also an important tool to help the patients in their daily lives with diabetes.

Key words: target values, glucose profile analysis, diabetes control, continuous glucose monitoring, time in range.

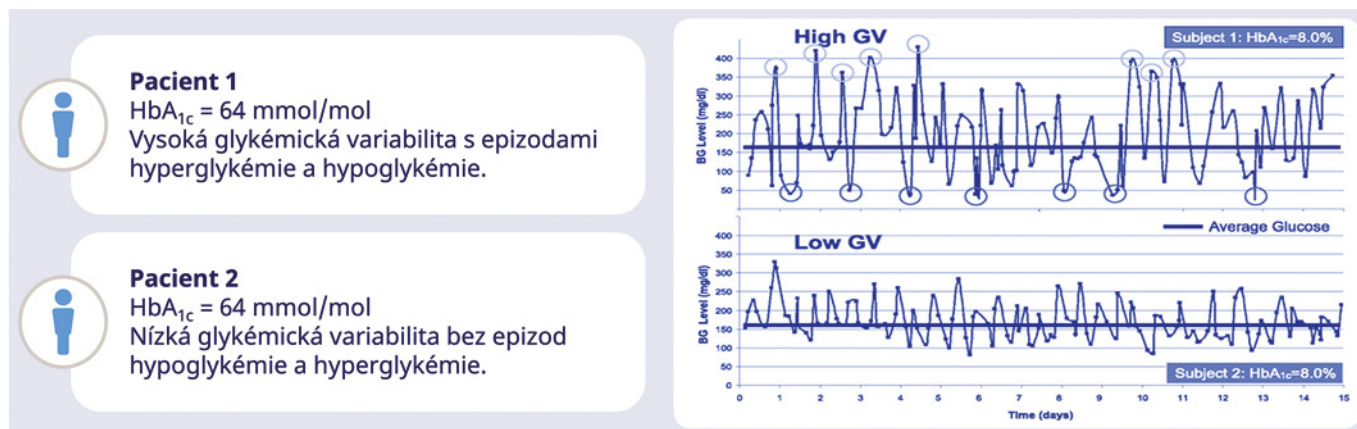
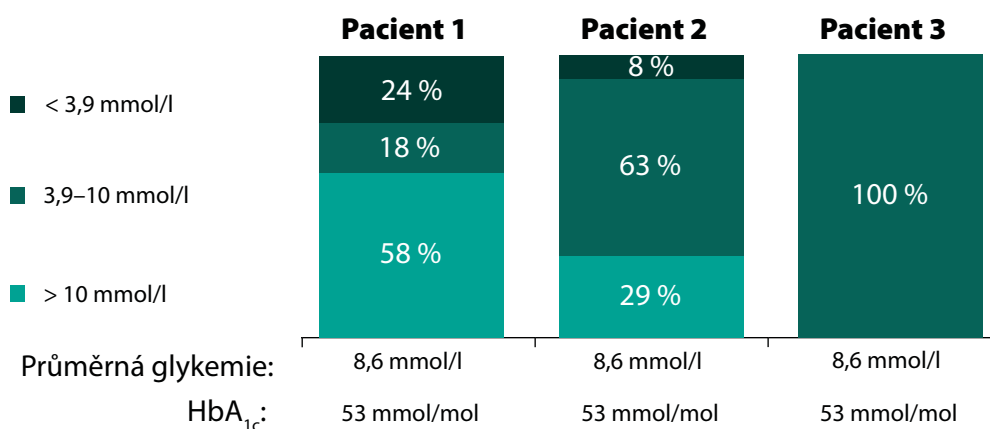
Zlatý standard v hodnocení kompenzace diabetu a úspěšnosti léčby představoval doposud glykovaný hemoglobin. Glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) byl tradiční parametr hodnocení kvality kompenzace diabetu všech typů, neboť vztah mezi HbA_{1c} a rizikem rozvoje chronických komplikací je dokumentován řadou klinických studií. HbA_{1c} reflektuje průměrnou glykemii za poslední cca 2–3 měsíce, absolutně však neposkytuje informace o variabilitě glykemií v průběhu dne a mezi jednotlivými dny (1).

Pomocí HbA_{1c} nedokážeme popsat, do jaké míry glykemie u pacientů kolísá mimo průměrnou hodnotu, tzn. nepopisuje variabilitu glykemií. Obě velké studie DCCT a UKPDS ukázaly, že stav kompenzace diabetu stanovený glykovaným hemoglobinem ovlivňuje riziko rozvoje cévních komplikací. Glykovaný hemoglobin se tak stal prognostickým markerem těchto změn. Studie DCCT prokázala exponenciální nárůst mikrovaskulárních komplikací u diabetu 1. typu při zvyšující se hodnotě HbA_{1c} nad 53 mmol/mol. Podobnou závislost ukázala i studie UKPDS u DM 2. typu, kdežto makrovaskulární komplikace vykazovaly u těchto pacientů méně výrazný vzestup s narůstající hodnotou HbA_{1c} (2–4). Vedle absolutní hodnoty měla výrazný efekt i dlouhodobá variabilita glykemií promítající se do hodnot HbA_{1c} , takže jeho vyšší variabilita podminila větší rozvoj komplikací. Pacient s výkyvy glykemie směrem k hyperglykemickým

a hypoglykemickým hodnotám tedy může dosahovat stejného HbA_{1c} jako pacient, který má glykemie stabilní a na stejných průměrných hodnotách (5). Variabilita glykemií je dalším faktorem ovlivňujícím rozvoj dlouhodobých komplikací diabetu (6).

Víme, že stejnou hladinu HbA_{1c} mohou mít osoby s naprosto odlišnou variabilitou (Obr. 1). Určité stavy, jako je anémie, hemoglobinopatie, nedostatek železa, těhotenství a další, mohou ovlivnit měření HbA_{1c} (7–9). Přes tato omezení je A1C jediným prospektivně hodnoceným nástrojem pro hodnocení rizika komplikací diabetu a jeho význam v klinickém rozhodování by neměl být podceňován. Význam HbA_{1c} narůstá při použití jako doplňku k datům měřeným pomocí kontinuální monitorace glykemie senzory. Kontinuální monitorace glykemie (CGM) je proto v tomto ohledu přelomovým monitoračním nástrojem, s jehož použitím se stále častěji setkáváme a každodenně pracujeme (10).

Time in range (TIR, čas strávený v cílových hodnotách) je parametr získaný z dat CGM, který vyjadřuje, kolik času strávil pacient využívající CGM za dané sledované období v cílovém glykemickém pásmu. Toto rozmezí bylo u diabetiků 1. a 2. typu vymezené hodnotou 3,9–10,0 mmol/l. TIR je udáván jako procentuální podíl hodnot anebo konkrétní čas strávený v tomto glykemickém pásmu. Kromě TIR byl definován také „čas pod cílovým pásmem“ (time below range – TBR)

Obr. 1. Převzato a upraveno podle Kovatchev et al., *Diabetes Care* 2016;39(4):502-510**Obr. 2.** Limitace HbA_{1c}. Modelové situace ukazují klinicky významné rozdíly v „in range“ parametrech při stejné hladině HbA_{1c}. Převzato a upraveno podle <https://diatribe.org>

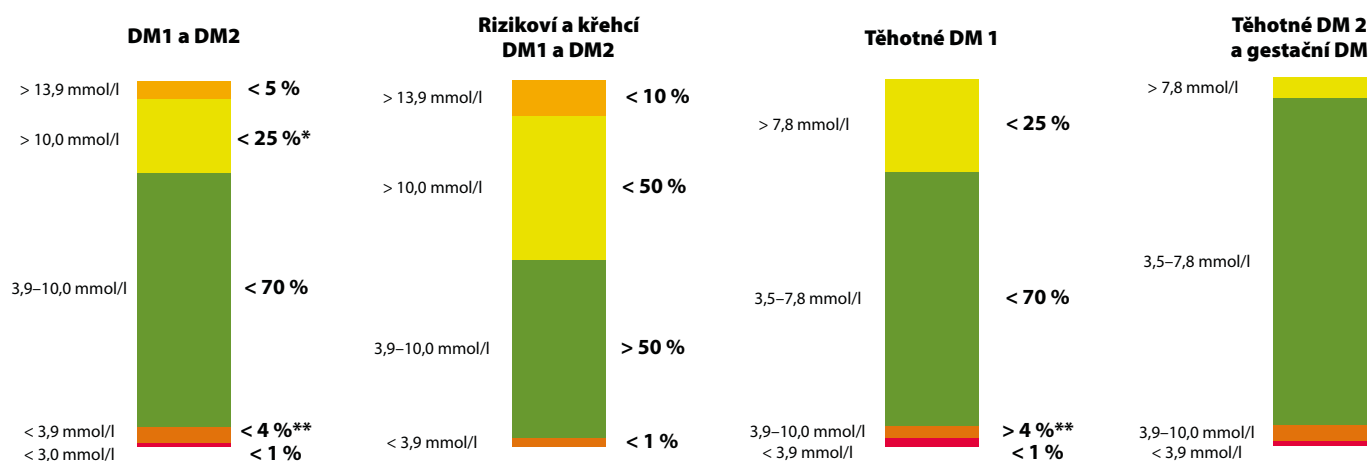
a „nad tímto pásmem“ (time above range – TAR). Podle mezinárodního konsenzu expertů je TBR i TAR rozdělen do tří úrovní (11). Časy v rozmezí tedy informují o tom, do jaké míry pacient dosahoval konkrétních cílových hodnot glykemie a o jejím kolísání okolo těchto hodnot, čili výkyvech do hyperglykemie i hypoglykemie. Mnohem reálněji tak vystihuje skutečnou úroveň dosahované glykemické kontroly u konkrétního pacienta. Limitaci výpovědní hodnoty izolovaného stanovení HbA_{1c} ukazuje obrázek 2. Kompenzaci diabetu navíc umožňuje hodnotit v kratším časovém horizontu nežli HbA_{1c}. Dokáže tedy časněji reflektovat změny, které se udály, např. po revizi zavedené antidiabetické terapie.

Podle aktuálního mezinárodního konsenzu je pacientům s diabetem doporučeno strávit co možná nejvíce času v cílovém rozmezí, alespoň 70 % času (tj. cca 17 hod/den), a současně minimalizovat vznik hypoglykemie, tzn. dosáhnout TBR do 4 % času (tj. cca 1 hod/den). U rizikových či křehkých pacientů je podle aktuálních doporučení cílem dosáhnout TIR alespoň nad 50 %. U pacientek s diabetem v době těhotenství je TIR vymezený hodnotami 3,5–7,8 mmol/l, s cílem dosažení a udržení TIR nad 70 % času (Obr. 3) (11). Korelaci mezi hodnotou laboratorního HbA_{1c} a hodnotou TIR ukázala analýza 18 studií na široké populaci osob s DM 1. a 2. typu (12). Podle této analýzy znamená každá změna TIR o 10 % změnu HbA_{1c} o přibližně 9 mmol/mol, jak ukazuje tabulka 1. Využití glukózového senzoru pro kontinuální monitoraci glykemie CGM u diabetiků vedlo k diskuzi o stanovení tzv. odhadovaného

HbA_{1c} (estimated HbA_{1c}). Průměrná glykemie z CGM poskytuje přesnou informaci u daného pacienta, na jejímž základě komise expertů navrhla nový pojem místo eHbA_{1c} označený jako „glucose management indicator“ (GMI). Hodnoty GMI jsou zpřesněním vyjádřené kompenzace diabetu u daného pacienta a jsou určeny k vedení léčby. To vysvětluje i název tohoto parametru. Analýzy ukázaly, že jeho hodnota je buď vyšší, nebo nižší než naměřená hodnota HbA_{1c}, nicméně rozdíl mezi laboratorně změřeným HbA_{1c} a GMI u daného pacienta zůstává poměrně stabilní. GMI umožňuje více individualizovat cíle léčby (13). Nové vyjadřování kompenzace platí hlavně pro diabetiky 1. typu, případně 2. typu léčené inzulínem.

Stejně jako pro laboratorní HbA_{1c} ve vztahu ke vzniku a rozvoji specifických komplikací diabetu je v současné době i evidence pro parametr TIR. TIR může být osobním, kalkulovaný z dat selfmonitoringu glykemií glukometrem (takto byl počítán při analýze ze studie DCCT) (14), ale i z dat záznamů CGM jak u pacientů s DM 1. typu, tak i u osob s DM 2. typu. TIR je parametr významný nejen pro pacienty (jak ukázala nedávno publikovaná rozsáhlá dotazníková studie, ve které měl TIR pro dotazované diabetiky 1. i 2. typu na rozdíl od HbA_{1c} „velký význam“ pro denní život s diabetem, zahrnující širokou škálu faktorů, jako je dieta, pohybová aktivita, úprava terapie, riziko hypoglykemií, kvalita života, ale také pro diabetology (15). TIR byl totiž recentně validován jako možný výstup klinických studií, neboť velmi dobře koreloval s rizikem

Obr. 3. Doporučené cílové hodnoty, resp. čas strávený v jednotlivých rozmezech u různých subpopulací pacientů s DM dle mezinárodního konsenzu. Převzato a upraveno podle Battelino et al. *Diabetes Care*. 2019;42:1593-1603



Tab. 1. Korelace mezi HbA_{1c} a TIR. Převzato a upraveno podle Vigersky et al. *Diabetes Tech & Ther*, 2019;21:2:81-85

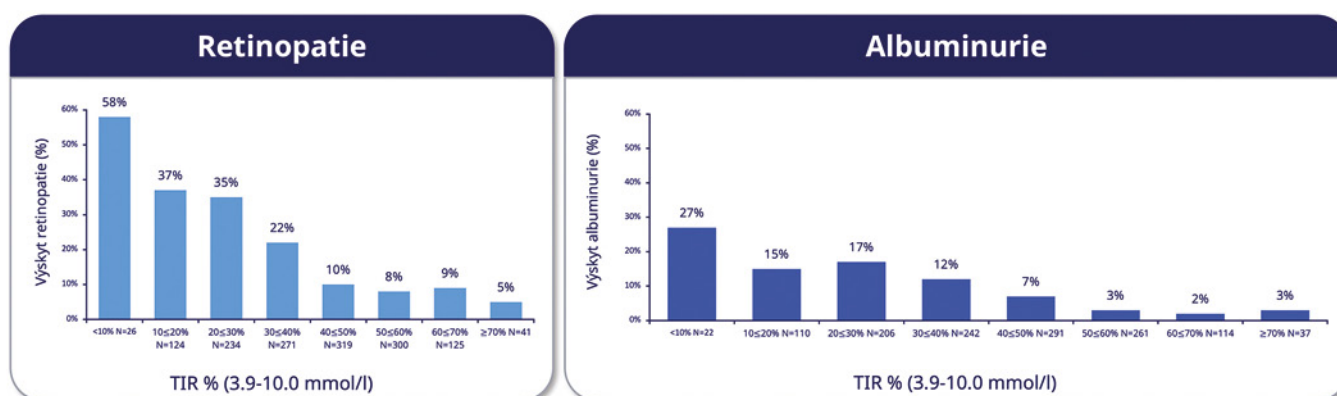
Korelace mezi HbA _{1c} a TIR		
Time-in-range	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} (mmol/mol)
0 %	12,1	109
10 %	11,4	101
20 %	10,6	92
30 %	9,8	84
40 %	9,0	75
50 %	8,3	67
60 %	7,5	59
70 %	6,7	50
80 %	5,9	42
90 %	5,1	32
100 %	4,3	23

mikrovaskulárních komplikací u obou typů diabetu. U DM 1. typu byl 10–12% rozdíl v TIR (tj. 2,5–3 h/den) mezi skupinou pacientů, u kterých se vyvinuly mikrovaskulární komplikace jako albuminurie a retinopatie (16), a skupinou bez těchto komplikací spojen s cca 60% nárůstem rizika retinopatie a 40% nárůstem rizika albuminurie. U pacientů s DM

2. typu byla obdobně prokázána negativní asociace TIR s diabetickou retinopatií a neuropatií (Obr. 4) (17).

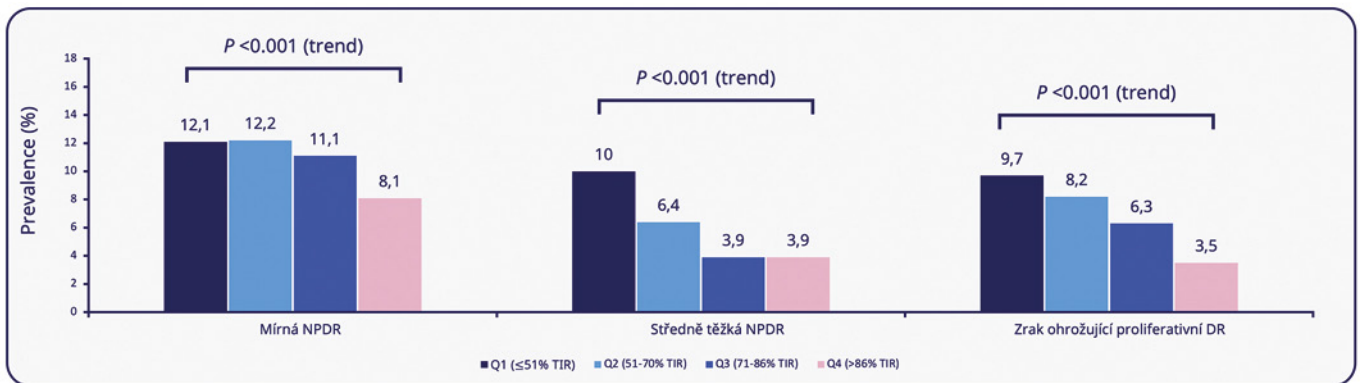
Přestože se někdy setkáváme s parametrem TIR kalkulovaným z měření glukometrem (některé softwarové nástroje běžně používané v diabetologii umožňují kalkulovat „in range“ parametry), je potřeba k těmto výstupům přistupovat s opatrností, neboť při měření glukometrem zůstane řada hodnot „skryta“ mezi jednotlivými body, zejména v průběhu noci či mezi jídly. Hodnocení „in range“ parametrů pak může být výrazně zkresleno a neodhalí klinicky významný problém, jak ukazuje obrázek 5. Na základě nevalidních dat z glukometru pak nemusí být revize antidiabetické léčby vedená správným směrem. Validita dat je tedy zásadní podmínkou k dosažení spolehlivých záznamů a statistických hodnocení (18). Prvním klíčovým ukazatelem je tedy čas strávený na CGM. Základem je přesvědčit pacienta, aby strávil na CGM minimálně 80 % a více času, jinak se TIR stává pro hodnocení irelevantním. Z pohledu lékaře je vždy potřeba při hodnocení záznamů CGM nejprve zhodnotit validitu dat (Obr. 6). Podle mezinárodního konsenzu data ze CGM za posledních 14 dní silně korelují s průměrnou glykemií za poslední 3 měsíce, s TIR a časy

Obr. 4A. TIR a mikrovaskulární komplikace. Hodnota TIR není kalkulována z CGM, ale ze 7bodového selfmonitoringu glykemií osobním glukometrem během studie DCCT. Převzato a upraveno podle Beck et al. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):400-405



Každé snížení TIR o 10 % zvyšuje riziko progresu retinopatie o 64 % (95% CI: 51–78), a progresu albuminurie o 40 % (95% CI: 25–56); $p < 0,001$ v obou případech.

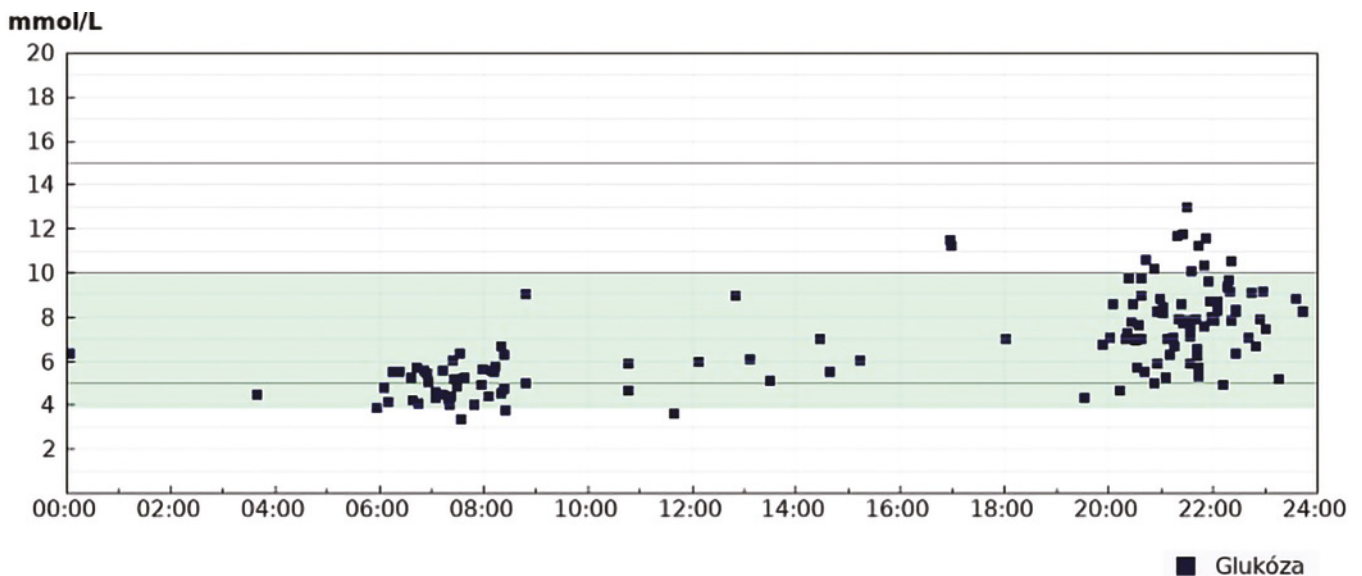
Obr. 4B. TIR a mikrovaskulární komplikace u pacientů s DM 2. typu. TIR byl kalkulován z CGM. Převzato a upraveno podle Lu et al. *Diabetes Care* 2018;41:2370-2376



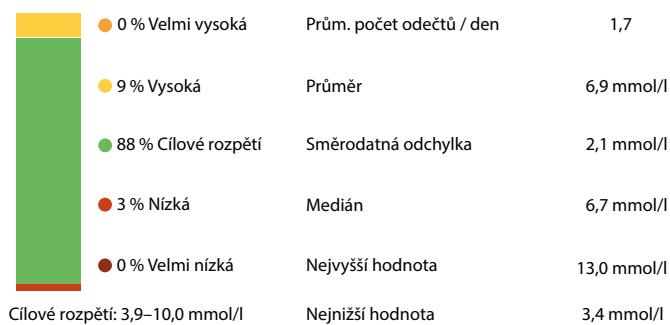
Pacienti s pokročilejšími formami DR měli signifikantně nižší TIR a vyšší variabilitu glykémie

Obr. 5. Srovnání hodnocení TIR kalkulovaného z glukometru a profesionální zaslepené CGM u pacientky s DM léčené intenzifikovaným inzulínovým režimem. Vyjádření „in range“ parametrů kalkulovaných z měření glukometrem je klinicky významně zkráceno chybějícími záznamy měření. Záznam CGM odhaluje zásadní problém – vysokou variabilitu ranní glykémie a zejména výskyt nočních hypoglykemií

Obr. 5A. Points in range z glukometru. Záznam tzv. modálního dne (Diasend) z období 1 měsíce před kontrolou



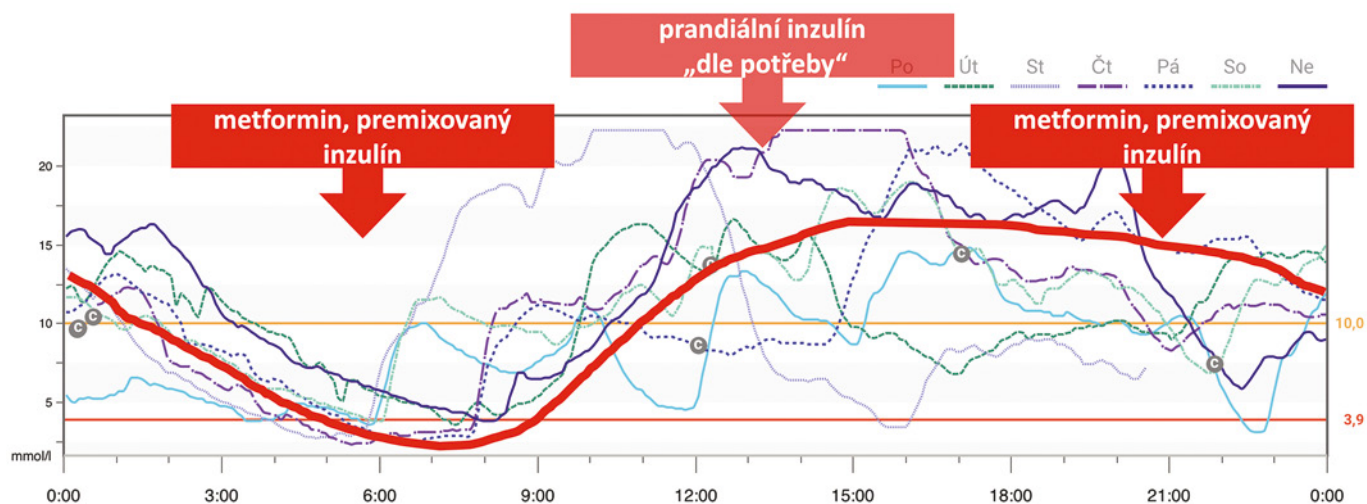
Obr. 5B. Vyjádření výše uvedeného záznamu pomocí „in range“ parametrů a základní statistické hodnocení, včetně směrodatné odchylky jako parametru popisujícího variabilitu glykemií. Kalkulace variability glykemií z měření glukometrem je ještě méně spolehlivá než vyjádření „in range“ parametrů



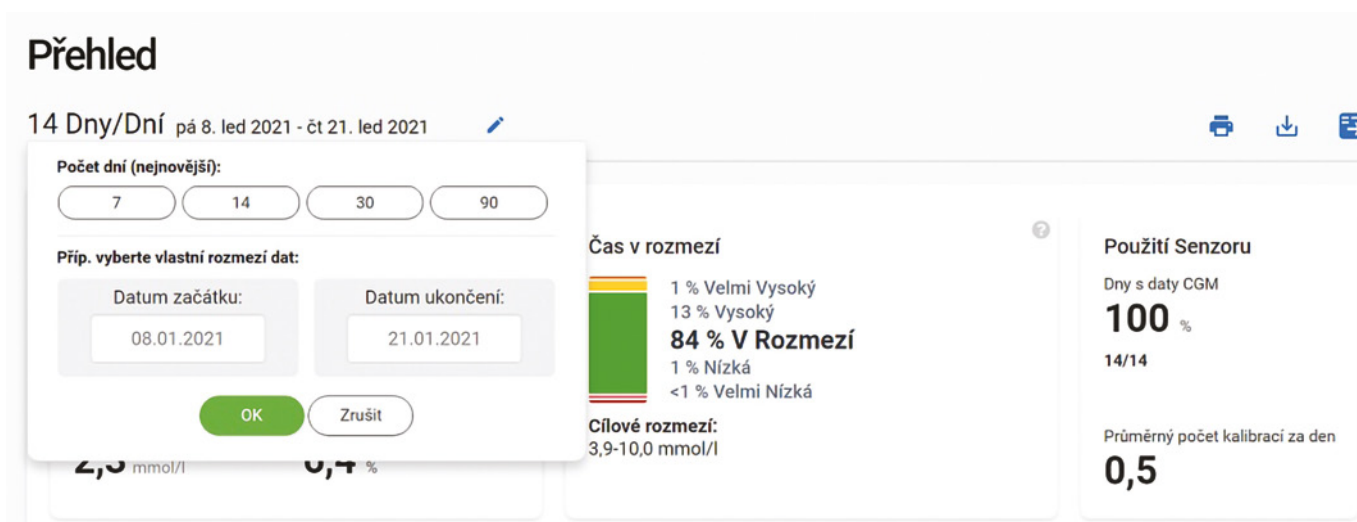
strávenými v hyperglykemii (11). Hůř ovšem korelují s časem stráveným v hypoglykemickém pásmu (TBR) (19).

Dobrou kompenzaci diabetu můžeme v klinické praxi efektivně a bezpečně dosáhnout snahou o co nejvyšší TIR a redukcí času stráveného mimo doporučené rozmezí glykemií. Cest k dosažení co nejvyššího TIR je prakticky mnoho, principiálně však optimalizujeme glykemie. Jednak glykemie měřené nalačno, kdy preferenčně využíváme bazální inzulínová analogá 2. generace, která oproti první generaci inzulínů poskytují zejména větší předvídatelnost účinku, bezpečnost ve smyslu rizika výskytu hypoglykemie, což nám dovolí, zejména u osob s DM 2. typu, mířit k ambicióznějším cílům (v případě bazálního inzulínu tedy nižšími glykemiím nalačno, které nejsou vykoupeny vyšším výskytem hypoglykemií, zejména v noci). Srovnáním bazálního inzulínu 2. generace degludeku a inzulínu glarginu U100 se zabývala studie SWITCH PRO, která měla primární cíl parametr TIR (20). TIR byl získán pomocí

Obr. 5C. Záznam zaslepené profesionální CGM (Dexcom Clarity, systém Dexcom G6) u těžce pacientky odhaluje zásadní problém zavedené terapie premixovanými humánními inzulinami – nebezpečný průběh glykemie v noci a výskyt občasných hypoglykemií nad ráno a velmi neuspokojivou kontrolu postprandiální glykemie po obědě a večeri



Obr. 6. Záznam CGM. Analýza záznamů dat z rt-CGM Dexcom G6 (Dexcom Clarity). Hodnocení validity dat – základním posouzením je doba, která je vyhodnocována, a doba strávená v tomto období pacientem „na senzoru“. V tomto případě jsou analyzována data 14 dní zpětně a v tomto období používal pacient senzor 100 % času



profesionální CGM (s využitím systému Free Style Libre Pro). Studie byla uspořádána jako studie se zkříženým designem. V průběhu aktivní fáze byla provedena na konci obou léčebných period 14denní profesionální CGM, z jejichž dat byl kalkulován TIR. Průměrný TIR (3,9–10,0 mmol/l) byl 72,1 % v případě použití inzulinu degludeku a 70,7 % při použití inzulinu glarginu U100. Rozdíl v TIR byl 1,4 %, resp. 20,6 minut za den [95 % CI 0,12; 2,74], $p = 0,032$. Superiorita degludeku oproti glarginu U100 tak byla potvrzena. Prostá výměna bazálního inzulinu byla tedy spojena s klinicky významnou změnou TIR. Post hoc analýza ukázala, že současně existoval i rozdíl v TBR v průběhu noci (hypoglykemická pásma úrovně 1 a 2) ve prospěch inzulinu degludeku.

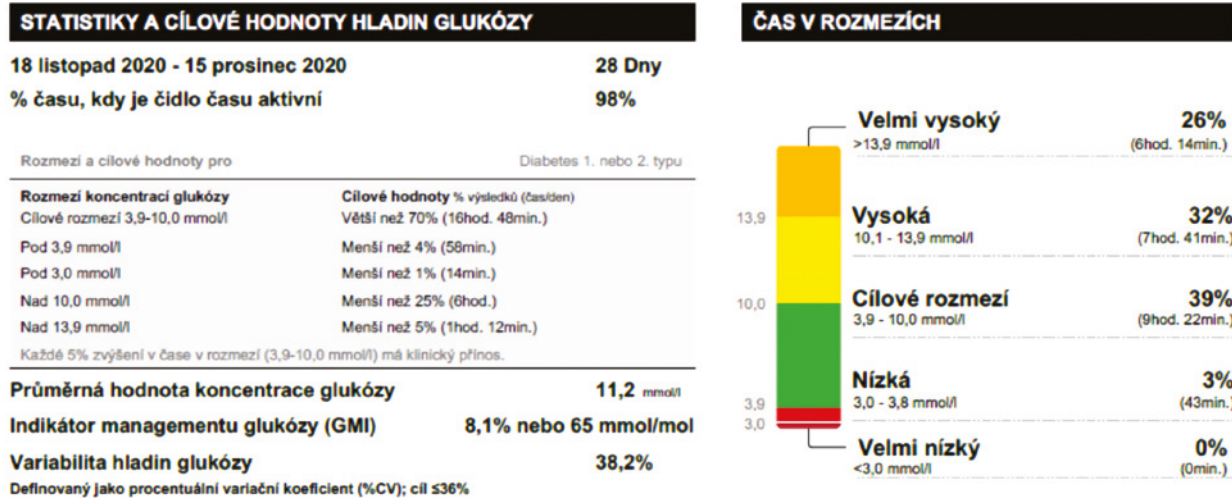
Vzhledem k tomu, že většinu aktivního dne stráví průměrný pacient s DM v postprandiálním stavu, pak samozřejmě ovlivněním postprandiální glykemie (preferencí ultrarychlých inzulinových analog, event. v případě obézních osob u DM 2. typu použitím GLP-1 receptorových agonistů) zvýšíme TIR redukcí doby strávené v hyperglykemii (TAR).

GoBulus byla první studie z reálné praxe, která se zaměřila na posouzení účinnosti inzulinu FIAsp a prokázala, že převedení na inzulin FIAsp z původních inzulinových analog 1. generace vyústí ve statisticky významné zvýšení času TIR (hodnocené ve 24. týdnu sledování) při současně redukcí času v hyperglykemii, bez navýšení doby strávené v hypoglykemii. Tohoto bylo dosaženo bez změny bazálního inzulinu (21). Ve 24. týdnu se průměrný čas v cílovém rozmezí zvýšil o cca 46 min/den a byl doprovázen poklesem času stráveného v hyperglykemii (o cca 44 min pro pásmo glykemie > 10,0 mmol/l), zatímco doba strávená v hypoglykemii zůstala ve srovnání s výchozí hodnotou prakticky nezměněna. Kombinací těchto změn lze dosáhnout v praxi klinicky významného zvýšení TIR, jak demonstruje případ na obrázku 7.

Cílem správně vedené terapie DM je pohybovat se v doporučených rozmezích TIR co nejdelší období dne. TIR je pro pacienta i lékaře parametrem, který mohou vedle parametrů tradičních (HbA_{1c} , glykemie nalačno a postprandiální) velmi dobře použít k monitoraci úspěšnosti

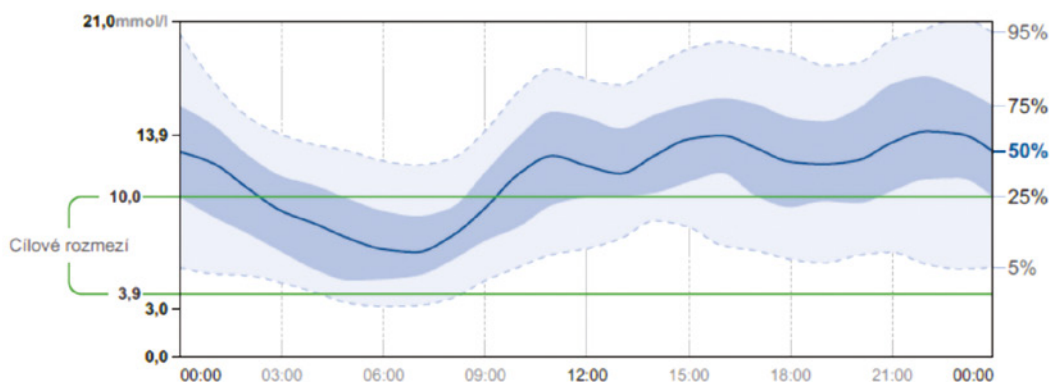
Obr. 7. Záznamy z ambulantního glukózového profilu CGM (systém Free Style Libre) demonstrující efekt změn obou inzulinů u pacientky léčené MDI analogy. Jednoduchá záměna inzulinových analog první generace (glargin U100 a glulisin) za inzulinová analoga druhé generace (inzulin degludek a inzulin FIAsp) vedla k významnému zlepšení kontroly diabetu, jak je vidět na „in range“ parametrech. Došlo ke zvýšení TIR o 18 % redukci hyperglykemií (zejména postprandiálních), tedy TAR, při nezměněné době strávené v hypoglykémii (a zejména bezpečnějším – předvídatelným průběhem glykemie v noci)

Obr. 7A. Původní terapie MDI analogy glargin U100 a glulisinem, záznamy CGM Free Style Libre

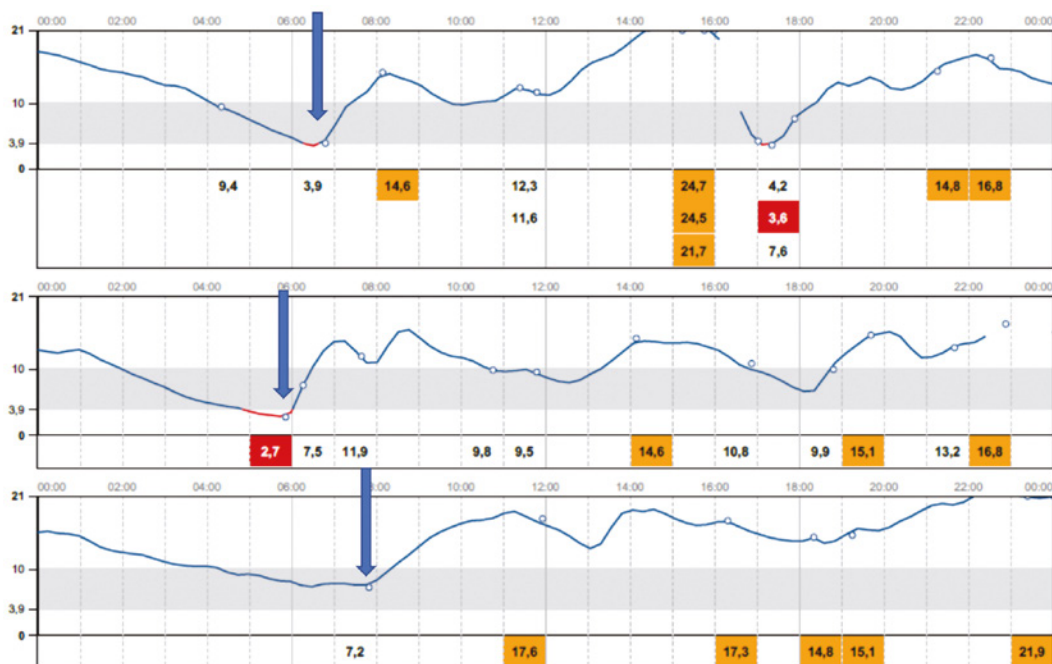


AMBULANTNÍ PROFIL HLADIN GLUKÓZY (AGP)

AGP je souhrn hodnot koncentrací glukózy z periody hlášení, s mediánem (50 %) a dalšími percentily zobrazenými tak, jako by se hodnoty vyskytly v jednom dnu.



Záznamy is CGM při terapii glargin U100 a glulisin



KONSENZUS ADA/EASD 2018
PRO LÉČBU DM 2. TYPU:



když je čas na inzulín, zvolte bazální inzulín
s nižším rizikem hypoglykémie^{1*}

SNIŽTE RIZIKO HYPOGLYKÉMIE U SVÝCH PACIENTŮ S INZULINEM TRESIBA®

VS. GLARGIN U100²⁻⁴

*U pacientů bez známého ASKVO nebo CKD, pokud je potřeba minimalizovat riziko hypoglykémie.

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Tresiba® 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce Penfill®, Tresiba® 200 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru FlexTouch®

Složení: insulín degludec. Penfill®: 100 jednotek insulínu degludec/1 ml (odpovídá 3,66 mg insulínu degludec), jedna zásobní vložka obsahuje 300 jednotek insulínu degludec ve 3 ml roztoku. FlexTouch®: 200 jednotek insulínu degludec/1 ml (odpovídá 7,32 mg insulínu degludec), jedno předplněné pero obsahuje 600 jednotek insulínu degludec ve 3 ml roztoku. **Indikace:** léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. **Dávkování a způsob podání:** Tresiba® je bazální inzulín určený pouze k subkutánnímu podání jednou denně kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu. V situacích, kdy není aplikace ve stejnou denní dobu možná, umožňuje přípravek Tresiba® flexibilitu v načasování podávání inzulínu, mezi injekcemi však musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. Ohledně flexibility doby podání dávky přípravku Tresiba® u dětí a dospívajících nejsou klinické zkušenosti. U DM 2. typu lze přípravek Tresiba® použít samostatně nebo v jakékoliv kombinaci s perorálními antidiabetiky, s agonisty GLP-1 receptoru i s bolusovým inzulínem. U DM 1. typu se Tresiba® musí kombinovat s krátkodobě/rychle působícím inzulínem, aby se pokryla prandiální potřeba inzulínu. Tresiba® 100 jednotek/ml: může být podána dávka 1–80 jednotek v injekci v průběhu po 1 jednotce. Tresiba® 200 jednotek/ml: může být podána dávka 2–160 jednotek v injekci v průběhu po 2 jednotkách. Počítadlo dávků ukazuje počet jednotek bez ohledu na sílu a při převodu pacienta na novou sílu se neprovádí žádná konverze dávkování. Pacienti s DM2: doporučená počáteční denní dávka je 10 jednotek. Při přechodu z bazálních inzulínů, bazál-bolus inzulínu, premixovaných inzulínů nebo samostatně míchaných inzulínů lze převedení z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® provést na základě předchozí dávky bazálního inzulínu v poměru jednotek jedna ku jedné. Je zapotřebí zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu a následnou úpravu dávky na individuálním základě při; převedení na přípravek Tresiba® z bazálního inzulínu podávaného dvakrát denně či při převedení na přípravek Tresiba® z inzulínu glargin (300 jednotek/ml). Pacienti s DM1: přípravek Tresiba® je určen k použití jednou denně s prandiálními inzulíny. Při převedení z jiných inzulínů je třeba zvážit snížení dávky o 20 % oproti předchozí dávce bazálního inzulínu či oproti bazální složce v režimu kontinuální subkutánní inzulínové infuze a poté dávku individuálně upravit na základě glykemické odpovědi. Pokud je přípravek Tresiba® přidáván k agonistům GLP-1 receptoru, je počáteční denní doporučená dávka 10 jednotek. Pokud jsou agonisté GLP-1 receptoru přidávány k přípravku Tresiba®, doporučuje se snížit dávku přípravku o 20 %, aby se minimalizovalo riziko hypoglykémie. Více viz SPC. Tresiba® se dodává v předplněném peru (FlexTouch®) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist® či v zásobní vložce (Penfill®) navržené k použití s aplikátory inzulínu Novo Nordisk a injekčními jehlami NovoFine® nebo NovoTwist®. Tresiba® se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky. Tresiba® se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břišní stěny. Místa vpichu musí být v rámci jedné oblasti vždy

obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy. Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Více viz SPC. **Zvláštní skupiny pacientů:** přípravek Tresiba® může být používán staršími pacienty i pacienty s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy musí být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně. Přípravek Tresiba® lze používat u dospívajících a dětí ve věku od 1 roku. Při přechodu z bazálního inzulínu na přípravek Tresiba® je třeba individuálně zvážit snížení dávky bazálního i bolusového inzulínu, aby bylo minimalizováno riziko hypoglykémie. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** hypoglykemie: příliš vysoká dávka inzulínu, vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Hypoglykemie může představovat riziko při řízení či obsluze strojů. Při výrazně zlepené kontrole hladiny glukózy může dojít ke změně obvyklých varovných symptomů hypoglykémie. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet. Hyperglykemie: podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykemií. Nedostatečné dávkování a/nebo přerušování léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu. Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování. Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování hladiny glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik. Pacienti je zapotřebí poučít, aby před každou injekcí kontrolovali stítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi dvěma různými silami přípravku či jinými inzulínovými přípravky. Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Tresiba®. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků. Podávání inzulínu může způsobit vznik protilátěk proti inzulínu. Ve vzácných případech si může přítomnost těchto protilátek proti inzulínu vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby byla korigována tendence k hyper- či hypoglykémii. Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera. **Významné interakce:** interakce s glukózovým metabolismem – viz SPC. Může být zapotřebí upravit dávku a načasování souběžně užívaných inzulínových přípravků s rychlým nebo krátkodobým účinkem nebo jiné souběžné antidiabetické léčby. **Těhotenství a kojení:** Léčbu přípravkem Tresiba® lze během těhotenství zvážit, pokud je to klinicky nutné. Doporučuje se pečlivě

monitorování kontroly hladiny glukózy a individuální úprava dávky inzulínu. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludec a humánním inzulínem. **Nežádoucí účinky:** hypoglykemie, časté: reakce v místě vpichu, lipodystrofie, periferní edém, hypersenzitivita, kopřivka, kožní amyloidóza. Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta. V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předéjít. Reakce v místě vpichu jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby. Více viz SPC. **Balení:** Penfill®: 5 zásobních vložek o obsahu 3 ml. FlexTouch®: 3 předplněná pera o obsahu 3 ml. **Uchovávaní:** před prvním použitím: v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazáckého zařízení. Chraňte před mrazem. Po prvním otevření: lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Penfill®: Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. FlexTouch®: Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Doba použitelnosti:** 30 měsíců. Po prvním otevření maximálně 8 týdnů. **Způsob výdeje:** vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení:** přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění. **Datum schválení:** 21. leden 2013. **Datum revize textu:** 01/2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko. **Reg. číslo:** Penfill®: EU/1/12/807/007, FlexTouch®: EU/1/12/807/013. **Další informace získáte z SPC, příbalové informace nebo na adrese firmy Novo Nordisk:** Novo Nordisk s.r.o., Mississippi House, Karolínská 706/3, 186 00, Praha 8 – Karlín.

FlexTouch®, NovoFine®, NovoTwist®, Penfill® a Tresiba® jsou registrované ochranné známky společnosti Novo Nordisk.

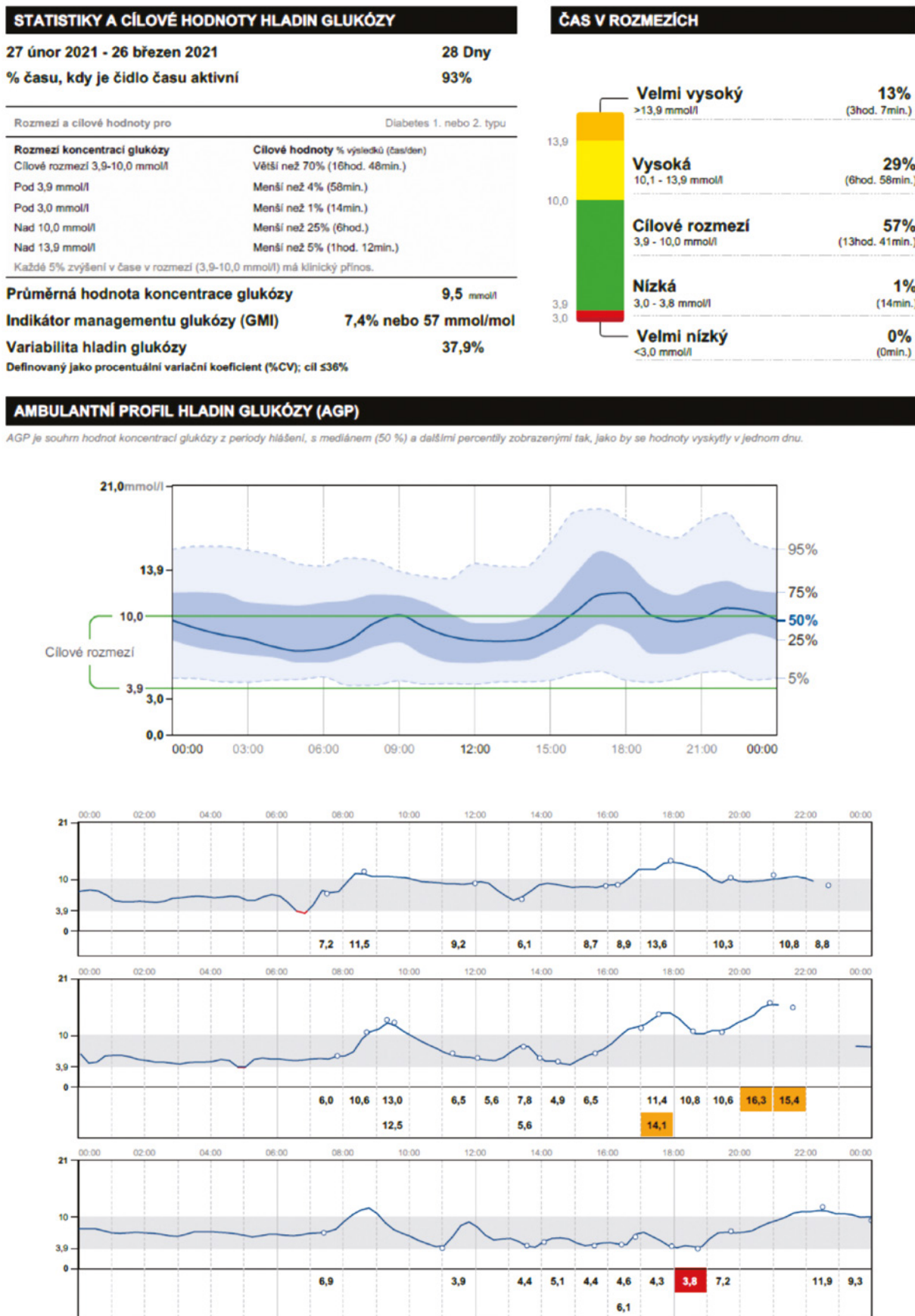
Glargin U100, použitý ve všech studiích, byl vyroben společností Sanofi.

ADA (American Diabetes Association), ASCVO (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění), CKD (chronické onemocnění ledvin), EASD (European Association for the Study of Diabetes).

Reference: 1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. 2. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al for the DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377:723–732. 3. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen L, Kvist K, Norwood P. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45–56. 4. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):33–44.

CZ22TSM00096



Obr. 7B. Změna MDI terapie na inzulin degludek a FIAsp, záznamy CGM Free Style Libre

léčby, která se promítá do ovlivnění rizika vzniku a rozvoje chronických komplikací DM. Vedle výše uvedené možnosti zvýšení TIR využitím moderních inzulínových analog druhé generace, event. jiných antidiabetik (GLP-1 receptorových agonistů v kombinaci s bazálním inzulínem místo klasické intenzifikované inzulínové léčby u některých pacientů s DM 2. typu), je to samozřejmě samotná monitorace glykemie pomocí real time CGM, resp. co nejdříve času „na senzoru“, dále správné nastavení alarmů systému CGM, správné načasování aplikace inzulínu k jídlu, používání korekčních bolusů rychle působících inzulínů, počítání sacharidů a tuko-proteinových jednotek, použití bolus kalkulátoru, u některých využití systémů AHCL (pokročilá hybridní close loop systémy, tzn. chytré inzulínové pumpy), chytrá inzulínová pera a další.

Závěr

Trvalé používání CGM by mělo být v současné době standardní součástí managementu DM 1. typu. U pacientů léčených intenzifikovanou inzulínovou léčbou (vč. osob s DM 2. typu) poskytuje real time CGM možnost získat okamžitou informaci o aktuální hladině glykemie

a zejména o trendu změny a rychlosti změny glykemie. Tyto informace umožňují lidem s diabetem optimalizovat nejen dietní příjem, pohybovou aktivitu, ale také činit adekvátní a včasná rozhodnutí týkající se úpravy dávkování inzulínu, a tak redukovat riziko výskytu akutních hyperglykemických i hypoglykemických epizod. Retrospektivní analýza záznamů CGM umožňuje lékařům a pacientům identifikovat problémy, navrhnout přiléhavější léčebná opatření a stanovit individuální reálné cíle léčby DM. Používání TIR, resp. „in range“ parametrů kalkulovaných ze CGM, je v běžné klinické praxi velmi výhodné a užitečné. Umožňuje si stanovit pro pacienty hmatatelnější klinické cíle a v řadě situací popisuje realitu kompenzace, resp. kontroly DM, lépe než HbA_{1c}, neboť TIR kombinuje průměrnou glykemií (ze senzoru) a glykemickou variabilitu. V rámci interpretace těchto nových parametrů je vždy nutné verifikovat validitu dat, ze kterých jsou tyto parametry kalkulovány (CGM versus glukometr, doba používání CGM a délka období, které je analyzováno). Obecně se dá shrnout, že společným cílem je snaha o zvýšení TIR. Nástrojů ke zvýšení doby strávené v cílových hodnotách je v současné době celá řada, režimových i farmakoterapeutických.

LITERATURA

1. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1):S71-S80.
2. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-1589.
5. Beck RW, Connor CG, Mullen DM et al. The fallacy of average: how using HbA_{1c} alone to assess glycaemic control can be misleading. *Diabetes Care*. 2017;40:994-999.
6. Rodbard D. Glucose variability: a review of clinical applications and research developments. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018 Jun 1;20(5):52-5.
7. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Health Information Center. Sickle cell trait & other hemoglobinopathies & diabetes (for providers) [Internet]. Available from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diagnostic-tests/sickle-cell-trait-hemoglobinopathies-in-diabetes>. Accessed 12 January 2018. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2001;47:153-163.
8. Ford ES, Cowie CC, Li C, Handelsman Y et al. Iron-deficiency anemia, non iron-deficiency anemia and HbA_{1c} among adults in the US. *J Diabetes*. 2011;3:67-73.
9. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P et al. HbA_{1c} levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27:1200-1201.
10. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM et al. Improving the clinical value and utility of CGM Systems: issues and recommendations: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*. 2017;40:1614-1621.
11. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1593-1603.
12. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Feb;21(2):81-85.
13. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2275-2280.
14. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care*. 2019 Mar;42(3):400-405.
15. Polonsky WH, Hessler D. What are the quality of life-related benefits and losses associated with real-time continuous glucose monitoring? A survey of current users. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Apr;15(4):295-301.
16. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA_{1c}, and Complications in Adults With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jan 18;107(2):e570-e581.
17. Lu J, Ma X, Zhou J et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Nov;41(11):2370-2376.
18. Johnson ML, Martens TW, Criego AB, Carlson AL, Simonson GD, Bergenstal RM. Utilizing the Ambulatory Glucose Profile to Standardize and Implement Continuous Glucose Monitoring in Clinical Practice. *Diabetes Technol Ther*. 2019 Jun;21(5):S217-S225.
19. Riddlesworth TD, Beck RW, Gal RL et al. Optimal Sampling Duration for Continuous Glucose Monitoring to Determine Long-Term Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Apr;20(4):314-316.
20. Goldenberg RM, Aroda VR, Billings LK et al. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Nov;23(11):2572-2581.
21. Danne T, Axel Schweitzer M, Keuthage W et al. Impact of Fast-Acting Insulin Aspart on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes Using Intermittent-Scanning Continuous Glucose Monitoring Within a Real-World Setting: The GoBolus Study. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Mar;23(3):203-212.

Co je nového v Doporučených postupech ESC 2020 pro diagnostiku a léčbu akutních koronárních syndromů bez ST elevací?

Jan Mrózek^{1,2}, Jan Václavík^{1,2}

¹Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra interních oborů, Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Článek shrnuje poslední Doporučené postupy evropské kardiologické společnosti pro léčbu akutních koronárních syndromů (AKS) bez ST elevací z roku 2020. Diagnostika AKS spočívá ve zhodnocení kliniky, EKG a posouzení srdečního troponinu. Troponin by měl být stanoven vysoce senzitivní analýzou, k vyloučení nebo potvrzení AKS jsou používány nejlépe 0/1hodinové protokoly. Pacienti s pozitivním troponinem mají výrazně vyšší riziko následných kardiovaskulárních příhod a mortality a měli by být časně – do 24 hodin – invazivně léčeni. V doporučených postupech jsou zmiňovány různé strategie antitrombotické léčby v různých klinických situacích, kdy základem pro intenzitu a délku antitrombotické léčby je zhodnocení rizika krvácení. Dále jsou v doporučených postupech diskutovány strategie revaskularizace a jsou věnovány odstavce dvěma specifickým jednotkám akutního koronárního syndromu – infarktu myokardu bez obstrukce koronárních tepen a spontánní koronární disekci.

Klíčová slova: troponin, „rule-in“ a „rule-out“ algoritmy, protidestičková léčba, časná invazivní léčba, infarkt myokardu bez koronární obstrukce, spontánní koronární disekce.

What's new in 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation?

The article summarizes the 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The diagnostics of ACS consists in assessment of chest pain, EKG and cardiac troponin. Troponin should be evaluated by high sensitivity assay. 0h/1h algorithms should be used to rule-in or rule-out ACS. Patients with a positive troponin have higher risk of cardiovascular events and mortality and the early invasive treatment should be applied in these patients. In the guidelines several antithrombotic strategies for different clinical conditions are mentioned, where the cornerstone for the length and intensity of antithrombotic treatment is the evaluation of bleeding risk. Further on the revascularization aspects and strategies are debated in the guidelines. Finally there are mentioned two specific conditions of ACS – Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and Spontaneous coronary artery dissection.

Key words: troponin, "rule-in" and "rule-out" algorithms, antiplatelet treatment, early invasive treatment, MINOCA, Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries and Spontaneous coronary artery dissection.

Úvod

V roce 2020 vydala evropská kardiologická společnost nové doporučené postupy diagnostiky a léčby akutních koronárních syndromů bez elevací ST segmentu, kterými aktualizovala stávající doporu-

čené postupy z roku 2015. Doporučené postupy jsou rozsahem na 52 stranách textu, 17 tabulkách a 13 schématech, s 563 odkazy na zdroje. V tomto článku shrnujeme zásadní poselství a novinky těchto doporučení.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Mrózek, honzamrozek@email.cz
Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790/5, 708 00 Ostrava-Poruba

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(5):324-331
Článek přijat redakcí: 23. 5. 2022
Článek přijat po recenzích: 8. 6. 2022

Diagnostika AKS

Klidové EKG je základní diagnostickou metodou u pacientů s náhle vzniklým hrudním dyskomfortem. EKG by mělo být natočeno a interpretováno kvalifikovaným lékařem do 10 minut od prvního kontaktu pacienta se zdravotnickým personálem. Pacienti s perzistujícími ST elevacemi splňující diagnostická kritéria (> 1 mm elevace ve 2 a více konkomitantních svodech nebo nově vzniklý LBBB) mají stanovenou diagnózu akutního koronárního syndromu s ST elevacemi a jsou indikováni k okamžité koronarografii a následné perkutánní koronární intervenci (PCI). Pacienti s akutním koronárním syndromem bez elevací ST segmentu mohou mít na EKG přechodné nebo nediagnostické ST elevace, ST deprese, inverzi ST vlny, nebo až ve 30 % případů normální EKG.

Jako další vyšetření by měl být pacientům s bolestmi na hrudi proveden odběr kardiomarkerů, v první řadě srdečního troponinu. Elevace troponinu je biochemickým korelátem nekrózy myokardu a nejvyšší hodnota změřeného troponinu velmi dobře koreluje s velikostí infarktového ložiska a prognózou AKS. Pacienti s akutním koronárním syndromem a negativním troponinem (tedy s nestabilní anginou pectoris) mají podstatně lepší prognózu než pacienti s troponinem pozitivním a méně profitují z invazivního přístupu. Maximální hodnota naměřeného troponinu je však ovlivněna i dalšími parametry, jako jsou glomerulární filtrace, věk (rozdíl až 300 % u infarktu stejného rozsahu), pohlaví a načasování odběru ve vztahu k začátku obtíží.

Vysoce senzitivní analýzy troponinu

Evropská doporučení jednoznačně preferují vysoce senzitivní analýzy troponinu, protože díky vyšší citlivosti umožňují včasnější diagnostiku myokardiální nekrózy než konvenční analýzy (Obr. 1).

V současné době prakticky všechny analýzy prováděné v laboratořích na automatických analyzátoch využívají vysoce senzitivní analýzy srdečních troponinů, na rozdíl od většiny testů troponinu prováděných

lokálně v ambulancích (Point of care test – POCT). Proto jsou v současné době preferovány laboratorní analýzy troponinu před POCT testy, i když jsou již na trhu dostupné i POCT vysoce senzitivní analýzy troponinu.

Při hodnocení srdečního troponinu, zvláště hodnoceného vysoce senzitivní analýzou, je třeba si uvědomit, že zvýšené hodnoty bývají přítomny kromě akutního infarktu myokardu 1 typu u celé řady srdečních i nekardiálních onemocnění (Tab. 1).

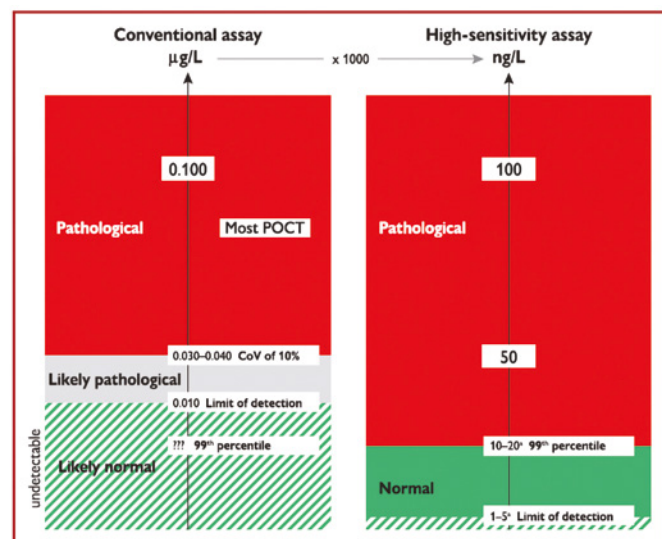
Rychlé „rule-in“ a „rule-out“ algoritmy hodnocení troponinu

Díky vysoké citlivosti analýzy troponinu je rovněž zkrácena časová prodleva mezi začátkem infarktu myokardu a schopností jeho laboratorní detekce, což umožňuje rychleji zahájit léčbu akutního koronárního syndromu nebo naopak vyloučit akutní infarkt myokardu u pacientů, u nichž jsou hodnoty troponinu negativní. Je doporučen sekvenční odběr krve na troponin při příjmu a za hodinu (0h/1h algoritmus), resp. za 2 hodiny (0h/2h algoritmus). Použití 0h/3h algoritmu je rovněž možné a bezpečné, nicméně oproti předchozím algoritmům tento algoritmus je méně výhodný vzhledem k časovému zdržení.

Pro vyloučení akutního koronárního syndromu „rule-out“ musí být hodnoty troponinu vstupně i po 1 nebo 2 hodinách velmi nízké, nebo musí být obě hodnoty nízké a zároveň nesmí být druhá hodnota výrazně vyšší než první (tzv. delta – Δ). V tomto případě je akutní infarkt myokardu s 99% pravděpodobností vyloučen a pacient může být bezpečně dimitován a došetřen ambulantně. Část těchto pacientů s vyšší klinickou pravděpodobností AKS – tedy se suspektní nestabilní anginou pectoris – by však měla být dále elektivně vyšetřena včetně provedení invazivní koronarografie.

Pro potvrzení akutního infarktu myokardu „rule-in“ je naopak již vstupní hodnota troponinu na horní nebo nad horní hranici normy a při druhém odběru hodnota dále stoupne. Pozitivní predikční hodnota

Obr. 1. Rozdíly mezi konvenční analýzou (vlevo – hodnoceno v $\mu\text{g/l}$) a vysoce senzitivní analýzou srdečního troponinu (vpravo – hodnoceno v ng/l), pouze vysoce senzitivní analýza umožňuje rozlišení mezi normálními a patologickými hodnotami (podle 1)



CoV – variační koeficient; POCT – point-of-care test (test v místě péče o pacienta)

Tab. 1. Jiná onemocnění než akutní infarkt myokardu 1. typu spojená s elevací troponinu (podle 1)

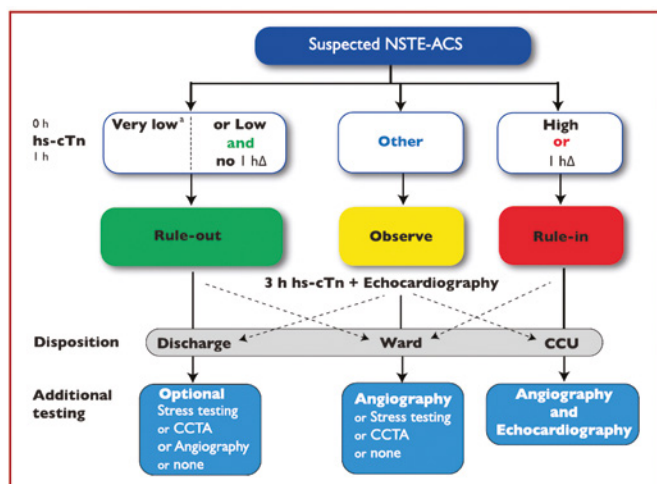
Tachyarytmie
Srdeční selhání
Hypertenzní krize
Kritické stavy (např. šok, sepse, popálení)
Myokarditida
Takotsubo syndrom
Chlopenní vady (např. aortální stenóza)
Disekce aorty
Plicní embolie, plicní hypertenze
Renální insuficience a asociované srdeční onemocnění
Akutní neurologický stav (např. iktus nebo subarachnoidální krvácení)
Kontuze srdce a zákroky na srdci (CABG, PCI, ablace, stimulace, endomyokardiální biopsie)
Hypo- a hypertyreóza
Infiltrativní nemoci (např. amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza, sklerodermie)
Toxický účinek léků nebo otrava (např. doxorubicin, 5-fluorouracil, herceptin, hadí jedy)
Extrémní sporty
Rabdomyolýza

„rule-in“ algoritmu pro potvrzení AKS je sice jen 70–75 %, přesto by měli být všichni tito pacienti agresivně léčeni jako AKS včetně časné koronarografie. Pacienti, kteří nesplňují kritéria „rule-in“ ani „rule-out“, by měli být dále observováni včetně dalších sekvenčních odběrů troponinu, EKG, event. dalšího neinvazivního a invazivního došetření (Obr. 2). Pro analytické systémy jednotlivých firem se číselné hodnoty troponinu, resp. Δ troponinu pro „rule-out“ a „rule-in“ algoritmy liší, je třeba se tedy informovat v lokální laboratoři ohledně těchto hodnot. Nejčastější analýzy srdečních troponinů dostupné na českém trhu jsou uvedeny v tabulce 2.

Ostatní biomarkery a zhodnocení rizika a prognózy akutního infarktu myokardu

Srdeční troponin je zdaleka nejvíce používaný a nejužitečnější marker nekrózy srdečního svalu, a tedy akutního infarktu myokardu. Za specifických okolností je možno použít při diagnostice akutního koronárního syndromu i jiné kardiomarkery. Myokardiální frakce kreatinkinázy (CK-MB) po akutním infarktu klesá rychleji (již za cca 48 ho-

Obr. 2. 0h/1h „rule-out“ a „rule-in“ algoritmus využívající vysoce senzitivní analýzy srdečního troponinu na odděleních urgentního příjmu u hemodynamicky stabilních pacientů s příznaky podezřelými z infarktu myokardu bez ST elevací (podle 1)



0 h – vstupní odběr troponinu; 1 h – odběr troponinu za 1 hodinu od příjmu; 3 h – odběr troponinu za 3 hodiny od příjmu; CCU – koronární jednotka; CTCA – koronarografie pomocí výpočetní tomografie; hs-cTn – vysoce senzitivní analýza srdečního troponinu; h Δ – rozdíl hodnot troponinu mezi vstupním odběrem a odběrem za hodinu 0 h – vstupní odběr troponinu; 1 h – odběr troponinu za 1 hodinu od příjmu; 3 h – odběr troponinu za 3 hodiny od příjmu; CCU – koronární jednotka; CTCA – koronarografie pomocí výpočetní tomografie; hs-cTn – vysoce senzitivní analýza srdečního troponinu; h Δ – rozdíl hodnot troponinu mezi vstupním odběrem a odběrem za hodinu

Tab. 2. Specifické cut-off hodnoty „rule in“ a „rule out“ algoritmy pro nejčastější analýzy troponinu dostupné na českém trhu (v ng/l) (podle 1)

0h/1h algoritmus	Velmi nízké	Nízké	Δ 1 h	Vysoké	Δ 1 h
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<12	<3	>52	>5
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<5	<2	>64	>6
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<6	<3	>120	>12
0h/2h algoritmus	Velmi nízké	Nízké	Δ 2 h	Vysoké	Δ 2 h
hs-cTn T (Elecsys; Roche)	<5	<14	<4	>52	>10
hs-cTn I (Architect; Abbott)	<4	<6	<2	>64	>15
hs-cTn I (Centaur; Siemens)	<3	<8	<7	>120	>20

Tyto hodnoty jsou uvedeny bez ohledu na renální funkci a věk. Hodnoty pro pacienty nad 75 let a pacienty s renální insuficiencí se mohou lišit od uvedených hodnot. hs-cTn – vysoce senzitivní srdeční troponin.

din) k normálním hodnotám, proto je možné ji použít k diagnostice časného reinfarktu. Další kardiomarkery, které je možné použít jako alternativu nebo ke zpřesnění laboratorní diagnostiky akutního infarktu myokardu, jsou Myosin binding protein, copeptin a C-terminální část vazopresinového prohormonu, jejich použití se však rutinně nedoporučuje. K biomarkerům, které mají přídatnou prognostickou hodnotu u akutního infarktu, jsou kromě již zmiňovaného troponinu například B natriuretický peptid (BNP), respektive N terminální fragment prohormonu BNP (NT-proBNP), glomerulární filtrace (GFR) nebo hladina glukózy. Na základě klinických a laboratorních ukazatelů je možno vypočítat tzv. GRACE skóre, které dokáže přesněji zhodnotit riziko 6měsíčního úmrtí u pacientů s akutním infarktem myokardu.

Neinvazivní vyšetřovací metody u pacientů s podezřením na akutní infarkt myokardu

U všech pacientů s bolestmi na hrudi by měl být proveden předozadní skiagram hrudníku k vyloučení pneumothoraxu, pneumonie nebo patologie skeletu a posouzení dilatace srdečního stínu a známek městnání. Rovněž echokardiografické vyšetření by mělo být rutinně dostupné na odděleních akutního příjmu k posouzení možných známek ischemie (jako ložiskových poruch kinetiky) a zároveň k posouzení i jiných patologií (aortální disekce, aortální stenóza, perikardiální výpotek, plicní embolie).

U pacientů s bolestmi na hrudi a nízkým rizikem – tedy hemodynamicky stabilních, s normálním EKG, negativním troponinem a s nízkým GRACE skóre může být elektivně proveden zátěžový test, preferenčně se zobrazovacími metodami – zátěžové echo nebo SPECT. Rovněž magnetická rezonance srdce dokáže posoudit perfuzi myokardem, poruchu kinetiky a zároveň přítomnosti jizvy, proto normální nález na MR srdce u pacientů s bolestmi na hrudi dobře koreluje s příznivou prognózou. Navíc může MRI srdce diagnostikovat jiné příčiny bolestí na hrudi, jako např. myokarditidu nebo Takotsubo KMP. Alternativou zátěžových testů může být i CT koronarografie, která dokáže vyloučit koronární chorobu. Použití CT koronarografie však není vhodné u pacientů s již známou ICHS, zvláště po koronární revaskularizaci. Všechny výše uvedené neinvazivní testy mají dobrou negativně prediktivní hodnotu k vyloučení AKS a jejich negativní výsledek dobře koreluje s dobrou krátkodobou i střednědobou prognózou, a tak mohou snížit potřebu invazivní koronarografie.

Zhodnocení rizika krvácení

Vzhledem k tomu, že základní léčbou akutního koronárního syndromu je podání antitrombotické (protidestičkové a případně antikoagulač-

Tab. 3. Velká a malá kritéria vysokého rizika krvácení během perkutánní koronární intervence podle Akademického výzkumného konsorcia pro vysoké riziko krvácení (Academic Research Consortium for High Bleeding Risk – ARC-HBR). Vysoké riziko krvácení je v přítomnosti alespoň jednoho velkého a dvou malých kritérií

Velké kritérium	Malé kritérium
Předpokládané dlouhodobé užívání OAK	Věk \geq 75 let
Pokročilé nebo konečné stadium chronického onemocnění ledvin (eGFR < 30 ml/min)	Středně těžké chronické onemocnění ledvin (eGFR 30–59 ml/min)
Hemoglobin < 110 g/l	Hemoglobin 110–129 g/l u mužů a 110–119 g/l u žen
Spontánní krvácení, které vyžadovalo hospitalizaci a/nebo transfuze v posledních 6 měsících nebo kdykoli v minulosti, pokud se opakovalo	Spontánní krvácení, které vyžadovalo hospitalizaci a/nebo transfuze v posledních 12 měsících nesplňující velké kritérium
Středně těžká nebo těžká trombocytopenie (< 100 \times 10 ⁹ /l)	Chronické užívání nesteroidních protizánětlivých léků nebo kortikoidů
Chronická krvácivá diatéza	Jakýkoli iktus v minulosti
Cirhóza jater s portální hypertenzí	
Aktivní malignita (vyjma nemelnomového kožního nádoru) v posledních 12 měsících	
Předchozí spontánní intrakraniální krvácení kdykoli v minulosti	
Předchozí traumatické intrakraniální krvácení v posledních 12 měsících	
Přítomnost mozkové cévní malformace	
Středně těžký až těžký iktus v posledních 6 měsících	
Recentní větší trauma nebo chirurgický zákrok v posledních 30 dnech	
Neodložitelný větší chirurgický zákrok na DAPT	

DAPT – duální protidestičková léčba; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; OAK – orální antikoagulace; PCI – perkutánní koronární intervence.

ní) léčby, je posouzení rizika krvácení velmi důležité. Navíc je prokázáno, že krvácení je spojeno s vyšším rizikem mortality a paradoxně i vyšším rizikem ischemických příhod. Faktory vysokého rizika krvácení u pacientů léčených PCI dle Akademického výzkumu konsorcia pro vysoké riziko krvácení (ARC-HBR) jsou zmíněny v tabulce 3. Rovněž byla vytvořena celá řada predikčních skóre k posouzení rizika akutního krvácení při AKS, jako jsou např. CRUSADE nebo ACUITY. Naopak skóre PRECISE-DAPT určuje dlouhodobé riziko krvácení, u pacientů s vysokým skóre PRECISE-DAPT \geq 25 byl prokázán přínos zkrácení duální antiagregace na 3–6 měsíců oproti standardní délce.

Antitrombotická léčba akutních koronárních syndromů

Aktivace destiček a koagulační kaskády hraje klíčovou roli při uzávěru koronární tepny. Proto jsou protidestičkové léky a přechodně i parenterální antikoagulancia základním kamenem léčby koronárních syndromů.

Parenterální antikoagulancia a protidestičkové léky

Parenterální antikoagulancia by měla být podána ihned po stanovení diagnózy a v jejich používání by mělo být pokračováno až do koronární intervence. Standardním a nejčastěji užívaným antikoagulanciem je nefrakcionovaný heparin v úvodní dávce 70–100 j/kg s následnou kontinuální infuzí. Z nízkomolekulárních heparinů má nejlepší data enoxaparin, který oproti heparinu snižuje jak krvácivé, tak ischemické riziko. Bivalirudin ve studii MATRIX neprokázal výhodu oproti nefrakcionovanému heparinu a byl spojen s vyšším rizikem trombózy stentu. Rovněž fondaparinux není v případě časného invazivního přístupu doporučován pro vyšší riziko periprocedurální trombózy.

Intravenózní protidestičkové léky mají své místo pouze nouzově v případě trombotických komplikací během PCI, kdy je možno použít inhibitory IIb/IIIa receptorů (abciximab, eptifibatid nebo tirofiban).

Cangrelor – intravenózní blokátor P2Y12 – nemá dosud ujasněné místo použití s ohledem na ne zcela uspokojivá data (studie CHAMPION PLATFORM a PCI).

Perorální protidestičkové léky

Acetylsalicylová kyselina (ASA) zůstává primárním protidestičkovým lékem. Úvodní dávka je doporučována 100–300 mg p. o., jen v případě nemožnosti perorálního příjmu je možné použít intravenózní formu v úvodní dávce 75–250 mg. Standardně je při akutním koronárním syndromu acetylsalicylová kyselina kombinována s některým z inhibitorů receptoru P2Y12 – prasugrelem, ticagrelorem nebo clopidogrelem, hovoříme pak o duální protidestičkové léčbě (DAPT). Z těchto tří protidestičkových léků se ukázal být nejučinnějším prasugrel, který při srovnání s ticagrelorem ve studii ISAR-REACT 5 snížil riziko kombinovaného ischemického endpointu (úmrť, infarktu a CMP) o 27 %, a to při srovnatelném riziku krvácení. Při jeho použití je ovšem třeba brát v úvahu vyšší riziko krvácení oproti clopidogrelu (o 32 % ve studii TRITON-TIMI 38) a při jeho užití je proto nutno respektovat kontraindikace (včetně ischemické cévní mozkové příhody v anamnéze) a zvážit jeho užívání u pacientů starších 75 let. Druhým z P2Y12 blokátorů je ticagrelor, který ve studii PLATO prokázal vyšší účinnost oproti clopidogrelu. Jeho nevýhodou je nutnost užívání 2x denně a častá dušnost jako nežádoucí účinek, což může vést k horší adherenci. Z těchto důvodů zůstává clopidogrel stále možnou alternativou k ticagreloru i prasugrelu.

Předlčení P2Y12 inhibitory

Jako předlčení P2Y12 inhibitory bývá označována strategie, kdy je zahájeno podávání těchto léků ihned po stanovení diagnózy AKS, ještě před provedením diagnostické koronarografie a PCI – podobně jako podávání ASA a heparinu. Ačkoli se předlčení P2Y12 jeví jako logické a je široce rozšířeno, je pro jeho použití jen málo kvalitních dat z randomizovaných studií.

Ve studii PCI-CURE vedlo sice předléčení clopidogrelem k nižšímu riziku ischemických příhod, avšak medián času mezi zahájením podávání clopidogrelu a PCI byl 6 dní, což neodpovídá doporučené časné invazivní strategii. Ticagrelor má data pouze u STEMI pacientů ze studie ATLANTIC, kde předléčení ticagrelorem vedlo k nižší incidenci časně trombozy ve stentu, avšak do klinických ukazatelů se to nepromítlo. Předléčení prasugrelem ve studii ACCOAST nepřineslo žádný prospěch při redukci ischemie a naopak vedlo k vyššímu riziku krvácení. Stejně tak i ve studii ISAR REACT 5 pacienti v prasugrelové větvi bez předléčení měli lepší výsledky než ve větvi s ticagrelorem s předléčením jak z hlediska ischemie, tak krvácení.

Data o neospěšnosti předléčení v randomizovaných studiích byla navíc potvrzena i v observačních registrech, jako např. ve švédském registru SCAAR. Proto není předléčení P2Y12 doporučováno při předpokládané časné invazivní strategii, u odložené invazivní strategie je možno předléčení individuálně zvážit.

Udržovací protidestičková léčba

Standardní léčbou po prodělaném akutním koronárním syndromu je duální protidestičková léčba po dobu 12 měsíců následovaná monoterapií ASA. Prodloužení nebo naopak zkrácení DAPT se řídí zejména rizikem krvácení.

U pacientů s vysokým rizikem krvácení (např. PRECISE DAPT skóre ≥ 25) je doporučena duální protidestičková léčba ASA s clopidogrelem s následným dřívějším vysazením jednoho z těchto léků po 3 měsících. Byla provedena celá řada studií jednotlivých strategií zkrácení duální protidestičkové léčby, které spočívaly v časném vysazení P2Y12 blokátoru (studie PRECISE DAPT), vysazení ASA (studie SMART CHOICE, SMART DATE, GLOBAL LEADERS). Většina těchto studií vyšla pozitivně pro zkrácení léčby ve smyslu snížení rizika krvácení při nezvýšeném riziku ischemických příhod.

U pacientů s nízkým rizikem krvácení a zároveň nízkým rizikem ischemie je možno provést tzv. deeskalaci léčby – tedy záměnu prasugrelu nebo ticagreloru za clopidogrel (studie TRANSLATE ACS, TROPICAL ACS) nebo pacienta převést po 3 měsících DAPT na monoterapii ticagrelorem (studie TWILIGHT).

U pacientů s vysokým rizikem ischemie a zároveň nízkým rizikem krvácení je možno prodloužit duální léčbu na více než 12 měsíců po IM, a to kombinací ASA s redukovanou dávkou ticagreloru 2×60 mg denně nebo kombinací ASA s nízkou dávkou rivaroxabanu $2 \times 2,5$ mg denně. Jednotlivé strategie prodloužení nebo zkrácení DAPT jsou shrnuty v obrázku 3.

Protidestičkové léky u pacientů vyžadujících dlouhodobou orální antikoagulaci

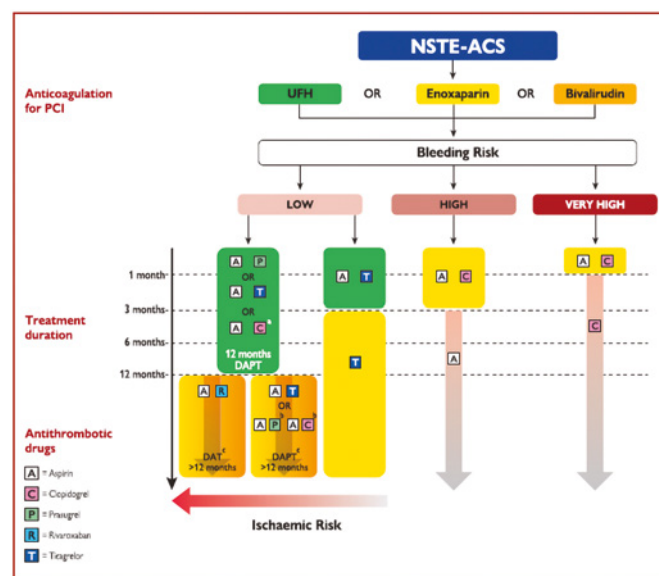
Asi 6–8 % pacientů po PCI užívá perorální antikoagulaci, nejčastěji z důvodu fibrilace síní. Pacienti s kombinací duální protidestičkové a antikoagulační léčby (tzv. tripple terapie) mají vysoké riziko krvácení. Přesto by užívání orální antikoagulace nemělo být důvodem odložení PCI. U warfarinizovaných pacientů se doporučuje koronarografie provést radiálním přístupem bez vysazení warfarinu. U pacientů s INR $> 2,5$ se během PCI již nepřidává heparin.

Po PCI je rutinně doporučeno užívat tripple terapii pouze po krátkou dobu – max. 1 týden, následně se po dobu 1 roku doporučuje kombinace orální antikoagulace s inhibitorem P2Y12, obvykle s clopidogrelem. U pacientů s vyšším rizikem ischemie se doporučuje prodloužení tripple terapie až na 1 měsíc, případně kombinovat antikoagulancia s prasugrelem nebo ticagrelorem. Z nových antikoagulancií má jediný apixaban studii, kde je srovnáván oproti warfarinu v kombinaci s 1 protidestičkovým lékem. V této studii (AUGUSTUS) vedlo užívání apixabanu k nižšímu riziku krvácení i celkové mortality. Jednotlivé strategie kombinace orální antikoagulace a protidestičkových léků jsou uvedeny na obrázku 4.

Stratifikace rizika a načasování invazivní léčby

U akutního koronárního syndromu bez ST elevací by měla být indikována a načasována invazivní koronarografie na základě stratifikace rizika – viz obrázek 5. Pacienti s nejvyšším rizikem by měli být indikováni k okamžité koronarografii, viz podobně jako STEMI. Jedná se o pacienty s projevy hemodynamické nestability, akutním srdečním selháním při AKS, trvajících nebo rekurentními stenokardiemi i přes úvodní medikamentózní léčbu a dále pacienty s ST depresemi v 6 svodech + ST elevacemi v aVR. Ostatní pacienti s pozitivním troponinem, tedy s NSTEMI, by měli být koronarografováni do 24 hodin, stejně jako pacienti po oběhové zástavě v nepřítomnosti STEMI, s dynamickými nebo novými ST depresemi a GRACE skóre > 140 . Naopak pacienti v nízkém riziku by měli být vyšetřováni invazivně pouze selektivně

Obr. 3. Algoritmus antitrombotické léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací bez fibrilace síní léčených perkutánní koronární intervencí. Barevné označení je podle třídy doporučení ESC (zelené = třída I, žluté = třída IIa, oranžové = třída IIb). Vysoké riziko krvácení znamená zvýšené riziko spontánního krvácení během DAPT (například PRECISE-DAPT skóre > 25 nebo ARC-HBR). Velmi vysoké riziko krvácení je definováno jako krvácení v posledním měsíci nebo neodložitelná operace (podle 1)



A – aspirin; ARC-HBR – Academic Research Consortium – High Bleeding Risk; C – clopidogrel; DAPT – duální protidestičková léčba; DAT – duální antitrombotická léčba (zde: aspirin + rivaroxaban); eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ESC – Evropská kardiologická společnost; NSTEMI-ACS – akutní koronární syndrom bez ST elevací; P – prasugrel; PCI – perkutánní koronární intervence; PRECISE-DAPT – Predicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy; R – rivaroxaban; T – ticagrelor; UFH – nefrakcionovaný heparin

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 okulárního 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 uchovávání:** 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.

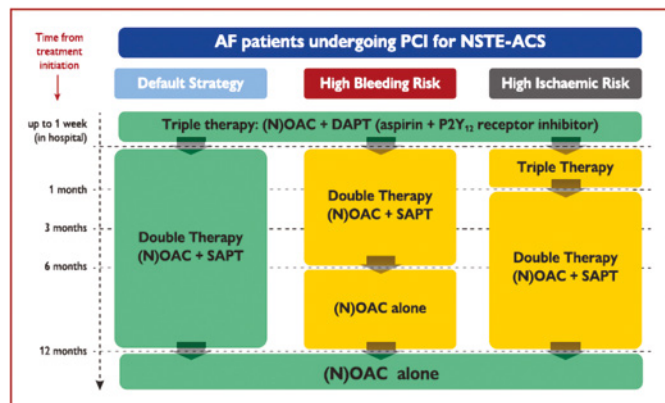
PRO.MED.CS Praha a.s.

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

PRO.MED.CS
Praha a.s.



Obr. 4. Algoritmus antitrombotické léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem bez ST elevací s fibrilací síní léčených perkutánní koronární intervencí. Barevné označení je podle třídy doporučení ESC (zelené = třída I, žluté = třída IIa, oranžové = třída IIb). Preference NOAC oproti VKA je obvyklá strategie, pokud není jejich kontraindikace (podle 1)



AF – fibrilace síní; DAPT – duální protidestičková léčba; DAT – duální antitrombotická léčba; NOAC – nová (neantagonisté vitamínu K) orální antikoagulanční; NSTEMI-ACS – akutní koronární syndrom bez ST elevací; OAC – orální antikoagulanční; PCI – perkutánní koronární intervence; SAPT – protidestičková léčba jedním lékem; TAT – trojitá antitrombotická léčba; VKA – antagonisty vitamínu K.

a měly by být u nich provedeny primárně neinvazivní diagnostické testy dle doporučených postupů pro léčbu chronických koronárních syndromů. K invazivní koronarografii by rovněž neměli být indikováni pacienti, u nichž je kontraindikace antikoagulační nebo protidestičkové léčby například z důvodu aktivního krvácení.

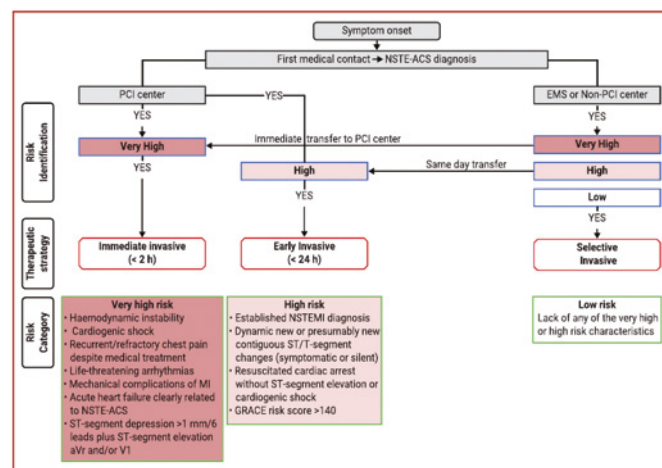
Strategie revaskularizace a technické aspekty PCI

Ke koronarografii by měl být rutinně používán radiální přístup, neboť oproti femorálnímu výrazně snižuje riziko krvácivých komplikací. Pacienti s renální insuficiencí by měli být před koronarografií adekvátně hydratováni a měla by u nich být použita isoosmolární kontrastní látka. Volba druhu revaskularizace (PCI vs. CABG) se u pacientů s AKS neliší od pacientů s chronickými koronárními syndromy. Pacienti s komplexním koronárním postižením (vyjádřeným např. pomocí Syntax skóre), zejména diabetici, pacienti s renální insuficiencí a pacienti se systolickou dysfunkcí LK profitují z dlouhodobého hlediska více z chirurgické revaskularizace, proto by volba druhu revaskularizace u komplexních případů měla být ponechána na rozhodnutí indikační komise – „Heart teamu“. U pacientů s vícečetným postižením koronárních tepen, u nichž bylo rozhodnuto o perkutánní revaskularizaci, prokázaly některé studie benefit časně PCI všech stenóz v jedné době (SMILE, CvLPRIT, PRAMI). Při zvažování kompletnosti a načasování revaskularizace je však třeba přihlídnout k celkovému stavu pacienta, renálním funkcím a dalším komorbiditám. U pacientů s kardiogenním šokem se doporučuje iniciálně revaskularizovat pouze culprit léze (studie CULPRIT SHOCK). Použití intrakoronárních zobrazovacích metod (IVUS a OCT) zlepšuje dlouhodobé výsledky PCI, naopak role funkčního hodnocení lézí pomocí FFR není u AKS dosud zcela jasná.

MINOCA syndrom – infarkt myokardu bez obstruktivní koronární choroby

Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) je definován jako akutní infarkt myokardu dle WHO 3 uni-

Obr. 5. Strategie léčby akutních koronárních syndromů a načasování invazivní léčby podle stratifikace iniciálního rizika (podle 1)



EMS – rychlá zdravotnická služba; GRACE – globální registr akutních koronárních syndromů; MI – infarkt myokardu; NSTEMI-ACS – akutní koronární syndrom bez ST elevací; NSTEMI – akutní infarkt myokardu bez ST elevací; PCI – perkutánní koronární intervence.

verzální definice, nepřítomnosti významné (> 50%) koronární stenózy a nepřítomnosti jiné zjevné alternativní diagnózy. Jedná se spíše o pracovní diagnózu zahrnující celou řadu různých poškození myokardu ischemické (např. anemie, arytmie, embolizace do koronárních tepen) i neischemické (sepsis, plicní embolie) etiologie, našim cílem by mělo být tyto stavy rozpoznat a dále léčit. Základní diagnostickou modalitou u MINOCA syndromu je magnetická rezonance srdce, která dokáže rozlišit ischemické postižení myokardu od neischemického a diagnostikovat např. akutní myokarditidu nebo Tako-tsubo kardiomyopatii. Při nejasném koronárním nálezu mohou pomoci k objasnění příčiny MINOCA syndromu intrakoronární zobrazovací metody nebo vazokonstrikční provokační test s acetylcholinem nebo ergonovinem.

SCAD – spontánní koronární disekce

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) jsou příčinou akutního koronárního syndromu asi ve 4 procentech, daleko častěji se vyskytují u mladších žen (< 60 let), pacientů s neuropsychickými obtížemi (deprese nebo úzkost), často je vyvolávajícím faktorem emergentní hypertenzní stav. Na koronarogramu se manifestují nejčastěji jako dlouhé stenózy hladkých okrajů, lokalizované převážně v distálnějších segmentech tepen, způsobené kompresí lumina tepny intramurálním hematodem. Diagnózu pomohou stanovit intrakoronární zobrazovací metody (IVUS a OCT). Léčba SCAD spočívá v agresivní antihypertenzní léčbě, kdy lékem volby jsou betablokátoři. Strategie antiagregační léčby není zcela určena. Intervenční léčba by měla být vyhrazena pouze pacientům s poruchou koronárního průtoku a pacientům s recidivujícími projevy ischemie, u většiny ostatních se doporučuje konzervativní vyčkávání, neboť většina koronárních disekcí se spontánně zhojí.

Dlouhodobá léčba a sekundární prevence po akutním koronárním syndromu

Antitrombotická léčba po prodělaném infarktu je diskutována v předchozích odstavcích. Dále by měl být každý pacient po prodě-

laném akutním koronárním syndromu léčen časně agresivní hypolipidemickou léčbou. Lékem volby jsou statiny ve vysoké dávce s cílovou hodnotou LDL < 1,4 mmol/l a současně snížení LDL alespoň o 50 % oproti výchozí hodnotě. U pacientů, kteří po 4–6 týdnech nedosáhnou cílových hodnot, by měl být k léčbě přidán ezetimib. V případě, že ani maximální dávka statinu s ezetimibem nedosáhne hodnot < 1,4 mmol, mají být do léčby zařazeny PCSK9 inhibitory.

Pacient po prodělaném IM s absencí kontraindikací by měl být léčen betablokátozem, zejména pokud je přítomna systolická dysfunkce LK nebo srdeční selhání. Pacient s hypertenzí, srdečním selháním, dysfunkcí LK < 40%, diabetem nebo renálním selháním by měl být léčen ACEI. Inhibitory protonové pumpy by měly být podávány pouze pacientům s vyšším rizikem gastrointestinálního krvácení, jako jsou

pacienti se známou vředovou chorobou nebo refluxní ezofagitidou, dyspepsiemi, věkem > 65 let a současným užíváním kortikoidů nebo nesteroidních antiflogistik. U diabetiků po prodělaném infarktu myokardu jsou preferovanou skupinou antidiabetik analogy glukagon-like peptidu 1 (GLP1A) a inhibitory kontransporteru 2 pro glukózu a sodík (SGLT2i). Rovněž by se nemělo zapomínat u pacientů po prodělaném IM na pravidelné roční očkování proti chřipce.

Důležitá jsou v sekundární prevenci nefarmakologická a režimová opatření – doporučována má být změna životního stylu, zdravá dieta, pacienti mají být povzbuzováni k zanechání kouření, vhodné jsou rehabilitační programy k řízené kardiální rehabilitaci. Pacientům by rovněž měla být poskytnuta psychická podpora a měli by být zainteresováni na léčbě a prevenci.

LITERATURA

1. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2021;42: 1289-1367.



VYSÍLÁME PODCASTY

www.solen.cz

Medicínské informace ze Solenu teď můžete získávat nejen v tištěné podobě, na kongresech nebo z on-line kurzů, ale máme i podcastový kanál.



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Diferenciální diagnostika bolestí zad

Hana Ciferská¹, Jan Vachek^{2,3}

¹Revmatologický ústav Praha a Revmatologická klinika 1. LF UK Praha

²Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

³Interní oddělení a hemodialyzační středisko, Klatovská nemocnice, a. s.

Bolest zad (BZ) patří celosvětově k nejčastějším příčinám vyhledání lékařského ošetření. Charakteristika BZ je závislá na vyvolávajícím podnětu a jeho anatomické lokalizaci. Klinicky se BZ projevuje bolestí, svalovým napětím a ztuhlostí. Vznik BZ je velmi komplexní multifaktoriální děj, na kterém se podílejí nejen somatické podněty (anatomické struktury), ale i psychosociální vlivy. BZ lze rozdělit dle celé řady kritérií, a to na specifické se známým původem bolesti, nespecifické, kdy příčina není objasněna, dále podle doby trvání (akutní, subakutní a chronické bolesti zad). Prostá bolest dolní poloviny zad musí být odlišena od zánětlivé BZ. Zánětlivá BZ patří k projevům spondyloartritid. Typicky se jedná plíživě nastupující klidovou bolest s maximem v noci nebo ráno spojenou s ranní ztuhlostí, zlepšující se po rozcvičení a je přítomna odpověď na nesteroidní antirevmatika. Byl vypracován systém „červených praporků“ ke včasné identifikaci rizikových nemocných s potenciálně závažným onemocněním projevujícím se BZ. Včasná diagnostika s identifikací příčiny obtíží vyžaduje často multioborovou spolupráci. Terapeuticky se uplatňují farmakologické prostředky (analgetická a myorelaxační terapie) a nefarmakologické (rehabilitace, chirurgická intervence a další) postupy.

Klíčová slova: bolest zad, zánětlivá bolest zad, axiální spondyloartritida.

Differential diagnosis of back pain

Back pain (BP) is among the most common reasons for seeking medical attention worldwide. The nature of BP depends on the causative stimulus and its anatomical location. Clinically, BP is manifested by pain, muscle tension, and stiffness. The development of BP is a very complex, multifactorial process in which not only somatic stimuli (anatomical structures), but also psychosocial effects are involved. Using a variety of criteria, BP can be divided into specific where the cause of pain is known, nonspecific wherein the cause remains unclear, or according to its duration (i.e., acute, subacute, and chronic back pain). Simple low back pain must be distinguished from inflammatory BP. Inflammatory BP is one of the symptoms of spondyloarthritis. It is typically a resting pain of insidious onset, peaking at night or in the morning associated with morning stiffness, improved with exercise, and responding to non-steroidal antirheumatic drugs. A red-flag system was developed for the early identification of at-risk patients with a potentially severe disease presenting with BP. Early diagnosis and identification of the cause of complaints often requires multidisciplinary cooperation. The treatment involves pharmacological agents (analgesic and muscle relaxation therapies) and nonpharmacological approaches (rehabilitation, surgical intervention, etc.).

Key words: back pain, inflammatory back pain, axial spondyloarthritis.

Úvod

Primární postižení muskuloskeletálního systému patří k nejčastějším příčinám bolesti zad (BZ) a v průběhu života postihnou většinu populace. BZ může být epizodická se spontánním odezněním

obtíží bez specifické terapie nebo recidivující a konečně chronická, která již výrazně zasahuje do kvality života a pracovního zařazení nemocných. BZ patří k nejběžnějším příčinám vyhledání lékařského ošetření a patří také k častým důvodům pracovní neschopnosti, což

Tab. 1. Diferenciálně diagnostické rozdíly mezi mechanickou a zánětlivou bolestí zad (Barnett R 2020)

	Mechanická bolest zad	Zánětlivá bolest zad
Věk nástupu obtíží	Není věkově omezený vznik	< 45 let věku
Charakter nástupu	Akutní	Plíživý
Trvání symptomů bolesti zad	< 4 týdny	> 3 měsíce
Ranní ztuhlost	< 30 minut	> 60 minut
Noční bolesti	Nebývá přítomna, nebo jen zřídka	Častá
Efekt pohybové aktivity	Zhoršení obtíží. Vyvolávající mechanismus	Zlepšení obtíží
Neurologický deficit	Možný	Není přítomen

představuje ve svém důsledku výraznou socioekonomickou zátěž. Nejčastěji bývá BZ lokalizována do oblasti bederní, krční a hrudní páteře v přibližném poměru 4 : 2 : 1 (1). Vznik a průběh BZ je ovlivněn celou řadou rizikových faktorů, mezi které patří vrozené anomálie muskuloskeletálního systému, trauma, věk, obezita, fyzicky náročné dlouhodobě provozované aktivity, nebo naopak sedavé zaměstnání, socioekonomické faktory, somatizace a další. Časový údaj o vzniku a délce trvání obtíží, jejich lokalizace, intenzita s charakterem bolesti jsou podkladem diferenciálně diagnostické rozvaze spojené s identifikací příčiny BZ a s tím spojenému zahájení odstranění příčiny s nasazením adekvátní terapie (2, 3, 4) (Tab. 1 a 2). Pečlivé odebraná anamnéza a fyzikální vyšetření spojené s účelným navržením laboratorních a zobrazovacích metod jsou klíčové pro stanovení příčiny BZ a vyloučení závažného orgánového postižení spojeného s přenesenou bolestí do oblasti zad. Konvergence bolestivých vjemů vede ke stranové i výškové diskrepanci. Orgánový přenos bolesti může

Tab. 2. Diferenciální diagnóza bolestí zad

Mechanické příčiny	Orgánová symptomatika	Ostatní příčiny bolesti
Vadné držení těla	Aortální aneurysma	Pagetova choroba
Muskuloskeletární přetížení ■ sport („sváteční sportovci“) ■ pracovní aktivita (jednostranné zatížení, sedavé zaměstnání) ■ práce na PC bez přestávek ■ těhotenství ■ nošení nepřiměřených břemen (batohy, školní brašny) ■ velké poprsí u žen (vlastní či implantáty), nevhodně zvolená podprsenka ■ nevhodné lůžko	Afekce plic či pleury Tietzův syndrom Infarkt myokardu Perikarditis, myokarditis Subklaviální steal syndrom a další cévní malformace Plicní embolie Choroby gastrointestinálního traktu ■ vředová choroba ■ penetrující vřed ■ divertikulóza střev ■ apendicitis ■ Crohnova choroba ■ ulcerózní kolitida Chronická či akutní pankreatitis Hepatosplenomegalie Endometrióza	Primární neoplastické procesy postihující páteř a míchu Metastázy Mnohočetný myelom Lymfomy Leukemie Tumory zadního mediastina Retroperitoneální tumory Osteomyelitis Spondylodiscitida Paravertebální abscesy Epidurální abscesy Infekce – svalové bolesti Seronegativní spondylartritidy HLA B27 pozitivní Bechtěrevova choroba Psoriatická spondylartritis
Degenerativní změny ■ herniace disků ■ stenóza páteřního kanálu ■ osteoproduktivní změny	Afekce ovarií Onemocnění ledvin ■ pyelonefritis ■ nefrolitiasis Afekce žlučníku ■ cholecystitis ■ cholelithiasis	Reaktivní artritidy Systémové onemocnění pojiva Revmatoidní artritida Dermatomyositis Revmatická polymyalgie Scheurmanova choroba Difúzní idiopatická skeletální hyperostóza
Vrozené vady páteře ■ abnormální tvary obratlů ■ abnormální počet ■ vývojové anomálie	Abscesy nitrobršních a nitrohruďních orgánů Prostatitis Záněty močového měchýře Proktitis	
Extrémní skolióza		
Extrémní kyfóza		
Spondylolysis		
Osteoporotické kompresivní fraktury		
Traumatické fraktury obratlů		
Ruptury intervertebrálních disků		
Traumata kyčelních kloubů		
Instabilita páteře		

Tab. 3. Zánětlivá bolest zad – ASAS kritéria a tzv. Berlínská kritéria. Upraveno dle Sieper et al a Rudweleit et al.

Zánětlivá bolest zad – ASAS kritéria a tzv. Berlínská kritéria	
ASAS kritéria	Berlínská kritéria
Zlepšení po rozcvičení	Střídavé bolesti s propagací do hýždí
Plíživý nástup	Probouzení pro bolesti ve 2. polovině noci
Noční bolesti	Ranní ztuhlost > 30 min
Věk nástupu obtíží < 40 let	Zlepšení po rozcvičení, žádné zlepšení v klidu
Žádné zlepšení v klidu	
Zánětlivá BZ, pokud jsou přítomna alespoň 4 z 5 kritérií	Zánětlivá BZ, pokud jsou přítomna alespoň 2 ze 4 kritérií

Tab. 4. Zánětlivá bolest zad – otázky pro pacienta

Zánětlivá bolest zad – otázky pro pacienta
1. Kdy bolest začala? Kolik vám bylo let?
2. Byl/nebyl přítomen vyvolávajících faktorů?
3. Jaký je charakter bolesti?
4. Máte pocit ztuhlosti zad? Ve kterou denní dobu?
5. Spíte dobře v noci? Budíte se v noci bolestí? Ve které části noci se typicky budíte?
6. Zabírají vám na utlumení bolesti analgetika? Jaká?
7. Pomáhá rozcvičení? Nebo naopak klid?

ztížit diagnostiku. Rozlišení radikulárních a pseudoradikulárních bolestí může být občas komplikované. Radikulární bolest u BZ je lokalizovaná v typických kořenových zónách, často může být doprovázena dysesteziemi, paresteziemi, poruchami motorických funkcí a v obzvláště závažných případech i sfinkterickými obtížemi. Typicky lze radikulární bolest vyvolat specifickými manévry, např. Lasegueův příznak. Naopak pseudoradikulární bolest nelze vyvolat specifickými manévry, může se propagovat do kořenových zón, ale její propagace není ohraničená a přechází do sousedních dermatomů (1, 4). Bolest dolní poloviny zad může být spojena se specifickou problematikou revmatických onemocnění ze skupiny seronegativních spondyloartritid (SpA), pokud má charakter tzv. zánětlivé BZ. Zánětlivá BZ je typická pro pacienty mladší 45 let, má plíživý charakter, nejhorší je v průběhu noci a ráno, bývá spojena s ranní ztuhlostí, zlepšuje se při fyzické aktivitě, naopak se zhoršuje v klidu a zlepšuje se po podání nesteroidních antirevmatik (NSAID). Zánětlivá BZ musí být rozlišena od ostatních příčin BZ a pacient by měl být odeslán k revmatologovi k dalšímu došetření v rámci podezření na přítomnost SpA (Tab. 3 a 4) (3, 5, 6).

Bolesti zad – dělení

BZ mohou být děleny podle řady kritérií, která se snaží vystihnout etiologii a klinickou charakteristiku obtíží.

Dělení dle délky trvání obtíží

Jedním z nejzákladnějších je členění podle délky trvání obtíží na akutní BZ, které trvají méně než 6 týdnů, subakutní BZ do 12 týdnů a pak chronické BZ, které jsou přítomny více než 12 týdnů. Akutní BZ patří mezi nejčastější formy BZ a většinou je zvládnuta volně prodejnými analgetiky a nefarmakologickými prostředky, aniž by pacient vyhledal lékařské zařízení. Recidivující bolesti zad, pokud je mezi jednotlivými epizodami interval delší než 3 měsíce, lze považovat za akutní BZ. Stran prognózy jsou akutní BZ lepší než již etablovaná chronická BZ, jestliže

je identifikována vyvolávající příčina obtíží. Subakutní a chronická BZ již většinou není pacientem zvládnuta v domácím prostředí a je vyhledáno lékařské ošetření s farmakologickou i podpůrnou nefarmakologickou léčbou (7, 8, 9).

Dělení dle etiologie BZ

Prostá BZ – je nejčastější a prognosticky nejpříznivější BZ. U této BZ není identifikována příčina dostupnými diagnostickými metodami.

BZ vyvolané závažným organickým onemocněním páteře – trauma, infekce, tumory, neinfekční zánětlivá onemocnění, degenerativní onemocnění.

BZ radikulární – útlak nervových struktur, distribuce bolesti vyzařující do jednotlivých dermatomů dle postižených neurologických struktur (myelopatie, syndrom caudy, neurogení kaudikace a další).

BZ pseudoradikulární – BZ s propagací do dalších struktur, ale lokalizace neodpovídá přesně dermatomům a je neohraničená.

BZ spojené se segmentovými syndromy (funkční vertebrální syndromy) – spojené s rozvojem bolestivých svalových spazmů a reflexních změn v měkkých tkáních.

BZ přenesená – bolest se zdrojem v nitrohruďních, nitrobršních a pánevních orgánech.

Rozdělení BZ podle vyvolávající příčiny se snaží vystihnout co nejpřesnější etiologii obtíží (Tab. 2) (1, 2, 9, 10, 11).

1. Mechanické příčiny BZ

Prostá BZ – nemá jasný organický původ a patří k nejčastějším příčinám BZ. Etiologie obtíží nezávislých na věku pacienta je nejčastěji nadměrné přetížení muskuloskeletálního aparátu (sedavé zaměstnání, jednostranná zátěž, nepřiměřená pohybová aktivita – nadměrná nebo nedostatečná). Nepřiměřenou zátěží může dojít k natažení/natržení svalových vláken či vazivových úponů. Opakované intervertebrální blokády mohou vést ke kloubnímu poškození a akceleraci osteoartrótických změn. Prostá BZ většinou odeznívá spontánně po eliminaci příčiny obtíží, terapii NSA a rehabilitační léčbě.

BZ v terénu vrozených anatomických abnormalit – vrozené anomálie osového skeletu (počet obratlů, hyperkyfózy, hyperlordóza, skolióza) se mohou manifestovat v dětském věku a postupem stárnutí dochází k akcentaci BZ.

BZ zapříčiněné s prokázaným organickým původem – degenerativní změny meziobratlových disků a obratlů, traumatické poškození struktur páteře, mezi které patří i kompresivní zlomeniny v rámci osteoporózy. Riziko vzniku degenerativních změn osového skeletu stoupá s narůstajícím věkem pacienta. Osteoporotické kom-

presivní fraktury jsou závažným problémem nejen u postmenopauzálních žen, ale i v rámci sekundární osteoporózy. Jejich přítomnost zvyšuje výrazně morbiditu a mortalitu. Trauma je dalším faktorem vzniku poškození nervových struktur či poškození osového skeletu, tíže následků se odvíjí od mechanismu vzniku poranění páteře. Degenerativní onemocnění vedoucí k osteoproduktivním změnám na obratlových tělech či diskopatie může vést k útlaku neurologických struktur a být zdrojem chronické BZ a je rizikovým faktorem pro vznik závažných neurologických deficitů. Infekční původ bolesti zad může být potenciálně život ohrožující stavem. Septická spondylodiscitida je infekce postihující meziobratlový disk a může vést k osteomyelitidě sousedních obratlových těl. Nejčastější lokalizace bývá v oblasti bederní páteře. Terapeuticky lze stav řešit konzervativně dlouhodobou antibiotickou terapií, v případě selhání konzervativního postupu, rozvoje neurologického deficitu je indikována neurochirurgická intervence. Difuzní idiopatická skeletální hyperostóza je systémové zánětlivé onemocnění postihující pohybový aparát. Dochází k osifikaci a kalcifikaci entezí a ligament, často bývá spojena s přítomností metabolického syndromu (12). Primární tumory a metastatické postižení páteře jsou dalším závažným původcem BZ. Diferenciální diagnostika a terapie BZ s organickým původem vyžaduje často multidisciplinární přístup k rychlému objasnění zdroje obtíží a následné terapii, která má zabránit rozvoji nebo alespoň vést k zmírnění neurologických obtíží, které mohou být i nevratné, pokud není včas odstraněna příčina útlaku nervových struktur. U některých pacientů nález na zobrazovacích metodách, ať už rentgenu (RTG), magnetické rezonanci (MR) nebo dalších, neodpovídají tíži subjektivních obtíží pacienta, v těchto případech je důležité posoudit i další možnosti, mezi které patří psychosomatizace (stres, osobnostní ladění, komorbidita, rentiérské tendence). Systém červených praporků představuje soubor příznaků vztažených k věku, charakteru bolesti a dalším příznakům, které mají za úkol identifikovat nemocné se závažnou příčinou BZ (Tab. 5). Systém žlutých praporků byl vytvořen k identifikaci psychosociálních vlivů (4, 7, 10, 11, 13) (Tab. 6).

2. Přenesená BZ

Přenesené BZ z jiných orgánových systémů – tyto BZ nemají původ ve strukturách osového skeletu a jsou nezávislé na pohybové aktivitě či postavení páteře. Bolest je přenesená z místa svého vzniku s projekcí do páteře. Fyzikální vyšetření páteře, poklep, pohmat a specifické manévry většinou bolest nevyvolají nebo ji nezhoršují. Chybí bolestivé svalové spazmy para a intervertebrálních svalů. V oblasti krční páteře může být zdrojem BZ tonzilitida, postižení štítnice či horní části trávicího traktu včetně struktur dutiny ústní, bolesti hlavy různé etiologie. BZ s propagací do hrudní páteře může signalizovat závažné život ohrožující stavy, například infarkt myokardu, disekce aorty, plicní embolie a náhlé příhody bříšní – vředová choroba gastroduodena, hiátová hernie, choroby žlučníku a pankreatu, divertikulóza střev, Meckelův divertikl, ileózní stavy, tumorózní procesy, gynekologická problematika včetně těhotenství a další. BZ v bederní krajině mohou být přenesené v rámci pyelonefritidy, prostatitidy a dalších onemocnění urogenitálního traktu (Tab. 2) (4, 7, 10, 11).

3. Ostatní příčiny BZ

Mezi závažné příčiny BZ patří onkologická onemocnění postihující páteř a přilehlé struktury, může se jednat o primární tumory páteře či vycházející z nervových struktur, nebo o sekundární postižení při metastatickém procesu. Nádorová BZ se typicky zhoršuje zpočátku v noci. Přítomnost příznaků a anamnestických dat, tzv. červených praporků, by měla být podnětem k pečlivému vyšetření pacienta se zdánlivě prostou BZ. Tabulka uvádí 46 varovných příznaků spojených s potenciálně závažnými stavy spojenými s BZ (10, 11) (Tab. 5). BZ spojené s přítomností vysokých hodnot sedimentace erytrocytů, elevace sérových hladin vápníku jsou typické pro přítomnost mnohočetného myelomu. Další příčinou BZ mohou být revmatologická onemocnění nejčastěji ze skupin SpA, této problematice spojené s přítomností zánětlivé bolesti zad bude věnována samostatná podkapitola (14, 15).

Zánětlivá bolest zad v revmatologii

Zánětlivá BZ je jedním z hlavních projevů SpA. SpA je skupina chronických zánětlivých revmatických onemocnění s celou řadou manifestací jak muskuloskeletálních, tak i orgánových. Prevalence SpA v populaci je odhadována mezi 0,5 až 1,5 % (3, 8). Mezi SpA se řadí ankylozující spondyloartritida (AS), psoriatická artritida (PsA), enteropatická artritida a nediferencovaná SpA. Symptomy SpA se mohou vzájemně překrývat mezi jednotlivými subtypy. SpA lze rozdělit dle dominantního postižení pohybového aparátu, a to axiální SpA (axSpA) a periferní SpA, u obou forem mohou být variabilně přítomny i extramuskulární projevy, např. psoriáza, ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc, akutní přední uveitida. Zánětlivá BZ je významným klinickým projevem axSpA, jedná se často o první plíživě nastupující projev tohoto onemocnění ještě před rozvojem nevratného postižení páteře. Je nutné odlišit zánětlivou BZ od prosté BZ či mechanické BZ a tím včasného odeslání pacienta se zánětlivou BZ k revmatologickému vyšetření (Tab. 3 a 4). Zánětlivá BZ je chronická BZ, která typicky vzniká u lidí mladších 45 let. Jedná se o plíživě nastupující BZ s postupnou progresí. Na rozdíl od mechanické BZ je zánětlivá BZ zhoršena v klidu a typicky se nemocný probouzí v druhé polovině noci pro BZ a pocity ztuhlosti. Zánětlivá BZ se zlepšuje pohybem a podáním NSA. Jiný typ analgetik nemá tak dobrý efekt na zánětlivou BZ. Bolest je nejčastěji lokalizována do křížokyčelní krajiny a může se propagovat do kyčlí. Dalším projevem BZ je ranní ztuhlost trvající více než 30 minut. Pro diagnostiku zánětlivé BZ lze využít několik kritérií jednak dle ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) a Berlínských kritérií. Pacienti s BZ by měli být tázáni na příznaky BZ (Tab. 1). Zánětlivá BZ je dominantním projevem axSpA, u kterého zánětlivý proces postihuje struktury axiálního skeletu (klouby, enteze). AS (dříve nazývaná Bechtěrevova choroba) je typickým zástupcem axSpA, nicméně dle aktuálních poznatků není AS jedinou formou axSpA. Klasifikační kritéria ASAS z roku 2009 rozdělují axSpA na radiografickou (s jasnými zánětlivými změnami sakroileitidy a spondylitidy detekovatelnými na prostém rentgenovém snímku) a neradiografickou formu nr-axSpA (není detekovatelná na rentgenovém snímku, změny jsou patrné až na MR v podobě kostního edému, lokalizovaného periartikulárně na STIR sekvenci minimálně ve dvou po sobě následujících řezech jsou

Tab. 5. Přehled varovných příznaků (červených praporek) pro závažnou patologii bolestí zad v bederní oblasti dle Verhagen AP et al., 2016

Varovný příznak		Patologie				
		Malignita	Fraktura	Infekce	Syndrom kaudy	Nespecifické
Malignita v anamnéze za posledních < 15 let		+				+
Nevysvětlitelná ztráta hmotnosti		+				+
Bolest	Klidová nebo se v klidu nezmírňuje	+		+		+
	Noční nebo vzrůstající v noci (nezmírňuje se vleže na břiše)	+		+		+
	Konstantní, neprogredující, nemechanická					+
	Na více místech	+				
	trvající > 1 měsíc	+				
	Náhlý začátek (a současně lehké trauma, kortikosteroidy, deformita)		+			
	Citlivost procesus spinosus			+		
	Vyzařující do obou dolních končetin				+	
	Vyzařující po zadní straně dolní končetiny				+	
	V hrudníku nebo břišní bolest					+
	Vzrůstá ve flexi					+
	Vzrůstá navzdory léčbě					+
Nezlepšení obtíží při léčbě (> 4–6 týdnů)		+				
Věk	< 20 let					+
	> 50 let	+				+
	> 60 let		+			
	vysoký věk	+				
	vysoký věk > 70 let	+	+			
Zvýšená sedimentace		+				
Celková slabost		+				+
Vícečetné onkologické rizikové faktory		+				
Silné klinické podezření		+				
Snížená chuť k jídlu		+		+		
Nadměrná únava		+		+		
Progredující příznaky		+				
Teplota $\geq 38^{\circ}\text{C}$		+		+		+
Paraparéza dolních končetin		+				
Trauma	Významné v anamnéze		+			+
	Lehké (a současně věk > 50 let, osteoporóza a kortikosteroidy)		+			
Zlomenina(y) v anamnéze			+			
Osteoporóza			+			
Ženské pohlaví			+			
Nízká hmotnost			+			
Zvýrazněná hrudní kyfóza			+			
Strukturální deformita			+			+
Celkové užívání kortikosteroidů nebo imunosuprese				+		+
Abúzus i. v. drog				+		+
Imunodeficience/HIV/AIDS				+		+
Předchozí operace zad/páteře				+		
Předcházející infekce				+		
Infekce močových cest				+		
Penetrující/nezhojená rána				+		
Jiné chronické onemocnění v pozadí				+		
Sedlovitá anestezie, perineální necitlivost					+	+
Dysfunkce močového měchýře – náhle vzniklá (retence, paradoxní ischurie)					+	+
Dysfunkce análního svěrače / snížení tonu					+	
Inkontinence stolice					+	
Progredující chabá paréza dolních končetin					+	+

Tab. 5. Pokračování z předešlé strany

Rozsáhlejší porucha čítí (na dolních končetinách)				+	+
Porucha/abnormita chůze				+	+
Významné omezení flexe v bederní etáži					+
Absence flexe v úrovni 5. bederního obratle					+
Ranní ztuhlost					+

Tab. 6. Přehled psychosociálních faktorů (žluté praporky) významných pro rozvoj chronicity a invalidity při bolestech zad v bederní oblasti dle Vrba I, 2004

Související s:	
prací a zaměstnáním	veškerá bolest musí být odstraněna před opětovným nástupem do práce či návratem ke koníčkům
	očekávání zvýšení bolesti při zvýšení pracovní aktivity
	strach ze zvýšení bolesti během pracovní aktivity
	práce je škodlivá pro záda
	nepříznivá pracovní anamnéza
	nepodporující a nestimulující pracovní prostředí
domněnkami a pověrami	nezájem o práci nemocného z pozice zaměstnavatele
	špatná interpretace tělesných symptomů
	bolest je neovlivnitelná a nekontrolovatelná
	nedostatečný a nekvalitní přístup ke cvičení
	přehnaná snaha o využití technických fixačních systémů pro ovlivnění bolesti
chováním	nízká úroveň edukace/vzdělání
	pasivní přístup k rehabilitaci a ke cvičení
	nadužívání nadměrného klidu a nehybnosti
	omezení aktivity, zejména obyčejných denních aktivit
	vyloučení normální aktivity
	zhoršení spánku pro bolest
	zvýšená spotřeba alkoholu a podobných látek k odstranění bolesti, kouření
neúměrné nadhodnocení bolesti (VAS 10)	
afektivitou	deprese
	pocity neužitečnosti a nepotřebnosti
	podrážděnost
	znepokojení ze zvýšené tělesné citlivosti
	omezení a nezajímání se o společenské aktivity
	nadměrně a přehnaně se starající partner
	sociálně a společensky omezující nebo o nemocného se nezajímající partner
	nedostatek možností hovořit o svých problémech
nedostatečné finanční podněty k návratu do práce	
finančními otázkami (kompenzace)	anamnéza již předcházejícího podobného chování (dlouhodobá pracovní neschopnost pro opakované bolesti zad či jiná postižení)
	neustálé oddalování finanční podpory pro nemocného
	diskuze až pře o způsobilosti nemocného k určité práci (otázka pracovní neschopnosti)

známkou aktivního zánětlivého procesu, chronické zánětlivé změny se pak zobrazují jako eroze nebo tuková metaplasie v T1 vážených obrazech). Vyšetření MR je cennou pomůckou ve včasné detekci a diagnostice nemocných. Poměr pohlaví je rozdílný u axSpA, respektive AS, převažují muži nad ženami, naopak u nr-axSpA je poměr pohlaví stejný. Přítomnost antigenu HLA-B27 (human leukocyte antigen B27) je u AS pozitivní u 95 % pacientů, ale u nr-axSpA je přítomen mezi 70–90 % (14, 16, 17). Je srovnatelná závažnost mezi ax-SpA a nr-axSpA a terapeutický přístup je obdobný včetně farmakologické i nefarmakologické léčby. Mezi nefarmakologické postupy patří pravidelné domácí cvičení včetně cílené fyzioterapie k zachování hybnosti a soběstačnosti pacienta. Nesteroidní antirevmatika (NSA) jsou základní terapií nekomplikovaných SpA, pokud není aktivita

choroby dostatečně kontrolována, je indikována biologická terapie (bDMARD). Mechanismem účinku bDMARD je inhibice klíčových enzymů podílejících se na patogenezí SpA (tumor nekrotizující faktor α , TNF α ; interleukin 17, IL-17) (Obr. 2) (18). Terapie a bližší rozbor problematiky SpA přesahuje rozsah tohoto textu.

Stručná charakteristika klinických syndromů vedoucích k BZ v jednotlivých etážích páteře

Krční páteř

Strukturální degenerativní změny meziobratlových kloubů a projevy diskopatie mohou vést k rozvoji poruchy funkce a vzniku úžinových syndromů. Útlak nervových struktur, ať už je to komprese nervů či míšní

Tab. 7. ASAS klasifikační kritéria pro axSpA

Vstupním kritériem je chronická bolest dolních zad (trvajících více než 3 měsíce) zánětlivého charakteru, vznikající do 45 let věku nemocného. Pacient pak buď splní tzv. zobrazovací větev, tedy má nálezy sakroileitidy na rentgenovém snímku nebo na magnetické rezonanci, a má minimálně jeden z dalších příznaků SpA. Nebo splní klinickou větev, tedy je HLA-B27 pozitivní, a k tomu má minimálně 2 další SpA příznaky.	
Sakroileitida na RTG nebo MRI	HLA-B27 pozitivita
+1 SpA příznak	+2 SpA příznaky
SpA příznaky	
Zánětlivá bolest zad	Idiopatický střevní zánět
Artritida periferních kloubů	Dobrá odpověď na NSA
Akutní přední uveitida	HLA-B27 pozitivita
Daktylitida Entezitida (Achillovy šlachy)	Rodinná anamnéza SpA
Psoriáza	Zvýšené hodnoty CRP

SpA – spondyloartritida; RTG – rentgenový snímek; MRI – magnetická rezonance; HLA-B27 – human leukocyte antigen B27; NSA – nesteroidní antiflogistika; CRP – C-reaktivní protein

léze, se vyskytuje méně často v oblasti krční páteře proti ostatním etážím. Prostá BZ v této oblasti je často v důsledku přetížení, či pokud jsou již přítomny degenerativní změny, tak je zvýrazněna prochlazením. Časté jsou pseudoradikulární syndromy (cervikobrachiální syndromy), kdy se BZ propaguje do horních končetin bez přítomnosti radikulárního dráždění. Radikulární syndromy jsou způsobené kompresí kořene, a to hernií meziobratlového disku nebo stenózou páteřního kanálu či výstupem nervů v důsledku osteoproduktivních změn nejčastěji u degenerativních procesů, ale mohou být způsobeny i dlouhotrvajícími zánětlivými změnami. Obávanou komplikací revmatoidní artritidy je atlanto-axiální subluxace. Cervikální myelopatie se projevuje postižením horního motoneuronu a jsou přítomny poruchy čítí (2, 11, 19, 20).

Hrudní páteř

BZ mají často příčinu v blokáдах meziobratlových kloubů a může dojít ke vniku interkostální neuralgie. Pseudoradikulární syndromy nejsou časté. Výskyt reflexních změn je typický v oblasti sternoklavikulárního a sternokostálního skloubení. Komprese míchy hernií disku s rozvojem hrudní spondylogenní myelopatie je relativně vzácná, ale závažná ve svých projevech (spastická paraparéza dolních končetin, porucha čítí a sfinkterických funkcí). Diferenciálně diagnosticky je nutné pomýšlet i na přenesenou BZ z orgánových struktur hrudníku (2, 21, 22).

Bederní páteř

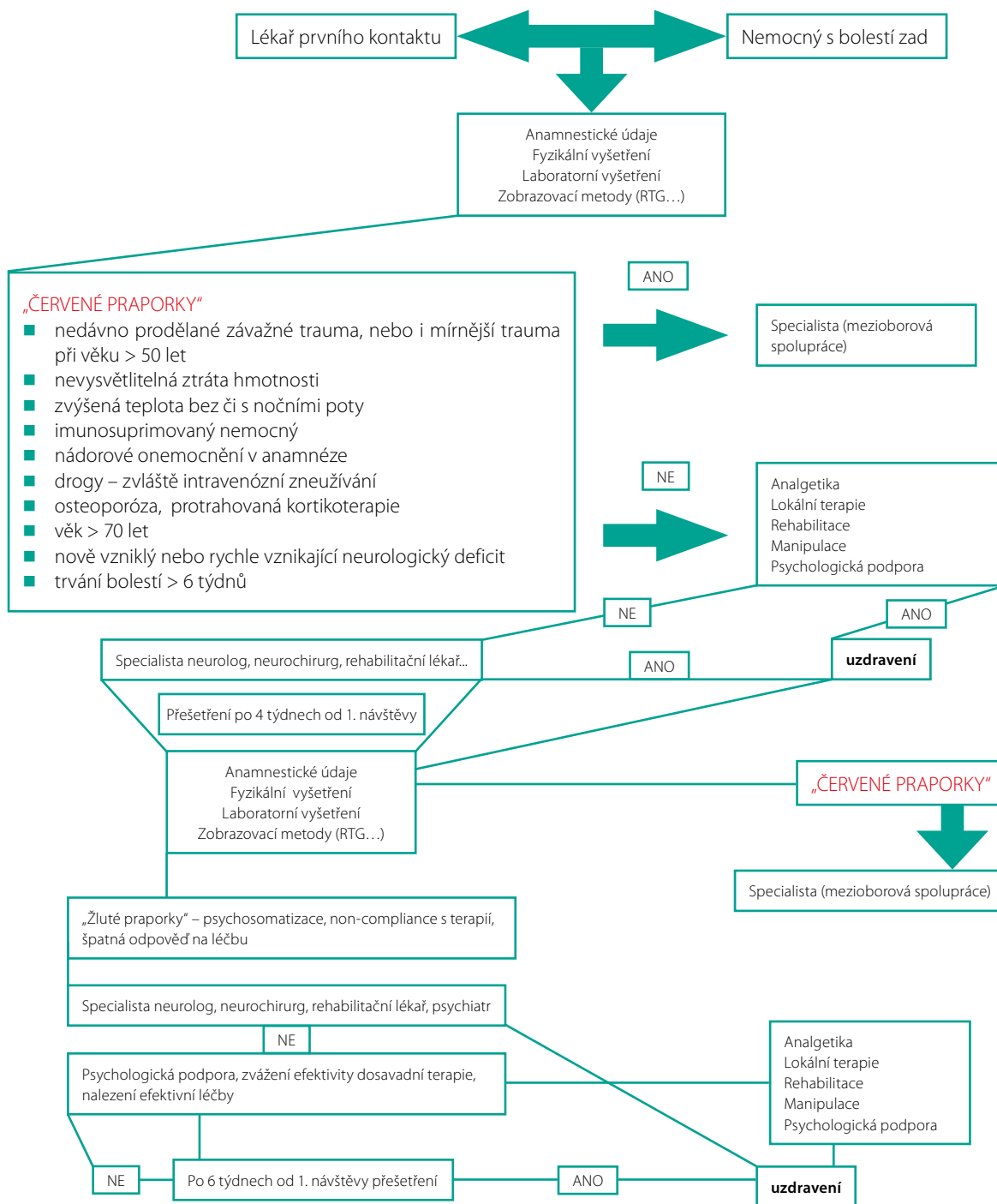
Lumbago je BZ lokalizovaná do oblasti bederní páteře a je poměrně časté a většinou do několika dní odezní. Lumbago nemá propagaci do okolí. U bolestí dolní poloviny zad se až u 60 % případů nepodaří najít strukturální příčinu bolesti a ty většinou do 6 týdnů plně odeznívají a všeobecně mají dobrou prognózu. Pseudoradikulární syndromy se propagují typicky do horní poloviny stehna a lýce. Radikulární syndromy se vyskytují typicky v pozdní dospělosti. Pokud je postižen útlakem L5/S1, jedná se o lumbosciatický syndrom a je jedním z nejčastějších v oblasti bederní páteře. Lumbofemorální syndrom je kořenový syndrom L3/4. Mezi nejzávažnější útlakové syndromy patří syndrom caudae equinae / syndrom kaudy. Jedná se o závažný stav, jehož podkladem je komprese několika míšních nervů obvykle s oboustrannými příznaky spojenými s radikulární bolestí s propagací do obou končetin, paraparéza/paréza dolních končetin, poruchy citlivosti a při kořenovém útlaku

S3–S5 se rozvíjí sfinkterické obtíže. Syndrom kaudy je akutním stavem, který vyžaduje neprodleně chirurgické řešení. Vznik neurogeních klaudikací je spojen s přítomností lumbální stenózy nebo kořenové stenózy a je typický pro vyšší věk. Neurogení klaudikace se projevují bolestmi, paresteziemi dolních končetin po určité době chůze. Typická úlevová poloha je v předklonu či dřepu, ke zhoršení naopak dochází při záklonu (11, 15, 19, 22). O zánětlivé bolesti zad byla zmínka již v předchozí podkapitole.

Stručný úvod do diagnostiky bolesti zad

BZ mohou představovat diferenciálně diagnostický problém, obzvláště pokud jsou přítomny varovné znaky v podobě červených praporek. Identifikace příčiny BZ je základem efektivní léčby. Anamnestické údaje společně s pečlivým fyzikálním vyšetřením umožňují efektivně a racionálně navrhnout vyšetřovací algoritmus s využitím zobrazovacích a laboratorních metod. Anamnéza by měla obsahovat časový údaj o vzniku, charakteru vyvolávajícího momentu BZ (zvedání břemene, trauma, infekce, pohyb) a typu bolesti (ostrá, pálivá, tupá, šlehavá, trvalá, záchvatovitá, či omezená jen na pohyb, nebo naopak klidová), její lokalizaci a případné propagaci do trupu či končetin. Důležitý údaj je i o úlevové poloze či aktivitách zmírňujících BZ, např. klid či cvičení. Objektívni vyšetření hodnotí anatomické změny na páteři (skolióza, hyperlordóza, hyperkyfóza). Důležité jsou i změny charakteru chůze. Obsah orientačního neurologického vyšetření není striktně definován, nicméně mělo by obsahovat Lasègueův manévř, vyšetření šlachově-okosticových reflexů, svalové síly a citlivosti na dolních končetinách a genitálu, ověření kontroly močení, zvláště močové retence. Důležitá je detekce varovných příznaků shrnutých v systému červených praporek (13). Při podezření na SpA pak zhodnocení a změření distancí (Stiborova, Schoberova distance), lateroflexe, flash, dechové exkurze. Mezi základní diagnostické metody patří provedení rentgenového snímku páteře, densitometrie či magnetické rezonance tam, kde je třeba, dále pak vyšetření krevního obrazu, sedimentace erytrocytů, základní biochemická vyšetření (mineralogramu včetně hladiny vápníku, jaterních a ledvinových testů, C-reaktivního proteinu, antigenu HLA B27). Stran indikace zobrazovacích metod není doporučována rutinní indikace zobrazovacích metod u prosté BZ, obzvláště při první návštěvě (23). Zobrazovací metody rentgenový snímek, MR a CT vyšetření mají své místo v případě podezření na závažnou specifickou

Obr. 1. Základní diagnostický postup při akutních bolestech zad



příčinu BZ a nebo pokud jejich provedení zásadně změní diagnostický a terapeutický přístup k pacientovi. BZ trvající více než 6 týdnů nereagující na analgetickou terapii mohou být příznakem nejen závažného postižení osového skeltu, ale mohou mít původ v přenesené orgánové bolesti. Systém „červených praporků“ není jediný se vztahem k BZ, další je systém tzv. „žlutých praporků“, které se vztahují k přetrvávající chronické BZ a zahrnují psychosociální faktory (postoj k BZ, pověry, emocionální nevyrovnanost, deprese) (Tab. 5 a 6) (Obr. 1) (10, 12).

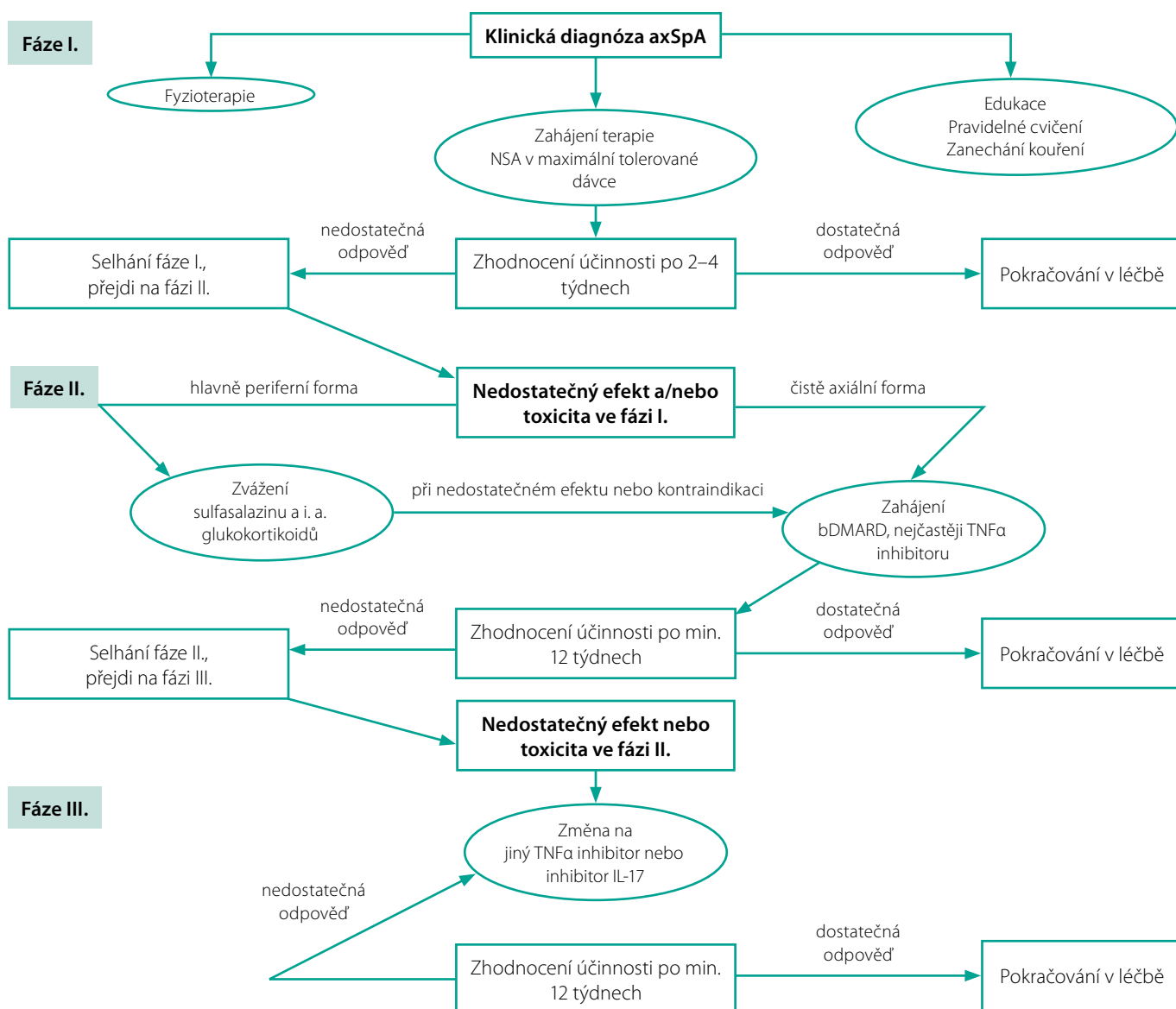
Terapie

Účelná terapie BZ se odvíjí podle etiologie a charakteru obtíží. Terapie BZ využívá jak farmakologické, tak nefarmakologické postupy

k úlevě od bolesti. Nutná je mezioborová spolupráce obzvláště u nemocných se závažnou vyvolávající příčinou BZ (Obr. 3) (24).

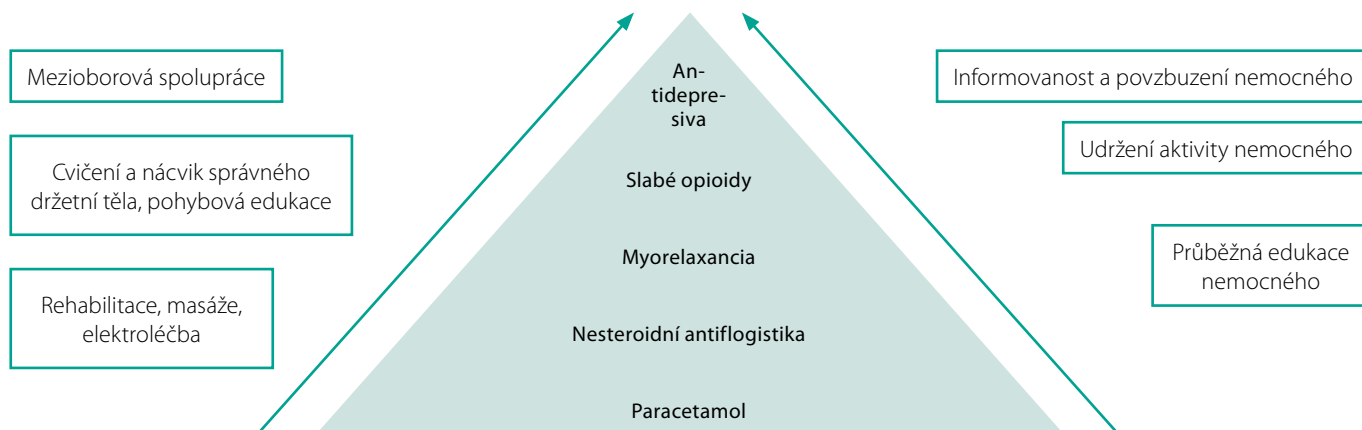
Akutní a subakutní BZ – farmakologická terapie zahrnuje především neopioidní analgetika, pokud paracetamol není dostačující, lze podat NSA. Paracetamol je poměrně šetrné analgetikum, nicméně kontraindikován je u onemocnění jater, abúzu alkoholu a dlouhodobém hladovění. Jednotlivá analgetická dávka se pohybuje mezi 650–1000 mg a maximální dávka by neměla překročit 4000 mg. U pravidelného užívání při léčbě chronické bolesti by denní dávka neměla překročit 2000 mg. Nicméně monoterapie paracetamolem nemusí být u akutní BZ efektivní. Metamizol je další alternativou kromě NSA a paracetamolu. Může být podáván jak ve formě tablet, tak i parenterálně. Maximální dávka

Obr. 2. Doporučení pro léčbu axiální spondyloartritidy (axSpA) dle EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) a ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society)



axSpA – axiální spondyloartritida; NSA – nesteroidní antirevmatika; bDMARD – biologický chorobu modifikující lék; TNF α – tumor nekrotizující faktor α ; IL-17 – interleukin 17; i. a. – intraartikulární aplikace

Obr. 3. Navrhované léčebné postupy u prostých bolestí zad dle EULAR Compendia (2009)



je 4000–5000 mg, při jednotlivých dávkách 500–1000 mg. Závažným nežádoucím účinkem je riziko dřeňového útlumu obzvláště u dlouhodobého podávání. Metamizol je vhodný pro zvládnutí průlomové bolesti. NSA jsou efektivní analgetika a účinek závisí na velikosti dávky. NSA by měla být podávána co nejkratší dobu v co nejmenších účinných dávkách. Je nutné zhodnotit kontraindikace, farmakologické interakce a nežádoucí účinky NSA obzvláště u polymorbidních nemocných (kardiovaskulární, gastrointestinální, renální). Mechanismus účinku NSA spočívá hlavně v inhibici enzymů cyklooxygenázy (COX), které jsou zodpovědné mimo jiné za přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandiny. NSA mají dle své selektivity schopnost inhibice COX1 a COX2, preferovány jsou NSA s převažující selektivitou ke COX2. COX1 je syntetizován v celé řadě orgánů a podílí se na jejich fyziologické funkci, zatímco hladina COX2 výrazně stoupá při zánětlivých pochodech a traumatu a podílí se na vzniku bolesti. Mezi neselektivní inhibitory COX patří např. idometacin, diclofenac, ibuprofen a další, preferenční inhibitory COX-2 jsou nimesulid, meloxicam a mezi selektivní COX-2 inhibitory patří celecoxib. COX-2 selektivní preparáty mají stejný analgetický účinek při nižším výskytu nežádoucích účinků ve srovnání s neselektivními NSA, nicméně jisté opatrnosti je nutné u nemocných se srdečním selháváním vzhledem k jejich potenciální kardiotoxicitě. Slabé opioidy jsou u akutní BZ indikovány pouze výjimečně (tramadol, dihydrokodein). Krátkodobá terapie je možná kombinovanými preparáty s paracetamolem využívajícími synergických účinků se slabým opioidem (paracetamol + tramadol, paracetamol + kodein). Názory na využití myorelaxancií se liší a obecně nejsou u akutních bolestí doporučována, nicméně pokud to stav vyžaduje, jejich délka užívání by neměla přesáhnout 5–7 dní. Pokud je možnost, dá se využít i lokální terapie v podobě obstríků glukokortikoidy. Klid na lůžku je vhodný v akutní fázi, nicméně s co možná nejčasnějším návratem k fyzické aktivitě. Rehabilitační terapie má svůj efekt společně s úpravou pohybových stereotypů. Eventuálně akupunktura či manipulační terapie (2, 9, 15, 24).

LITERATURA

1. Adamová B. Bolesti páteře. In: Hakl M a kol. Léčba bolesti. Mladá fronta, Praha, 2013: 170–182.
2. Hakl M. Léčba bolestí zad Čas. Lék. čes. 2018;157:62–66.
3. Barnett R, Ingram T, Sengupta R. Axial spondyloarthritis 10 years on: still looking for the lost tribe. Rheumatology (Oxford). 2020 Oct 1;59(Suppl4):iv25–iv37.
4. Conen AE, Schoenenberger RA. A pain in the back. Lancet. 2006 Jan 21;367(9506):240.
5. Danve A, Deodhar A. Axial spondyloarthritis in the USA: diagnostic challenges and missed opportunities. Clin Rheumatol 2019;38:625–34.
6. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of Spondylo Arthritis International Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68:784–8.
7. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. Pain. 2009;15;147(1–3):17–9.
8. Imboden JB, Hellman DB, Stone JH et al. Current diagnosis and treatment, Rheumatology, third edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2013.
9. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;4;166(7):514–530.
10. Verhagen AP, Downie A, Popal N et al. Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. Eur Spine J. 2016;25(9):2788–2802.
11. Vrba, I. Diferenciální diagnostika bolesti zad. Med Pro Praxi. 2008;5:208–212.
12. Scheinost M, Němejcová K, Pudlač A et al. Difuzní idiopatická skeletární hyperostóza. Vnitř Lék. 2014;60(5–6):442–447.
13. Vrba I. Komentáře ke článku Systém „červených praporek“ v diagnostice a terapii bolestí zad. Bolest. 2004;7(Suppl 2/2004):27–31.

Chronické BZ – vyžadují multidisciplinární přístup a jejich prognóza je horší než u akutních BZ. Cílem léčby je efektivní kontrola bolesti a návrat pacienta do pracovního zařazení. Terapie bolesti u chronické BZ je většinou řízena specialisty z ambulance bolesti. Farmakologická terapie zahrnuje analgetika, myorelaxancia a podpůrná farmaka, např. antidepressiva (např. venlafaxin, duloxetin), antikonvulziva (gabapentin, pregabalin). Infuzní terapie je další možností terapie BZ zejména u nemocných s radikulární BZ, úžinových syndromů a dalších. Analgetická infuzní směs obvykle obsahuje analgetickou a myorelaxační složku, např. kombinovaný preparát s diklofenakem a orfenadrinem. Rehabilitační a fyzikální léčba je součástí dlouhodobé léčby spjatá se školou zad. Psychologická podpora je vhodná, obzvláště pokud jsou přítomny žluté praporky. Po vyčerpání terapeutických možností stojí jako poslední v řadě invazivní metody – blokády, neuromodulace, radiofrekvenční neurolyza, eventuálně neurochirurgické výkony (2, 9, 15, 24).

Závěr

BZ patří k jednomu z nejčastějších důvodů vyhledání lékařského ošetření. BZ postihnou v průběhu života prakticky každého jedince. Předpokládá se, že 85–95 % akutních BZ tvoří prosté BZ bez strukturální příčiny, přibližně 5–10 % má příčinu v degenerativních-spondylogenních změnách páteře, jen asi 1% BZ má jiný než degenerativní podklad (11, 15). Zánětlivá chronická BZ patří k hlavním projevům axSpA a cíleným odebráním anamnézy lze rizikové jedince včas identifikovat a odeslat k revmatologickému vyšetření. Včasné objasnění původu BZ s adekvátním algoritmem vyšetření k vyloučení závažných život ohrožujících stavů je základem pro úspěšnou léčbu a dobrou prognózu nemocného. Systém červených praporek pomáhá identifikovat jedince, u kterých BZ může signalizovat závažné onemocnění. Péče o nemocného s chronickými BZ vyžaduje často multidisciplinární přístup celé řady specializací.

Podpořeno projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 023728 (Revmatologický ústav).

14. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis., 2009;68:777–783.
15. Ostrý S, Štětkařová I, Korsa J et al. Stanovisko České neurologické společnosti ČLS JEP k organizaci péče o pacienty s akutní bolestí zad v bederní úrovni u dospělých. Czech Slov Ne urol N. 2020;83/116(6):659–666.
16. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendation for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. Ann Rheum Dis., 2005;64:659–663.
17. Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. Ann Rheum Dis., 2011;70:1–3.
18. Pavelka K a Výbor České revmatologické společnosti Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu axiálních spondyloartritid Část I. Strategie léčby a farmakoterapie Čes. Revmatol. 2021;29(1):5–19
19. Popescu A, Lee H. Neck Pain and Lower Back Pain. Med Clin North Am. 2020;104(2):279–292.
20. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. Mayo Clin Proc. 2015 Feb;90(2):284–99.
21. McConaghy JR, Oza RS. Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. Am Fam Physician. 2013, 1;87(3):177–82.
22. Melancia JL, Francisco AF, Antunes JL. Spinal stenosis. Handb Clin Neurol. 2014;119:541–9.
23. Koes BW, van Tulder M, Lin CW et al. An updated overview of clinical guidelines for the management of nonspecific low back pain in primary care. Eur Spine J 2010; 19(12):2075–2094.
24. Bijlsma J WJ et al. EULAR Compendium on Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group Ltd. 2009;477–485.

Entresto (sakubitril-valsartan) získalo prestižní mezinárodní Galénovu cenu za nejlepší farmaceutický produkt pro rok 2022

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Úvod

Galénova nadace vyhlásila dne 13. 5. 2022 v Přírodopisném muzeu v Londýně za vítěze mezinárodní ceny za nejlepší farmaceutický přípravek lék Entresto (sakubitril-valsartan) firmy Novartis. Toto ocenění je prestižní a zcela určitě oprávněné. Sakubitril-valsartan je nyní zařazen do první linie léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFrEF), patří mezi základní léky pro terapii HFrEF podle aktuálních Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti (1). Jednoznačně svým pozitivním efektem modifikuje průběh srdečního selhání. Entresto má za sebou poměrně dlouhý preklinický a klinický výzkum s výrazně pozitivními výsledky.

Důkazy o prospěšnosti sakubitril-valsartanu

Rozsáhlý výzkum sakubitril-valsartanu, který byl původně označen kódovým názvem LCZ696, přinesl řadu významných poznatků. Sakubitril-valsartan je komplexní molekula. Skládá se ze sakubitrilu (metabolizuje se na aktivní inhibitor neprilysinu) a blokátoru AT 1 receptoru pro angiotenzin II valsartanu. Neprilysin (neutrální endopeptidáza) degraduje několik vazoaktivních peptidů, včetně natriuretických. Duální inhibice je vysoce efektivní u srdečního selhání, které je charakterizováno relativním deficitem endogenních natriuretických peptidů.

Podívejme se na klíčové klinické studie sakubitril-valsartanu. V roce 2014 byly prezentovány a publikovány výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) (2). Studie PARADIGM-HF testovala podávání sakubitril-valsartanu oproti enalaprilu u pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV s ejekční frakcí pod 40 % a se zvýšenou koncentrací B-natriuretického peptidu. Tato studie byla předčasně ukončena. Byl prokázán efekt sakubitril-valsartanu na snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání, snížení kardiovaskulární mortality a snížení rizika

první hospitalizace pro srdeční selhání. Byla významně snížena i celková mortalita ve srovnání s enalapilem.

Další studie testovaly možnost zahájení léčby sakubitril-valsartanem po akutní dekompenzaci srdečního selhání (3, 4). Léčba sakubitril-valsartanem byla u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání dobře tolerována a přinesla i významné klinické efekty.

Pozitivní klinický efekt sakubitril-valsartanu je vysvětlován jeho schopností navodit reverzní remodelaci srdce (5, 6). Tímto efektem se částečně také vysvětluje pozitivní vliv sakubitril-valsartanu na snížení rizika závažných arytmií a rizika náhlé srdeční smrti (7, 8).

Nelze opomenout důkazy o prospěšnosti sakubitril-valsartanu na kvalitu života nemocných se srdečním selháním (9). Přehled účinků sakubitril-valsartanu ve srovnání s enalapilem ukazuje tabulka (Tab. 1).

Sakubitril-valsartan je v České republice dostupný pro léčbu srdečního selhání od roku 2017. Prodlužuje životy našich nemocných s přijatelnou kvalitou života již pět let. Ocenění tohoto léku prestižní mezinárodní Galénovou cenou za nejlepší farmaceutický přípravek je oprávněné.

Tab. 1. Přehled účinků sakubitril-valsartanu u HFrEF

Hlavní účinky:
■ Snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání
■ Snížení celkové mortality
Další efekty:
■ Zlepšení symptomů
■ Zlepšení kvality života
■ Snížení rizika diabetes mellitus vyžadujícího inzulínoterapii
■ Snížení poklesu ledvinných funkcí
■ Snížení výskytu hyperkalemie
■ Snížení potřeby klíčových diuretik
■ Snížení rizika náhlé srdeční smrti
■ Reverzní remodelace srdce



Entresto™
sacubitril/valsartan

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFrEF¹

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

-20%

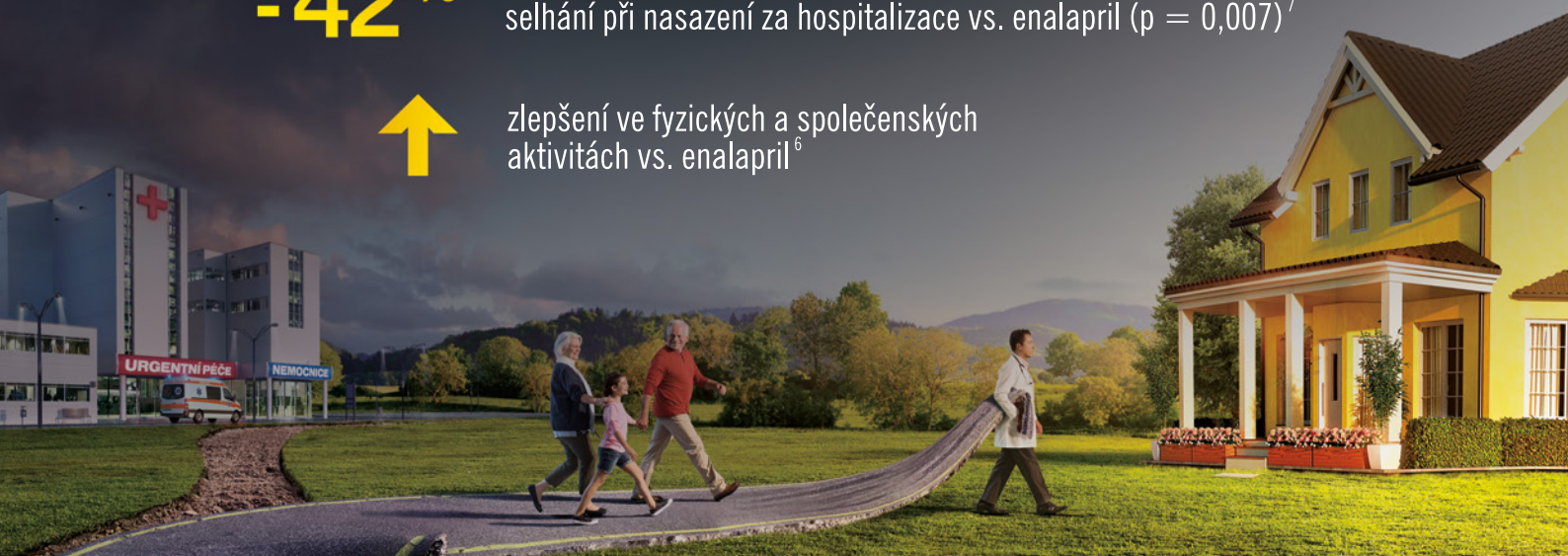
snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)³

-42%

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



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁶



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

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

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

ENTRESTO™ je ochranná známka společnosti Novartis AG.

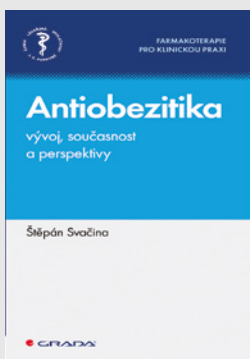
Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, www.novartis.cz, info.cz@novartis.com

NOVARTIS | Reimaging Medicine

LITERATURA

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021, doi:10.1093/eurheartj/ehab368
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
3. Wachter R, Senni M, Belohlavek J et al. TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21:998-1007.
4. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al for PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2019;380:539-548.
5. Januzzi JJ, Prescott MF, Butler J et al. For PROVE-HF Investigators Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction JAMA. 2019 Sep 2:1-11. doi: 10.1001/jama.2019.12821
6. Desai AS, Solomon SD, Shah AM et al. for the EVALUATE-HF Investigators Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial JAMA. 2019 Sep 2:1-10. doi: 10.1001/jama.2019.12843
7. Diego C, González-Torres L, Nunez JM et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices Heart Rhythm 2018;15:395-402.
8. Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction. Clin. Res. Cardiol. 2019, doi: 10.1007/s00392-019-01440-y
9. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Patients With Heart Failure. A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial JAMA Cardiology 2018, doi:10.1001/jamacardio.2018.0398

KNIŽNÍ NOVINKY

**Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy**

Štěpán Svačina

Antiobezitika, léky k léčbě závažného onemocnění, obezity, mají dlouhou historii. Řada z nich byla stažena pro závažné nežádoucí účinky. Dnes používané přípravky jsou velmi účinné, ale podávání musí být dlouhodobé. Monografie je první v nové knižní řadě Farmakoterapie pro klinickou praxi, kterou bude profesor Svačina, předseda České lékařské společnosti JEP, odborně garantovat.

V knize je podán podrobný přehled indikací, kontraindikací, nežádoucích účinků, dávkování a interakcí antiobezitik. Podrobně je probráno podávání antiobezitik u komorbidit – diabetu, hypertenze, srdečního selhání a dalších onemocnění. Autor se věnuje i perspektivám, protože ve vývoji je v současné době nejméně třicet dalších molekul s komplexními efekty nejen na hmotnost.

Kniha je zajímavá pro lékaře internisty, endokrinology, obezitology, lékaře oboru klinická výživa i praktické lékaře.

112 stran, 249 Kč, ISBN: 978-80-271-1282-1, vydáno 2022

www.grada.cz

**Bolest na hrudi**

Karel Lukáš, Josef Kautzner, Jiří Hoch a kolektiv

Bolest na hrudi je jedním z nejdramatičtějších příznaků v medicíně, na který je nutno včas reagovat. Bolest na hrudi je subjektivní nepříjemný fyzický pocit. Může se projevat různě, jako tlak, tíha, svírání, pálení, může vyústit až do nesnesitelného utrpení, a může skončit fatálně, pokud není stanovena včasná a správná diagnóza. Komplexní pohled na tento příznak, který se dotýká téměř všech medicínských oborů, nebyl v tomto rozsahu v českém písemnictví dosud zpracován. Kniha je strukturována do dvou základních částí.

V části obecné jsou zařazeny kapitoly anatomie, fyziologie, propedeutika, biochemické vyšetření a vyšetřovací metody od základních až po vysoce specializované.

Část speciální je široká diferenciální diagnostika bolestí na hrudi zpracovaná podle nozologických jednotek všech oborů, které se mohou s bolestí na hrudi potkat. Kapitoly zpracovali špičkoví specialisté (kardiolog, angiolog, pneumolog, gastroenterolog, pediatr, infektolog, dermatolog, mamolog, urolog, neurolog, psychiatr, gerontolog, onkolog, chirurg, hrudní chirurg, revmatolog, ortoped, rehabilitační lékař).

Kniha je zajímavá především pro praktické lékaře, lékaře u emergency a příjmových oddělení nemocnic, internisty, ale i specialisty, především kardiology, pneumology a chirurgy.

688 stran, 1499 Kč, ISBN: 978-80-271-3099-3, vydáno 2022

www.grada.cz

XXXIX. dny mladých internistů v Martině

Ve dnech 2.–3. 6. 2022 se konaly XXXIX. dny mladých internistů s mezinárodní účastí pod záštitou Slovenské internistické společnosti (SIS), České internistické společnosti (ČIS), Jesseniovy lékařské fakulty Univerzity Komenského v Martině (JLF UK), Martinské Fakultní nemocnice (MFN), Spolku lékařů v Martině a I. interní kliniky JLF UK a MFN. Hlavním garantem konference byl profesor Marián Mokáň. Setkání se uskutečnilo v prostorách hotelu Turiec v Martině na Slovensku a vše bylo výborně zorganizováno společností A-medi management.

Konference se zúčastnilo více než 100 registrovaných účastníků, z toho bylo 62 aktivních přednášejících s tím, že 24 příspěvků bylo z České republiky, a to po 12 účastnících z FN Olomouc a FN Ostrava. Program byl rozdělen do několika odborných sekcí: diabetologie a metabolismus, nefrologie, kardiologie, kardiologie–hemostáza, infekce covid-19 v oborech vnitřního lékařství, gastroenterologie, revmatologie a varia. Předsednictvím jednotlivých sekcí byli pověřeni přední odborníci z jednotlivých oborů, zejména z MFN a hosté z České republiky. Účastníci byli na konferenci skvěle připraveni, většina příspěvků měla vysokou odbornou úroveň s kvalitní dokumentací. Kritéria pro hodnocení přednášek se soustředila na originalnost sdělení, způsob přednesu, úroveň dokumentace, dodržení časového limitu a na dobrou pohotovost a reakci přednášejících na diskuzní příspěvky.

První cenu předsedy České internistické společnosti obdržel MUDr. Zdeněk Ramík z Interní a kardiologické kliniky Ostravské Univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava za příspěvek „Dlouhodobý vývoj renálních funkcí u pacientů s rezistentní a ne-rezistentní arteriální hypertenzí“. První cena je tradičně spojena s nominací na Zimní školu interní medicíny EFIM, která proběhne ve Švédsku. Druhou cenu získal MUDr. Libor Jelínek z Kliniky tělovýchovného lékařství a kardiovaskulární rehabilitace, FN a LF UP Olomouc za práci „Vztah mezi objektivním a subjektivním hodnocením funkční kapacity u pacientů s chronickým srdečním selháním a jeho závislost na adherenci k léčbě“. Třetí ceny obdržely MUDr. Marie Bolacká za práci „Sledování hladiny metforminu

u diabetiků s chronickou renální insuficiencí“ a MUDr. Adéla Skoumalová za práci „Přežívání u systémové sklerodermie“, obě z III. interní kliniky FN a LF UP Olomouc.

První cenu Slovenské internistické společnosti obdržel MUDr. Matej Vnučák, PhD., z Transplantačního centra a I. interní kliniky JLF UK a UNM v Martině za práci „Vplyv kyseliny mykofenolovej a takrolimu na výskyt infekčných komplikácií po transplantácii obličky v kontraste s výskytom akútnej rejeckie štepu“. Druhou cenu získal MUDr. Michal Prokopič, PhD., z Interní kliniky gastroenterologické JLF UK a UNM v Martině za práci „FGF19 reguluje spätné vychytávanie žlčových kyselín cez NTCP v ľudských hepatocytoch“. Byly uděleny dvě třetí ceny, které získali: MUDr. Tomáš Šimurda, PhD., z Kliniky hematologie a transfuzního lékařství JLF UK a UNM v Martině za práci „Nové možnosti diagnostiky a manažmentu liečby u pacientov s vrodenu dysfibrinogenémiou“ a MUDr. Petra Vrbová z V. interní kliniky LF UK a UNB v Bratislavě za práci „Rizikové faktory úmrtia pacientov hospitalizovaných s cirhózou pečene so zameraním na nutričný stav a dekompenzáciu“.

Oceněné byly také tři studentské práce z JLF UK v Martině: Vladimír Doboš a kol.: „Infekčné komplikácie po transplantácii obličky vo vzťahu k indukčnej imunosupresívnej liečbe“, Katarína Kučeríková a kol.: „Vplyv liečby dabigatranom na rotačnú tromboelastometriu“, Nana Norheim a kol.: „Protein S in risky pregnant women“.

Na závěr poděkoval profesor Pavel Horák všem organizátorům za vynikající práci při organizaci setkání a za přátelské přijetí, kterého se všem v Martině dostalo. Současně všechny přítomné a kolegy z jejich pracovišť pozval k aktivní účasti na jubilejních XL. dnech mladých internistů, které se budou konat ve dnech 1.–2. 6. 2023 v Olomouci.

MUDr. Viktor Klementa

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

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 5

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 Česka, 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 Mokáň, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2022
je 1200 Kč.

Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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



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

Pro dospělé pacienty
s PsA a axSpA¹



„Myslíte si, že jsem nejsilnější táta na světě.
A díky léčbě, kterou užívám, je to možné.“

Pacient i jeho výroky jsou pouze ilustrativní,
nejedná se o skutečného pacienta.

KOMPLEXNÍ ÚLEVA OD POTÍŽÍ^{1-5*}

Účinná léčba AS/PsA s průkazem
setrvalého pětiletého efektu.^{1,2,5-8}

 **Cosentyx**[®]
secukinumab

Je tu pro Vaše pacienty

Zkrácená informace o přípravku • Cosentyx 150 mg injekční roztok v předplněném peru • **Složení:** Jedno předplněné pero obsahuje secukinumabum 150 mg v 1 ml. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících a dětí od 6 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů, u nichž se nedostavila adekvátní odpověď na předchozí léčbu chorobu modifikujícími antirevmatiky (přípravek samotný nebo v kombinaci s methotrexátem). Léčba aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých, kteří nedostatečně reagovali na konvenční léčbu. Léčba aktivní non-radiografické axiální spondylartritidy s objektivními známkami zánětu indikovanými zvýšeným C-reaktivním proteinem (CRP) a/ nebo zobrazením magnetickou rezonancí (MRI) u dospělých, kteří neodpovídají adekvátně na nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID). * Léčba aktivní artritidy související s entezitidou a léčba juvenilní psoriatické artritidy u pacientů od 6 let, kteří nedostatečně odpovídají na konvenční terapii nebo ji netolerují (přípravek samotný nebo v kombinaci s methotrexátem). * **Dávkování:** Přípravek se podává ve formě subkutánní injekce. Injekční roztok v předplněném peru s dávkou 150 mg není určen k podávání dětským pacientům s hmotností <50 kg. **Ložisková psoriáza u dospělých:** Doporučená dávka je 300 mg secukinumabu s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Na základě klinické odpovědi může udržovací dávka 300 mg každé 2 týdny poskytnout další přínos pro pacienty s tělesnou hmotností 90 kg nebo vyšší. **Ložisková psoriáza u pediatrické populace (dospívající a děti od 6 let):** Doporučená dávka se odvíjí od tělesné hmotnosti (viz níže) s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Tělesná hmotnost v době podání / doporučená dávka: <25 kg / 75 mg; 25 až <50 kg / 75 mg; ≥50 kg / 150 mg (může být zvýšena na 300 mg). **Psoriatická artritida:** U pacientů se současně přítomnou středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou viz doporučení pro ložiskovou psoriázu pro dospělé. U pacientů nedostatečně odpovídajících na anti-TNFα (IR) je doporučená dávka 300 mg s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. U ostatních pacientů je doporučená dávka 150 mg s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. **Ankylozující spondylitida (AS, radiografická axiální spondylartritida):** Doporučená dávka je 150 mg s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Dávka může být zvýšena na 300 mg na základě klinické odpovědi. **Non-radiografická axiální spondylartritida (nr-axSpA):** Doporučená dávka je 150 mg s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Tělesná hmotnost v době podání / doporučená dávka: <50 kg / 75 mg; ≥50 kg / 150 mg. * **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění / varování:** Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků je nutné pečlivě zaznamenat název a číslo šarže podaného přípravku. Opatnosti je zapotřebí, pokud se uvažuje o použití secukinumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo opakovanou infekcí v anamnéze. Pacienty je nutné poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující přítomnost infekce. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, je nutné pacienta pečlivě sledovat a nepodávat secukinumab, dokud infekce neodezní. Secukinumab se nedoporučuje u pacientů se zánětlivým onemocněním střev. Pokud se u pacienta objeví známky a příznaky zánětlivého onemocnění střev nebo dojde-li k exacerbacii již existujícího zánětlivého onemocnění střev, je třeba secukinumab vysadit a zahájit odpovídající lékařskou péči. Pokud se objeví anafylaktická nebo jiné závažné alergické reakce, musí se podávání secukinumabu okamžitě přerušit a je třeba zahájit vhodnou léčbu. Před zahájením léčby přípravkem Cosentyx se doporučuje, aby byla u pediatrických pacientů provedena všechna věková odpovídající očkování podle současných pokynů pro očkování. Živé vakcíny nesmí být podávány současně se secukinumabem. Ve studiích s lupénkou nebyly vyhodnocovány bezpečnost a účinnost secukinumabu v kombinaci s imunosupresivy, včetně biologické léčby, nebo fototerapie. **Interakce:** Ve studiích u subjektů s ložiskovou psoriázou nebyly pozorovány interakce mezi secukinumabem a midazolamem (substrát CYP3A4). Při současném podávání secukinumabu s methotrexátem a/ nebo s kortikosteroidy nebyly v artritických studiích (včetně pacientů s psoriatickou artritidou a axiální spondylartritidou) pozorovány žádné interakce. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu ještě nejméně 20 týdnů po ukončení terapie používat účinnou metodu kontracepce. Podávání přípravku Cosentyx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se secukinumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možným nežádoucím účinkům secukinumabu na kojené dítě je nutno na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku rozhodnout, zda během léčby a po dobu až 20 týdnů od ukončení léčby přerušit kojení nebo přerušit léčbu secukinumabem. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích. Časté: orální herpes, tinea pedis, rinorea, diareja, bolest hlavy, nauzea, únava. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C-8 °C). Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Jednorázová předplněná injekční stříkačka vložená do pera SensorReady, balení obsahuje 2 předplněná pera. **Registrační číslo:** EU/1/14/980/005. **Datum registrace:** 15.1.2015. **Datum poslední revize textu:** 20.6.2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. **Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. *Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.**

REFERENCE: 1. Cosentyx 150 mg. Souhrn údajů o přípravku. Datum revize textu 20.6.2022. 2. Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis. 2020. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218808. 3. Nash P et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71(suppl 10). Abstract 1485. 4. Marzo-Ortega H et al. Arthritis Rheumatol. 2019;71(suppl 10). Abstract 1504. 5. Deodhar A et al. Arthritis Rheumatol. 2021;73(1):110-120. 6. Molines JB et al. Long-term efficacy and safety of secukinumab in patients with psoriatic arthritis: 5-year (end-of-study) results from the phase 3 FUTURE 2 study. The Lancet Rheumatology. Volume 2, Issue 4, 2020, e227-e235. 7. Marzo-Ortega H et al. 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: end-of-study results from the phase 3 MEASURE 2 trial. The Lancet Rheumatology. Volume 2, Issue 6, 2020, Pages e339-e346. 8. Bissonnette, R., et al. (2018). "Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study)." J Eur Acad Dermatol Venerol 32(9): 1507-1514.

*Přípravek Cosentyx[®] prokázal účinnost u klíčových klinických projevů psoriázy, PsA a axSpA.

axSpA = axiální spondylartritida, která zahrnuje ankylozující spondylitidu (AS) a axiální spondylartritidu bez radiografického průkazu (nr-axSpA); PsA = psoriatická artritida.

CZ2207276671/07/2022

Vnitřní lékařství

E-5

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4. Klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria

PŮVODNÍ PRÁCE

Střednědobá úspěšnost single stage hybridní ablace perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)

Critical Appraisal of Guidelines in Internal Medicine Working Group

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



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4. Klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria

IgG4-related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG-related disease

Zdeněk Adam, David Zeman, Aleš Čermák, Milan Dastych, Martina Doubková, Theodor Horváth, Šárka Skorkovská, Zuzana Adamová, Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Luděk Pour, Martin Štork, Marta Krejčí, Viera Sandecká, Sabina Ševčíková, Zdeněk Král - - - - - E4

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLES

Střednědobá úspěšnost single stage hybridní ablace perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní

Mid-term success rate of single stage hybrid ablation of persistent and long-term persistent atrial fibrillation

Martin Pešl, Tomáš Kulík, Tomáš Ostřížek, Vladimír Horváth, Filip Souček, Katarína Melajová, Katarína Doležalová, Daniela Žáková, Tomasz Jadczyk, František Lehar, Jiří Jež, Zdenek Stárek - - - - - E20

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

Critical Appraisal of Guidelines in Internal Medicine Working Group

Zdeněk Monhart - - - - - E27

Purkyňova cena za rok 2022 byla udělena prof. MUDr. Otto Hrodkovi, DrSc.



Dne 8. dubna 2022 rozhodlo předsednictvo ČLS JEP o udělení letošní Ceny Jana Evangelisty Purkyně. Na základě opakovaných návrhů České pediatrické společnosti a České hematologické společnosti ČLS JEP byly výsledky volby jednoznačné – laureátem se stal prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc, zakladatel české dětské hematologie a vědec světového jména, který by se 8. října 2022 dožil 100 let. Prof. Hrodek si této pocty za celoživotní práci velmi vážil a upřímně se z ní radoval. Bohužel osud zasáhl a prof. Hrodek po krátké hospitalizaci dne 4. června 2022 zemřel. Cenu JEP za něho na zámku v Libochovicích převzal vnuk Tomáš Hrodek.



Cena JEP byla slavnostně předána dne 15. června 2022 v Saturnově sále libochovického zámku v rámci 64. Purkyňova dne, kde se shromáždili pozvaní hosté včetně delegace Slovenské lékařské společnosti. Ta už předchozího dne zavítala do Prahy na společná jednání s předsednictvem ČLS JEP o vzájemné spolupráci a cestou do Libochovic také navštívila hrob bývalého předsedy ČLS JEP prof. Jaroslava Blahoše v Roudnici nad Labem.



Tradiční průběh ceremoniálu zahájili hosté minutou ticha za prof. Hrodka a poté Cenu převzal a poděkoval dojatý vnuk profesora Hrodka. Nato zazněly příspěvky dokumentující osobnost a životní dílo laureáta spojené především se 2. lékařskou fakultou UK v Praze:



- Profesor Otto Hrodek - zakladatel české dětské hematologie (prof. MUDr. Jan Starý, DrSc.)
- Vznik a vývoj leukemického klonu u dětských akutních lymfoblastických leukémií (prof. MUDr. Jan Trka, Ph.D.)
- Historie a současnost komplexní péče o dětské hemofiliky (MUDr. Vladimír Komrská, CSc.)
- Český registr Diamondovy-Blackfanovy anémie (doc. MUDr. Jana Volejníková, Ph.D.)
- Osobní vzpomínka prim. MUDr. Aleny Štolcové

Slavnostní program zakončilo hudební vystoupení klavíristy Martina Levického.

Největšího vědeckého úspěchu dosáhl prof. Hrodek výzkumem vývoje hemokoagulace a hemostázy v novorozeneckém věku. Jeho práce z 50.–70. let minulého století jsou dodnes citovány v mezinárodních učebnicích hematologie zaměřené na novorozenecký věk. Intenzivně se věnoval diagnostice a léčbě dětské leukémie, jakož i hemofilie. V klinické praxi přispěl k obrovským pokrokům medicíny v této oblasti zásadní měrou. Dlouhá léta rovněž ovlivňoval československou pediatrii z pozice člena redakční rady časopisu Československá pediatrie.

Čest jeho památce.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc.
předseda České lékařské společnosti J. E. Purkyně



Onemocnění asociované s imunoglobulinem IgG4. Klinické příznaky, diferenciální diagnostika a recentní mezinárodní diagnostická kritéria

Zdeněk Adam¹, David Zeman², Aleš Čermák³, Milan Dastych⁴, Martina Doubková⁵, Theodor Horváth⁶, Šárka Skorkovská⁷, Zuzana Adamová⁸, Zdeněk Řehák⁹, Renata Koukalová⁹, Luděk Pour¹, Martin Štork¹, Marta Krejčí¹, Viera Sandecká¹, Sabina Ševčíková¹⁰, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

²Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, FN Brno

³Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁴Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

⁵Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁶Chirurgická klinika LF MU a FN Brno

⁷Oční klinika LF MU a FN Brno

⁸Chirurgické oddělení nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení nemocnice Vsetín

⁹Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

¹⁰Ústav patologické fyziologie LF MU, Brno

S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, imunoglobulin IgG4-related disease (IgG4-RD) je heterogenní porucha s multiorgánovým poškozením. Jako samostatná jednotka bylo toto onemocnění definováno teprve počátkem tohoto století. Autoimunitní pankreatitida je nejčastější a nejznámější manifestací, ale tato nemoc může postihnout prakticky kterýkoliv orgán, jako například slinné žlázy, struktury orbity, retroperitoneum ve formě retroperitoneální fibrózy a četné další. Současné znalosti umožňují tuto nemoc dobře klinicky i histologicky definovat. Diagnóza se stanovuje na základě průkazu lymfoplazmocytární infiltrace s IgG4+ plazmocytů, zánětlivými projevy, průkazu storiformní fibrózy a obliterativní flebitidy. V bioptických vzorcích jsou typicky nalézány plazmatické buňky produkující imunoglobulin typu IgG4. Zvýšené hladiny IgG4 v séru jsou nalézány u mnohých, ale zdaleka ne u všech pacientů s IgG4-RD. V roce 2019 byly rozpoznány a popsány základní 4 klinické fenotypy. Kritéria vytvořená Evropskou a Americkou revmatologickou společností byla zveřejněna v roce 2019, jsou však hodně komplikovaná, a tak v roce 2021 byla japonskými autory publikována jednodušší diagnostická kritéria. Tento přehledový článek sumarizuje současné vědomosti o patofyziologii, klinických projevech a problémech diagnostiky a diferenciální diagnostiky této nemoci z pohledu roku 2022 a následující článek bude věnován přehledu léčby IgG4-RD.

Klíčová slova: IgG4 asociované onemocnění (IgG4-related disease), podtřída IgG4 imunoglobulinu.

IgG4-related disease. Clinical manifestation differential diagnosis and recent International Diagnostic Criteria for IgG4-related disease

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a rare systemic fibro-inflammatory disorder. Autoimmune pancreatitis is the most frequent manifestation of IgG4-RD. However, IgG4-RD can affect any organ such as salivary glands, orbits, retroperitoneum, prostate and many others. Recent research enabled a clear clinical and histopathological description of IgG4-RD and in 2019 four Clinical phenotypes of IgG4-related disease were described. Diagnosis is based on morphological examination with

typical findings of lymphoplasmocellular inflammation, storiform fibrosis and obliterative phlebitis in IgG4-RD biopsies and the tissue invading plasma cells largely produce IgG4. Elevated serum IgG4 levels are found in many but not all patients. New diagnostic criteria for IgG4-RD have been published recently in 2019 and 2021. This review summarizes current knowledge on pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis of IgG4-RD from the point of view 2022 and in next article brings overview of the IgG4-RD therapy.

Key words: IgG4 related disease, IgG4 immunoglobulin subclass.

Úvod

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, anglickým termínem „immunoglobulin IgG4 related disease – IgG4-RD“, je nemaligní, chronická, imunitním systémem vyvolaná choroba.

Tato choroba může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plen a CNS, přes pankreatobiliární systém a hemopoetický systém až po prostatu. A proto se s touto chorobou setkávají lékaři všech medicínských odborností, jak je patrné z citované české a slovenské odborné literatury, ale i ze složení autorského kolektivu tohoto článku. V tomto textu se na tuto chorobu podíváme ze zorného úhlu nejen internistů a hematologů, ale také urologů, plicních specialistů, očních specialistů a chirurgů. K hematologům a internistům přivádí pacienty s IgG4-RD: eozinofilie, lymfadenopatie, zvýšená hodnota celkové bílkoviny a imunoglobulinů, systémová zánětlivá reakce – synonymem B-symptomy (1–3).

K urologům přivádí nemocné tato choroba s důsledky retroperitoneální fibrózy, hydronefróza, k nefrologům pak poškození ledvin, ke gastroenterologům poškození žlučových cest a pankreatu, často s podezřením na neoplazii pankreatu. K plicním lékařům přivede tato nemoc pacienta s projevy intersticiálního poškození plic. A tak bychom mohli pokračovat dále. Proto v textu stručně uvedeme příznaky této nemoci v jednotlivých orgánech tak, jak se s nimi setkávají lékaři všech medicínských odborností.

Pojmenování této nemoci je ustálené teprve od roku 2012, kdy byly publikovány závěry konference v Bostonu, na níž byl dohodnut mezinárodně akceptovaný název IgG4-RD a byla dohodnuta a zveřejněna první kritéria této nemoci. S postupem času se však tato první kritéria ukázala jako málo specifická, a tak byla na mezinárodním sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti v roce 2019 transformována do podstatně složitějších mezinárodních kritérií. Ale i původní japonská kritéria byla v roce 2021 inovována, což dává tušit, že diagnostika a diferenciální diagnostika této nemoci je podstatně komplikovanější, než to vypadalo v roce 2012.

Ačkoliv choroba postihuje snad všechny orgány, její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je docela uniformní a jsou pro ni typické tyto znaky:

- storiformní fibróza,
- denzní lymfoplazmocytární infiltrace se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk (> 10/ zorném poli mikroskopu při vysokém rozlišení (per high power field). Četnost kolísá dle postižených orgánů. Poměr IgG4+/IgG+ plazmocytů je obvykle > 40 %,
- obliterativní flebitida,

- tkáňová eozinofilie (granulomy, neutrofilní mikroabscesy a nekrotizující vaskulitida) (1).

Odchyly od této standardní skruktury vykazují ložiska v ledvinách a uzlinách. IgG4-RD se projevuje v kterékoliv lokalizaci tumorózními ložisky, fibrózou a infiltrátem s bohatě zastoupenými polyklonálními plazmatickými buňkami s výraznou expresí podtřídy imunoglobulinu IgG4.

V tomto článku se zaměříme na popis projevů nemoci, s nimiž se setkávají lékaři všech odborností, a na diagnostiku. V následujícím článku se pak budeme kontrovat na léčbu a do něj uvedeme obrazovou dokumentaci našich pacientů, která zároveň dokumentuje účinek popisované léčby.

Historie poznání IgG4-RD

První popis pacienta, který měl zřejmě IgG4-RD, zveřejnil již před dávnými lety v roce 1892 chirurg Johann Freiherr von Mikulicz-Radecki. Popsal pacienta se systémovým zduřením slinných žláz, které byly infiltrovány mononukleárními buňkami, aniž by ovšem tušil další souvislost. Od jeho popisu se odvíjela popisná diagnóza „Mikuliczova choroba“.

O pár let později popsal Küttner v roce 1896 pacienta s procesem v submandibulární žláze připomínající tumor, a tento nemaligní nádor byl nazván Küttnerův tumor, dnes jej nazýváme izolovaná submandibulární sklerotizující sialoadenitida. A v tom samém roce popsal Riedel „Eisenharte Struma“, nebo strumu tvrdou jako železo s fibrózní transformací štítné žlázy a přilehlých struktur. V učebnicích interny je tento typ poškození štítnice nazván Riedelova tyreoiditida. Mnoho dalších projevů IgG4-RD (jako je retroperitoneální fibróza, sklerotizující cholangitida, sklerotizující pankreatitida) bylo v průběhu minulých let popsáno, aniž by byla zřejmá patofyziologie. Pozorným lékařům již v šedesátých letech (publikováno 1963) při popisu dvou pacientů s Riedelovou tyreoiditidou, retroperitoneální fibrózou a sklerotizující cholangitidou bylo nápadné současné postižení více tkání podobným procesem a zvažovali systémové postižení, ale ještě neměli možnost je prokázat (4).

Výrazný pokrok směřující k poznání IgG4-RD nastal až v roce 1995, kdy byl popsán pacient s chronickou pankreatitidou reagující na glukokortikoidy a byl vysloven předpoklad, že by tato pankreatitida mohla mít autoimunitní etiologii. Do té doby se netušilo, že pankreas může být postižen autoimunitní chorobou (5).

Počátek poznání této autoimunitní pankreatitidy se datuje do konce devadesátých let. Japonští vědci se snažili najít ukazatele, s jejichž pomocí by odlišili sklerotizující pankreatitidu od karcinomu pankreatu. Při analýze vzorků krve si všimli zvýšené koncentrace podtřídy (anglicky subclass) imunoglobulinu typu IgG nazvané IgG4 (6). A následov-

ně prokázali infiltraci polyklonálními plazmatickými buňkami, které obsahovaly tuto podtřídou imunoglobulinu. K tomu bylo zapotřebí použít speciální imunohistochemické barvení na IgG4 exprimující buňky v histologických vzorcích z patologicky změněné tkáně, odebírané pacientům s autoimunitní pankreatitidou z pankreatu, z jater a případně ze žlučníku. V roce 2002 byla popsána infiltrace plazmocyty nesoucími IgG4 na svém povrchu a v roce 2003 byly potvrzeny zvýšené hodnoty IgG4 u pacientů s autoimunitní pankreatitidou a byl navržen název nové klinické jednotky „IgG4-related autoimmune disease“ (7). A také byla popsána retroperitoneální fibróza jako další komplikace sklerotizující autoimunitní pankreatitidy (8). V české literatuře se autoimunitní forma chronické pankreatitidy začíná popisovat až od roku 2010–2011 (9–11).

Jakmile byla tato jednotka laboratorně definována, tak se ukázalo, že do ní spadají choroby se zcela jinými, dříve zavedenými popisnými jmény. Tyto nálezy pak byly potvrzeny v dalších kohortách pacientů z USA a z Koreje (12, 13). A tak se objevily popisy chorob se zánětlivými a fibrotickými znaky, spojenými s vyšší hodnotou imunoglobulinu IgG4 a s infiltrací plazmocyty se zvýšenou expresí IgG4. Povědomí o této nemoci se tedy pomalu rozvíjí od roku 2000, ale název této nemoci byl poprvé dohodnut na setkání odborníků v Bostonu v roce 2011 jako „IgG4-related disease“ a závěry této konference byly publikovány v roce 2012, tedy teprve před 9 lety (14–18). Přijaté názvy nemocí na této konferenci zobrazuje tabulka 1. Bohužel k nim nebyly přiděleny kódy dle MKN-10 klasifikace.

Přijaté jméno „IgG4-related disease“ odráží univerzálnost lokalizací IgG4 + plazmocelulárních infiltrátů a také charakteristické zvýšení koncentrací podtřídy imunoglobulinu IgG4. Běžným projevem je zvětšení hlavních slinných žláz (příušní a submandibulární) a zbytnění slzných žlázek (Mickuliczova choroba), lymfadenopatie, orbitální pseudotumor, pankreatitida, sklerotizující cholangitida, retroperitoneální fibróza a tubulointersticiální nefritida. Nejčastěji postiženým orgánem je pankreas v rámci autoimunitní pankreatitidy, a proto se s tímto onemocněním setkávají gastroenterologové. Ale projevy mohou postihnout kterýkoliv orgán, jak uvádí Průcha (19).

Epidemiologie IgG4-RD

Medián věku výskytu je 6.–7. životní dekáda, poměr postižených mužů a žen je 2:1. Zprávy o epidemiologii se koncentrují na akutní autoimunitní pankreatitidu a pocházejí hlavně z Japonska, kde odhadují prevalenci nemoci na 6/100 000 obyvatel a incidenci 1,4 případů na 100 000 obyvatel (20).

V 8 velkých nemocnicích analyzovali v letech 2005 až 2013 celkem 235 pacientů. Medián věku při stanovení diagnózy byl 67 let a 90 % pacientů bylo ve věkovém intervalu 50–70 let. Při stanovení diagnózy byly příznaky přítomny u 70 %, ale 18 % udávalo jen nespecifické bolesti břicha. Celkem 39 % pacientů mělo diabetes mellitus a 30 % mělo buď alergickou rýmu či astma, nebo medikamentózní alergii. U mužů byla slinivka břišní nejčastěji postiženým orgánem (63 %), následována slinnými žlázami, zatímco u žen byly v 57 % postiženy slinné žlázy a na druhém místě byla slinivka břišní (20).

Tab. 1. Doporučená nomenklatura IgG4-related disease a jejich projevů v jednotlivých orgánech, dohodnutá na konferenci v Bostonu 2011 a publikovaná 2012 (15)

Pankreas	IgG4-related pancreatitis (Type 1 autoimmune pancreatitis)
Žlučové cesty, žlučník a játra	IgG4-related sclerosing cholangitis
	IgG4-related cholecystitis
	IgG4-related hepatopathy
Štítná žláza	IgG4-related thyroid disease
Slinné a slzné žlázy	IgG4-related sialadenitis
	IgG4-related parotitis
	IgG4-related submandibular gland disease
	IgG4-related dacryoadenitis
Orbity	IgG4-related ophthalmic disease
	IgG4-related orbital inflammatory pseudotumor
	IgG4-related pan-orbital inflammation
	IgG4-related orbital myositis
Retroperitoneální fibróza a arteritidy	IgG4-related retroperitoneal fibrosis
	IgG4-related aortitis/periaortitis
	IgG4-related periarteritis
Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy	IgG4-related lung disease
	IgG4-related mediastinitis
	IgG4-related pleuritis
Lymfatické uzliny	IgG4-related lymphadenopathy
Ledviny	IgG4-related kidney disease
	tubulointerstitial nephritis secondary to IgG4-related disease
	membranous glomerulonephritis secondary to IgG4-related disease
	IgG4-related renal pyelitis
Různé	IgG4-related perineural disease
	IgG4-related pachymeningitis
	IgG4-related hypophysitis
	IgG4-related mesenteritis
	IgG4-related mastitis
	IgG4-related prostatitis
	IgG4-related epididymo-orchitis
	IgG4-related paratesticular pseudotumor
	IgG4-related skin disease
	IgG4-related pericarditis

Počet případů popsaných u dětí je málo, ale jedna nedávná publikace popsala 25 dětí, z nichž 11 mělo orbitální formu nemoci a tři měly autoimunitní pankreatitidu (21). Údaje o incidenci či prevalenci v Evropě případně v ČR nemáme.

Patofyziologie

IgG4-RD patří do skupiny chorob způsobených patologickou imunitní reakcí, podobně jako idiopatická multicentrická Castlemanova choroba (iMCD) a jiné. Interleukin-4 (IL-4) je považován za klíčový pro rozvoj IgG4-RD, podobně jako je interleukin-6 (IL-6) klíčový pro rozvoj iMCD.

V případě IgG4-RD se k interleukinu-4 připojuje interleukin-21 (IL-21). IL-4 stimuluje rozvoj imunitní reakce Th2 typu. Četní pacienti s IgG4-RD mají atopický ekzém, alergickou rinitidu a astma. IL-4 mimo jiné také indukuje fibrotizaci přímým působením na fibroblasty. Za zdroj IL-4 jsou považovány buňky zvané „T follicular helper Tfh“, „T-helper typ 2“, bazofily a přirozené lymfoidní buňky.

Interleukin-21 stimuluje expanzi B buněk v germinálních centrech a synergisticky s IL-4 stimuluje „IgG4 class switching“ a stimuluje diferenciaci plazmablastů, plazmocytů a Tfh buněk. Na progresi IgG4-RD se dále podílejí tyto cytokiny: IL-13, IL-10, TGF-beta. IL-13 má podobný efekt jako IL-4.

Na patogenezi jak IgG4-RD, tak i iMCD se podílejí určité typy T-lymfocytů. Zatím však patofyziologický mechanismus této nemoci není dopodrobna znám (22).

Přepokládá se, že neznámý podnět stimuluje iniciální TH1-immunitní odpověď, což způsobuje sekreci proinflatorních cytokinů a aktivaci B-buněk a plazmocytů a také eozinofilních granulocytů. To vysvětluje častou eozinofilii, stejně jako vyšší hladinu IgE protilátek u postižených pacientů. Současně tento neznámý podnět stimuluje TH2 imunitní odpověď, což vede k expanzi a tvorbě IgG4 tvořících plazmatických buněk. Zřejmě dochází také k poruše funkce regulačních T-buněk, která má za následek perzistující TH1 a TH2 imunitní odpověď.

Poškození orgánů však rezultuje z pokračující orgánové fibrózy. Ta se dává do souvislosti s nadprodukcí TH2 typických cytokinů IL-4 a IL-13 a uvolnění IL-10 z autoregulačních T-buněk. Výsledkem je aktivace makrofágů a produkce profibrotických cytokinů, jako jsou „transforming growth factor β 1“ (TGF- β 1) a „platelet-derived growth factor“ (PDGF).

V centru etiopatogenetického dění je klonální expanze CD8+ cytotoxických T-lymfocytů se zvýšením jejich počtu jak v periferní krvi, tak i ve fibrotických ložiscích v postižených orgánech. Podrobněji patofyziologii této nemoci popisuje Mikulenková a Král (23–25).

Od IgG4-RD se patofyziologicky zřetelně liší rovněž relativně nedávno popsaná skupina IgG4 zprostředkovaných autoimunitních onemocnění „IgG4 – related autoimmune diseases – IgG4-AID“, u kterých bývá normální koncentrace IgG4 v séru, ale jsou nacházeny IgG4 auto-protilátky proti extracelulárním autoantigenům. Tyto auto-protilátky jsou u IgG4-AID přímo patogenní, pravděpodobně blokováním fyziologických interakcí mezi různými bílkovinami. IgG4-AID nejsou provázeny zvětšením orgánů, tumoriformními lézemi ani fibrózou ani tkáňovými infiltráty IgG4+ plazmocytů (26). Mezi IgG4-AID patří myasthenia gravis s anti-MuSK protilátkami, periferní neuropatie s protilátkami proti kontakтину-1 (CNTN1) a neurofascin 155 (NF155), pemfigus foliaceus

(IgG4 protilátky proti desmogleinu 1), pemfigus vulgaris (IgG4 protilátky proti desmogleinu 3) a trombotická trombocytopenická purpura (IgG4 protilátky proti ADAMTS13). U dalších několika onemocnění (převážně neurologických) je patogenita IgG4 auto-protilátek považována za pravděpodobnou. V této monografii není problematika blíže rozebírána, zájemce o podrobnější informace odkazujeme na recentní přehledový článek Koneczny 2020 a Endmayr 2022 (26, 27).

Klinické projevy

IgG4-RD postihuje téměř každý orgán. Dříve se udávalo, že vyjma synoviální tkáň, ale to již také neplatí. První případ se synovitiidou byl popsán v roce 2015. Fibroinflatorní choroba tvoří zánětlivé infiltráty a fibrotické změny predilekčně ve tkáních různých žláz. Přehled možných manifestací přináší tabulka 2. Nejčastější orgánové projevy, tak jak se manifestovaly ve dvou velkých skupinách pacientů z USA (28) a z Japonska (29), uvádí tabulka 3. Je pravděpodobné, že lépe známé projevy nemoci, jako je autoimunitní pankreatitida, orbitální postižení a postižení slinných žláz, je rozpoznáváno častěji než méně známé projevy nemoci.

K hematologovi se pacienti s IgG4-RD dostávají k diferenciální diagnostice lymfadenopatie, eozinofilie a polyklonální hypergamaglobulinemie. K chirurgovi se dostávají s podezřením na tumor pankreatu.

Zvětšení lymfatických uzlin na podkladě IgG4-RD je nejznámějším projevem manifestace IgG4-RD, postihuje 30–60 % osob s touto nemocí (28, 29). IgG4 lymfadenopatie, jak lokalizovaná, tak i generalizovaná, je někdy součástí i dalšího postižení (plic, pankreatu). Někdy je také přítomno paralelní zvětšení slzných a slinných žláz. Problém je, že postižení uzlin mohou způsobovat i další choroby (15). V následujících odstavcích stručně charakterizujeme projevy této nemoci v jednotlivých orgánech a popis začneme první rozpoznanou formou této nemoci, IgG4 autoimunitní pankreatidou.

Pankreas

Klasickou prezentací této nemoci je autoimunitní pankreatitida typu 1, zatímco autoimunitní pankreatitida typu 2 není součástí spektra IgG4-RD, má odlišné histopatologické znaky (duktální neutrofilní absce-

Tab. 2. Možné projevy IgG4-RD (28, 29)

Hlava	Orbitální pseudotumor, postižení slzných a slinných žláz: Mikuliczova choroba a Küttnerův tumor, hypofýzida, hypertrofická pachymeningitida, postižení horních dýchacích cest typu alergie a atopie, nosní polypy, eozinofilní angiocentrická fibróza. Postižení žláz lze prokázat klinickým vyšetřením, dále metodou PET/CT či CT
Krk	Stenóza trachey, Riedelova tyreoiditida
Hrudník	Astma, intersticiální pneumonitida, zánětlivý pseudotumor, pleuritida, mediastinální postižení Na zobrazovacím vyšetření je zřetelné peribronchovaskulární a septální zesílení, a dále se popisuje paravertebrální pruhovitá měkká tkáň obvykle na pravé straně, v úrovni Th8-Th11, která není spojená s aortou
Kardiovaskulární	Konstriktivní perikarditida, periaortitida
Hepato-gastrointestinální Nefrogenní	Autoimunitní pankreatitida, projevuje se difúzním zvětšením pankreatu postihujícím více než 2/3 pankreatu, sklerotizující cholangitida jak intra, tak i extrahepatální, cholecystitis, zánět mesenteria, gastritida, postižení ledvin: tubulointersticiální nefritida, membranózní glomerulonefropatie, obstruktivní uropatie způsobená fibrózou. Časté je snížení koncentrace C3 a C4. CT může prokázat zesílení stěny pánviček a dále arey v ledvinovém kortexu se sníženou denzitou prokazatelné při CT s aplikací kontrastní látky
Hemopoetická tkáň	Lymfadenopatie, eozinofilie, polyklonální hypergamaglobulinemie
Retroperitoneum	Cirkumferentní zesílení stěny aorty či zesílení anterolaterální části aorty. Často je postižena aorta pod odstupem renálních, tepen a je přítomna retroperitoneální fibróza
Jiné	Bolestivá neuropatie způsobená retroperitoneální fibrózou nebo perineurální infiltrací

Tab. 3. Frekvence diagnostikovaných projevů IgG4-RD dle analýzy z Japonska a z USA (28, 29)

Sledované parametry	Analýza z Japonska (29) N = 334	Analýza z USA (Boston) (28) N = 125
Průměrný věk v době stanovení diagnózy	63,8 roků	55,2 roků
Muži	61,4 %	60,8 %
Zvýšená hladina IgG4	> 95 %	51 %
Průměrný počet postižených orgánů	3,2 (1–11)	2,3 (1–7)
Slinné žlázy	72,3 %	28 % submandibulární 16,8 % příušní
Slzná žláza v orbitě	57,1 %	22,4 %
Lymfatické uzliny	56,5 %	27,2 %
Pankreas	25,5 %	19,2 %
Retroperitoneum a aorta	24,9 %	18,4 % retroperitoneum 11,2 % aorta
Ledviny	23,7 %	12 %
Plíce	23,4 %	17,6 %

sy a duktální poškození). Autoimunitní pankreatitida typu 1 je vzácnou příčinou chronické pankreatitidy (méně než v 5 % všech pankreatid). Obvykle postihuje osoby středního věku. Hodnota IgG4 bývá většinou zvýšená, ale asi u 20 % bývá v normě. Obvyklým příznakem je obstrukční žloutenka (70 % případů), zatímco bolesti nejsou pravidlem (41 % případů). Často je provázena i mimopankreatickými infiltráty a s nimi spojenými projevy. MR-cholangiopankreatografie, endosonografie a ERCP často prokazují striktury a nepravidelný průběh. Obdobné změny mohou zároveň postihnout i žlučové cesty. CT a MR zobrazení případně prokáže fokální či difúzní zvětšení pankreatu a peripankreatický lem s kontrastním enhancementem, což se interpretuje jako peripankreatický inflamatorní proces anebo fibróza. Endosonografické vyšetření pankreatu v typických případech ukazuje difúzní zvětšení žlázy (sausage-shape), sníženou echogenitu parenchymu, nepravidelný průběh a striktury pankreatického vývodu. Ve vzácnějších případech nacházíme obraz nespecifické chronické pankreatitidy, solidní ložiskové postižení nebo pseudotumor hlavy slinivky. V určitých případech mohou zobrazovací vyšetření a sérologické studie pomoci ke stanovení diagnózy, ale většinou je třeba opřít diagnózu o histologické vyšetření. Vzorky tkáně pankreatu jsou odebírány aspirační biopsií jehlou při endosonografickém vyšetření. Histologická verifikace je nutná především z důvodu odlišení nádoru pankreatu. V histologickém vzorku musí být prokázána difúzní lymfoplazmocytární infiltrace a storiformní fibróza. Pozitivní plazmatické buňky IgG4+ jsou přítomny obvykle v počtu > 10 v zorném poli mikroskopu. Obliterativní flebitida je také častá, ale někdy maskovaná zánětlivým infiltrátem. V těchto případech je přínosné barvení na elastin. Bohužel hodně příznaků je společných s karcinomem pankreatu (nebolestivá žloutenka, zvětšení pankreatu) a IgG4-RD lokálním zduřením i morfologicky imituje někdy tumor hlavy pankreatu. Proto také v jedné práci, která analyzovala histologické výsledky radikální operace (pankreatoduodenektomie) byla u 2,2 % diagnostikována lymfoplazmocytární sklerotizující pankreatitida, karcinom pankreatu v 53 %, periampulární neoplazie v 38 % a cholangiokarcinom v 9 % (30). Diferenciální diagnózu je třeba tedy dělat velmi pečlivě před rozhodnutím, zda provést radikální operaci – odstranění pankreatu s tumorem, nebo zda neoperovat a léčit IgG4-RD. Nelze spoléhat na zvýšené hodnoty IgG4, které mohou být zvýšené i u kar-

cinomu pankreatu. Rozhodování o léčbě komplikuje také skutečnost, že u pacientů s IgG4 autoimunitní pankreatitidou se může vyvinout karcinom (31–35). Proto před rozhodnutím o dalším způsobu léčby a při podezření na možnost autoimunitní pankreatitidy je ve většině případů nutná histologická verifikace.

V případě karcinomu pankreatu provázeného jistým zvýšením hladin IgG4 v séru má diagnostický přínos biopsie (intraoperativní či s pomocí endoskopické ultrasonografie) a/nebo test s krátkodobým podáním glukokortikoidu, na který reaguje IgG4-RD, ale ne tumor pankreatu. Pro diagnostiku a léčbu této formy IgG-RD byla vytvořena samostatná doporučení (36, 37).

Žlučové cesty, žlučník a játra

Charakteristickým znakem IgG4-RD cholangitidy je obstrukční ikterus. Typicky jsou postiženy velké žlučové cesty, často extrahepaticky ve své proximální části, zatímco postižení menších žlučových cest je variabilní. Při postižení žlučových cest je u velké části pacientů infiltrován žlučník a játra. Při endosonografickém vyšetření je typickým nálezem difúzní homogenní a ohraničené zesílení stěny žlučovodu. Elevace IgG4 není vždy přítomná, udává se u 80 % nemocných. Histologické vyšetření přináší podobné závěry jako při vyšetření jiných orgánů. Jaterní biopsie často přispěje k diagnóze, ale může přinést i nekonkluzivní výsledek. Biopsie popisuje portální infiltraci, portální sklerózu, obstrukci velkých žlučovodů, lobulární hepatitidu a kanalikulární cholestázu. Tyto formy postižení byly opakovaně popsány i českými autory (38–42). V diferenciální diagnostice je nutno především odlišit nádor žlučových cest od IgG4-RD, ale také primární sklerotizující cholangitidu, takže opravdu velmi obtížná diferenciální diagnostika, která se neobejde bez odběru vzorků pro histologické vyšetření. V případě cholangiokarcinomu na rozdíl od „IgG4 related sklerotizující cholangitidy“ se vedle obstrukčního ikteru a zvětšení pankreatu s regionální lymfadenopatií vyskytují vyšší hodnoty bilirubinu, vysoké hodnoty CA 19-9, nižší hodnota IgG4 v séru a kompletní obstrukce žlučových cest prokazatelná s pomoci ERCP. Je na gastroenterologovi, aby zvolil optimální tkáň k odebrání histologie. Obvykle jsou odebírány vzorky tkáně z choledochu z místa stenózy při ERCP nebo při cholangioskopii. Mírně zvýšené hodnoty IgG4 mohou opět provázet i tumor, takže samotná mírná elevace IgG4 při obstrukci

žlučových cest diagnózu nedělá. A opět pro tento typ manifestace byla vytvořena speciální doporučení (43–46).

Štítná žláza

Riedelova tyreoiditida je od roku 2010 také součástí spektra IgG4-RD. Na rozdíl od jiných manifestací preferuje ženy. Riedelova tyreoiditida infiltruje v některých případech jen jeden lalok, v jiných celou žlázu. Specifickým nálezem je přesah fibrotických mas do okolních struktur. Nezřídka fibróza přesáhne na příštítná tělíška a způsobí tak hypoparathyreoidismus, dále na svaly, nervy a cévy. Klinickým příznakem je bolest, lokální zduření, dysfagie, chrapot a případně i zúžení trachey. Hodně pacientů s touto chorobou obvykle podstoupí tyreoidektomii pro podezření na karcinom, protože tenkojehlová biopsie je v těchto případech nekonkluzivní (47–50). A tak i pro tento typ manifestace jsou navržena diagnostická kritéria (51).

Slinné žlázy

Slinné a slzné žlázy jsou často postiženy IgG4-RD. Hlavní stížností pacientů je asymetrické či symetrické zduření slinných žláz a omezená sekrece. Bolest je výjimečná. Sialoadenitida a dakryoadenitida postihují stejně obě pohlaví. Mikroskopické vyšetření obvykle prokáže zachování lobulární architektury s denzním lymfoplazmocytárním infiltrátem a hyperplastickými lymfoidními folikuly. V diferenciální diagnostice je nutno odlišit lymfom, sialolitiazu a karcinomy. Problém je, že karcinom v některých případech má kolem sebe zánětlivý infiltrát obsahující IgG4 plazmocytů, což dále komplikuje diagnózu. Podrobné popisy těchto projevů již byly publikovány jak v české, tak ve slovenské literatuře (52–56).

V případě Sjögrenova syndromu (SS) na rozdíl od „IgG4-related SS“ jsou přítomny nízké hodnoty IgG4 v séru, případně silně pozitivní vyšetření na anti/Ro/SSA protilátky a v bioptované žláze chybí IgG4+ plazmocytů, storiformní fibróza a obliterující flebitida. A opět jsou publikována doporučení pro klinickou a morfológickou diagnostiku této nemoci (57–60).

Orbity a orbitální adnexa

Pokud se onemocnění IgG4-RD manifestuje v očnici nebo v oku, pak je označováno jako „IgG4-related ophthalmic disease (IgG4-ROD)“, které nejčastěji způsobuje nebolestivé zduření slzné žlázy nebo slzných žláz. Další stejně postižené struktury oka či orbity zahrnují okohybné svaly, očníkový tuk, infraorbitální nervy, oční víčka a odvodné slzné cesty. Diagnostická kritéria kombinují fyzikální vyšetření, zobrazovací metody a histopatologické nálezy. Zobrazovací metody usnadňují diagnózu, ale je nezbytná tkáňová biopsie k vyloučení jiných příčin onemocnění, především maligních procesů. Nejčastěji je IgG4-ROD onemocněním postižena slzná žláza (62–88 %). Další často postiženou strukturou je trojklanný nerv (9,5–39 %), okohybné svaly (19–25 %), očníkový tuk (28,6–40 %), víčka (12 %) a odvodné slzné cesty (1,5–9,5 %). IgG4-ROD na rozdíl od jiných orgánů postihuje častěji mladší skupinu pacientů (55 let), zastoupení pohlaví je stejné a může se kombinovat s postižením slinné žlázy a vyšší hladinou IgG4 v séru. Bylo také zjištěno, že IgG4-ROD může být spojeno s ast-

matem a alergickou rhinitidou. IgG4-ROD pacienti mají vyšší riziko non-Hodgkinského lymfomu než pacienti s pankreatickou formou IgG4-RD onemocnění. V domácí a zahraniční literatuře jsou opět podrobné popisy těchto stavů (61–68).

Retroperitoneální fibróza a postižení velkých cév

Retroperitoneální fibróza (RPF) je vzácnou chorobou, obvykle postihuje muže středního věku a je často asociovaná s kouřením. Klinické projevy jsou poměrně variabilní, u některých pacientů se tato choroba zjistí náhodou při CT břicha provedeného z jiné indikace, jiní si stěžují na bolest v oblasti dolní páteře „low back pain“. Obvyklou komplikací je hydronefróza. Periaortitida je asymptomatická, jen výjimečně vede k tvorbě aneurysmat a k ruptuře. Při CT zobrazení je nacházeno circumferenciální zesílení stěny arterií, což je způsobeno sklerotizujícím zánětem v adventicii. Postižené cévy vykazují homogenní enhancement v pozdní fázi po aplikaci kontrastu. Některé arterie mají i dilatované lumen. Histologie prokazuje opět typické znaky IgG4-RD, ale u dlouhotrvající nemoci začíná dominovat fibróza. V případě retroperitoneální fibrózy se vyznačuje „IgG4-related RPF“ poměrem IgG4/IgG v tkáni nad 40 %.

K urologům přivádí nemocné tato choroba důsledky retroperitoneální fibrózy, hydronefróza buďto asymptomatická, nebo s různě vyjádřenými příznaky obstrukce vývodných cest močových a poškozením ledvinových funkcí.

RPF je často provázena zánětlivými aortálními aneurysmaty abdominální či torakální aorty. Pak se proces nazývá chronická periaortitida spojená s retroperitoneální fibrózou.

RPF se zdá být heterogenní skupinou nemocí. Někteří pacienti vykazují znaky IgG4-RD, ale jiní nemají znaky IgG4-RD, a pak se tato situace nazývá idiopatickou retroperitoneální fibrózou. Poměr idiopatických a IgG4-RD retroperitoneálních fibróz není zatím znám, protože pátrání po známkách IgG4-RD při histologickém hodnocení retroperitoneální fibrózy se provádí až v posledních letech. Zánětlivá aneurysmata aorty mohou taktéž spadat do spektra IgG4-RD (69–82). Z dalších příčin retroperitoneální fibrózy je nutno zmínit Erdheimovu-Chesterovu chorobu – jednu chorobu ze spektra xantogranulomu.

Onemocnění a chirurgické řešení poprvé popsal francouzský urolog Albarran v roce 1905. V roce 1948 publikoval Ormond nálezy u dvou pacientů a přinesl podklady k vyčlenění retroperitoneální fibrózy jako samostatné klinické jednotky, i když na dlouhou dobu bez znalosti skutečné etologie.

Retroperitoneální fibróza, která je charakterizována zánětlivou proliferací pojivové tkáně, vede k dislokaci a útlaku ureterů v oblasti L4-S1 a k hydronefróze. K urologovi je pacient odeslán k vyšetření a provedení diferenciální diagnostiky, vyloučení obstrukce litiázou nebo nádorovým onemocněním.

Hydronefróza může být asymptomatická, zjištěná jako náhodný nález při jiném vyšetření. Vzhledem k nevýrazným počátečním potížím je onemocnění diagnostikováno pozdě a manifestuje se až komplikacemi vzniklými na podkladě komprese vývodných cest močových.

Diagnostikován může být různý stupeň ledvinové nedostatečnosti. Až třetina pacientů přichází s afunkční ledvinou a 10 % v urémii při

bilaterální hydronefróze. Někdy se retroperitoneální fibróza prezentuje jako pyelonefritida až sepse v důsledku obstrukční uropatie.

Velmi vzácné urologické manifestace

IgG4-RD zřejmě preferuje určité lokalizace, ale není jasné, zda lze definovat lokalizace, v nichž se IgG4-RD nevyskytuje, nebo zda lze pouze konstatovat, že v některých lokalizacích je tato choroba častější a v jiných vzácnější. V literatuře jsou zatím jen ojediněle popsány další urologické manifestace této nemoci.

Forma manifestující se jako tumor varlete (81).

Intersticiální cystitida je nemoc zatím neobjasněné etiologie. Zánětlivá reakce obvykle bývá přítomna a je provázána zvýšeným zastoupením mastocytů ve svalovině detruzoru močového měchýře. Do roku 2022 se zatím pouze jediná práce zaměřila na možnou souvislost chronické intersticiální cystitidy s IgG4-RD. Je to práce autorů z Houstonu (Texas). Autoři se zaměřili na možnou souvislosti s IgG4-RD, analyzovali celkem 44 pacientů a jejich bioptických vzorků. Jednalo se o 7 mužů a 37 žen. Imunohistochemické vyšetření analyzovalo přítomnost IgG a IgG4 v plazmatických buňkách. Ve 4 případech byl prokázáno signifikantně zvýšené zastoupení IgG4-positivních plazmatických buněk s více než 30 IgG4+plazmocytů v zorném poli (per high-power field) a poměr IgG4/IgG byl vyšší než 0,5.

Pacienti s IgG4 pozitivní intersticiální cystitidou byli vyššího věku, měli zvýšené zánětlivé markery a sníženou kapacitu močového měchýře. Autoři této práce se domnívají, že u části pacientů je intersticiální cystitida projevem IgG4-RD a mohla by tak být i léčena (82).

Ledviny

Nejčastější manifestací v ledvinách je tubulointersticiální nefritida a membranózní glomerulonefritida. Postižení ledvin touto nemocí se projevuje jako akutní či chronické renální selhání, ložisko v ledvině či obojí. V případě tubulointersticiální nefritidy způsobené IgG4-RD je při CT zobrazení s kontrastem vidět obvykle bilaterální poškození parenchymu ledvin, ale obvykle dominuje poškození kortexu ledvin ve formě kortikálních nodulů anebo difúzní poškození. Ale patologické změny mohou být nacházeny i v okolním ledvinném parenchymu ve formě lemu v měkkých tkáních kolem ledvin, případně nodularit v renálních sinusech a zesílení ledvinné pánevky. V histologickém obraze je přítomna jak typická fibróza, tak lymfoplazmocytární infiltrát s vysokým počtem IgG4+ buněk a nález někdy doplňují depozita Ig a/nebo C3 složky komplementu v bazální membráně tubulů a nález je často doplněn různými formami glomerulárního poškození. Proto se usuzuje, že na patogenezi IgG4-RD se podílejí imunitní komplexy (83–89).

Pulmonální, mediastinální a pleurální projevy IgG4-RD

IgG4-RD postihuje také dýchací cesty, pleuru a mediastinum. Pacienti přicházejí s kašlem, dušností, s bolestí na hrudníku, ale mohou být i bez symptomů.

Plicní postižení zahrnuje tvorbu nodulů „inflammatory pseudotumor“, ale také může způsobit intersticiální plicní postižení. Na viscerální a parietální pleure tvoří někdy IgG4-RD nodulární ložiska. Ale také bronchiální zánět, edém a stenóza bývají projevy či následky plicní

formy IgG4-RD. Mediastinální fibróza je pak dalším projevem této nemoci. Nález na HRCT hrudníku je nespecifický a ukáže různé formy postižení (nodulární zastínění, konsolidace, postižení intersticia, plicní fibrózu, lymfadenopatie). Diferenciální diagnostika je velmi obtížná a poměrně široká, protože plíce mají tendenci reagovat stereotypně na různé formy poškození. Diferenciálně diagnosticky je nutné vyloučit plicní karcinom, metastázy jiného origa, intersticiální plicní procesy včetně sarkoidózy (90–98).

Lymfatické uzliny

Lokalizované či systémové postižení uzlin je u IgG4-RD časté, a tak IgG4-RD je nutno přiřadit do diferenciální diagnostiky lymfadenopatie, kam patří lymfom, metastázy karcinomů, Castlemanova choroba a jiné imunitně mediované nemoci či krevní choroby.

Horečky, noční poty čili B symptomy nejsou ale typické pro IgG4-RD.

Histologie uzlin při IgG4-RD se mírně liší od obvyklé charakteristiky, storiformní fibróza a obliterativní flebitida obvykle nejsou přítomné. A tak je nutno myslet na multicentrickou formu Castlemanovy nemoci, reaktivní folikulární hyperplazii, progresivní transformaci germinálních center. Odlišit jednotlivé formy postižení lymfatické uzliny je proto obtížné (99–101). Někdy je problém rozlišit IgG4-RD lymfadenopatii od lymfomu, neboť lymfadenopatie se může postupně transformovat do lymfomu (102).

Další orgány

Taktéž nervový systém je v některých případech poškozen IgG4-RD včetně periferních nervů. Častou lokalizací poškození jsou orbitální a spinální nervy s typickou infiltrací perineuria (perineural disease). Neurologické příznaky jsou ale řídké. Nemoc někdy způsobuje také hypofyzitidu anebo mohou vzniknout inflamatorní pseudotumory přímo v CNS. Přibližně asi jedna třetina případů s hypertrofickou pachymeningitidou je způsobena IgG4-RD (103–105). Dále se popisuje idiopatická cervikální fibróza spojená s IgG4-RD, neobvyklá sklerotizující mastitida, která je také součástí spektra IgG4-RD. U mužů byla popsána prostatitida, orchitida a paratestikulární tumory. V nečetných případech byla IgG4-RD příčinou postižení kůže, na níž byla zodpovědná za vytvoření erytematózních svědících plaků anebo podkožních nodulů. Perikard byl touto nemocí postižen ve formě konstriktivní perikarditidy. Přehled všech příznaků s německou pečlivostí rozvádí Pieringer a kol (106).

Klinické fenotypy IgG4-RD

V předchozích odstavcích jsme uvedli výčet možných manifestací. Z tohoto výčtu plyne, že tato nemoc překvapuje postižením kteréhokoliv orgánu. Při analýze pacientů s touto nemocí se zjistilo, že některé formy postižení se velmi často vyskytují společně a že lze popsat čtyři základní fenotypy klinické manifestace. Toto didaktické rozdělení do několika skupin umožňuje lépe si představit, co vše se pod označením IgG4-RD skrývá.

Při analýze 800 pacientů s touto nemocí byly identifikovány čtyři homogenní fenotypy IgG4-RD:

- fenotyp pankreato-biliární (31 %),
- fenotyp retroperitoneální fibrózy s nebo bez aortitidy (24 %),
- fenotyp IgG4-RD limitovaný na oblast hlavy a krku (24 %),

- fenotyp Mikuliczova syndromu se systémovým postižením (22 %).

Uvedené fenotypy se liší nejen lokalizací postižení, ale také epidemiologickými a sérologickými nálezy. Pacienti s omezením nemoci na hlavu a krk jsou častěji ženy, ostatní typy jsou mezi ženami a muži rovnoměrně vyvážené. Pacienti s pankreato-biliárním postižením jsou velmi často přijímáni do nemocnice s akutními komplikacemi. Zánětlivé parametry jsou naproti tomu nejvíce zvýšené ve třetí skupině (107). Toto relativně nové členění na čtyři fenotypy IgG4-RD uvádí tabulka 4.

Typické laboratorní nálezy

Eozinofilie

Asi 40 % pacientů s IgG4-RD má eozinofilii, často provázenou astmatem (108–110). Tedy IgG4-RD je důležitá a asi podhodnocená příčina sekundární či reaktivní eozinofilie.

Jak hypereozinofilní syndrom, tak IgG4-RD obvykle postihují kůži, plíce, zažívací trakt a lymfatické uzliny. Idiopatický hypereozinofilní syndrom a hypereozinofilie bez zjevné příčiny jsou diagnózy, které se stanoví jedině vyloučením jiných známých příčin a dle některých pramenů těchto eozinofilii bez objevené příčiny bývá až 30–50 %. Proto u pacientů s eozinofilii nejasné etiologie je nutno myslet i na IgG4-RD.

Znaky myeloidní klonální proliferace, jako je zvýšený počet blastů, abnormální karyotyp a mutace typu PDGFR-alfa/beta, FGFR-1 nebo PCMI-JAK2 se u pacientů s IgG4-RD nenacházejí. Ale odlišení lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu od IgG4-RD je obtížnější. Aberantní T-buněčný fenotyp nalézáný v případech lymfocytární varianty hypereozinofilního syndromu zahrnuje zvýšený počet CD4+CD3–, CD3+/CD4–/CD8– a CD4+/CD7– T buněk, s nebo bez T-buněčné klonality (110, 111).

Eozinofilie způsobená IgG4-RD je obvykle mírná či střední, jen výjimečně přesahují absolutní hodnoty eozinofilů $5 \times 10^9/l$ a mizí po kortikoidech či rituximabu (112).

Polyklonální hypergamaglobulinemie a další laboratorní nálezy

Laboratorní známky jsou často nenápadné. Zánětlivé markery, jako je sedimentace erytrocytů a CRP, jsou obvykle jen mírně zvýšené, ale mohou být i normální. Anti-nukleární protilátky, anti-SS-A stejně jako anti-SS-B protilátky jsou u většiny pacientů negativní, častější abnormalitou je snížení C3 a C4.

Snad jedině hypergamaglobulinemie je častější u této diagnózy, proto tuto nemoc uvádíme v rámci diferenciální diagnózy polyklonální hypergamaglobulinemie. Zvýšená sérová koncentrace IgA a alergie jsou přítomny asi u jedné třetiny nemocných. Vyšetření potvrdí imunoglobulinů typu IgG prokáže vysoké hodnoty IgG4, ale ne u všech nemocných s IgG4-RD. Zdůrazňuje se, že koncentrace IgG4 mohou být docela zavádějící, pokud jsou použity, jako jedině kritérium pro potvrzení či vyloučení diagnózy. Na druhé straně četné jiné nemoci, jako jsou nádory, infekce a autoimunitní choroby, včetně vaskulitid, jsou spojené s vyššími hodnotami IgG4. Proto práce udávající senzitivitu zvýšené hodnoty IgG4 mají velmi divergentní výsledky od vysokých 90 % až po nízké 10 %. A záleží také na metodice vyšetření (106).

Zvýšená koncentrace IgG4 často provázená vzestupem IgG1 způsobí polyklonální hypergamaglobulinemii. Zcela výjimečně tato elevace vede k hyperviskóznímu syndromu. V současnosti není známa příčina vzestupu koncentrace IgG4, a tak je pochopitelná tendence nazývat tento jev epifenomenem. Ale zvyšují se i koncentrace volných lehkých řetězců. IgE bývá často vyšší, zvláště u pacientů s eozinofilii, zatímco IgA a IgM jsou v normě, či jen nepatrně vyšší. Diagnostika IgG4-RD má svá specifika a je nutno vyloučit klonality.

Co je příčinou hypergamaglobulinemie? V databázi PUBMED Medline jsou pouze dvě analýzy (113, 114).

Objev IgG4-RD vedl také k objevení reakcí potvrdit imunoglobulinů IgG4 na různé stimuly. Například asociace hepatitidy C se zvýšením kon-

Tab. 4. Dělení IgG4-RD na 4 fenotypy publikované poprvé v roce 2019 a stav názorů na léčbu z roku 2019 (107)

Pankreato-biliární fenotyp IgG4-RD (31 %)	IgG4-RD s retroperitoneální fibrózou s nebo bez aortitidy (24 %)	IgG4-RD limitovaná na oblast hlavy a krku (24 %)	IgG4-RD – Mikuliczův syndrom se systémovým postižením (22 %)
Muži, IgG4 ++, IgE+	Muži, IgG4+ nebo norm. Vyšší CRP a FW	Ženy, historie atopie, IgG4++	Starší muži, IgG4+++ IgE +
Pankreas: diabetes mellitus malabsorpce při exokrinní insuficienci Játra a žlučové cesty: infekční cholangitida, biliární stenty, selhání jater	Srdce: konstriktivní perikarditida Postižení koronárních tepen, Aorta: zánět stěny a vznik hrudních a břišních aneurysmat Retroperitoneum: Hydronefróza a atrofie ledvin, chronický abdominální bolestivý syndrom Mediastinum: komprese struktur v mediastinu	Orbita: ptóza, poruchy zraku diplopie Meningy: ztlustění mening a obrna hlavových nervů Uši: ztráta sluchu, destrukce kosti Lebka a sinusy: chronický zánět, destrukce struktur ve střední rovině s poruchou čichu, Endokrinní žlázy: Hypopituitarismus, hypotyreóza	Slzné žlázy: sicca sy Slinné žlázy: sicca sy Pankreas: diabetes mellitus, malabsorpce při exokrinní insuficienci Plíce: fibróza, intersticiální plicní proces Pleura: výpotky zesílení pleury Ledviny: porucha funkce typu intersticiální nefritidy či glomerulonefritidy
Senzitivní na léčbu	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu, proto vyšší kumulativní dávky steroidů	Fibrózní forma je poměrně rezistentní na léčbu, proto vyšší kumulativní dávky steroidů	Systémové postižení Senzitivní na léčbu
Indukce remise: 1) Prednison 0,5–1,0 mg/kg 3 týdny a pak postupné snižování po 3 + 6 měsících 2) Rituximab 1000 mg v i.v. infuzi ve 14denních intervalech			
Udržovací léčba: <ul style="list-style-type: none"> Nízká dávka glukokortikoidů MARS azathioprin, nebo metotrexát, nebo cyklofosfamid, nebo mykofenolát mofetil, nebo cyklosporin nebo leflunomid Rituximab první aplikace 1000 mg v 14denních intervalech a pak infuze 1000 mg v 6měsíčních intervalech (23) 			

centrace podtřídy IgG1, asociace hypotyreózy a syndromu dráždivého trakčního se zvýšenou koncentrací podtřídy IgG2, asociace revmatoidní artritidy se zvýšenou koncentrací podtřídy IgG3 a IgG1 a také asociace celiakie se zvýšenou koncentrací podtřídy IgG4 (115). Zcela výjimečně byl popsán IgG4 myelom (7).

Vyšetření kostní dřeně v případě IgG4-RD nepřináší žádné dodatečné informace, počet plazmocytů nebývá zvýšen i při vyšší hladině imunoglobulinů třídy IgG (115).

Diferenciální diagnóza

IgG4-RD imituje četné maligní choroby v závislosti na lokalizaci. Další diferenciální diagnostický problém tvoří choroby provázené lokální či celkovou zánětlivou reakcí. Je jich tolik (116), že je zmíníme pouze v tabulce 5. Problémem je, že je spektrum chorob, které jsou provázeny vyšší hodnotou koncentrace podtřídy imunoglobulinu IgG, není malé. Hladina IgG4 bývá zvýšená u autoimunitních onemocnění (ANCA – asociované vaskulitidy, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, spondyloartritidy). Taktéž některé choroby GIT (autoimunitní hepatitida, chronická pankreatitida, chronická hepatitida, jaterní cirhóza, ulcerózní proktokolitida) mohou být provázeny vyšší koncentrací IgG4. A to samé bylo pozorováno v případě některých nádorových onemocnění (kolorektální karcinom, karcinom plic a zhoubná onemocnění urogenitálního traktu). Takže samotný nález vyšší hodnoty IgG4 neznamena, že se jedná o IgG4-RD.

Rozlišení IgG4-RD a idiopatické multicentrické Castlemanovy choroby (iMCD)

Problémy někdy činí rozlišení IgG4-RD od idiopatické multicentrické formy Castlemanovy choroby, protože jak pacienti s IgG4-RD, tak pacienti s iMCD mívají vyšší sérové hodnoty IgG4 a také infiltráty obsahující IgG4+ plazmocyty v ložisku nemoci (117, 118) a patolog proto svůj nález uzavře jako IgG4-RD/iMCD. Nelze spoléhat pouze na morfology, že jejich vyšetření jednoznačně odpoví na otázku, zda jde o IgG4-RD, nebo o iMCD, ale je vhodné přihlídnout i ke klinickým příznakům (119).

Japonští autoři, kteří srovnávali 45 pacientů s IgG4-RD a 33 s iMCD, popsali následující rozdíly:

- alergická onemocnění byla přítomna u 70 % pacientů s IgG4 RD a jen u 33 % s iMCD. Horečka a další projevy systémové zánětlivé reakce byly více časté u pacientů s iMCD než u pacientů s IgG4-RD,
- paravertebální infiltráty byly jen u pacientů s IgG4-RD stejně jako postižení exokrinních žláz,

Tab. 5. Choroby, které mohou mít podobné projevy jako IgG4-RD (116)

Pankreato-hepato-biliární fenotyp	Karcinom pankreatu a cholangiokarcinom, autoimunitní pankreatitida, primární sklerotizující cholangitida
Retroperitoneální/aortický fenotyp	Idiopatická retroperitoneální fibróza vaskulitida postihující velké cévy
Hlavu a krk postihující fenotyp	Granulomatózy, polyangiitids, Gravesova orbitopatie, sarkoidóza, malignity, histiocytózy
Mikulicův systémový fenotyp	Sjögrenův syndrom, granulomatóza s polyangiitidou, multicentrická Castlemanova choroba

- lymfadenopatie byla přítomna vždy u iMCD, proto lze iMCD vyloučit, pokud není lymfadenopatie přítomna (120, 121).

Ale přesto je možno najít atypické případy, kdy rozlišení není dobře možné. Rozdíly mezi IgG4-RD a iMCD shrnuje tabulka 6. IgG4-RD ale postižuje starší pacienty a jen výjimečně má inflamatorní známky odpovídající systémové zánětlivé reakci, v jejímž pozadí je u Castlemanovy choroby zvýšená koncentrace IL-6 a tedy i zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu.

Rozlišení IgG4-RD a histiocytárních chorob

Vzácné histiocytární onemocnění, zvané Rosaiova-Dorfmanova choroba, obsahuje také občas v infiltrátu IgG4+ buňky a má zvýšené hodnoty IgG4 v séru. Odlíšení těchto dvou chorob je velký problém. Nejenže mají některé morfologické znaky stejné, vyjma fibrózy, která je typická pro IgG4-RD, ale mohou mít i některé shodné klinické projevy, jako je například pachymeningitida.

Histopatologické vyšetření v případně Rosaiovy-Dorfmanovy choroby také vykazuje vyšší počet IgG4+ plazmatických buněk, ale obvykle spolu s CD68+ S100+ histiocyty. Rosaiova-Dorfmanova choroba je asociovaná s morfologickým jevem zvaným emperipolosis (122–126). Diferenciální diagnostika je někdy problémem, i když se postupuje dle doporučení pro stanovení diagnózy Rosaiovy-Dorfmanovy nemoci (127)

Klasifikace histiocytárních neoplazií doporučuje při podezření na Rosaiovy-Dorfmanovu chorobu pátrat po zvýšeném počtu IgG4+ plazmatických buněk, ale jinak se Rosaiova-Dorfmanova choroba nepovažuje za součást IgG4-RD (127).

Asi jedna třetina pacientů s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má retroperitoneální fibrózu. Ale na rozdíl od IgG4-RD více než 95 % osob s Erdheimovou-Chesterovou chorobou má postižení skeletu, což ale nebývá u IgG4-RD. Průkaz hyperostotických změn skeletu odpovídajících Erdheimově-Chesterově nemoci dává tušit, s jakou diagnózou

Tab. 6. Rozdíly mezi idiopatickou multicentrickou Castlemanovou chorobou (iMCD) a s imunoglobulinem IgG4 asociovanou chorobou (IgG4-RD) (120, 121)

	IgG4-RD	iMCD
Klinická charakteristika		
Atopie, alergie	časté	vzácné
Infiltrace exokrinních žláz	častá	výjimečná
Generalizovaná lymfadenopatie	výjimečná	vždy přítomná
Laboratorní známky		
CRP	normální	vysoké
Hemoglobin	normální	snížený (anémie chron. chorob)
Trombocyty	normální	zvýšené
Albumin	normální	snížený
IgG4/IgG poměr	vysoký	normální
IgA	normální	vysoký
IgM	normální	vysoký
IL-6	normální	vysoký
Histologie		
Zralé plazmocyty	nečetné	často četné
Hemosiderinová depozita	vzácná	častá
IgA+ buňky	vzácné	četné

bude asociována retroperitoneální fibróza. Histologie u Erdheimovy-Chesterovy choroby vykazují CD68+S100-CD1a- histiocyty, často ve formě „foamy histiocytes“ neboli pěnitých buněk (127).

Dalším diferenciálně diagnostickým problémem je nové onemocnění, definované až v roce 2018, zvané „Immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis, český ekvivalent názvu se zatím neustálil (128).

Mimoplicní sarkoidóza má společně rysy s IgG4-RD, včetně polyklonální hypergamaglobulinemie, lymfadenopatie plicních nodulů a sklerotizující mezenteritidu a pachymeningitidu, jak podrobněji rozvádí Doubková (97).

Pozornost byla věnována také asociaci IgG4-RD a maligních lymfomů. V asijské populaci byla častější asociace s takzvanými MALT lymfomy (mucosal-associated lymphoid tissue lymphoma) lokalizovanými často v očnici, zatímco u bílé rasy byly popisovány divergentní typy lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární, lymfoplazmocytární a také MALT lymfom). Také byla popsána IgG4-RD současně probíhající s autoimunitním lymfoproliferativním syndromem (1, 101, 129). Problémy diferenciální diagnostiky shrnují tabulky 5 a 6.

Stanovení diagnózy

V rozhovoru s pacientem je třeba se zeptat na zjištěné zvětšené uzliny, které mohou svoji velikost postupně měnit (v průběhu času se zvětšovat a zmenšovat), na otoky a zduření slinných žláz, na příznaky sicca syndromu, na nevysvětlitelnou pankreatitidu a žloutenku. Zásadní je ale histologický průkaz nemoci. A pokud se podaří nemoc histologicky prokázat, tak je zásadní cílené vyšetření, pátrající po známkách poškození orgánů a po retroperitoneální fibróze. Přehled vyšetření a nálezů typických pro IgG4-RD přináší tabulka 7 (128).

Vyšetření podtřídy imunoglobulinů typu IgG (IgG1-IgG4)

Asi 70 % pacientů s IgG4-RD má zvýšené hladiny IgG4. Monoklonální imunoglobulin se musí vždy samozřejmě také vyšetřit. Zvýšená hladina IgG4 má diagnostickou senzitivitu 83–97 % a specifitu 60–85 % s tím, že za hranici se bere horní limit normálních hodnot (130). Obvykle se za horní hranici normy pro IgG4 bere 1,35 g/l, i když tato hranice vždy souvisí s použitou metodou a dle metodik se mění. Mírně zvýšené hodnoty IgG4 je možné prokázat i v jiných případech. Výrazné zvýšení koncentrace IgG4 > 5 g/l je přibližně z 90 % specifické pro IgG4-RD. Kolísání hladiny však není dáno jenom metodami stanovení IgG4, ale také v případě nemoci IgG4-RD odvisí od míry orgánového poškození. Ve studii z Bostonu mělo jen 53 ze 103 pacientů zvýšené hladiny IgG4 (28). V Japonsku ve skupině 334 pacientů mělo více než 95 % zvýšené IgG4 (29). V multietnické studii bylo prokázáno, že Asiaté měli vyšší sérové IgG4 než neasijská skupina (medián 11,2 g/l versus 2,9 g/l, $p = 0,0094$). Zvýšená hladina IgG4 měla 96 % senzitivitu u Asiátů a jen 67 % u ne-Asiátů (131, 132).

Poměr IgG4/IgG je typicky > 0,2 v případě IgG4-RD, ale tento poměr nezvyšuje specifitu sérové koncentrace IgG4. Proto v Evropě není měření podtřídy IgG4 vhodné pro screening, ani pro vyloučení nemoci. V západní Evropě má asi jen 50–59 % osob s IgG4-RD zvýšené hladiny IgG4, zatímco v Asii je téměř ve 100 %. Problém je, že u některých chorob je vyšší koncentrace imunoglobulinů podtřídy IgG4, aniž by to byla IgG4-asociovaná choroba.

Zvýšené hodnoty IgG4 v séru jsou nespecifické a tento laboratorní nález se vyskytuje taktéž u multicentrické Castlemanovy choroby, alergických onemocnění včetně eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou (syndrom Churga – Straussově), sarkoidózy.

Tab. 7. Vyšetření a typické nálezy u IgG4-RD (130)

Vyšetření	Typické nálezy
Krevní obraz	U 40 % eozinofilie, obvykle mírná
Zánětlivé markery	CRP normální či jen mírně zvýšené do 20 mg/l (při absenci infekce)
Podtřídy IgG imunoglobulinu	Mírné zvýšení IgG4 (1,5–5,0 g/l) je nespecifické a 30 % pacientů s IgG4-RD má normální IgG4 hladiny. Výraznější zvýšený IgG4 nad 5,0 g/l je užitečné pro stanovení diagnózy i sledování léčby. Ostatní podtřídy imunoglobulinů IgG mohou být mírně zvýšené. Poměr IgG4/IgG je typicky vyšší než 0,2
Imunoglobuliny	IgA a IgM mohou být v normě či mírně zvýšené. Snížené koncentrace imunoglobulinů nejsou typické. Nutno vyloučit monoklonální imunoglobulin
Autoprotilátky	Antinukleární protilátky a revmatoidní faktor mohou být slabě pozitivní
Komplement	Často snížen, hlavně při tubulointersticiální nefritidě
Vyšetření moče	Albuminurie je častá a může být i proteinurie, kvantitou se blíží nefrotickému syndromu (při membranoproliferativní glomerulonefritidě)
Vyšetření lipázy, amylázy, glukózy, glykovaného hemoglobinu, jaterních enzymů, TSH, kreatininu urey a vyšetření proteinurie a albuminurie	Subklinické pankreatitidy se zvýšenou lipázou, glukózovou intolerancí, hepatopatií a albuminurií jsou běžné
CT krku, hrudníku, břicha a pánve	Difúzní či segmentální zvětšení pankreatu, často s hypodenzitami. V ledvinách a duktálních orgánech – žlučovém traktu a bronších může být patrné zesílení stěny, zesílení stěny aorty, poškození jater, retroperitoneální fibróza
V případě zvětšení slzné žlázy provést CT orbity	Pacienti s expanzí v orbitě mají typicky zbytnění (zvětšení) slzné žlázy
Histopatologické vyšetření	
Přehodnocení původních histologií, tedy archivních vzorků	V případě dostupnosti archivních biopsií by se v nich mělo doplnit barvení na IgG4/IgG
Plánované nové biopsie při podezření na IgG4-related disease	Pro diagnostiku se preferují biopsie patologické tkáně, v nichž se pátrá po fibrotizaci, obliterativní flebitidě a polyklonálním lymfoplazmocytárním infiltrátu s poměrem IgG4+/IgG+ plazmatických buněk vyšší než 40 %. V případě, že biopsie postiženého orgánu by byla riziková, doporučuje se biopsie malé slinné žlázy třeba ze rtu

Problém je, že také u karcinomu slinivky břišní je občas zvýšená hodnota IgG4, jak popisuje prof. Dítě a další (133, 134).

V laboratorním obraze IgG4-RD se lze setkat i s pozitivitou ANA a s pozitivitou revmatoidních faktorů, s typicky sníženou hodnotou C3 a C4 složky komplementu, se vzestupem IgE imunoglobulinu a s přítomností tkáňové depozice imunokomplexů (130).

Není ale zanedbatelný ani analytický problém a problém s interpretací výsledků. Existují dvě hlavní nefelometrické metody (Siemens a Binding Site), které se liší a které mají své interpretační problémy. A proto někteří autoři doporučují vyšetření koncentrace IgG4 hmotnostní spektrometrií (135, 136).

Plazmablasty v periferní krvi, marker aktivity nemoci

Aktivitu nemoci lze hodnotit i s pomocí průtokového cytometrického vyšetření.

Někteří autoři dávají přednost před vyšetřením hladiny IgG4 imunoglobulinu v séru podchycení obvykle dramaticky zvýšeného počtu IgG4+ plazmablastů v periferní krvi. Toto flowcytometrické vyšetření slouží nejen pro diagnostiku aktivní formy IgG4-RD, ale i pro monitoraci vývoje nemoci. Vysoký počet plazmablastů v periferní krvi lze identifikovat s pomocí vícebarevné průtokové cytometrie (CD19low, CD38+, CD20-, CD27+). Plazmablasty bývají zvýšeny i v případě normálních hladin IgG4 v séru. Vyšetření zvýšeného počtu cirkulujících plazmablastů je doporučováno jako potenciální diagnostický biomarker nemoci, využitelný i v hodnocení hloubky léčebné odezvy a odhalení progresu s potřebou zahájení opětovné léčby. Flow-cytometrická detekce plazmablastů v krvi poskytuje více senzitivní modalitu pro diagnostiku IgG4-RD. Uvádí se senzitivita 95 % a specifita 82 % při použití hranice 900/ml (137). Tento typ flowcytometrického vyšetření vyžaduje již ale hodně výkonný mnohobarevný flowcytometr a zkušené pracovníky (137–141).

Histopatologie

Histologie se bere za základ pro stanovení diagnózy s výjimkou pro případy s typickými změnami na pankreatu odpovídajícími autoimunitní pankreatitidě. Pokud je obraz postižení pankreatu dostatečně specifický, může být ustoupeno od biopsie (52, 77). Histologický obraz IgG4-RD má tři hlavní charakteristiky:

- denzní polyklonální lymfoplazmocytární infiltrát bohatý na IgG4+ plazmatické buňky,
- storiformní fibrózu,
- obliterativní flebitidu (75).

Diagnostický počet IgG4+ plazmocytů v jednom zorném poli mikroskopu se liší dle tkáně, od hodnoty > 10/zorné pole v případě mening po > 100/zorné pole v případě kůže. Ale nehledě na absolutní počet IgG4+ plazmocytů v zorném poli, za patognomický pro IgG4-RD se bere poměr IgG4+/IgG+ plazmatických buněk > 40 % (52, 77).

Fibróza je také požadovaná pro stanovení diagnózy IgG4-RD, buď v preparátu dominuje, nebo je prokazatelná jen fokálně. Storiformní fibróza však nemusí být zastížena v malých vzorcích, a proto je třeba vždy většího vzorku pro průkaz nemoci, aby mohla být zastížena.

Třetím charakteristickým znakem je obliterativní flebitida, žilní lumen je obliterován inflamatorním lymfoplazmocytárním infiltrátem.

Doporučuje se sledovat v histologickém preparátu průběh arterií a arteriol a pátrat, zda jsou provázeny žilními cestami, protože pokud žíly nejsou jasně zřetelné, tak mohly být nahrazeny zánětlivým infiltrátem. Barvení na elastin pomůže identifikovat kompletně obliterované žilky.

Dalším histologickým znakem je flebitida bez obliterace cévního lumen a zvýšený počet eozinofilů.

Pokud mají tito nemocní archivované vzorky z čtenějších předchozích odběrů histologických vzorků vzhledem k chronickému charakteru této nemoci, tak se doporučuje zpětně v nich doplnit imunohistochemické barvení na IgG4+ pozitivní buňky.

Samotný zvýšený počet IgG4+ plazmatických buněk, který je patrný ve všech vzorcích tkání, postižených IgG4-RD, není dostatečně specifický nále. Četné chronické inflamatorní procesy, jako jsou vaskulitidy, zánětlivé nemoci střeva a lymfomy, mohou vykazovat zvýšený počet IgG4+ plazmatických buněk, ale nejsou přítomné další histologické znaky, jako je storiformní fibróza, obliterující flebitida a absence granulomatózního zánětu.

Postižení kostní dřeni není u IgG4-RD běžné a obliterativní flebitida a storiformní fibróza nejsou typicky přítomné v kostní dřeni a v lymfatických uzlinách pacientů s IgG4-RD. Pro odběr histologie je tedy nutno vždy volit ten orgán a tu tkáň, které na zobrazovacích vyšetřeních vykazují známky postižení.

U pacientů s proteinurií se provádí biopsie ledvin. Postižení ledvin v případě IgG4-RD mívá jeden ze dvou histologických obrazů. V 80 % případů to bývá hypokomplementární tubulointericiální nefritida a ve 20 % případů membranoproliferativní nefritida (142).

U pacientů, u nichž nelze postižený orgán biopsovat, se doporučuje odběr malé slinné žlázy ze rtu. Dokonce v případech bez klinického průkazu postižení velkých slinných žláz nebo sicca syndromu při minimální invazivitě někdy prokáže diagnózu. V jedné studii 66 pacientů se suspektním IgG4-RD prokázala biopsie labiální žlázy senzitivitu 55 % a specifitu 100 % (143).

Z pragmatického pohledu u pacientů, kteří mají klasické laboratorní a zobrazovací známky IgG4-RD, ale jsou křehcí na provedení biopsie nebo biopsie neprokázala jasný závěr, je možné diagnózu uzavřít jako suspektní IgG4-RD a při vyloučení jiných chorob tyto případy léčit jako IgG4-RD.

Diagnostická kritéria

U všech chorob, u nichž neexistuje jediný jasně definovaný znak, jehož přítomnost potvrzuje přítomnost nemoci a nepřítomnost vylučuje chorobou, byla, jsou a budou publikována diagnostická kritéria, která se vždy v čase vyvíjejí tak jak se vyvíjí poznání této nemoci. První diagnostická kritéria byla definována v roce 2011 a publikována v roce 2012 kolektivem japonských autorů a jsou uvedena v tabulce 8 (144). Tato kritéria pak byla upravena v roce 2020 týmem japonských odborníků a zveřejněna v roce 2021, viz tabulka 9.

Jak je vidět, tato kritéria jsou podstatně jednodušší a v praxi snáze realizovatelná než poměrně komplikovaná kritéria, která byla dohodnuta na sjezdu Evropské a Americké revmatologické společnosti. Specialitou japonských kritérií je, že akceptují mezinárodní kritéria pro jednotlivé orgány, protože obraz nemoci se v jednotlivých orgánech liší. A proto

Tab. 8. První diagnostická kritéria pro IgG4-RD publikovaná kolektivem japonských autorů v roce 2012 (145)

1	+ 2	+ 3	Diagnóza
Postižení orgánu Lokalizované či difúzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 135 mg/dl = 1,35 g/l	Histopatologie IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4+ bb / zorné pole	jednoznačná
+ orgánově specifická kritéria			
Postižení orgánu Lokalizované či difúzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 135 mg/dl	Histopatologie IgG4/IgG > 0,4 a > 10 IgG4+ bb / zorné pole	pravděpodobná
Postižení orgánu Lokalizované či difúzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru > 135 mg/dl	Není dostupná či není diagnostická	možná
Postižení orgánu Lokalizované či difúzní zduření a dysfunkce	IgG4 v séru < 135 mg/dl	Není dostupná či není diagnostická	není možná

Tab. 9. Japonská kritéria publikovaná 2021 (145). Tato kritéria jsou postavena na zobrazovacích vyšetřeních, na vyšetření kvantity imunoglobulinu IgG4 a na histopatologickém vyšetření. Pokud jsou splněna všechna kritéria, je diagnóza jednoznačná. Za jednoznačnou je však také považována diagnóza, pokud jsou splněna jednotlivá mezinárodně uznávaná kritéria pro jednotlivé orgány, pokud jsou publikována, tak již v roce 2017 zveřejnil Umehara (146)

Zobrazovací vyšetření
Jeden či více orgánů je difúzně zvětšená nebo je v něm zřetelné zduření či zvětšení typické pro IgG4-RD. V případě postižení jednoho orgánu se nepovažuje lymfadenopatie za typickou
Sérologické vyšetření
Koncentrace IgG4 vyšší než 135 mg/dl (1,35 g/l)
Patologická diagnóza vyžaduje splnění dvou z následujících tří kritérií
1 Denzní lymfocytární a plazmocelulární infiltrát s fibrózou
2 Poměr IgG4-pozitivních plazmocytů /IgG-pozitivních buněk je větší 40 % a počet IgG4-pozitivních plazmocytů je větší než 10 na zorné pole
3 Typická fibróza, zvláště storiformní fibróza nebo obliterativní flebitida
Diagnóza je jednoznačná při splnění kritérií 1+2+3. pravděpodobná při splnění kritérií 1 a 3 a možná při splnění kritérií 1 a 2. Pokud je však splněna definice nemoci publikovaná pro jednotlivé orgány, jde také považovat diagnózu za jednoznačnou (145, 146)

Umehara doporučuje kombinovat obecná kritéria s kritérii pro manifestaci nemoci v určitém orgánu. Dle tohoto japonského přístupu je diagnóza považována za jednoznačnou, pokud jsou splněna Umeharou uvedená kritéria anebo pokud jsou splněna kritéria IgG4-RD publikovaná pro jednotlivé orgány (145, 146) viz tabulka 10.

V roce 2019 byla pak ustanovena na konferenci Evropské a Americké revmatologické společnosti poměrně složitá nová mezinárodní kritéria, která byla zveřejněna v roce 2020 (147, 148), viz tabulka 10. Tato kritéria jsou nepoměrně složitější než japonská kritéria, protože dávají jednotlivým parametrům bodovou hodnotu a pro splnění diagnózy požadují dosažení 20 bodů. Na rozdíl od japonských kritérií, která považují IgG4 koncentraci za zvýšenou na hodnotě nad 135 mg/dl neboli 1,35 g/l, tak kritéria Evropské a Americké revmatologické společnosti definují zvýšení násobkem od horní fyziologické hranice.

Takže v současnosti máme k dispozici více uznávaných kritérií, dle kterých se budeme orientovat u konkrétního pacienta.

Uvedený turbulentní vývoj kritérií jen dokazuje, jak obtížné je v současnosti stanovit diagnózu této nemoci a odlišit ji od podobných chorob, které také mohou mít vyšší počet IgG4 plazmocytů anebo mohou být provázeny zvýšenou sérovou koncentrací podtypy imunoglobulinu IgG4.

Závěr

IgG4-RD je nová choroba, která často uniká delší dobu diagnóze z několika důvodů: imunoglobulin IgG4 je stanovován pouze ve specializovaných imunologických laboratořích. Běžné laboratoře, které stanovují polyklonální a monoklonální imunoglobuliny, toto vyšetření z organizačně ekonomických důvodů v ČR neprovádějí. Provedení barvení na IgG4 pozitivní buňky není taktéž běžně prováděno, pokud není vysloveno podezření na tuto chorobu. Cílem tohoto článku je formou přehledného textu upozornit na všechny možné manifestace této nemoci, které pacienta přivedou tu s fibrózní strumou k endokrinologovi, tu s pachymeningitidou k neurologovi, tu s expanzivním procesem v orbitě k očnímu lékaři, případně s retroperitoneální fibrózou k urologovi anebo s podezřením na tumor pankreatu ke gastroenterologovi, jak také pěkně popsala Chovancová (149). Přitom se pořád jedná o jednu chorobu, i když s různými manifestacemi. Diagnostika vůbec není jednoduchá, jak vyplývá z četných pro tuto nemoc publikovaných kritérií a četnosti prací zabývajících se diferenciální diagnostikou. Prognostický index pro tuto chorobu byl vypracován relativně nedávno a je v procesu validace (150, 151), zatím není standardně používán. S prognózou a odpovědí na léčbu souvisí i přítomnost či nepřítomnost eozinofilie (152). Pacienti s eozinofilií mívají masivnější postižení a onemocnění má u nich větší tendenci recidivovat. Poznání této vzácné nemoci se rozvíjí pozvolna teprve v posledních letech, a tak každý další rok přinese další informace do mozaiky představ o této nemoci, podobně jako v roce 2015 popsali japonští autoři synovitidu provázející IgG4 related disease (153), jev, který do té doby nebyl znám.

Přehledem popsaných projevů chce multioborový tým spoluautorů přispět k časné diagnostice této nemoci. Přehled zkušeností s léčbou této nemoci uvedeme v další kapitole.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

Tab. 10. Mezinárodní kritéria IgG4-RD vytvořená Evropskou a Americkou revmatologickou společností publikovaná v roce 2020 (147, 148)

Histopatologie	
Bez průkazu typických změn	0
Denzní lymfocytární infiltrát	+4
Denzní lymfocytární infiltrát + obliterativní flebitida	+6
Denzní lymfocytární infiltrát + storiformní fibróza s nebo bez obliterativní flebitidy	+13
Imunohistochemické vyšetření s barvením na IgG4+ buňky	
IgG4+/IgG+ poměr = 0–40 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 0–9	0
IgG4+/IgG+ poměr ≥ 41 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 0–9	
IgG4+/IgG+ poměr = 0–40 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je ≥ 10	+7
IgG4+/IgG+ poměr ≥ 41–70 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je ≥ 10	
IgG4+/IgG+ poměr ≥ 71 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je 10–50	+14
IgG4/IgG poměr ≥ 71 % a počet IgG4+ buněk na zorné pole je ≥ 51	+16
Sérová koncentrace IgG4	
Normální či nevyšetřená	0
> normální, ale < 2násobek horního limitu normálu	+4
2–5x horní limit normálu	+6
> 5x horní limit normálu	+11
Vyšetření bilaterálního postižení slzných žláz, parotis, sublinguálních a submandibulárních slinných žláz	
Žádný pár žláz není postižen	0
Jeden pár žláz je postižen	+6
Dvě a více párů žláz je postiženo	+14
Hrudník, zobrazení hrudníku (HRCT)	
Nevyšetřen či vyšetřen a bez patologického nálezu	0
Peribronchovaskulární a septální zesílení	+4
Paravertebrální pruhovitá měkká tkáň v hrudníku	+10
Pankreas a žlučové cesty	
Nevyšetřeny či žádné změny	0
Difuzní zvětšení pankreatu a ztráta lobulace pankreatu	+8
Difuzní zvětšení pankreatu a okraj se snížením enhancement při CT vyšetření	+11
Postižení pankreatu současně s postižením žlučových cest	+19
Ledviny	
Nevyšetřeny nebo nic patologického nenalezeno	0
Snížení koncentrace komplementu C3 a C4	+6
Zesílení ledvinné pánvičky a zesílení měkkých tkání	+8
Oboustranně arey nízké denzity v kůře ledvin	+10
Retroperitoneum	
Nebylo vyšetřeno nebo nic patologického nenalezeno	0
Difuzní zesílení stěny abdominální aorty	+4
Cirkumferentní anebo anterolaterálně uložená měkká tkáň kolem infrarenální části aorty anebo ilických cév	+8
Pro stanovení dg IgG4-RD je zapotřebí celkem nejméně 20 bodů	

LITERATURA

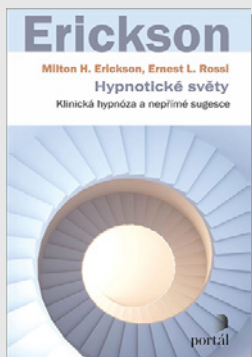
1. Campr V. Monitor, aneb nemělo by vám uniknout, že co by hematopatolog měl vědět o IgG4-asociované nemoci. Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství. 2019;55-64 (4):200-2002.
2. Bojková M, Dítě P, Dvořáková J et al. Immunoglobulin G4, autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer Digestive diseases (Basel. Online). 2015;33(1):86-90.
3. Hrnčíř Z. Nové imunoglobulinové biomarkery u revmatických chorob: volně lehké řetězce a IgG4. Rheumatologia (Bratislava). 2013;27(3):126-127.
4. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB et al. Sclerosing cholangitis: its possible association with Riedel's struma and fibrous retroperitonitis: report of two cases. N Engl J Med. 1963;269:8-12.
5. Yoshida K, Toki F, Takeuchi et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995;40:1561-1568.
6. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001;344(10):732-738.
7. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol. 2003;38(10):982-984.
8. Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet. 2002;359:1403-1404.
9. Dítě P, Husová L, Lukáš Z. Imunoglobulin G4 pozitivní cholangitida. Vnitř. Lék. 2010;56(8):824-826.
10. Dítě P, Novotný I, Kinkor Z. Autoimunní forma chronické pankreatitidy a IgG4 pozitivní mastitida Gastroenterologie a hepatologie. 2011;65(1):22-25.
11. Dítě P, Novotný I, Lata J et al. Autoimunitní pankreatitida a IgG pozitivní sklerotizující cholangitida. Vnitř. Lék. 2011;57(3):254-257.
12. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:1010-1016.
13. Ryu JK, Chung JB, Park SW et al. Review of 67 patients with autoimmune pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. Pancreas. 2008;37:377-385.
14. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25(9):1181-1192.
15. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3061-3067.
16. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol. 2012;22(1):1-14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6.

17. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):191-196. doi:10.1053/j.semdp.2012.08.001.
18. Stone JH. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):177-190. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.002.
19. Průcha M, Sedláčková L. IgG4-related disease - a patient with multiple organ involvement Prague Medical Report. 2017;118(2-3):95-99.
20. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T et al. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:358-371.
21. Karim F, Loeffen J, Bramer W et al. IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14(1):18.
22. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease: confusable immune-mediated disorders. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Aug 7;keab634. doi: 10.1093/rheumatology/keab634.
23. Mikulová Š, Jilek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Úvod, patogeneze, diagnostika. 1. část *Alergie (Praha, Print).* 2015;17(1):16-24.
24. Mikulová Š, Jilek D, Richter J. Nemoc asociovaná s IgG4. Klinický obraz, orgánová postižení a terapie. 2. část. *Alergie (Praha, Print).* 2015;17(2):91-99.
25. Král V, Pohorská J, Stiborová I et al. Onemocnění asociovaná s IgG4 – je příčinou porucha regulace imunitní odpovědi? *Klinická imunologie a alergologie.* 2016;26(1):42-48.
26. Endmayr V, Tunc C, Ergin L. Anti-neuronal IgG4 autoimmune diseases and IgG4-related diseases may not be part of the same spectrum: a comparative study. *Front Immunol.* 2022;12:78547.
27. Konecny I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: New insights and new family members. *Autoimmun Rev.* 2020;19:102646.
28. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2466–2475.
29. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):262-270.
30. Hardacre JM, Iacobuzio-Donahue CA et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann Surg.* 2003;237:853–858.
31. Kunovsky L, Dítě P, Blaho M et al. Is autoimmune pancreatitis a risk factor for pancreatic adenocarcinoma? *Vnitř Lék.* 2021;67(1), e9-e13.
32. Dítě P, Novotný I, Dvořáková J et al. Pancreatic Solid Focal Lesions: Differential Diagnosis between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Cancer- Digestive diseases (Basel. Online). 2019;37(5):416-421.
33. Dítě P, Novotný I, Kianička B, et al. Autoimunitní pankreatitida – diagnostický konsenzus. *Vnitř Lék.* 2015;61(2):114-118.
34. Peňázová P, Andrašina T, Novotný I et al. IgG4 sklerozující cholangitida – zánět imitující nádor hlavy pankreatu a cholangiokarcinom *Klinická onkologie.* 2019;32(2):143-151.
35. Vaňásek J, Horrmann P, Laco J et al. IgG4 asociovaná pankreatitida a cholangioitida. *Česká radiologie.* 2014;68(4):294-297.
36. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K et al. Working Group Members of The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Welfare of Japan. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2020;38(7):591-612. doi: 10.1007/s11604-020-00971-z.
37. Notohara K, Kamisawa T, Fukushima N et al. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol Int.* 2020;70(10):699-711. doi: 10.1111/pin.12994.
38. Novotný I, Dítě P, Trna J et al. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. *Digestive diseases (Basel. Online).* 2012;30(2):216-219.
39. Dítě P, Novotný I, Kianička B et al. Imunoglobulin G4 asociovaná onemocnění. *Gastroenterologie pre prax.* 2011;10(3):151-152.
40. Hubers LM, Beuers U. IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas: clinical and experimental advances. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):310-314. doi: 10.1097/MOG.0000000000000362.
41. Dítě P, Trna J, Kinkor Z et al. Unusual Multiorgan Immunoglobulin G4 (IgG4) Inflammation: Autoimmune Pancreatitis, Mikulicz Syndrome, and IgG4 Mastitis. *Gut and liver.* 2013;7(5):621-624.
42. Honsová E, Loderová A, Kostolná E et al. Autoimunitní pankreatitida s postižením žlučovýchodů a jater jako součást IgG4 pozitivního autoimunitního onemocnění (IgG4-related autoimmune sclerosing disease). *Kazuistika Česko-slovenská patologie a Soudní lékařství.* 2010;46-55(3):65-67.
43. Löhr JM, Beuers U, Vujanovic M et al. UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911.
44. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(1):9-42. doi: 10.1002/jhbp.596.
45. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2019;68(8):1356-1378. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317993.
46. Hori Y, Chari ST, Tsuji Y et al. Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis. *Mayo Clin Proc Innov QualOutcomes.* 2021;5(3):535-541. doi: 10.1016/j.mayocpiq.2021.03.005.
47. Hrnčíř Z, Laco J. Klinický význam nemoci spojené s imunoglobuliny IgG4. *Časopis lékařů českých.* 2011;150(8):438-441.
48. Navarro-Sánchez V, Marín-Castañeda LA, Gallegos CA et al. IgG4-Related Fibrous Thyroiditis (Riedel's Thyroiditis): A Case Report. *Am J Case Rep.* 2020;21:e928046. doi: 10.12659/AJCR.928046.
49. Rotondi M, Carbone A, Coperchini F et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: IgG4-related thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(5):R175-R183. doi: 10.1530/EJE-18-1024.
50. Stan MN, Sonawane V, Sebo TJ et al. Riedel's thyroiditis association with IgG4-related disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(3):425-430. doi: 10.1111/cen.13238.
51. Takeshima K, Li Y, Kakudo K, et al. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 2021;68(1):1-6. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0557.
52. Laco J, Kamarádová K, Mottl R, et al. Plasma cell granuloma of the oral cavity: a mucosal manifestation of immunoglobulin G4-related disease or a mimic Virchow's Archiv. 2015;466(3):255-63.
53. Kubičková J, Zeleník K, Urban O et al. Manifestace IgG4 asociované nemoci v oblasti hlavy a krku. *Otorinolaryngologie a foniatrie.* 2015;64(3):163-167.
54. Hrnčíř Z, Laco J, Drahošová M et al. Biomarker IgG4 u Mikuliczovy choroby Rheumatologia (Bratislava). 2011;25(3)25-30.
55. Mačinga P, Jarošová J, Špičák J et al. Imunoglobulin G4 asociované onemocnění v gastroenterologii. *Vnitř Lék.* 2021;67(2):76-83.
56. Laco J, Ryška A, Čelakovský P et al. Chronic sclerosing sialadenitis as one of the immunoglobulin G4-related diseases: a clinicopathological study of six cases from Central Europe. *Histopathology (Oxford. Print).* 2011;58(7):1157-1163.
57. Maehara T, Pillai S, Stone JH et al. Clinical features and mechanistic insights regarding IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(7):908-916. doi: 10.1016/j.ijom.2019.01.006.
58. Marcus KS, Hoffman HT, Rajan Kd A et al. Not All Küttner Tumors Are IgG4-Related Disease (IgG4-RD). *Head Neck Pathol.* 2021. Jan 4. doi: 10.1007/s12105-020-01268-3.
59. Puxeddu I, Capecchi R, Carta F et al. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. *J Immunol Res.* 2018;2018:6936727. doi: 10.1155/2018/6936727.
60. Liu Y, Xue M, Wang Z et al. Salivary gland involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 428 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):634-640. doi:10.1093/rheumatology/kez280.
61. Franečková L, Kozák I, Rovenský J. Onemocnění se vztahem k IgG4 Oftalmorevmatologie. První vydání. Praha, Galén 2017. 2017, 271-274.
62. Hrnčíř Z, Laco J, Slezák R et al. Mikuliczova choroba s jednostranným exoftalmem - onemocnění se vztahem k IgG4 Česká revmatologie. 2011;19(3):125-130.
63. Závorková M, Richter J, Větvička V, et al. IgG-4 asociované onemocnění v očním lékařství Česká a slovenská oftalmologie. 2017;73(3):109-112.
64. Detiger SE, Karim AF, Verdijk RM et al. The treatment outcomes in IgG4-related orbital disease: a systematic review of the literature. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(5):451-459. doi: 10.1111/aos.14048.
65. Lee MJ, Planck SR, Choi D et al. Non-specific orbital inflammation: Current understanding and unmet needs. *Prog Retin Eye Res.* 2021;81:100885. doi: 0.1016/j.preteyeres.2020.100885.
66. Lee HS, Choi W, Kim GE, Yoon KC. Case of Primary Isolated Subconjunctival IgG4-Related Disease. *Cornea.* 2018;37(7):926-928. doi:10.1097/ICO.0000000000001566.
67. Singh S, Selva D. Non-infectious Dacryoadenitis. *Surv Ophthalmol.* 2021;S0039-6257(21)00135-1. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.05.011.
68. Kubota T, Katayama M, Nishimura R et al. Long-term outcomes of ocular adnexal lesions in IgG4-related ophthalmic disease. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):345-349. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313730.
69. Průcha M, Czinner P, Prokopová P et al. IgG4-related diseases - a rare polycystic form of Ormond's disease. *Prague Medical Report.* 2016;117(2-3):124-128.
70. Průcha M, Sedláčková L. Onemocnění asociovaná s IgG4 – pacient s mnohočetným orgánovým postižením. *Medicína po promoci.* 2016;17(1):70-71.
71. Laco J, Podhola M, Kamarádová K et al. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. *Virchow's Archiv.* 2013;463(5):721-30.
72. Průcha M, Kolombo I, Štádlar P. Ormond's Disease-IgG4-related Disease. *Prague Med Rep.* 2015;116(3):181-92.
73. Průcha M, Šedivý P, Štádlar P, et al. Aneurysma břišní aorty jako IgG4-asociované onemocnění? *Anesteziologie a intenzivní medicína.* 2017;28(1):53-54.
74. Bradna P, Soukup T, Tomáš J et al. Aortitis a periaortitis v rámci IgG4 – related choroby. *Obtížná diagnóza s dobrou šancí léčby. Česká revmatologie.* 2013;21(1):20-25.
75. Laco J, Šteiner I, Holuber T, et al., Isolated thoracic aortitis: clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Cardiovascular pathology.* 2010;20(6):352-360.
76. Oyama-Manabe N, Manabe O, Tsuneta S et al. RadioGraphics Update: IgG4-related Cardiovascular Disease from the Aorta to the Coronary Arteries. *Radiographics.* 2020;40(7):E29-E32. doi: 10.1148/rg.2020190219.
77. Mizushima I, Kasahima S, Fujinaga Y et al. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarthritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc, Dis.* 2019;12(4):460-472. doi: 10.3400/avd.0a.19-00085.

78. Šteiner I, Laco J. IgG4-related disease of the aortic valve. *Cardiovascular pathology*. 2015;24(4):264-265.
79. Lian L, Wang C, Tian JL. IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum, Dis*. 2016;19(11):1049-1055. doi:10.1111/1756-185X.12863.
80. Liu Y, Zhu L, Wang Z, Zeng Q, et al. Clinical features of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among 407 patients with IgG4-related disease: a retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):767-772. doi: 10.1093/rheumatology/keaa411.
81. Wang G, Zhuo N, Luo X, et al. IgG4-Related Disease With Testicular Involvement: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol*. 2021;12:717902. doi: 0.3389/fimmu.2021.717902.
82. Crumley S, Ge Y, Zhou, et al. Interstitial cystitis: another IgG4-related inflammatory disease? *Ann Diagn Pathol*. 2013 Oct;17(5):403-7. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2013. 03. 004.
83. Merta M. Klinický obraz onemocnění ledvin asociovaných s IgG4 Postgraduální nefrologie. 2013;11(2):26-27.
84. Tošovský M, Bradna P, Laco J et al. Case 1-2012: ANCA associated glomerulonephritis in combination with IgG4 Positive mediastinal mass in a patient with ankylosing spondylitis treated with TNF alpha inhibitors *Acta Medica (Hradec Králové)*. 2012;55(1):42-46.
85. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239. doi:10.1080/14397595.2018.1554321
86. Boffa JJ, Esteve E, Buob D et al. Renal involvement in IgG4-related disease. *Presse Med*. 2020;49(1):104017. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104017.
87. Kim YJ, Kim GE, Ma SK et al. IgG4-related renal disease co-existing with retroperitoneal fibrosis. *Transl Androl Urol*. 2020;9(2):794-799. doi: 10.21037/tau.2020. 02. 06.
88. Tsai HC, Liao HT, Tsai CY. Retroperitoneal Fibrosis With a Damaged Kidney in IgG4-Related Disease. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(1):e1. doi:10.1097/RHU.0000000000001181.
89. Bhattad PB, Joseph DL, Peterson E. IgG4-Related Disease Manifesting as Hypocomplementemic Tubulointerstitial Nephritis: A Rare Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8:2324709620952213. doi: 10.1177/2324709620952213.
90. Morales AT, Cignarella AG, Jabeen IS et al. An update on IgG4-related lung disease. *Eur J Intern Med*. 2019;66:18-24. doi:10.1016/j.ejim.2019. 06. 010.
91. Xie Y, Xiong A, Marion T et al. Lung nodules and IgG4 related disease: a single-center based experience. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):218. doi: 10.1186/s12890-020-01250-3.
92. Moura MC, Gripaldo R, Baqir M et al. Thoracic Involvement in IgG4-Related Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(2):202-213. doi: 10.1055/s-0039-1700995.
93. Lv X, Gao F, Liu Q et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1465-1473. doi: 10.3892/etm.2017.5554.
94. Matsui H, Utsumi T, Maru N, et al. A case of IgG4-related anterior mediastinal sclerosing disease coexisting with autoimmune pancreatitis. *Surg Case Rep*. 2020;6(1):180. doi: 10.1186/s40792-020-00939-1.
95. Corcoran JP, Culver EL, Anstey RM et al. Thoracic involvement in IgG4-related disease in a UK-based patient cohort. *Respir Med*. 2017;132:117-121. doi: 10.1016/j.rmed.2017. 10. 005.
96. Pandita A, Wong J. IgG4-related disease in lung: a diagnostic challenge. *Pathology*. 2020;52(3):390-392. doi: 10.1016/j.pathol.2019. 11. 009.
97. Doubková M, Matěj R, Chovancová Z et al. Lung diseases and autoimmune hemolytic anemia associated with IgG4 disease. *Vnitř Lék*. 2020;66(4):47-52.
98. Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S et al. Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology*. 2017;70(7):1114-1124. doi: 10.1111/his.13186.
99. Wick MR, O'Malley DP. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: Diagnosis & differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35(1):61-66. doi: 10.1053/j.semdp.2017. 11. 006.
100. Takanashi S, Kikuchi J, Sasaki T et al. Lymphadenopathy in IgG4-related disease: a phenotype of severe activity and poor prognosis, with eotaxin-3 as a new biomarker. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):967-975. doi: 10.1093/rheumatology/keaa648.
101. Bledsoe JR, Ferry JA, Neyaz A, et al. IgG4-related Lymphadenopathy: A Comparative Study of 41 Cases Reveals Distinctive Histopathologic Features. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(2):178-192. doi: 10.1097/PAS.0000000000001579.
102. Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K et al. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. *Med Mol Morphol*. 2016;49(4):243-249. doi: 10.1007/s00795-016-0139-2.
103. Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(4):206-216. doi:10.1097/MD.0b013e31829c-ce35.
104. Radotra BD, Aggarwal A, Kapoor A, et al. An orphan disease: IgG4-related spinal pachymeningitis: report of 2 cases. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(6):790-794. doi: 10.3171/2016. 4. SPINE1674.
105. Sbeih I, Darwazeh R, Shehadeh M et al. Immunoglobulin G4-Related Hypertrophic Pachymeningitis of the Spine: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2020;143:445-453. doi: 10.1016/j.wneu.2020. 07. 227.
106. Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A et al. IgG4-related disease: an orphan disease with many faces. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:110. doi: 10.1186/s13023-014-0110-z. PMID: 25026959;PMCID: PMC4223520.
107. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al for ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum, Dis*. 2019;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
108. Luke YC, Chen, Mattman A, Seidman MA et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know *Haematologica*. 2019;104(3):444-455.
109. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014;69(2):269-272.
110. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(11):1243-1259.
111. Carruthers MN, Park S, Slack GW et al. IgG4-related disease and lymphocyte-variant hyper-eosinophilic syndrome: A comparative case series. *Eur J Haematol*. 2017;98(4):378-387. doi:10.1111/ejh.12842.
112. Zhang X, Zhang P, Li J, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci Rep*. 2019;9(1):16483. doi: 10.1038/s41598-019-52847-6.
113. Dispenzieri A, Gertz MA, Therneau TM, Kyle RA. Retrospective cohort study of 148 patients with polyclonal gammopathy. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):476-487.
114. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, et al. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. *Haematologica*. 2020;105(3):e121-e123. doi: 10.3324/haematol.2019.219725.
115. Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):276-280.
116. Martín-Nares E, Hernández-Molina G, Baenas DF et al. IgG4-Related Disease: Mimickers and Diagnostic Pitfalls. *J Clin Rheumatol*. 2021 Sep 17. doi: 10.1097/RHU.0000000000001787. Epub ahead of print.
117. Soto Y, Kojima M, Takata K et al. Multicentric Castleman disease with abundant IgG4 positive cells. Clinical and pathological analysis of 6 cases. *J Clin Pathol*. 2010, 63, 1084-1089.
118. Otani K, Inoue D, Fujikura K, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. *Oncotarget*. 2018;9(6):6691-6706. doi: 10.18632/oncotarget.24068.
119. Sun C, Xu G, Lin J. Comparison of IgG4-Related Lymphadenopathy and Multicentric Castleman's Disease: a Retrospective Study. *Clin Lab*. 2018;64(10):1671-1678. doi: 10.7754/Clin. Lab. 2018.180421.
120. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y et al. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease. *RMD Open*. 2017;18(3):e000432. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000432.
121. Zhang X, Zhang P, Peng L et al. Clinical characteristics of a concurrent condition of IgG4-RD and Castleman's disease. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3387-3395. doi: 10.1007/s10067-018-4165-4.
122. Gianella P, Dulguerov N, Arnoux G et al. Thyroid Rosai-Dorfman disease with infiltration of IgG4-bearing plasma cells associated with multiple small pulmonary cysts. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):83. doi:10.1186/s12890-019-0847-1.
123. de Jong WK, Kluijn PM, Groen HM. Overlapping immunoglobulin G4-related disease and Rosai-Dorfman disease mimicking lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2012;21(126):365-7. doi: 10.1183/09059180.00001612.
124. Zhang Y, Chen H, Jiang YQ et al. Clinicopathological features of cutaneous Rosai-Dorfman disease and its relationship to IgG4-related disease: a retrospective study. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):844-845. doi: 10.1111/bjd.17939.
125. Liu L, Perry AM, Cao W et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(3):395-402. doi: 10.1309/AJCPFH0S36YILXJU.
126. Zhang X, Hyjek E, Vardiman J. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(5):622-632.
127. Abila O, Jacobsen E, Picarsic J et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-2890.
128. Piao Y, Zhang Y, Yue C et al. Immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis: a pitfall in the differential diagnosis of granulomatosis with polyangiitis, Rosai-Dorfman disease, and fungal rhinosinusitis. *Hum Pathol*. 2018;73:82-88. doi: 10.1016/j.humpath.2017. 12. 011.
129. Bledsoe JR, Wallace ZS, Stone JH et al. Lymphomas in IgG4-related disease: clinicopathologic features in a Western population. *Virchows Arch*. 2017;472(5):839-852.
130. Liu J, Yin W, Westerberg LS, Lee P et al. Immune Dysregulation in IgG₄-Related Disease. *Front Immunol*. 2021;12:738540. doi: 10.3389/fimmu.2021.738540.
131. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum, Dis*. 2015;74(1):14-18.
132. Qi R, Chen LYC, Park S, et al. Utility of serum IgG4 levels in a multiethnic population. *Am J Med Sci*. 2018;355(1):61-66.
133. Dítě Z, Novotný I, Kala Z et al. Pozitivita imunoglobulinu IgG4 v krevním séru u osob s karcinomem slinivky břišní. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2012;66(3):187-190.
134. Slavičková J, Laštovička J. Elevace sérového imunoglobulinu G4 a diagnostika IgG4-asociované nemoci. *Alergie (Praha, Print)*. 2018;20(2):98-102.
135. van der Gugten G, DeMarco ML, Chen LYC et al. Resolution of spurious immunonephelometric IgG subclass measurement discrepancies by LC-MS/MS. *Clin Chem*. 2018;64(4):735-742.

136. Kawa S, Skold M, Ramsden DB, Serum IgG4 Concentration in IgG4-Related Disease. Clin Lab. 2017;63(9):1323-1337.
137. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):190-195.
138. Mizushima I, Yamada K, Harada K et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2018;28(2):293-299. doi: 10.1080/14397595.2017.1332540.
139. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K et al. Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67(9):2476-81.
140. Lanzillotta M, Della-Torre E, Stone JH. Roles of Plasmablasts and B Cells in IgG4-Related Disease: Implications for Therapy and Early Treatment Outcomes. Curr Top Microbiol Immunol. 2017;401:85-92. doi: 10.1007/82_2016_58.
141. Lin W, Zhang P, Chen H, Lipsky PE. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):25. doi: 10.1186/s13075-017-1231-2. PMID: 28183334;PMCID: PMC5301376.
142. Seidman MA, Barbour SJ, Levin A, Carruthers M, Chen LY. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Can J Kidney Health, Dis. 2016;3:34.
143. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2016;26(5):725-729.
144. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). Mod Rheumatol. 2012;22:21-30.
145. Umehara H, Okazaki K, Kawa S et al. Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021;31(3):529-533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710,
146. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017;27(3):381-391.
147. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al for IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79(1):77-87.
148. Wallace ZS, Naden RP, Chari S et al IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020;72(1):7-19.
149. Chovancová Z, Filipenský P, Rotnáglóvá S et al. Podtřída imunoglobulinů IgG4 a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění Klinická onkologie. 2022;35(1):20-31.
150. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(11):1671-1678. doi: 10.1002/acr.23543.
151. Fernández-Codina A, Pinilla B et al. Spanish Registry of IgG4 Related Disease (REERIGG4) investigators;Autoimmune Diseases Group (GEAS);Spanish Internal Medicine Society (SEMI). Treatment and outcomes in patients with IgG4-related disease using the IgG4 responder index. Joint Bone Spine. 2018;85(6):721-726. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.01.014.
152. Zhang X, Zhang P, Li J et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. Sci Rep. 2019;9(1):16483. doi: 10.1038/s41598-019-52847-6.
153. Tomiyama F, Watanabe R, Fujii H et al. Synovitis in a Patient with IgG4-related Disease. Intern Med. 2015;54(11):1427-32. doi: 0.2169/internalmedicine.54.4320.

KNIŽNÍ NOVINKY



Hypnotické světy Klinická hypnóza a nepřímé sugesce

Milton H. Erickson

Překlad: Tomáš Kohoutek, Kateřina Kleinová

Nevědomí je kreativní a schopné samo nabídnout řešení psychického problému člověka, myslí si Erickson, který inspiroval přístupy krátké terapie, systemické terapie, na řešení zaměřené terapie a neurolingvistického programování. Kniha je doslovným záznamem Ericksonovy indukce klinické hypnózy a jeho přístupu k nácviku tranzu. Poskytuje studentům i odborníkům jasné příklady vývoje klinických hypnotických jevů. Dvěma hlavními inovacemi v tomto svazku jsou teorie využití hypnózy a nepřímé formy návrhů. V každé kapitole spoluautor Ernst Rossi objasňuje a rozpracovává relevantní otázky právě ilustrované Ericksonovy práce a analyzuje Ericksonův přístup k odhalení některých základních proměnných, které lze izolovat a testovat budoucí experimentální prací. Tyto sekce jsou mostem mezi klinickým uměním Ericksonovy hypnoterapie a systematickým úsilím vědecké snahy o porozumění lidskému chování. V Portále již vyšla kniha Sidneyho Rosena o ericksonovském přístupu.

978-80-262-1889-0, 499 Kč, 384 str., brož.



Naslouchat je umění Jak účinně a pozitivně komunikovat

Annika Telléus

Překlad: Helena Stiessová

Jak klást správně otázky? Jak se vyhnout nedorozuměním a chybným závěrům? Jak nastavit v rozhovoru pozitivně hranice? Proč je důležité naslouchat s laskavostí i sobě? Jak poznat, kdy už naslouchání není řešením? Kniha se zaměřuje na schopnost efektivně, neagresivně a bez odsudku naslouchat sobě i druhým a využívat ji pro účinnou mezilidskou komunikaci. Je doplněná srozumitelnými příklady z praxe a nabízí čtenáři množství nástrojů, jak dokázat lépe porozumět druhým, i náměty k přemýšlení v závěru každé kapitoly.

Kniha Naslouchat je umění byla knižní porotou Švédské organizace pro lidské zdroje (Sveriges HR Förening) vybrána jako jedna z doporučených 9 knih roku 2020.

978-80-262-1869-2, 299 Kč, 144 str., brož.

Střednědobá úspěšnost single stage hybridní ablace perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní

Martin Pešl^{1,2,3}, Tomáš Kulík^{1,2}, Tomáš Ostřížek⁴, Vladimír Horváth⁴, Filip Souček^{1,2}, Katarína Melajová¹, Katarína Doležalová¹, Daniela Žáková⁴, Tomasz Jadczyk^{2,5}, František Lehar¹, Jiří Jež^{1,2}, Zdeněk Stárek^{1,2}

¹I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu (ICRC), Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³Biologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

⁴Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH), Brno

Úvod: Thorakoskopická radiofrekvenční ablace technikou „single stage“ je metodou léčby perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní (FS) nabízející možnost pro pacienty jinak neřešitelné konvenční katérovou radiofrekvenční ablací. Prezentujeme úvodní soubor pacientů po zavedení nové metody na našem pracovišti.

Metody: Celkem 52 pacientů ve věku $61,82 \pm 9,7$ roku podstoupilo v období září 2016 – březen 2019 single stage hybridní ablací (thorakoskopická izolace plicních žil a „box lesion“ následovaná katérovým ověřením efektu chirurgické části výkonu) pro symptomatickou perzistující a dlouhodobě perzistující FS s výrazně dilatovanou levou síní $57,9 \pm 11,0$ mm.

Výsledky: Střední doba výkonu dosahovala 232 minut a střední doba hospitalizace byla 10 dnů. Při propuštění mělo 52 pacientů (100 %) sinusový rytmus. Šestiměsíční kontrolu absolvovalo 48 z 52 pacientů (92,3 %). Při první kontrole po třech měsících od výkonu bylo 41 ze 48 (85,4 %) pacientů bez záchyty FS, při druhé kontrole po 6 měsících bylo bez FS 38 ze 44 dále sledovaných pacientů (86,4). Akutní komplikace byla zaznamenána 1× perforace levé síně řešená úspěšně suturou a 1× tranzitorní ischemická ataka bez trvalých následků. Pozdní komplikace 1× masivní plicní embolizace, 1× atrioezofageální píštěl. Nebyl zaznamenán žádný periprocedurální infarkt myokardu ani cévní mozková příhoda s trvalými následky.

Závěr: Hybridní thorakoskopická a katérová ablace v jednom sezení je účinná a relativně bezpečná miniinvazivní metoda léčby dlouhodobě perzistující fibrilace síní.

Klíčová slova: perzistující fibrilace síní, katérová ablace, thorakoskopická ablace, hybridní single stage ablace.

Mid-term success rate of single stage hybrid ablation of persistent and long-term persistent atrial fibrillation

Introduction: Single stage thoracoscopic radiofrequency ablation (RFA) is a treatment method for persistent and long-term persistent atrial fibrillation (AF) offering the possibility for patients otherwise inconsolable by conventional catheter RFA. We present a pilot group of patients after the introduction of the new method at our clinical center.

Patients group: A total of 52 patients aged 61.82 ± 9.7 years underwent single stage hybrid ablation (thoracoscopic isolation of pulmonary veins and box lesion followed by catheter verification of the surgical procedure effectiveness) for symptomatic persistent and long-term persistent AF with significantly dilated left atrium 57.9 ± 11.0 mm in the period September 2016-March 2019.

Results: The median duration of the procedure was 232 minutes and the median duration of hospitalization was 10 days. At discharge, 52 patients (100%) had sinus rhythm. 48 of 52 patients (92.3%) had a 6-month follow-up. 41 of 48 (85.4%) and

38 of 44 (86.4%) of patients were AF free at 3-month and 6-month follow-up, respectively. Acute complications were: one left atrial perforation resolved successfully by suture and one transient ischaemic attack without permanent sequelae. Late complications involved one massive pulmonary embolization and an atrioesophageal fistula. There was no periprocedural myocardial infarction or stroke with permanent sequelae.

Conclusion: Hybrid thoracoscopic-catheter ablation performed during one procedure is an effective and relatively safe mini-invasive method of treatment for long-term persistent atrial fibrillation.

Key words: persistent atrial fibrillation, catheter ablation, thoracoscopic ablation, hybrid single stage ablation.

Úvod

Poruchy srdečního rytmu postihují značnou část české i světové populace (1). Nejčastější setrvalou arytmií je fibrilace síní (FS) s narůstající incidencí i prevalencí (2, 3). Obdobně jako i u dalších arytmií je u FS dlouhodobá efektivita i neúčinnějších antiarytmik, jako je amiodaron, nízká a závisí na typu arytmiie a přidružených onemocněních. Ve studiích s nižší dávkou amiodaronu s nižším rizikem vedlejších účinků úspěšnost při udržení sinusového rytmu ukázala necelých 50 % (4, 5). Analýzou 812 pacientů z celkem šesti randomizovaných kontrolovaných studií s amiodaronem byla zjištěna průměrná účinnost na udržení sinusového rytmu 57,8 % (52,9–62,7 %) (6).

První nefarmakologickou možností léčby byly chirurgické zákroky v 80. letech 20. století. Wiliamsova izolace levé síně a Guiraudonova koridorová operace se však neprosadily (7, 8). Až koncem 80. let profesor Cox realizoval chirurgickými metodami komplexní systém lineárních a cirkulárních lézí v oblasti srdečních síní, tzv. „Maze-procedure“ (maze = v angličtině bludiště, labyrint). Procedurou byly izolovány plicní žíly a přerušeny potenciální makro re-entry okruhy a byl nastolen sinusový rytmus. Současně byla zachována kontraktální funkce síní a normální převod vzruchu ze síní na komory (9). S dalšími modifikacemi v průběhu let dosahovala metoda trvalého sinusového rytmu u více než 80 % pacientů dle charakteru iniciální arytmiie (10). Sama o sobě však vzhledem k technické i časové náročnosti a s nezanedbatelným rizikem extrakorporálního oběhu a pooperačního krvácení nedosáhla významného rozšíření, a to i vzhledem k rozvoji katérové ablace (KA).

Od počátku devadesátých let se rychle rozvíjela KA, která spočívá v aplikaci radiofrekvenční energie (střídavého elektrického proudu o frekvenci 500–750 Hz) na hrot ablačního katétru vytvářející ablační léze na podkladě termálního poškození myokardu. FS je v současnosti nejčastěji ablovanou arytmií (11). Metodou volby je radiofrekvenční ablace (RFA) myokardu zejména levé síně (LS), kde umožňuje bezpečné vytvoření transmuralních, dobře ohraničených, dobře kontrolovatelných, přiměřeně velkých termálních ablačních lézí (12). Metoda je výrazně účinnější než farmakologické strategie a stala se metodou první volby v léčbě této arytmiie (13–15). Postupně byla zapojena celá řada metod zvyšujících účinnost a bezpečnost RFA (16–21). KA byla následně doplněna dalšími technologiemi jako například kryoablace (22) či laserové ablace (23), které jsou obdobně jako RFA založené na termálním faktoru v tvorbě ablačních lézí. Recentně se do klinické praxe dostávají netermální ablační metody založené na efektu elektroporace (24–27).

Úspěšnost RFA u perzistující a zejména dlouhodobě perzistující FS však zůstává relativně nízká a pohybuje se mezi 50 až 73 % (17, 28–30, 31, 32). Často je však k trvalému nastolení sinusového rytmu nutno provést

více než jeden výkon (33). Při relativní bezpečnosti katérových ablací nelze pominout možné komplikace výkonu se zvyšujícím se rizikem u protrahovaných výkonů při léčbě perzistujících forem FS, z nichž nejzávažnější je cévní mozková příhoda (CMP) a vzácné, nicméně fatální poškození jícnu (atrioezofageální píštěl) (34). Nezanedbatelné je také procento „tichých“ cerebrálních lézí související s katérovou ablací v levé síni (35, 36).

Propojením chirurgického a katetrizačního zákroku vzniká hybridní radiofrekvenční ablace kombinující výhody obou metod. Principem je epikardiální kardiochirurgické thorakoskopické vytvoření radiofrekvenčních ablačních lézí, jejichž efekt je následně zkontrolován během katérové části výkonu. Sady lézí byly popsány řadou autorů (37–41). Jedná se o kombinaci epikardiálních a endokardiálních lézí, vedených cirkulárně a lineárně. K tvorbě lézí je využita radiofrekvenční, většinou bipolární epikardiální ablace thorakoskopickým přístupem při selektivní intubaci pacienta a střídavé ventilaci pouze jedné plíce. Katérově (endokardiálně) probíhá následně kontrola a ev. doplnění lézí pomocí katérové unipolární ablace. Sekvenční provedení obou výkonů během jednoho výkonu v jedné celkové anestezii se označuje jako „single stage procedure“. Jako „dual stage procedure“ je označován výkon, kdy je katérová část provedena s odstupem 2–3 měsíců po chirurgické části ablace (42–44). Úspěšnost kombinovaných výkonů u perzistující a dlouhodobě perzistující FS je poměrně vysoká, nicméně vzhledem ke značné heterogenitě provedených studií jak co do techniky, tak do metodiky sledování referovaná úspěšnost značně kolísá (45, 39, 43, 46, 47). Dle metaanalýzy autorů Vroomen et al. z roku 2016 kolísá úspěšnost v rozmezí 61–87 % (45), recentní metaanalýza udává úspěšnost hybridních ablací 64–81 % (46). Některé práce prokazují i signifikantní zvýšení kvality života u pacientů po hybridní ablací perzistující fibrilace síní (48). Vliv načasování obou částí hybridního výkonu na úspěšnost výkonu zůstává nejasný. Na základě retrospektivní analýzy některé práce uvádějí, že oba přístupy jsou rovnocenné (44–46). Recentní metaanalýza vyhodnotila double stage variantu výkonu jako úspěšnější než single stage hybridní ablace (úspěšnost 78 % (95 % CI, 67 % ± 88 %) versus 69 % (95 % CI, 53 % ± 83 %) (43). Práce Maesena et al. prokazuje 3letou úspěšnost single stage hybridní ablace dlouhodobě perzistující fibrilace síní v 79 % (49), nicméně definitivní potvrzení vyžaduje prospektivní, randomizované srovnání obou přístupů. O výhodách a nevýhodách obou přístupů by se dalo dlouze diskutovat, nicméně pravdou je, že v praxi se výrazně častěji uplatňuje dual stage varianta výkonu, a to z důvodů finančních (jedná se o dva samostatné výkony) a logistických (ne všude je k dispozici hybridní operační sál nutný pro single stage operaci). Cílem naší práce je popsat zkušenosti našeho pracoviště s pi-

lotním souborem 50 pacientů s perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilací síní řešených single stage hybridní ablací.

Metody

Do retrospektivního sledování byli zařazeni pacienti s perzistující, či dlouhodobě perzistující FS podstupující single stage hybridní ablací na našem pracovišti. Jednalo se o pacienty se symptomatickou (EHRA 2+), perzistující fibrilací síní, po selhání alespoň jednoho antiarytmika. U všech pacientů proběhla v minulosti alespoň jedna elektrokardioverze (EKV) bez trvalého efektu.

Výkony probíhaly na hybridním sále Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie (CKTCH) Brno ve spolupráci s elektrofyziologickou skupinou I. interní kardio-angiologické kliniky FNUSA v Brně. Komorbidity pacientů a jejich demografická data jsou uvedeny v tabulce 1. Užívaná antiarytmika a antikoagulace jsou vyznačena v tabulce 3.

Výkon nebyl indikován u pacientů s potenciálně reverzibilní fibrilací síní (např. tyreopatie). Kontraindikacemi výkonu byla nemožnost ventilace jednou plící (verifikováno spirometrií), extrémní nadváha (BMI +35), trombus v levé síni dle jícnového před výkonem či stav po přededešlé operaci v oblasti perikardu či pleury (srůsty v perikardiální dutině).

Relativní kontraindikací výkonu byla ejekční frakce pod 30 %, věk nad 70 let, polymorbidita či extrémní dilatace LS (nad 75 mm). Další rizika plynoucí z komorbidit byla zvážena individuálně. U více než poloviny pacientů – 28 (53,8 %) – předcházela hybridnímu výkonu neúspěšná katérová ablace (Tab. 1). Celkem 24 (46,2 %) pacientů mělo RFA de-novo.

Chirurgická technika

Pro ablací byl zaveden bilaterální totálně thorakoskopický přístup. Pomocí 3 portů vpravo zavedena kapnopleura, otevřen a vyvěšen perikard. Následně byla provedena izolace pravostranných plicních

žil bipolárními RF kleštěmi (Atricure Synergy, Atricure, Ohio, USA), s opakováním 7–8krát. Pro stropní a inferiorní linie bylo využito buď pseudobipolární RF lineární pero „Atricure multifunctional linear pen“ (MLP), (Atricure, Ohio, USA) u 16/52 (30,8 %), nebo bipolární RF ablační systém Cobra Fusion 50 (Estech, Los Angeles, California, USA) u 36/52 pacientů (69,2 %). Obdobně z levostranných portů byla provedena izolace plicních žil vlevo, dokončeny a propojeny stropní a inferiorní linie. Vlevo též provedeno přerušení Marshallova ligamenta a následně byla provedena okluze ouška levé síně (AtriClip PRO 2, Atricure, Ohio, USA), a to pod kontrolou transezofageální echokardiografie (TEE).

K okluzi ouška levé síně bylo přistoupeno vzhledem k několika faktorům ovlivňujícím úspěšnost a rizika hybridní ablace. U pacientů po MAZE operaci s extrémně dilatovanou levou síní a často se vyskytující poruchou kontraktility levé síně při sinusovém rytmu snižuje uzávěr ouška riziko tromboembolických příhod (50). Navíc uzávěr ouška levé síně zvyšuje šanci na udržení sinusového rytmu eliminací arytmií vycházejících ze svaloviny ouška, které nejsou zanedbatelné (51, 52). Chirurgická část výkonu byla prováděna v částečné heparinizaci s kontrolami ACT.

Katetrizační technika

Katérová část výkonu přímo navazovala na fázi chirurgickou během jednoho výkonu a jedné celkové anestezie. Katérová ablace byla provedena za podpory 3D elektroanatomického mapovacího systému EnSite Precision (Abbott, Plymouth, Minnesota, USA) a v případě katérové ablace byla tato provedena pomocí proplachového ablačního katétru TactiCath Quartz (Abbott, Plymouth, Minnesota, USA).

Tab. 1. Základní charakteristika souboru – hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD, případně jako n (%)

Základní charakteristika souboru (N = 52)	
Pohlaví (muži)	40 (76,9)
Věk (roky)	62,1 ± 9,7
EF LK (%)	57,3 ± 7,4
LS maximální rozměr (mm)	57,9 ± 11,0
BMI (kg/m ²)	30,9 ± 4,2
Hypertenze	37 (71,2)
Diabetes mellitus	8 (15,4)
Ischemická choroba srdeční	4 (28,6)
Chlopenní vada	0 (0)
Dilatační kardiomyopatie	1 (7,1)
Hypertrofická kardiomyopatie	4 (28,6)
Tachykardická kardiomyopatie	4 (28,6)
Počet předchozích katérových ablací	
0	24 (46,15 %)
1	13 (25,00 %)
2	11 (21,15 %)
3	3 (5,77 %)
4	1 (1,92 %)

*23 pacientů s kombinací dvou a více antiarytmik, BMI – body mass index; LS – levá síň; EF LK – ejekční frakce levé komory

Tab. 2. Parametry výkonu. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± SD či jako n (%)

Parametry výkonu (N = 52)	
Hospitalizace (dny)	10
Pobyt na JIP (hodiny)	20,5
Extubace (hodiny od konce výkonu)	2
Lineární léze pomocí pseudobipolárního radiofrekvenčního ablačního systému Atricure multifunctional linear pen	16 (30,8 %)
Lineární léze pomocí bipolárního radiofrekvenčního ablačního systému Cobra Fusion	36 (69,2 %)
Okluze ouška levé síně systémem AtriClip	48 (92,3 %)
Doba chirurgického výkonu (minuty)	150
Doba katetrizačního výkonu (minuty)	82
Počet RFA v rámci katetrizačního výkonu	9
Doba trvání RFA (sekundy) – katetrizační výkon	296
Pacienti bez nutnosti katérové ablace po chirurgické části	15 (28,8 %)

RFA – radiofrekvenční ablace, JIP – jednotka intenzivní péče

Tab. 3. Parametry výkonu, závislost počtu gapů na předchozích katérových ablacích. Hodnoty jsou vyjádřeny jako n (%)

Závislost počtu gapů na předchozích katérových ablacích (N = 52)					
Počet předchozích katérových ablací	0	1	2	3	4
Bez gapu	4 (16,7 %)	6 (46,1 %)	6 (54,6 %)	2 (67,0 %)	1 (100,0 %)
Přítomnost gapu	19 (79,2 %)	7 (53,9 %)	5 (45,4 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
N/A	1 (4,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (33,0 %)	0 (0,0 %)

Sledování pacientů

Po propuštění byli pacienti sledováni arytmiologickou ambulancí v běžném formátu kontrol po 3–6–12 měsících. Základem byla klinická ambulantní kontrola s výsledkem 24hodinového Holterova monitorování. Z kapacitních důvodů bylo prováděno 7denní monitorování smyčkovým EKG nahrávačem pouze u pacientů s podezřením na recidivu arytmie (53). Za recidivu FS bylo považováno zachycení fibrilace síní či postincisionální arytmie po dobu delší než 30 sekund jakýmkoliv způsobem (54, 55).

Výsledky

Padesát dva konsekutivních pacientů s perzistující či dlouhodobě perzistující FS podstoupilo single stage hybridní ablací v období od 4/2016 do 3/2019.

Střední celkový čas výkonu byl 232 minut. Z toho střední čas chirurgické části výkonu byl 150 minut a čas EP části výkonu 82 minut. Výměna chirurgického týmu za tým katetrizační (včetně nezbytné výměny technického zázemí) trvala cca 30 minut. Střední doba hospitalizace byla 10 dnů.

Iniciální výkony (n = 26) chirurgické části měly střední dobu trvání 174 minut, katetrizační část 84 minut. U druhé poloviny pacientů (n = 26) z našeho souboru je doba chirurgické části výkonu 120 minut a katetrizační 80 minut. U většiny pacientů byla provedena okluze ouška levé síně (48/52 (92,3 %)). U čtyř pacientů okluze nebyla provedena

z technických důvodů a v dalším průběhu nebyla okluze katetrizačním způsobem indikována. Další parametry výkonů viz tab. 2.

Katérová část výkonu byla provedena u 50 pacientů, u dvou pacientů provedena nebyla. Důvodem byla u jednoho pacienta komplikace chirurgického výkonu (perforace síně s nutností přechodu do otevřené operace), u druhého pacienta byla příčinou porucha 3D mapovacího systému.

Dokončení chirurgické části katérovým výkonem bylo nezbytné u 37 z 50 pacientů (71,15 %). Počet řešených gapů klesal s počtem předchozích katérových ablací (tabulka 3).

Při katetrizaci podstoupilo EKV celkem 18 pacientů, u dalších 24 došlo k restituci SR již při chirurgické části, 10 pacientům spontánně restituoval sinusový rytmus při katérové části.

Sledování pacientů po hybridní ablací

První kontrola pacientů probíhala se středním časovým odstupem 61 dní po hybridní ablací, druhá následovala s odstupem od výkonu 187 dnů.

Při první kontrole, realizované u 52 pacientů, prezentovalo SR 41 pacientů (85,4 %). Iniciální a poslední pacient odmítl sledování a docházeli pouze na extramurální kontroly. Dva pacienti do první kontroly zemřeli. Recidiva arytmie byla zachycena u sedmi pacientů, fibrilace síní byla zachycena u 4 pacientů, u dvou pacientů byla zachycena levosíňová postincisionální tachykardie – atypický flutter. U jednoho pacienta byl zachycen se zákrokem nesouvisějící typický flutter, který byl řešen EKV a následně nerecidivoval.

Druhá kontrola proběhla u 44 pacientů, z toho trvajících SR byl potvrzen u 38 (86,4 %). Další tři pacienti byli od první kontroly ztraceni ze sledování (dali přednost sledování v místě bydliště) a jeden pacient podstoupil reRFA. K datu druhé kontroly byla fibrilace síní zachycena celkem u 4 pacientů (u tří pacientů de-novo) a atypický flutter u 2 pacientů (u jednoho pacienta de-novo).

Celkově 8 pacientů bylo vyřazeno ze sledování (dvě úmrtí; u pěti pacientů nebyl získán souhlas ke sdílení dokumentace, současně nebyli sledováni cestou naší ambulance, s odkazem vzdálenosti od místa bydliště). Jeden pacient byl vyřazen z dalšího sledování po reRFA.

Tab. 4. Antiarytmická a antikoagulační terapie před výkonem, při kontrole 1 po 3. měsíci a kontrole 2 po 6. měsících

Antiarytmická a antikoagulační terapie			
Antiarytmická léčba	Před výkonem (N = 52)	Kontrola č. 1 (N = 48)	Kontrola č. 2 (N = 44)
Třída 1	14	7	2
Třída 2	38	42	34
Třída 3	12	16	3
Třída 4	2	0	0
Třída 5	11	2	1
Bez antiarytmik	2	2	9
N/A	0	2	1
Antikoagulační léčba			
Warfarin dle INR	28	23	16
NOAC	23	23	17
Bez antikoagulace	1	0	10
N/A	0	2	1

INR – international normalized ratio, NOAC – novel oral anticoagulant

Celkově byla zaznamenána ve sledovaném období dvě úmrtí: u jednoho pacienta se jednalo o přímou komplikaci výkonu, u druhého o komplikaci na výkon navazující, avšak danou trombofilním stavem. Při půlroční kontrole byla většina pacientů pouze na betablokátorech, 2 pacienti zůstávali na propafenonu, tři pacienti na amiodaronu a jeden pacient měl digoxin. Dva ze sledovaných pacientů byli bez antiarytmik, všichni pacienti zůstali v šesti měsících i na antikoagulační terapii (Tabulka 4). Po dvanácti měsících zůstali na propafenonu a amiodaronu pouze dva, resp. tři pacienti. Majorita pacientů 34 z 44 zůstala pouze na betablokátorech. Devět pacientů bylo úplně bez antiarytmik.

Sledování komplikací po hybridní ablaci

Vzhledem k charakteru výkonu je hybridní ablace zatížena akutními i pozdními komplikacemi. Za komplikaci nebyly považovány iniciální bolesti hrudníku, které udávala část pacientů z počátku projektu, a byly dány charakterem a velikostí instrumentária k podvazu ouška AtriClip (Atricure, Ohio, USA). Celkem 9 pacientů si stěžovalo na thorakalgie po 1. kontrole, u 6 z nich ustoupily po 1. kontrole, během druhé kontroly po 6 měsících u 3 pacientů trvaly thorakalgie až do 12 měsíců.

Tyto thorakalgie dobře reagovaly na běžná analgetika, s ústupem do šesti měsíců po výkonu. S úpravou instrumentária na AtriClip Pro (Atricure, Ohio, USA) se četnost thorakalií výrazně snížila.

Jako komplikace byla hodnocena jednorázová perforace síně s nutností konvertovat thorakoskopický přístup do otevřené operace bez možnosti navazující katetrizace. Vzhledem k dlouhodobě stabilizovanému stavu bez arytmií nebyla původně plánovaná katetrizace s odstupem od chirurgické části provedena. Pacientka je dlouhodobě bez recidivy FS. Katetrizace k ověření optimálního výsledku chirurgické části nebyla indikována.

V jednom případě bylo třeba několik hodin po ukončení výkonu revizovat stěnu hrudní pro krvácení bez dalších komplikací.

V jednom případě proběhla za hospitalizace tranzitorní ischemická ataka s cerebelární symptomatologií s úplnou restitucí. Shodou okolností došlo k této komplikaci u pacienta s optimálním výsledkem chirurgické části výkonu bez nutnosti katérové ablace. Od tohoto pacienta byla chirurgická část prováděna za plné heparinizace s kontrolami ACT. Celkem došlo ke dvěma úmrtím během sledování. V jednom případě došlo 7 dní po výkonu k masivní plicní embolii, s nejasným origem trombu, u pacienta s nerozpoznaným Leidenským syndromem, s fatálními následky 9 dní od proběhlé

ablace. Od tohoto pacienta byli všichni pacienti striktně vyšetřováni na přítomnost Leidenské mutace a Leidenská mutace se stala kontraindikací hybridní ablace na našem pracovišti. V jednom případě se objevila 4 týdny po výkonu atrioezofageální píštěl s následným úmrtím pacienta, avšak již mimo 6měsíční období sledování (Tabulka 5).

Diskuze

Prezentovaná práce retrospektivně popisuje první soubor pacientů podstupujících hybridní ablaci pro perzistentní fibrilaci síní v jednom sezení provedenou v České republice. Soubor více než padesáti pacientů zařazuje tuto práci mezi středně velké studie. Většina studií se zabývala „dual stage“ hybridními ablacemi (největší studie mají kolem 100 pacientů) (37). V našem souboru se dosáhlo udržení SR u 86,4 % (n = 38/44). V obdobně velkých studiích byla popsána prakticky totožná úspěšnost např. 86 % v týmu prof. Pisona (40). Oproti dalším, i recentním studiím, bylo dosaženo lepší úspěšnosti (37, 44, 56, 57), ačkoliv demografické parametry studie odpovídají výše zmíněným pracím.

U některých studií zůstávají všichni pacienti po hybridní ablaci dlouhodobě na antiarytmicích (58), v dalších studiích je snaha o ukončení antiarytmik prezentována až u 90 % pacientů do 1 roku po provedení hybridní ablace (56, 59, 60). V našem souboru je na SR bez antiarytmik relativně malý počet 9 pacientů, kterým byla plně ukončena antiarytmika 20,5 % (9 ze 44), ev. při započítání pouze pacientů na SR 23,7 % (9 ze 38). A to zejména vzhledem k vysoké průměrné velikosti LS celkově 57,86 (± 11,03) mm, při relativně zachovalé průměrné EF LK 57 % (± 7,39). Tato čísla jsou stále významně optimističtější oproti procentům udržení SR u klasických endokardiálních výkonů pro perzistující FS, kde se pohybují mezi 45–80 % (30, 34, 61). Je však potřeba zmínit, že jmenovitě na propafenonu zůstali pouze dva pacienti a na amiodaronu tři. Zbývajících 34 pacientů má betablokátory, často i z indikace léčby hypertenze. Oproti dalším studiím byl zachycen obdobný počet FS, ačkoliv další práce prezentují převahu recidiv samotné FS (62). Počet postincizionálních arytmií byl oproti výše zmíněným studiím lehce nižší, což lze částečně přisoudit déle sledování.

V našem souboru jsme zaznamenali nižší celkový počet komplikací – celkově u 5 pacientů do sedmi dnů a jednoho pacienta mezi 7 a 30. dnem, procentuálně se jednalo o 11,5 %, což je více ve srovnání s pracemi jako Pison et al. (8 %), Gehi et al. (6 %), nicméně výrazně méně než např. ve srovnání s prací holandských autorů Boersma et al. ve studii FAST (34 %

Tab. 5. Komplikace vyskytující se ve sledovaném souboru

Komplikace (N = 52)	Akutní (do 7 dní)	Střednědobé (7–30 dní)	Pozdní (30–180 dní)
Periferní cévní komplikace	0	0	0
Přechod do otevřené operace se suturou perforované levé síně	1	0	0
Poranění frenického nervu	0	0	0
Revize hrudní stěny pro hemothorax	2	0	0
AV blok vyžadující implantaci PM	0	0	0
TIA	1	0	0
CMP	0	0	0
Atrio-ezofageální píštěl	0	1	0
Plicní embolie	0	1	0
Tamponáda, separace perikardu	0	0	0

AV – atrioventrikulární, PM – pacemaker, TIA – tranzitorní ischemická ataka, CMP – cévní mozková příhoda

v chirurgické a 15 % v katérové větvi studie) (63). Celkový počet komplikací byl srovnatelný s počty komplikací ve velkých studiích zaměřených na endokardiální ablace (Fire and ICE 10,1 % ve větvi radiofrekvenční ablace (64) a Cabana, kde bylo popsáno 7 % komplikací (65)). Nicméně naprostá většina komplikací u těchto studií byla klinicky nevýznamná.

Celkový počet komplikací a zejména thorakalgií byl vyšší než u prosté katérové ablace či některých jiných prací zabývajících se hybridní ablací fibrilací síní. Nicméně s průběžnou optimalizací metodiky, vstupních a vylučovacích kritérií (např. testování na Leidenskou mutaci či heparinizace při chirurgické části výkonu) se riziko fatálních příhod dále výrazně snižuje.

Střední doba single stage hybridní ablace byla poměrně dlouhá 232 minut, což bylo dáno „learning curve“ zejména chirurgického týmu včetně výměny jednotlivých týmů a příslušné výměny technického vybavení, střední čas chirurgické části výkonu byl 150 minut.

Délka hospitalizace byla ve sledovaném souboru průměrně 10 dní, což odpovídá obdobným chirurgickým zákrokům.

U více než poloviny pacientů – 28 (53,8 %) předcházela hybridnímu výkonu neúspěšná katérová ablace. Tuto skutečnost je potřeba vidět ve světle zkušeností s katetrizační ablací, kdy opakovaný výkon zvyšuje významně úspěšnost ablace u perzistující nebo dlouhodobě perzistující FS.

Důležitým aspektem limitujícím hybridní přístupy je vysoká efektivita nově zaváděných katetrizačních přístupů s pomocí stejnosměrného a střídavého pulzního pole (25, 27), s optimálními výsledky u nekomplikovaných paroxysmálních arytmií. Několikaletá účinnost však u těchto přístupů nemá zatím odpovídající data.

Limitace práce

Jedná se o pilotní skupinu pěti desítek pacientů, což je počet odpovídající většině studií hybridních ablací, jde však stále o počet, na kterém lze komplexní dopady pouze omezeně zobecnit. Soubor pacientů byl poměrně nehomogenní, stran předešlých ablačních výkonů. V souboru bylo 28 pacientů po jedné či více předešlých ablacích, což může ovlivnit

prezentované výsledky. Řada pacientů měla extrémně dilatovanou levou síň. 13 pacientů prezentovalo velikost LS nad 65 mm s nízkou očekávanou úspěšností konvenčního katérového přístupu. Maximální zachycený rozměr LS byl 80 mm. Při šestiměsíční kontrole se podařilo získat informace od 48 pacientů z celé kohorty 52 pacientů, další 4 pacienti vypadli ze sledování nebo nedokončili půlroční kontrolu. Další limitací je omezená dostupnost vícedenních smyčkových nahrávačů v době realizace studie, nelze tedy zachytit všechny případné paroxyzmy FS, které mohly u pacientů proběhnout. Thorakalgie časné navazující na zákrok se vyskytly u 12,5 % (6 ze 48) pacientů, obdobně při půlroční kontrole viz výše, avšak vzhledem k jejich absenci u druhé poloviny pacientů je lze obtížně hodnotit vzhledem k úpravám v instrumentáriu dodavatele.

Závěr

Hybridní RFA je účinná metoda v léčbě perzistující a dlouhodobě perzistující fibrilace síní se střednědobou úspěšností blížící se 90 %. Riziko komplikací a zejména závažných, život ohrožujících komplikací, je vyšší než u prosté katérové ablace. Vyšší riziko kombinovaného výkonu je vyváženo vyšší úspěšností u pacientů s těmito jinak obtížně řešitelnými formami fibrilace síní. V současné době je tato metoda vyhrazena pro pacienty s perzistující a dlouhodobě perzistující FS vzhledem k dostatečné efektivitě prosté katérové ablace u pacientů s paroxysmální formou této arytmie. Postavení single stage a double stage varianty výkonu zatím není ujasněno a čeká se na randomizovanou prospektivní studii.

Podpořeno projektem Enoch, Evropského fondu pro regionální rozvoj (CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16_019/0000868) a projektem specifického výzkumu Lékařské fakulty Masarykovy univerzity „Nové zobrazovací, výpočetní a analytické metody v diagnostice a monitoraci kardiovaskulárních onemocnění“ (MUNI/A/1462/2021).

Autoři děkují klinickým týmům elektrofyziologie I. IKAK a CKTCH za podporu v přípravě zavedení nové metody a další realizaci.

LITERATURA

1. Khurshid S, Choi SH, Weng LC, Wang EY, Trinquart L, Benjamin EJ et al. Frequency of Cardiac Rhythm Abnormalities in a Half Million Adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(7):e006273.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014 Feb 25;129(8):837-47.
3. Colilla S, Crow A, Petkun W, Singer DE, Simon T, Liu X. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 15;112(8):1142-7.
4. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA.* 1992 Jun 24;267(24):3289-93.
5. Kerin NZ, Fattel K, Kerin IA, Quinones L, Stomel RJ. Efficacy of low-dose amiodarone in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation resistant to type IA antiarrhythmic drugs. *Am J Ther.* 2000 Aug;7(4):245-50.
6. Valembois L, Audureau E, Takeda A, Jarzebowski W, Belmin J, Lafuente-Lafuente C. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 4;9:CD005049.
7. Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, Yee R. Surgical alternatives for supraventricular tachycardias. *Am J Cardiol.* 1989 Dec 5;64(20):92 J-96J.
8. Williams JM, Ungerleider RM, Lofland GK, Cox JL. Left atrial isolation: new technique for the treatment of supraventricular arrhythmias. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980 Sep;80(3):373-80.
9. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Cain ME, Lindsay BD et al. Operations for atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 1991 Oct;14(10):827-34.
10. Ad N, Henry L, Hunt S, Barnett S, Stone L. The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1):101-5.
11. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2018 01;20(1):157-208.
12. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994 Oct;5(10):863-76.
13. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012 Mar 1;33(2):171-257.
14. Jones DG, Halder SK, Hussain W, Sharma R, Francis DP, Rahman-Haley SL et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013 May 7;61(18):1894-903.
15. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Jan 27;303(4):333-40.
16. Halder S, Jarman JWE, Panikkar S, Jones DG, Salukhe T, Gupta D et al. Contact force sensing technology identifies sites of inadequate contact and reduces acute pulmonary vein reconnection: a prospective case control study. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 30;168(2):1160-6.
17. Lehar F, Starek Z, Jez J, Novak M, Wolf J, Stepanova R et al. Comparison of clinical outcomes and safety of catheter ablation for atrial fibrillation supported by data from CT scan or three-

- dimensional rotational angiogram of left atrium and pulmonary veins. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov. 2015 Dec;159(4):622-8.
18. Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Tilz R. THERMOCOOL® SMARTTOUCH® CATHETER – The Evidence So Far for Contact Force Technology and the Role of VISITAG™ MODULE. *Arrhythmia Electro-physiol Rev.* 2014 květen;3(1):44-7.
 19. Starek Z, Lehar F, Jez J, Scurek M, Wolf J, Kulik T et al. Esophageal positions relative to the left atrium; data from 293 patients before catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Heart J.* 2018 Feb;70(1):37-44.
 20. Wolf J, Starek Z, Jez J, Lehar F, Lukasova M, Kulik T et al. Rotational angiography of left ventricle to guide ventricular tachycardia ablation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jun;31(5):899-904.
 21. Jadczyk T, Wolf J, Pesl M, Soucek F, Lehar F, Jez J et al. Reduced Radiation Exposure Protocol during Computer Tomography of the Left Atrium Prior to Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *Diagn Basel Switz.* 2022 Mar 1;12(3):612.
 22. Nöcker G, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean B, Pütz V, Yalda A et al. Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation Supported by Intracardiac Echocardiography: Integration of a Nonfluoroscopic Imaging Technique in Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(12):1325-30.
 23. Weber H, Sagerer-Gerhardt M, Heinze A. Laser catheter ablation of long-lasting persistent atrial fibrillation: Longterm results. *J Atr Fibrillation.* 2017 Aug 31;10(2):1588.
 24. Reddy VY, Koruth J, Jais P, Petru J, Timko F, Skalsky I et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2018 Aug;4(8):987-95.
 25. Wojtaszczyk A, Caluori G, Pešl M, Melajova K, Stárek Z. Irreversible electroporation ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018 Apr;29(4):643-51.
 26. Loh P, van Es R, Groen MHA, Neven K, Kassenberg W, Wittkamp FHM et al. Pulmonary Vein Isolation With Single Pulse Irreversible Electroporation: A First in Human Study in 10 Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Oct;13(10):e008192.
 27. Kawamura I, Neuzil P, Shivamurthy P, Kuroki K, Lam J, Musikantow D et al. How does the level of pulmonary venous isolation compare between pulsed field ablation and thermal energy ablation (radiofrequency, cryo, or laser)? *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2021 Nov 8;23(11):1757-66.
 28. Hummel J, Michaud G, Hoyt R, DeLurgio D, Rasekh A, Kusumoto F et al. Persistent RF ablation in phased atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2014 Feb 1;11(2):202-9.
 29. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J.* 2014 Feb;35(8):501-7.
 30. Verma A, Jiang C, yang, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):1812-22.
 31. Scott PA, Silberbauer J, Murgatroyd FD. The impact of adjunctive complex fractionated atrial electrogram ablation and linear lesions on outcomes in persistent atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2016 Mar;18(3):359-67.
 32. Jez J, Jadczyk T, Lehar F, Pesl M, Kulik T, Belaskova S et al. Comparison of atrial fibrillation ablation efficacy using remote magnetic navigation vs. manual navigation with contact-force control. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2019 Oct 10;
 33. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Aug;2(4):349-61.
 34. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010 Feb;3(1):32-8.
 35. DeSimone CV, Madhavan E, Ebrille S, Rabinstein AA, Friedman PA, Asirvatham SJ. Atrial Fibrillation and Stroke – Increasing Stroke Risk With Intervention. *J Atr Fibrillation.* 2013 Dec;6(4):966.
 36. Gaita F, Leclercq JF, Schumacher B, Scaglione M, Toso E, Halimi F et al. Incidence of silent cerebral thromboembolic lesions after atrial fibrillation ablation may change according to technology used: comparison of irrigated radiofrequency, multipolar nonirrigated catheter and cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011 Sep;22(9):961-8.
 37. Gehi AK, Mounsey JP, Pursell I, Landers M, Boyce K, Chung EH et al. Hybrid epicardial-endocardial ablation using a pericardioscopic technique for the treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013 Jan;10(1):22-8.
 38. Mahapatra S, LaPar DJ, Kamath S, Payne J, Bilchick KC, Mangrum JM et al. Initial experience of sequential surgical epicardial-catheter endocardial ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation with long-term follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2011 Jun;91(6):1890-8.
 39. Muneretto C, Bisleri G, Rosati F, Krakor R, Giroletti L, Di Bacco L et al. European prospective multicentre study of hybrid thoracoscopic and transcatheter ablation of persistent atrial fibrillation: the HISTORIC-AF trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2017 Oct 1;52(4):740-5.
 40. Pison L, Gelsomino S, Lucà F, Parise O, Maessen JG, Crijns HJGM et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic and endocardial catheter ablation of lone atrial fibrillation. *Ann Cardiothorac Surg.* 2014 Jan;3(1):38-44.
 41. Toplisek J, Pernat A, Ruzic N, Robic B, Sinkovec M, Cvijic M et al. Improvement of Atrial and Ventricular Remodeling with Low Atrial Fibrillation Burden after Hybrid Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol PACE.* 2016 Mar;39(3):216-24.
 42. Kurfirst V, Mokraček A, Bulava A, Čanadyova J, Haniš J, Pešl L. Two-staged hybrid treatment of persistent atrial fibrillation: short-term single-centre results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Apr;18(4):451-6.
 43. Phan K, Pison L, Wang N, Kanagaratnam A, Yan TD, Maesen B et al. Effectiveness and safety of simultaneous hybrid thoracoscopic endocardial catheter ablation of atrial fibrillation in obese and non-obese patients. *J Thorac Dis.* 2017 z;9(9):3087-3096-3096.
 44. Richardson TD, Shoemaker MB, Whalen SP, Hoff SJ, Ellis CR. Staged versus Simultaneous Thoracoscopic Hybrid Ablation for Persistent Atrial Fibrillation Does Not Affect Time to Recurrence of Atrial Arrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Apr;27(4):428-34.
 45. Vroomen M, Pison L. Hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016 Dec 1;47(3):265-74.
 46. Jiang YQ, Tian Y, Zeng LJ, He SN, Zheng ZT, Shi L, et al. The safety and efficacy of hybrid ablation for the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190170.
 47. Pojar M, Haman L, Parizek P, Myjavec A, Gofus J, Vojacek J. Midterm outcomes of mini-invasive surgical and hybrid ablation of atrial fibrillation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov.* 2019 Sep;163(3):233-40.
 48. Osmancik P, Budera P, Talavera D, Herman D, Vesela J, Prochazkova R et al. Improvement in the quality of life of patients with persistent or long-standing persistent atrial fibrillation after hybrid ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2020 Apr 1;57(3):435-42.
 49. Maesen B, Pison L, Vroomen M, Luermans JG, Vernoooy K, Maessen JG et al. Three-year follow-up of hybrid ablation for atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018 Apr 1;53(suppl_1):i26-32.
 50. Buber J, Luria D, Sternik L, Raanani E, Feinberg MS, Goldenberg I et al. Left atrial contractile function following a successful modified Maze procedure at surgery and the risk for subsequent thromboembolic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Oct 4;58(15):1614-21.
 51. Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Sanchez J, Mohanty S, Horton R et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation. *Circulation.* 2010 Jul 13;122(2):109-18.
 52. Santangeli P, Zado ES, Hutchinson MD, Riley MP, Lin D, Frankel DS et al. Prevalence and distribution of focal triggers in persistent and long-standing persistent atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016 Feb;13(2):374-82.
 53. Chovančík J, Bulková V, Fiala M, Gandalovičová J, Královec S, Neuwirth R et al. [A comparison of two methods of long-term external ECG telemonitoring in patients after ablation for atrial fibrillation]. *Vnitř Lek.* 2012 Sep;58(9):633-9.
 54. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962.
 55. G H, T P, N D, E A, J B, C B L et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J [Internet].* 2021 Jan 2 [cited 2021 Dec 9];42(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860505/>
 56. Zembala M, Filipiak K, Kowalski O, Boidol J, Sokal A, Lenarczyk R et al. Minimally invasive hybrid ablation procedure for the treatment of persistent atrial fibrillation: one year results. *Kardiol Pol.* 2012;70(8):819-28.
 57. Gersak B, Pernat A, Robic B, Sinkovec M. Low rate of atrial fibrillation recurrence verified by implantable loop recorder monitoring following a convergent epicardial and endocardial ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012 Oct;23(10):1059-66.
 58. Bisleri G, Rosati F, Bontempi L, Curnis A, Muneretto C. Hybrid approach for the treatment of long-standing persistent atrial fibrillation: electrophysiological findings and clinical results. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2013 Nov;44(5):919-23.
 59. Zembala M, Filipiak K, Kowalski O, Buchta P, Niklewski T, Ndzialekiewicz P et al. Staged hybrid ablation for persistent and long-standing persistent atrial fibrillation effectively restores sinus rhythm in long-term observation. *Arch Med Sci AMS.* 2017 Feb 1;13(1):109-17.
 60. Krul SPJ, Driessen AHG, van Boven WJ, Linnenbank AC, Geuzebroek GSC, Jackman WM et al. Thoracoscopic video-assisted pulmonary vein antrum isolation, ganglionated plexus ablation, and periprocedural confirmation of ablation lesions: first results of a hybrid surgical-electrophysiological approach for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 Jun;4(3):262-70.
 61. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A et al. Catheter Ablation of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: 5-Year Outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1921-9.
 62. Al-Jazairi MIH, Rienstra M, Klinkenberg TJ, Mariani MA, Van Gelder IC, Blaauw Y. Hybrid atrial fibrillation ablation in patients with persistent atrial fibrillation or failed catheter ablation. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found.* 2019 Mar;27(3):142-51.
 63. Boersma LVA, Castella M, van Boven W, Berrueto A, Yilmaz A, Nadal M et al. Atrial fibrillation catheter ablation versus surgical ablation treatment (FAST): a 2-center randomized clinical trial. *Circulation.* 2012 Jan 3;125(1):23-30.
 64. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2235-45.
 65. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 02;321(13):1261-74.

Critical Appraisal of Guidelines in Internal Medicine Working Group

Důvodem pro vznik pracovní skupiny EFIM pro kritické hodnocení doporučených postupů byla skutečnost, že většina existujících guidelines je vytvářena specialisty z jednotlivých interních oborů (kardiologie, nefrologie, revmatologie, diabetologie atd.). Proto řada z doporučení nezahrnuje často se vyskytující situace v péči o chronicky nemocné pacienty – tedy nezohledňuje častou multimorbiditu pacientů a polypragmazií, která ji logicky doprovází. Hlavním cílem pracovní skupiny je vytvářet doporučení, která budou cílena na internisty a jejich komplikované pacienty, o které se starají. Pracovní skupina za pomoci zpětné vazby od internistů napříč Evropou (ta je zprostředkována národními společnostmi) definuje klinické otázky (PICO), tedy témata a klinické situace, které jsou vnímány jako problematické v běžné praxi, a lékaři na ně nenacházejí uspokojivé odpovědi v dosud publikovaných guidelines. Výběr zahrnutých témat je tedy „na zakázku“ lékařů-internistů z praxe (1). Pracovní skupina následně formuluje odpovědi na položené klinické otázky ve vybraných kvalitních doporučených postupech, jejich kvalita a vhodnost pro toto využití je posuzována podle některých položek nástroje AGREE-II (2). Mezi kritéria pro výběr zdrojových doporučení patří také, zda zahrnují, zohledňují péči o multimorbidní pacienty, seniory a křehké nemocné, zda zvažují možnost nežádoucích účinků léků v těchto rizikových populacích apod. Odpovědi na klinické otázky cílené ke komplexně nemocným pacientům spolu s diskuzí a komentáři jsou následně publikovány v *European Journal of Internal Medicine*. Takto

LITERATURA

1. Leśniak W, Morbidoni L, Dicker D, Marín-León I, EFIM Clinical practice guidelines adaptation for internists – an EFIM methodology. *Eur J Intern Med*. 2020;77:1-5.
2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*. 2010 Dec;63(12):1308-11.



byla již zpracována a publikována adaptace doporučených postupů pro diagnostiku a léčbu plicní embolie, která se věnuje tématům jako antikoagulační léčba u pacientů s komorbiditami (malignita, závažná renální insuficience, anémie, trombocytopenie), predikce krvácení a délka antikoagulační léčby u komplikovaných pacientů a screening okultní malignity a trombofilního stavu u pacientů s plicní embolií bez zřejmého vyvolávajícího faktoru. Na tyto klinické otázky se publikované „internistické“ doporučení snaží dát odpovědi v rámci dostupné evidence (3). Aktuálně jsou zpracovávána následující témata: akutní srdeční selhání, hyperglykemie, komunitní pneumonie. Publikace výstupů této pracovní skupiny jsou dostupné na webu EFIM.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM

3. Becattini C, Kokorin VA, Lesniak W, Marín-León I, Medrano FJ, Morbidoni L, Marra AM, Biskup E, Riera-Mestre A, Dicker D. Pulmonary embolism – An EFIM guideline critical appraisal and adaptation for practicing clinicians. *Eur J Intern Med*. 2022 Feb;96:5-12.

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz