

Vnitřní lékařství

6

2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: DIGESTIVNÍ ENDOSKOPIE

Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu

**VÍTE, ŽE...? SÚKL stanovil úhradu ze zdravotního pojištění
pro LP DIOZEN® 500 mg tbl 180 s platností od 1. 3. 2022.***

 **DIOZEN**®
DIOSMINUM MICRONISATUM

ZENTIVA



KAZUISTIKY

Spontánní koronární disekce, kazuistiky dvou případů u mužů

DOBRÁ RADA

Jaký je cílový krevní tlak pro pacienty po transplantaci ledviny?

Obsahuje
i **E-VERZI**



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz



Neplaťte zbytečně víc



při úhradě předplatného na rok 2023 do 15. 12. 2022 získáte časopis ještě za letošní cenu, tedy **1200 Kč**.

Nová cena na rok 2023 je **1600 Kč** (8 čísel).



**TIŠTĚNÝ
ČASOPIS**

8 čísel / rok



**SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ
PUBLIKACE**



**FANDÍME
MLADÝM LÉKAŘŮM,**
a proto předplatitelé do 35 let
získají **50% SLEVU**



**1.
diabetologie
pro praxi**

26. 1. 2023
HOTEL FLORA, OLMOUC

S předplatným časopisu Vnitřní lékařství na rok 2023 získáte nárok na **50% slevu** z registračního poplatku na nový **kongres Diabetologie pro praxi** (26. 1. 2023 v Olomouci).



www.diabetologiepropraxi.cz

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Hlavní téma – Digestivní endoskopie

Vážení čtenáři,

právě otevíráte číslo časopisu Vnitřní lékařství, které obsahuje několik článků na téma digestivní endoskopie. Dovolte mi, abych je pro vás krátce komentoval.

L. Kunovský se zabývá problematikou diagnostiky karcinomu pankreatu (KP). Incidence tohoto onemocnění ve vyspělých zemích roste. V České republice se podle údajů ÚZIS vyskytne asi 2 330 nových případů ročně, celoživotní riziko onemocnění je 1,6 %. KP se podle současných názorů vyvíjí postupně po dobu 10–15 let. Bohužel, v době klinické diagnózy se již často jedná o pokročilá stadia s nepříznivou prognózou. Nejvýznamnějším prognostickým faktorem je velikost nádoru v okamžiku diagnózy. Zatímco při velikosti do 1 cm přežívá 5 let až 36 % nemocných, u nádorů větších 2 cm je to pouze 11 %. Nej přesnější zobrazovací metodou pro detekci malých KP je endoskopická ultrasonografie (EUS), negativní nález prakticky KP vylučuje. Kromě zobrazení ložiskové léze umožňuje EUS rovněž tenkojehlovou biopsii (FNB) k histologickému a/nebo cytologickému vyšetření. Zatímco v případě jednoznačného nálezu na CT není histologické ověření před chirurgickým výkonem potřebné, význam FNB je zásadní u CT přímo nezobrazitelných, tzv. izodenzních KP a dále před neoadjuvantní nebo paliativní onkologickou léčbou.

Snaha o záchyt časných stadií KP vede k úvahám o screeningu onemocnění. V současnosti není screening v populaci s běžným rizikem možný. US Preventive Service Task Force označil screening KP v roce 2019 jako nevhodný a potenciálně škodlivý a zařadil jej do kategorie D (not helpful, potential for significant harm). V souvislosti s časnou diagnostikou je pro internisty zajímavý vznik pankreatogenního (typ3c) diabetu mellitu jako paraneoplastického projevu. Porucha glukózové tolerance může předcházet rozvoji symptomů až o 3 roky a jsou hledány způsoby, jak této skutečnosti využít v klinické praxi. Při nemožnosti screeningu v běžné populaci se současné snahy gastroenterologů soustředí zejména na zkrácení období od symptomů k terapii, které je v některých případech nepřijatelně dlouhé z organizačních důvodů.

Přibližně 10 % onemocnění se vyskytne v rodinách s vysokým (> 5 %) celoživotním rizikem, které dokážeme identifikovat anamnesticky a pomocí genetického vyšetření. Například riziko nemocných s mutací STK11/LKB1 (Peutz–Jaghersův syndrom) je zvýšeno 133x, nositelé mutace BRCA2 onemocní 3–9x častěji. U těchto osob vedlo dlouhodobé (15 let) sledování metodami EUS a/nebo magnetickou rezonancí u jednorocním intervalu k časnému zachytu KP a prodloužení dožití.

Články P. Falta a I. Tachecí se zabývají endoskopickou léčbou časných nádorů trávicí trubice. Role digestivní endoskopie ve screeningu, diagnostice a terapii premaligních lézí je pevně etablovaná a má vynikající výsledky. Například screening kolorektálního karcinomu v České republice snížil incidenci tohoto onemocnění o 32 %. Metody koloskopie a endoskopická polypektomie jsou v jeho realizaci klíčové. Hlavním úkolem současné gastroenterologie je zvýšení počtu osob ve screeningu a diskutováno je snížení věkové hranice pro vstup do programu na 45 let. Endoskopická léčba karcinomů se rozvíjí až v posledních 20

letech a v současnosti lze hovořit o probíhající změně paradigmatu. Například v Japonsku bylo v roce 2017 endoskopicky vyléčeno 53 031 z celkového počtu 132 000 diagnostikovaných karcinomů žaludku. V našem geografickém prostoru se problematika týká zejména kolorektálního karcinomu a adenokarcinomu jícnu.

Základní úvaha spočívá v tom, že pokud karcinom léčíme ve stadiu, kdy nezakládá lymfatické metastázy, a zároveň dosáhneme R0 resekce endoskopicky, není důvod vystavovat nemocného potenciálním rizikům chirurgické léčby. Riziko lymfatických metastáz dokážeme endoskopicky odhadnout s přesností dostatečnou pro indikaci endoskopické resekce. Definitivně jej kvantifikuje histologické vyšetření (staging) resekované léze. Jsou-li histologická prognostická kritéria příznivá, nemocný je považován za vyléčeného, v opačném případě následuje chirurgická léčba s odstraněním lymfatických uzlin. Bylo prokázáno, že endoskopická léčba nemá vliv na kvalitu následného chirurgického zákroku. Výhodou endoskopického přístupu je minimální invazivita, zachování orgánu, vyšší kvalita života a nižší ekonomické náklady. Zvláště významné je jeho využití v geriatrické populaci, kdy u vysokého operačního rizika často připouštíme „relativní indikaci“. Riziko generalizace karcinomu je v těchto případech porovnáváno s rizikem chirurgické léčby a životní prognózou nemocného.

Endoskopická terapie časných nádorů má oporu v guidelines všech významných odborných společností a je podporována robustními daty ze studií které ukazují, že při správné indikaci a technickém provedení se onkologické výsledky ve srovnání s chirurgickou léčbou neliší. Metody endoskopická slizniční resekce (EMR), endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmuralní (full-thickness) resekce (EFTR) jsou v naší zemi dostupné v potřebné kvalitě. Z těchto důvodů již endoskopickou léčbu v indikovaných případech nelze považovat za rovnocennou alternativu chirurgické, ale stává se metodou první volby. Není potřeba zdůrazňovat význam mezioborové spolupráce.

Moderní digestivní endoskopie se velmi rychle rozvíjí a vyžádala si centralizace složitých metod do personálně a technologicky dobře vybavených pracovišť. V naší zemi je ročně provedeno více než 700 tisíc endoskopických výkonů, za které plátcí zaplatí více než 1 miliardu korun. Česká gastroenterologická společnost v současné době realizuje projekt Center vysoce specializované péče pro digestivní endoskopie (výzva MZ podle § 112 zákona č. 372/2011 Sb. Ze dne 26. 7. 2022), který zajistí zrychlení diagnostiky a kvalitní endoskopickou terapii pro jednotlivé spádové oblasti čítající 300 000 obyvatel. V těchto centrech budou vytvořeny podmínky pro každodenní mezioborovou spolupráci a kvalita péče bude auditována. Jedná se o zásadní reformní krok směřující k dalšímu zvýšení kvality digestivní endoskopie v naší zemi.

Vážení čtenáři, věřím, že se vám komentované články budou líbit a dále prohloubí vaše znalosti problematiky digestivní endoskopie.

doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D.

Předseda ČGS ČLS JEP

2. interní klinika gastroenterologická a geriatrická

FN a LF UP Olomouc

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Digestivní endoskopie

Ondřej Urban - - - - - 351

HLAVNÍ TÉMA: DIGESTIVNÍ ENDOSKOPIE / MAIN TOPIC: DIGESTIVE ENDOSCOPY

Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu

Endoscopic treatment of early colorectal cancer

Přemysl Falt - - - - - 355

Current trends in the diagnosis of pancreatic cancer

Současné trendy v diagnostice karcinomu pankreatu

Petr Vanek, Michal Eid, Robert Psar, Vincent Zoundjiekpon, Ondřej Urban, Lumir Kunovsky - - - - - 363

Časný karcinom žaludku

Early gastric cancer

Ladislav Douđa, Jiří Cyraný, Ilja Tachecí - - - - - 371

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



Vyhodnocení medikačních pochybení v nemocničním prostředí

Evaluation of medication errors in the hospital environment

 Iva Brabcová, Valérie Tóthová, Hana Hajduchová, Ivana Chloubová, Martin Červený,
Radka Prokešová, Josef Malý, Martin Doseděl

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Komplexní přístup k pacientovi s arteriální hypertenzí a dyslipidemií

Comprehensive approach to a patient with arterial hypertension and dyslipidemia

Zdeněk Ramík, Jan Václavík, Pavla Jadrníčková, Jana Obrová, Janula Stromská - - - - - 376

Áká srdcová frekvencia je riziková v rôznych štádiách kardiovaskulárneho kontinua?

What is a risk heart rate at various stages of the cardiovascular continuum?

Anna Vachulová - - - - - 387

SGLT-2 inhibice užitečným nástrojem v léčbě srdečního selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí

SGLT-2 inhibition a useful tool in the treatment of heart failure with reduced and preserved ejection fraction

Jiří Slíva - - - - - 393

Chronická plicní onemocnění a spánek

Chronic lung diseases and sleep

Samuel Genzor, Jan Mizera, Jakub Kiml, Petr Jakubec, Milan Sova - - - - - 398



Klinické zkušenosti s použitím novějších antibiotik ve vnitřním lékařství

Clinical experience with the use of newer antibiotics in internal medicine

Pavla Paterová, Martina Novosadová



Léčba onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD)

 Zdeněk Adam, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Luděk Pour,
Zdeněk Řehák, Renata Koukalová, Zuzana Adamová, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král



TONARSSA®



TONANDA®

perindoprilum et amlodipinum

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum

TONARSSA

Zkrácená informace o přípravku

Název přípravku: Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg, Tonarssa 4 mg/5 mg, Tonarssa 4 mg/10 mg, Tonarssa 8 mg/5 mg, Tonarssa 8 mg/10 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (ekv. perindoprilum 3,34 mg) nebo perindoprilum erbuminum 8 mg (ekv. perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 5 mg nebo 10 mg (jako amlodipini besilas). Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2,85 mg, (odpovídající perindoprilum 2,38 mg) a amlodipinum 2,5 mg (jako amlodipini besilas). **Indikace:** Náhradní terapie pro léčbu hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (IČHS) u pacientů, u kterých již bylo dosaženo kontroly souběžné podáváním stejnými dávkami perindoprilu a amlodipinu. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: je indikována k léčbě esenciální hypertenze u dospělých. **Dávkování a způsob podání:** Perorální podání. 1 tableta denně jako jednotlivá dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu. Pokud se požaduje změna dávkování, lze dávku přípravku upravit nebo lze uvážit individuální titraci obou látek samostatně. U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena. Proto bude obvyklé lékářské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek lze podávat u pacientů s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekoreluje se stupněm poruchy funkce ledvin. Dávkovací režim u pacientů s poruchou funkce jater nebyl zaveden. Proto je třeba přípravek podávat s opatrností. Přípravek nemá být podáván dětem a dospívajícím, účinnost a tolerance perindoprilu a amlodipinu samotných či v kombinaci nebyla u dětí a dospívajících stanovena. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: Přípravek je určen jako léčba první linie u pacientů s arteriální hypertenzí. Doporučená úvodní dávka přípravku je 1x denně. Nejméně po 4 týdnech léčby může být dávka zvýšena na 5,7 mg/5 mg 1x denně u pacientů, jejichž krevní tlak není adekvátně kontrolován přípravkem Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min) je doporučená úvodní dávka přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg obden. U pacientů, u nichž není krevní tlak adekvátně kontrolován, je možno dávku přípravku Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg užívat 1x denně. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. U souvislosti s perindoprilem: Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE (ACEI). Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou ACEI. Dědičný nebo idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Tonarssa nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. U souvislosti s amlodipinem: Závažná hypotenze. Hypersenzitivita na amlodipin nebo na kteroukoli jiné dihydropyridin. Sók včetně kardiogenního šoku. Obstrukce vytvořkové traktu levé komory (například vysoký stupeň stenózy aorty). Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dnů).

U souvislosti s přípravkem Tonarssa: Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku. Souběžné užívání přípravku Tonarssa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg navíc: Těžká porucha funkce ledvin. **Zvláštní upozornění:** Angioedém obličej, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbině a/nebo hrtanu (vyšší výskyt angioedému u pacientů s černošskou barvou pleti) a intestinální angioedém byl vzácně hlášen u pacientů léčených ACEI včetně perindoprilu. Pacienti užívající ACEI během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem nebo během deszenzibilizace (například jedním blanokřídým) nebo při dialyze za použití membrán s vysokým průtokem utrpěli vzácně anafylaktoidní reakce. U pacientů užívajících ACEI byly hlášeny neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie, hypotenze, kašel a zvrstvení vysokých koncentrací draslíku. Opatrnost je třeba u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti vytvořkové traktu levé komory a u pacientů se středním selháním. U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčení ACEI, byl pozorován vzestup sérových koncentrací urey a kreatininu. Podání ACEI mělo vzácně souvislost se syndromem počínající cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Léčbu je třeba přerušit 1 den před chirurgickým zákrokem. U diabetiků je třeba pečlivě kontrolovat glykémii. U pacientů se zhoršenou funkcí jater je vyšší plasmatické složení amlodipinu a AUC. **Interakce:** Aliskiren. Kalcium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady solí s obsahem draslíku, lithium, racekadrolin, sirolimus, everolimus, temsirolimus, estramustin, nesteroidní antiinfektiva (NSAID) včetně aspirinu ≥ 3 g/d, antiinfektiva (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy), diuretika, sympatomimetika, zlatá, dantrolen (infuze), inhibitory CYP3A4 (erytromycin, diltiazem, ketokonazol, itraconazol, ritonavir), inhibitory CYP3A4 (rifampicin nebo čerstvá třezalková nů), takrolimus, klaritromycin, verapamil, indolizy, beta-blokátory užívané při srdečním selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol), baklofen, antihypertenziva, nitráty, kortikosteroidy, tetraoksalid, alfa-blokátory, amifostin, tricyklická antidepressiva, antipsychotika, anestetika. Glipitiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

Grapefruit. Cyklosporin. **Těhotenství a laktace:** Podávání v prvním trimestru těhotenství se nedoporučuje. Podávání během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno. Užívání přípravku během kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování stroje by se měl vzít v úvahu občasný výskyt závratě nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem podávány samostatně jsou: edém, somnolence, závrat, bolest hlavy (zejména na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, poruchy zraku (včetně diplopie), tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí kůže, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, pruritus, vyrážka, exantém, otok kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie. **Balení:** 30 tablet po 2,85 mg perindoprilum erbuminum/2,5 mg amlodipinum nebo 4 mg/10 mg perindoprilum erbuminum/5 mg amlodipinum nebo 4 mg/10 mg nebo 8 mg/5 mg nebo 8 mg/10 mg. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání. Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Datum poslední revize textu: 1. 11. 2021; Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: 6. 2. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: KRKA, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Tonarssa 2,85 mg/2,5 mg: 58/323/17-C; Tonarssa 4 mg/5 mg: 58/438/11-C; Tonarssa 4 mg/10 mg: 58/439/11-C; Tonarssa 8 mg/5 mg: 58/440/11-C; Tonarssa 8 mg/10 mg: 58/441/11-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepletřizitá veřejná informační služba: tel: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, http://www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

TONANDA

Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg, Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg, Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg, Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg, Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg, tablety. **Složení:** 1 tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 2 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 0,625 mg nebo perindoprilum erbuminum 4 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg. **Indikace:** Jako substituční terapie k léčbě esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindoprilu/indapamid a amlodipinu, podáványi současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu. Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace všech tří látek samostatně. Maximální doporučená dávka přípravku Tonanda je 8 mg/10 mg/2,5 mg denně. U starších pacientů a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena. Proto bude obvyklé lékářské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek. Amlodipin není dialyzovatelný. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba přípravek Tonanda podávat s opatrností. Bezpečnost a účinnost přípravku Tonanda u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Perorální podání. 1 tableta denně jako jednotlivá dávka, užívána nejlépe ráno a před jídlem. Tablety přípravku Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg a přípravku Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg mohou být podle potřeby rozděleny na stejné dávky. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kteroukoli jiné sulfonamid, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinu nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Těžká hypotenze. Sók (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce vytvořkové traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min); sily 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg jsou kontraindikovány u těžké a středně těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu pod 60 ml/min). Jaterní encefalopatie a těžké poruchy funkce jater. Hypokalemie. Obecně je tento léčivý přípravek nebezpečný v kombinaci s přípravky bez antiarytmického účinku, které způsobují torsade de pointes. Druhý a třetí trimestr těhotenství. Kojení. Souběžné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²). Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkční ledviny. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se přípravkem nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Zvláštní upozornění:**

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličej, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štěrbině a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu. Angioedém související s otokem hrtanu může být fatální. U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s pletřivými reakcemi, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během deszenzibilizační léčby jedním blanokřídým (včely, vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem prodláží vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán (např. AN 69®) a souběžně léčených inhibitory ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalcium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor během prvních dvou týdnů na hypotenzi a pokles objemu tekutin a elektrolytů, zejména pak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární nedostatečností. Pacienti se středním selháním by měli být léčení se zvýšenou opatrností. Inhibitory ACE mají být podávány u pacientů s obstrukcí vytvořkové traktu levé komory s opatrností. Pozor u pacientů s insulin-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byl pozorován vzestup sérových koncentrací draslíku, ale i hypokalemie, snížená vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tablete, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalcium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady solí s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadrolin. Sirolimus, everolimus, temsirolimus, kotimoxazol. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulin, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokalemii (amfetocin B (i.v.), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetraoksalid, stimulační laxativa). Srdeční glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (solí). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antymykotika, makrolidy jako erytromycin nebo klaritromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná). Grapefruitová šťáva. Dantrolen (infuze). Itrakonazol. Simvastatin. Antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetraoksalid. Jiná antihypertenziva. Aluprolin, cytotastika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Glipitiny. Diuretika. Sympatomimetika. Zlato. **Těhotenství a laktace:** Přípravek Tonanda se nedoporučuje během 1. trimestru těhotenství a je kontraindikován během 2. a 3. trimestru těhotenství. Přípravek je kontraindikován během kojení. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Při řízení vozidel nebo obsluhování strojů by se měl vzít v úvahu občasný výskyt závratě nebo únavy. **Nežádoucí účinky:** Během léčby byly pozorovány následující časté nežádoucí účinky: hypersenzitivita, hypokalemie, závrat, bolest hlavy, parestezie, dysgeuzie, somnolence, postižení zraku, vertigo, tinitus, palpitace, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníků, astenie, únava. **Balení:** všechny sily po 30 a 90 tabletách. **Doba použitelnosti:** Sily 2 mg/5 mg/0,625 mg: 2 roky; ostatní sily: 3 roky. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

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

Datum poslední revize textu SPC: 10. 11. 2021. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Tonanda 2 mg/5 mg/0,625 mg: 58/346/14-C; Tonanda 4 mg/5 mg/1,25 mg: 58/347/14-C; Tonanda 4 mg/10 mg/1,25 mg: 58/348/14-C; Tonanda 8 mg/5 mg/2,5 mg: 58/349/14-C; Tonanda 8 mg/10 mg/2,5 mg: 58/350/14-C. Léčivý přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Nepletřizitá veřejná informační služba: tel: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/leciva-a-jine-produkty

Literatura: 1. SPC Tonarssa/Tonanda 2. Aktuálně platný ceník Krka d.d. pro distributory v ČR k 1. 5. 2022 na vyžádání u KRKA ČR, s.r.o.

Krka ČR, s.r.o.

Sokolovská 192/779

180 00 Praha 8 – Karlín

Tel. +420 221 115 115

Fax +420 221 115 116

www.krka.cz



KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Spontánní koronární disekce, kazuistiky dvou případů u mužů

Spontaneous coronary artery dissection, two case reports of men

Adam Koudelka, Petr Lokaj, Jiří Pařenica, Jan Kaňovský, Petr Kala - - - - - 402

Nově diagnostikovaný diabetes mellitus a úbytek hmotnosti jako manifestace karcinomu pankreatu

New onset of diabetes mellitus and weight loss as a manifestation of pancreatic cancer

Aleš Dvořák, Miroslav Souček

DOBRÁ RADA/ GOOD ADVICE

Jaký je cílový krevní tlak pro pacienty po transplantaci ledviny?

What is the goal blood pressure in kidney transplant recipients?

Tomáš Rohál - - - - - 408

NEKROLOG/ OBITUARY

Opustil nás MUDr. Tomáš Klíma

Michael Aschermann, Jan Starý - - - - - 410

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

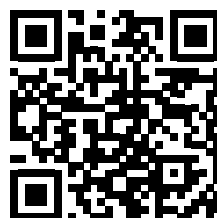
Zdeněk Monhart

INFORMACE / INFORMATION

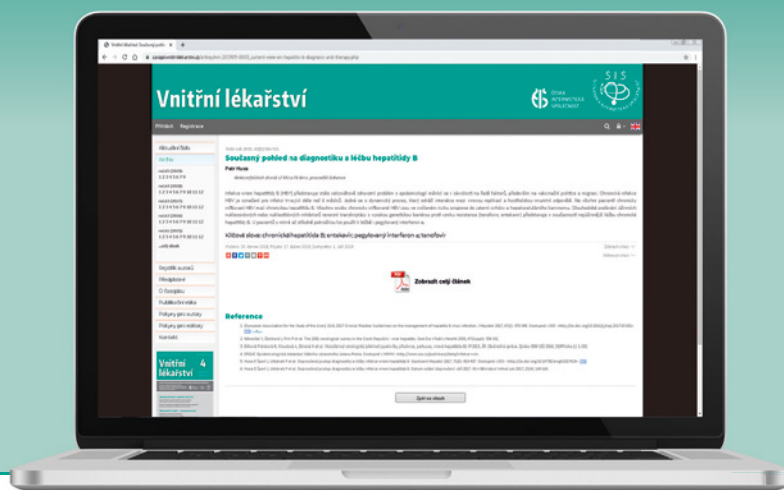
European Summer School of Internal Medicine (12.–18. 6. 2022, El Escorial, Madrid, Španělsko)

Viktor Klementa

Navštivte web Vnitřního lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

- › veškeré **informace** o časopisu přehledně a pohromadě
- › informace o vzdělávacích akcích a další **aktuality**
- › kompletní **archiv** článků
- › elektronické **listovačky** nových čísel



Endoskopická léčba časného kolorektálního karcinomu

Přemysl Falt

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc

Časné kolorektální neoplazie jsou lokalizované prekancerózní léze tlustého střeva se zanedbatelným rizikem lymfatické nebo systémové diseminace. Mezi časné neoplazie patří adenomy s lehkou a těžkou dysplazií, intramukózní adenokarcinom a adenokarcinom s invazí do povrchové části submukózy bez jiných rizikových histologických známek. Časné neoplazie jsou v drtivé většině případů detekovány koloskopicky a metodou volby v jejich léčbě je endoskopická resekce, která z velké části nahradila resekci chirurgickou. Během diagnostické koloskopie jsou užívány morfologické klasifikace umožňující odhad rizika přítomnosti invazivního karcinomu a volbu správné resekční techniky. V běžné klinické praxi je užívána endoskopická polypektomie a endoskopická slizniční resekce (EMR), v terciárních endoskopických centrech endoskopická submukózní disekce (ESD) a endoskopická transmuranální resekce (FTR). Finálním arbitrem úspěšnosti léčby je histologické vyšetření resekátu, v některých případech může být indikována následná chirurgická resekce s lymfadenektomií. Vzhledem k riziku lokální recidivy a metachronních lézí je nutná následná dispenzarizace nemocných.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, koloskopie, endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce, endoskopická transmuranální resekce.

Endoscopic treatment of early colorectal cancer

Early colorectal neoplasia is a localized precancerous lesion of the large intestine associated with negligible risk of lymphatic or systemic dissemination. Early neoplasia consists of adenoma with low- and high-grade dysplasia, intramucosal carcinoma and superficially invasive cancer without other high-risk features. In the majority of cases, early neoplastic lesions are detected by colonoscopy and treated by means of endoscopy resection replacing surgical treatment. Risk of invasive cancer should be stratified during diagnostic colonoscopy using morphological classifications and then, appropriate resection technique (endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection or full-thickness resection) is used. Success of endoscopic resection is assessed by histological examination of the resected specimen and in some cases, additional surgical resection with lymphadenectomy should be performed. Colonoscopic surveillance is needed due to the risk of local recurrence and metachronous lesions.

Key words: colorectal cancer, colonoscopy, endoscopic polypectomy, endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection, endoscopic full-thickness resection.

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je jednou z nejčastějších onkologických diagnóz a ve vyspělých zemích představuje významnou zdravotní i socioekonomickou zátěž. V České republice je ročně diagnostikováno asi 7 400 nových případů KRK a bohužel asi 3 500 nemocných na něj umírá (1, 2). Pozitivním epidemiologickým jevem

je pokles incidence o 2,8 % a mortality dokonce o 21,9 % mezi lety 2006 a 2016, pravděpodobně i důsledkem screeningového programu zavedeného v roce 2000, který nadále úspěšně pokračuje (3). Jako u jiných nádorů má na prognózu nemocných klíčový vliv stadium, ve kterém je diagnostikován. Zatímco v klinickém stadiu I (T1/2 N0 M0) je 5leté přežití přes 90 %, ve stadiu IV (M1) je necelých 16 %. Bohužel,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D., premysl.falt@fnol.cz
II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická FN a LF UP Olomouc
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(6):355-362
Článek přijat redakcí: 20. 6. 2022
Článek přijat po recenzích: 15. 8. 2022

podíl nemocných diagnostikovaných ve stadiu III a IV se stále blíží polovině případů (2).

Tlusté střevo nám na rozdíl od jiných orgánů (instruktivním příkladem mohou být pankreatogenní nádory) skýtá možnost většinu neoplazií diagnostikovat ve stadiu, ve kterém jsou minimálně invazivně (obvykle prostředky digestivní endoskopie) nebo chirurgicky resekovatelné s následnou vynikající prognózou. Většina lézí roste epitelialně, je tedy intraluminálně detekovatelná dobře dostupnou a metodicky propracovanou koloskopií. Celý průběh kancerogeneze trvá v typických případech dlouho (až 10–20 let) a poskytuje nám tak dostatečný čas k diagnostice (4). Vzhledem k tomu, že většina časných lézí není provázena specifickými klinickými příznaky, je nutné vyšetřovat asymptomatické jedince ve věku s dostatečně vysokou pravděpodobností přítomnosti neoplazie. V České republice screeningový program začíná ve věku 50 let buď formou screeningové koloskopie, nebo testu na okultní krvácení ve stolici. Další skupinou jsou nemocní ve zvýšeném riziku KRK, tedy nemocní s hereditárními formami KRK, pozitivní rodinnou anamnézou, s osobní anamnézou kolorektální neoplazie a pacienti s dlouhotrvající kolitickou formou idiopatického střevního zánětu (IBD). U části nemocných je kolorektální neoplazie detekována při koloskopii nebo jiném vyšetření prováděných pro nesouvisející symptomy (5–7).

Cílem této práce je definovat časný kolorektální neoplazie a KRK a popsat současný stav jejich diagnostiky a endoskopické léčby.

Časný kolorektální karcinom

Definice časný kolorektální neoplazie a KRK není univerzální a lze je vnímat z různých pohledů. Za časnou kolorektální neoplazii (ne karcinom) z praktických důvodů považujeme benigní nebo nízkorizikové maligní afekce, které jsou bezpečně endoskopicky resekovatelné a nejsou zatíženy významnějším rizikem lymfatické nebo systémové diseminace. Jedná se tedy o adenomy s lehkým a těžkým stupněm intraepiteliální neoplazie („dysplazie“), intramukózní adenokarcinom nebo karcinom invadující do povrchové části submukózy bez jiných rizikových endoskopických známek (8). Optimálním cílem endoskopické resekce je tzv. „pokročilý adenom“ definovaný jako adenom ≥ 10 mm, s vilózní strukturou a/nebo těžkou dysplazií, který je zatížen signifikantním rizikem maligní transformace 25–40 % za 10 let (9) a je ve většině případů snadno léčitelný, obvykle přímo během diagnostické koloskopie. Některé léze ale stále nelze přes příznivou histologii řešit endoskopicky a je nutná resekce chirurgická, důvodem je nejčastěji nepříznivá lokalizace, velikost léze nebo fibrotické změny v submukóze.

Časný KRK je obvykle chápán jako z resekátu histologicky potvrzený karcinom invadující maximálně do povrchové části (třetiny) submukózy (sm1) bez dalších rizikových histologických známek (nepříznivý grading, lymfatická nebo vaskulární invaze, budding vyššího stupně). Předpokládané riziko lymfatické diseminace je u takové léze < 3 % (10) a nepřevyšuje tak vlastně riziko chirurgické resekce. Konsenzuálně je za hranici svrchní třetiny submukózy považováno 1000 μm (1 mm) měřených od lamina muscularis mucosae. Intramukózní karcinom je dle revidované Vídeňské klasifikace z pohledu rizikovosti kladen na úroveň těžké stupně dysplazie (11) a takové léze nejsou v kolorektu považovány za maligní. V širším slova smyslu lze za časný KRK považovat i invazivní

karcinom kurativně léčitelný chirurgickou resekci bez nutnosti následné onkologické léčby, tedy karcinom s hlubokou submukózní invazí (sm2–3) nebo s invazí do muscularis propria (T2) (klinické stadium I) bez nálezu lymfatických nebo vzdálených metastáz. Hraniční je nízkoriziková podskupina T3 karcinomů (klinické stadium II), které obvykle také nejsou indikovány k adjuvantní léčbě. Každý případ invazivního karcinomu by měl být bez ohledu na způsob resekce probrán na multioborovém panelu daného zařízení.

Správný endoskopický management kolorektálních lézí spočívá v jejich spolehlivé detekci, charakterizaci (zejména ve smyslu rizika přítomnosti invazivní neoplazie), optimálně zvolené technice endoskopické resekce a následné dispenzarizaci nemocných.

Detekce a charakterizace kolorektálních lézí

Kolorektální neoplazie jsou nejčastěji detekovány v průběhu koloskopie indikované z důvodů uvedených výše. Podstatně méně k detekci vedou alternativní metody jako CT kolografie nebo kapslová koloskopie, důvodem je obvykle volba nemocného nebo nemožnost provést klasickou koloskopii. V případě objemnějších lézí může být nálezný náhodný při vyšetření z jiného důvodu (CT, MR, PET-CT).

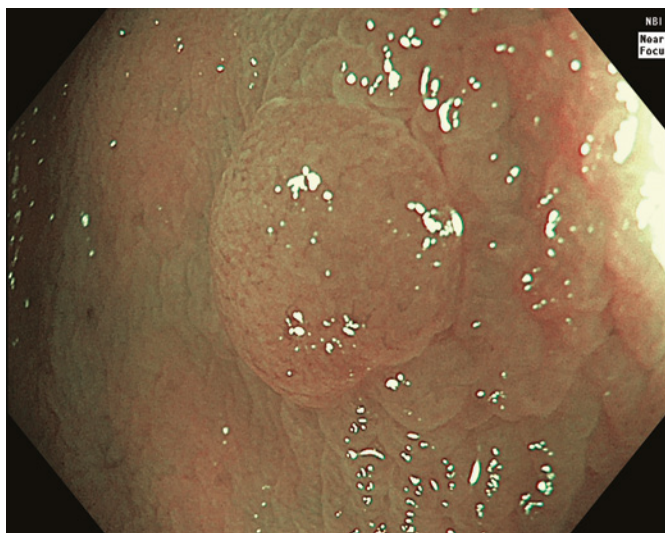
Koloskopie s detekcí a eradikací adenomových lézí snižuje incidenci a mortalitu na KRK (12). Problémem zůstává, že během koloskopie dochází k přehlédnutí až 20–27 % adenomů, 10 % pokročilých adenomů, a dokonce až 6 % karcinomů (13, 14). Záchyt adenomů je proto jedním ze základních parametrů kvality koloskopie (ADR, Adenoma Detection Rate). Ze studií je patrná velká variabilita ADR mezi endoskopisty a významná negativní korelace mezi ADR a tzv. intervalovým KRK, který je definován jako KRK diagnostikovaný v období mezi negativní koloskopií a plánovanou dispenzární koloskopií (15, 16). Detekční úspěšnost koloskopie je komplexní proces a kromě individuálních schopností endoskopisty záleží na kvalitě střevní čistoty, prohlížecím čase a kvalitě zobrazení sliznice tlustého střeva. S různou úspěšností jsou studovány a v klinické praxi využívány techniky potenciálně zvyšující záchyt neoplastických lézí (klasická a virtuální chromoendoskopie, nástavce na distálním konci endoskopu, zvětšovací techniky, změna úhlu rozhledu, vodou asistované zavádění) (17, 18).

Charakterizace spočívá v makroskopickém rozlišení neoplastických a non-neoplastických lézí, ohraničení jejich okrajů (delineace) a odhadu histologické pokročilosti, zejména ve smyslu rizika přítomnosti invazivního adenokarcinomu. Správná charakterizace vede k volbě vhodné techniky endoskopické resekce. Léze zvažované k endoskopické léčbě obvykle nejsou biopsiovány z důvodu rizika následných fibrotických změn, kleštová biopsie navíc nereprezentuje histologii celé léze. Charakterizace by měla vést i k identifikaci malignizovaných lézí s hlubokou invazí, které není možno kurativně odstranit endoskopicky a jsou indikovány přímo k chirurgické resekci. U takových lézí je naopak biopsie vhodná a v některých lokalizacích jsou i označeny tetovázky k usnadnění orientace během operace.

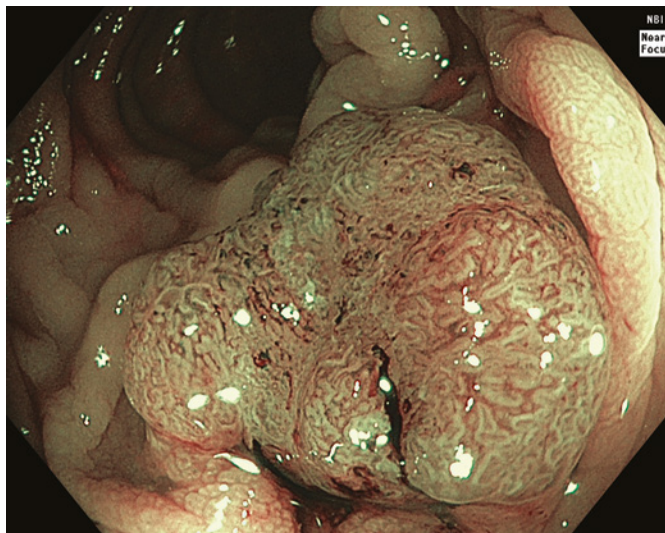
Za standardní je dnes považováno zobrazení s vysokým rozlišením a jednou z forem virtuální chromoendoskopie, která prakticky nahradila klasickou chromoendoskopii s využitím reliéfových nebo absorpčních barviv. K charakterizaci neoplastických lézí je využívána řada endoskopických klasifikací. Pařížská klasifikace je základní morfologickou klasifikací rozlišující polypoidní léze, které jsou stopkaté

(0-Ip), polopřisedlé (0-Isp) nebo přisedlé (0-Is); a nepolypoidní léze (0-II), které svojí výškou nepřesahují 2,5 mm nad úroveň okolní sliznice. Nepolypoidní léze mají variantu lehce vyvýšenou (0-IIa), plochou (0-IIb) a lehce sníženou (0-IIc). Léze vyhloubené až ulcerované jsou označeny jako 0-III (19). Z Pařížské klasifikace vychází tzv. LST klasifikace nepolypoidních lézí ≥ 10 mm (Laterally Spreading Tumors), která rozlišuje řasu subtypů (LST-GH, LST-GM, LST-NGF, LST-NGPD) (20). Klíčové je, že velikost a morfologický typ léze koreluje s rizikem přítomnosti invazivního karcinomu. Například u lézí typu 0-IIa / LST-GH je riziko $< 1\%$, u lézí typu LST-GM 19% a léze typu 0-IIc / LST-NGPD jsou provázeny 45% a při velikosti ≥ 30 mm dokonce až 88% rizikem. Ložisko invazivního karcinomu je obvykle přítomno v polypoidní (0-Is) nebo naopak vkleslé části (0-IIc) lézí (21). Ze zvětšovací klasické chromoendoskopie vychází klasifikace vzoru epiteliálních jamek („pit pattern“) dle Kuda na povrchu lézí (typ I, II, IIIs, IIIl, IV, VI, Vn), které koreluje s histologickou pokročilostí léze. Například typ VI je typický pro adenomy s těžkou dysplazií až povrchově submukózně invadující

Obr. 1. Léze 0-IIa sigmoidea v módu NBI odpovídající typu 1 dle NICE / JNET klasifikace, histologicky hyperplastický polyp



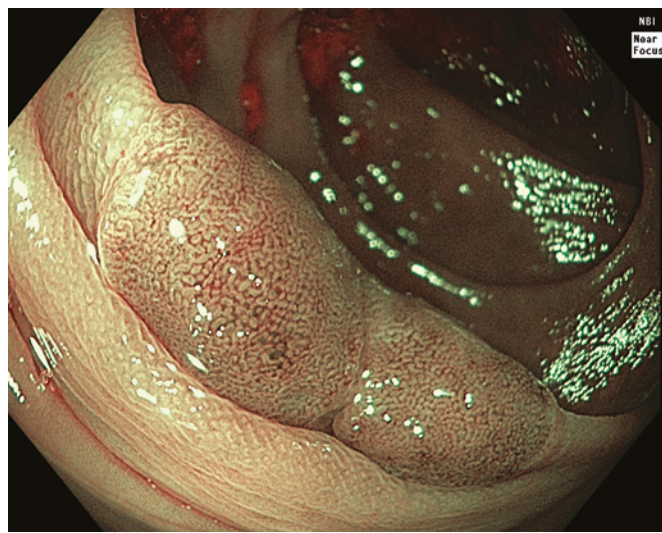
Obr. 3. Léze sigmoidea 0-Is v módu NBI odpovídající typu 2B dle NICE / JNET klasifikace, histologicky adenokarcinom s povrchovou submukózní invazí



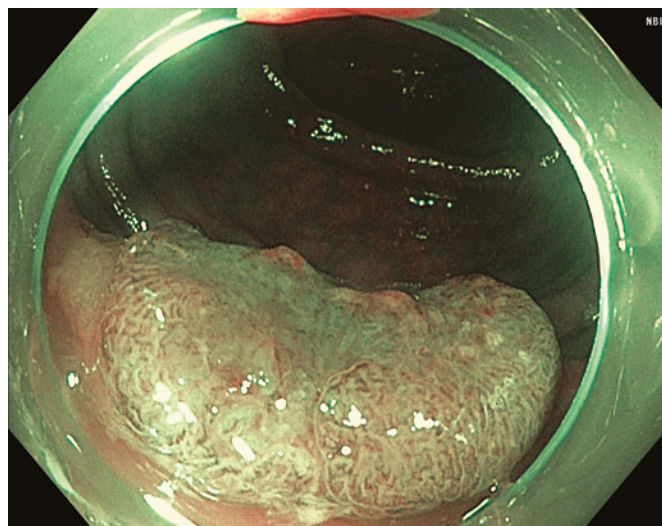
karcinom a dezorganizovaný typ Vn signalizuje přítomnost hluboce invadujícího karcinomu (22). Vzhledem k dobré dostupnosti virtuální chromokoloskopie (zejména NBI, Narrow Band Imaging) je v klinické praxi čím dál častěji využívána tzv. NICE (NBI International Colorectal Endoscopic) klasifikace. Typ I odpovídá pilovitým lézím a hyperplastickým polypům, typ 2 adenomům s lehkou dysplazií až povrchově submukózně invadujícímu karcinomu a typ 3 karcinomu s hlubokou invazí (23). Tzv. JNET (Japan NBI Expert Team) modifikace ještě rozděluje typ 2 na 2A odpovídající adenomu s lehkou dysplazií a 2B odpovídající adenomu s těžkou dysplazií až povrchově invadujícímu karcinomu (24) (Obr. 1-4).

K posouzení hloubky invaze lze využít i různé formy endosonografie. Klasickou radiální endosonografií lze využít při stagingu lézí rektu, v orálních částech tračnicku lze využít vysokofrekvenční sondy (12–30 MHz) zavedené pracovním kanálem koloskopu. Endosonografie je vhodná zejména k vyloučení hluboké submukózní invaze a invaze do muscularis propria, při odhadu povrchové invaze není příliš přesná (25).

Obr. 2. Léze sigmoidea 0-IIa v módu NBI odpovídající typu 2A dle NICE / JNET klasifikace, histologicky tubulární adenoma s lehkou dysplazií



Obr. 4. Léze descendens 0-IIa + IIc v módu NBI odpovídající typu 3 dle NICE / JNET klasifikace, histologicky adenokarcinom s hlubokou submukózní invazí

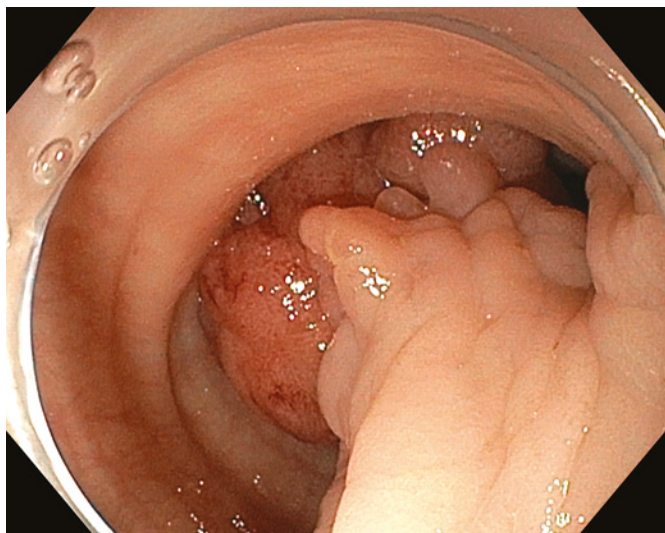


Endoskopická léčba

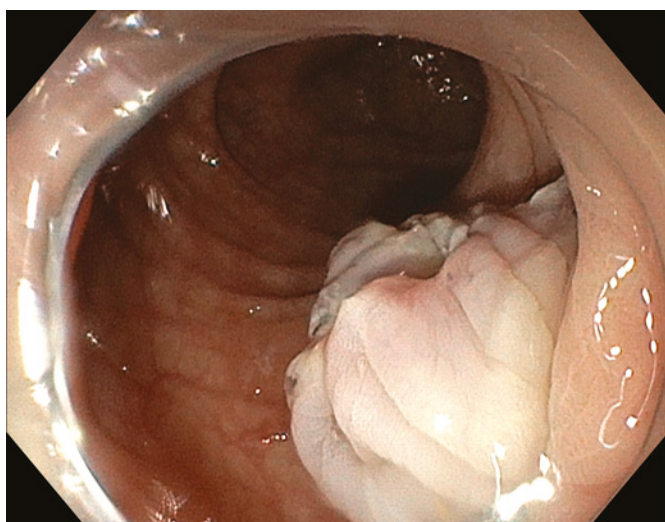
Endoskopická léčba je v současné době metodou volby v léčbě časných neoplazií tračnicku, její výhodou je mini-invazivita se zachováním funkčního orgánu (zejména v případě rekta), prakticky nulová letalita, nízká morbidita a použitelnost i u interně rizikových nemocných. Základním předpokladem je lokalizovaná slizniční neoplazie s nízkým rizikem diseminace a reálnou možností kompletní resekce s nízkým rizikem komplikací. Cílem endoskopické léčby je kompletní resekce hodnocená endoskopicky, R0 resekce s negativními laterálními a vertikálními okraji a kurativní resekce, kterou definujeme jako kompletní nebo R0 resekci bez jiných rizikových známek (nízká diferenciace, lymfatická nebo vaskulární invaze a budding vyššího stupně). V současné době jsou využívány téměř výhradně resekční techniky poskytující resekát k histologickému vyšetření, které je stále finálním arbitrem kurativnosti resekce. Endoskopická ablace byla v tlustém střevě prakticky opuštěna s výjimkou argonové plazma-koagulace (APC) při ošetření drobných benigních reziduálních neoplazií.

Z již uvedeného vyplývá, že endoskopicky resekovatelné jsou adenomy s lehkou dysplazií až karcinomy s povrchovou submukózní invazí (sm1).

Obr. 5. Endoskopická polypektomie – objemný stopkatý polyp 0-Ip sigmoidea diagnostikovaný u pacienta s hematochezii



Obr. 7. Endoskopická polypektomie – přerušení stopky nad nasazenou smyčkou polypektomickou kličkou

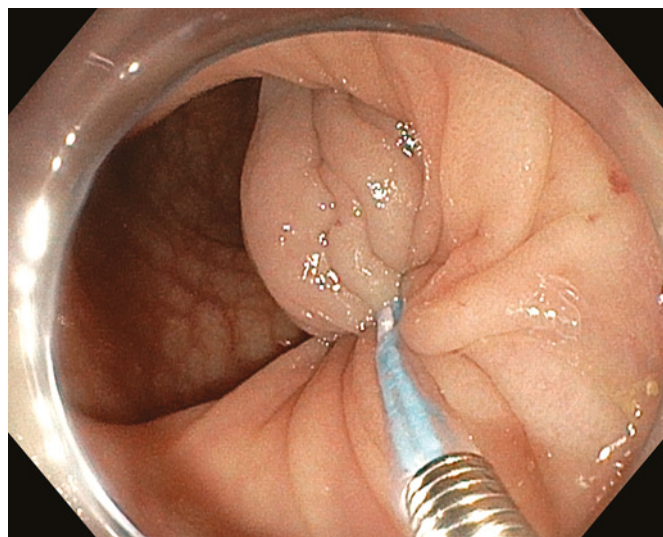


V případě významného rizika přítomnosti invazivního karcinomu (0-Is, 0-IIc, LST-GM, LST-NGPD, PP VI, NICE 2, JNET 2 B) je snahou lézi resekovat en bloc, kdy získáme optimální resekát k lokálnímu stagingu a současně dosáhneme nízké riziko lokální reziduální neoplazie. Nízkorizikové léze (0-IIa, LST-GH, PP III/IV, NICE 1-2, JNET 2 A) lze v případě nutnosti resekovat po částech („piecemeal“). Léze s vysokým rizikem hluboké invaze (0-III, PP Vn, NICE/JNET 3) je nutné zvážit přímo k operačnímu řešení (8, 26).

V průběhu let vznikla řada základních technik endoskopické resekce jako endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce a endoskopická transmukózní resekce.

Endoskopická polypektomie (EPE) je základní a nejčastěji užívanou terapeutickou intervencí v digestivní endoskopii. EPE spočívá v naložení polypektomické kličky na stopku stopkatého polypu (0-Ip), která je tvořena zdravou sliznicí a submukózou a je následně přerušena kombinací mechanické síly při uzavření kličky a elektrokoagulačního proudu („hot snare“). Ke snížení rizika krvácení lze stopku před resekci infiltrovat roztokem adrenalinu, nasadit na ní endoklipy nebo odnímaty

Obr. 6. Endoskopická polypektomie – nasazení odnímatelné smyčky (endoloop) na bázi stopky polypu



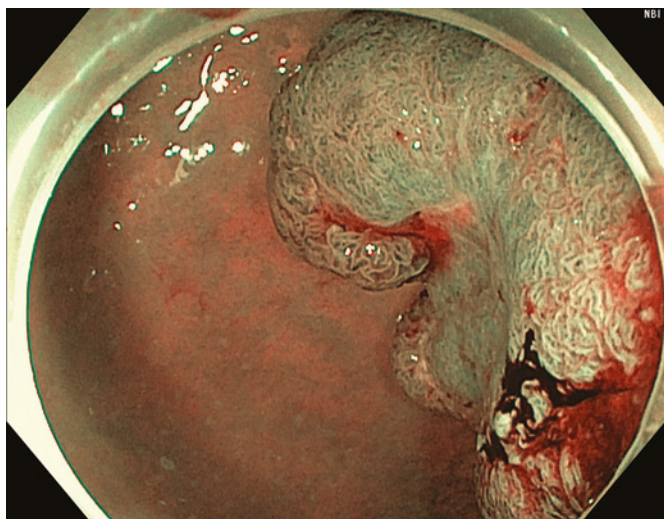
Obr. 8. Endoskopická polypektomie – vybavený resekát s patrnou zdravou sliznicí stopky polypu, histologicky R0 resekce intramukózního adenokarcinomu



telnou smyčku (tzv. „endoloop“) (27) (Obr. 5–8). EPE je užívána i k resekci malých plochých nebo přisedlých lézí (0-IIa, 0-Is) \leq 10 mm, a to obvykle pouze mechanicky bez použití elektrokoagulace („cold snare“) s následným nižším rizikem opožděného krvácení nebo koagulačního syndromu (28). V minulosti často užívaná „resekce“ diminutivních lézí bioptickými kleštěmi byla prakticky opuštěna pro riziko inkompletní resekce a nahrazena právě „cold snare“ polypektomií (8).

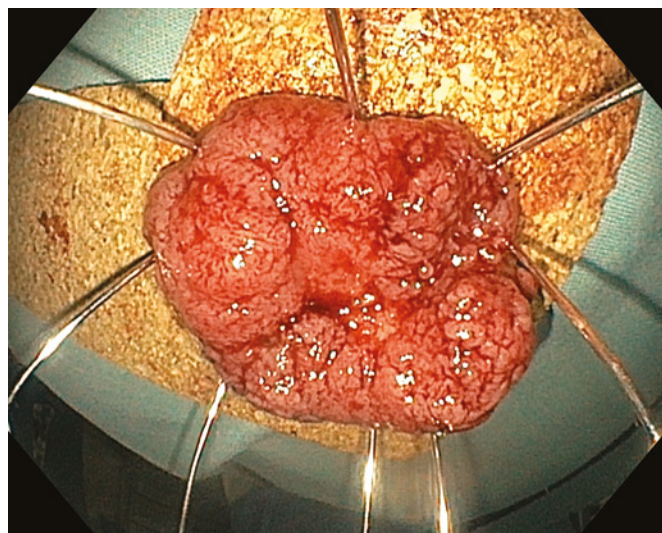
Endoskopická slizniční resekce (EMR, Endoscopic Mucosal Resection) je modifikací EPE pro léze > 10 mm, které nejsou vhodné ke klasické polypektomii. Podstatou EMR je různými způsoby vytvořit z nepolypoidní léze pseudopolyp, který lze uchopit a snést různým typem polypektomické nebo mukozektomické kličky (29). V tlustém střevě je prakticky výhradně užívána tzv. „lift and cut“ technika spočívající v submukózním podpichu různých roztoků s následným uchopením elevované léze pomocí kličky. Jako podpichový roztok lze použít fyziologický roztok, roztok glukózy a glycerolu, ředěného adrenalinu nebo gelatinózní substance. Do roztoku se často přidává modré barvivo (metylenová modř nebo indigokarmín) k lepší orientaci v submukóze. Při podpichu dojde k rozvolnění submukózy, které nazýváme jako příznak „liftingu“, v případě fixace (v důsledku fibrózy nebo hluboké nádorové invaze) k „liftingu“ nedochází a bezpečná resekce je obtížná až nemožná (30). Fibrotické změny mohou být i následkem předchozí manipulace s lézí jako klešťové biopsie nebo neúspěšného pokusu o resekci. Další modifikací EMR je použití průhledného nástavce se speciální kličkou (EMR-C, „suck and cut“) a nebo vytvoření pseudopolypu pomocí ligátoru (EMR-L, „ligate and cut“), v obou případech je ale použití v tračníku výjimečné. Perspektivní platformou je EMR po nařazení sliznice a submukózy po naplnění lumen tračníku vodou („underwater“). V klinické praxi je EMR používána k en bloc resekci lézí < 20–25 mm, které lze bezpečně uchopit do kličky, a k resekci plošných nízkorizikových lézí (LST-GH) po částech („piecemeal“) (8). Spodinu po EMR lze profylakticky ošetřit za použití endoklipů, v případě rizikových lézí tak pravděpodobně snížíme riziko opožděného krvácení (lokalizace v pravé části tračníku, velikost > 20 mm, antitrombotická léčba) (31).

Obr. 9. Endoskopická submukózní disekce – přisedlý polyp s centrální depresí (0-Is + IIc) v rektu

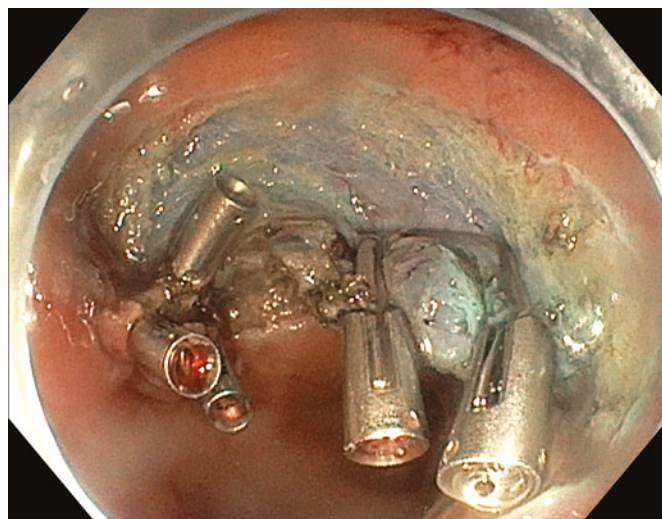


Endoskopická submukózní disekce (ESD) je technika endoskopické resekce spočívající v postupném submukózním podpichu obdobném jako při EMR, cirkulární incizi sliznice v okolí léze a postupné submukózní disekci, tedy oddělení léze od svalové vrstvy, pomocí různých typů tzv. ESD nožů (Obr. 9–11). K lepšímu přehledu v submukóze je na konec endoskopu nasazen průhledný nástavec různého tvaru (tzv. „cap“). Výhodou ESD je oproti EMR teoreticky neomezený horizontální rozsah en bloc resekce, je tedy preferovanou technikou u lézí s rizikem přítomnosti invazivního karcinomu, které nelze pro jejich velikost, morfologii nebo lokalizaci snést en bloc pomocí EMR (26, 32). Nevýhodou je vysoká technická obtížnost vyžadující extenzivní trénink a délka výkonu. ESD je dostupné jen ve specializovaných terciárních centrech. Technika ESD pochází z Japonska, kde je hlavní metodou léčby časného karcinomu žaludku, jehož incidence a detekce je v západním světě nízká. Obtížnost ESD je různá v různých částech tračníku, nejvýhodnější jsou léze lokalizované v rektu, ale ESD je čím dál častěji užíváno i v jiných částech tračníku. Ke zjednodušení ESD byla vyvinuta řada modifikací jako „precut“

Obr. 11. Endoskopická submukózní disekce – vybavený resekát našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí



Obr. 10. Endoskopická submukózní disekce – spodina po disekci s patrnými endoklipy nasazenými pro intraprocedurální arteriální krvácení

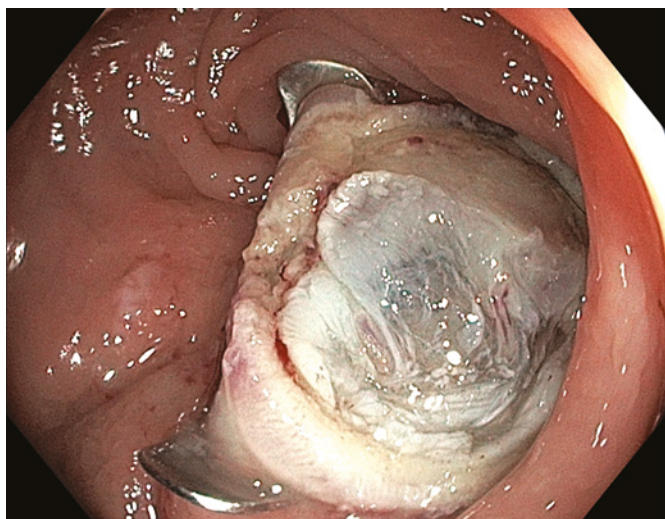


ESD s cirkulární incizí s následnou resekcí klíčkou vloženou do incize nebo hybridní ESD (S-ESD, „simplified“ ESD) s cirkulární incizí, parciální disekcí směrem k centru léze a následnou resekcí klíčkou. Zajímavou technikou je tzv. „pocket creation“, kdy se pod lézí vytvoří z malé incize submukózní kapsa a cirkulární incize je dokončena až ve druhé době.

Poslední z technik endoskopické resekce je endoskopická transmuralní resekce (FTR, Full-Thickness Resection) umožňující různými principy vytnutí střešní stěny v celé její tloušťce bez vytvoření otevřené perforace. Nejvíce zkušeností je s tzv. FTRD (FTR Device), které spočívá ve vytvoření duplikatury střešní stěny vtažením do průhledného nástavce, nasazení OTS (Over-The-Scope) klipů a resekci speciální klíčkou nad nasazeným klipem. Perforace střešní stěny je tak vlastně uzavřena ještě předtím než vznikne (33) (Obr. 12–13). Indikací k FTR jsou léze < 25(30) mm, které nejsou vhodné ke klasické EMR. Důvodem může být fixace léze bez možnosti liftingu, recidiva po předchozí endoskopické resekci nebo nepříznivá lokalizace (periapendikulární a peridivertikulární). FTRD se v západních zemích ukazuje jako výhodná, efektivní a bezpečná alternativa k ESD u lézí < 30 mm, za hlavní výhodu je považována menší technická obtížnost a významně kratší trvání výkonu (34).

Endoskopická resekce je ve všech svých podobách prováděna rizikem komplikací, jejichž výskyt lze do určité míry ovlivnit přípravou k výkonu, volbou správné techniky a sledováním po výkonu. Intraprocedurální krvácení není považováno za komplikaci v případě, že je během výkonu úspěšně vyřešeno. Opožděné krvácení je typickou komplikací vyskytující se v jednotkách procent a jeho výskyt koreluje s velikostí a lokalizací snesené léze, jeho výskyt lze ovlivnit například správným poměrem koagulačního a řezného proudu, resekci za studena, ošetřením spodiny pomocí klipů nebo podvazem stopky před polypektomií. Opožděné krvácení se vyskytuje vzácně po FTRD vzhledem ke kompresi nasazeným OTS klipem. Nejobávanejší lokální komplikací je perforace, která je obvykle identifikována během resekce a ve většině případů je vyřešena endoskopicky. Při komplikovaném průběhu ale může být nutná chirurgická revize. Další komplikací může být koagulační syndrom projevující se jako fokální peritoneální iritace bez známek otevřené perforace. Koagulační syndrom je řešen kon-

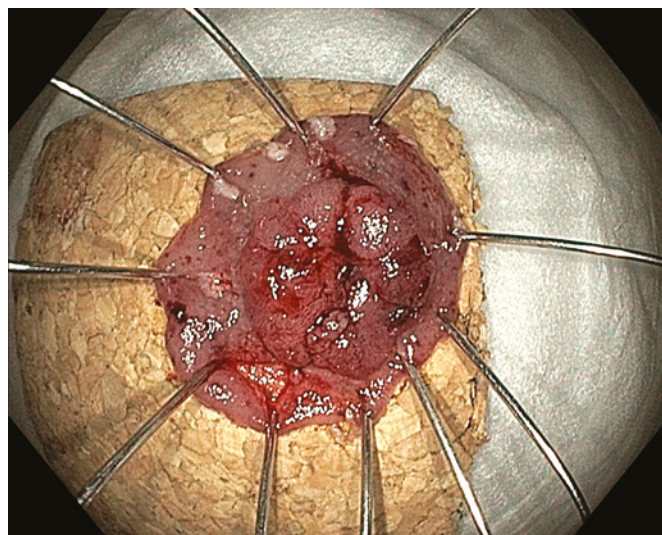
Obr. 12. Endoskopická transmuralní resekce – spodina po resekci léze z obrázku 3, patrně všechny vrstvy střešní stěny a nasazený kovový OTS klip



zervativně a ve sporných případech je vhodné provedení nativního CT břicha k vyloučení přítomnosti extraluminálního plynu svědčícího pro opožděnou perforaci (35). Specifickou komplikací je akutní apendicitida, která může komplikovat téměř pětinu FTRD periapendikulárních lézí (36). Za komplikací endoskopické resekce lze považovat i tzv. lokální reziduální neoplazie (LRN), jejichž další léčba je komplikována jizevnatou retrakcí a fixací (Obr. 14). Díky aktivní kontrole resekčních okrajů je výskyt LRN nejnižší (1 %) po ESD, naopak nejvyšší riziko vzniku LRN provází piecemeal EMR větších plochých lézí a může se blížit 20 % (37).

Po každé resekci je nezbytná extrakce co nejlépe zachovaného resekátu, jeho našpendlení spodní stranou na korkovou podložku (Obr. 11, 13) a fixace formalínem. Žádanka by měla obsahovat klíčové klinické informace a histopatologický popis by měl být strukturovaný a měl by obsahovat všechny klíčové informace, jako je hodnocení horizontálních a vertikálních okrajů (R0 resekce), diferenciací, lymfatické a vaskulární invaze a buddingu. V případě invaze do submukózy je vhodné změřeni její hloubky, což je možné pouze u kvalitního en-

Obr. 13. Endoskopická transmuralní resekce – vybavený resekát našpendlený na korkovou podložku, histologicky R0 resekce adenokarcinomu s povrchovou submukózní invazí



Obr. 14. Lokální reziduální neoplazie v jizvě po endoskopické slizniční resekci v ascensis



bloc resektátu. Histopatologické vyšetření je stále finálním arbitrem úspěšnosti endoskopické resekce a v některých případech rizikové neoplazie je (i přes RO resekci) třeba provést následnou resekci s příslušnou lymfadenektomií. Ve sporných případech je vhodná účast patologa v multidisciplinárním týmu a někdy je vyžadováno i druhé čtení resektátu na jiném pracovišti.

Dispenzarizace

Nemocné po endoskopické resekci kolorektální neoplazie je nutné sledovat pro riziko přítomnosti lokální reziduální neoplazie a metachronních lézí. V případě nálezu invazivního karcinomu je i přes předpokládanou kurativnost endoskopické resekce nutné o dalším postupu rozhodnout v rámci multioborového indikačního semináře a situaci prodiskutovat s nemocným. Vždy by mělo být provedeno CT nebo MR břicha a malé pánve k vyloučení známek generalizace. V hraničních případech je vždy nutné přihlídnout k internímu stavu nemocného a s ní související perioperační rizikovitosti. Sledování je obdobné jako po chirurgické resekci KRK, za 3–6 měsíců k vyloučení lokální recidivy a poté

za 1, 3 a 5 let (38). Po endoskopické resekci léze > 10 mm po částech je vzhledem k riziku vzniku lokální reziduální neoplazie doporučena kontrola za 3–6 měsíců. Další sledování se řídí individuální rizikovostí nemocného (počet, velikost a histologická pokročilost všech lézí, rodinná anamnéza) (39).

Závěr

Časné neoplazie tlustého střeva jsou detekovány koloskopicky a metodou volby v jejich léčbě jsou techniky endoskopické resekce, jako je endoskopická polypektomie, endoskopická slizniční resekce, endoskopická submukózní disekce a endoskopická transmuralní resekce. Volba resekční metody je dána velikostí, lokalizací léze a rizikem přítomnosti invazivního karcinomu, které lze odhadnout na základě běžně užívaných morfologických klasifikací. Kurativnost resekce, případná nutnost dodatečné chirurgické resekce a sledování nemocného je voleno na základě histopatologického vyšetření resektátu.

Práce byla podpořena výzkumným grantem Agentury pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví České republiky NV18-08-00246.

LITERATURA

- Epidemiologie kolorektálního karcinomu v České republice (<http://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-odborniky--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu--epidemiologie-kolorektalniho-karcinomu-v-cr>)
- Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: Národní onkologický registr (NOR) (11. 5. 2018) (<http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>)
- Suchánek Š, Grega T, Zavoral M. Colorectal cancer screening. *Vnitř Lek* 2018, 64(6):679-683.
- Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: Review of human and experimental animal studies. *J Carcinog*. 2009; 8:5.
- Suchánek Š, Vojtěchová G, Zavoral M. Dispenzární koloskopie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
- Vojtěchová G, Suchánek Š, Zavoral M. Preventivní koloskopie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
- Kliment M. Koloskopie u symptomatických pacientů. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
- Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49(3):270-297.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*. 2007;56(11):1585-1589.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(12):1286-1295.
- Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002, 51(1):130-131.
- Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorf-Vogelaar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-696.
- van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(2):343-350.
- Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102.
- Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(19):1795-1803.
- Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1298-1306.
- Vítek P, Urban O, Kopáčová M, Falt P. Alternativní zobrazení při koloskopii. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
- Cadoni S, Falt P, Rondonotti E, Radaelli F, Fojtik P, Gallittu P, Liggi M, Amato A, Paggi S, Smajstrla V et al. Water exchange for screening colonoscopy increases adenoma detec-

tion rate: a multicenter, double-blinded, randomized controlled trial. *Endoscopy* 2017, 49(5):456-467.

19. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3-43.

20. Kim BC, Chang HJ, Han KS, Sohn DK, Hong CW, Park JW, Park SC, Choi HS, Oh JH. Clinicopathological differences of laterally spreading tumors of the colorectum according to gross appearance. *Endoscopy*. 2011;43(2):100-107.

21. Yamada M, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Parra-Blanco A, Matsuda T. Endoscopic predictors of deep submucosal invasion in colorectal laterally spreading tumors. *Endoscopy*. 2016;48(5):456-464.

22. Kashida H, Kudo SE. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management. *Int J Clin Oncol*. 2006;11(1):1-8.

23. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach TR, Sano Y, Ponchon T, Saunders BP, Rex DK, Soetikno RM. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625-632.

24. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):526-533.

25. Urban O, Kliment M, Fojtik P, Falt P, Orhalmi J, Vítek P, Holeczy P. High-frequency ultrasound probe sonography staging for colorectal neoplasia with superficial morphology: its utility and impact on patient management. *Surg Endosc*. 2011;25(10):3393-3399.

26. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-854.

27. Kliment M: Endoskopická polypektomie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.

28. Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, Tanaka N, Sano K, Graham DY. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest Endosc* 2014;79(3):417-423.

29. Urban O, Vítek P. Endoskopická slizniční resekce. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.

30. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994, 40(4):485-489.

31. Liaquat H, Rohn E, Rex DK. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest Endosc* 2013;77(3):401-407.

32. Urban O. Endoskopická submukózní disekce. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.

33. Schmidt A, Beyna T, Schumacher B, Meining A, Richter-Schrag HJ, Messmann H, Neuhaus H, Albers D, Birk M, Thimme R et al. Colonoscopic full-thickness resection using an over-the-scope device: a prospective multicentre study in various indications. *Gut* 2018;67(7):1280-1289.

34. Falt P, Zapletalova J, Urban O. Endoscopic full-thickness resection versus endoscopic submucosal dissection in the treatment of colonic neoplastic lesions \leq 30 mm—a single-center experience. *Surg Endosc* 2022;36(3):2062-2069.
35. Falt P. Komplikace koloskopie. In: *Koloskopie*. edn. Edited by Falt P, Urban O, Vítek P. Praha: Grada Publishing; 2015.
36. Ichkhanian Y, Barawi M, Seoud T, Thakkar S, Kothari TH, Halabi ME, Ullah A, Edris W, Aepli P, Kowalski T et al. Endoscopic full-thickness resection of polyps involving the appendiceal orifice: a multicenter international experience. *Endoscopy* 2022;54(1):16-24.
37. Urban O, Pipek B, Kajzrlíkova IM, Falt P, Fojtik P, Vítek P. The efficacy of treatment of local residual neoplasia under standardized conditions. *Vnitr Lek* 2016;62(5):365-369.

38. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Lieberman D, Levin TR, Robertson DJ, Rex DK. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;83(3):489-498 e410.
39. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, Dekker E, Ferlitsch M, Gimeno-García A, Jover R et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy* 2020;52(8):687-700.



1.

diabetologie pro praxi

26. 1. 2023

HOTEL FLORA, OLOMOUC

ODBORNÝ GARANT

■ prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

TEMATICKÉ BLOKY:

DIABETES MELLITUS...

- ... a kardiologie
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- ... a uro-gynekologická problematika
doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.
- ... jako psychosomatický problém
prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
- ... a novinky ve farmakoterapii

DISKUZNÍ PANEL:

Obezita

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.,

ve spolupráci se III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinní FN Olomouc



AKCE SE USKUTEČNÍ

- prezenčně
v Hotelu Flora Olomouc

Current trends in the diagnosis of pancreatic cancer

Petr Vanek^{1,2}, Michal Eid³, Robert Psar^{2,4,5}, Vincent Zoundjiekpon^{1,2}, Ondrej Urban^{1,2}, Lumir Kunovsky^{1,2,6,7}

^{1,2}nd Department of Internal Medicine – Gastroenterology and Geriatrics, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

²Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic

³Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁴Department of Radiology, University Hospital Olomouc, Olomouc, Czech Republic

⁵Department of Radiology, Vitkovice Hospital, Ostrava, Czech Republic

⁶Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic

⁷Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a dreaded malignancy with a dismal 5-year survival rate despite maximal efforts on optimizing treatment strategies. Currently, early detection is considered to be the most effective way to improve survival as radical resection is the only potential cure. PDAC is often divided into four categories based on the extent of disease: resectable, borderline resectable, locally advanced, and metastatic. Unfortunately, the majority of patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease, which renders them ineligible for curative resection. This is mainly due to the lack of or vague symptoms while the disease is still localized, although appropriate utilization and prompt availability of adequate diagnostic tools is also critical given the aggressive nature of the disease. A cost-effective biomarker with high specificity and sensitivity allowing early detection of PDAC without the need for advanced or invasive methods is still not available. This leaves the diagnosis dependent on radiodiagnostic methods or endoscopic ultrasound. Here we summarize the latest epidemiological data, risk factors, clinical manifestation, and current diagnostic trends and implications of PDAC focusing on serum biomarkers and imaging modalities. Additionally, up-to-date management and therapeutic algorithms are outlined.

Key words: pancreas, pancreatic cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, pancreatic cancer diagnosis, pancreatic cancer management, pancreatic cancer therapy.

Současné trendy v diagnostice karcinomu pankreatu

Duktální adenokarcinom pankreatu (pancreatic ductal adenocarcinoma – PDAC) je obávanou malignitou s velice nízkým 5letým přežíváním i přes veškeré snahy o zdokonalení léčebných strategií. V současnosti je včasná detekce považována za nejúčinnější způsob, jak zlepšit přežití, jelikož pouze radikální resekce představuje kurativní potenciál. PDAC se dělí do čtyř kategorií podle rozsahu onemocnění: resekabilní, hraničně resekabilní, lokálně pokročilý a metastatický. Většina pacientů je bohužel diagnostikována s lokálně pokročilým nebo metastatickým onemocněním, a tím pádem není způsobilá pro kurativní resekci. To je dáno především absencí průvodních příznaků či jejich nevýrazností v době, kdy ještě onemocnění není lokálně pokročilé. Vhodná indikace a rychlá dostupnost adekvátních diagnostických nástrojů je nicméně rovněž kritickým bodem vzhledem k agresivní povaze onemocnění. Nákladově efektivní biomarker s vysokou specifitou a senzitivitou umožňující

CORRESPONDING AUTHOR: assoc. prof. Lumir Kunovsky, M.D., Ph.D., lumir.kunovsky@gmail.com

²ndDepartment of Internal Medicine – Gastroenterology and Geriatrics University Hospital Olomouc, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc, Czech Republic

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(6):363-370

Článek přijat redakcí: 15. 4. 2022

Článek přijat po recenzích: 3. 6. 2022

včasnou detekci PDAC bez potřeby pokročilých a invazivních metod stále chybí. Diagnostika tak zůstává závislá na radiologických metodách a endoskopické ultrasonografii. V naší přehledové práci shrnujeme nejnovější epidemiologická data, rizikové faktory, klinickou manifestaci a současné diagnostické trendy se zaměřením na sérové biomarkery a zobrazovací modalita. Kromě toho popisujeme aktuální terapeutické postupy.

Klíčová slova: pankreas, karcinom pankreatu, duktální adenokarcinom pankreatu, diagnostika karcinomu pankreatu, management karcinomu pankreatu, léčba karcinomu pankreatu.

Introduction

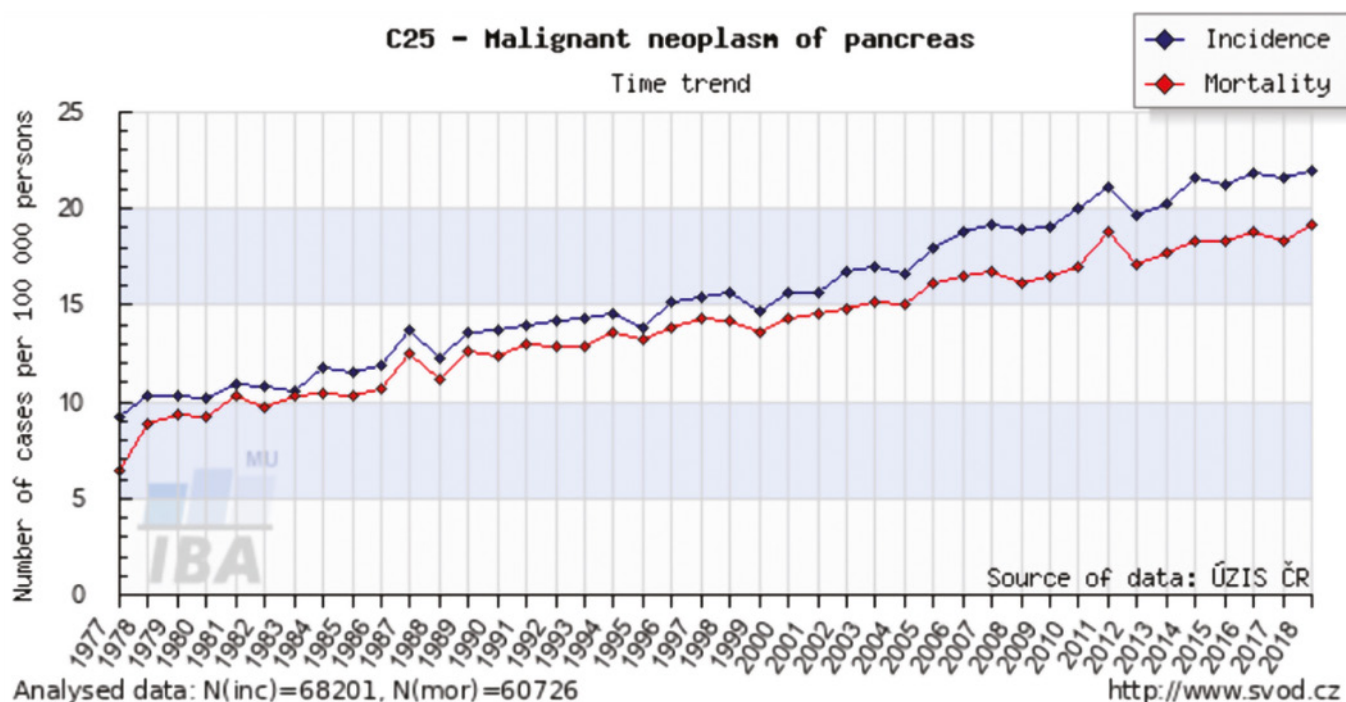
Pancreatic cancer commonly refers to pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which represents the majority of malignant pancreatic neoplasms and has one of the worst prognosis among solid malignancies. Based on the GLOBOCAN 2020 estimates, it is the seventh leading cause of cancer-related death in both men and women worldwide with 496,000 new cases and mortality rate almost identical when accounting for 466,000 deaths (1). Incidence and mortality rates have been steadily rising in many countries, likely reflecting the increasing prevalence of obesity, diabetes, and alcohol consumption, although improvements in diagnostic and cancer registration practices may also be in play in some countries (1, 2). Rates are 4-fold to 5-fold higher in countries with high social-demographic indices, with the highest incidence rates in Europe, Northern America, and Australia/New Zealand (1). The time trend of malignant pancreatic neoplasms in the Czech Republic is demonstrated in Fig. 1 (3); in 2018 it was the seventh most frequently diagnosed malignancy with 2,332 new cases and the third most common cause of cancer mortality with 2,159 deaths, which ranked third in Europe (4). In the United States PDAC is currently the third leading cause of cancer death after lung cancer and colorectal cancer, and it is predicted to be the second deadliest cancer by 2030 (5, 6).

Because of the absence of specific symptoms, the majority of PDAC are diagnosed late with poor prognosis, as most patients have advanced and incurable disease at detection (7). The 5-year survival rate for metastatic disease is 3.0%, rising to 14.4% for regional and 41.6% for localized disease (8). The dismal prognosis is also due to the aggressive nature of the tumor and its resistance to chemotherapy and radiotherapy (9–11). Compared to other malignancies, there has been little improvement in the survival rate of patients with PDAC in recent decades, and radical surgical resection of localized disease remains the only curative approach (12–14).

Screening with detection of asymptomatic stages of PDAC and its precursors has been proposed to improve results. At present, however, guidelines recommend against unselected screening for PDAC in asymptomatic adults, concluding that the potential benefits do not outweigh the potential harms, and such approach is reserved for high-risk individuals (15, 16). Given the lack of highly sensitive and specific diagnostic biomarkers, the diagnosis is currently dependent on advanced imaging modalities; sometimes it requires preoperative tissue acquisition.

The purpose of this review is to summarize the current diagnostic approach to PDAC in the general population, reviewing clinical presentation, relevant conventional and investigational biomarkers, and

Fig. 1. Incidence and mortality trends of malignant pancreatic neoplasms in the Czech Republic (3)



imaging modalities with complementary methods. Additionally, current management options are outlined.

Risk factors

The lifetime risk of developing PDAC is approximately 1.5% in the general population (8). Modifiable risk factors include dietary habits, obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), excess alcohol consumption, and tobacco use. Among lifestyle risk factors, cigarette smoking has the strongest association with PDAC (17, 18). Estimates suggest that smokers are approximately twice as likely to develop PDAC compared with their non-smoker counterparts (19). Obesity, defined by body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², carries an increased likelihood of developing PDAC compared to individuals with normal range BMI (hazard ratio of 1.15–1.53) (20). DM has been correlated with development of PDAC (pooled relative risk of 2.1), although PDAC itself is a risk factor for developing DM (19, 21, 22). Diets heavy on processed meat, high-fructose beverages, and saturated fat are associated with obesity, type 2 DM, and PDAC (23). Furthermore, fatty infiltration of the pancreas has been correlated with development of pancreatic intraepithelial neoplasias, precursors to PDAC (24).

Non-modifiable risk factors include age, sex, area, and genetic susceptibility. Most cases of PDAC are sporadic, but 10–15% are estimated to be attributable to inherited risk factors (16, 25, 26). Several genetic susceptibility syndromes that are associated with an increased risk of developing PDAC have been identified, particularly Peutz-Jeghers syndrome, familial atypical multiple mole and melanoma syndrome, hereditary breast and ovary cancer syndrome, Lynch syndrome, ataxia-telangiectasia, and hereditary pancreatitis (27), although a detailed overview of these is beyond the scope of this review. The risk of developing PDAC increases further with age; median is 65 years (4). However, a recent US study evaluating trends in cancer occurrence among young adults showed a disproportionate rise in the incidence of various obesity-related malignancies, including PDAC, among individuals 25–49 years old (23). This observation may be related to increasing rates of obesity and type 2 DM (28). The incidence of PDAC is overall higher in men; this gap is even more pronounced in developed countries (29).

Clinical presentation

In current practice, the diagnosis PDAC is frequently delayed, as symptoms are often few, if any, and vague. Consistent with this fact, only a minority of patients diagnosed with PDAC present with resectable disease. Most patients (85–90%) present with either locally advanced (unresectable) or metastatic disease (30). Those who do develop symptoms usually have non-specific complaints: epigastric or back pain, nausea, bloating, abdominal fullness, or change in stool consistency, all that can be often understandably attributed to alternative, benign causes, and thus can stall the diagnostic process (19, 31, 32).

The clinical features that occur with the highest frequency at the time of diagnosis include abdominal pain (40–60%), abnormal liver function tests (~50%), jaundice (~30%), new-onset DM (13–20%), dyspepsia (~20%), nausea or vomiting (~16%), back pain (~12%), and weight loss (~10%) (19, 33). Symptoms also depend on the location of the tumor

within the pancreas. Most tumors (60–70%) arise from the head or neck of the pancreas and are more likely to present with biliary obstruction leading to painless jaundice. In contrast, tumors of the pancreatic body tend to invade adjacent vascular structures and are more likely to cause back pain on presentation; tail tumors can often grow unimpeded due to fewer anatomical neighbors (19). Malignant obstruction of the main pancreatic duct (MPD) can result in symptoms of pancreatic enzyme insufficiency (diarrhea, flatulence, steatorrhea, and postprandial abdominal pain) and occasionally in acute pancreatitis (19, 34).

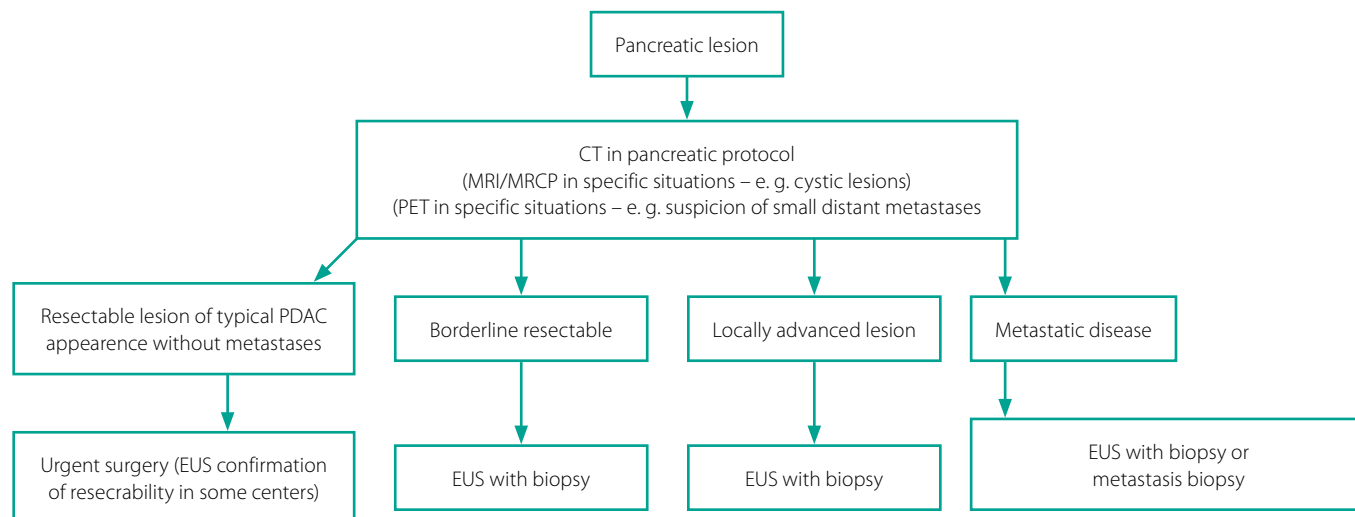
Importantly, pancreatogenic (type 3c) DM has recently become a major topic. It refers to diabetes associated with disease of the exocrine part of the pancreas and is most often caused by chronic pancreatitis, but it can also be a paraneoplastic manifestation of PDAC. Moreover, it could fit the early diagnosis concept based on the patient's metabolic profile. Sharma et al. reported that an increase in fasting blood glucose levels may precede the diagnosis of PDAC by up to 3 years (35). Furthermore, Sah et al. described 3 distinct phases prior the diagnosis of PDAC based on metabolic and soft tissue changes: phase 1 (30–18 months; hyperglycemia) characterized by isolated hyperglycemia, phase 2 (18–6 months; pre-cachexia) with hyperglycemia and decreases in serum lipids, body weight, and subcutaneous abdominal fat, and phase 3 (6–0 months; cachexia) including loss of visceral fat with sarcopenia (36).

Diagnostic approach

It is not possible to reliably diagnose a patient with PDAC based on symptoms and signs alone. Awareness of risk factors may lead to an earlier and more aggressive evaluation in patients who present with symptoms suspicious for the disease. Traditional methods of diagnosing PDAC include serum tumor markers, imaging methods, and endoscopic ultrasound (EUS) with or without biopsy. The employment of multiple diagnostic modalities can help to detect PDAC in the early stage and thus improve survival. An overview of the diagnostic work-up of a suspected pancreatic mass is outlined in Fig. 2 (37, 38).

Laboratory testing

The only routinely used serological marker in the diagnosis of PDAC is carbohydrate antigen (CA) 19-9. Nevertheless, the sensitivity and specificity of CA 19-9 in the diagnosis of early PDAC are not high, which limits its clinical application. The marker maintains a sensitivity of 79–81% and specificity of 82–90% for the diagnosis of PDAC in symptomatic patients (19, 39), and its elevation signifies advanced disease and poor prognosis (40–42). However, as PDAC is usually asymptomatic at the early stage, the positive predictive value of CA 19-9 is only 0.9% in this setting (43, 44). Furthermore, the elevation of CA 19-9 can also be caused by other conditions, including benign diseases (pancreatitis, cirrhosis, biliary obstruction, and acute cholangitis) (45–47) and different malignancies (colorectal, gastric, and uterine cancers) (38). Moreover, CA 19-9 is not expressed in some individuals with a specific genotype, and only 65% of patients with resectable PDAC have elevated serum levels (40, 48). Due to all these reasons, CA 19-9 is not recommended for routine screening, although its value as a screening tool is being revisited (49). Serial measurements of CA 19-9 have a role in monito-

Fig. 2. Diagnostic work-up of a suspected pancreatic tumor (according to Ducreux et al. and Lang et al. (37, 38)).

CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; MRCP – magnetic resonance cholangiopancreatography; PET – positron emission tomography; PDAC – pancreatic ductal adenocarcinoma; EUS – endoscopic ultrasound.

ring disease response to systemic treatment in the neoadjuvant or metastatic setting (50–53). Elevated preoperative CA 19-9 may also help identify patients whose surgeries are less likely to result in an R0 (margin-negative) resection and can predict long-term survival after resection (19, 39, 54).

Carcinoembryonic antigen (CEA) and CA 125 are nonspecific markers that might be elevated in patients with PDAC as well. According to reports in the literature, the combination of serum CA 19-9 with CA 125 increased sensitivity, and the combination of CA 19-9 with CEA increased specificity compared to CA 19-9 alone (55, 56).

In recent years, novel blood-based biomarkers for early diagnosis and prognostic stratification have made progress. Studies have confirmed that abnormally expressed serum non-coding microRNAs (miRNAs) have certain significance in the diagnosis of early-stage PDAC, or even in precancerous pancreatic lesions (44, 57). The diagnostic value of microRNAs was shown to be higher than that of conventional serum markers (58), and there is evidence that the combination of miRNAs and CA 19-9 is more accurate (59, 60). Moreover, miRNA expression profiles may distinguish between malignant and benign lesions of the pancreas (61), and they may be used for the prediction of chemoresistance and facilitate personalized treatment planning (44, 62). Another emerging strategy are so-called “liquid biopsies” that can capture tumor-associated components, such as circulating tumor DNA, extracellular vesicles, and circulating tumor cells. It has been reported that circulating tumor cells can be detected in the peripheral blood of 40%–100% of pancreatic cancer patients, which may be used for the diagnosis of early PDAC (63). These novel methods seem very promising, although further studies are needed to verify the results and validity of these strategies in clinical practice.

Imaging methods

Abdominal ultrasound (US) is a non-invasive, broadly available, and easily feasible technique that is usually the first imaging method

used in suspected pathology of the pancreatobiliary tract (64). The disadvantage of abdominal US is its low specificity, expert dependence, and also the dependence on the patient’s body habitus (64). According to various authors, the sensitivity of US in PDAC detection ranges from 48%–98% (64, 65). In a Japanese multicenter study involving early-stage pancreatic cancers, dilatation of the MPD was the most common abnormality on US in up to 75% patients (66).

Computed tomography (CT) has a crucial role in diagnosis, staging, and planning or monitoring the treatment of patients with PDAC (64, 67). Currently, a biphasic pancreatic protocol with submillimeter section thickness and standard use of multiplanar reconstructions are recommended (64, 67). It involves both intravenous contrast with a high iodine content (at a rate of 3–5 ml/s) and ingestion of water as a neutral oral contrast (64). The pancreatic phase should be performed after 40–50 seconds and the portal phase after 65–70 seconds following intravenous contrast application. Three-dimensional (3D) images are convenient for assessing tumor-vessel relationships, especially before planned surgery (64).

Based on the extent of disease, PDAC is divided into one of four categories: resectable (Fig. 3), borderline resectable, locally advanced (Fig. 4), and metastatic (Fig. 5). Due to the gradual improvement of CT imaging technology, the sensitivity of CT for detection and evaluation of PDAC resectability has increased from 76% to 95% and 73% to 83%, respectively (67). CT is accurate for determination of unresectable disease with sensitivity of up to 91% and specificity of 100% (64).

To assess resectability of the lesion, it is necessary to assess potential infiltration of the superior mesenteric artery, coeliac axis and its branches, portal vein, and superior mesenteric vein. Three degrees of vascular contact with the tumor are evaluated, i.e., no contact, abutment ($\leq 180^\circ$), or encasement ($>180^\circ$), on the basis of which it is possible to predict resectability (64, 68). The disadvantage of CT in determining local resectability of PDAC is the existence of interobserver variability among evaluators, even among experienced radiologists (69). In addi-

Fig. 3. CT scan of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) within the pancreatic head

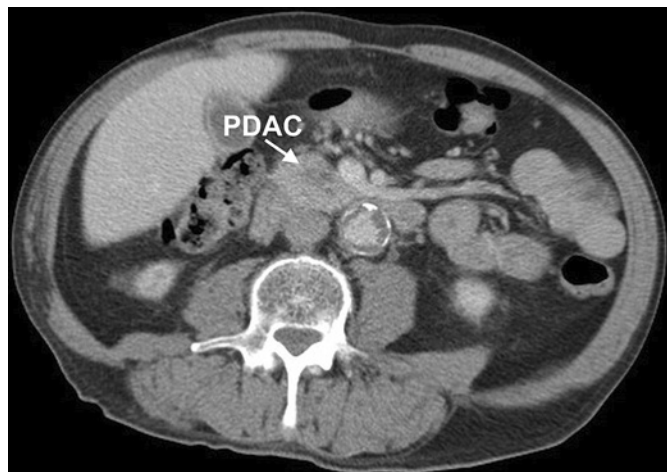


Fig. 4. CT scan of locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) of the pancreatic body with infiltration of the celiac trunk

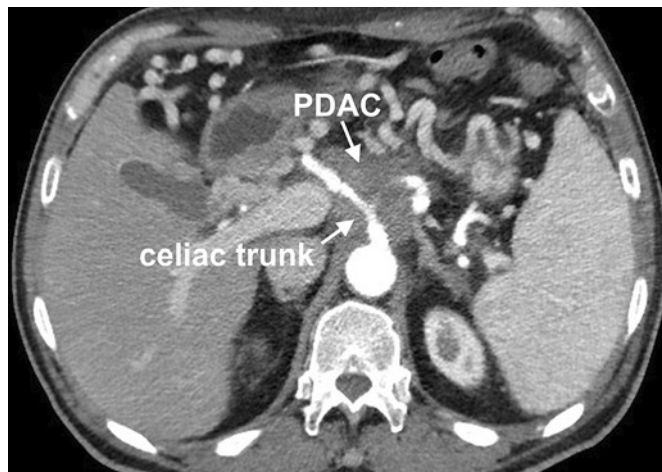
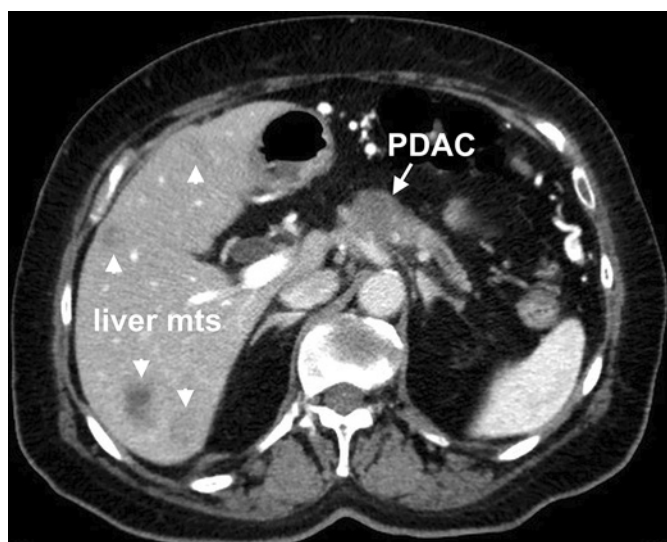


Fig. 5. CT scan of generalized pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) of the pancreatic body with liver metastases (arrowheads)



on to the tumor-vessel contact, the size of the tumor itself also predicts resectability. Significantly more positive resection margins are described in tumors measuring >4 cm than in tumors measuring <2 cm on CT (70). Thrombosis, vascular deformation, and collateral vessel development are other features increasing the likelihood of vascular invasion (68, 71).

The anatomical (radiological) definition of borderline PDAC is not fully uniform. It is generally described as a locally advanced tumor without distant metastases that affects the mesentericoportal veins or potentially resectable arteries (68, 72, 73). In addition to the anatomical definition, it is necessary to evaluate the risk of distant metastases, CA 19-9 levels, and the patient's performance status or comorbidities (68, 73).

PDAC typically becomes hypodense on postcontrast CT. However, in 5–14% it can be directly indistinguishable, i.e. isodense compared to the surrounding parenchyma (74). EUS with fine-needle tissue acquisition can confirm these isodense tumors with a sensitivity of 90.5% (75). As an early predictor of a malignant tumor before development of a focal pancreatic lesion on CT, a novel feature may be suggestive – the

"K sign". It is a localized narrowing of the pancreatic parenchyma on an axial CT scan resembling the shape of the letter K (76). Advances in the use of artificial intelligence also represent a great potential, offering new opportunities not only for the detection but also for the classification of pancreatic lesions (67).

Magnetic resonance (MR) imaging of the pancreas along with MR cholangiopancreatography (MRCP) allow for accurate detection of early PDAC by facilitating morphological analysis of pancreatic ductal changes (64). A recent study found that incipient MPD stenosis on pre-diagnostic MRCP can be detected 26–49 months prior to pancreatic tumor detection on any of the imaging methods (CT, MR, or EUS) (77). The advantages of MR include the ability to identify isodense tumors or tumors within a hypertrophic pancreatic head, distinguish neoplasm from mass-forming pancreatitis, and also to detect small liver metastases unrecognized on CT (64, 73). Its sensitivity and specificity in assessing vascular invasion is comparable to CT (73). Nonetheless, MR imaging might not be routinely done in some centers due to its lower availability and higher costs compared to CT. Therefore, MR is not currently used as the primary imaging method in PDAC (64).

Positron emission tomography (PET)/CT is not routinely indicated in the diagnostic evaluation of PDAC, but it should be considered in patients with a high risk for occult metastatic disease, such as those with CA 19-9 concentrations out of proportion to their suspected stage (19).

Endoscopy

The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in patients with suspected PDAC has evolved into a mainly therapeutic modality for patients with biliary obstruction requiring placement of a biliary stent. However, routine preoperative decompression for obstructive malignant jaundice should not be performed in patients who are eligible for resection; it has not been proven to be beneficial in regard to patient outcome, and there is evidence for increased postoperative complications (78). Strict indication criteria should thus apply, e.g., concurrent acute cholangitis.

EUS is considered the most sensitive method for detecting early pancreatic neoplasms (79). The median sensitivity of EUS for the detec-

tion of pancreatic tumors across 22 studies was 94% (80). Importantly, it has a very high negative predictive value (81, 82). This is valuable for clinicians as it indicates that EUS can also exclude pancreatic cancer. In patients with PDAC it is frequently used as a complementary staging tool to evaluate regional lymph nodes, define the degree of tumor-vascular involvement, or secure a definitive cytologic or histologic diagnosis (77, 83).

EUS-guided fine-needle biopsy (preferred over fine-needle aspiration) is the most favorable modality for obtaining tissue specimens from the pancreas (Fig. 6). However, preoperative tissue diagnosis may not be needed in surgical candidates with potentially resectable pancreatic lesions that are highly suspected of malignancy. While a positive sample can confirm the diagnosis, benign findings don't exclude the presence of malignancy. Once PDAC is suspected on initial imaging, the next step is generally a staging evaluation to establish disease extent and resectability rather than biopsy. A preoperative biopsy may be recommended if a diagnosis of chronic or autoimmune pancreatitis is suspected and differential diagnosis yields difficulties.

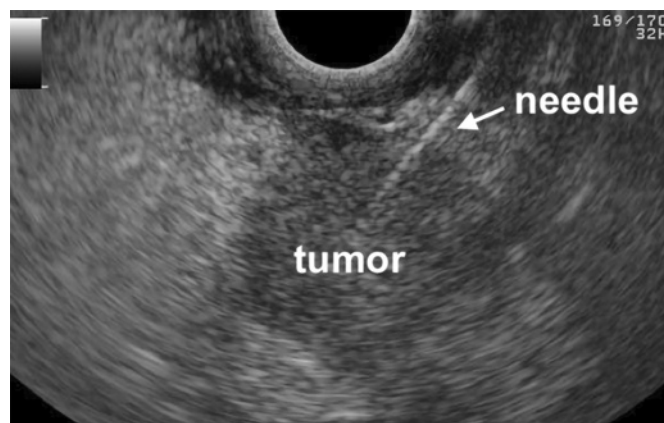
Therapy

Radical resection is the only potential curative approach in patients with PDAC. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy/chemoradiotherapy may improve disease-free survival and overall survival (OS) (84, 85). However, resection with curative intent is feasible only in 10%–20% of patients. Unfortunately, in these resected patients, positive resection margins are observed in the majority of cases. Thus, neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy is the standard of care in border-line resectable and locally advanced unresectable tumors. Chemotherapeutic intensive regimen with 5-fluorouracil, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFIRINOX) results in a significantly better secondary resection rate and OS (85, 86).

In resectable PDAC, the current standard of care is resection followed by adjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy. However, neoadjuvant therapy can be also considered in this setting, especially if risk factors are present, e.g., large primary tumors, enlarged lymph nodes, high baseline CA 19-9 levels, significant weight loss, or severe pain. Chemotherapeutic protocols for neoadjuvant and adjuvant treatment are interchangeable and are based on FOLFIRINOX regimen or gemcitabine/nab-paclitaxel combination (87).

Metastatic disease is an indication for palliative chemotherapy. This approach can prolong survival, decrease tumor-related symptoms, and preserve quality of life. For patients with a good performance status, intensive FOLFIRINOX regimen or gemcitabine/nab-paclitaxel combination

Fig. 6. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy of a mass at the junction of the pancreatic head and body. Histopathologic findings confirmed the diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC)



are the standard of care, whereas gemcitabine or 5-fluorouracil alone are preferred for unfit patients (88).

Currently, target therapy is still limited in PDAC and is feasible in only a minority of metastatic patients. Olaparib is a specific inhibitor of Poly (ADP-ribose) polymerase. In patients with germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations who didn't progress on chemotherapy with platinum derivatives, olaparib results in a statistically-significant prolonged median progression-free survival (89). An immune checkpoint inhibitor pembrolizumab is already approved for patients who harbor high microsatellite instability, DNA mismatch repair deficiency, or high tumor mutational burden (90). NTRK inhibitors lacotrectinib and entrectinib may be considered among patients with PDAC harbouring NTRK fusion (87).

Conclusion

Pancreatic cancer remains one of the deadliest malignancies with dismal prognosis and limited options for effective therapy. It presents vaguely and heterogeneously, and the grim reality is that most patients have advanced or metastatic disease at diagnosis. In regards to the attempts at early detection of PDAC without the need for advanced or invasive methods, a discovery of a cost-effective biomarker with high specificity and sensitivity has currently been a goal of many researchers. Nonetheless, an effective screening tool is still not available. Contrast-enhanced CT using a dual phase pancreatic protocol remains the mainstay method for diagnosing PDAC and determining its resectability. EUS is an increasingly used adjunctive staging method that also allows for tissue diagnosis when necessary. Additionally, conscious indication of pancreatic imaging using MR may improve diagnostic rates in selected groups of patients.

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020; 159(1):335-349.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.068.
3. Dusek L, Muzik J, Kubasek M, et al. Epidemiology of Malignant Tumours in the Czech Republic. [online]. 2022. [cit. 2022-2-26]. Available at: <http://www.svod.cz>.
4. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Novotvary 2018 ČR. [online]. 2022. [cit. 2022-02-26]. Available at: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21590.
6. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014; 74(11):2913-21. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.

7. Huang L, Jansen L, Balavarca Y, et al. Resection of pancreatic cancer in Europe and USA: an international large-scale study highlighting large variations. *Gut* 2019; 68:130–9. doi:10.1136/gutjnl-2017-314828.
8. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer. [online]. 2021. [cit. 2021-08-29]. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>.
9. Hernandez YG, Lucas AL. MicroRNA in pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor lesions. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8(1): 18–29. doi: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgov.8.1.18>
10. Falasca M, Kim M, Casari I. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865(2):123–32. doi: 10.1016/j.bbcan.2016.01.001.
11. Gharibi A, Adamian Y, Kelber JA. Cellular and molecular aspects of pancreatic cancer. *Acta Histochem* 2016; 118(3):305–16. doi: 10.1016/j.acthis.2016.01.009.
12. Zhang X, Shi S, Zhang B, et al. Circulating biomarkers for early diagnosis of pancreatic cancer: facts and hopes. *Am J Cancer Res* 2018; 8(3):332–353.
13. Ryska M. Karcinom pankreatu – současný efektivní diagnostický a terapeutický postup. *Cas Lek Ces* 2016; 155:38–43.
14. Aslanian HR, Lee JH, Canto MI. AGA Clinical Practice Update on Pancreas Cancer Screening in High-Risk Individuals: Expert Review. *Gastroenterology* 2020; 159(1):358–362. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.088.
15. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services Task force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 2019; 322:438–44. doi:10.1001/jama.2019.10232.
16. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020; 69(1):7–17. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319352.
17. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman DT, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012; 23(7):1880–8. doi: 10.1093/annonc/mdr541.
18. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(4):535–45. doi: 10.1007/s00423-007-0266-2.
19. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet* 2020; 395(10242):2008–2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0.
20. Stolzenberg-Solomon RZ, Schairer C, Moore S, et al. Lifetime adiposity and risk of pancreatic cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2013; 98(4):1057–65. doi: 10.3945/ajcn.113.058123.
21. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273(20):1605–9.
22. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes* 2017; 66(5):1103–1110. doi: 10.2337/db16-1477.
23. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019; 4(3):e137–e147. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6.
24. Rebourvs V, Gaujoux S, d'Assignies G, et al. Obesity and Fatty Pancreatic Infiltration Are Risk Factors for Pancreatic Precancerous Lesions (PanIN). *Clin Cancer Res* 2015; 21(15):3522–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2385.
25. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al. Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004; 64(7):2634–8. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-3823.
26. Schneider R, Slater EP, Sina M, et al. German national case collection for familial pancreatic cancer (FaPaCa): ten years experience. *Fam Cancer* 2011; 10(2):323–30. doi: 10.1007/s10689-010-9414-x.
27. Vanek P, Slodicka P, Zoundjiekpon V. Pancreatic cancer screening: ready for prime time?. *Gastroent Hepatol* 2021; 75(5):390–398. doi: 10.48095/ccgh2021390.
28. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* 2021; 326(9):851–862. doi: 10.1001/jama.2021.13027.
29. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol* 2018; 24(43):4846–4861. doi:10.3748/wjg.v24.i43.4846
30. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(1):7–33. doi: 10.3322/caac.21654.
31. Macdonald S, Macleod U, Campbell NC, et al. Systematic review of factors influencing patient and practitioner delay in diagnosis of upper gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(9):1272–80. doi: 10.1038/sj.bjc.6603089.
32. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1(4):298–306. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30079-6.
33. Schmidt-Hansen M, Berendse S, Hamilton W. Symptoms of Pancreatic Cancer in Primary Care: A Systematic Review. *Pancreas* 2016; 45(6):814–8. doi: 10.1097/MPA.0000000000000527.
34. Kunovsky L, Dite P, Jabandziev P, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med* 2021; 10(24):5779. doi: 10.3390/jcm10245779.
35. Sharma A, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Fasting blood glucose levels provide estimate of duration and progression of pancreatic cancer before diagnosis. *Gastroenterology* 2018; 155(2): 490–500. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.025.
36. Sah RP, Sharma A, Nagpal S, et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156(6): 1742–1752. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.039.
37. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 Suppl 5:v56–68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.
38. Lang J, Kunovsky L, Kala Z, Trna J. Risk factors of pancreatic cancer and their possible uses in diagnostics. *Neoplasma* 2021; 68(2):227–239. doi: 10.4149/neo_2020_200706N699.
39. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(2):105–19. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021.
40. Kaur S, Baine MJ, Jain M, et al. Early diagnosis of pancreatic cancer: Challenges and new developments. *Biomark Med* 2012; 6(5): 597–612. doi:10.2217/bmm.12.69.
41. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(33):5313–27. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2644.
42. Kunovsky L, Tesarikova P, Kala Z, et al. The Use of Biomarkers in Early Diagnostics of Pancreatic Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018; 2018:5389820. doi: 10.1155/2018/5389820.
43. Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(2):182–6. doi: 10.1111/j.1440-1746.2004.03219.x.
44. Eid M, Karousi P, Kunovsky L, et al. The Role of Circulating MicroRNAs in Patients with Early-Stage Pancreatic Adenocarcinoma. *Biomedicines* 2021; 9(10):1468. doi: 10.3390/biomedicines9101468.
45. Kau SY, Shyr YM, Su CH, et al. Diagnostic and prognostic values of CA 19-9 and CEA in periampullary cancers. *J Am Coll Surg* 1999; 188(4):415–20. doi: 10.1016/s1072-7515(98)00326-3.
46. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(3):266–70. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.004.
47. Mann DV, Edwards R, Ho S, et al. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(5):474–9. doi: 10.1053/ejso.1999.0925.
48. Goggins M. Molecular markers of early pancreatic cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 10;23(20):4524–31. doi: 10.1200/JCO.2005.19.711.
49. Fahrman JF, Schmidt CM, Mao X, et al. Lead-Time Trajectory of CA19-9 as an Anchor Marker for Pancreatic Cancer Early Detection. *Gastroenterology* 2021; 160(4):1373–1383.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.052.
50. Bauer TM, El-Rayes BF, Li X, et al. Carbohydrate antigen 19-9 is a prognostic and predictive biomarker in patients with advanced pancreatic cancer who receive gemcitabine-containing chemotherapy: a pooled analysis of 6 prospective trials. *Cancer* 2013; 119(2):285–92. doi: 10.1002/cncr.27734.
51. Tzeng CW, Balachandran A, Ahmad M, et al. Serum carbohydrate antigen 19-9 represents a marker of response to neoadjuvant therapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *HPB (Oxford)* 2014; 16(5):430–8. doi: 10.1111/hpb.12154.
52. Wong D, Ko AH, Hwang J, et al. Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy. *Pancreas* 2008; 37(3):269–74. doi: 10.1097/MPA.0b013e31816d8185.
53. Pelzer U, Hilbig A, Sinn M, et al. Value of carbohydrate antigen 19-9 in predicting response and therapy control in patients with metastatic pancreatic cancer undergoing first-line therapy. *Front Oncol* 2013; 3:155. doi: 10.3389/fonc.2013.00155.
54. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(7):2188–96. doi: 10.1245/s10434-012-2809-1.
55. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *Lancet* 2016; 388(10039):73–85. doi:10.1016/s0140-6736(16)00141-0
56. Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2020; 19. doi: 10.1177/1533033820962117.
57. Rawat M, Kadian K, Gupta Y, et al. MicroRNA in Pancreatic Cancer: From Biology to Therapeutic Potential. *Genes (Basel)* 2019; 10(10):752. doi: 10.3390/genes10100752.
58. Johansen JS, Calatayud D, Albieri V, et al. The potential diagnostic value of serum microRNA signature in patients with pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2016; 139(10):2312–24. doi: 10.1002/ijc.30291.
59. Liu J, Gao J, Du Y, et al. Combination of plasma microRNAs with serum CA19-9 for early detection of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2012; 131(3):683–691. doi:10.1002/ijc.26422
60. Schultz NA, Dehlendorf C, Jensen BV, et al. MicroRNA biomarkers in whole blood for detection of pancreatic cancer. *JAMA* 2014; 311(4):392–404. doi:10.1001/jama.2013.284664
61. Shams R, Saberi S, Zali M, et al. Identification of potential microRNA panels for pancreatic cancer diagnosis using microarray datasets and bioinformatics methods. *Sci Rep* 2020; 10(1):7559. doi: 10.1038/s41598-020-64569-1.
62. Iwagami Y, Eguchi H, Nagano H, et al. miR-320c regulates gemcitabine-resistance in pancreatic cancer via SMARCC1. *Br J Cancer* 2013; 109(2):502–11. doi: 10.1038/bjc.2013.320.
63. Martini V, Timme-Bronsert S, Fichtner-Feigl S, et al. Circulating Tumor Cells in Pancreatic Cancer: Current Perspectives. *Cancers* 2019; 11(11). doi:10.3390/cancers11111659.

64. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2018; 24(19):2047-2060. doi: 10.3748/wjg.v24.i19.2047.
65. Okaniwa S. How Does Ultrasound Manage Pancreatic Diseases? *Ultrasound Findings and Scanning Maneuvers. Gut Liver* 2020; 14(1):37-46. doi: 10.5009/gnl18567.
66. Kanno A, Masamune A, Hanada K, et al. Multicenter study of early pancreatic cancer in Japan. *Pancreatol* 2018; 18(1):61-67. doi: 10.1016/j.pan.2017.11.007.
67. Chu LC, Park S, Kawamoto S, et al. Pancreatic Cancer Imaging: A New Look at an Old Problem. *Curr Probl Diagn Radiol* 2021; 50(4):540-550. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.08.002.
68. Jutric Z, Melstrom LG. New Treatment Options and Management Considerations in Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31(6):443-52.
69. Joo I, Lee JM, Lee ES, et al. Preoperative CT Classification of the Resectability of Pancreatic Cancer: Interobserver Agreement. *Radiology* 2019; 293(2):343-349. doi: 10.1148/radiol.2019190422.
70. Hong SB, Lee SS, Kim JH, et al. Pancreatic Cancer CT: Prediction of Resectability according to NCCN Criteria. *Radiology* 2018; 289(3):710-718. doi: 10.1148/radiol.2018180628.
71. Shen YN, Bai XL, Li GG, Liang TB. Review of radiological classifications of pancreatic cancer with peripancreatic vessel invasion: are new grading criteria required? *Cancer Imaging* 2017; 17(1):14. doi: 10.1186/s40644-017-0115-7.
72. Pietryga JA, Morgan DE. Imaging preoperatively for pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Oncol* 2015; 6(4):343-57. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.024.
73. Elbanna KY, Jang HJ, Kim TK. Imaging diagnosis and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma: a comprehensive review. *Insights Imaging* 2020; 11(1):58. doi: 10.1186/s13244-020-00861-y.
74. Blouhos K, Boulas KA, Tsalis K, Hatzigeorgiadis A. The isoattenuating pancreatic adenocarcinoma: Review of the literature and critical analysis. *Surg Oncol* 2015; 24(4):322-8. doi: 10.1016/j.suronc.2015.09.006.
75. Psar R, Urban O, Cerna M, et al. Improvement of the Diagnosis of Isoattenuating Pancreatic Carcinomas by Defining their Characteristics on Contrast Enhanced Computed Tomography and Endosonography with Fine-Needle Aspiration (EUS-FNA). *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(5):776. doi: 10.3390/diagnostics11050776.
76. Kobashi Y, Uchiyama M, Matsui J. The „K-Sign“-A Novel CT Finding Suggestive before the Appearance of Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(16):4222. doi: 10.3390/cancers13164222.
77. Yamao K, Tsurusaki M, Takashima K, et al. Analysis of Progression Time in Pancreatic Cancer including Carcinoma In Situ Based on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography Findings. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(10):1858. doi: 10.3390/diagnostics11101858.
78. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery* 2017; 161(4):939-950. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.001.
79. DeWitt J, Devereaux B, Chriswell M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multidetector computed tomography for detecting and staging pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 2004; 141(10):753-63. doi: 10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00006.
80. Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2019; 54(1):19-32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.
81. Săftoiu A, Vilman P. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *J Clin Ultrasound* 2009; 37(1):1-17. doi: 10.1002/jcu.20534.
82. Klapman JB, Chang KJ, Lee JG, Nguyen P. Negative predictive value of endoscopic ultrasound in a large series of patients with a clinical suspicion of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(12):2658-61. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00315.x.
83. Puli SR, Singh S, Hagedorn CH, et al. Diagnostic accuracy of EUS for vascular invasion in pancreatic and periampullary cancers: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2007; 65(6):788-97. doi: 10.1016/j.gie.2006.08.028.
84. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(25):2395-2406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
85. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative Chemoradiotherapy Versus Immediate Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(16):1763-1773. doi: 10.1200/JCO.19.02274.
86. Hackert T, Sachsenmaier M, Hinz U, et al. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Results in Resectability in 60% of the Patients. *Ann Surg* 2016; 264(3):457-463. doi: 10.1097/SLA.0000000000001850.
87. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19(4):439-457. doi:10.6004/jnccn.2021.0017.
88. Gränsmark E, Bågenholm Bylin N, Blomstrand H, et al. Real World Evidence on Second-Line Palliative Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Front Oncol* 2020; 10:1176. doi:10.3389/fonc.2020.01176.
89. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(4):317-327. doi:10.1056/NEJMoa1903387.
90. Leroux C, Konstantinidou G. Targeted Therapies for Pancreatic Cancer: Overview of Current Treatments and New Opportunities for Personalized Oncology. *Cancers (Basel)* 2021; 13(4):799. doi:10.3390/cancers13040799.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

2

PŘEDNÁŠKY

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2022
až květen 2023

dostupný na
online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT

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



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



PARTNER



Časný karcinom žaludku

Ladislav Douša, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí

2. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Časný karcinom žaludku je definován histopatologicky jako nádor, jehož lokální růst je omezen na sliznici a submukózu. Koncepce časného karcinomu byla rozpracována již v 60. letech v Japonsku a v současnosti je široce akceptována. Je potřeba si uvědomit, že termín časný karcinom zahrnuje léze bez i s metastatickým postižením spádových lymfatických uzlin. Společnou charakteristikou je příznivější prognóza ve srovnání s pokročilým onemocněním. Úkolem endoskopisty je v první řadě nádor (prekancerózy) diagnostikovat (identifikovat) a bioticky ověřit. Po úspěšné identifikaci musí následovat jejich klasifikace vedoucí k volbě adekvátního přístupu, který zahrnuje dispenzarizaci prekanceróz, v případě nádoru pak endoskopickou léčbu (resekci) nebo léčbu chirurgickou (s nebo bez chemoterapie). Způsob léčby je určován především charakterem léze dle rizika či průkazu postižení lymfatických uzlin.

Klíčová slova: gastroskopie, časný karcinom, karcinom žaludku, endoskopická resekce.

Early gastric cancer

Early gastric cancer is defined histopathologically as a tumour with limited local progression to the mucosa and submucosa. The concept of early cancer was developed in the 1960s in Japan and is now widely accepted. The term of early gastric cancer included cases with/without metastatic lymph node involvement. However, a common characteristic is a favourable prognosis of the disease. The task of the endoscopist is primarily to diagnose (identify) the tumour (precancerous lesions) and to verify it by biopsy. Successful identification must be followed by its correct classification, leading to the choice of an adequate approach, which includes surveillance, endoscopic treatment (resection) or surgical treatment (with or without chemotherapy). The method of treatment is determined primarily by the nature or risk of lymph node involvement.

Key words: gastroscopy, early cancer, gastric cancer, endoscopic resection.

Časný karcinom žaludku je definován jako nádor omezený na sliznici a submukózu, bez postižení svaloviny orgánu. Je potřeba si uvědomit, že termín časný karcinom zahrnuje léze bez i s metastatickým postižením spádových lymfatických uzlin. Společnou charakteristikou je významně příznivější prognóza onemocnění při správné identifikaci a adekvátní léčbě ve srovnání s pokročilým onemocněním.

Úvod a epidemiologie

Karcinom žaludku je celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou úmrtí na nádorové onemocnění (po nádorech plic, kolorekta a jater). Ročně onemocní přes 1 000 000 lidí, především v Asii a východní Evropě (75 %) (1) a přes 700 000 nemocných ve stejném období na nádor země. Známe jsou také etnické rozdíly v prevalenci, vysoká je například u Maorů a Inuitů. Onemocnění je častější u mužů, rozdíl vymizí u postmenopauzálních žen.

Česká republika patří mezi země se střední (nižší) incidencí onemocnění, karcinom žaludku zde zaujímá 12. místo, což odpovídá cca 2 % všech nově diagnostikovaných novotvarů (2). Od konce 2. světové války zde dochází k prakticky soustavnému poklesu incidence a mortality (incidence byla v roce 2018 12,8 na 100 000 osob, mortalita 9,5 úmrtí na 100 000 osob) (2). Přesto zůstává toto nádorové onemocnění důležitým problémem tuzemské gastrointestinální onkologie. Příčinou jsou stále neuspokojivé výsledky léčby (5leté přežití dosahuje pouze 32 %). Je to především důsledek diagnostiky onemocnění v pokročilejších stadiích (více než polovina karcinomů žaludku je diagnostikována v III. nebo IV. stadiu). Japonské zkušenosti prokazují možnosti významného zlepšení prognózy při zjištění nádoru v časných fázích, ideálně ještě jako časného karcinomu nebo prekancerózní léze. V těchto případech je endoskopická, event. chirurgická léčba spojena s 5letým přežitím u více než 97 %

nemocných. Zvýšení podílu zjištěných onemocnění v I. stadiu na 59 % vedlo v Japonsku (díky screeningovým programům) ke zvýšení 5letého přežití až na 71 % (3). Problémem západních endoskopistů zůstává poměrně vysoké riziko přehlédnutí karcinomu v průběhu gastroscopie (4).

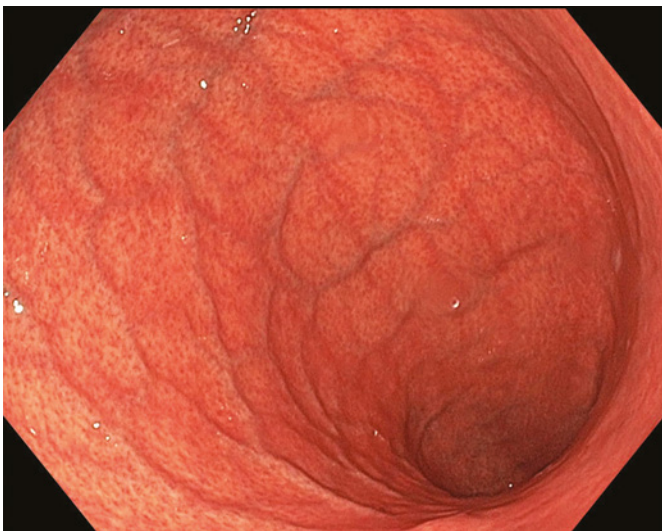
Etiopatogeneze karcinomu žaludku

Adenokarcinom žaludku je možné klasicky rozdělit na typ intestinální a difuzní (Laurénova klasifikace). Každý z nich má odlišné morfologické a genetické charakteristiky, epidemiologii a etiopatogenezi. V onkogenezi karcinomu intestinálního typu se projevuje především chromozomální nestabilita, poruchy v systému regulátorů buněčného cyklu (cyclin E a cyclin-dependentní kinázy p15, p16, p2), zvýšená exprese a amplifikace genu HER2. Pro difuzní typ karcinomu žaludku jsou typické poruchy genů regulujících interakce mezi buňkami a mezibuněčnou matrix. Primárně se objevují mutace alely tumor supresorového genu CDH1 (gen pro E-cadherin) s následnou epigenetickou inaktivací druhé alely prostřednictvím hypermetylace DNA. Určitý význam mají pravděpodobně také polymorfismy genu pro interleukin 1-beta, metylen-tetrahydrofolát-reduktázu a genu IFNGR1 (kódujícího řetězec 1 receptoru interferonu gama). Nádory asociované s infekcí EBV mají typický molekulárně genetický profil (vyšší exprese PD-L1, PIK3CA mutace a hypermetylace DNA).

Rizikové faktory a prekancerózy

Rizikovými faktory (především pro intestinální typ karcinomu) jsou infekce *H. pylori* (určitou roli hraje kmen bakterie: cagA a vacA pozitivní, délka trvání infekce a přítomnost dalších rizikových faktorů), perniciozní anémie, kouření cigaret a šňupání tabáku, vysoký příjem kuchyňské soli a stavy po částečné resekcii žaludku (Billroth II). Obezita a refluxní choroba jícnu jsou rizikovými faktory karcinomu žaludeční kardia. Vzácnou prekancerózou je Menetrierova choroba, která je spojena s cca 15% rizikem vzniku nádoru. Vysoké riziko představuje také rodinná anamnéza karcinomu žaludku u příbuzného 1. stupně a hereditární formy karcinomu (difuzní hereditární karcinom žaludku, gastrický adenokarcinom

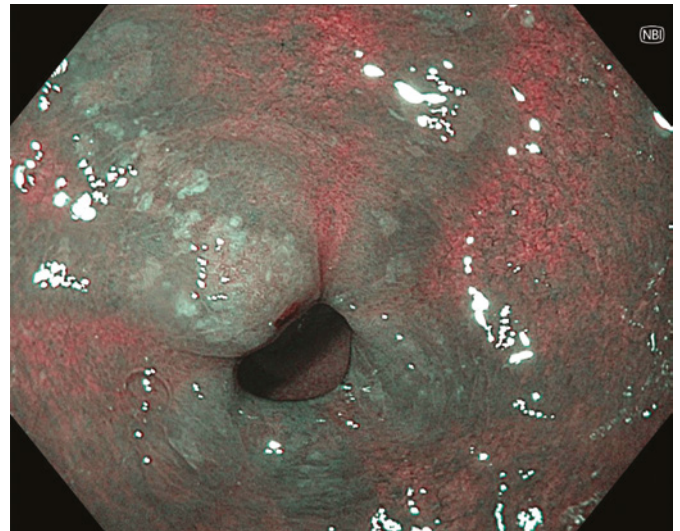
Obr. 1. Chronická atrofická gastritida. Charakteristické je výraznější prosvětlení podslizniční cévní kresby



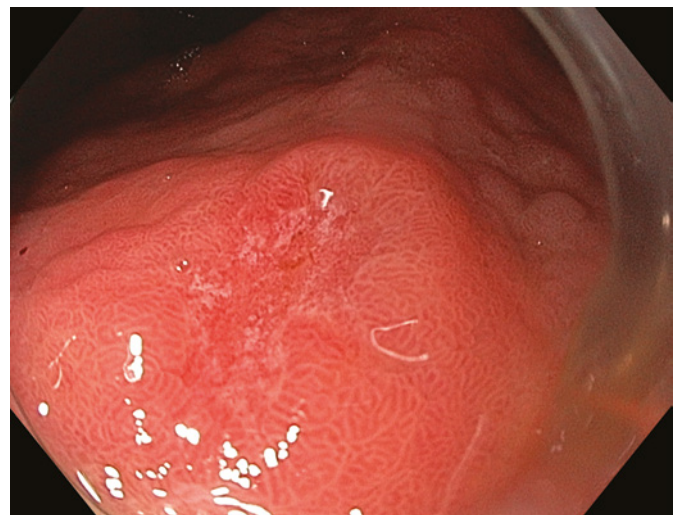
a proximální polypóza žaludku (GAPPS), Lynchův syndrom, Peutzův-Jeghersův syndrom, syndrom Li-Fraumeni, syndrom hereditárního karcinomu prsu a ovaria apod.).

Chronická atrofická gastritida (způsobená infekcí *H. pylori*, nebo méně často autoimunitně s protilátkami proti parietálním buňkám a vnitřnímu faktoru) indukuje u části pacientů vznik intestinální metaplazie, dysplazie a dále intestinálního typu karcinomu žaludku (riziko u *H. pylori* indukované gastritidy je okolo 1 %). Významná je z tohoto pohledu především multifokální atrofická gastritida s nižší produkcí kyseliny. Nekompletní intestinální metaplazie (typ II a III s přítomností pohárkových buněk a neabsorpčních, kolocytům podobných buněk) zvyšuje riziko vzniku intestinálního typu karcinomu žaludku zhruba 20krát. Nejvyšší riziko vzniku karcinomu žaludku představuje ložisko dysplazie / intraepiteliální neoplazie (podíl progresse dysplazie vysokého stupně do karcinomu se pohybuje okolo 6 %/rok). Také v karcinogenezi difuzního typu karcinomu žaludku může hrát chronický zánět určitou roli, genetické odchylky modifikují zánětlivou reakci na infekci *H. pylori*, častěji však nádor vzniká v zánětem nepostížené sliznici, je agresivnější a má horší prognózu.

Obr. 2. Intestinální metaplazie mapovitými okrsky bělavé, mírně vyvýšené sliznice



Obr. 3. Ložisko časnýho karcinomu v oblasti antra žaludku. Endoskopicky patrná léze typu 0-IIc dle Pařížské klasifikace se smazanou povrchovou strukturou a neovaskularizacemi v centrální, vkleslé části léze



Klinický obraz

Vzhledem k charakteru prekancerózních změn sliznice a časného karcinomu žaludku je většina nemocných zcela asymptomatická či trpí pouze nespecifickými dyspeptickými obtížemi (pocit plnosti žaludku, předčasná sytost, říhání, tlaky v nadbříšku, nauzea, nechutenství). V zemích s vysokou prevalencí onemocnění a funkčním screeningovým programem (Východní Asie) je většina karcinomů diagnostikována u asymptomatických jedinců v rámci screeningu. V Evropě se jedná o diagnózu více či méně náhodnou, prevalence nádorů žaludku u nemocných s dyspepsií je relativně nízká a chybí spolehlivý klinický či laboratorní marker rizika vzniku či přítomnosti karcinomu, použitelný v běžné klinické praxi. Výskyt takzvaných varovných symptomů (anémie, významný váhový úbytek) většinou znamenají již pokročilejší formy nádoru.

Endoskopická diagnostika

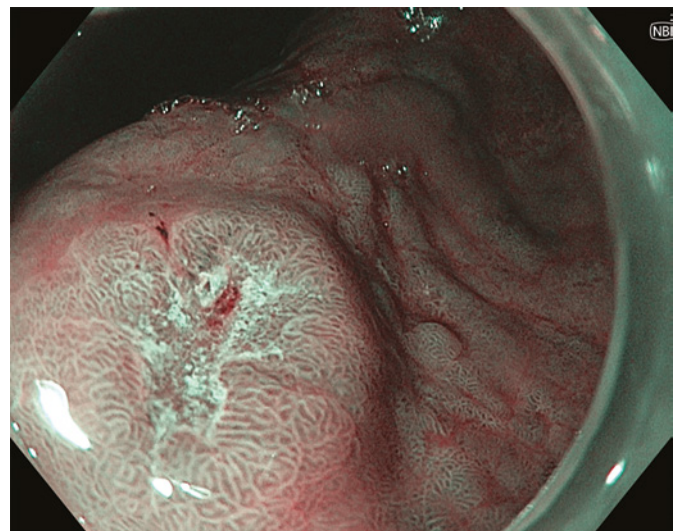
Z endoskopického pohledu lze identifikovat již prekancerózy (atrofickou gastritidu, intestinální metaplazii a dysplazii), definitivní diagnostika je ale stále histopatologická (po odběru vzorků biopsickými kleštěmi). Ideální pro diagnostiku časných premaligních změn je použití endoskopů s vysokým rozlišením. Při standardním zobrazení v bílém světle je pro atrofickou gastritidu typické výraznější prosvětlení podslizniční cévní kresby (Obr. 1), pro intestinální metaplazii jsou charakteristické okrsky (až mapovitě uspořádané) bělavé, mírně vyvýšené sliznice (Obr. 2) a pro dysplazii drobné slizniční nepravidlosti (nodularity, vkleslé, ploché či vyvýšené léze) či zarudnutí (Obr. 3). K rozlišení zánětlivých a neoplastických změn je výhodou využití klasické či virtuální chromoendoskopie: zvýraznění povrchové struktury sliznice pomocí aplikace barviv (metylenová modř, indigokarmín), ev. speciálních režimů endoskopů (např. NBI – narrow band imaging (Obr. 4), BLI – blue light imaging, LCI – linked color imaging). Zjednodušeně lze zánětlivou lézi rozlišit pomocí pravidelné struktury povrchu i cév, na rozdíl od léze neoplastické, kde lze očekávat nepravidlosti, smazanou strukturu či neovaskularizace. Dysplastické léze či časný karcinom žaludku klasifikujeme v průběhu endoskopie pomocí takzvané Pařížské klasifikace povrchových neoplastických lézí na léze polypoidní (typ I) a nepolypoidní (ploché), prominující nad okolní sliznici maximálně do 2,5 mm (typ II se subtypy mírně vyvýšený IIa, plochý IIb a mírně vkleslý IIc), a dále typ III – vyhloubený (Obr. 5) (5). Existují také kombinované typy (např. IIa+c nebo IIc+a). Makroskopická morfologie léze koreluje s hloubkou invaze karcinomu a tím i s rizikem přítomnosti lymfatických metastáz – nejrizikovější je z tohoto pohledu typ IIc.

V regionech bez vysoké incidence karcinomu žaludku je diagnostika časných stadií nemoci silně závislá na kvalitě rutinního gastroscopického vyšetření, a to jak v detekci prekancerózních stavů (a jejich správné dispenzarizaci), tak v detekci karcinomu samotného. Vyšší důraz je v současné době kladen na parametry kvality vyšetření, které se týkají především zobrazení (adekvátní analgosedace, insuflace, oplach, fotodokumentace) a délky vyšetření (6). Měřítkem selhání gastroscopie v diagnostice časného karcinomu je procento nádorů, jejichž diagnóze předcházela v intervalu ne delším než 3 roky nediagnostická gastroscopie – podíl těchto „missed gastric cancers“ dosahuje téměř 10 % (7).

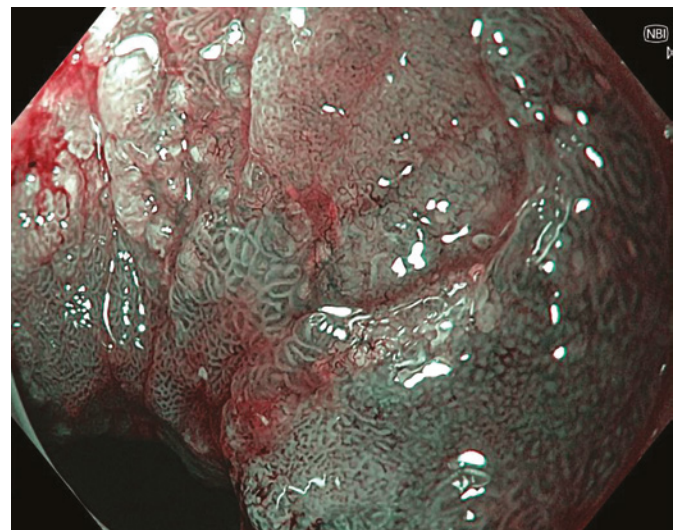
Biopsie a histopatologická klasifikace

V běžné endoskopické praxi je vhodný odběr histologie biopsickými kleštěmi v případě podezření na prekancerózy či neoplastické léze žaludku. Odebíráme vzorky ze všech lézí makroskopicky suspektních z neoplazie a doplňujeme necíleným odběrem sliznice z antra, těla žaludku (z malé i velké křivky) a angulární řasy (8). V případě průkazu chronické atrofické gastritidy či intestinální metaplazie jsou k posouzení míry rizika vzniku adenokarcinomu žaludku využitelné histologické klasifikační systémy stupně atrofie sliznice (Operative Link on Gastritis Assessment: OLGA) a především intestinální metaplazie (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment: OLGIM). Endoskopická dispenzarizace každé 3 roky je poté doporučována u pacientů s průkazem inkompletní intestinální metaplazie, při intestinální metaplazii přítomné současně v těle i antru žaludku nebo pokročilého stupně atrofie sliznice (OLGA/OLGIM III a IV) a u nemocných s autoimunitní atrofickou gastritidou. Intenzivnější sledování je doporučeno u nemocných s pokročilou

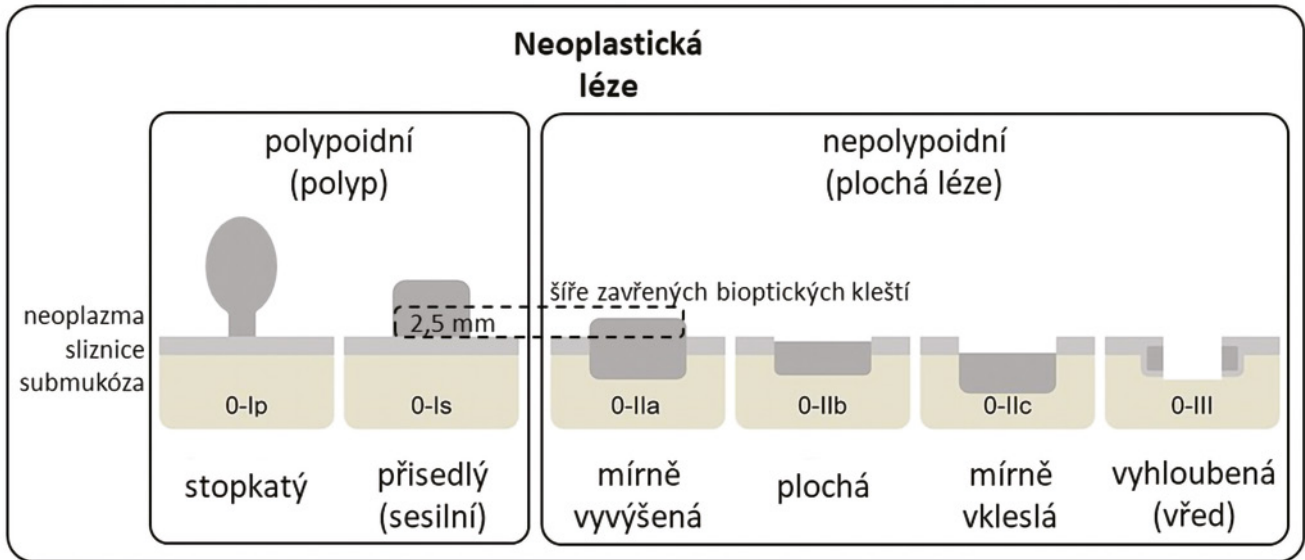
Obr. 4. Ložisko časného karcinomu v oblasti antra žaludku – zobrazení pomocí techniky virtuální chromoendoskopie – NBI (narrow band imaging). Endoskopicky patrná léze typu 0-IIc dle Pařížské klasifikace se smazanou povrchovou strukturou a neovaskularizací v centrální, vkleslé části léze



Obr. 5. Typ III – vyhloubený



Obr. 6. Pařížská klasifikace povrchových neoplastických lézí, upraveno podle (5)



Tab. 1. Incidence metastáz do lymfatických uzlin u časných karcinomů žaludku: upraveno podle (8)

hloubka invaze	ulcerace		dobře diferencovaný		nediferencovaný	
nádor v rámci sliznice	nepřítomna	rozměr léze	≤ 2 cm	> 2 cm	≤ 2 cm	> 2 cm
		lymfatické metastázy	0 % (0/437)	0 % (0/493)	0 % (0/310)	2,8 % (6/214)
	přítomna	rozměr léze	≤ 3 cm	> 3 cm	≤ 2 cm	> 2 cm
		lymfatické metastázy	0 % (0/488)	3,0 % (7/230)	2,9 % (8/271)	5,9 % (44/743)
invaze do povrchové vrstvy submukózy		rozměr léze	≤ 3 cm	> 3 cm	jakýkoliv rozměr	
		lymfatické metastázy	0 % (0/145)	2,6 % (2/78)	10,6 % (9/85)	

Léze indikované k endoskopické resekci označeny zeleně, žlutě (rozšířené indikace). Chirurgie je indikována – označení červeně.

atrofií a/nebo intestinální metaplazii v těle i antru žaludku a současně s pozitivní rodinnou anamnézou karcinomu žaludku (u příbuzného prvního stupně), nebo v případě výskytu dysplazie (8). Zvážení endoskopické léčby je nutné u endoskopicky viditelných lézí s dysplazií. Odběr části neoplastické léze bioptickými kleštěmi relativně často neodpovídá definitivnímu histopatologickému vyšetření resekátu (riziko falešně příznivějšího nálezu), léze je tedy nutné odstranit kompletně celou. Při histopatologické klasifikaci slizničních neoplazií trávicí trubice je využívána takzvaná Vídeňská klasifikace (revidovaná verze) (9). Slizniční neoplazie rozlišuje jako low grade, high grade (sem řadíme kromě high grade dysplazie, neinvazivního karcinomu také intramukozní karcinom) a karcinom s invazí do submukózy. Smyslem klasifikace je sdružovat neoplastické nálezy do skupin podle rizika přítomnosti lymfatických metastáz a tedy i podle způsobu vhodné léčby. Riziko přítomnosti lymfatických metastáz je v případě slizničního karcinomu nízké, kolem 0–6 % (v závislosti na dalších rizikových faktorech), při postižení povrchových vrstev submukózy se ale podstatně zvyšuje až na 11 % (10, 11).

Součástí vyšetření žaludku je u těchto nemocných také vyšetření přítomnosti infekce *Helicobacter pylori* (lokálními testy: rychlým ureázovým testem, barvením v histologických vzorcích a kulturačním průkazem; nebo globálními testy: stanovením antigenu ve stolici nebo dechovým testem) a jeho eradikace. V Asii jsou využívány neendoskopické techniky screeningu těžkých atrofických změn sliznice žaludku u nemocných ve vysokém riziku karcinomu pomocí průkazu snížení sérového pep-

sinogenu I (změna poměru pepsinogenu I produkovaného v buňkách sliznice fundu a pepsinogenu II v buňkách sliznice pyloru a duodena), v kombinaci s nízkými protilátkami proti *Helicobacter pylori*, hladinami sérového ghrelinu (nízká hodnota je spojena se zvýšeným rizikem karcinomu), gastrinu 17 (atrofie žaludeční sliznice zvyšuje jeho hodnoty) nebo autoprotilátek proti parietálním buňkám. V Evropě nejsou tyto metody rutinně používány. Onkomarkery nejsou k diagnostice časných karcinomů žaludku využitelné.

Endoskopická léčba

Volba endoskopické léčby je v případě časného karcinomu žaludku (nálezu, který odpovídá časnému karcinomu žaludku – definitivní klasifikaci přinese až histopatologické zhodnocení resekátu) založena především na hodnocení rizika přítomnosti lymfatických metastáz. V případě vysokého rizika volíme primárně chirurgické řešení (s/bez chemoterapie). Riziko je hodnoceno pomocí několika endoskopických ukazatelů, je to především velikost léze, přítomnost/absence ulcerace, a histopatologických ukazatelů (definitivně vyhodnocených po vyšetření resekátu): diferenciaci nádoru a hloubka invaze (Tab. 1). Souhrnně lze říci, že k endoskopické terapii jsou vhodné především dobře diferencované karcinomy intestinálního typu omezené na sliznici (high grade slizniční neoplazie dle Vídeňské klasifikace zahrnující high grade dysplazii i intramukozní karcinom), do 2 cm velikosti, bez ulcerace, bez lymfangioinvaze. Riziko lymfatických metastáz se v tomto případě blíží

nule. U některých dalších lézí (splňujících takzvaná rozšířená kritéria) lze endoskopickou léčbu zvažovat, riziko lymfatických metastáz je však v těchto případech již nenulové (Tab. 1). U nádorů zasahujících hlubší vrstvy submukózy není endoskopická léčba vhodná. Při volbě léčebné metody je potřeba vždy zvažovat i rizika daného výkonu (především riziko související s celkovou anestézií a operačním řešením).

Základní endoskopickou technikou léčby časných karcinomů žaludku je endoskopická submukozní disekce (ESD) umožňující odstranění léze v celku, a tedy také její adekvátní histopatologické vyšetření. Technika je založena na podpichu léze viskózním roztokem (obarveným většinou metylenovou modří či indigokarmínem) do submukózy. Podpichem dojde k rozšíření této vrstvy, ve které je potom pomocí dedikovaných endoskopických nožů léze oddělena od svaloviny, bez jejího poškození. Odstranění karcinomu endoskopickou kličkou (také po podpichu léze do submukózy technikou endoskopické slizniční resekce – EMR) je možné zvažovat pouze u lézí menších než 1 cm. Endoskopické tech-

niky resekce jsou obecně ve srovnání s chirurgickými postupy méně invazivní, s nižší morbiditou i letalitou a spojené se zachováním orgánu s vyšší kvalitou života. Přesto nejsou endoskopické metody zcela bez rizika komplikací. ESD je výkon relativně náročný, expert-dependentní, riziko perforace dosahuje až 6 % i v expertních, terciálních centrech (12, 13). Dalšími riziky výkonu jsou krvácení a u endoskopické mukózní resekce je přítomno i riziko inkompletní resekce.

Závěr

Léčba časného karcinomu žaludku má relativně dobrou prognózu, v současné době je ale stále většina nádorů žaludku diagnostikována v pokročilém stadiu. Současné technologie gastrointestinální endoskopie diagnostiku i účinnou léčbu karcinomu žaludku umožňují, zásadní je trénink a vzdělávání endoskopistů v diagnostických a terapeutických endoskopických výkonech a dosažení vysoké kvality vyšetření.

LITERATURA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. Krejčí D, Pechalová L, Talábová A, Pokorová K, Katinová I, Mužík J, Dušek L. (2018). Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice [online]. Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky. Dostupné z: <http://www.uzis.cz> [cit. 30. 5. 2022].
3. Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, Isobe Y, Miyashiro I, Oda I, Tsujitani S, Ono H, Tanabe S, Fukagawa T, Nunobe S, Kakeji Y, Nashimoto A. Registration Committee of the Japanese Gastric Cancer Association. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001-2007). *Gastric Cancer.* 2018 Jan;21(1):144-154.
4. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2014 Jun;2(2):E46-50.
5. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43.
6. *Gastroent Hepatol* 2022; 76(3):1-22.
7. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;28(9):1041-9.
8. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, Garrido M, Kikuste I, Megraud F, Matysiak-Budnik T, Annibale B, Dumonceau JM, Barros R, Fléjou JF, Carneiro F, van Hooft JE, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019 Apr;51(4):365-388.
9. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut.* 2002 Jul;51(1):130-1.
10. Association Japanese Gastric Cancer. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). *Gastric Cancer.* 2011;14:113-23.
11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer.* 2021 Jan;24(1):1-21.
12. Abe Y, Inamori M, Iida H, et al. Clinical characteristics of patients with gastric perforation following endoscopic submucosal resection for gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 921-924.
13. Imagawa A, Okada H, Kawahara Y, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: results and degrees of technical difficulty as well as success. *Endoscopy* 2006; 38: 987-990.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Komplexní přístup k pacientovi s arteriální hypertenzí a dyslipidemií

Zdeněk Ramík^{1,2}, Jan Václavík^{1,2}, Pavla Jadrníčková¹, Jana Obrová³, Janula Stromská¹

¹Interní a kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Ostrava

²Lékařská fakulta Ostravské univerzity

³I. interní klinika – kardiologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Arteriální hypertenze společně s dyslipidemií, diabetem mellitem a kouřením patří mezi nejzávažnější rizikové faktory vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (AS KVO). Česká republika patří mezi země s vysokým rizikem AS KVO. Ke snížení kardiovaskulární mortality a morbidity našich pacientů je zapotřebí komplexní přístup k léčbě a ve většině případů agresivní kontrola všech rizikových faktorů. Tento článek shrnuje aktuální diagnostické a léčebné postupy arteriální hypertenze a dyslipidemie, a také koncept vaskulárního věku, který nám může pomoci při komunikaci kardiovaskulárního rizika s pacienty.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, dyslipidemie, vaskulární věk, prevence.

Comprehensive approach to a patient with arterial hypertension and dyslipidemia

Arterial hypertension together with dyslipidemia, diabetes and smoking are the most severe risk factors for cardiovascular (CV) disease. The Czech Republic is among the countries with a high risk of cardiovascular disease. To reduce cardiovascular mortality and morbidity in our patients, a comprehensive approach to treatment and, in most cases, aggressive control of all risk factors is needed. This article summarizes current diagnostic and therapeutic procedures for arterial hypertension and dyslipidaemia, as well as the concept of vascular age, which can help us to communicate CV risk with patients.

Key words: arterial hypertension, dyslipidemia, vascular age, vascular memory.

Diagnostika arteriální hypertenze

Dle guidelines ESC z roku 2021 by měl být každý dospělý screenován k přítomnosti arteriální hypertenze. Diagnóza by měla být stanovena buď opakovaným měřením krevního tlaku (TK) v ordinaci za standardních podmínek, nebo s využitím monitorování TK mimo nemocnici –

buď doma samotným pacientem (s následným výpočtem průměru ideálně 6–7 dnů měření s vynecháním prvního dne), nebo 24hodinovým ambulantním monitorováním tlaku (ABMP) (Tab. 1).

Při měření TK je nutné dodržet základní opatření, která je, zejména pacientům, nutno pravidelně opakovat tak, aby vyšetření byla validní.

Tab. 1. Definice arteriální hypertenze dle měření v ambulanci, domácího měření TK a ABMP („tlakový Holter“) upraveno dle ESC 2021 (1)

Kategorie	TKs (mm Hg)		TKd (mm Hg)
TK měřený v ambulanci*	≥ 140	a/nebo	≥ 90
Ambulantně měřený TK (Holter)			
Denní průměr	≥ 135	a/nebo	≥ 85
Noční průměr	≥ 120	a/nebo	≥ 70
24h průměr	≥ 130	a/nebo	≥ 80
Průměr domácího měření TK	≥ 135	a/nebo	≥ 85

TK – krevní tlak, TKs – systolický krevní tlak, TKd – diastolický krevní tlak, ABMP – ambulantně měřený krevní tlak „tlakový Holter“.

* TK měřený při plánované kontrole ve zdravotnickém zařízení spíše než u neplánovaného vyšetření.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zdeněk Ramík, zdenek.ramik@fno.cz

Interní a kardiologická klinika FN Ostrava a LF Ostravské univerzity

Tř. 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(6):376-386

Článek přijat redakcí: 14. 7. 2022

Článek přijat po recenzích: 15. 8. 2022

Měření tlaku by mělo probíhat po alespoň 3–5minutovém zklidnění, vsedě, bez zkřížených nohou, bez mluvení, s rukou volně opřenou a manžetou adekvátní šířky umístěnou na úrovni srdce. 30 minut před měřením je nutné se vyvarovat fyzické námahy, kouření a pití kávy.

Po stanovení diagnózy hypertenze je vhodné provést základní laboratorní vyšetření, EKG a vyšetření ke zhodnocení přítomnosti orgánového poškození (echokardiografie, renální funkce včetně albuminurie, ev. fundoskopie). V případě, že se jedná o atypický časný nástup (< 40 let věku) či projevy endokrinního onemocnění, je vhodné vyloučení sekundární etiologie hypertenze.

Diagnostika dyslipidemie a výpočet aterosklerotického kardiovaskulárního rizika

Klíčovým faktorem ke vzniku a progresi aterosklerózy je retence LDL a dalších na cholesterol bohatých lipoproteinů v cévní stěně. Metaanalýzy prokázaly, že redukce rizika AS KVO je úměrná proporcionalní redukci hladiny LDL cholesterolu. Platí, že čím nižší je hladina LDL cholesterolu, tím menší je KV riziko.

Guidelines kladou velký důraz na stratifikaci a přesnější selekci pacientů do rizikových skupin tak, aby jim mohl být nabídnut preventivní přístup „šitý na míru“. Pacient by měl být zařazen do jedné z pěti základních skupin:

- Dosud zdravé osoby
- Osoby s prokázaným aterosklerotickým onemocněním (AS KVO)
- Osoby s diabetem mellitem (2. typu, ev. 1. typu ve věku nad 40 let)
- Osoby s chronickým onemocněním ledvin (CKD)
- Osoby se specifickými rizikovými faktory, zejména familiární hypercholesterolemii

Pacienty v některých podskupinách lze dále stratifikovat dle odpovídajících skórovacích systémů – kalkulátorů, pomocí kterých lze přesněji odhadnout jejich individuální riziko AS KVO. Například pro dosud zdravé osoby jsou aktualizovanou analogií tabulek nově tabulky SCORE2 a SCORE2-OP (pro osoby nad 70 let). Všechny nástroje jsou běžně dostupné on-line např. na stránce <https://www.u-prevent.com>, ev. aplikaci ESC CVD Risk Calculator app. Kromě výpočtu následujícího rizika jsou nyní k dispozici kalkulátory, které nás informují o velikosti efektu intervence rizikových faktorů, což díky větší názornosti, můžeme využít k efektivnější komunikaci s pacientem.

Osoby s dokumentovaným AS KVO, diabetem mellitem, CKD a s dalšími specifickými rizikovými faktory (například familiární hypercholesterolemii) mají automaticky vysoké nebo velmi vysoké KV riziko a je potřeba u nich rovnou intervenovat na všech úrovních. Tabulky SCORE2

a SCORE2-OP se na tyto osoby nevztahují. K upřesnění jejich KV rizika byly vyvinuty jiné skórovací systémy (SMART, ADVANCE, DIAL).

KV riziko by mělo být stanoveno u všech mužů nad 40 let věku a žen nad 50 let věku a pravidelně revidováno každých 5 let.

Stanovení cílových hodnot terapie pro různé rizikové skupiny pacientů

Obecná doporučení prevence KV rizika by měli dodržovat všichni pacienti, včetně snahy o ukončení kouření. Platí, že všechny osoby všech skupin by měly mít cílovou hodnotu TK při měření ve zdravotnickém zařízení < 140/90 mm Hg, a LDL cholesterol < 2,6 mmol/l (viz Tab. 3). Případná eskalace terapie s přísnějšími cílovými hodnotami je v druhém kroku možná s přihlédnutím k pacientovu celkovému riziku AS KVO, komorbiditám a nově i jeho preferencím po seznámení se s možnými KV riziky.

Dosud zdravé osoby

Považujeme za ně ty, které nelze zařadit do jiné skupiny, tedy doposud nemají manifestní AS KVO, diabetes mellitus, CKD či familiární hypercholesterolemii.

Pro tuto skupinu používáme pro odhad KV rizika tabulky SCORE2 a SCORE2-OP (Obr. 1). Oproti starým tabulkám SCORE nás informují i o riziku nefatálních KV epizod. Dalším rozdílem oproti starým tabulkám SCORE je větší rozsah věkového spektra, zahrnující pacienty až do 89 let. Navíc jsou stanoveny odlišné hodnoty KV rizika pro různé věkové kategorie, aby se tím omezilo nadhodnocování rizika u vyšších věkových kategorií (Tab. 2).

Pro výpočet KV rizika je kromě znalosti pohlaví, věku, kouření a výše systolického tlaku nezbytné i stanovení lipidogramu. Skórovací systémy SCORE2 a SCORE2-OP vycházejí z hodnot non-HDL cholesterolu, což přesněji odráží celkové množství proaterogenních částic (LDL, IDL, VLDL a zbytků chylomikronů) než pouze samotný LDL cholesterol. Dostačuje znalost celkového a HDL cholesterolu (byť některé kalkulátory rizika, např. SCORE2, vyžadují i hodnotu LDL cholesterolu).

Tab. 3. Cílové hodnoty u dosud zdravých osob. Zjednodušeno dle (1)

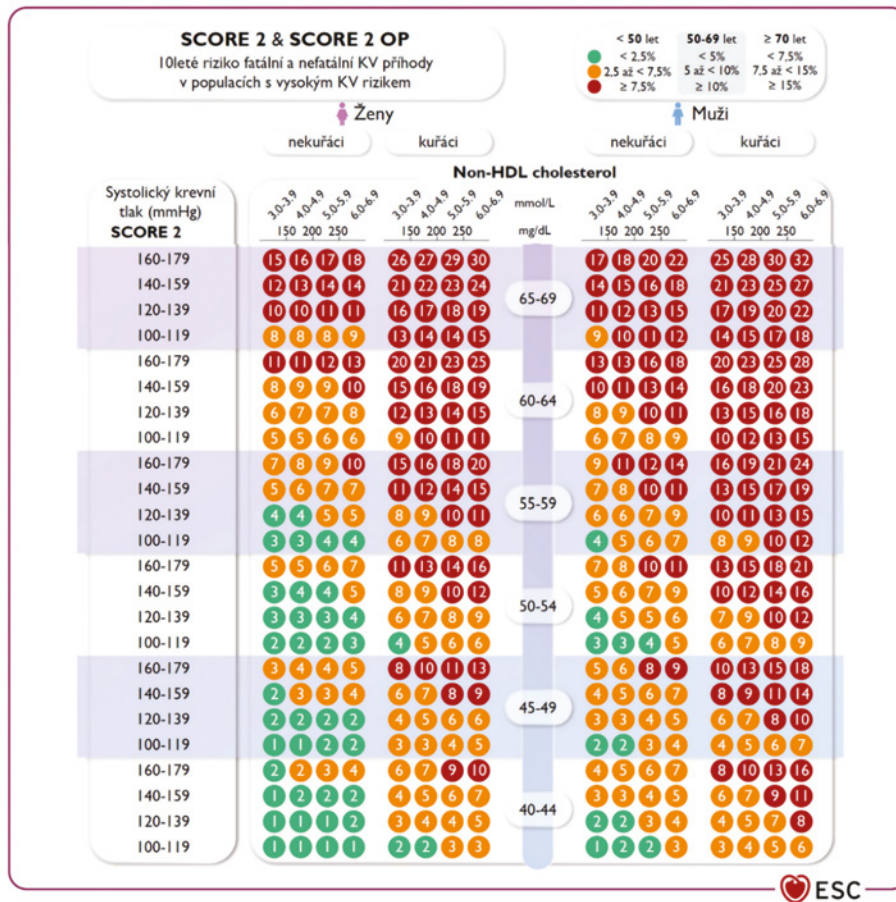
Dodržování zdravého životního stylu u všech osob		
	TKs (mm Hg)	LDL (mmol/l)
1. krok – u všech zdravých osob	< 140	< 2,6
2. krok*	< 130	< 1,8
Velmi vysoké riziko	< 130	< 1,4

* Po rozmluvě s pacientem se zvážením jeho preferencí
TKs – systolický krevní tlak, LDL – low density lipoprotein

Tab. 2. Limity vypočteného KV rizika dle tabulek SCORE2 nebo SCORE2-OP vztaženého na věk. Upraveno podle (3)

Věk	< 50 let	50–69 let	≥ 70 let
Nízké až středně zvýšené riziko AS KVO Léčba RF není obecně doporučena	< 2,5 %	< 5 %	< 7,5 %
Vysoké riziko AS KVO Léčba RF má být zvážena	2,5 až < 7,5 %	5 až < 10 %	7,5 až < 15 %
Velmi vysoké riziko AS KVO Léčba RF je doporučena	≥ 7,5 %	≥ 10 %	≥ 15 %

RF – rizikové faktory

Obr. 1. Tabulka SCORE2 využívaná u doposud zdravých osob pro regiony s vysokým rizikem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (mezi které patří i Česká republika)

Dle doporučení ČKS je vhodné parametr non-HDL cholesterolu rutinně zavést a používat ve všech ambulancích praktických lékařů i specialistů v ČR. Tento parametr lze jednoduše vypočítat ze změřených sérových hodnot: non-HDL Cholesterol = celkový cholesterol – HDL cholesterol.

Osoby s prokázaným AS KVO

Řadí se zde osoby, které prodělaly akutní infarkt myokardu, akutní koronární syndrom, koronární revaskularizaci a jiné arteriální revasku-

larizační procedury, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku, aortální aneurysma a ischemickou chorobu dolních končetin.

Do této skupiny jsou nově zařazováni také pacienti s průkazem aterosklerotického plátu při koronarografii, CT angiografii či ultrasonografickém vyšetření. Plát je definován jako fokální ztlustění o > 50 % přilehlé stěny cévy.

Kontroverzní téma v guidelines představuje aterosklerotický plát v oblasti karotid. Zatím je považován za modifikující rizikový faktor u pacientů ve středním riziku, nikoli jako jednoznačně manifestní AS

Tab. 4. Cílové hodnoty u pacientů s manifestním AS KVO. Zjednodušeno dle (1)

Dodržování zdravého životního stylu u všech osob		
	TKs (mm Hg)	LDL (mmol/l)
1. krok – u všech osob s AS KVO	< 140	< 1,8 současně snížení o 50 % původní hodnoty
2. krok	< 130	< 1,4 současně snížení o 50 % původní hodnoty
	Přidání druhého antitrombotického léku (P2Y12 inhibitorů nebo nízké dávkovaného rivaroxabanu) k ASA ke zvážení u osob s manifestním AS KVO (třída doporučení IIb)	
Přidání nízké dávky colchicinu je ke zvážení při nedostatečné kontrole ostatních rizikových faktorů nebo pokud dochází k recidivám AS KV příhod i přes optimální terapii (třída doporučení IIb)		
Extrémní riziko**	< 130	< 1,0 současně snížení o 50 % původní hodnoty

* Po rozmluvě s pacientem se zvážení jeho preferencí

** Recidiva AS KV příhody do 2 let od předchozí epizody

ASA – kyselina acetylsalicylová, nízká dávka rivaroxabanu – 2,5 mg 2x denně, nízké dávky colchicinu – 0,5 mg/den

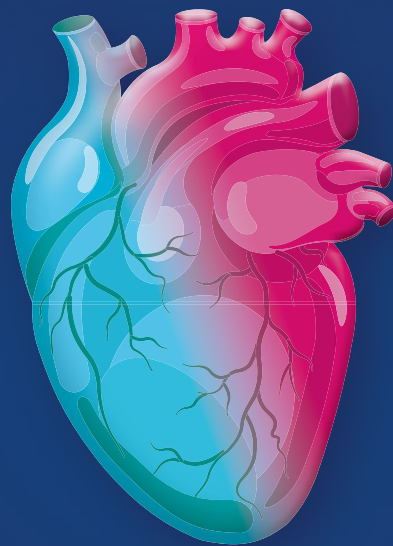
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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 vysoko 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.

Tab. 5. Cílové hodnoty u osob s diabetem mellitem. Zjednodušeno dle (1)

Dodržování zdravého životního stylu u všech osob			
	TKs (mm Hg)	LDL (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)
1. krok – u všech osob s DM	< 140	< 2,6	
2. krok*	< 130	< 1,8	< 53
	Ke zvážení přidání SGLT-2i či GLP-1 agonistů (třída doporučení IIb)		

* Po rozmluvě s pacientem se zvážení jeho preferencí SGLT-2i – inhibitory sodík-glukózoového transportéru (glifloziny), GLP-1 – agonisté glukagon-like peptidu 1, HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin

KVO. Jeho postavení se však může změnit a jeho dopad do praxe je předmětem dalšího výzkumu (cílové hodnoty viz Tab. 4).

Tato skupina již nemá definované podskupiny, je automaticky minimálně ve velmi vysokém riziku.

Osoby s diabetem mellitem (DM)

Téměř všichni tito pacienti mají vysoké nebo velmi vysoké riziko AS KVO. Střední riziko má menší počet pacientů – pouze ti s dobou trvání diabetu do 10 let, bez orgánového postižení či dalších KV rizikových faktorů (cílové hodnoty viz Tab. 5).

Osoby s chronickým onemocněním ledvin (CKD)

Hlavní příčinou morbidit a mortality u pacientů s CKD jsou ASKVO. U pacientů s CKD není doporučováno snížení TKs pod 130 mm Hg (cílové hodnoty viz Tab. 6). Zahajovat hypolipidemickou terapii u těchto pacientů není doporučeno, v zavedené léčbě lze však pokračovat.

Vaskulární věk

Jako názorný parametr míry orgánového postižení lze při komunikaci s pacienty využít vaskulární věk. Je definován jako věk, který by měl člověk se stejným vypočteným aterosklerotickým kardiovaskulárním rizikem, ale jehož rizikové faktory by byly všechny v normálním rozmezí, tj. s rizikem pouze dle věku a pohlaví (9).

Při vystavení proaterogenním faktorům moderního životního stylu je zřejmé, že v populaci dochází k rychlejšímu stárnutí cév snížením poddajnosti, nárůstu jejich tuhosti, rozvoji kalcifikací, zvýšení arteriálního a pulzního tlaku a aktivaci sympatiku. Dochází k převládání vazokonstrikčních a zánětlivých mechanismů nad vazodilatačními. Významnou roli v patofyziologii hraje systém renin-angiotensin-aldosteron.

Jak lze vaskulární věk hodnotit v klinické praxi?

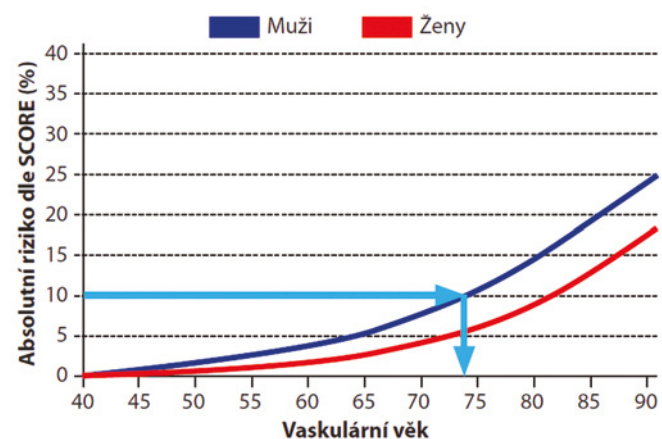
Vaskulární věk můžeme v klinické praxi nejjednodušeji odhadnout pomocí tabulek (Obr. 2 a 3). Dále je možné jej stanovit např. na základě měření rychlosti pulzní vlny (PWV – pulse wave velocity) nebo pomocí indexu kotník-paže (ABI – ankle-brachial index), tato vyšetření však nebyvají rutinně prováděna.

Koncept vaskulárního věku je poměrně jednoduchý a pro pacienty srozumitelný. Je výhodné jej proto používat k edukaci pacientů s cílem zlepšit jejich adherenci k léčbě, zejména u těch s doposud asymptomatickým aterosklerotickým postižením, u kterých je adherence k léčbě obvykle nízká.

Tab. 6. Cílové hodnoty u osob s chronickým onemocněním ledvin. Zjednodušeno dle (1)

Dodržování zdravého životního stylu u všech osob		
	TKs (mm Hg)	LDL (mmol/l)
Vysoké riziko	< 140–130	< 1,8
- definice:	CKD G3b s ACR < 30; nebo G3a s ACR 30–300; nebo G2 s ACR > 300	
Velmi vysoké riziko	< 140–130	< 1,4
- definice:	CKD G4 a G5; nebo G3b se závažnou albuminurií (ACR > 30)	

G1 – G5 klasifikace dle KDIGO 2012, ACR – albumin/kreatinin ratio v moči (mg/g)

Obr. 2. Vaskulární věk u mužů a žen podle absolutního rizika fatálního kardiovaskulárního onemocnění v projektu SCORE pro vysoce rizikové země. Upraveno dle (12)

Pokud např. 50letému pacientovi, který kouří, má TKs 160 mm Hg a celkový cholesterol 7,0 mmol/l sdělíme, že jeho vaskulární věk je 74 let a má tedy stejnou pravděpodobnost zemřít na KV příhodu jako zdravý 74letý člověk, je to pro něj zpravidla více alarmující než sdělení, že jeho riziko úmrtí na AS KVO během následujících deset let je 10 %.

Edukace o vaskulárním věku vedla v randomizované studii španělských autorů ke snížení rizika KV příhody oproti pacientům, kteří byli edukováni standardně (18).

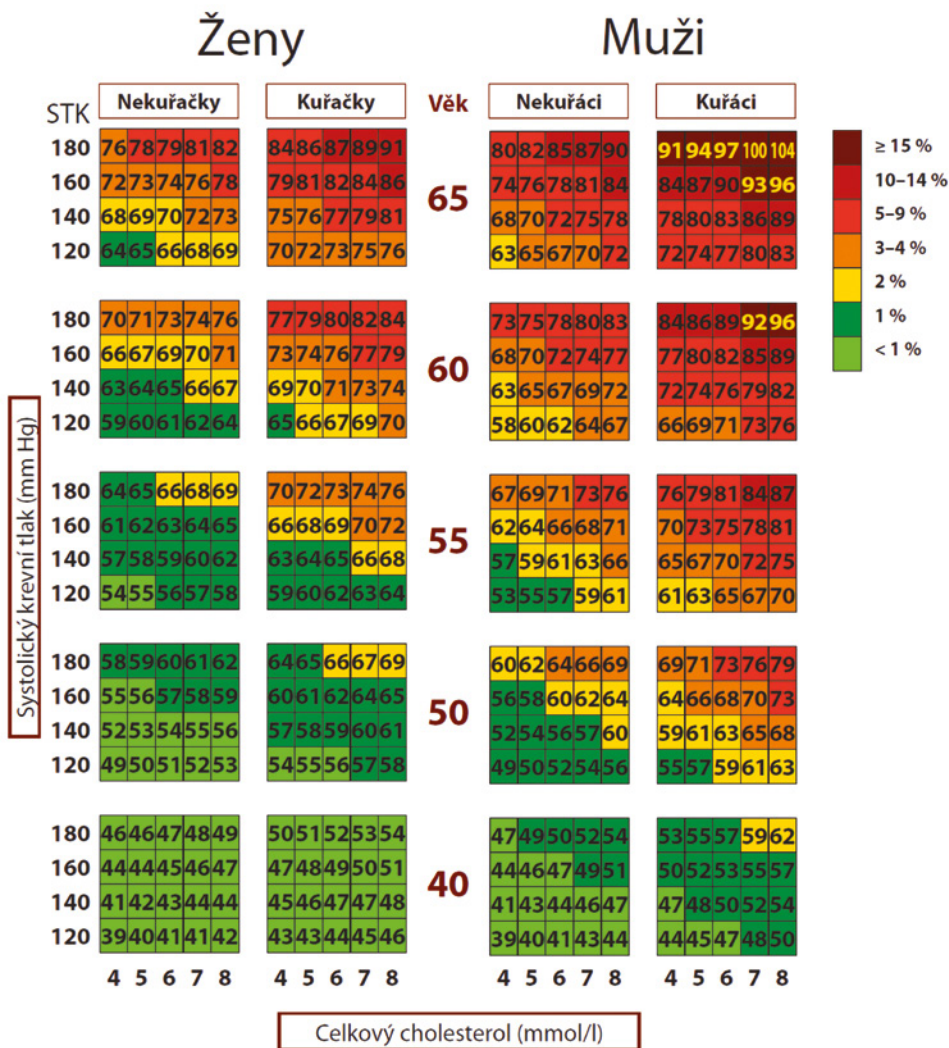
Z medikamentózní stránky vaskulární věk prokazatelně pozitivně ovlivňuje zejména hypolipidemická léčba, antihypertenziva, a to zejména inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron, což koreluje s patofyziologickým mechanismem uvedeným výše.

Vaskulární paměť

Pojem vaskulární paměť je asociován s přetrvávajícím pozitivním efektem určité medikace i po vysazení léčby, a to i v řádu několika let. Jako příklad lze uvést studii ASCOT (13) zahrnující skupinu pacientů, kteří dostávali amlodipin (s přidáním perindoprilu dle potřeby). Oproti pacientům v atenololové větvi měli výrazně nižší počet úmrtí na cévní mozkovou příhodu i 16 let po ukončení studie a ukončení studijní medikace (Obr. 4).

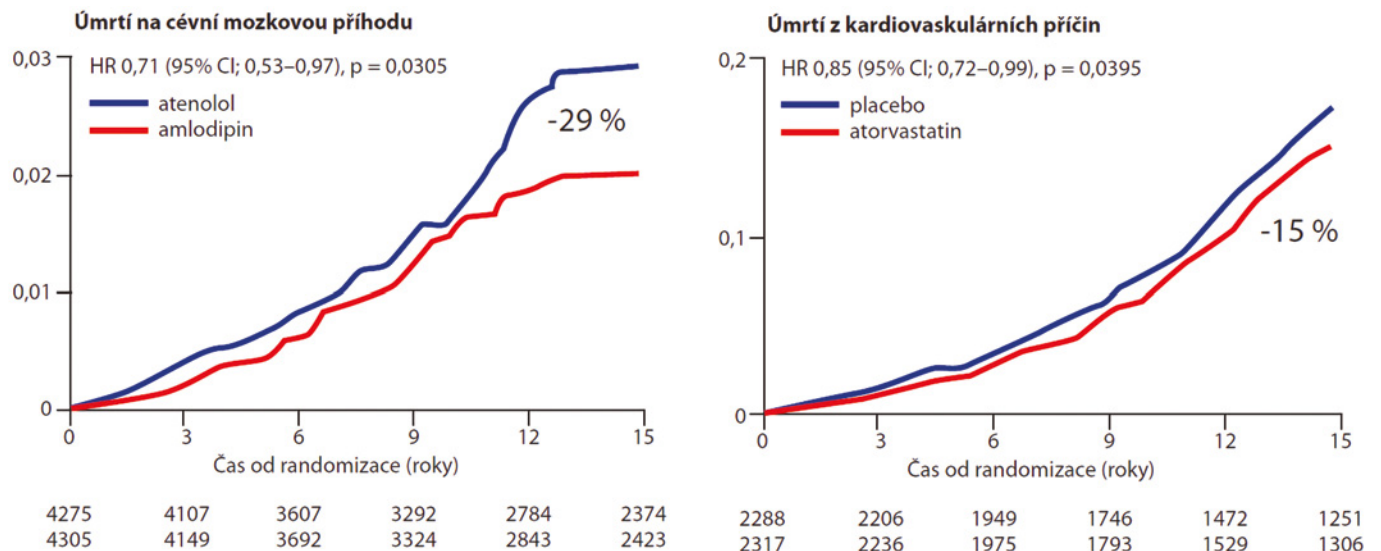
Podobný efekt byl popsán i v jiných studiích s dalšími antihypertenzivy, antidiabetiky a hypolipidemiky. Některé zdroje uvádějí přetrvávající efekt až po dobu 20 let. Z uvedeného i ze současných klinických dat vyplývá, že čím dříve intervenci zahájíme, tím bude účinnější.

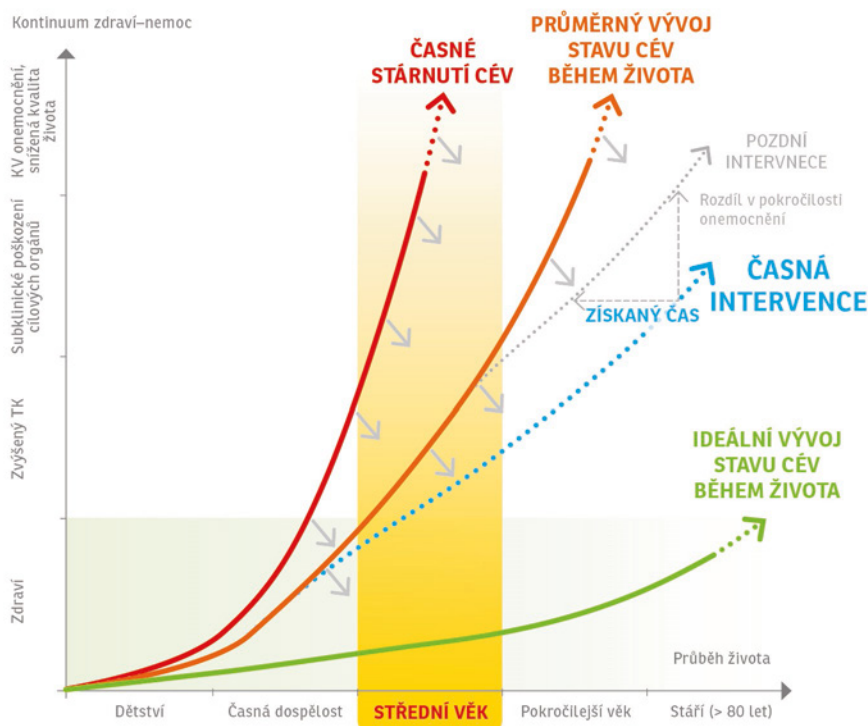
Obr. 3. Tabulka cévního věku. Každý obdélník obsahuje číslo odpovídající vaskulárnímu věku a barvu odpovídající celkovému absolutnímu riziku fatálního kardiovaskulárního onemocnění podle projektu SCORE pro vysoce rizikové země. TKs = systolický krevní tlak. Upraveno dle (9)



Pozn.: Uvedená tabulka cévního věku je vytvořena dle původní tabulky SCORE, aktualizovaná verze pro SCORE2 a SCORE2-OP není doposud k dispozici.

Obr. 4. Kumulativní incidence cévní mozkové příhody u pacientů ve studii ASCOT-BPLA s léčbou založenou na amlodipinu v porovnání atenololovou větví během 16letého sledování kohorty ASCOT-Legacy. Upraveno dle (12)



Obr. 5. Účinky preventivních opatření v ovlivnění celkového KV rizika. Upraveno dle (14)Koncept časného stárnutí cív (EVA – Early Vascular Aging)³

Nefarmakologická opatření ke snížení KV rizika

Základem zůstávají režimová opatření, dieta, a pokud toto není dostatečné, je v případě vysokého rizika nutné zahájit aktivní farmakologickou intervencí. U pacientů v nízkém a středním riziku AS KVO lze farmakologickou intervencí individuálně zvážit po domluvě s pacientem vzhledem k jeho preferencím.

U všech osob je doporučena zdravá dieta, zejména středomořská, s dostatečným každodenním přísunem ovoce (> 200 g), zeleniny (rovněž > 200 g), luštěnin a ořechů.

Vhodné je omezení přísunu soli < 5 g/den. Součástí by měla být 1x týdně konzumace tučných ryb. Doporučuje se restrikce alkoholu, a to maximálně na 100 g/týden (1 drink obsahuje přibližně 10–15 g). Ve stravě by se mělo snížit množství nasycených mastných kyselin a měla by obsahovat dostatek vlákniny, kolem 30–45 g/den. Je vhodné omezit pití ochucených slazených nápojů. Pacientům doporučujeme ukončit kouření, odvykání můžeme podpořit např. nikotinovou substituční terapií či vareniklinem.

Během dne bychom se měli snažit o redukci sedavé činnosti a udržovat alespoň mírnou pohybovou aktivitu. Usilujeme o aktivitu střední intenzity v celkovém trvání minimálně 150–300 minut týdně nebo 75–150 minut týdně intenzivní aerobní aktivity nebo jejich vyrovnané kombinace. Mezi mírné a středně intenzivní aktivity, které budou pacienti využívat nejčastěji, lze zařadit např. chůzi, jízdu na kole, vysávání, zahradničení, golf, tanec či cvičení ve vodě. Lidé s obezitou a nadváhou by se měli snažit o snížení hmotnosti. U obézních jedinců s vysokým KV rizikem s nemožností redukovat hmotnost by měla být zvážena bariatrická operace.

Farmakoterapie dyslipidemie

Terapie by měla být zahájena statiny v adekvátní dávce. Efekt hypolipidemické terapie by měl být evaluován za 4–6 týdnů po nasazení medikace. Léky první volby k terapii dyslipidemie jsou statiny, které snižují LDL cholesterol o 30–50 % v závislosti na užívané dávce. Pokud není na monoterapii statinem dosaženo adekvátního snížení LDL, je vhodná kombinace s ezetimibem. Tato kombinace vede ke snížení hladiny LDL cholesterolu až o 60.

Pokud u pacientů v sekundární prevenci nevede tato kombináční léčba k dosažení cílových hodnot LDL, je možnost nemocné referovat do center k preskripci PCSK9 inhibitorů. Aktuální úhradová omezení umožňují jejich nasazení u pacientů v sekundární prevenci AS KVO užívajících maximální tolerovanou dávku statinu v kombinaci s ezetimibem, s přetrvávající hodnotou LDL > 2,5 mmol/l. Terapie PCSK-9 inhibitory vede ke snížení LDL o 60–85 % v kombinaci se statiny či ezetimibem. Cílové hodnoty dle AS KVO shrnuje tabulka 7.

Tab. 7. Cílové hodnoty LDL cholesterolu dle rizikovosti pacienta. Upraveno dle (2)

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extremní
LDL (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % hodnot před léčbou	< 1,0



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

DVA RIZIKOVÉ FAKTORY - JEDNO ŘEŠENÍ



**PRVNÍ FIXNÍ TROJKOMBINACE
V LÉČBĚ HYPERTENZE A DYSGLIPIDÉMIE**



1x DENNĚ



LIPERTANCE®

ATORVASTATIN/PERINDOPRIL ARGININ/AMLODIPIN

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

Složení*: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety obsahují 10 mg atorvastatinu (ator)/5 mg perindopril-argininu(per)/5 mg amlodipinu (amlo), 20 mg ator/5 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/5 mg amlo, 20 mg ator/10 mg per/10 mg amlo, 40 mg ator/10 mg per/10 mg amlo. Obsahuje laktózu jako pomocnou látku. **Indikace*:** Léčba esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky. **Dávkování a způsob podání*:** Obvyklá dávka je jedna tableta denně. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami. **Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky.** U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letemovir jako profylaxe infekce cytomegalovirem, souběžně s přípravkem Lipertance nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den. Užívání přípravku se nedoporučuje u pacientů užívajících letemovir společně s cyklosporinem. **Starší pacienti a pacienti s poruchou funkce ledvin:** lze podávat pacientům s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min, u těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Přípravek má být podáván s opatrností a je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu. **Pediatrická populace:** Použití u dětí a dospívajících se nedoporučuje. **Kontraindikace*:** Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku, onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot, během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod Těhotenství a kojení*), současně užívání s antiviroty glekaprevirem/pibrentasivirem proti hepatitidě C, závažná hypotenze, šok (včetně kardiogenního šoku), obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty), hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu, anamnéza angioedém (Quinckeho edém) související s předchozí terapií ACE inhibitory, dědičný nebo idiopatický angioedém, současně užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), současně užívání se sakubitrilem/valsartanem, Lipertance nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu, mimořádně léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod Interakce*), signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod Zvláštní upozornění*). **Upozornění*:** **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Porucha funkce jater: Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu nebo léčbu atorvastatinem ukončit. Pacienti, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. **Vliv na kosterní svalstvo:** Jsou-li hladiny CK na začátku léčby výrazně zvýšené ($> 5 \times$ ULN), léčba nemá být zahájena. Léčba má být přerušena, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ($> 10 \times$ ULN), nebo je-li diagnostikována, případně předpokládána rhabdomyolýza. Riziko rhabdomyolýzy je zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telitromycin, klaritromycin, delavirdin, siprentolol, ketokonazol, tipranavir/ritonavir, letemovir atd.). Riziko myopatie může být zvýšeno současným užíváním kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru**), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselínou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselínou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselínou fusidovou přerušit léčba statinem. **Intersticiální plicní onemocnění:** Při podězení na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena. **Diabetes mellitus:** U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvních měsíců léčby pečlivě sledována glykemie. **Pacienti se srdečním selháním:** mají být léčení s opatrností. **Hypotenze:** monitorování tlaku krve, renálních funkcí, a draslíku je nutné u pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze (volumová deplece nebo závažná renin dependentní hypertenze) nebo se symptomatickým srdečním selháním (se současnou renální insuficiencí nebo bez ní) nebo s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami. Předchozí hypotenzi odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění objemu stoupne krevní tlak. **Stenóza aortální a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:** Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou obstrukcí v oblasti levého ventrikulárního výtokového traktu. **Transplantace ledvin:** Nejsou zkušenosti s podáváním přípravku pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin. **Renovaskulární hypertenze:** Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčení 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 sérové kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Porucha funkce ledvin:** monitorování hladiny kreatininu a draslíku, individuální titrace dává s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min, u pacientů se stenózou renální arterie bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, u renovaskulární hypertenze je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené. Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný. **U pacientů na hemodialýze:** dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. **Hypersenzitivita/angioedém:** okamžitě vysazení léčby a zahájení monitorování do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Souběžné užívání mTOR inhibitorů: zvýšení rizika angioedému. Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů a gliptiny. **Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):** vzácný výskyt život ohrožujících anafylaktoidních reakcí, kterým lze předjít dočasným vysazením léčby před každou aferézou. Anafylaktoidní reakce během deszenzibilizační léčby (např. jedem blankofidých): reakcím je možné se vyhnout dočasným vysazením léčby, nicméně se znovu objevily po neúmyslné expozici. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:** Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu aloprokriolem nebo prokainamidem, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoliv známky infekce (např. bolest v krku, horečku). **Rasa:** perindopril může být méně účinný na snížení krevního tlaku a může vést k vyššímu výskytu angioedému u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. **Kašel:** ustupuje po ukončení léčby. **Operace/anestezie: léčba by měla být přerušena jeden den před výkonem.** **Hyperkalemie:** pravidelné monitorování sérových koncentrací draslíku u renální insuficience, zhoršené renální funkce, věku (> 70 let), diabetes mellitus, dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidózy a u současného užívání diuretik šetřících draslík a draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol) a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Kombinace s lithiem:** nedoporučuje se. **Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):** současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutní selhání ledvin). Duální blokáda RAAS se proto nedoporučuje. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotensin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Hladina sodíku:** bez sodíku. **Dědičné problémy s intolerancí galaktózy, vrozený nedostatek laktázy nebo malabsorpce glukózy a galaktózy:** přípravek nemá být užíván. **Interakce*:** **Kontraindikace:** Aliskiren (u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin), mimořádně léčba, sakubitril/valsartan, glekaprevir/pibrentasivir. **Nedoporučované kombinace:** Silné inhibitory CYP3A4, současná léčba ACE inhibitorem a blokátorem receptoru angiotensinu, estramustin, lithium, heparin, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim-sulfamethoxazol), draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku, dantrolen (infúze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Kombinace vyžadující zvláštní opatrnost:** Induktory a středně silné inhibitory CYP3A4, digoxin, ezetimib, kyselina fusidová, gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové, inhibitory transportérů, warfarin, antiidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika), baklofen, nesteroidní antiinfektiva (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den), racekadotril, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin). **Kombinace vyžadující určitou opatrnost:** kolchicin, kolestipol, perorální kontraceptiva, sympatomimetika, tricyclická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika, zlato, digoxin, atorvastatin, warfarin, letemovir, antihypertenziva a vasodilatační. **Fertilita, těhotenství a kojení*:** Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení. **Fertilita*:** u některých pacientů léčených blokátory kalciových iontů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoí. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje*:** Schopnost reagovat může být závratí, bolesti hlavy, únavě nebo nauze. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby. **Nežádoucí účinky*:** Velmi časté: edém. Časté: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, somnolence, závrať, bolest hlavy, dysgeuzie, parestezie, vertigo, postižení zraku, diplopie, tinitus, palpitace, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), zčervenání, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, kašel, dyspnoe, nauzea, zvracení, bolest horní a dolní části břicha, dyspepsie, průjem, zácpa, změny způsobu ve vyprazdňování stolice, flatulence, vyrážka, pruritus, otok kloubů, otok kotníků, bolest končetin, artralgie, svalové spazmy, myalgie, bolest zad, astenie, únava, periferní edém, abnormální výsledky testů jaterních funkcí, zvýšená hladina kreatininfosfokinázy v krvi. Méně časté: rinidita, eozinofilie, hypoglykemie, hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby, anorexie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), poruchy spánku, deprese, noční můry, třes, synkopa, hyperstezie, amnezie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní) rozmazané vidění, tachykardie, vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, pankreatitida, říhání, hepatitida cytolytická nebo cholestatická, kopřivka, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, alopecie, angioedém, pemfigoid, fotosenzitivní reakce, bolest krku, svalová únava, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, exfoliativní dermatitida, lupus-like syndrom. **Není známo:** imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie, extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom), Raynaudův fenomén. U jiných inhibitorů ACE byly hlášeny případy SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu). SIADH lze považovat za velmi vzácnou, ale možnou komplikaci spojenou s léčbou inhibitory ACE, včetně perindoprilu. **Předávkování*:** Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilaci podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perфуze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **Farmakologické vlastnosti*:** Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Amlodipin, derivát dihydropyridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **Uchovávaní:** Uchovávejte v době uzavřené tubě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Velikost balení:** Krabička obsahuje 30 nebo 90 (3 obaly na 30 tabletách) potahovaných tablet Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/10 mg, 40 mg/10 mg/10 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. Registrační číslo: Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C, Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C, Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C, Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C. **Datum poslední revize textu:** 22.7.2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravky jsou k dispozici v lékárnách na lékařský předpis. Přípravky jsou částečně hrazeny 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>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

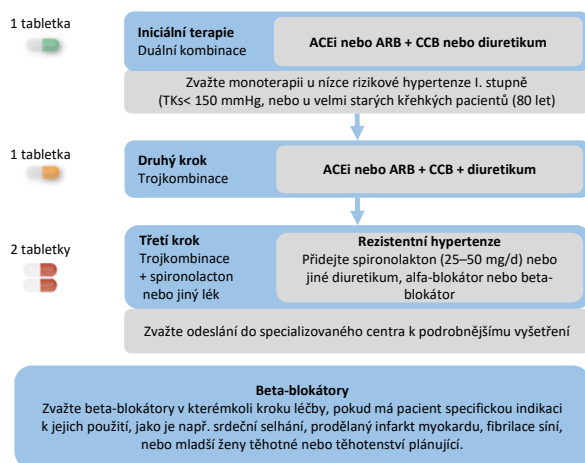
* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku
** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Lipertance



Tab. 8. Cílové hodnoty krevního TK v druhém kroku (v prvním je cílem snížit TK < 140/90 mm Hg u všech pacientů). Upraveno podle (1)

Věk	Cílový TKs v ambulantní praxi (mm Hg)				
	Hypertenze	+ DM	+ CKD	+ CAD	+ CMP/TIA
18–69 let	120–130	120–130	< 140–130	120–130	120–130
	Nižší systolický TKs je přijatelný, pokud je tolerován				
≥ 70 let	< 140, pod 130, pokud je tolerováno				
Cílový TKd	< 80 u všech léčených pacientů				

TKs – systolický krevní tlak, TKd – diastolický krevní tlak, DM – diabetes mellitus, CKD – chronické onemocnění ledvin, CAD – nemoc koronárních tepen, CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Obr. 6. Zahájení a eskalace antihypertenzní terapie. Upraveno dle (1)

ACEi – inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu
ARB – antagonisté IT1 receptorů pro angiotenzin II (sartany)
CCB – kalciové blokátory
TKs – systolický tlak

Terapie ke snížení triacylglycerolemie se doporučuje jen u vysoce rizikových pacientů s hodnotou triglyceridů (TAG) > 2,3 mmol/l, pokud nelze dosáhnout snížení zdravým životním stylem. Ke snížení TAG lze využít fibráty a ethyl-icosapent (ethylster omega-3 mastných kyselin). PCSK-9 inhibitory mají rovněž příznivý vliv na hodnoty triglyceridů.

Farmakoterapie hypertenze

U většiny pacientů je doporučováno zahájení léčby fixní dvojkombinací, neboť monoterapie nebývá dostatečná k dosažení cílových hodnot krevního tlaku. Užití fixních kombinací v jedné tabletě je preferováno, neboť je prokázána vyšší adherence, a tedy i odpověď léčby, a byla rovněž prokázána nižší incidence KV příhod (19, 20). V současné době je na trhu mnoho preparátů nabízejících fixní kombinaci více tříd antihypertenziv a hypolipidemik. Je k dispozici i kombinovaný preparát obou lékových skupin (perindopril + amlodipin + atorvastatin) (21). Monoterapii lze iniciálně zvážit u nízké rizikových hypertoniků v pásmu I. stupně a u křehkých pacientů starších 80 let.

LITERATURA

- Visseren JLF, Mach F, Smulders MY et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. Volum. 2021;42(34):3227-3337.
- 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
- Táborský M, Vráblík M. Prevence kardiovaskulárních onemocnění. Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2022.

Do skupiny první volby patří ACEi či sartany, v kombinaci s blokátory kalciových kanálů či diuretiky. Při přítomné ischemické chorobě srdeční lze v prvním kroku místo kalciových blokátorů nasadit beta-blokátory, při pokročilejší renální insuficienci lze v prvním kroku do dvojkombinace přidat kličková diuretika.

V případě, že není dosaženo na dvojkombinaci adekvátní kontroly krevního tlaku, je vhodná fixní trojkombinace – kombinace tří základních skupin. Pokud ani na ní není dosaženo adekvátní kontroly hypertenze, ke zvážení je přidání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) či betablokátorů. Poté je hypertenze klasifikována jako rezistentní (pokud byla vyloučena non-compliance k léčbě) a je vhodné vyloučení sekundární etiologie hypertenze. Titraci antihypertenzní terapie shrnuje tabulka 6.

Cílové hodnoty krevního tlaku shrnuje tabulka 8. Výjimku tvoří skupina pacientů s CKD, u kterých nebylo agresivní snižování krevního tlaku pod 130/80 mm Hg spojeno s výraznějším benefitem a ideální hodnoty krevního tlaku k prevenci progresu CKD se pohybují v rozmezí TKs od 130–140 mm Hg (4).

Adekvátní kontroly krevního tlaku by mělo být po nasazení antihypertenzní terapie dosaženo do 3 měsíců. Pacient s hypertenzí by měl pravidelně docházet na kontroly alespoň 1x ročně.

Závěr

Článek shrnuje komplexní přístup k pacientům s hypertenzí a dyslipidemií dle posledních guidelines. Klíčový je individuální přístup ke každému pacientovi, stanovení jeho celkového KV rizika dle dostupných nástrojů a po konzultaci s ním vybrání ideálního terapeutického postupu. Využitím fixních kombinací můžeme dosáhnout lepší adherence k léčbě a lepšího managementu dvou zásadních kardiovaskulárních rizikových faktorů. Díky výše popsanému fenoménu vaskulární paměti a přetrvávání pozitivního vlivu intervence i několik let po ukončení léčby je k příznivému ovlivnění budoucích KV příhod žádoucí včasný screening v ordinacích a časné zahájení intervence.

Poděkování patří firmě Servier za podporu a poskytnuté materiály při zpracování článku.

6. Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. Druhé vydání. Praha: Mladá fronta, 2017. 134 s. ISBN 978-80204-4421-9.
7. Ramík Z., Václavík J. Valsartan: možnosti preskripce v ordinaci praktického lékaře. Acta medicinae 2021;15:56-58.
8. Hatala R, Pella D, Hatalová K et al. Optimization of Blood Pressure Treatment with Fixed-Combination Perindopril/Amlodipine in Patients with Arterial Hypertension. Clin Drug Investig 2012;32(9):603-612.
9. Wald S et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Ann. Int. Med. 2009.
10. Parati G et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. Hypertension 2021;77:692-705.
11. Cuende JI et al. European Heart Journal (2010) 31, 2351-2358. doi:10.1093/eurheartj/ehq205
12. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. Lancet. 2018;392(10153):1127-1137. doi:10.1016/S0140-6736(18)31776-8.
13. Olsen MH, Angell SY, Asma S et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. Lancet 2016;388:2665-2712.
14. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018;25(2):137-145. doi:10.1007/s40292-018-0252-5.
15. Bosch J, Lonn E, Pogue J, Arnold JMO, Dagenais GR, Yusuf S. Long-term effects of Ramipril on cardiovascular events and on diabetes: Results of the HOPE study extension. Circulation. 2005;112(9):1339-1346.
16. Kostis WJ, Thijs L, Richart T et al. Persistence of Mortality Reduction After the End of Randomized Therapy in Clinical Trials of Blood Pressure-Lowering Medication. Hypertension. 2010;56:1060-1068.
17. Cífková R. Co přináší nové tabulky SCORE. [Rozhovor] Oficiální kongresové zpravodajství České kardiologické společnosti. Dostupné z WWW: <https://cks22.ckstv.cz/>
18. Lopez-Gonzalez AA, Aguilo A, Frontera M, et al. Effectiveness of the Heart Age tool for improving modifiable cardiovascular risk factors in a Southern European population: a randomized trial. Eur J Prev Cardiol. 2015 Mar;22(3):389-96.
19. Parati G et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. Hypertension 2021;77:692-705
20. Wald S et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Ann. Int. Med. 2009
21. SPC – souhrn údajů o přípravku Lipertance, datum revize textu 22.7.2022, www.sukl.cz.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 3**



PŘEDNÁŠKY

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

Registrace je **ZDARMA**

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

Počet kreditů **3**

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

TERMÍN:

březen až prosinec 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

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

DÉLKA KURZU:

135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Aká srdcová frekvencia je riziková v rôznych štádiách kardiovaskulárneho kontinua?

Anna Vachulová

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

Prevenencia, diagnostika a liečba AH je stále významným globálnym zdravotníckym problémom. Existujú presvedčivé dôkazy, že srdcová frekvencia je dôležitý rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení. Odporúčania pre meranie kľudovej srdcovej frekvencie sú identické ako pre meranie hodnôt tlaku krvi a oba parametre by sa mali merať súčasne. V rôznych štádiách KV kontinua sú stanovené rizikové hodnoty srdcovej frekvencie. Vysoká srdcová frekvencia u pacientov s artériovou hypertenziou znamená vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. Jednou z dôležitých príčin nedostatočnej kontroly tlaku krvi a súčasne kontroly srdcovej frekvencie je zlá adherencia pacientov k liečbe. Je potrebné individualizovať liečbu pacientov so zvýšenou srdcovou frekvenciou v celom kardiovaskulárnom kontinuu. Použitie fixnej kombinácie liekov znižuje riziko nonkompliancie a mala by sa zväžiť v liečbe chronických ochorení akými sú napríklad artériová hypertenzia. Zlepšenie kompliancie pacientov vedie k dosiahnutiu lepších klinických výsledkov.

Kľúčové slová: artériová hypertenzia, srdcová frekvencia, fixné kombinácie liekov, adherencia k liečbe.

What is a risk heart rate at various stages of the cardiovascular continuum?

Prevention, detection, and treatment of high blood pressure remain an important public health challenge. There is convincing evidence that heart rate is an important risk factor for cardiovascular disease. Recommendations for the resting heart rate measurement are roughly the same as those used for blood pressure measurement which is usually made during the same session. Across different parts of the cardiovascular disease continuum, different heart rate thresholds are identified. Elevated heart rate identifies patients with hypertension at high cardiovascular risk. One of the important causes of inadequate blood pressure control and at the same time heart rate control is the poor adherence of patients to treatment. It is necessary to individualize the treatment of patients with elevated heart rates throughout the cardiovascular continuum. Fixed-dose combination decreases the risk of medication non-compliance and should be considered in patients with chronic conditions like hypertension for improving medication compliance which can translate into better clinical outcomes.

Key words: arterial hypertension, heart rate, fixed drug combinations, treatment adherence.

Úvod

Artériová hypertenzia (AH) je globálnym problémom, je najrozšírenejším a súčasne najviac ovplyvniteľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Liečba AH by mohla byť považovaná za jeden z najväčších úspechov medicíny. Medicína dôkazov vo výsledkoch klinických štúdií s antihypertenzívmi podáva jasné dôkazy o účinnosti, dobrej tolerancii a bezpečnosti AH liečby nielen v krátkodobom, ale i dlhodobom sledovaní. Kvalitná medicína dôkazov o účinnosti antihypertenzív je nielen na znižovanie hodnôt tlaku krvi a srdcovej frekvencie

„per se“, ale i na znižovanie morbidity a mortality súvisiacej s AH. Získané dáta o účinnosti a bezpečnosti AH liečby sú bezpochyby jedny z najviac prepracovaných dát v porovnaní s medikamentóznou liečbou pri iných ochoreniach a v iných odboroch medicíny.

V roku 2018 boli publikované Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie Európskej kardiologickej a hypertenziologickej spoločnosti (ESC/ESH), ktoré priniesli zjednodušený liečebný algoritmus AH, umožňujúci včasnú a účinnú liečbu AH už v ambulancii lekára primárneho kontaktu. Napriek tomu, 4 roky po zverejnení odporúča-

ni, väčšina hypertonikov stále nedosahuje cieľové hodnoty tlaku krvi (TK) a srdcovej frekvencie (SF). Európske odporúčania pre manažment AH uvádzajú 3 základné faktory: nízka adherencia pacienta k liečbe, terapeutická inercia lekára, ktorý odsúva iniciáciu/zmenu/úpravu anti-hypertenzívnej liečby a chyby v prístupe zdravotníckych systémov k liečbe chronických ochorení (1).

Odporúčania sa snažili priniesť zlepšenie vo faktoch z pohľadu lekára a pacienta, a to sprísnením cieľových hodnôt TK (inercia lekára) a preferovaním využitia fixných kombinácií AH 2 a 3 liekov v 1 tabletku (adherencia pacienta k liečbe). Jedným z často zabúdaných rizikových faktorov je srdcová frekvencia. V uvedených odporúčaní je riziková srdcová frekvencia u pacienta s nekomplikovanou artériovou hypertenziou > 80 úderov/min.

Problematika pacienta s AH a zvýšenou SF nie je nová. Už v predchádzajúcich rokoch boli publikované konsenzuálne dokumenty, ktoré podali presvedčivé dôkazy o tom, že SF je závažný rizikový faktor kardiovaskulárnych ochorení (KVO) v každom štádiu kardiovaskulárneho (KV) kontinua, a že meranie hodnôt TK má rutinne zahŕňať aj meranie SF (2).

Meranie srdcovej frekvencie

Pokojuvú srdcovú frekvenciu je ľahko merateľný fenotypový kvantitatívny znak, ktorý sa rutinne používa na predikciu kardiovaskulárneho rizika (2). Otázkou vyvstáva, ako a kedy správne merať SF. Ktorá nameraná hodnota SF má skutočný prognostický dosah na KV príhody a mortalitu. Väčšina klinických štúdií merala SF v ambulancii lekára v kľudových podmienkach ako je uvedené v tabuľke 1. Príprava na meranie TK a SF v podmienkach pokoja, je totožná. Dôležité je zaznamenať hodnoty ako TK aj SF a v prípade namerania vyšších hodnôt následne vyvodit ďalšie terapeutické konzekvencie. Ako ukazujú výsledky skríningu fibrilácie predsiení (FP), v prípade nepravidelného pulzu pri palpácii je potrebné u pacienta aktívne pátrať po prítomnosti fibrilácie predsiení (3).

Srdcová frekvencia je stále podceňovaný rizikový faktor

Existujú literárne dôkazy o tom, že vysoká SF je považovaná za dôležitý determinant aterosklerózy a silný prediktor úmrtia z KV a ne-

Tab. 1. Odporúčania pre štandardizované meranie TK a SF v pokoji (upravené podľa 1, 2)

1. Pred meraním TK a SF by sa nemala vykonávať fyzická aktivita, konzumovať káva a alkohol
2. Odporúča sa relaxovanie pacienta minimálne 5 min pred meraním
3. V prípade potreby možno predĺžiť dobu adaptácie pacienta
4. Počas merania by nemal byť hluk a rozprávanie v pozadí
5. Adekvátna izbová teplota
6. Odporúča sa merať TK a SF v sede
7. Nohy pacienta by nemali byť prekřížené
8. SF by sa mala merať palpáciou pulzu v trvaní > 30 sekúnd
9. Je možné odmerať SF z EKG, nie je to nutné
10. SF by sa mala odmerať pri každom meraní TK
11. Mali by sa realizovať aspoň 2 merania a následne vykonať aritmetický priemer meraní
12. Výsledky merania môžu variovať v závislosti od vyšetrujúceho
13. V prípade detekcie nepravidelnosti pulzu pátrať po mozgovej FP

kardiovaskulárnych príčin. Samozrejme ide o komplexné interakcie s ostatnými rizikovými faktormi aterosklerózy. Zvýšenú SF však jednoznačne nemožno pokladať iba ako ukazovateľ nerovnováhy v autonómnom nervovom systéme (2). Už dávnejšie publikované veľké klinické štúdie ukázali, že zvýšená SF u pacientov s artériovou hypertenziou je spojená so zvýšeným rizikom KV príhod a mortality (4). Po adjustácii ostatných významných RF aterosklerózy: diabetes mellitus, obezita, dyslipidémia, hyperinzulinémia, je srdcová frekvencia považovaná za nezávislý rizikový faktor pre KV ochorenia (4). Už vo Framinghamskej štúdiu a neskôr v ďalších štúdiách (ARIC, French study, Syst Eur, INVEST, Glasgow Clinic, LIFE, ASCOT, VALUE, ONTARGET/TRANSCEND, Cooper Clinic) bolo potvrdené, že zvýšená SF je nezávislý rizikový faktor v celom priebehu KV kontinua: vo všeobecnej populácii, u pacientov s AH, diabetes mellitus, koronárnou chorobou srdca a srdcovým zlyhávaním (2). Vo vyššie uvedených štúdiách bola najviac riziková celková mortalita v rozmedzí SF 81 – 90 úderov/min.

SF a pacienti s artériovou hypertenziou

Z klinických štúdií uvedieme štúdiu LIFE, kde zvýšenie SF o 10 úderov/min bolo spojené s 25 % zvýšením rizika KV mortality a 27 % zvýšením rizika celkovej mortality (2). V následnom sledovaní bolo pretrvávanie SF 84 úderov/min spojené s 89 % zvýšením rizika KV mortality a 97 % zvýšením rizika celkovej mortality. Ako už bolo vyššie uvedené, ESH vo svojich odporúčaní stanovila SF 80 úderov/min ako rizikový faktor u pacientov s AH, aj u novodiagnostikovaných pacientov. V manažmente pacienta s AH je dôležité nielen dosahovanie cieľových hodnôt TK, ale taktiež SF. Štúdia VALUE s ďalším sledovaním po dobu 5 rokov potvrdila všetky vytyčené ciele štúdie. V populácii 15 193 pacientov s AH a vysokým rizikom dokázala, že zvýšená SF je dlhodobým prediktorom KV príhod, vstupná SF je rizikovým faktorom pacienta s AH, pacienti so zvýšenou SF (≥ 79 úderov/min) a nekontrolovaným TK mali o 53 % vyššie riziko KV príhod oproti pacientom s optimálnou hodnotou SF a kontrolovaným TK (2). Register CALIBER vyhodnocoval prepojené elektronické zdravotné záznamy pacientov v primárnej zdravotnej starostlivosti, s hospitalizáciami, registrom infarktov myokardu a úmrtnosti vo Veľkej Británii a spojitosť medzi pokojovou srdcovou frekvenciou a 12 fatálnymi a nefatálnymi koronárnymi, cerebrálnymi a periférnymi vaskulárnymi príhodami. V populácii 233 970 pacientov bola pokojová srdcová frekvencia, ktorú lekári v súčasnosti považujú za „normálnu“ vo všeobecnej populácii (> 90 úderov/min), špecificky spájaná so zvýšeným výskytom srdcového zlyhávania, akútnych koronárných syndrómov, kardiovaskulárnych príhod, kardiovaskulárnych úmrtí a celkovej mortality v porovnaní s pacientami, ktorí mali SF 60 úderov/min (4).

SF a pacienti s artériovou hypertenziou a koronárnou chorobou srdca

Vzťah medzi srdcovou frekvenciou a výskytom KV príhod u pacientov s artériovou hypertenziou a koronárnou chorobou srdca (KCHS) ukázala štúdia INVEST. Čím bola vyššia srdcová frekvencia v sledovanej skupine 22 576 pacientov s artériovou hypertenziou a súčasnou KCHS, tým bol vyšší výskyt KV príhod infarktu myokardu (IM), cievných

mozgových príhod (CMP) a mortality v tejto skupine pacientov. Ako je uvedené v záveroch štúdie, silnejší rizikový faktor je výška SF pri užívaní liečby, ako vstupná hodnota srdcovej frekvencie (5). Podľa 2019 Odporúčaní pre KCHS je riziková SF v skupine pacientov s AH a KCHS >60 úderov/min (6). Srdcová frekvencia je jednoducho merateľný parameter s prognostickými dôsledkami. Prognóza pacientov s angínou pectoris (AP) je úzko spojená s výškou ich SF. Výsledky štúdie ukázali, že pacienti so SF nižšou ako 62 úderov/min mali najlepšiu prognózu, kým pacienti so SF > 83 úderov/min mali o 31 % horšie prežívanie. Aj na základe tejto štúdie je odporúčané (6) u pacientov s AP dosiahnuť srdcovú frekvenciu 55 – 60 úderov /min (7).

Podľa registra CLARIFY však vieme, že slovenskí pacienti s AP často nedosahujú cieľovú srdcovú frekvenciu, až 82 % pacientov má SF nad 60 úderov za minútu (8).

SF a pacienti s AH a srdcovým zlyhávaním

Srdcová frekvencia u pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ) je tiež významný ukazovateľ mortality.

Z výsledkov štúdie SHIFT vyplýva, že pacienti s najvyššími hodnotami srdcovej frekvencie (≥ 87 úderov/min) mali viac ako dvojnásobné riziko výskytu KV príhod v porovnaní s pacientmi s najnižšími hodnotami srdcovej frekvencie (70 – 71 úderov /min) (9). Z najnovších údajov však vieme, že až 33 % pacientov so SZ má SF nad 70 úderov/min napriek liečbe betablokátorom (10). Kontrola srdcovej frekvencie je dôležitým cieľom liečby u pacientov so srdcovým zlyhávaním. Podľa najnovších ESC odporúčaní pre SZ je u pacienta s AH SF >60 úderov/min KV rizikovým faktorom (11).

Pacienti s AH z ambulancií slovenských lekárov

V roku 2021 sa realizoval celoslovenský projekt domáceho monitorovania TK u pacientov s AH zo 115 ambulancií praktických lekárov. Pacienti si merali hodnoty TK a pulzu v domácom prostredí a mali odmerané hodnoty TK a pulzu aj v ambulancii lekára. Cieľom projektu bolo zozbierať základné údaje o hodnotách tlaku krvi, srdcovej frekvencie a ďalších rizikových faktorov, zodpovedných za rozvoj srdcovo-cievnych ochorení u pacientov s diagnostikovanou a liečenou AH na Slovensku. Celkovo bolo zapojených 4018 pacientov priemerného veku 60 rokov,

ktorí sa v priemere liečili na AH 9,3 roka. Výsledky ukázali, že 20 % pacientov s AH malo SF > 80/min a až 66 % pacientov s AH malo SF > 65/min (12). Z prieskumu domáceho monitorovania tlaku krvi 2021 vyplýva, že v našich podmienkach kontrola SF u väčšiny pacientov s AH v rámci KV kontinua nie je adekvátna a je potrebné aktívnejšie implementovať odporúčania ESC/ESH do každodennej klinickej praxe.

Ovplyvnenie faktora: adherencia pacienta

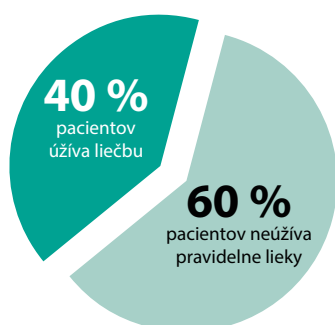
Jednou z dôležitých príčin nedostatočnej kontroly TK a súčasne kontroly SF je zlá adherencia pacientov k liečbe. Celosvetovo máme k dispozícii dáta o zlej adherencii pacientov k antihypertenzívnej liečbe (počet predpísaných balení, kvantifikácia hladiny antihypertenzív v krvi a v moči) – veď „artériová hypertenzia nebolí“. Compliance a perzistencia ku antihypertenzívnej liečbe je po 1 roku menej ako 50 %. Klinické štúdie a každodenná klinická prax nám dokazujú, že existuje inverzný vzťah medzi počtom užívaných liekov a adherenciou pacientov k liečbe. Známa štúdia s pacientami s rezistentnou AH ukázala, že až 60 % hypertonikov neužíva pravidelne predpísané lieky (13). Na riziká nízkej adherencie pacientov k liečbe upozorňujú aj 2018 ESC/ESH odporúčania pre liečbu AH. Uvádzajú, že nízka adherencia je jednou z hlavných príčin zlej kontroly TK a je spojená s vyšším rizikom KV príhod. Keďže nízka adherencia je priamo úmerná počtu predpísaných tabliet, preferovanie liečby fixnými kombináciami (FK) je v liečbe AH veľmi dôležité a potrebné (1).

Nízka adherencia k liečbe AH je problémom hlavne v skupine diuretík a betablokátorov (BB). BB sú liekmi voľby u väčšiny pacientov s AH a KV ochorením, majú morbi-mortalitný benefit pre túto vysokorizikóvu skupinu pacientov (1). Veľká metanalýza s viac ako 376 000 pacientov, ktorá vyhodnocovala adherenciu k liekom na prevenciu KV ochorení, ukázala, že iba 44 % pacientov pravidelne užíva predpísaný betablokátor v primárnej prevencii. V sekundárnej prevencii KCHS je dokumentovaná adherencia k betablokátorom u 62 % pacientov, avšak stále 38 % vysokorizikových pacientov s AH vynecháva predpísaný betablokátor (14). Nonadherencia nie je významne ovplyvnená možným nežiaducimi účinkami liekov. Riešením, ako zlepšiť adherenciu pacientov k liečbe betablokátorom, je preferovať fixné kombinácie BB s blokátorom renín angiotenzín aldosterón, preferenčne inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) ako základná liečba AH v tejto skupine pacientov, čo je v súlade s odporúča-

Obr. 1. Zlá kontrola TK a SF zostáva naďalej hlavným problémom u hypertonikov, faktory zo strany pacienta (upravené podľa 1, 16)

Faktory ovplyvňujúce zlú kontrolu TK a SF

Zo strany pacienta: nízka adherencia k liečbe



- ! „Nízka adherencia je jednou z hlavných príčin **zlej kontroly TK.**“
- ! „Nízka adherencia je jednou s vyšším **rizikom KV príhod.**“
- ! „Nízka adherencia je priamo úmerná **počtu predpísaných tabliet.**“

niami pre manažment AH (1). Výsledky meta-analýzy zahrňujúcej vyše 11 tisíc pacientov ukázali, že použitie fixnej kombinácie zlepšilo adhérenciu pacientov k liečbe o 24 % v porovnaní s voľnou kombináciou (15). Liečba fixnými kombináciami znižuje riziko nonkompliance k liečbe u pacientov s chronickými ochoreniami. Pretože práve pri liečbe chronických ochorení, akým je AH-liečba fixnými kombináciami nielenže znižuje hodnoty TK a SF, ale znižuje i mortalitu pacientov.

Ovplyvnenie faktora: klinická inercia

Medzi faktory ovplyvňujúce kontrolu TK a SF zo strany lekára patrí klinická inercia. V klinickej praxi veľa lekárov začína liečbu AH monoterapiou, pričom ACEi a BB sú najčastejšou prvotnou liečbou hypertenzie, podľa slovenských dát je uvedená liečba prvou liečbou až u 49 % pacientov s AH (15). Pri manažmente pacientov s AH však nedochádza k ďalšej úprave liečby AH podľa aktuálnych potrieb pacienta. Veľa pacientov zostáva dlhodobo na monoterapii alebo na suboptimálnych dávkach antihypertenzív napriek nedostatočnej kontrole TK (1).

2018 ESC/ESH odporúčania pre liečbu AH dávajú jasný odkaz do klinickej praxe. Hlavnou stratégiou liečby hypertenzie vrátane rizikových faktorov (ako je zvýšená SF) a komorbidít je u väčšiny pacientov preferovanie dvojkombinácie liekov najmä vo fixnej kombinácii už na iniciáciu liečby (blokátory systému renín angiotenzín aldosterón, preferenčne ACEi a blokátory kalciových kanálov alebo diuretikum-tiazidu podobné).

Pri nedosahovaní cieľových hodnôt TK je indikované čím včasnejšie prejsť na trojkombináciu antihypertenzív (preferenčne fixnú). Účinnosť a organoprotektívne účinky ACEi boli potvrdené u tisícov pacientov v mnohých klinických randomizovaných štúdiách, avšak sartany uvedenú orgánovú protektivitu a mortalitný benefit nemajú. Kardiovaskulárny benefit ACEi môže byť pravdepodobne v dôsledku zvýšenej hladiny bradykinínu viac, než pokles angiotenzínu II (1). Z ACE inhibitorov sa nejedná iba o „class effect“ ACEi, preto je potrebné zvoliť ACEi, ktorý má medicínu dôkazov pre rôzne klinické situácie. Použitie betablokátorov v liečbe artériovej hypertenzie je indikované. Beta-blokátory je odporúčané kombinovať

s inými antihypertenzívami, v akomkoľvek kroku liečby (aj ako iniciálna liečba), ak je prítomná angína pectoris, stav po infarkte myokardu, srdcové zlyhávanie, fibrilácia predsiení alebo je nutné kontrolovať srdcovú frekvenciu (1). V porovnaní s inými antihypertenzívami sa betablokátoři javia ako menej protektívne v ochrane pacientov pred vznikom cievnej mozgovej príhody. Ako ukazujú novšie metanalýzy, liečba betablokátořmi vedie k dosiahnutiu redukcie nielen tlaku krvi, ale aj srdcovej frekvencie u pacientov s AH v celom KV kontinuu a je spojená s dôkazom o KV ochranu (redukcia fatálnych a nefatálnych príhod u pacientov s hodnotami STK viac ako 160 mmHg) (16).

U pacientov s AH a zvýšenou SF (> 80 úderov/min), ako aj hypertonikov s fibriláciou predsiení, pacientov s AP, po IM, so SZ, je fixná kombinácia BB a ACEi odporúčaná hneď v prvom kroku liečby. V ďalšom kroku u pacientov s rezistentnou AH (po vylúčení non compliance a sekundárnej príčiny AH) je odporúčané pridať spironolakton (1). Fixné kombinácie zlepšujú adhérenciu pacienta, zabezpečia rýchlejšiu kontrolu TK a sú spájané s nižším rizikom nežiaducich účinkov (1).

Kombinovaná liečba ACEi a BB alebo blokátora kalciového kanála ideálne vo FK, už ako iniciačná liečba, je odporúčaná v stratégii liečby pacienta s AH a KCHS, pri nedosahovaní cieľových hodnôt TK a SF je odporúčaná v druhom kroku trojkombinácia vyššie uvedených liekov. Pri blokátoroch renín angiotenzín aldosterón odporúčanie pre chronické koronárne syndrómy (6) a pre SZ (11) navyše zdôrazňujú, že sartan sa má použiť len v prípade intolerancie na ACEi.

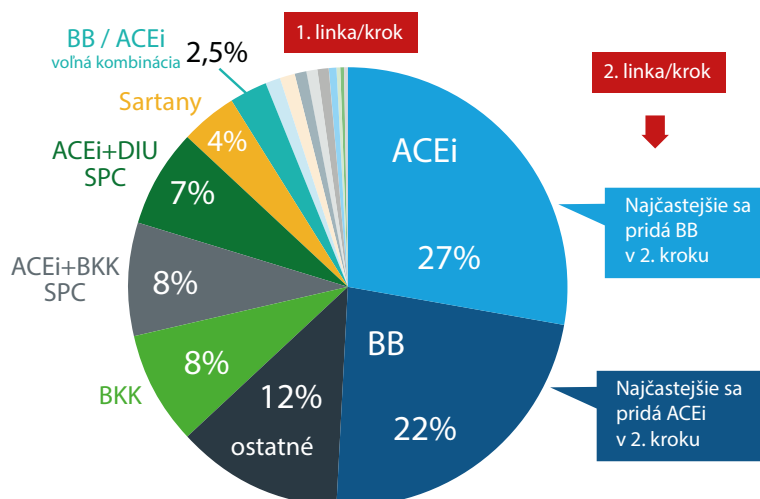
Pri výbere antihypertenzív je potrebné sa zamerať nielen na tzv. „class efekt“ danej liekovej skupiny, ale preferovať molekuly s kvalitnou medicínskou dôkazov. Ako ukázala nedávno publikovaná štúdia u pacientov s AH a KCHS (zahŕňajúca pacientov po IM a po revaskularizácii myokardu), fixná kombinácia bisoprolol/perindopril arginín zabezpečila významné zníženie systolického TK (o 28 mmHg) ako aj diastolického TK (o 14 mmHg) už za 1 mesiac liečby, zároveň došlo k žiadanému poklesu SF o 17 úderov za minútu pri dobrej tolerancii liečby (17). Ideálne antihypertenzívum by malo zabezpečiť ochranu pacienta v priebehu 24 hodín, najmä v kritických

Obr. 2. Zlá kontrola TK a SF zostáva naďalej hlavným problémom u hypertonikov, faktory zo strany lekára (upravené podľa 1, 15)

Zo strany lekára – klinická inercia

- Veľa lekárov začína liečbou AH monoterapiou
- napriek nedostatočnej kontrole TK zostávajú pacienti dlhodobo na monoterapii (1/2 pacientov) alebo na suboptimálnych dávkach

ACEi a BB sú najčastejšou prvotnou liečbou hypertenzie



JEDINEČNÁ KARDIOPROTEKTÍVNA FIXNÁ KOMBINÁCIA

- 24-hod. kontrola TK a SF¹
- Lepšia KV ochrana^{2***}
- Lepšia compliance³

1 tableta
denne

PRESTILOL®

bisoprololiumfumarát/perindoprilarginín

BISOPROLOL / PERINDOPRILarginín

5 mg 5 mg

Politeľné tablety

5 mg 10 mg

Politeľné tablety

10 mg 5 mg

10 mg 10 mg

Hypertenzia • Ischemická choroba srdca • Chronické srdcové zlyhávanie

PRESTILOL ZLOŽENIE:** Prestilol 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg filmom obalené tablety obsahujú 5 mg bisoprololiumfumarátu (bis)/5 mg perindoprilarginínu (per), 5 mg bis/10 mg per, 10 mg bis/5 mg per, 10 mg bis/10 mg per. **INDIKÁCIE**:** Prestilol je indikovaný ako substitučná terapia na liečbu hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca (u pacientov s namoženou infarktu myokardu a/alebo revaskularizáciou) a/alebo stabilného chronického srdcového zlyhávanie so zníženou systolickou funkciou ľavej komory (iba Prestilol 5 mg/5 mg a 10 mg/5 mg) u dospelých pacientov adekvátne kontrolovaných bisoprololom a perindoprilom podávaných súbežne v rovnakých dávkach. **DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA**:** Obvyklé dávkovanie je jedna tableta jedenkrát denne. Pacienti majú byť stabilizovaní s bisoprololom a perindoprilom v rovnakých dávkach najmenej 4 týždne. Kombinácia fixnej dávky nie je vhodná na začiatok liečby. Pre pacientov stabilizovaných s bisoprololom 2,5 mg a perindoprilom 2,5 mg alebo bisoprololom 2,5 mg a perindoprilom 5 mg: jedna polovica tablety 5 mg/5 mg alebo 5 mg/10 mg jedenkrát denne. Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami. **Porucha funkcie obličiek:** U pacientov s poruchou funkcie obličiek má byť odporúčaná dávka založená na klírensse kreatinínu. 5 mg/5 mg; Cl_{cr} ≥ 60 (ml/min); 1 tableta; 30 < Cl_{cr} < 60 (ml/min); 1 tableta; Cl_{cr} < 30 (ml/min); nevhodné. **Porucha funkcie pečene:** nie je potrebná úprava dávkovania. **Starší ľudia:** podávať podľa funkcie obličiek. **Pediatrická populácia:** bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené. Použitie sa neodporúča. **KONTRAIKADIKÁCIE**:** Precitlivosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, alebo na ktorúkoľvek iný inhibitor ACE; akútne srdcové zlyhanie alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhanie vyžadujúcich i.v. inotropnú liečbu; kardiogénny šok; AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátoru); syndróm chordeo sinus; sinoatriálna blokáda; symptomatická bradykardia; symptomatická hypotenzia; ťažká chronická obštrukčná choroba pľúc; ťažké formy chronického ochorenia periférnych cieľ alebo ťažké formy Raynaudovho syndrómu; neliečený feochromocytóm (poziť časť UPOZORNENIA**); metabolická acidóza; anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibitorom ACE; dedičná alebo idiopatická angioedém; druhý a tretí trimester gravidity (poziť časť UPOZORNENIA**); GRAVIDITA* a LAKTÁCIA**); súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (poziť časť UPOZORNENIA**); INTERAKCIE* a Farmakodynamické vlastnosti**); súbežné užívanie so sakubitrilom/valsartanom – liečba liekom Prestilol sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu** (poziť časť UPOZORNENIA**); extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (poziť časť INTERAKCIE); významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (poziť časť UPOZORNENIA**); UPOZORNENIA**); **Hypertenzia:** začiatok liečby sa má starostlivo monitorovať u pacientov s hypovolémiou, ktorí majú závažnú renín-dependentnú hypertenziu, symptomatické srdcové zlyhávanie so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, ischemickú chorobu srdca alebo cerebrovaskulárne ochorenie. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu. **Precitlivosť/Angioedém/Crevný angioedém:** zastaviť liečbu a monitorovať až do úplného vymiznutia príznakov. Liečba betablokátormi musí pokračovať. Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom (kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu. Súbežné používanie ACE inhibitorov s NEP inhibitormi (napr. radekadotril, mTOR inhibitormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, spruchou dýchania alebo bez nej) (poziť časť INTERAKCIE**). Pri začatí liečby radekadotrilom, inhibitorom mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibitor, je potrebná opatnosť**). **Hepatické zlyhanie:** inhibitory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatickej nekrózy a (niekedy) úmrtia; liečba sa má ukončiť, ak sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie hepatických enzýmov. **Rasa:** perindopril môže byť menej účinný a môže spôsobovať vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás. **Suchý kašeľ:** Hyperkaliémia: Časté monitorovanie draslíka v sére v prípade renálnej insuficencie, zhoršenia renálnej funkcie, veku (> 70 rokov), diabetu mellitus, dehydratácie, akútnej srdcovkej dekompenzácie, metabolickej acidózy a súbežného užívania draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo solných náhrad s obsahom draslíka; alebo liekov spojených so zvýšením hladiny draslíka v sére a najmä antagonistov aldosterónu alebo blokátorov angiotenzinových receptorov**). **Kombinácia s litiom, draslík šetriacimi liekmi, doplnkami draslíka alebo solnými náhradami s obsahom draslíka, antagonistami kalcia, antiarytmikami I. triedy a centrálnymi pôsobiacimi antihipertenzívami:** neodporúča sa. **Diaľna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):** súbežné použitie inhibitorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhanie obličiek). Diaľna inhibícia RAAS sa preto neodporúča. Inhibitory ACE a blokátor receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou. **Ukončenie liečby:** vyhnúť sa náhlemu ukončeniu liečby. Dávkovanie sa má znížiť postupne za použitia jednotlivých zložiek, ideálne počas obdobia dvoch týždňov. **Bradykardia:** ak sa pokojná srdcová frekvencia zníži pod 50-55 úderov za minútu a pacient má príznaky súvisiace s bradykardiou, dávka sa má titrovať nadol za použitia jednotlivých zložiek s primeranou dávkou bisoprololu. **Pacienti s AV blokádou prvého stupňa, stenózou aortálnej a mitrálnnej chlopne/hypertrofiou kardiomyopatiou, diabetom, striktným pôstom:** používať s opatnosťou. **Prinzmetalova angina:** betablokátory môžu zvýšiť počet a trvanie epizód angíny. **Porucha funkcie obličiek:** denná dávka sa má upraviť podľa klírens kreatinínu. Monitorovať draslík a kreatinín. U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a sere. **Renálna insuficencia:** Renovaskulárna hypertenzia: zvýšené riziko hypertenzie alebo renálnej insuficencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibitormi. Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť (s minimálnymi zmenami séroveho draslíka) dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. **Pacienti po nedávnej transplantácii obličiek, pacienti liečení s inzulindependentným diabetom mellitus (typ 1), ťažkou poruchou funkcie obličiek, ťažkou poruchou funkcie pečene, reštrikčnou kardiomyopatiou, kongenitálnou chorobou srdca, hemodynamicky významným organickým ochorením chlopni, infarktom myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov:** nie sú skúsenosti. **Anafylaktoidné reakcie:** hlásené u pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán; počas LDL aferézy siranom detránu, sa u pacientov zriedkavo vyskytl život ohrožujúce anafylaktoidné reakcie, dočasne vysadiť liečbu pred každou aferézou; počas desenzibilizácie sa takýmto reakciám predišo dočasným vysadením inhibitorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova. **Neutropénia/ Agranulocytóza/Trombocytopénia/Anémia:** používať s najvyššou opatnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou lupinovým alebo prokainamidom, odporúča sa pravidelné monitorovanie leukocytov. **Bronchospazmus (bronchiálna astma, obštrukčná choroba dýchacích ciest):** súbežne sa má podávať bronchodilatácia. **Anestézia:** ak je potrebné liečbu betablokátormi pred operáciou vysadiť. má sa to vykonať postupne a ukončiť približne 48 hodín pred anestéziou. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. **Psoriáza:** starostlivo zvažiť prínosy oproti rizikám. **Feochromocytóm:** bisoprolol sa má podávať v kombinácii s blokátorom alfareceptora. **Tyreotoxikóza:** príznaky sa môžu maskovať. **Primárny aldosteronizmus:** užívanie sa neodporúča u pacientov s primárnym hyperaldosteronizmom (neopodporujúcim na liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzinového systému). **Gravidita:** zastaviť liečbu. Ak je to potrebné, prejsť na alternatívnu liečbu. **Pomocné látky:** Obsahuje zanedbateľné množstvo sodíka. **INTERAKCIE**:** Kontraindikované: Aliskiren u diabetických pacientov a pacientov s poruchou funkcie obličiek, extrakorporálne terapie, sakubitril/valsartan. **Neodporúčajú sa:** Centrálne pôsobiace antihipertenzíva ako je klonidín a iné (napr. metyldopa, moxonidín, nilmetidín), antiarytmiká I. triedy (napr. chinidín, dizopyramid, lidokain, flekainid, propafenón), antagonisty kalcia typu verapamil a v menšej miere typu diltiazem, aliskiren, súbežná liečba inhibitorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu, estramustín, draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), draslík (solí), lítium. **Výskyt osobitných starostlivostí:** Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká), nesteroidné protizápalové lieky (NSA) (vrátane kyseliny acetylsalicylovej) ≥ 3 g/denné), antihipertenzíva a vazodilatancia, tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká, sympatomimetiká, antagonisty kalcia dihydrotyridinového typu ako je felodipín a amlodipín, antiarytmiká II. triedy (napr. amiodarón), parasympatomimetiká, topické betablokátory (napr. očné kvapky na liečbu glaukómu), digitálne glykosidy, blokádny, diuretiká nesetriace draslík, draslík šetriace diuretiká (epplerón, spironolakón), radekadotril, inhibitory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus). **Tréba vziať do úvahy:** Melochin, inhibitory monoaminooxidázy (okrem inhibitorov MAO-B), gliptíny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), zlato. **Lieky indukujúce hyperkaliémiu:** aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolakón, triamterén alebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSA, heparíny, imunosupresíva, ako je ciklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)**). **GRAVIDITA A LAKTÁCIA**:** Neodporúča sa počas prvého trimestra gravidity a počas laktácie. Kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity. **FERTILITA**:** OVPVLIVNENIE SCHOPIŇSTÍ VÝVOZLA A OSLUHUOVATEL STROJE**): Niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom. Schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje môže byť znížená. **NEŽIADUCE ÚČINKY**:** Veľmi časté: bradykardia. Časté: bolesť hlavy, závrat, vertigo, dyspnoea, výťažky, poruchy zraku, tinnitus, zhoršenie srdcového zlyhávanie, hypotenzia a účinky súvisiace s hypotenziou, pocit chladu alebo znížená citlivosť s končatinami, kašeľ, dyspnoe, bolesť brucha, zápcha, hnačka, nauzea, vracanie, dysepnoea, vyrážka, pruritus, svalové kŕče, asténia, únava. **Menej časté:** ezofagitída, hypoglykémia, hyperkaliémia, hyponatrémia, zvrnutie, porucha spánku, depresia, somnolencia, synkopa, palpácia, tachykardia, poruchy AV vedenia, ortostatická hypotenzia, vaskulárna, bronchospazmus, suchosť v ústach, angioedém tváre, končatín, pier, sliznice, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana, urtikária, fotosenzitívne reakcie, pemfigoid, hyperhidróza, svalová slabosť, artralgia, myalgia, renálna insuficencia, erektilná dysfunkcia, bolesť na hrudi, malátnosť, periférny edém, pyrexia, zvýšenie urey v krvi, zvýšenie kreatinínu v krvi, пад. **Zriedkavé:** akútne obličkové zlyhanie, anuria/oligúria**. **Syndróm neprimeranej sekrecie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndróm of inappropriate antidiuretic hormone secretion)**), rinitída, nocné močovanie, znížená tvorba slzu, poruchy sluchu, hepatitída bud cytolytická alebo cholestatická, hypersenzitívne reakcie (svrbenie, začervenanie pokožky, vyrážka), zhoršenie psoriázy, poruchy potencie, zvýšenie pečenečných enzýmov, zvýšenie bilirubínu v krvi, zvýšenie triacylglycerolov. **Veľmi zriedkavé:** agranulocytóza, pancytopenia, leukopénia, neutropénia, trombocytopénia, hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH, zmätenosť, konjunktivitída, arytmia, angína pectoris, infarkt myokardu a cievná mozgová príhoda pravdepodobne sekundárne v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysoko rizikových pacientov, ezofagitída, pneumónia, pankreatitída, multiformný erytém, alopecia, betablokátory môžu vyvolať alebo zhoršiť psoriázu alebo vyvolať vyrážku podobnú psoriáze, zníženie hemoglobínu a zníženie hematokritu. Raynaudov fenomén. **PREDÁVKOVANIE**:** VLASTNOSTI**): Bisoprolol je vysoko selektívny blokátor beta-1 adrenergetického receptora bez vnútornej stimulácie a relevantnej membrány stabilizujúcej acetylcholin. Perindopril je inhibitor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín konvertujúci enzým, ACE). **BALENIE**:** 30 alebo 90 filmom obalených tabliet lieku Prestilol 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 10 mg/10 mg. **DÁTUM EXPIRIE/TEXTU/02/2022. DRŽITELE ZODPOVEDNOSTI A REGISTRÁCIA:** ANPHARM Predsbejovskovo Farmaceutičeska S.A., ul. Anopol 6B, 03-236 Varšava, Poľsko**

* Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý vám poskytneme na adrese miestneho zástupcu držiteľa: Servier Slovensko, spol. s r. o., Bottova 2A, 811 09 Bratislava, tel.: 02/59204111, www.servier.sk.

** Všímajte si, prosím, zmenu v informácii o lieku

*** Lepšia KV ochrana v porovnaní so samotným betablokátorm

Literatúra: 1. Korenova O et al: Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization. Arterial Hypertension. 2019; 25(2): 295-306. 2. Bertrand ME et al: Perindopril and β-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis. Am Heart J. 2015;170:1092-1098. 3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messeri FH. Am J Med. 2007;120:713-719. Meta-analysis with 20 242 hypertensive patients.

Tab. 2. Praktický prístup k pacientovi so zvýšenou SF (upravené podľa 1, 2)

1. Odporúča sa opakované meranie TK a SF v domácom prostredí
2. Hodnoty TK a SF zaznamenávať aj s časom merania
3. U pacientov so zvýšenou SF v ambulancii lekára sa odporúča doplniť ambulantné monitorovanie EKG (možno využiť aj monitorovanie pomocou „smart“ hodínok)
4. Vyšetrenie pacienta by malo zahŕňať aj pátranie po sekundárnej príčine zvýšenej SF, resp. tachykardie
5. Po vylúčení sekundárnej príčiny sa odporúča zmena životného štýlu
6. Úprava životného štýlu zahŕňa zvýšenie fyzickej aktivity, zanechanie fajčenia, vyhýbať sa excesom v pití alkoholu, energetických nápojov a zvýšenému príjmu kofeínu
7. Je potrebné zmeniť stravovacie návyky a redukovať hmotnosť u osôb s nadváhou a obezitou
8. V súlade s odporúčaniami ESC/ESH by mala byť pridaná bradykardizujúca liečba (preferenčne $\beta 1$ selektívne betablokátoary)

ranných hodinách. Nedávno publikovaná dvojito zaslepená štúdia využívajúca ambulantné monitorovanie TK ukázala, že bisoprolol účinne redukuje SF a TK v porovnaní s pôvodnou terapiou počas celých 24 hodín (18).

Podobne v ďalšej štúdií s ambulantným monitorovaním TK bolo potvrdené, že perindopril arginín kontroluje TK počas celých 24 hodín, pričom je omnoho účinnejší v porovnaní s inými ACEl a sartanmi (19). Fixná kombinácia bisoprololu a perindopril arginínu poskytuje hypertonikom lepšiu KV ochranu, čo bolo dokázané v meta-analýze autora Brugtsa. Výsledky preukázali, že kombinácia betablokátoara a originálneho perindoprilu významne redukuje KV príhody o 23 %, IM o 26 % a tiež celkovú mortalitu o 32 % u hypertonikov s KV ochorením (20). Ak BB nestačí na kontrolu SF u pacientov s AP alebo SZ, je v súlade s ESC odporúčaniami indikované do liečby pridať ivabradín (6, 11).

LITERATÚRA

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J. 2018; 39:3021-3104.
- Palatini P, Rosei EA, Casiglia E et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2016 May;34(5):813-21. doi: 10.1097/HJH.0000000000000865
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al. ESC Scientific Document Group. 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. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507.
- Archangelidi O, Pujades-Rodriguez M, Timmis A et al. Clinically recorded heart rate and incidence of 12 coronary, cardiac, cerebrovascular and peripheral arterial diseases in 233,970 men and women: A linked electronic health record study. Eur J Prev Cardiol. 2018 Sep; 25(14):1485-1495. doi: 10.1177/2047487318785228.
- Kolloch R, Legler UF, Champion A et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). Eur Heart J. 2008 May;29(10):1327-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehn123.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J. 2005 May;26(10):967-74. doi: 10.1093/eurheartj/ehi190.
- Murín J, Kamenský G et al. Register CLARIFY – pohľad na slovenské údaje po piatich rokoch. Cardiology Letters 2017;26(4):236-246.
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFIT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2010 Sep 11;376(9744):886-94. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61259-7. PMID: 20801495.

Praktický prístup k pacientovi s vysokou srdcovou frekvenciou

Pri manažmente pacienta s AH a súčasne vysokou SF je potrebné zrealizovať všetky štandardné vyšetrenia v súlade s 2018 ESC/ESH odporúčaniami. Jedným z prvých krokov (hneď po zmeraní TK) by malo byť natočenie 12-zvodového EKG a následne vylúčiť inú príčinu zvýšenej SF ako napr. anémia alebo incipientné srdcové zlyhávanie. Praktický prístup je uvedený v tabuľke 2.

Záver

Arteriálna hypertenzia je závažným ovplyvňujúcim rizikovým faktorom KV ochorení. Zvýšená SF je ďalším rizikovým faktorom KV ochorení, identifikuje pacientov s vysokým reziduálnym KV rizikom. Zvýšená SF je prediktorom mortality u hypertonikov, preto je nutná dôsledná kontrola SF. Meranie SF má byť súčasťou merania TK u každého pacienta s AH. SF viac ako 80 úderov/min je KV rizikovým faktorom u pacientov s AH. SF > 60 úderov/min je KV rizikovým faktorom u hypertonikov/pacientov s KV komorbiditami: koronárna choroba srdca, angína pectoris, po infarkte myokardu, so srdcovým zlyhávaním. V manažmente pacienta so zvýšenou srdcovou frekvenciou a arteriálnou hypertenziou a ďalším KV ochorením je nutné optimalizovať manažment kardiovaskulárnych rizikových faktorov s cieľom redukcie morbidít a mortality pacientov. Potrebné je terapeuticky ovplyvniť aj zvýšenú aktiváciu sympatikového nervového systému a dosiahnuť redukciu ako tlaku krvi, tak aj srdcovej frekvencie. Dosahovanie cieľových hodnôt TK a SF je veľmi náročné, problémom je často nízka adherencia k liečbe a terapeutická inercia. Používanie fixných kombinácií zlepšuje adherenciu k liečbe, zvyšuje účinnosť liečby a znižuje KV mortalitu.

- Eriksen-Volnes T, Westheim A, Gullestad L et al. β -Blocker Doses and Heart Rate in Patients with Heart Failure: Results from the National Norwegian Heart Failure Registry. Biomed Hub. 2020 Feb 21;5(1):9-18. doi: 10.1159/000505474
- 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 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Šimková A Výsledky DMTK u pacientov s arteriálnou hypertenziou v roku 2021, Medica News 3/3021
- Ceral J et al. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. Hypertension Research. 2011;34:87-90.
- Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med. 2012 Sep;125(9):882-7.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011. 12. 013.
- IQVIA DATA, 2020
- Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. J Hypertens. 2020; 38(9):1669-1681.
- Lutai MI et al. Ukrainian Cardiology Magazine. 2019;26(1):13-2.
- Yamashita T, Ikeda T, Akita Y. Comparison of heart rate reduction effect and safety between bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate oral formulation in Japanese patients with persistent/permanent atrial fibrillation (BISONO-AF study). J Cardiol. 2019 May;73(5):386-393. doi: 10.1016/j.jjcc.2018. 11. 009.
- Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. Clin Drug Investig. 2013 Aug;33(8):553-61. doi: 10.1007/s40261-013-0094-9.
- Brugts JJ, Bertrand M, Remme W et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2017 Aug;31(4):391-400. doi: 10.1007/s10557-017-6747-9.

SGLT-2 inhibice užitečným nástrojem v léčbě srdečního selhání se sníženou i zachovalou ejekční frakcí

Jiří Slíva

Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta UK, Praha

Srdeční selhání je v populaci vysoce prevalentní a z dlouhodobého hlediska prognosticky stále obtížně léčitelné onemocnění. Jakkoliv se v jeho léčbě nabízí řada medikamentózních řešení, jsou zde stále velké rezervy. Lékové portfolio bylo recentně rozšířeno o využití inhibitorů SGLT-2, zprvu u selhání se sníženou a nyní i se zachovalou ejekční frakcí. V textu je diskutována otázka možnosti využití těchto látek, a to se zaměřením na možné vysvětlení jejich terapeutického přínosu.

Klíčová slova: SGLT-2, srdeční selhání, ejekční frakce, glifloziny, empagliflozin.

SGLT-2 inhibition a useful tool in the treatment of heart failure with reduced and preserved ejection fraction

Heart failure is highly prevalent in the population and, from a long-term point of view, a disease that is still difficult to treat. Although a number of medicinal solutions are offered in its treatment, there are still large reserves. The drug portfolio has recently been expanded to include the use of SGLT-2 inhibitors, initially for failure with reduced and now also with preserved ejection fraction. The question of the possibility of using these substances is discussed in the text, focusing on a possible explanation of their therapeutic benefit.

Key words: SGLT-2, heart failure, ejection fraction, gliflozins, empagliflozin.

Úvod

Srdeční selhání (HF) je klinický syndrom charakterizovaný poruchou plnění komor s odpovídající ejekcí krve, jejímž důsledkem je neschopnost srdce zajistit adekvátní perfuzi tkání při zachování normálních srdečních plnicích tlaků. HF je spojeno s řadou vzájemně souvisejících strukturálních, funkčních a neurohumorálních změn s prospěšnými i maladaptivními účinky. Právě na základě aktuálně zjištěné hodnoty ejekční frakce levé komory (LVEF) rozlišujeme HF se zachovalou (preserved, HFpEF), nebo sníženou (reduced, HFrEF) ejekční frakcí.

Zatímco mortalita v důsledku ischemické choroby srdeční v posledních dekádách ve vyspělých zemích zvolna klesá, bohužel opak je pravdou pro srdeční selhání. V ČR, stejně tak jako v jiných zemích EU, trpí srdečním selháním 1 až 2 % populace, přičemž v populaci starší 70 let jde až o 10 %. V celosvětovém měřítku se pak odhaduje okolo 60 milionů nemocných.

V rámci farmakoterapie je využíváno plejády léčivých látek z několika lékových skupin. Klíčové je využívání diuretik, látek potlačujících aktivitu systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a beta-blokátorů. U mnoha nemocných je stále využíván kardiotonicky působící digoxin, své uplatnění nachází ivabradin či fixní kombinace inhibitoru neprilysinu, sakubitrilu, s valsartanem. Mnozí nemocní vyžadují odpovídající antikoagulační léčbu, nasazení antiarytmik aj. V posledních letech do farmakoterapeutického armamentaria překvapivě pronikla podskupina perorálních antidiabetik s inovativním mechanismem účinku známá jako glykosurika či glifloziny neboli SGLT-2 inhibitory. Ostatně dapagliflozin je prvním představitelem, jenž byl na evropském trhu schválen k léčbě HFrEF pro jasně prokázaný klinický přínos na základě výsledků studie DAPA-HF (n = 4 744; NYHA II-IV). Při mediánu 18,2 měsíce se primárně sledovaný kompozitní ukazatel (zhoršení srdečního selhání nebo úmrtí z KV příčiny) vyskytl

u 386 z 2373 pacientů (16,3 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 502 z 2371 pacientů (21,2 %) ve skupině s placebem – HR: 0,74 (95% CI: 0,65 až 0,85; $p < 0,001$) (1). Jasně prokazatelný klinický přínos byl ve stejné indikaci prokázán též u empagliflozinu, jenž navíc prokázal terapeutický přínos i u osob se srdečním selháním při ejekční frakci nad 40 %, a právě v této indikaci mu bylo koncem letošního ledna Komisí pro humánní léčivé přípravky (CHMP) při Evropské léčkové agentuře (EMA) vydáno kladné stanovisko, na základě kterého je jako první zástupce své skupiny registrován v indikaci HFpEF. Pro úplnost uvedme, že aktuálně očekáváme výsledky klinické studie DELIVER s dapagliflozinem 10 mg u pacientů s HFpEF s EF > 40 %.

Stručně k patologii srdečního selhání

HFpEF je charakterizována normální LVEF, normálním enddiastolickým objemem levé komory a abnormální diastolickou funkcí, často s koncentrickou remodelací nebo hypertrofií komory, ovšem někdy i s normální geometrií komor. Dominantní abnormalita tedy spočívá v diastole, jakkoliv existují abnormality v systolické funkci, levé síni, plicním řečišti, pravé komoře, tepnách a kosterní svalovině. Většina autorit definuje HFpEF jako LVEF ≥ 50 % (2, 3).

Naproti tomu je HFrEF charakterizováno hlubšími abnormalitami v systolické funkci, než jaké jsou pozorovány u HFpEF, obvykle s progresivní dilatací komory a excentrickou remodelací. HFrEF je nyní nejčastěji definována LVEF ≤ 40 % (3, 4). Z klinického pohledu se často zmiňuje i třetí skupina pacientů se střední nebo mírně sníženou LVEF (HFmrEF), u kterých se zdá, že sdílejí rysy HFrEF i HFpEF. I když v této kohortě existuje jen málo prospektivních studií, některá data naznačují, že klinický průběh onemocnění u těchto pacientů je nejvíce podobný pacientům s HFrEF (5, 6).

HFpEF a HFmrEF jsou odlišné syndromy, nikoli spojené spektrum poruch (4). Rozdíly mezi HFpEF a HFrEF zahrnují epidemiologické rozdíly, morfologické rozdíly levé komory a také rozdíly v kardiomyocytech a extracelulární matrix (7). Přechod HFpEF do HFrEF je neobvyklý, a jestliže nastane, pak je to např. z důvodu infarktu myokardu či jiné obdobně významné léze. Jak již bylo zmíněno výše, HFpEF je často spojena s koncentrickou remodelací, která postihuje primárně levou komoru (dále však též levou síň i pravou komoru), avšak řada nemocných s jednoznačným hemodynamickým průkazem HF takovou remodelaci postrádá. To ovšem diagnózu HFpEF nevylučuje. Naproti tomu pacienti s HFrEF typicky vykazují vzor excentrické remodelace se zvýšením enddiastolického objemu, zvýšením hmoty LK, ale malým zvýšením tloušťky stěny a podstatným snížením poměru hmoty k objemu a tloušťky k poloměru (2, 4).

Uvedené rozdíly mají i své mikroskopické koreláty. U HFpEF kardiomyocyt vykazuje zvětšený průměr s malou nebo žádnou změnou délky, což odpovídá zvětšení tloušťky stěny komory beze změny jejího objemu. Naproti tomu u HFrEF jsou kardiomyocyty prodloužené s malou nebo žádnou změnou v průměru, což odpovídá zvětšení objemu beze změny tloušťky stěny komory. U HFpEF někdy dochází ke zvýšení množství kolagenu s odpovídajícím přírůstkem šířky a kontinuity fibrilárních složek extracelulární matrix. Zatímco u HFpEF je typicky více intersticiální fibrózy než u zdravých kontrol, rozdíly nejsou vždy výrazné

a mnoho pacientů nemusí vykazovat známky fibrózy. Naproti tomu HFrEF je spojována s degradací a narušením fibrilárního kolagenu. V konečném stadiu HFrEF mohou fibróza a regionální ischemické jizvy vést k celkovému zvýšení fibrilárního kolagenu v extracelulární matrix (2, 4).

Potenciální mechanismy účinku SGLT-2 inhibitorů

Glifloziny jsou inovativně působící antidiabetika selektivně inhibující sodíko-glukózový kotransportér (SGLT-2), v důsledku čehož dochází ke glykosurii a poklesu glykemie. Připomeňme, že za fyziologických okolností ledviny denně reabsorbují až 180 g glukózy a do moči se dostává méně než 1 % z filtrovaného množství. K patologické glykosurii dochází teprve tehdy, když hodnota glykemie přesáhne 11 mmol/l. Uvedený kotransportér SGLT slouží k aktivnímu transportu glukózy ve střevě a v ledvinách. Zatímco SGLT2 má vysokou kapacitu a primárně se nachází především v proximálních tubulech, SGLT1 má nízkou kapacitu a nachází se především v enterocytech tenkého střeva, v menším množství nicméně rovněž v proximálních tubulech.

Využití inhibice SGLT-2 jako terapeutického cíle vychází z patofyziologie familiární renální glykosurie, tedy onemocnění, u kterého je zjišťována mutace v genu SLC5A2 kódujícího právě SGLT-2. Třebaže u těchto nemocných je chronicky přítomná glykosurie, není zjišťováno výrazně vyšší riziko chronických onemocnění ledvin nebo infekcí močových cest. Z hlediska ovlivnění glykemie je žádoucí primární omezení reabsorpce glukózy v ledvinách, tedy selektivní inhibice SGLT-2, neboť výraznější inhibice SGLT-1 zvyšuje riziko osmotických průjmů.

Jakkoliv SGLT-2 inhibitory prokazují svůj přínos nikoliv pouze z pohledu snižování hodnoty glykemie, respektive glykovaného hemoglobinu, nýbrž také z pohledu významného snižování srdečních příhod, hospitalizace pro srdeční selhání, mortality či z pohledu zachování činnosti ledvin, nejsme prozatím schopni dané účinky spolehlivě vysvětlit. Velmi pravděpodobně půjde o souhru více mechanismů, jejichž výslednicí je právě uvedený příznivý klinický účinek.

Mechanismus může zahrnovat zlepšení podmínek pro plnění komor, zlepšení srdečního metabolismu a bioenergetiky, modulaci Na⁺/H⁺ výměníku apod. (8). Na rozdíl od většiny jiných antidiabetik nabízejí SGLT-2 inhibitory na inzulinu nezávislý mechanismus snížení glykemie zvýšením exkrece glukózy močí (9). Určitou roli by zde mohl hrát i dnes již dobře známý vliv těchto látek na snižování krevního tlaku a tělesné hmotnosti (10).

Přínos SGLT-2 inhibitorů nicméně stejně tak dobře může pocházet právě ze specifické inhibice SGLT-2. Důsledkem je primárně zvýšená diuréza s následným zlepšením maladaptních renálních arteriálních odpovědí souvisejících s diabetem. Tyto hemodynamické a renální účinky jsou pravděpodobně velmi přínosné u pacientů s klinickou nebo subklinickou srdeční dysfunkcí. Konečným výsledkem těchto procesů je pak zlepšení srdeční systolické a diastolické funkce, a tím i nižší riziko hospitalizace pro srdeční selhání a riziko náhlé srdeční smrti (11).

Inhibitory SGLT-2 mohou také snižovat objem plazmy selektivním snížením intersticiální tekutiny s následným snížením preloadu, snížením arteriální tuhosti a krevního tlaku, což by naopak snížilo afterload a zlep-

SÍLA VE VAŠICH RUKOU

SÍLA Jardiance®
(empagliflozin)

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

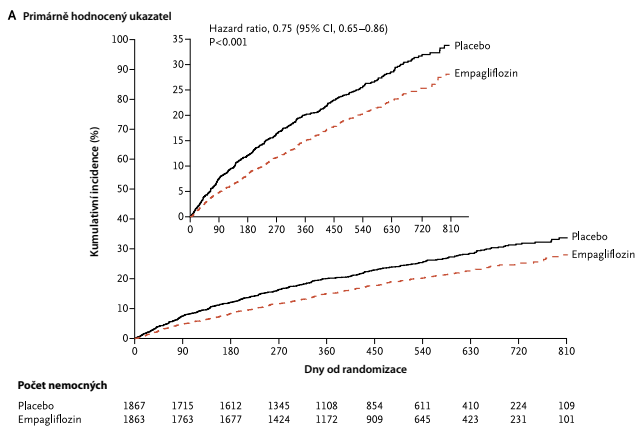
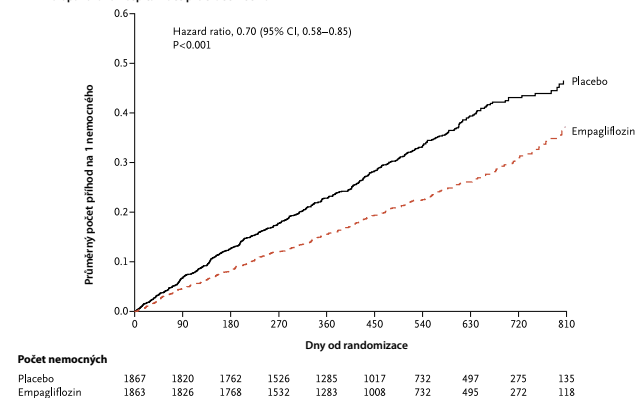
*Dospělí pacienti s chronickým srdečním selháním (NYHA třída II, III nebo IV) bez ohledu na ejekční frakci.?

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku – Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do eGFR 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetem mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangréna). V případě podezření na Fournierovu gangrénu je třeba přípravek Jardiance vysadit a rychle zahájit léčbu. **Srdeční selhání:** Přípravek Jardiance se nedoporučuje u pacientů s eGFR < 20 ml/min/1,73 m². **Interakce:** Empagliflozin může zvýšit diuretický efekt thiazidových a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních na diabetes mellitus II. typu byly hypoglykemie (při kombinované léčbě s derivátem sulfonylurey nebo inzulínem); dále vaginální moniliáza, vulvovaginitida, balanitida a jiné infekce genitálu, infekce močových cest, žízeň, pruritus, časté močení; hypovolemie, dysurie; zvýšená hladina kreatininu v krvi/snížená glomerulární filtrace, zvýšený hematokrit, zvýšené sérové lipidy, a vzácně diabetická ketoacidóza. Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami v klinických hodnoceních u srdečního selhání byla hypovolemie; dále zácpa, angioedém. Přítomnost Diabetés mellitus II. typu zvyšovala frekvenci nežádoucích účinků u pacientů se srdečním selháním. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku Jardiance v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Přípravek Jardiance se během kojení nemá podávat. **Balení, výdej a uchovávání:** Jednodávkové PVC/Al blistry v krabičce obsahující 30x1 nebo 90x1 potahovaných tablet. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Registrační číslo:** EU/1/14/930/014 – 30 tbl (10 mg), EU/1/14/930/017 – 90 tbl. (10 mg), **Datum poslední revize textu:** 21. 7. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D 55216 Ingelheim am Rhein, Německo. Před předepsáním se prosím seznamte s úplným zněním souhrnu údajů o přípravku. Úplné znění souhrnu údajů o přípravku je uveřejněno na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> popř. na stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.

Obr. 1. Účinnost empagliflozinu u nemocných s HFrEF ve studii EMPEROR-Reduced Trial (dle (17))**B První a opakovaná hospitalizace pro srdeční selhání**

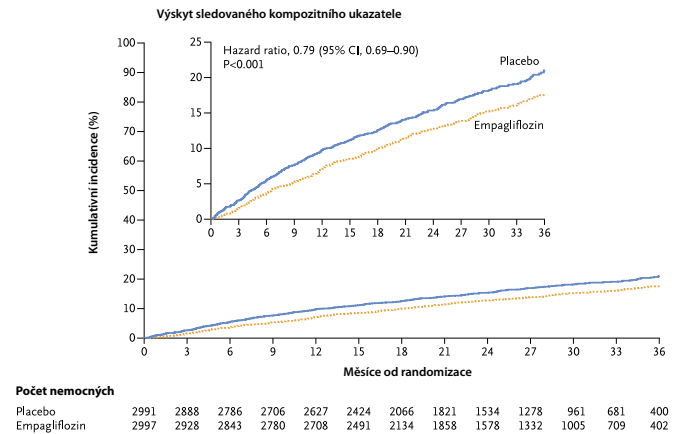
šlo koronární cirkulaci (12). Nepochybně zajímavou se zdá i možnost inhibice již zmíněného Na^+/H^+ výměníku (NHE) 1 se snížením intracelulární koncentrace sodíku a kalcia za současného zvýšení mitochondriální koncentrace kalcia (13–15).

Kromě uvedených dílčích pozorování a hypotéz je v literatuře poukazováno rovněž na modulaci oxidačního stresu, zlepšení endoteliální dysfunkce, ovlivnění tvorby adipokínů či neurohormonální a protizánětlivé účinky. Na přesné vysvětlení příznivého působení SGLT-2 inhibitorů u nemocných s HF si tedy nejspíš ještě budeme muset počkat.

Empagliflozin v léčbě srdečního selhání

Ke dnešnímu dni lze v odborné literatuře dohledat řadu prací svědčících o příznivém působení SGLT-2 inhibitorů v léčbě srdečního selhání. V loňském roce dokonce byla publikována meta-analýza 34 randomizovaných klinických studií dokládající přínos jejich podávání u nemocných s diabetem typu 2 nebo srdečním selháním z pohledu významně nižšího rizika výskytu síňových arytmií či náhlé srdeční smrti (16). Zde však připomeňme dvě hlavní studie, které jsou klíčové z pohledu průkazu přínosu empagliflozinu u nemocných s HFrEF (17) a HFpEF (18).

Účinnost empagliflozinu u nemocných s HFrEF byla hodnocena ve dvojité zaslepené randomizované klinické studii (EMPEROR-Reduced Trial) s HF NYHA II-IV a ejekční frakcí 40 % a méně ($n = 3\,730$). Na pozadí standardní léčby byli navíc léčeni empagliflozinem v denní dávce 10 mg nebo užívali placebo. Primárně hodnoceným byl kompozitní ukazatel

Obr. 2. Přínos empagliflozinu u osob s HFpEF ve studii EMPEROR-Preserved Trial (dle (18))

sestavající z KV-úmrťi a hospitalizace pro srdeční selhání. Při mediánu sledování 16 měsíců se tento vyskytl u 361 z 1 863 pacientů (19,4 %) ve skupině s empagliflozinem a u 462 z 1867 pacientů (24,7 %) ve skupině s placebem – HR: 0,75 (95% CI: 0,65 až 0,86; $p < 0,001$), a to bez zřejmé souvislosti s přítomností diabetu (Obr. 1). Celkový počet hospitalizací pro srdeční selhání byl významně nižší ve skupině s empagliflozinem – HR: 0,70 (95% CI: 0,58 až 0,85; $p < 0,001$). Autoři studie navíc pozorovali i výrazně pomalejší pokles zhoršujících se renálních funkcí, a sice $-0,55$ vs. $-2,28$ ml/min/1,73 m²/rok ($p < 0,001$) (17).

Klinická studie EMPEROR-Preserved Trial hodnotila přínos empagliflozinu u osob s HFpEF ($n = 5\,988$). I tentokrát šlo o dvojité zaslepenou randomizovanou klinickou studii. Nemocní měli HFpEF, tj. hodnota jejich EF byla vyšší než 40 %. Léčba i primárně hodnocený ukazatel účinnosti byly stejné jako v předchozí studii. Při mediánu sledování 26,2 měsíce se daný kompozitní ukazatel vyskytl u 415 z 2 997 pacientů (13,8 %) ve skupině s empagliflozinem a u 511 z 2 991 pacientů (17,1 %) ve skupině s placebem – HR: 0,79 (95% CI: 0,69 až 0,90; $p < 0,001$) (Obr. 2). Tento efekt souvisel především s nižším rizikem hospitalizace pro srdeční selhání (407 s empagliflozinem a 541 s placebem – HR: 0,73 (95% CI: 0,61 až 0,88; $p < 0,001$)). Ani v této studii nebyla zaznamenána jakákoliv souvislost s přítomností diabetu (18).

Obě citované klinické studie tedy jasně prokázaly přínos užívání empagliflozinu u nemocných se srdečním selháním. Z klinického pohledu je významné především inovativní zjištění, že terapeutický přínos je zřetelný u všech nemocných se selháním, tj. bez ohledu na aktuální hodnotu ejekční frakce.

Závěr

SGLT-2 inhibitory jsou inovativní podskupinou perorálně užívaných antidiabetik s přesahem svého účinku nad rámec pouhého ovlivnění glykemie. Jejich přínos je patrný z pohledu ovlivnění kardiovaskulárního rizika, protože jednotliví zástupci začínají být využíváni nikoliv pouze u srdečního selhání se sníženou, nýbrž nově též se zachovalou ejekční frakcí. To vše za veskrze příznivého bezpečnostního profilu – nejčastěji uváděny jsou dnes pouze vyšší výskyt urogenitálních infekcí, případně hypotenze. Její výskyt byl nicméně v obou výše popsaných studiích s empagliflozinem srovnatelný s užíváním placeba.

LITERATURA

1. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
2. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Sep;11(9):507-15.
3. 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 Sep 21;42(36):3599-3726.
4. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):2006-13.
5. Borlaug BA. Defining HFpEF: where do we draw the line? *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):463-6.
6. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016 Feb 1;37(5):455-62.
7. Lee DS, Gona P, Vasan RS et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009 Jun 23;119(24):3070-7.
8. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2108-2117.
9. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2009 May;53(5):875-83.
10. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):457-66.
11. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1333-1339. doi: 10.1007/s00125-016-3956-x. Epub 2016 Apr 25. Erratum in: *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1573-4.
12. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. *Circulation*. 2017 Oct 24;136(17):1643-1658.
13. Werner N, Nickenig G, Sinning JM. Complex PCI procedures: challenges for the interventional cardiologist. *Clin Res Cardiol*. 2018 Aug;107(Suppl 2):64-73.
14. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):722-726.
15. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017 Mar;60(3):568-573.
16. Fernandes GC, Fernandes A, Cardoso R et al. Association of SGLT2 inhibitors with arrhythmias and sudden cardiac death in patients with type 2 diabetes or heart failure: A meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Heart Rhythm*. 2021 Jul;18(7):1098-1105.
17. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.

18.
Interní medicína pro praxi
9.-10. 3. 2023
OLOMOUC

TEMATICKÉ BLOKY

- Vakcinace dospělých
- Endokrinologie
- Hepatologie
- Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství
- Ambulantní internisté pro ambulantní internisty
- Blok mladých lékařů

AKREDITACE:

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



ODBORNÝ GARANT AKCE

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

MÍSTO KONÁNÍ

prezenčně – Clarion Congress Hotel Olomouc
nebo pouze on-line na www.kongresinterna.cz
(v případě nepříznivé epidemické situace)

POŘADATEL A KONTAKT

- Společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci se III. interní klinikou nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

REGISTRAČNÍ POPLATEK

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

Průběžně aktualizovaný program
a registrace: www.kongresinterna.cz



Chronická plicní onemocnění a spánek

Samuel Genzor¹, Jan Mizera¹, Jakub Kiml¹, Petr Jakubec¹, Milan Sova^{1,2}

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc

²Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a Fakultní nemocnice Brno

Spánek je nezbytnou součástí našeho života. Jeho kvalita i kvantita mají vliv na všechny fyziologické děje lidského organismu. Vztah mezi plicními chorobami a spánkem je obousměrný – nedostatek kvalitního spánku zhoršuje kompenzaci a průběh chronických respiračních nemocí a chronická plicní onemocnění snižují kvalitu spánku. Samostatnou problematikou jsou poruchy dýchání ve spánku a jejich souvislost s nemocemi plic. V případě chronické obstrukční plicní nemoci je souběh s poruchami dýchání ve spánku spojován s častějším výskytem hyperkapnického respiračního selhání a celkově horší prognózou pacientů. Mimo to se objevují důkazy o souvislosti poruch dýchání ve spánku s výskytem idiopatické plicní fibrózy či tumorů plic. Komplexní péče o nemocné s respiračními nemocemi tedy nesmí opomenout spánek.

Klíčová slova: spánek, chronické plicní nemoci, poruchy dýchání ve spánku, nespavost.

Chronic lung diseases and sleep

Sleep is vitally important part of our life. Its quality and quantity influence all physiological processes in our organism. The relationship between the lung diseases and sleep is bidirectional – the lack of quality sleep worsens the compensation and the course of the diseases and in the same time chronic lung diseases are negatively affecting sleep quality. The coexistence of the sleep disordered breathing and lung disorders is another important issue to discuss. In case of chronic obstructive pulmonary disease the overlap with sleep disordered breathing is characterized by higher prevalence of hypercapnia and overall worse prognosis. Moreover, there is a growing body of evidence about possible links of sleep disordered breathing to lung fibrosis and tumors. The complex healthcare in patients with respiratory diseases should not omit sleep examination.

Key words: sleep, chronic lung diseases, sleep disordered breathing, insomnia.

Úvod a definice pojmů

Spánek lze definovat jako periodicky se opakující stav klidu s minimální pohybovou aktivitou, s omezenou reaktivitou na zevní podněty a s mentální činností mozku odlišnou od bdělého stavu. Během spánku dochází k celkové regeneraci organismu, převažují anabolické procesy (1). Průměrný člověk spí přibližně jednu třetinu svého života. Jedná se o aktivní děj a je dále charakterizován reverzibilním zpomalením neurovegetativních funkcí, přičemž ale některé části mozku jsou aktivní. Pravidelný, přiměřeně dlouhý a kvalitní spánek je velmi důležitý jak pro kvalitu, tak i délku života člověka. Studií prokazujících negativní dopady nedostatku kvalitního spánku na zdraví člověka je mnoho. Za normálních okolností se u dospělého člověka jeví jako přiměřená doba spánku doba mezi 7

a 8 hodinami (2). Délka, respektive potřeba spánku se však věkem dále snižuje (3). Již prostý nedostatek spánku z jakéhokoliv důvodu (nespavost anebo úmyslné zkracování délky spánku kvůli práci atp.) bylo opakovaně spojováno s kratší celkovou délkou života (2), vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou (4) a častějším výskytem deprese (5). Ukazuje se však, že ani příliš dlouhý spánek přesahující 9 hodin rovněž není optimální. V dostupných observačních studiích byla nadměrná doba spánku spojována s kratším celkovým přežíváním (2).

Existují důkazy o tom, že kvalita spánku zhoršuje průběh a kompenzaci chronických nemocí, včetně chronických respiračních nemocí (6).

Pochopitelně obdobné jsou i negativní dopady poruch spánku, z nichž je nejlépe prozkoumaná problematika poruch dýchání ve spánku

a její dopady na zdraví člověka (7). Zde kromě nekvalitního spánku hraje roli rovněž chronická repetitivní hypoxemie a hyperkapnie vedoucí k oxidačnímu stresu, chronickému prozánětlivému stavu a následně orgánové dysfunkci (8).

Na druhou stranu není překvapivé, že velké množství chronických onemocnění snižuje kvalitu spánku. Tímto dochází k dalšímu zhoršení kvality života nemocných (9). V případě respiračních onemocnění bývá nejčastějším důvodem snížené kvality spánku zejména kašel a dušnost, z patofyziologického hlediska pak trvání a závažnost hypoxemie a hyperkapnie (9). Poruchy spánku dále zhoršují kompenzaci nemocí a tím se bludný kruh uzavírá. Je tedy zcela zjevná potřeba komplexního vnímání nemocného s přihlédnutím na zdravý spánek.

V tomto přehledovém článku se zabýváme vztahy mezi spánkem a chronickými nemocemi plic. Vzhledem ke komplexnosti problematiky se zaměřujeme zejména na nespavost a poruchy dýchání ve spánku.

Nespavost a její dopady na průběh chronických respiračních onemocnění

Nespavost neboli insomnie je dle Mezinárodní klasifikace poruch spánku definována jako potíže pacienta iniciovat spánek, udržet jeho kontinuitu či jeho nedostatečná délka (10). Nicméně zkrácení spánku v kombinaci s některými plicními onemocněními nemusí být vždy nespavost jako nemoc, ale také nespavost jako příznak či negativní dopad respirační nemoci. Tento se podílí na snížené kvalitě života pacientů. Nutno zdůraznit, že bohužel většina epidemiologických prací tyto dva pojmy nerozlišuje a pracují jen s trváním spánku, což je nedostatečný parametr. Nespavost jako příznak či negativní důsledek respirační nemoci nejlépe ovlivníme zlepšením kompenzace základního onemocnění. Ne vždy však lze efektivní léčbou signifikantně ovlivnit i spánek. V těchto případech je indikována doplňková léčba nespavosti. Na prvním místě se jedná o terapii kognitivně behaviorální, která dosahuje nejlepších výsledků, ať už se jedná o nespavost jako nemoc, či o nespavost jako příznak respiračního onemocnění (11). Tam, kde není dostatečně efektivní, se využívá farmakoterapie. Při krátkodobé epizodické nespavosti lze s opatrností podávat nižší dávky benzodiazepinů a Z-hypnotik (obojí je kontraindikováno pouze u akutní respirační insuficience). V případě déletrvající nespavosti lze zvážit (off-label) podávání antidepresiv – mirtazapinu případně trazodonu. U některých pacientů (například s alergickým astmatem či alergickou rhinosinuitidou) lze podávat na večer antihistaminika I. generace, kde se využívá jejich tlumivého účinku (v klinické praxi se osvědčil např. promethazin). Jejich paušální preskripce však není doporučována (12).

Prevalence nespavosti v dospělé populaci dosahuje mezi 10–20 % (13). V případě pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí je to až 25–30 % (14). Podle systematické review autorů Li et al. (15) je navíc výskyt insomnie asociován u pacientů s CHOPN s 4,7násobně vyšším výskytem akutních exacerbací, 11,5násobně vyšším rizikem využívání pohotovostních služeb a s 5násobně vyšší pravděpodobností mortality za 12 měsíců. Tyto asociace byly prokázány i po adjustaci na tíži onemocnění. Obdobně v případě bronchiálního astmatu Sundbom (16) nachází vyšší prevalenci insomnie u pacientů s tímto onemocněním, a to 19,9 % u pacientů s dobrou kontrolou astmatu a až 32,2 % u pacientů s nedostatečnou kontrolou. Jako další zhoršující faktory pro výskyt a tíži insomnie byla ve studii identifikována chronická rhinosinuitida (odds ratio – OR – 1,62), obezita (OR 1,87) a deprese (OR 1,85). Luyster (17) tyto závěry potvrzuje na 143 pacientech s lehkým až středně těžkým a 79 pacientech s těžkým astmatem. Dle jeho závěrů je nespavost asociována s kontrolou onemocnění více než s jeho tíží. Čili pacient s dobře kontrolovaným těžkým astmatem bude mít spíše dobrou kvalitu spánku, než pacient s lehkým či středně těžkým astmatem pod nedostatečnou kontrolou. Samotná délka spánku, respektive délka pobytu na lůžku není pro kontrolu nad astmatem podstatná, jak ukazuje studie Melzer et al. (18). Nespavost byla u adolescentů s astmatem signifikantně asociována s tíží astmatu, ale výraznější korelace byla identifikována v případě kontroly nad onemocněním. U pacientů byla dále subjektivně denní spavost, přičemž u pacientů s insomnií byla únava a spavost výrazně vyšší než u pacientů bez nespavosti. Insomnie byla vyhodnocena jako významný faktor snižující kvalitu života pacientů s astmatem.

Kromě obtěžující respirační symptomatiky, která vede ke snížené kvalitě spánku u nemocných, je nutné počítat i s nežádoucími účinky medikace. Nejčastější léky používané v respirační medicíně a jejich účinky na spánek jsou shrnuty v tabulce 1.

Zajímavá je problematika souvislosti nespavosti s poruchami imunity. Dle studie Savard et al. (19) byl u nespavců nalezen nižší počet CD (cluster of differentiation) 3, 4 a 8 lymfocytů. Carroll et al. (20) navíc prokázali, že tyto lymfocyty mají u žen s nespavostí vyšší epigenetický věk (vyjádřeno metylací buněčné DNA) a sníženou schopnost aktivace. Délka spánku nebyla pro buněčnou senescenci podstatná, důležitějším faktorem byly symptomy nespavosti. Již krátkodobé nevyspání u zdravého člověka (jediná noc se spánkem kratším než 3,5 hodiny) se projeví na krevním obraze (navýšení počtu lymfocytů a pokles počtu neutrofilů a přirozených zabíječů – natural killers), krevní obraz se normalizuje po další noci s obvyklou dobou spánku (21, 22). Ruiz et al. (23) provedl sofistikovanější experiment, kdy byly subjekty rozděleny do dvou ramen. První skupina měla totální spánkovou deprivaci po dobu 2 nocí. Druhá skupina byla probouzena vždy po začátku REM

Tab. 1. Účinky léků používaných v léčbě respiračních chorob na spánek (upraveno podle 29 a 30)

Lék/léková skupina	Četnost výskytu insomnie
Inhalační beta-2-mimetika	+, při nadužívání ++
Inhalační anticholinergika	+/-, při nadužívání +
Roflumilast	++
Montelukast	+
Glukokortikoidy (perorálně)	++
Glukokortikoidy (inhalačně)	-
Aminophylliny	+++

spánku (dle elektroencefalografie). V obou skupinách perzistovaly změny v krevním obrazu (navýšení T lymfocytů) po dobu více než 3 normálních nocí, které následovaly po intervenci. Počet neutrofilů se normalizoval již po první normální noci.

U pacientů s insomnií byly nalezeny zvýšené hladiny proinflatorních cytokinů (zejména tumor necrosis factor-alfa – TNF- α) (24). U zvířecího modelu (potkani) dochází k přetrvávající zvýšené hladině IL-17 a TNF- α po dobu nejméně jednoho týdne po noci s deprivací REM spánku (25). Na druhou stranu již krátkodobý nedostatek spánku snižuje signifikantně množství protilátek po očkování proti chřipce a hepatitidě A (26).

Studie Patel et al. z roku 2012 na 56 953 zdravotních sestřích potvrdila, že nedostatek spánku zvyšuje pravděpodobnost vzniku pneumonie (27). Obdobné byly nálezy studie Huang et al. (28), která nachází u pacientů s horší kvalitou či kratší délkou spánku za poslední týden těžší průběh onemocnění covid-19 (Coronavirus Disease 2019).

Poruchy dýchání ve spánku a chronické nemoci plic

Mezi nejčastější poruchy dýchání ve spánku patří syndrom obstrukční spánkové apnoe (OSAS, obstructive sleep apnoea syndrome) a hypoventilační syndrom při obezitě (OHS, obesity hypoventilation syndrome). Prevalence klinicky významných poruch dýchání ve spánku je v obecné populaci udávaná mezi 3–5 %, výskyt se zvyšuje s věkem. Rizikové faktory jsou nadváha a mužské pohlaví. Syndrom obstrukční spánkové apnoe je definován přítomností 5 a více zástav dechu za hodinu spánku s asociovanou denní a noční symptomatikou. Denní symptomy jsou především únava a spavost, typické noční potíže zahrnují hlasité chrápání, pozorované zástavy dechu a častější noční močení. Pokud vezmeme do úvahy studie hodnotící neselektované asymptomatické jedince středního věku, prevalence obstrukční spánkové apnoe dosahuje až kolem 50 % (31). Pochopitelně pouze u části pacientů je klinicky významná a indikovaná k léčbě. Hypoventilačního syndrom při obezitě (tzv. alveolární hypoventilace) je častou komorbiditou obstrukční spánkové apnoe vzhledem ke společným rizikovým faktorům (32). Jeho diagnóza je podmíněna přítomností jinak nevysvětlitelné denní hyperkapnie. Alternativní stanovení diagnózy je možné na základě potvrzení nárůstu parciálního tlaku oxidu uhličitého v krvi (dostatečná je již transkutánní kapnometrie) během spánku. Hyperkapnie se vyskytuje rovněž u těžších stadií chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), prevalence ve 3. stadiu dle GOLD dosahuje 15 až 20 % a ve 4. stadiu dokonce až 40 % (33), v nižších stadiích je její výskyt raritní. Pacienti s hyperkapnií vykazují známky selhávání plic jako ventilační pumpy a logicky lze u nich předpokládat vyšší mortalitu. Dle observační studie Vonderbank et al. (34) je jednoletá mortalita po akutním hyperkapnickém selhání (jakékoliv příčiny) až 32 %. Chronické hyperkapnické selhání podle stejné studie vede k úmrtí 20,2 % pacientů do jednoho roku od jeho diagnostiky. Souběh CHOPN a OHS je spojen s ještě vyšším výskytem hyperkapnie se všemi důsledky.

LITERATURA

1. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Health Sciences: London: 2017:16-26. ISBN 032324288X.

Nejčastěji používaná metoda léčby chronického hyperkapnického respiračního selhání je dlouhodobá domácí neinvazivní ventilace (obvykle metodou dvouúrovňového pozitivního přetlaku dýchacích cest – BPAP, bilevel positive airway pressure). Studie Yanga a kolektivu (35) při dlouhodobém sledování pacientů s CHOPN prokázala, že přítomnost hyperkapnie je negativním prediktivním faktorem pro délku přežívání (medián přežití při hyperkapnii dosahoval 5 let oproti 6,5 roku u pacientů bez hyperkapnie). Současně bylo prokázáno, že správně nastavená léčba přetlakovou ventilací je protektivním faktorem u compliantních pacientů (hazard ratio při léčbě 0,615 s intervalem spolehlivosti 0,429–0,881).

Chronická intermitentní hypoxemie vede mimo jiné k oxidačnímu stresu a poškození buněčné DNA, vedoucí k vyšší incidenci (nejen) plicních tumorů. Dostupná data rovněž ukazují na možnost, že stejné faktory vedou u pacientů s plicním karcinomem a současnou přítomností OSAS k rychlejší progresi nemoci a časnějším metastázám ve srovnání s pacienty bez OSAS (36). Další zajímavá problematika je rozvoj a progresie idiopatické plicní fibrózy. I u této nemoci nacházíme nové důkazy naznačující spojitost u části pacientů s poruchami dýchání ve spánku (37, 38).

Pro zajímavost a aktuálnost tématu alespoň stručně k infekci SARS-CoV-2: Jak obstrukční spánková apnoe, tak i hypoventilační syndrom při obezitě vedou podle různých studií k těžšímu průběhu infekce covid-19 (39). Důvodů k tomuto je několik, dominantně se však uplatňuje chronický prozánětlivý stav a hypoxemie. U pacientů s poruchami dýchání ve spánku je vyšší pravděpodobnost rozvoje cytokinové bouře vzhledem k proinflatornímu stavu daného obezitou a chronickou intermitentní hyperkapnií a hypoxemií. Současně při vzniku pneumonie je větší pravděpodobnost progresu do respiračního selhání vzhledem k ventilační limitaci u těchto pacientů.

Závěr

Spánek hraje zásadní roli v kvalitě života pacientů s chronickými chorobami plic. Bylo prokázáno, že nedostatek kvalitního spánku může zásadním způsobem zhoršit kompenzaci astmatu a chronické obstrukční plicní nemoci. Zdravý spánek je rovněž důležitý pro normální fungování imunity. Poruchy dýchání ve spánku jsou velmi časté a jejich přítomnost zhoršuje prognózu nemocných. Multifaktoriální kauzální vztahy byly popsány mezi syndromem obstrukční spánkové apnoe, plicní fibrózou a tumory plic. Při souběhu nemocí s bronchiální obstrukcí s poruchami dýchání ve spánku je častý výskyt chronického hyperkapnického respiračního selhání. Toto lze efektivně léčit dlouhodobou domácí neinvazivní ventilací a zlepšit tak kvalitu i délku života nemocných. Lze shrnout, že diagnostika a léčba poruch spánku patří neodmyslitelně ke komplexní péči o nemocné s respiračními nemocemi.

Tento článek je dedikován a vznikl s podporou Interní Grantové Agentury Univerzity Palackého v Olomouci (IGA LF UPOL), číslo grantu:

IGA_LF_2022_037.

2. Stenholm S, Head J, Kivimäki M et al. Sleep Duration and Sleep Disturbances as Predictors of Healthy and Chronic Disease-Free Life Expectancy Between Ages 50 and 75: A Pooled Analysis of Three Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(2):204-210.

3. Klerman EB, Dijk DJ. Age-related reduction in the maximal capacity for sleep--implications for insomnia. *Curr Biol*. 2008;18(15):1118-1123.
4. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM et al. Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:93-107.
5. Zhai L, Zhang H, Zhang, D. Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. *Depress Anxiety*. 2015;32:664-670.
6. Choudhary, Sumer S, Sanjiw RC. „Sleep effects on breathing and respiratory diseases.“ *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2009;117-122.
7. Mashaqi S, Gozal D. The impact of obstructive sleep apnea and PAP therapy on all-cause and cardiovascular mortality based on age and gender – a literature review. *Respir Investig*. 2020;58(1):7-20.
8. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3):459.
9. McNicholas WT, Hansson D, Schiza S et al. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev*. 2019;28(153):190064.
10. International Classification of Sleep Disorders 3rd Ed. Darien, IL USA: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
11. Kapella MC, Herdegen JJ, Perlis ML et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with COPD is feasible with preliminary evidence of positive sleep and fatigue effects. *Int J Chron Obstruct Pulmon, Dis*. 2011;6:625-635.
12. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675-700.
13. Cunningham D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Medical Journal of Australia*, 2013;199:36-40.
14. Ban WH, Joo H, Lim JU et al. The relationship between sleep disturbance and health status in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon, Dis*. 2018;13:2049-2055.
15. Li SQ, Sun XW, Zhang L et al. Impact of insomnia and obstructive sleep apnea on the risk of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med Rev*. 2021;58:101444.
16. Sundbom F, Malinowski A, Lindberg E et al. Insomnia symptoms and asthma control–Interrelations and importance of comorbidities. *Clin Exp Allergy*. 2020;50:170-177.
17. Luyster FS, Teodorescu M, Bleecker E. et al. Sleep quality and asthma control and quality of life in non-severe and severe asthma. *Sleep Breath* 2012;16:1129-1137.
18. Meltzer LJ, Ullrich M, Szefer SJ. Sleep duration, sleep hygiene, and insomnia in adolescents with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(5):562-569.
19. Savard J, Laroche, L, Sébastien S et al. Chronic Insomnia and Immune Functioning. *Psychosomatic Medicine*. 2003;65(2):211-221.
20. Carroll JE, Irwin MR, Levine M et al. Epigenetic Aging and Immune Senescence in Women With Insomnia Symptoms: Findings From the Women’s Health Initiative Study. *Biol Psychiatry*. 2017;81(2):136-144.
21. Irwin M, McClintick J, Costlow C et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J*. 1996;10:643-653.
22. Heiser P, Dickhaus B, Schreiber W et al. White blood cells and cortisol after sleep deprivation and recovery sleep in humans. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci*. 2002;250:16-23.
23. Ruiz, FS, Andersen ML, Martins RC et al. Immune alterations after selective rapid eye movement or total sleep deprivation in healthy male volunteers. *Innate Immun* 2012;18:44-54.
24. Xia L, Zhang P, Niu JW et al. Relationships Between a Range of Inflammatory Biomarkers and Subjective Sleep Quality in Chronic Insomnia Patients: A Clinical Study. *Nat Sci Sleep*. 2021;13:1419-1428.
25. Yehuda S, Sredni B, Carasso RL et al. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *J. Interf. Cytok. Res*. 2009;29:393-398.
26. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T et al. Sleep after vaccination boost immunological memory. *J. Immunol*. 2011;187:283-290.
27. Patel SR, Malhotra A, Gao X et al. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep*. 2012;35(1):97-101.
28. Huang B, Niu Y, Zhao W et al. Reduced Sleep in the Week Prior to Diagnosis of COVID-19 is Associated with the Severity of COVID-19. *Nat Sci Sleep*. 2020;12:999-1007.
29. Roth T. Hypnotic use for insomnia management in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med*. 2009;10(1):19-25.
30. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G et al. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*. 2013; 4(Suppl 1):94-98.
31. Dostálová S, Šusta M, Nepožitek J et al. Polysomnografické nálezy u osob nad 50 let bez subjektivních příznaků poruch spánku. *Cesk Slov Neurol N*. 2020;83/116(1):57-63.
32. Raveendran R, Wong J, Singh M et al. Obesity hypoventilation syndrome, sleep apnea, overlap syndrome: perioperative management to prevent complications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):146-155.
33. Rodríguez DA, Jover L, Drakulovic MB et al. Below what FEV1 should arterial blood be routinely taken to detect chronic respiratory failure in COPD? *Arch Bronconeumol*. 2011;47(7):325-329.
34. Vonderbank S, Gibis N, Schulz A, et al. Hypercapnia at Hospital Admission as a Predictor of Mortality. *Open Access Emerg Med*. 2020;12:173-180.
35. Yang H, Xiang P, Zhang E et al. Is hypercapnia associated with poor prognosis in chronic obstructive pulmonary disease? A long-term follow-up cohort study. *BMJ Open*. 2015;5:e008909.
36. Liu W, Luo M, Fang Y et al. Relationship between Occurrence and Progression of Lung Cancer and Nocturnal Intermittent Hypoxia, Apnea and Daytime Sleepiness. *Curr Med Sci*. 2019(39):568-575.
37. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA et al. Obstructive sleep apnoea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-778.
38. Lederer DJ, Jelic S, Bhattacharya J et al.: Is obstructive sleep apnea a cause of idiopathic pulmonary fibrosis? *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:470.
39. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(9):1645.

KNIŽNÍ NOVINKA



Etické problémy v onkologii, 3. přepracované a doplněné vydání

Marie Opatrná

Etikou se lékařský svět začal hlouběji zabývat v reakci na události 2. světové války v důsledku potřeby vyrovnání se i se selháním medicíny. Vycházející publikace je velmi zajímavá již tím, že problematice etiky v onkologii dosud nebyla komplexně žánrově věnována. Téma není zanedbatelné, neboť počet pacientů s nádorovým onemocněním u nás stoupá - incidence zhoubných novotvarů v České republice dlouhodobě roste a úmrtnost vykazuje stagnaci. Autorka, původním povoláním onkoložka, vykonává již dvacet pět let klinickou pastorační péči na Onkologické klinice Všeobecné fakultní nemocnice v Praze a částečně se věnuje i výuce mediků. Díky svým bohatým zkušenostem a osobní angažovanosti v práci s onkologickými pacienty a vynikající orientaci ve vývoji přístupu k nim napsala knihu, která pojednává o některých zásadních otázkách a problémech v onkologii souvisejících s lékařskou etikou. Kapitoly jsou věnovány vztahu filosofie a lékařské etiky, kodexům a etickým doporučením, právům pacientů, vztahu a komunikaci mezi lékařem a pacientem, etickým problémům souvisejícím s umíráním a smrtí, včetně přání zemřít, paliativní sedace a eutanázie. Ani ve třetím vydání nechybí kapitola Klinická pastorační péče. Jako poslední kapitola je zařazena kapitola Alternativní medicína. Vše je doplněno přílohami i seznamem použitých zkratk.

Maxdorf 2022, 104 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN 978-80-7345-726-6

Cena: 295 Kč

Formát: 156 x 232 mm, pevná

Spontánní koronární disekce, kazuistiky dvou případů u mužů

Adam Koudelka^{1,3}, Petr Lokaj^{2,3}, Jiří Pařenica^{2,3}, Jan Kaňovský^{2,3}, Petr Kala^{2,3}

¹Klinika interní, geriatric a praktického lékařství, Fakultní nemocnice Brno

²Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

³Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Spontánní koronární disekce (SCAD – spontaneous coronary artery dissection) patří mezi méně časté příčiny akutního koronárního syndromu. Postihuje především mladší pacienty bez typických rizikových faktorů pro ischemickou chorobu srdeční. SCAD vzniká obvykle náhle z plného zdraví u jedinců s doposud plnou kvalitou života, a vzhledem k potenciální urgenci stavu jde o důležitou nosologickou jednotku v rámci diferenciální diagnostiky bolestí na hrudi. Se stále se zlepšující dostupností metod komplexní diagnostiky pozorujeme nárůst zaznamenaných případů, a tím i možností včasné intervence či aktivního předcházení komplikací včetně maligních arytmií a srdeční zástavy. Je tedy nezbytné na SCAD pomýšlet i při vyšetřování pacientů stran kardiovaskulárních příhod doposud nerizikových. Naprostá většina prozatím publikovaných kazuistik se týká případů popsanych u žen. Náš článek se věnuje dvěma kazuistikám u mužů.

Klíčová slova: duální protidestičková léčba, infarkt myokardu 2. typu, selektivní koronarografie, spontánní koronární disekce.

Spontaneous coronary artery dissection, two case reports of men

Spontaneous coronary dissection (SCAD) is one of the less common causes of acute coronary syndrome. It mainly affects younger patients without typical risk factors for ischemic heart disease. SCAD usually arises suddenly in otherwise healthy individuals with a previously full quality of life, and given the potential urgency of the condition, it is an important nosological unit in the differential diagnosis of chest pain. With the improving availability of comprehensive diagnostic methods we could see an increase in number of reported cases, and thus the potential for early intervention or active prevention of complications including malignant arrhythmias and cardiac arrest. It is therefore necessary to think about SCAD during examination of patients that are not yet at a cardiovascular risk. The vast majority of published case reports relate to cases described in women. Our article describes two case reports in men.

Key words: dual antiplatelet therapy, selective coronarography, spontaneous coronary dissection, type 2 myocardial infarction.

Úvod

Spontánní koronární disekce je definována jako separace vrstev stěny koronární tepny buď v důsledku ruptury intimální vrstvy, anebo krvácení do stěny z vasa vasorum s následnou distální ischemií. Rupturou vytvořené falešné lumen s porušením endotelu vede ke vzniku trombu s možnou další progresí stenotizace či úplným uzavěrem pravého lumen tepny (1). SCAD je méně častou příčinou akutního ischemického myokardiálního poškození a zaujímá dle dostupných dat až 4 % všech akutních koronárních syndromů (AKS) (2). Obvykle

postihuje jednu koronární tepnu, a to ve středním či distálním segmentu, nejčastěji ramus interventricularis anterior (RIA). Jedná se o jednu z možných příčin infarktu myokardu (IM) 2. typu s původem v ischemické nekróze jiné než atherotrombotické. Se zlepšující se diagnostikou tvoří stále větší podíl ze všech AKS, a to především u pacientů bez typických rizikových faktorů (3). Koronární disekce, nikoli ovšem spontánní, může vzniknout i jako komplikace perkutánní koronární intervence (PCI). Takto vzniklý IM pak řadíme do kategorie typu 4a dle klinické klasifikace IM (4).

Zvyklé kardiovaskulárně rizikové faktory, jako jsou hypertenze, kouření či dyslipidemie, se svou prevalencí neliší od obecné populace a nezvyšují tak pravděpodobnost vzniku SCAD. Riziko taktéž nezvyšují diabetes mellitus ani obezita. V rámci skupiny infarktů 2. typu nebývá souběh s koronární aterosklerózou vzácností, avšak u SCAD vidáme aterosklerózu koronárních tepen zřídka (5). Stejně jako se IM 2. typu vyskytuje častěji u žen, tak i SCAD postihuje ženy výrazně častěji. Ze všech případů SCAD se podílejí ženy na 90 % s převahou v mladším věku (3). Jako P-SCAD označujeme spontánní koronární disekci v těhotenství (pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection), která je nejčastější příčinou AKS v období gravidity s maximem v posledním trimestru a v prvním měsíci postpartálně (6). Hormonální léčba infertility, multiparita a preeklampsie riziko vzniku dále zvyšují (7). Dalšími známými rizikovými faktory jsou psychosociální stres a častěji u žen fibromuskulární dysplázie. U mužů bývá pozorována zvýšená souvislost s izometrickou fyzickou zátěží (8). Rasové anebo etnické rozdíly v incidenci nejsou známy, stejně jako není pozorován vliv dědičnosti a většina případů se vyskytuje sporadicky (5).

Klinické projevy SCAD jsou shodné se známými projevy jiných příčin AKS. Dominuje jim především bolest na hrudi, která vzniká nejen ischemií myokardu, ale i nocicepcí z disekovaných struktur stěny tepny. Dalšími symptomy mohou být dušnost a známky akutního srdečního selhání, v nejtěžších případech až náhlá srdeční smrt (5).

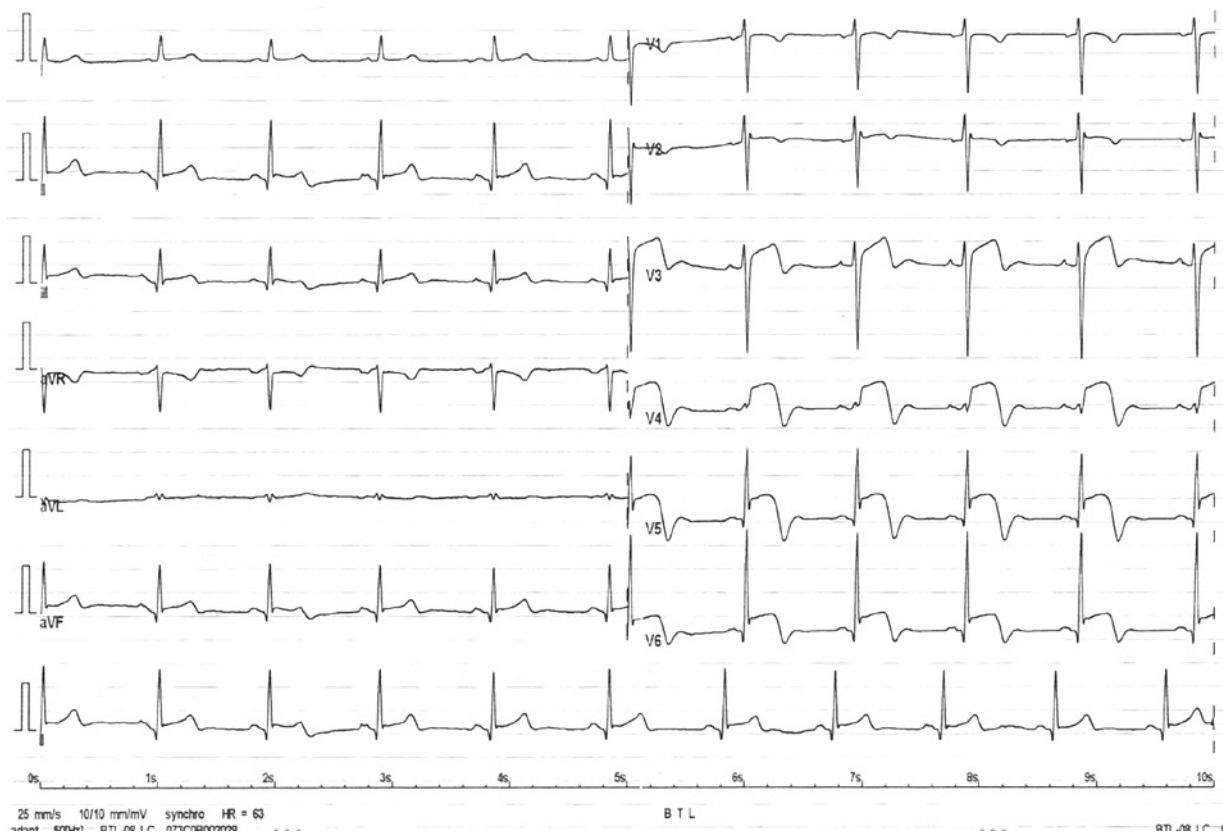
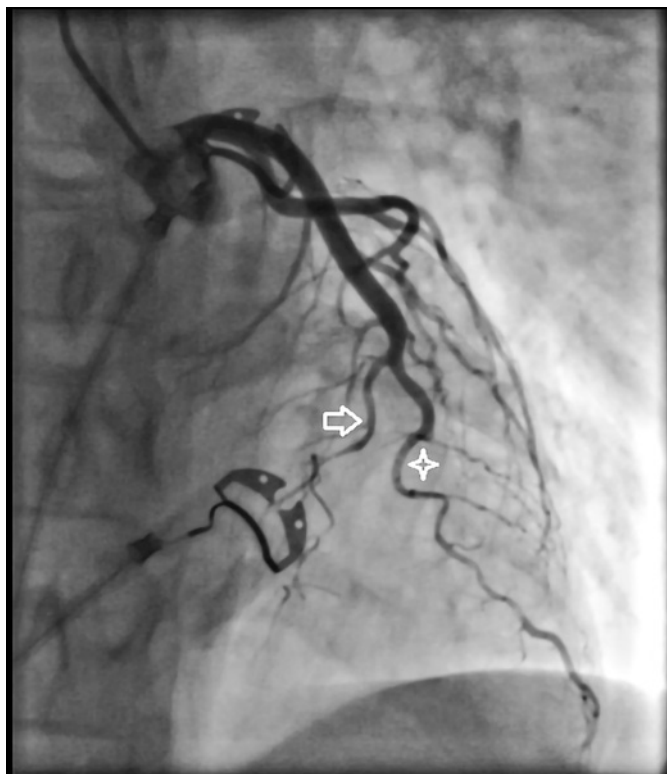
V iničiální diagnostice využíváme standardní vyšetřovací metody v rámci diferenciální diagnostiky bolestí na hrudi a dušnosti, tedy klinické vyšetření a elektrokardiograf. Jako IM s elevací ST úseku (STEMI) se prezentuje SCAD ve čtvrtině případů (9). Při absenci ST elevací pokračujeme laboratorním stanovením srdečních troponinů a dále echokardiografií. Během následné selektivní koronarografie (SKG) je nejčastěji patrná dlouhá, hladká a difúzní stenóza ve středním a distálním segmentu věnčité tepny. Dle klasifikace navržené J. Saw se při tomto nálezu jedná o disekci 2. typu. Méně často můžeme vidět klasickou, kontrastem zobrazenou, rupturu stěny s dvojitým lumen (typ 1). Vzácně vidáme léze angiograficky podobné aterosklerotické stenóze (typ 3). Při nejasném nálezu pokračujeme metodami s použitím intrakoronárního zobrazení pomocí intravaskulárního ultrazvuku (IVUS) nebo optické koherentní tomografie (OCT), která vykazuje vyšší prostorové rozlišení (3). Tyto metody však s sebou nesou další riziko extenze disekce při zavedení vodičného katetru mimo pravé lumen. Jejich přínos pro diagnózu a zároveň i možnost potenciální komplikace tedy vždy pečlivě zvažujeme (1). CT koronární angiografie není k diagnostice pro svou nižší senzitivitu především u distálních lézí v porovnání se SKG vhodná, lze ji však použít při kontrolách pro posouzení vývoje u disekcí proximálních (10).

V rámci léčby již existuje dobrá evidence, že konzervativní postup bez revaskularizace vede ve většině případů k plnému zhojení bez komplikací. Perkutánní koronární intervence (PCI – percutaneous coronary intervention) je vzhledem k fragilitě stěny tepny s možností další progresu disekce více riziková než intervence na aterosklerotické lézi. Při indikaci výkonu by intervence měla být vedena za kontrol IVUS či OCT k ověření pozice vodiče v pravém lumen tepny (1). Aortokoronární bypass se užívá výjimečně, a to při neúspěchu PCI či při rozsáhlém nálezu, jako u postižení kmene levé věnčité tepny či mnohočetných lézích (5).

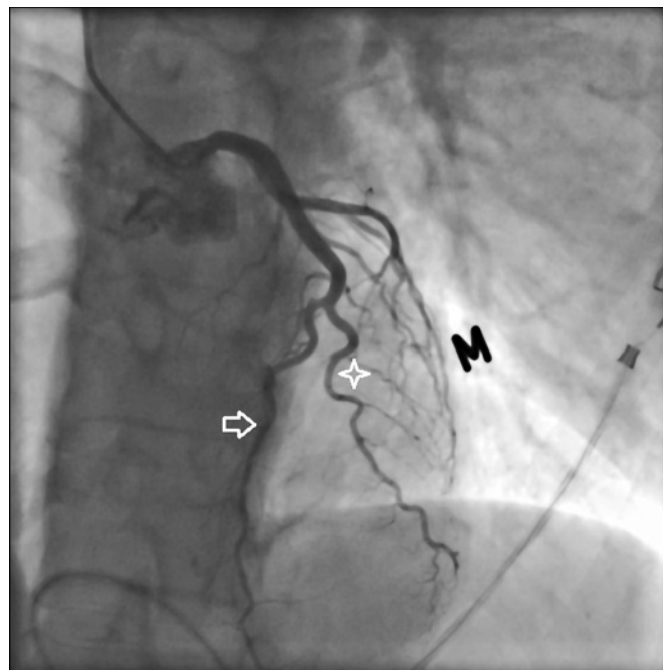
Farmakologická terapie zahrnuje především antitrombotickou léčbu. Při PCI s užitím stentu následuje duální protidestičková léčba (DAPT – dual antiplatelet therapy) dle typu stentu obvykle po dobu 12 měsíců (11). Při konzervativním postupu bez PCI je taktéž v akutním stavu s výhodou podávána DAPT, především kyselina acetylsalicylová (ASA) s klopidogrelem, vzhledem k riziku tvorby nasedajícího intraluminálního trombu. Optimální délka DAPT a následně délka pokračování v léčbě jen s monoterapií zůstávají nejasné (9). Užití antikoagulancií by mělo být rezervováno jen pro akutní období před a během PCI (1). Při známkách srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí LK jsou indikovány betablokátoři (BB), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoři receptoru pro angiotenzin II (ARB), tedy sartany v monoterapii či v kombinaci s inhibitorem neprilysinu, případně antagonisté receptoru pro aldosteron a titrovány dle platných doporučení do maximálních dávek, nově i s přidáním dapagliflozinu či empagliflozinu (12). Efekt BB se zdá být i ve snížení rizika rekurence SCAD, podobně jako se osvědčily i u aortální disekce v důsledku redukce stříhového napětí stěny tepny, nicméně data z randomizovaných studií zatím v tomto ohledu postrádáme. Statiny při absenci aterosklerotického postižení koronárních tepen či dyslipidemie indikovány nejsou (9).

Kazuistika 1

45letý muž byl přivezen RZP na koronární jednotku pro STEMI přední stěny. Posádkou RZP byl předlčen antitrombotiky v dávkách 250 mg kyseliny acetylsalicylové i.v. a nefrakcionovaným heparínem 5 tis. IU i.v. Původně přišel k vyšetření do interní ambulance v místě bydliště, pro stálé, dva dny trvající, tlakové a pálivé bolesti na hrudi se zhoršením v závislosti na předklon a nádech. Vznik obtíží byl náhlý při rychlé chůzi do kopce. V předchorobí udával výrazný pracovní stres poslední měsíc, rekreačně se pravidelně věnoval střelbě z dlouhé palné zbraně, kterou absolvoval i ve dnech před vznikem obtíží. Pacient byl nekuřák s negativní rodinnou anamnézou stran kardiovaskulárních příhod. Neudával žádné interní choroby a pravidelně neužíval žádné léky. Klinicky byl při příjmu bez známek srdečního selhání, habitem spíše astenický s BMI 22 kg/m². Již na vstupním EKG byly patrné ST elevace ve svodech V2-6 (Obr. 1). Dle emergentní SKG byly koronární tepny hladkostěnné, avšak za odstupem ramus diagonalis (RD) byla patrná difúzní redukce lumen RIA až o 80% s uzávěrem v periférii. Dále bylo ve středním silném RD difúzní postižení tepny se stenózou do 60 % (Obr. 2). Vzhledem ke koronárnímu nálezu odpovídajícímu SCAD 2. typu bylo postupováno konzervativně bez intervence. Dle následné echokardiografie byla prokázána akineze apikální ½ septa, hrotu a přilehlých segmentů s hraniční systolickou funkcí levé komory. V perikardu bylo malé množství výpotku do 5 mm před volnou stěnou pravé komory. Vstupní laboratorní odběry byly bez patologického nálezu s výjimkou elevace kreatininkázy na 17,6 μ kat/l (cut off 3,34 μ kat/l). Troponin T byl odebrán druhý den hospitalizace s hodnotou 858 ng/l (cut off 14 ng/l) a NTproBNP 1199 ng/l (cut off 125 ng/l). V lipidovém spektru byl zvýšen pouze Lp(a) na 132 nmol/l (cut off 75 ng/l), jinak byly hodnoty ostatních parametrů v normě: celkový cholesterol 3,9 mmol/l, triacylglyceroly 0,76 mmol/l a LDL 1,6 mmol/l. Farmakologicky byl pacient zaléčen

Obr. 1. Vstupní EKG (archiv autorů)**Obr. 2.** Stenóza RIA s uzávěrem v periférii – šipka, stenóza RD – hvězda (archiv autorů)

již od příjmu trojitou antitrombotickou léčbou. Z protidestičkové léčby bylo pokračováno v podávání ASA 100 mg denně, dále byl přidán klopidogrel se sycící dávkou 600 mg a udržovací dávkou

Obr. 3. Zhojená disekce RIA - šipka a RD - hvězda (archiv autorů)

75 mg denně. Z antikoagulační léčby byl po dobu hospitalizace podáván enoxaparin 2x denně s.c. v terapeutické dávce. Titrován byl betablokátor metoprolol sukcinát a ACE inhibitor ramipril. Během hospitalizace byl průběh bez mechanických či arytmiických komplikací, intermitentně v prvních dnech pacient udával bolesti na hrudi s návazností na polohu, které ale dobře reagovaly na paracetamol. Před propuštěním bylo ještě doplněno kontrolní echokardiografické

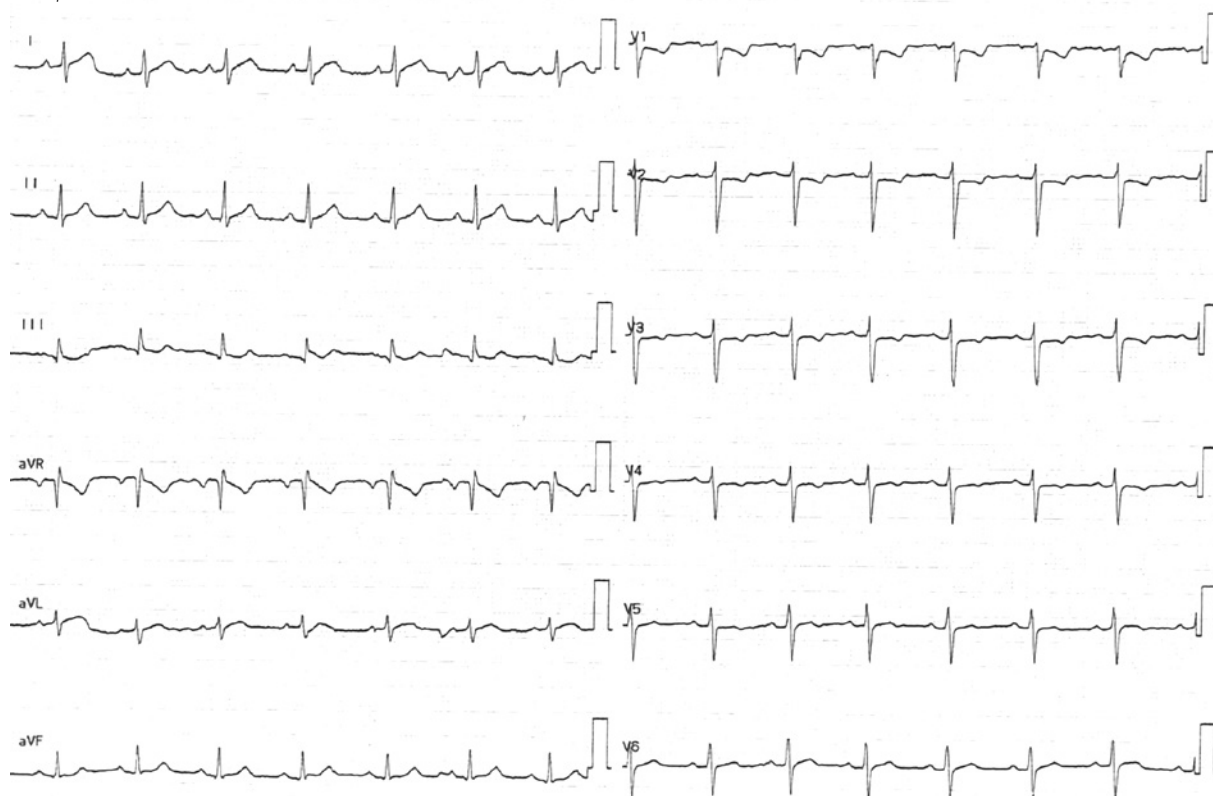
vyšetření, kde trval stacionární nález v poruše kinetiky, lem tekutiny v perikardu, zřejmě pouze reaktivní, již regredoval. Ve stabilizovaném stavu byl pacient 8. den propuštěn do domácího ošetřování. Z anti-trombotik byla ponechána duální protidestičková léčba na 1 měsíc s následnou monoterapií pouze ASA. Kontrolní SKG byla plánována s odstupem jednoho měsíce, ovšem z důvodu covidu-19 u pacienta byla přesunuta za tři měsíce po propuštění. Zde již bylo patrné zhojení disekce RIA s normální rychlostí plnění a hladkostěnnými tepnami (Obr. 3). Dle ventrikulografie byla ještě naznačena lehká hypokineza hrotu, avšak celková ejekční frakce levé komory již byla normální. Klinický stav pacienta byl nadále uspokojivý, v medikaci ponechány k dlouhodobé léčbě ASA, ramipril a metoprolol sukcinát.

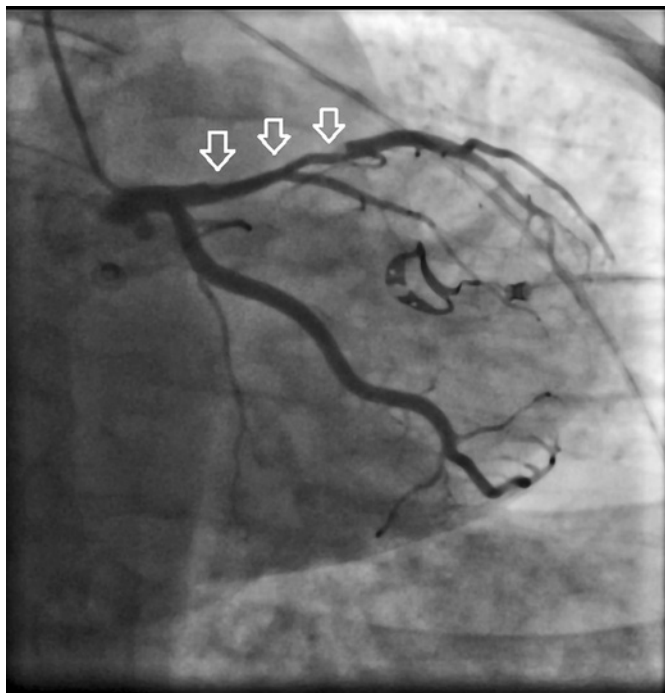
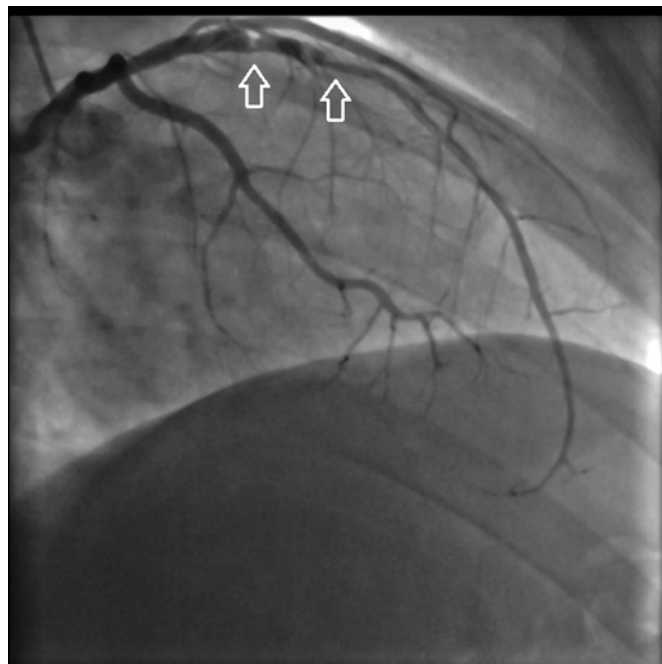
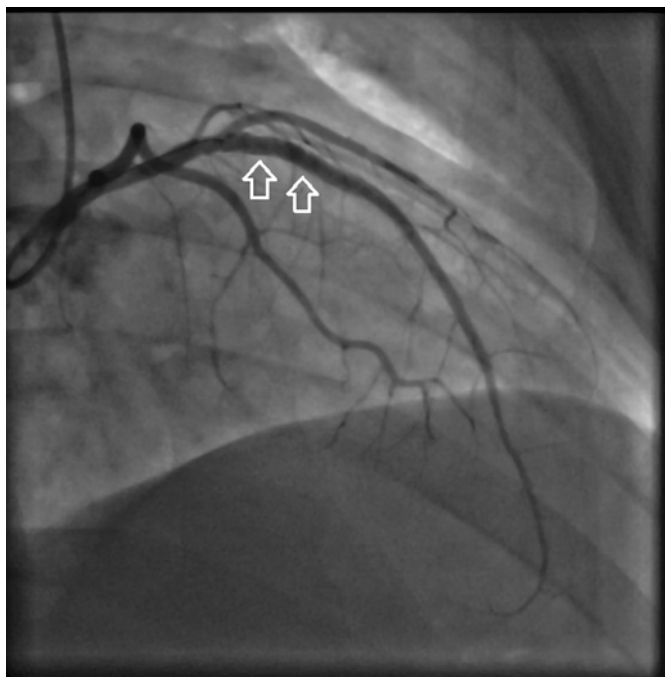
Kazuistika 2

24letý pacient, dlouhodobě léčený se schizofrenií, přišel na urgentní příjem pro týden se zhoršující stálé bolesti pod levou lopatkou a v celé levé horní končetině vázané na polohu. Původně začaly bolesti v oblasti středu hrudníku při vyšším psychickém stresu jako intermitentní s pulzujícím charakterem. Dva dny před příchodem k našemu vyšetření byl propuštěn z hospitalizace na psychiatrii. Již na psychiatrii byly bolesti řešeny analgetiky a myorelaxancii při podezření na muskuloskeletální etiologii. Kromě schizofrenie byl léčen s hypertenzí a gastroezofageálním refluxem. V medikaci pravidelně užíval losartan, hydrochlorothiazid a bisoprolol, dále sertralin, pregabalin, lurasidon, omeprazol. Z návykových látek udával 20 cigaret denně. V rodinné anamnéze neuváděl výskyt kardiovaskulárních příhod. Klinicky byl pacient bez známek srdečního selhávání, objektivně obézní s BMI 35 kg/m². Vstupní EKG nález byl s diskrétními 1 mm depresiemi ST úseku a preterminálně negativní vlnou T ve svodech

V1–4 (Obr. 4). D-dimery odebrané v diferenciální diagnostice bolestí na hrudi byly negativní s hodnotou 0,26 mg/l (cut off 0,5 mg/l). Pro elevaci troponinu T 360 ng/l následovala echokardiografie s průkazem akinezy hrotu a distální třetiny přední stěny. Systolická funkce levé komory byla zachovalá. Při trvající bolesti byla indikována emergentní SKG s průkazem asymetrické léze proximální RIA charakteru intramurálního hematomu s přechodem do silného RD (Obr. 5), dále již kolateralizovaný uzávěr proximální RIA za odstupem RD a 70% stenóza RD s úplným uzávěrem distálně. IVUS prokázal disekční linii ve stěně v proximální části RIA před odstupem RD a ve stěně RD pulzující hematom. Vzhledem k rozsáhlému nálezu následoval pokus o dilataci RIA za odstupem RD, od kterého však bylo nutno dále upustit pro nemožnost spolehlivého průchodu vodiče do pravého lumen. Přechodně při snaze o intervenci došlo k oblenění toku do silného RD s rozvojem ST elevací a progresí bolestí. Po dilataci odstupem RD se zdařilo obnovení průtoku s regresí ST elevací i bolestí. Následně bylo po konzultaci s kardiokirurgickým pracovištěm týmově rozhodnuto postupovat konzervativně. Po výkonu byl pacient již stabilní, klidové bolesti nepokračovaly. K další péči byl přijat na koronární jednotku k monitoraci a titraci farmakologické léčby. Následujícího dne bylo v laboratorních vyšetřeních potvrzeno zvýšení troponinu T s maximální hodnotou 550 ng/l a NTproBNP 1625 ng/l. Z lipidového souboru byl zvýšen pouze Lp(a) na 107 nmol/l, ostatní laboratorní parametry byly v normě. Farmakologicky byl léčen duální protidestičkovou léčbou ASA v kombinaci s klopidoogremem, z antikoagulační léčby byl podáván nadroparin s.c. v terapeutické dávce. Druhý den se již pacient cítil subjektivně výrazně lépe a trval na propuštění z hospitalizace. Vzhledem k léčené a recentně dekompenzované schizofrenii bylo doplněno psychiatrické konzilium, a následně odešel po podpisu negativního reverzu domů. Po měsíci se

Obr. 4. Vstupní EKG (archiv autorů)



Obr. 5. Disekce proximální RIA (archiv autorů)**Obr. 6.** Částečné odhojení disekce RIA s reziduálními stenózami (archiv autorů)**Obr. 7.** Revaskularizace RIA (archiv autorů)

dostavil na plánovanou kontrolu, referoval ještě přechodně v prvních 2 týdnech námahové bolesti na hrudi, které se postupně upravily. Dle kontrolní SKG bylo patrné částečné odhojení disekce RIA. Za odstupem RD2 byly krátké stenózy do 90% (Obr. 6), RD již byla bez stenóz. Ostatní tepny byly bez průkazu postižení. Následovala IVUS vedená PCI střední RIA s implantací 2x DES jako kompletní revaskularizace (Obr. 7). V medikaci pacient pokračoval s DAPT s doporučenou dobou užívání 12 měsíců.

Diskuze

SCAD se obvykle prezentuje obdobnými symptomy, EKG známkami i laboratorním průkazem nekrózy jako jiné formy akutního

myokardiálního poškození. S ohledem na častější výskyt SCAD v kardiovaskulárně jinak nerizikové populaci zvažujeme v diferenciální diagnostice kromě AKS i perimyokarditidu či některý z typů stresové kardiomyopatie. Iniciální přístup komplikují případy, kdy dominantním původem bolesti je disekovaná stěna tepny a nikoli probíhající ischemie myokardu (5). U takových pacientů se mohou bolesti svým charakterem více podobat nekardiálním, např. muskuloskeletálním příčinám s rizikem opoždění v diagnóze i léčbě, jako tomu bylo i zde před přijetím 24letého muže. Na hodnotu D-dimerů v diferenciální diagnostice na rozdíl od disekce aortální pohlížet nelze. Práce věnující se hodnocení D-dimerů a SCAD doposud chybí, v naší druhé kazuistice byla hodnota negativní. K rozlišení etiologie myokardiálního poškození dospějeme obvykle pomocí zobrazovacích metod koronárního řečiště. Z dostupných možností preferujeme invazivní diagnostickou koronarografií s ohledem na vyšší senzitivitu, při nejasném nálezu i s užitím intrakoronárního zobrazení pomocí IVUS nebo OCT (3, 10). V léčbě se kloníme ke konzervativnímu přístupu bez koronární intervence s nízkým rizikem extenze disekce při včasné farmakologické léčbě. Výjimkou mohou být situace s kompletní okluzí tepny nebo pokračující ischemií myokardu, kde má akutní intervenční zákrok za účelem obnovení perfuze svou indikaci (5, 9). Konzervativní postup se i v našich případech osvědčil s průkazem plného spontánního zhojení v první kazuistice a částečného odhojení disekce v kazuistice druhé. Soustředíme se tedy na předcházení komplikací kompenzací krevního tlaku, titrací betablokátorů a inhibicí vzniku trombu nasedajícího na disekci antitrombotickou léčbou. Hypolipidemická léčba nemá při absenci koronární aterosklerózy opodstatnění (9, 12). Toto dokládají i naše případy s nálezy angiograficky hladkostěnných tepen, stejně jako laboratorně fyziologických hodnot v základním lipidovém profilu. Role zvýšeného Lp (a) u obou našich pacientů jako potenciálně rizikového faktoru pro SCAD zatím postrádá širší evidenci.

Závěr

Výše prezentované případy nám připomínají stále aktuální důraz na pečlivé vstupní vyšetření se zvážením všech urgentních pracovních diagnóz, dokud nejsou vyloučeny. Obě uvedené kazuistiky se týkají mužů, u kterých bychom mohli vzhledem k nízkému věku či absenci

rizikových faktorů pro ICHS dojít v iniciální diagnostice k mylné představě o nekardiální etiologii obtíží. Se stále dostupnějšími možnostmi diagnostiky lze předpokládat pokračující trend v nárůstu infarktů 2. typu, a na možnost SCAD je tak nutno pomýšlet obzvláště u mladších či doposud nerizikových pacientů.

LITERATURA

1. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312.
2. Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016;5:263-270.
3. Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645-655.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019;40(3):241-251. Dostupné z <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
5. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints Ch, Writing Committee, European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018; 39(36):3353-3368. Dostupné z <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>
6. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:695-702.
7. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:426-435.
8. Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A et al. Pre-disposing and precipitating factors in men with spontaneous coronary artery dissection. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 866-868
9. Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1148-1158
10. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, et al. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:436-450.
11. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39 (2);119-177. Dostupné z <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: 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;42(36):3629-3630. Dostupné z <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

Seminář a ultrazvukové vyšetření periferních žil dolní končetiny s doporučením pro klinickou praxi

PŘEDNÁŠKY

- **Chronické žilní onemocnění dolních končetin, doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)
- **Klinická anatomie periferních žil dolních končetin (důležité vztahy a perličky pro kliniku)** – prof. MUDr. David Kachlák, Ph.D. (Ústav anatomie 2. LF UK)
- **Chirurgická léčba varikózního syndromu DK** – MUDr. Marek Šlais (Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol)
- **Praktická část** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

ODBORNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Kardiologickou klinikou
2. LF UK a FN Motol

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023

dostupný na
online.solen.cz



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



PARTNER


Pierre Fabre
Médicament

Jaký je cílový krevní tlak pro pacienty po transplantaci ledviny?

Tomáš Rohál'

Klinika nefrologie, Transplantcentrum, IKEM, Praha

Arteriální hypertenze je po transplantaci ledviny častá a její léčba je běžnou součástí péče o tyto pacienty. Dle retrospektivních dat je zřejmé, že léčba arteriální hypertenze snižuje riziko ztráty štěpu ledviny. Pro cílové hodnoty krevního tlaku u pacientů po transplantaci ledviny nejsou k dispozici randomizované kontrolované studie, nejčastěji jsou uváděny hodnoty krevního tlaku < 130/80 mm Hg. Obecně lze použít v terapii všechny skupiny antihypertenziv, u některých je potřeba zvážit načasování po transplantaci a možnou interakci s imunosupresivy.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, doporučení, KDIGO, transplantace ledviny.

What is the goal blood pressure in kidney transplant recipients?

Arterial hypertension is a frequent condition after kidney transplantation and its treatment is a common agenda of the follow-up care. Retrospective data show that treatment of arterial hypertension decreases the risk of kidney graft loss. While randomized controlled trials for target blood pressures in kidney transplant recipients are not available, < 130/80 mm Hg is the most frequently mentioned value. Generally, all classes of antihypertensive drugs can be used, but it is important to consider timing after transplantation and possible interactions with immunosuppressive drugs.

Key words: arterial hypertension, guidelines, KDIGO, kidney transplantation.

Arteriální hypertenze (AH) je s chronickým onemocněním ledvin (CKD) úzce spjata, její prevalence s progredujícím onemocněním ledvin stoupá (1) a léčba AH patří mezi základní aspekty péče o pacienty s CKD. Transplantace ledviny je pro většinu pacientů s chronickým selháním ledvin léčbou 1. volby. Úspěšnou transplantací ledviny se proti renálnímu selhání významně upravuje stav vnitřního prostředí pacienta a odstraní se některé faktory podílející se na AH pacientů s pokročilým CKD jako třeba hyperhydratace nebo erytropoézu stimuluující agens, která jsou v léčbě anémie u CKD běžná a mohou přispívat k AH. Do hry nicméně vstupují nové potenciální faktory, mezi nimi třeba anamnéza hypertenze u dárce, opožděný rozvoj funkce štěpu, případně chronická dysfunkce štěpu (2). K AH přispívají také některá imunosupresiva, zejména kalcineurinové inhibitory, které jsou nyní základem udržovací imunosuprese, byť takrolimus – nyní většinou používán – méně než cyklosporin A (3). Nežádáka pozorujeme po transplantaci vzestup tělesné hmotnosti a v neposlední řadě může být příčinou AH i stenóza tepny štěpu ledviny (2). AH je po transplantaci ledviny častá. Dle studie (4) bylo rok po transplantaci ledviny pouze 5 % normotenzních při ambulantní monitoraci krevního tlaku (TK) (< 130/80

mm Hg), i po transplantaci tedy AH zůstává problémem. Byť se v různých studiích zabývajících se AH definice pro AH u pacientů po transplantaci ledviny liší, prevalence se pohybuje ve vyšších desítkách procent (5).

Již poměrně starší větší retrospektivní studie od kolektivů Kasiskeho a Opelze. ukázaly, že zvýšený systolický a diastolický TK je spojen se zhoršováním renální funkce a ztrátou štěpu (6), vzestup systolického TK o každých 10 mm Hg je spojen s o 12 % vyšším rizikem ztráty štěpu (7) a také že pacienti, kteří dosáhli v čase lepší kompenzaci krevního tlaku (z > 140 mm Hg v jednom roce na ≤ 140 mm Hg po 3. roce), měli lepší přežívání štěpu a ve skupině pod 50 let i méně kardiovaskulárních úmrtí (8).

Léčba AH v obecné populaci snižuje její zejména kardiovaskulární negativní dopady a existuje celá řada doporučení pro cílové hodnoty TK u různých skupin pacientů s cílem dosažení co největšího benefitu. Tato doporučení vycházejí z již provedených studií – již na základě populací zahrnutých do daných studií potřebujeme rozlišovat míru možného zobecnění pro konkrétní skupinu pacientů, potažmo jednotlivého pacienta, kterého máme před sebou. V literatuře najdeme většinou

Tab. 1. Doporučené cílové hodnoty krevního tlaku

Doporučené postupy	Doporučený cílový krevní tlak
KDIGO 2012	< 130/80 mm Hg
ACC/AHA 2017	< 130/80 mm Hg
ČSH 2017	nespecifikují
ESC/ESH 2018	nespecifikují
KDIGO 2021	< 130/80 mm Hg

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes, ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, ČSH – Česká společnost pro hypertenzi, ESC/ESH – European Society of Cardiology/European Society of Hypertension

doporučenou hodnotu cílového TK po transplantaci ledviny < 130/80 mm Hg, tuto hodnotu uvádějí s dovětkem standardizovaného měření TK i nejnovější doporučené postupy iniciativy KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2021, přičemž tato hodnota se proti předchozí verzi doporučení z roku 2012 nezměnila (9). Doporučené cílové TK jsou shrnuty v tabulce. Problémem pacientů po transplantaci ledviny je nedostatek dostatečně robustních prospektivních studií. KDIGO konstatují, že nejsou k dispozici žádné ukončené randomizované kontrolované studie u pacientů po transplantaci ledviny, které by srovnávaly dopad různých cílových hodnot TK na klinicky významné výstupy (mortalita, kardiovaskulární příhody, přežití štěpu). I to je důvodem, proč je dané „doporučení“ vydáno jako tzv. praktická poznámka a není ani oskórováno dle kvality dostupných důkazů.

Mezi studie významně ovlivňující doporučené cílové hodnoty TK v posledních letech promluvila rozsáhlá studie SPRINT, která ukázala, že cílové hodnoty systoly < 120 mm Hg jsou u nediabetických pacientů s AH a vyšším kardiovaskulárním rizikem spojeny s lepším přežíváním a kardiovaskulárními výstupy než cílové hodnoty < 140 mm Hg (10). Intenzivnější léčba byla ale také spojena s některými negativními dopady, kupř. s vyšším rizikem vzniku akutního poškození ledvin nebo o trochu rychlejším poklesem glomerulární filtrace. Autoři KDIGO doporučení z důvodu, že tyto dopady mohou být v případě solitární funkčně denervované transplantované ledviny potenciálně důležitější, volí kompromis mezi hodnotou 120 a 140 mm Hg, dokud nebudou z prospektivních studií jiné dostatečně silné důkazy. Vzhledem k nízké síle důkazů je větší prostor pro individualizaci léčby dle dalších komorbidit a rizikových faktorů daných pacientů, mezi jinými třeba výše

LITERATURA

1. U.S. Renal Data System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010. Dostupné z WWW: <https://www.usrds.org/media/1309/v1_ckd_full_2010.pdf>.
2. Vella J, Brennan DC. Kidney transplantation in adults: Hypertension after kidney transplantation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. (cit. 2022-04-24).
3. Margreiter R. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: A randomised multicentre study. *Lancet*. 2002;359(9308):741-746.
4. Paoletti E, Gherzi M, Amidone M et al. Association of arterial hypertension with renal target organ damage in kidney transplant recipients: The predictive role of ambulatory blood pressure monitoring. *Transplantation*. 2009;87(12):1864-1869.
5. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med*. 2020;7:229.
6. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*. 1998;53(1):217-222.
7. Kasiske BL, Anjum S, Shah R et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(6):1071-1081.
8. Opelz G, Dohler B. Improved Long-Term Outcomes After Renal Transplantation Associated with Blood Pressure Control. *Am J Transplant*. 2005;5(11):2725-2731.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1-S87.
10. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-2116.
11. Widimský J Jr., Filipovský J, Ceral J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Hypertenze & kardiovaskulární prevence. 2018; (Supplementum).
12. Cross NB, Webster AC, Masson P et al. Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3): CD003598.

zmíněná proteinurie, která bývála v obecné populaci s CKD důvodem pro nižší cílové tlaky. Poslední česká doporučení pro léčbu hypertenze z roku 2017 se k cílovému TK po transplantaci ledviny nevyjadřují (11).

Pro dosažení cílových TK lze u pacientů po transplantaci ledviny používat prakticky kteroukoliv třídu antihypertenziv jako u jiných pacientů s CKD, přesto lze dát několik praktických doporučení. KDIGO doporučují použít jako lék volby dihydropyridinové kalciové blokátory nebo blokátory AT1 receptorů pro angiotensin 2 (sartany). Toto doporučení vychází z nevelkých randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých byly tyto lékové skupiny spojeny se snížením ztráty štěpu. Kvalita důkazů není velká, čemuž odpovídá hodnocení kvality 1C dle škály GRADE. V praxi se nejčastěji setkáme s použitím dihydropyridinových kalciových blokátorů – jejich výhoda spočívá i ve vazodilatačním účinku, který kompenzuje vazokonstrikci (resp. inhibici vazodilatace) působenou kalcineurinovými inhibitory, a ve srovnání s placebem jsou spojeny s nižší hladinou sérového kreatininu, resp. lepší glomerulární filtrací (12). Léky blokující osu renin-angiotensin-aldosteron obvykle nepoužíváme v časném po-transplantačním období, protože hemodynamický dopad spojený se vzestupem sérového kreatininu může evokovat podezření na rejekci spojené se zbytečným vyšetřováním pacienta. Je tedy vhodné odložit jejich nasazení do doby několika měsíců po transplantaci, kdy je již funkce štěpu ledviny rozvinutá a riziko akutní rejekce je nižší. Nondihydropyridinové kalciové blokátory mají významnou interakci s kalcineurinovými inhibitory a případné podávání (týká se i změny dávky nebo vysazení!) je nutné konzultovat s ošetřujícím transplantologem. I u dihydropyridinových kalciových blokátorů může být menší, ale někdy signifikantní, interakce přítomna, proto zejména při snižování dávky/vysazování je na místě opatrnost a vhodná časnější kontrola hladiny kalcineurinového inhibitoru s cílem prevence poddávkování pacienta imunosupresí.

Přestože je robustních dat pro silné doporučení cílového TK u pacientů po transplantaci ledviny nedostatek, lze se v praxi odrazit od posledních KDIGO doporučení a cílit na TK < 130/80 mm Hg. Obecně lze používat u pacientů po transplantaci ledviny všechna antihypertenziva, některé lékové skupiny ale mají svá specifika s ohledem na časování po transplantaci a lékové interakce.

Opustil nás MUDr. Tomáš Klíma

Z Houstonu v USA přišla velmi smutná zpráva – 7. 7. 2022 v klidu zemřel v nedožitých 91 letech MUDr. Tomáš Klíma, zakladatel a podporovatel mnohaletého programu: Texas-Czech Physician Exchange Program

Tomáš Klíma byl americký lékař českého původu, přední odborník v oblasti transplantační medicíny. Narodil se 10. září 1931 v USA – v Baltimore ve státě Maryland, jeho rodiče byli v té době na pracovním pobytu v USA. V roce 1991 zahájil Tomáš Klíma program výměnných stipendijních stáží mezi Texas Medical Center a 1. a 2. lékařskou fakultou UK v Praze, který umožňoval českým lékařům seznamovat se s nejmodernějšími léčebnými postupy a aplikovat je v českém zdravotnictví. V rámci tohoto programu prošlo mnoha pracovníci v Texas Medical Center v Houstonu více než 160 českých lékařů. Program významně přispěl ke zvýšení kvality a úrovně mnoha lékařských oborů v Česku. Je charakteristické, že tímto programem prošla celá řada pozdějších přednostů klinik různých oborů, od vnitřního lékařství, přes kardiologii, ORL, oftalmologii, obecnou chirurgii a dalších. Aktivita Tomáše Klímy především v počátcích fungování tohoto programu umožnila financování programu ze sponzorských darů lékařů z Houstonu, později byla

získávána podpora i ze zdrojů v České republice. Výměnný program pojmenoval Klíma po svém otci Jaroslavovi. Ten na začátku 30. let díky stipendiu Rockefellerovy nadace získával zkušenosti v Johns Hopkins Hospital v Baltimore a poté pracoval ve Státním zdravotním ústavu. Byl popraven během heydrichiády v červenci 1942.

Tomáš Klíma získal za svoje dlouholetou nesmírnou podporu české medicíny řadu ocenění, k nimž patří především medaile za zásluhy I. stupně, udělená v roce 2001 prezidentem Václavem Havlem, dále Pamětní medaile Karlovy univerzity (1998), medaile 1. a 2. LF UK Praha, je také laureát Ceny Neuron za přínos světové vědě za rok 2011 v oboru medicína.

Na Tomáše Klímu budeme vždy vzpomínat jako na skromného altruistu, který svou neutuchající pracovitostí a činorodostí přispěl velkoryse k výchově a vzdělávání českých lékařů mnoha oborů. Patří mu zato trvalý dík. Zůstává v našich srdcích jako „malý velký muž“ z ulice MacAlister v Houstonu. Milý Tomáši, velký dík za všechny, které jsi s ženou Marcelou a dcerou Evou přijímal u vás doma jako přátele.

Loučíme se se smutkem v duši

Michael Aschermann, Jan Starý (koordinátoři programu za ČR)

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022
7

- Hlavní téma: Nefrologie
- Novinky v léčbě renální anémie – erythropoetin vs. inhibitory prolylhydroxylázy?
- Astma a imunoterapie
- Reaktivní, infekční, nebo postinfekční artritida?
- Efekt inhibitoru SGLT2 empagliflozinu na stabilizaci průběhu srdečního selhání s možností dalších intervencí u pacienta s HfrEF
- Primární synoviální sarkom srdce
- Léčba hypertenze starších osob a její úskalí
- ... a mnoho dalších článků

▼
VYJDE
V LISTOPADU

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 6

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 Lék.

Časopis je indexován v:

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



Sitagliptin STADA

UDRŽENÍ POŽADOVANÉ HLADINY GLYKEMIE



- Sitagliptin STADA zabraňuje degradaci inkretinů (GLP-1 a GIP) blokací enzymu DPP4
- Inkretiny účinně snižují glykémii tím, že zvyšují sekreci inzulínu, snižují sekreci glukagonu a snižují apoptózu B-buněk pankreatu
- Sitagliptin STADA nezvyšuje tělesnou hmotnost
- Nízké riziko hypoglykémie
- Velice dobrý bezpečnostní profil
- Pohodlné perorální podávání jednou denně

Zkrácená informace o přípravku: Sitagliptin STADA 100 mg, potahované tablety

Indikační skupina: léky používané při diabetu inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). **Složení:** jedna tableta obsahuje sitagliptini hydrochloridum odpovídající sitagliptinumu 100 mg. **Indikace:** u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu je přípravek Sitagliptin STADA indikován ke zlepšení kontroly glykémie: v monoterapii: u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie, a u kterých není vhodný metformin v důsledku kontraindikací nebo nesnášenlivosti, v dvojkombinační perorální terapii v kombinaci: • s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. • s derivátem sulfonylmočoviny v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky derivátu sulfonylmočoviny samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie, a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. • s agonistou receptoru aktivovaného peroxizómovým proliferátorem gama (PPAR γ) (tj. thiazolidindionem), kdy použití agonisty PPAR γ je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus agonista PPAR γ samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie. v trojkombinační perorální terapii v kombinaci: • s derivátem sulfonylmočoviny a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými přípravky nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. • s agonistou PPAR γ a metforminem, kdy použití agonisty PPAR γ je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus dvojkombinační terapie těmito léčivými přípravky neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie. **Dávkování a způsob užívání:** 100 mg sitagliptinu jednou denně. Pokud se používá v kombinaci s metforminem a/nebo agonistou PPAR γ , je nutno zachovat dávku metforminu a/nebo agonisty PPAR γ a přípravek Sitagliptin STADA podávat souběžně. Jestliže je přípravek Sitagliptin STADA užíván v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny nebo s inzulínem, pak je možné zvážit nižší dávku derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz bod 4.4). Protože dávka se s ohledem na funkci ledvin upravuje, doporučuje se před zahájením a pravidelně v průběhu léčby sitagliptinem vyšetření funkce ledvin. **Pediatrická populace:** Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. **Způsob podání:** Sitagliptin STADA lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz body 4.4 a 4.8). **Interakce:** riziko klinicky významných interakcí při podávání sitagliptinu je nízké. **Hlavní nežádoucí účinky:** hypoglykémie, bolest hlavy. **Upozornění:** Sitagliptin se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Byla pozorována hypoglykémie, pokud byl sitagliptin používán v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonylmočoviny. Při zvažování použití sitagliptinu v kombinaci s jiným antidiabetikem je nutno zkontrolovat podmínky použití takového antidiabetika u pacientů s poruchou funkce ledvin. **Hypersenzitivní reakce:** po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu. **Těhotenství a kojení:** vzhledem k nedostatku údajů týkajících se použití u člověka se sitagliptin nemá během těhotenství a kojení užívat. **Balení na trhu:** PVC/PVDC/hliníkové blistry obsahující 14, 28, 30, 56, 98 tablet. **Podmínky uchování:** U Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 18. 11. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 18/273/19-C

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.

Vnitřní lékařství

E-6

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Vyhodnocení medikačních pochybení v nemocničním prostředí

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Klinické zkušenosti s použitím novějších antibiotik ve vnitřním lékařství

Léčba nemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

KAZUISTIKY

Nově diagnostikovaný diabetes mellitus a úbytek hmotnosti
jako manifestace karcinomu pankreatu

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)

EFIM Academy

INFORMACE

European Summer School of Internal Medicine

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Vyhodnocení medikačních pochybení v nemocničním prostředí

Evaluation of medication errors in the hospital environment

Iva Brabcová, Valérie Tóthová, Hana Hajduchová, Ivana Chloubová, Martin Červený,

Radka Prokešová, Josef Malý, Martin Doseděl - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Klinické zkušenosti s použitím novějších antibiotik ve vnitřním lékařství

Clinical experience with the use of newer antibiotics in internal medicine

Pavla Paterová, Martina Novosadová - - - - - E10

Léčba nemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD)

Zdeněk Adam, Milan Dastych, Aleš Čermák, Martina Doubková, Šárka Skorkovská, Luděk Pour, Zdeněk Řehák,

Renata Koukalová, Zuzana Adamová, Martin Štork, Marta Krejčí, Ivanna Boichuk, Zdeněk Král - - - - - E15

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Nově diagnostikovaný diabetes mellitus a úbytek hmotnosti jako manifestace karcinomu pankreatu

New onset of diabetes mellitus and weight loss as a manifestation of pancreatic cancer

Aleš Dvořák, Miroslav Souček - - - - - E23

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

EFIM Academy

Zdeněk Monhart - - - - - E28

INFORMACE / INFORMATION

European Summer School of Internal Medicine (12.–18. 6. 2022, El Escorial, Madrid, Španělsko)

Viktor Klementa - - - - - E29

Vyhodnocení medikačních pochybení v nemocničním prostředí

Iva Brabcová¹, Valérie Tóthová¹, Hana Hajduchová¹, Ivana Chloubová¹, Martin Červený¹,
Radka Prokešová², Josef Malý³, Martin Doseděl³

¹Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, Ústav ošetrovatelství, porodní asistence a neodkladné péče

²Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, Ústav humanitních studií v pomáhajících profesích

³Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové, Katedra sociální a klinické farmacie

Úvod: Zdravotní péče je inherentně spojena s rizikem poškození zdraví pacientů. Především pochybení spojené s farmakoterapií je častým typem hlášených nežádoucích událostí. Analýzou kořenových příčin medikačních chyb lze navrhnout efektivní preventivně nápravná opatření snižující pravděpodobnost jejich výskytu.

Cílem studie bylo identifikovat důvody pochybení při podávání léčiv sestrami, popsat bariéry v jejich hlášení a přinést odhadovaný počet skutečně nahlášených pochybení.

Metodika: Design empirického šetření byl založen na kvantitativní metodě, prostřednictvím standardizovaného dotazníku Medication Administration Error Survey (MAE survey). Výzkumné studie se zúčastnilo 112 sester ze čtyř nemocnic Jihočeského kraje.

Výsledek: Mezi rizikové faktory, které zvyšují pravděpodobnost pochybení při podávání léčiv sestrami, patří podobnost názvů ($3,7 \pm 1,3$) a balení léků ($3,9 \pm 1,5$), časté změny medikací ($3,2 \pm 1,5$), nečitelnost ($3,1 \pm 1,6$) a nejasnost lékařských záznamů ($2,6 \pm 1,5$). Jen část těchto pochybení je sestrami nahlášeno (16 % až 21 %). Důvodem nízké motivace sester hlásit pochybení při podávání léčiv je strach z obviňování za zhoršení zdravotního stavu pacienta ($3,3 \pm 1,7$), strach z reakce lékaře na medikační pochybení ($2,6 \pm 1,4$) nebo represivní odpověď vedení nemocnice na hlášení pochybení ($2,9 \pm 1,5$).

Závěr: Mezi opatření snižující pravděpodobnost výskytu pochybení při podávání léčiv sestrami patří budování netrestajícího systému hlášení nežádoucích událostí, zavedení elektronické preskripce léčiv, podpora otevřené týmové komunikace, zapojení klinických farmaceutů do procesu farmakoterapie a pravidelné komplexní školení ošetrovatelského personálu.

Klíčová slova: podávání léčiv, lékové pochybení, hlášení nežádoucích událostí, sestra.

Evaluation of medication errors in the hospital environment

Introduction: Healthcare is inherently associated with a risk to patient health. One risk is associated with medication-related errors, which are commonly reported adverse events. By analyzing the root causes of medication errors, effective preventive measures can be proposed to reduce their likelihood.

This study aimed to identify the reasons of medication administration errors, determine the number of medication administration errors reported, and describe the barriers hindering reporting.

Methodology: The study used a standardized Questionnaire Medication Administration Error Survey (MAE survey) that was quantitatively analyzed. The study involved 112 nurses from four hospitals in the South Bohemian Region.

Results: Risk factors that increase the likelihood of medication administration errors include similarity of drug names ($3,7 \pm 1,3$) and packaging ($3,9 \pm 1,5$), frequent prescription changes for patients ($3,2 \pm 1,5$), illegibility of written prescriptions ($3,1 \pm 1,6$),

a lack of clarity of medical records (2.6 ± 1.5). Only a proportion of medication administration errors are reported by nurses (16% to 21%). The reluctance of nurses to report medication administration errors is linked to fear of being blamed for the deterioration of the patient's health (3.3 ± 1.7), fear of the doctor's reaction to a medication administration error (2.6 ± 1.4), and repressive responses from hospital management to reported misconduct (2.9 ± 1.5).

Conclusion: Measures to reduce the likelihood of medication administration errors include building a non-punitive system for reporting adverse events and medication errors, introducing electronic prescription systems, promoting open communication within the team, involving clinical pharmacists in the pharmacotherapy process, and regular comprehensive training of nursing staff.

Key words: administration of drugs, medication error, reporting of adverse events, nurse.

Úvod

V posledních desetiletích se do popředí odborné i laické veřejnosti dostává otázka bezpečnosti a kvality zdravotní péče. Dle řady studií je přibližně každý desátý pacient hospitalizovaný v nemocnici poškozen pochybením zdravotnických pracovníků (1, 2). I když byl výskyt a závažnost nežádoucích událostí v systému zdravotní péče uznán již dávno, míra, do jaké jsou tyto události brány na vědomí a řešeny, se značně liší v jednotlivých zdravotních systémech a profesích (3). Medikační (léková) pochybení jsou jedním z častých typů selhání při poskytování zdravotních služeb (4). Medikační pochybení je incident, ke kterému dojde během procesu, který začíná preskripcí léčiva lékařem a končí užitím léku pacientem (5). Důsledkem medikačního pochybení může být nevhodné užití léčiva pacientem a případné poškození jeho zdraví. Pochybení při podání léčiv (Medication Administration Error, MAE) je definováno jako pochybení vztahující se k přípravě a podání enterálního nebo parenterálního léčiva (6). Do medikačních pochybení lze zařadit i pochybení na straně spolupráce pacienta (Patient Compliance Errors) (7).

Dle Mekonen et al. (8) patří mezi nejčastější pochybení při podávání léčiv sestrami nesprávná doba podání, nesprávná dávka a nesprávná cesta podání. Medikační pochybení mají multifaktoriální povahu. Jde o souběh personálních, organizačních, technických selhání, která mohou nebo vedou k poškození pacienta.

Sběr dat o nežádoucích událostech a jejich kvalitní analýza jsou jedním ze základních kroků managementu rizik a kontinuálního zlepšování kvality péče. Podmínkou zvyšování bezpečnosti péče je zavedení účinného systému pro hlášení nežádoucích událostí. Nežádoucí událost (adverse event) je incident, který mohl vyústit nebo vyústil v poškození pacienta a kterému mohlo být zabráněno (9). Každý poskytovatel zdravotních služeb lůžkové péče v České republice má zaveden systém hlášení nežádoucích událostí. Od roku 2009 je spuštěn národní portál pro Systém hlášení nežádoucích událostí. Cílem tohoto portálu je na centrální úrovni zajištění odborné platformy pro poskytovatele zdravotních služeb v oblasti identifikace rizik spojených s poskytováním zdravotní péče a prevence nežádoucích událostí. V roce 2020 bylo do centrálního systému nahlášeno 101 027 událostí, z toho se nejvyšší počet incidentů týkal dekubitů (47 755) a pádů (29 635). Medikačních pochybení bylo hlášeno 777. Hlášení nezahrnuje příčiny chyb. Dekubity a pády jsou u všech poskytovatelů zdravotních služeb lůžkové péče povinně monitorovanými indikátory. Ostatní nežádoucí události jsou sledovány na základě rozhodnutí jednotlivých zdravotnických zařízení (10).

Dle Lee (11) je počet nežádoucích událostí, které zdravotničtí pracovníci nahlásí do nemocničního informačního systému, významně nižší, než je počet skutečných chyb zjištěných zdravotníky. Důvodem nízké motivace zdravotníků hlásit pochybení je především jejich obava z obviňování ze strany managementu, spolupracovníků, pacientů a zároveň se poskytovatelé zdravotních služeb zdráhají zveřejňovat hlášení o incidentech z důvodu možného poškození dobré pověsti organizace (12).

Proto je důležité, aby si vedoucí pracovníci byli vědomi možných obav zdravotníků z hlášení medikačních chyb a systémovou podporou zvyšovali jejich ochotu hlásit pochybení (13).

Cílem předkládané výzkumné studie bylo určit důvody pochybení při podávání léčiv sestrami, identifikovat bariéry v hlášení těchto pochybení a určit odhadovaný počet skutečně nahlášených pochybení při podávání léčiv sestrami.

Metodika

Vyhodnocení pochybení při podávání léčiv sestrami v nemocničním prostředí bylo provedeno prostřednictvím standardizovaného dotazníku Medication Administration Error Survey (MAE Survey), Wakefield et al. (6). Po získání souhlasu od autorů originálního dotazníku byl proveden překlad dotazníku a jeho transkulturní validace.

Lingvistická validace překladu a kulturní adaptace standardizovaného dotazníku MAE Survey do českého jazyka probíhala ve čtyřech fázích:

- V první fázi validace byl proveden překlad originálního dotazníku do českého jazyka. Následně jiný překladatel provedl zpětný překlad české verze dotazníku do anglického jazyka. Cílem zpětného překladu bylo ověření, zda česká verze dotazníku má stejný obsah jako originál.
 - Ve druhé fázi odborná komise porovnála překlady s původní anglickou verzí dotazníku. Expertní panel byl tvořen členy řešitelského týmu (čtyři všeobecné sestry, dva kliničtí farmaceuti).
 - Následně proběhlo pilotní testování pre-finální verze dotazníků. Šetření se zúčastnilo deset vedoucích sester z vybraných nemocnic Jihočeského kraje.
 - Na závěr byla provedena konečná úprava české verze dotazníku „Průzkum medikačních pochybení“.
- Standardizovaný dotazník MAE survey (Medication Administration Error Survey) stejně jako jeho česká verze (Průzkum medikačních pochybení) je rozdělen na tři části.
- Důvody výskytu pochybení při podávání léčiv sestrami (29 položek).

- Důvody, proč nejsou hlášena pochybení při podávání léčiv sestrami (16 položek).
- Odhadovaný procentuální výskyt skutečně hlášených pochybení při podávání léčiv (20 položek). Z důvodu velkého rozsahu získaných dat, byly do výsledkové části článku zařazeny odpovědi sester týkající se odhadovaného počtu pochybení pouze u neintravenózní medikace (9 položek).

V části A a B dotazníku respondenti vyjadřovali souhlas s každou položkou na Likertově škále, na které se odpovědi pohybovaly od hodnoty 1 = silně nesouhlasím až po 6 = zcela souhlasím

Ukázka dotazníku MAE survey – část A, B

A. Důvody výskytu medikačních pochybení na Vašem pracovišti: Prosím, zakroužkujte číslo, které nejlépe odráží to, jak dalece souhlasíte s následujícími důvody, které mohou vést k výskytu medikačního pochybení na Vašem pracovišti.

B. Důvody, proč na Vašem oddělení nejsou hlášeny medikační chyby. Prosím, zakroužkujte číslo, které nejlépe odráží to, jak dalece souhlasíte s následujícími důvody, proč se na Vašem oddělení nehlásí medikační pochybení.

Ve třetí části dotazníku byli respondenti požádáni, aby na 10bodové stupnici odhadli procento skutečně nahlášených pochybení. Každý bod na stupnici představuje procentuální rozsah hlášených chyb při medikaci.

Ukázka dotazníku MAE survey – část C

C. Procentuální výskyt jednotlivých nahlášených pochybení na Vašem pracovišti. Zakroužkujte dle svých zkušeností číslo, které nejlépe odráží míru Vašeho souhlasu s tím, kolik procent jednotlivých medikačních pochybení je podle Vašeho názoru na Vašem pracovišti hlášeno.

Výzkumný soubor sester byl konstruován technikou záměrného výběru. Do výzkumu bylo zařazeno celkem 112 sester pracujících na lůžkových odděleních čtyř nemocnic Jihočeského kraje České republiky. Byly osloveny sestry pracující na chirurgických, interních odděleních a na odděleních následné a rehabilitační péče standardního typu. Pochybení při podání léčiv se vyskytují na všech odděleních zdravotnických zařízení. Výběr oddělení byl dán snahou identifikovat co nejširší spektrum důvodů pochybení při podávání léčiv sestrami.

Zařazovací kritéria:

- Sestry pracující v nemocnicích Jihočeského kraje na chirurgických a interních odděleních nebo na odděleních následné a rehabilitační péče standardního typu,
- všeobecné sestry, praktické sestry (zdravotničtí asistenti), sestry specialistiky,
- sestry pracující ve směnném provozu a vedoucí sestry (staniční a vrchní sestry).

Vyřazovací kritéria:

- Nesouhlas s účastí ve studii,

A. Důvody výskytu medikačních pochybení na Vašem pracovišti: Prosím, zakroužkujte číslo, které nejlépe odráží to, jak dalece souhlasíte s následujícími důvody, které mohou vést k výskytu medikačního pochybení na Vašem pracovišti

	Rozhodně nesouhlasím	Spiše nesouhlasím	Částečně nesouhlasím	Částečně souhlasím	Spiše souhlasím	Rozhodně souhlasím
Názvy mnoha léků jsou podobné	1	2	3	4	5	6
Různé léky vypadají podobně	1	2	3	4	5	6
Balení mnoha léků jsou podobná	1	2	3	4	5	6
Pokyny lékaře ohledně medikace nejsou čitelné	1	2	3	4	5	6

B. Důvody, proč na Vašem oddělení nejsou hlášeny medikační chyby. Prosím, zakroužkujte číslo, které nejlépe odráží to, jak dalece souhlasíte s následujícími důvody, proč se na Vašem oddělení nehlásí medikační pochybení

	Rozhodně nesouhlasím	Spiše nesouhlasím	Částečně nesouhlasím	Částečně souhlasím	Spiše souhlasím	Rozhodně souhlasím
Sestry nesouhlasí s nemocniční definicí medikačního pochybení	1	2	3	4	5	6
Sestry nepoznají, že došlo k pochybení	1	2	3	4	5	6
Vyplnění formuláře o medikační chybě je časově náročné	1	2	3	4	5	6
Kontaktování lékaře kvůli medikačnímu pochybení je časově náročné	1	2	3	4	5	6

C. Procentuální výskyt jednotlivých nahlášených pochybení na Vašem pracovišti. Zakroužkujte dle svých zkušeností číslo, které nejlépe odráží míru Vašeho souhlasu s tím, kolik procent jednotlivých medikačních pochybení je podle Vašeho názoru na Vašem pracovišti hlášeno

	Uváděná procenta (%)									
Typ pochybení u neintravenózní medikace (%)	0–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–80	81–90	91–99	100
Nesprávný způsob podání	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nesprávný čas podání	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nesprávný pacient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nesprávná dávka	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Uváděná procenta (%)

- sestry pracující v intenzivní péči,
- sestry pracující v ambulantním provozu.

Zpracování dat bylo provedeno programem statistické analýzy sociálních dat SASD 1. 4. 10. Analýza byla prováděna na základě deskriptivní statistiky. Pro jednotlivé ukazatele byly vypočítány absolutní a relativní četnosti a střední hodnoty (modus, průměr, směrodatná odchylka).

Výsledky

Průměrný věk sester byl 38 let, směrodatná odchylka $\pm 11,7$, medián 22 let, nejčastěji volená hodnota/modus 25 let. Výzkumné šetření probíhalo od března do června 2021.

V rámci výzkumu byly sledovány profesní charakteristiky sester:

- Nejvyšší dosažené vzdělání (středoškolské 67,0 %; vyšší odborné 6,2 %; vysokoškolské 26,8 %),
- pracovní zařazení/pozice (všeobecná sestra 59,8 %; praktická sestra/zdravotnický asistent 23,2 %; sestra specialista 4,5 % a vedoucí sestra 12,5 %),
- forma pracovního poměru (plný úvazek 86,6 %; částečný úvazek 13,4 %),
- nemocnice (regionální/krajská nemocnice 25,0 %, oblastní/okresní nemocnice 75,0 %),
- oddělení (chirurgie 29,4 %; interna 33,1 %; oddělení následné a rehabilitační péče 37,5 %),
- počet pacientů na sestru/směnu (20 pacientů 40,1 %; 21–30 pacientů 55,4 %; 31 a více pacientů 4,5 %),
- celková délka ošetrovatelské praxe ve zdravotnictví (průměr 16 let $\pm 11,6$),
- délka praxe na současném pracovišti (průměr 10 let $\pm 7,4$).

Dle názoru sester jsou nejčastějšími důvody pochybení při podávání léčiv podobnost názvů ($3,7 \pm 1,3$) a balení léčiv ($3,9 \pm 1,5$). Dále sestry uváděly problémy v komunikaci s lékařem (častá změna pokynů $3,2 \pm 1,5$, nečitelnost $3,1 \pm 1,6$ a nejasnost lékařských záznamů $2,6 \pm 1,5$). Jako rizikový faktor, který zvyšuje pravděpodobnost pochybení, sestry také uváděly časté nahrazování originálních léčiv levnějšími generiky ($3,6 \pm 1,5$) a nedostupnost lékárníků (farmaceutů) 24 hodin denně ($3,7 \pm$

2,0). Dalšími důvody pochybení jsou: časté vyrušování sester při přípravě a podávání léčiv ($3,6 \pm 1,6$), nemožnost dodržení doporučené doby (harmonogramu) podání léčiv ($2,9 \pm 1,6$), nedostatečné proškolení personálu o nových lécích ($2,6 \pm 1,4$) nebo nedostatek personálu ($2,5 \pm 1,5$).

Nejčastějším důvodem, proč sestry nehlásí pochybení při podávání léčiv, je strach z obviňování ze zhoršení zdravotního stavu pacienta ($3,3 \pm 1,7$), strach z nepříznivých důsledků hlášení pochybení ($2,7 \pm 1,4$) a strach z reakce lékaře ($2,6 \pm 1,4$). Mezi další silně působící faktory, které snižují motivaci sester hlásit pochybení, patří represivní reakce vedení nemocnice na hlášení pochybení, kdy se management nemocnice zaměřuje na jednotlivce, místo na systém ($2,9 \pm 1,5$) a přílišný důraz na medikační pochybení jako na měřítko kvality ošetrovatelské péče ($3,1 \pm 1,6$).

Dle názoru sester se do nemocničního systému „Hlášení nežádoucích událostí“ reálně nahlásí 16 % až 21 % pochybení, ke kterým dojde v průběhu neintravenózního podání léčiv.

Diskuze

Předkládaná studie se zaměřila na problematiku pochybení při podávání léčiv sestrami v nemocničním prostředí. Cílem analýzy bylo identifikovat důvody medikačních pochybení, vyhodnotit, kolik z celkového počtu medikačních chyb je skutečně hlášeno, a popsat důvody nízké motivace sester hlásit pochybení do nemocničního informačního systému.

Nežádoucí události při podávání léčiv sestrou mají často multifaktoriální povahu. Pro pochopení kořenových příčin pochybení je důležité zaměřit se na široké spektrum přispívajících faktorů, které vedly ke vzniku pochybení. Důvody medikačních pochybení mohou být na straně názvů a balení léčiv, personálního obsazení, týmové komunikace, preskripce nebo ošetrovatelských postupů.

Dle názoru oslovených sester riziko pochybení při podávání léčiv zvyšuje podobnost názvů ($3,7 \pm 1,5$) a balení léčiv ($3,9 \pm 1,5$), tabulka 1. Jde o tzv. LASA léky (Look-Alike Sound-Alike). Tato léčiva mají z důvodu podobnosti obchodního názvu nebo balení vyšší pravděpodobnost záměny (6). Příkladem mohou být celecoxib (nesteroidní antiflogistikum), fenytoin (antiepileptikum) a citalopram (antidepresivum). Výše uvedená léčiva mají velmi podobné obchodní názvy (Celebrix, Cerebryx a Celexa); stejně jako efedrin a epinefrin (3). Nemocnice stanovují vnitřním předpisem postup objednávání, skladování a podávání léčiv s vyšší mírou rizika.

Tab. 1. Důvody výskytu pochybení při podávání léčiv sestrami

Důvod pochybení	Průměr	Směr. odchylka	
1	Názvy mnoha léčiv jsou podobné.	3,7	1,3
2	Různá léčiva vypadají podobně.	3,8	1,5
3	Balení mnoha léčiv jsou podobná.	3,9	1,5
4	Pokyny lékaře ohledně medikace nejsou čitelné.	3,1	1,6
5	Pokyny lékaře ohledně medikace nejsou jasné.	2,6	1,5
6	Lékaři často mění pokyny.	3,2	1,5
7	Namísto kompletního vypsání názvů ordinovaných léčiv se užívají zkratky.	1,7	1,1
8	Písemné pokyny jsou často nahrazovány ústními pokyny.	2,4	1,3
9	Lékárna dodává na naše pracoviště nesprávnou sílu léčiv (gramáž).	1,7	0,9
10	Lékárna nepřipravuje léčiva správně.	1,3	0,8
11	Lékárna neoznačuje léčiva správně.	1,2	0,5
12	Lékárníci nejsou dostupní 24 hodin denně.	3,7	2,0
13	Časté nahrazování léčiv (tj. levnější generika místo originálních léčiv).	3,6	1,5
14	Špatná komunikace mezi sestrami a lékaři.	2,4	1,2
15	Řada pacientů bere stejná nebo podobná léčiva.	3,9	1,5
16	Personál oddělení není dostatečně proškolen o nových léčivech.	2,6	1,4
17	Na tomto pracovišti není snadné vyhledat informace o léčivech.	1,5	0,8
18	Sestry na tomto pracovišti mají omezené informace o léčivech.	1,8	0,9
19	Sestry přecházejí mezi pracovišti.	1,6	1,1
20	Pokud se naplánované podání léčiv opozdí, sestry nepředají informaci, kdy se má podat další dávka.	1,5	0,9
21	Sestry na tomto oddělení nedodržují schválený (doporučený) postup podávání léčiv.	1,4	0,7
22	Během podávání léčiv jsou sestry často vyrušovány, protože musí plnit další povinnosti.	3,6	1,6
23	Personální úroveň oddělení je nedostatečná.	2,5	1,5
24	Všechna léčiva pro jednu skupinu pacientů nelze podat dle schváleného harmonogramu.	2,9	1,6
25	Medikační pokyny nejsou správně zaznamenány do dokumentace.	2,1	1,1
26	V dokumentaci se často chybí.	2,1	1,1
27	Přístroj (technika) funguje nesprávně nebo je špatně nastaven (např. infuzní pumpa).	1,9	1,1
28	Sestra si není vědoma existující pacientovy alergie.	1,6	0,9
29	Pacienti nejsou přítomni na oddělení kvůli jiné péči.	2,7	1,4

Poznámka: Sestry vyjadřovaly souhlas s každou položkou na Likertově škále, na které se odpovědi pohybovaly od hodnoty 1 = silně nesouhlasím (nejslabší důvod medikačního pochybení) až po 6 = zcela souhlasím (nejsilnější důvod pochybení)

Jde o zvážení nákupu léčiv s podobným názvem, oddělené skladování, zvýraznění názvu nebo síly léčiva na balení léčiva a podobně.

Další problémovou oblastí je časté nahrazování originálních léčiv levnějšími generiky (3,6 ± 1,5), tabulka 1. V České republice nejsou pevně

Tab. 2. Důvody nehlášení pochybení při podávání léčiv sestrou

Bariéry v hlášení pochybení	Průměr	Směr. odchylka	
30	Sestry nesouhlasí s nemocniční definicí medikačního pochybení.	1,8	0,9
31	Sestry nepoznají, že došlo k pochybení.	1,7	0,9
32	Vyplnění formuláře o medikační chybě je časově náročné.	2,3	1,4
33	Kontaktování lékaře kvůli medikačnímu pochybení je časově náročné.	1,8	1,1
34	Medikační chyba není jasně definována.	2,1	1,3
35	Sestry se mohou domnívat, že chyba není natolik závažná, aby byla nahlášena.	2,0	1,4
36	Sestry se domnívají, že ostatní sestry by je kvůli medikačnímu pochybení považovaly za nekompetentní.	2,0	1,3
37	V případě, že by sestra medikační chybu nahlásila, pacient či rodina by mohli zaujmout vůči sestře negativní postoj, nebo by ji mohli žalovat.	2,1	1,6
38	Očekávání, že medikace je podávána přesně tak, jak je předepsáno, je nerealistické.	2,2	1,3
39	Sestry se obávají, že je lékař za medikační pochybení pokárá.	2,6	1,4
40	Sestry se obávají nepříznivých důsledků hlášení medikačních pochybení.	2,7	1,4
41	Reakce ošetřovatelského managementu neodpovídá závažnosti chyby.	2,1	1,5
42	Sestry by mohly být obviněny v případě, že se pacientovi kvůli medikačnímu pochybení něco stane.	3,3	1,7
43	Správné podávání léčiv nemá žádnou pozitivní zpětnou vazbu.	2,2	1,4
44	Na medikační pochybení se klade přílišný důraz jako na měřítko kvality ošetřovatelské péče.	3,1	1,6
45	Při výskytu medikačního pochybení se ošetřovatelský management zaměřuje na jednotlivce, místo na systém jako možnou příčinu medikační chyby.	2,9	1,5

Poznámka: Sestry vyjadřovaly souhlas s každou položkou na Likertově škále, na které se odpovědi pohybovaly od hodnoty 1 = silně nesouhlasím (nejslabší důvod neochoty sester hlásit pochybení) až po 6 = zcela souhlasím (nejsilnější důvod neochoty sester hlásit pochybení)

ceny léčiv, proto ve snaze snížit náklady nemocnice flexibilně reagují na změny cen léčiv a nakupují levnější genericky identická léčiva. Zároveň lékaři nemusí zaznamenat změnu generika a předepisovat léčivo, který již není v nemocniční lékárně dostupné. Důsledkem je, že sestry nemají ordinované léčivo k dispozici a jsou nuceny požádat lékaře o změnu preskripce v dokumentaci. V některých případech sestry buď ve snaze ulehčit práci lékaři nebo z důvodu nesprávně zavedených postupů na oddělení provedou generickou záměnu léčiva samy. Dle české legislativy v současnosti sestry nemají kompetence provádět generickou záměnu léčiv, která jsou indikovaná lékařem (14). Proto odpovědnost za nežádoucí událost spojenou s generickou záměnou léčiva nese sestra,

Tab. 3. Odhadovaný počet skutečně nahlášených medikačních pochybení

Typ pochybení u neintravenózní medikace	Průměr	Počet skutečně nahlášených pochybení
46 Nesprávný způsob podání.	1,7	17 %
47 Nesprávný čas podání.	2,1	21 %
48 Nesprávný pacient.	1,6	16 %
49 Nesprávná dávka.	1,7	17 %
50 Nesprávné léčivo.	1,6	16 %
51 Léčivo je nepodáno.	2,1	21 %
52 Léčivo je podáno, ale nebylo předepsáno lékařem.	2,1	21 %
53 Léčivo bylo podáno po pokynu k přerušení léčby.	1,9	19 %
54 Léčivo bylo podáno pacientovi s prokázanou alergií na toto léčivo.	1,8	18 %

Poznámky: Sestry byly požádány, aby na 10bodové stupnici odhadly procento skutečně nahlášených pochybení.

Každý bod na číselné škále představoval 20% interval hlášených pochybení: (1) 0–20 %; (2) 21–30 %; (3) 31–40 %; (4) 41–50 % atd.

kteřá tuto záměnu provedla (15). Řešením je elektronická preskripce léčiv prostřednictvím nemocničního informačního systému, který je propojen s ústavní lékárnou a nedovolí ošetřujícímu lékaři předepsat nedostupný lék.

Jako další faktory zvyšující riziko pochybení při přípravě a podávání léků sestry uváděly: problémy v komunikaci s lékařem (častá změna pokynů – $3,2 \pm 1,5$, nečitelnost – $3,1 \pm 1,6$ a nejasnost lékařských záznamů – $2,6 \pm 1,5$), tabulka 1. Záznamy ve zdravotnické dokumentaci musí být vedeny průkazně, komplexně, pravdivě a čitelně. Musí být opatřeny datem zápisu, identifikací osoby, která záznam učinila a u akutní péče i časem zápisu (9). Včasné, přesné, srozumitelné předávání jak písemných, tak ústních informací mezi lékařem a sestrou je nezbytným předpokladem minimalizace rizika pochybení.

Nedostupnost klinických farmaceutů 24 hodin denně ($3,7 \pm 2,0$) hodnotí sestry jako rizikový faktor, který přispívá ke vzniku medikačních pochybení. Hlavním úkolem klinických farmaceutů v nemocnici je optimalizovat farmakoterapii hospitalizovaných pacientů s cílem maximalizovat účinek a minimalizovat rizika jimi užívané farmakoterapie. Doplňují tak ostatní farmaceuty pracující v nemocnici, jejichž hlavní činností je mimo jiné zajištění, skladování, resp. uchování a výdej léčivých přípravků a ostatních prostředků pro terapii pacientů hospitalizovaných nebo ošetřovaných v dané nemocnici. Farmaceuti jako hlavní odborníci na léčiva mohou významně přispívat na všech úrovních k minimalizaci medikačních pochybení (16).

V současné době roste úloha klinických farmaceutů. Kliničtí farmaceuti primárně spolupracují systematickou nebo konziliární formou s lékaři na racionalizaci medikace hospitalizovaných pacientů. Vedle toho spolupracují s ostatním zdravotnickým personálem včetně sester, kdy mohou přispět k minimalizaci medikačních pochybení. např. vhodnou strategií podání léčiv ve vztahu k potravě nebo nápojům, omezením nevhodného zacházení s lékovou formou (např. dělení nebo drcení lékových forem léčiv) nebo správnou technikou podání jednotlivých aplikačních forem léčiv. Řadě pochybení při podání léčiv lze předcházet

již při předepisování léčiv pacientovi, proto je podstatné podporovat spolupráci lékařů a klinických farmaceutů. V neposlední řadě je úlohou farmaceutů vzdělávání nelékařských zdravotnických pracovníků v oblasti prevence medikačních pochybení (17).

Mezi další důvody pochybení při podávání léčiv sestrou patří časté vyrušování sester při přípravě a podávání léčiv ($3,6 \pm 1,6$), nedostatečné proškolení sester ($2,6 \pm 1,4$) a nedostatek personálu ($2,5 \pm 1,5$), tabulka 1. Nedostatek personálu je dle sester druhým nejčastějším důvodem pochybení při podávání léčiv (18).

Ošetřovatelská péče o pacienty na standardních odděleních je organizovaná tzv. skupinovou péčí, kdy sestry mají přidělenou skupinu pacientů a u této skupiny provádějí komplexní ošetřovatelské činnosti. V případě velké skupiny pacientů oslovené sestry poukazyvaly na nemožnost dodržení doporučeného času podání léčiv ($2,9 \pm 1,6$), tabulka 1. Koncept chybějící péče (Missed Nursing Care) se věnuje situacím, kdy nedojde k realizaci potřebné ošetřovatelské péče pro pacienta, který ji potřeboval nebo vyžadoval. Mezi nejčastěji opomíjené ošetřovatelské činnosti patří podpora a edukace pacientů, péče o dutinu ústní, otáčení pacientů, zápis záznamů do dokumentace a nedodržení času podání léčiv (léčiva podávaná během 30 minut před plánovaným časem nebo po něm) (19).

Ve třetí části výzkumu byly sestry požádány, aby odhadly procento skutečně nahlášených pochybení spojených s podáváním léčiv neintravenózní cestou. Dle názoru sester pouze malá část těchto pochybení je nahlášena do nemocničního systému (od 16 % do 21 %), tabulka 3.

Ve studii Lee (11) byla míra hlášení pochybení, ke kterým dochází při podávání léčiv sestrami, také velmi nízká. Pohybovala se od 6,3 % do 29,9 % bez ohledu na typ nemocnice. Proto nás zajímaly důvody, proč sestry nejsou ve vyšší míře ochotné hlásit medikační pochybení do nemocničního informačního systému. Nejčastějším důvodem, proč sestry nehlásí pochybení, je strach z obviňování ze zhoršení zdravotního stavu pacienta ($3,3 \pm 1,7$), strach z nepříznivých důsledků hlášení ($2,7 \pm 1,4$) a strach z reakce lékaře na pochybení ($2,6 \pm 1,4$), tabulka 2. Je třeba si uvědomit, že i ti nejlepší zaměstnanci se mohou dopustit vážného pochybení. Většina pochybení je neúmyslných a nezáměrných. Obviňování lidí za jejich chyby neovlivní jejich tendenci činit nová pochybení (3). Nejenom pacienti a jejich rodiny jsou zasaženi pochybením. Zdravotničtí pracovníci, kteří se dopustili pochybení, dlouhodobě trpí pocitem viny a nejistotou. Proto je žádoucí, aby jim byla ze strany managementu nabídnuta psychologická podpora, která zmírní jejich psychické utrpení a umožní jim znovu získat sebedůvěru (20).

Z výsledků tohoto výzkumu je zřejmé, že stále přetrvává tradiční reakce managementu na vzniklé pochybení. Dle názoru oslovených sester při výskytu pochybení se ošetřovatelský management zaměřuje na jednotlivce, místo na systém jako možnou příčinu pochybení ($2,9 \pm 1,5$), tabulka 2. Nicméně jen zřídka je jedinou příčinou pochybení individuální selhání jednotlivce. Ve většině případů jde o kombinaci nepříznivých faktorů systémového charakteru (15). Proto je vhodné změnit přístup k dané problematice. Novou strategií k ochraně pacienta je tzv. kultura bezpečí. Jde o prostředí, ve kterém všichni zdravotničtí pracovníci přijmou odpovědnost za svou bezpečnost, bezpečnost svých kolegů,

pacientů a návštěvníků. Jde o kulturu, která upřednostňuje otázky kvality a bezpečí péče před ekonomickými zájmy nemocnice. Dalším atributem této strategie je podpora, povzbuzování a odměňování pracovníků za řešení bezpečnostních rizik. V neposlední řadě jde o nastavení netrestajícího systému hlášení nežádoucích událostí, jehož cílem je poučení se z minulých pochybení a budování bezpečnějšího systému péče (3).

Závěr a využití pro praxi

Cílem studie bylo získat názory a podněty od sester týkající se výskytu a hlášení pochybení při podávání léčiv na jejich pracovišti. Pro vyhodnocení zvolené problematiky byl použit standardizovaný dotazník Medication Administration Error Survey (MAE survey). Výzkum potvrdil, že důvody medikačních pochybení lze rozdělit do tří kategorií: lidé (pracovní přetížení, únava, vyčerpání, nedostatečný počet personálu, nedostupnost farmaceuta na oddělení), intervence (neúplná, nejasná, nečitelná preskripce, nedostatečná týmová komunikace, generická záměna léčiv) a systém (absence vnitřních předpisů, podobnost názvů a obalů léčiv).

Zároveň je pouze pětina medikačních pochybení nahlášena. Důvodem nízké motivace sester hlásit medikační pochybení je především strach z nepříznivých důsledků hlášení pochybení.

Závěrem lze konstatovat, že standardizovaný dotazník MAE survey je efektivním nástrojem, který pomáhá identifikovat rizika při preskripci, přípravě a podávání léčiv. Analýza příčin medikačních pochybení umožňuje poskytovatelům zdravotních služeb cíleně zavádět do praxe preventivní mechanismy a tím zvýšit kvalitu a bezpečnost poskytované péče.

LITERATURA

- Liukka M, Steven A, Vizcaya Moreno MF et al. Action after Adverse Events in Healthcare: An Integrative Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17:4717.
- Schwendimann R, Blatter C, Dhaini S et al. The occurrence, types, consequences and preventability of in-hospital adverse events – a scoping review. *BMC Health Serv Res* 2018; 18:521.
- Bezpečí pacientů. Příručka k osnově a bezpečí pacientů. Multiprofesní edice. Praha: MZČR, 2016.
- Feleke SA, Mulatu MA, Yesmaw A S. Medication administration error: magnitude and associated factors among nurses in Ethiopia. *BMC Nurs* 2015; 14(1).
- Bişkin Çetin S, Cebeci F. Perceptions of Clinical Nurses About the Causes of Medication Administration Errors: A Cross-Sectional Study. *Florence Nightingale J Nurs* 2021; 29(1):56-64.
- Wakefield BJ, Uden-Holman T, Wakefield DS. Development and Validation of the Medication Administration Error Reporting Survey. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, et al. (eds). *Advances in Patient Safety: From Research to Implementation. Volume 4: Programs, Tools, and Products*. Rockville (MD): AHRQ (US); 2005. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20599/>
- Jain K. Use of failure mode effect analysis (FMEA) to improve medication management process. *Int J Health Care Qual Assur* 2017; 30(2):175-186.
- Mekonen EG, Gebrie MH, Jemberie SM. Magnitude and associated factors of medication administration error among nurses working in Amhara Region Referral Hospitals, Northwest Ethiopia. *JDA* 2020; 9(1):151-158.
- Pokorná A et al. Management nežádoucích událostí ve zdravotnictví. Praha: Grada. 2019. ISBN 978-80-271-0720-9.
- SHNU: Národní portál - Systém hlášení nežádoucích událostí. [online] ÚZIS ČR [10-10-2021]. Dostupné z: <https://shnu.uzis.cz/browser/analzy>

Limity výzkumu

Předkládaná kvantitativní studie má svá omezení. Nevýhodou dotazníkového šetření je možnost zkreslení výsledků ze strany respondentů. Sestry vyjadřovaly svůj individuální pohled na danou situaci (své postoje, názory). Dalším limitem studie byla malá velikost výzkumného souboru. Standardizovaný dotazník MAE survey nezohledňuje celé spektrum možných příčin medikačních pochybení. V dotazníku chybí rizikové faktory pracovního prostředí (nedostatečné vybavení, osvětlení, hluk), nebo pacienta (neochota pacienta dodržovat doporučené pokyny k užívání léku, jeho onemocnění apod.).

Uvědomujeme si, že pro vyšší spolehlivost dat by bylo vhodné zajistit reprezentativní výzkumný soubor, který by umožnil zevšeobecnit výsledky na celou populaci. Proto Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity v Českých Budějovicích v součinnosti s Farmaceutickou fakultou Univerzity Karlovy v Hradci Králové v druhé polovině roku 2021 realizovala na národní úrovni obdobné dotazníkové šetření, do kterého byly zapojeny poskytovatelé zdravotních služeb lůžkové péče napříč všemi regiony České republiky. Zároveň proběhlo pozorování přípravy a podávání léčiv sestrami ve vybraných nemocnicích Jihočeského kraje. Počet sledovaných (pozorovaných) medikačních procesů činil 6 536. Výsledky proběhlých studií jsou v současné době vyhodnocovány a budou publikovány v roce 2022.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-09-00257. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

- Lee E. Reporting of medication administration errors by nurses in South Korean hospitals. *Int J Qual Health Care* 2017; 29(5):728-734.
- You MA, Choe MH, Park GO et al. Perceptions regarding medication administration errors among hospital staff nurses of South Korea. *Int J Qual Health Care* 2015; 27(4):276-283.
- Kim MS, Kim CH. Canonical correlations between individual self-efficacy/organizational bottom-up approach and perceived barriers to reporting medication errors: a multi-center study. *BMC Health Serv Res* 2019; 19:495.
- Zákon č. 201/2017 Sb., kterým se mění zákon č. 96/2004 Sb., o podmínkách získávání a uznávání způsobilosti k výkonu nelékařských zdravotnických povolání a k výkonu činností souvisejících s poskytováním zdravotní péče, v platném znění.
- Brabcová I, Prokešová R, Tóthová V et al. Využití analýzy FMEA v řízení rizik ošetrovatelské péče. *Onkologie* 2021; 15(4):197-203.
- Malý J. Lékové problémy v teorii a příkladech v podmínkách České republiky. *Klin Farmakol Farm* 2020; 34(3):116-121.
- Evropské statementy o nemocničním lékárenství, 2014. [online] [07-07-2022]. Dostupné z: https://www.eahp.eu/sites/default/files/evropske_statementy_final_verze_cz.pdf
- Elasrag GAE, Abu-Snieneh HM. Nurses' Perception of Factors Contributing to Medication Administration Errors. *Int J Res Pharm Sci* 2020; 11(1):44-56.
- Plevová I, Jarošová D, Janíková E et al. Přidělená ošetrovatelská péče jako jeden z indikátorů výskytu medikačních pochybení. *Vnitř Lék* 2020; 66(7):e31-e3.
- Yung HP, Yu S, Chu C et al. Nurses' attitudes and perceived barriers to the reporting of medication administration errors. *J Nurs Manag* 2016; 24(5):580-588.

Klinické zkušenosti s použitím novějších antibiotik ve vnitřním lékařství

Pavla Paterová¹, Martina Novosadová²

¹Ústav klinické mikrobiologie Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

²Oddělení klinické farmacie, Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Alarmující vzestup antibiotické rezistence mezi grampozitivními a gramnegativními bakteriemi vede k nutnosti maximálního využívání známých a dostupných antibiotik. Cílem této práce je upozornit na výhody a nevýhody antibiotik, které se na trhu objevily v posledních letech, a podělit se o klinické zkušenosti s jejich užitím ve vnitřním lékařství.

Flucloxacilin je antibiotikum s významným protistafylokokovým účinkem, nejvýznamnější indikací perorální formy jsou infekce kůže a měkkých tkání s původcem *Staphylococcus aureus* a streptokoky. Intravenózní varianta flucloxacilinu je srovnatelnou alternativou oxacilinu a je možné ho využít i u závažných stafylokokových infekcí včetně infekční endokarditidy. Příspěvkem k léčbě nekomplikovaných močových infekcí jsou perorální antibiotika mecilinam a fosfomycin. Jejich výhodou je široké spektrum, velmi dobrá snášenlivost a možnost užití i u těhotných žen. Další přípravky rozšířily možnosti intravenózní léčby závažných infekcí způsobených multirezistentními (MDR) bakteriemi. Ceftazidim/avibaktam je účinný v léčbě infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* a především enterobakteriemi včetně producentů širokospektrých betalaktamáz ESBL, AmpC, KPC a OXA-48. Největší předností ceftolozan/tazobaktamu je jeho protipseudomonádový účinek, vyznačuje se výbornou klinickou účinností i na závažné infekce způsobené *Pseudomonas aeruginosa* včetně některých MDR kmenů.

Klíčová slova: antibiotická léčba, infekční onemocnění.

Clinical experience with the use of newer antibiotics in internal medicine

The alarming rise in antibiotic resistance between Gram-positive and Gram-negative bacteria makes maximum use of known and available antibiotics necessary. The aim of this work is to highlight some advantages and disadvantages of antibiotics that have appeared on the market in recent years, and share clinical experience with their use in internal medicine.

Flucloxacillin is an antibiotic with a significant antistaphylococcal effect, the most significant indications of the oral form are infections of the skin and soft tissues with the causative agent of *Staphylococcus aureus* and streptococci. The intravenous variant of flucloxacillin is a noninferior alternative to oxacillin and can be used in severe staphylococcal infections including infective endocarditis. Contributing to the treatment of uncomplicated urinary infections are the oral antibiotics mecilinam and fosfomycin. Their advantages are wide spectrum, good tolerability and possibility to use them in pregnant woman. Other antibiotics expand the treatment options for intravenous treatment of serious infections caused by multidrug-resistant bacteria. Ceftazidime/avibactam is effective for infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria including producers of broad-spectrum beta-lactamase ESBL, AmpC, KPC and OXA-48. The most important advantage of ceftolozane/tazobactam is their antipseudomonal effect, is characterized by excellent clinical efficacy even against serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*, including some multi-resistant strains.

Key words: antibiotic treatment, infectious diseases.

Použité zkratky

AmpC – širokospektrá betalaktamáza typu AmpC, ESBL – extended-spectrum betalactamase, betalaktamáza rošířeného spektra, IDSA – Infectious Diseases of America, iv - intravenózně, KPC – karbapenemáza typu KPC, MBL – karbapenemáza typu MBL, MDR – multirezistentní, MIC – minimální inhibiční koncentrace, MRSA – meticillin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, OXA-48 – karbapenemáza typu OXA-48, SPC – Summary of Product Characteristic

Úvod

Antimikrobní léčiva dlouhodobě patří do skupiny přípravků, ve které se nové látky objevují zcela vzácně. Z tohoto důvodu je třeba přes alarmující vzestup antibiotické rezistence u grampozitivních i gramnegativních bakterií naučit se maximálně využít dostupná antibiotika. Cílem této práce je připomenout základní charakteristiky, výhody a nevýhody některých antibiotik, které se na trhu objevily v posledních letech, připomenout možnosti jejich využití ve vnitřním lékařství a podělit se o naše klinické zkušenosti s jejich použitím.

Flucloxacilin

Dlouho očekávaný flucloxacilin je antibiotikum betalaktamového typu, konkrétně ze skupiny isoxazolpenicilinů – penicilinů s významným protistafylokokovým účinkem. Flucloxacilin inhibuje syntézu bakteriální stěny, působí baktericidně převážně proti streptokokům a stafylokokům. Svůj účinek iniciuje vazbou na stejný protein bakteriální buněčné stěny jako meticilin nebo oxacilin, takže není účinný na MRSA (meticillin-rezistentní *Staphylococcus aureus*) (1). Přestože účinek na streptokoky (zvláště β -hemolytické – např. *Streptococcus pyogenes*) je nižší než účinek penicilinu, pro terapii smíšených streptokokových a stafylokokových infekcí je dostatečný. Flucloxacilin dobře proniká do mnoha tkání včetně kosti, do likvoru pouze při zánětlivých změnách mening. Vylučuje se převážně ledvinami (65–76 %) v nezměněné aktivní formě, v malé míře je exkretován ve žluči (1). Na paměti je třeba mít také fakt, že se jedná o antibiotikum penicilinového typu s možností zkřížené alergie s ostatními peniciliny. Flucloxacilin je stabilní v kyselém prostředí, proto je k dispozici perorální i intravenózní forma. Tento preparát je dobře snášen, jeho specifickým nežádoucím účinkem je hepatotoxicita, jejíž riziko se zvyšuje s věkem nebo po dlouhodobém podávání (1). Nespornou výhodou flucloxacilinu je možnost podávání těhotným a kojícím ženám.

Přestože indikace perorálního flucloxacilinu podle SPC jsou dosti rozsáhlé, podle našeho názoru dominantním použitím zůstává léčba infekcí kůže a měkkých tkání: furunkl, karbunkl, abscesy, impetigo, celulitida, posttraumatické infekce, infekce po chirurgických výkonech, po

popáleninách (Tab. 1). Tedy použití v takových indikacích, kdy předpokládáme nebo máme kultivací potvrzená etiologická agens: β -hemolytické streptokoky nebo *S. aureus*. Další infekce uvedené v SPC (infekce horních a dolních cest dýchacích, infekce močového a pohlavního ústrojí, střevní infekce a další) mají jiná antibiotika volby a podle našeho názoru použití flucloxacilinu v empirické terapii těchto infekcí není nezbytné.

Parenterální flucloxacilin představuje srovnatelnou alternativu k již známému a často používanému antibiotiku oxacilinu. Jeho výhodou je další sérový poločas, proto může být podáván oproti oxacilinu i v delším časovém intervalu: nejen po 6, ale i po 8 hodinách (2), což může být pro ošetřující personál výhodné. V intravenózní formě je flucloxacilin indikován k léčbě závažných stafylokokových nebo smíšených stafylo-streptokokových infekcí: závažných infekcí kůže a měkkých tkání (abscesy, flegmóny, infikované popáleniny, impetigo), infekcí dolních dýchacích cest (pneumonie, bronchopneumonie, plicní absces), infekcí kostí a kloubů (osteomyelitida a artritida), infekce krevního řečiště včetně endokarditidy, sepse (Tab. 1). Toto antibiotikum je s dobrým efektem v naší nemocnici používáno prozatím převážně k terapii infekční endokarditidy a katetrových infekcí způsobených *S. aureus*.

Mecilinam

Toto betalaktamové antibiotikum patří spolu s nitrofurantoinem, trimetoprimem a fosfomycinem do skupiny přípravků k léčbě nekomplikovaných močových infekcí. Je k dispozici jako neaktivní prolečivo pivmecilinam, který se po perorálním podání v těle rychle hydrolyzuje na aktivní mecilinam. Chemickým složením se jedná o aminopenicilin, což přináší všechny jejich výhody i nevýhody, tedy rychlý baktericidní účinek, nízkou toxicitu, ale i zkříženou alergii s peniciliny (3). Od ostatních penicilinů se odlišuje ve vazebném místě na bakteriální buněčné stěně, z tohoto důvodu může být aktivní i na MDR bakteriální kmeny, kdy selhávají i rezervní antibiotika. Do jeho spektra účinku patří většina enterobakterií způsobujících komunitní infekce močových cest (*Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.) včetně kmenů produkujících širokospektré betalaktamázy. Vzhledem k nejistému účinku na skupinu Proteus-Providencia a na enterokoky je vhodné ověření vhodnosti podání kultivací a stanovením citlivosti.

Mecilinam je účinný v terapii nekomplikovaných infekcí dolních močových cest (3). Obrovskou výhodou tohoto antibiotika je možnost léčit cystitidy těhotných a kojících žen. Vzhledem k možnosti selekce rezistentních kmenů v průběhu terapie (a tím zvyšující se riziko selhání terapie) některé práce doporučují podávání vyšších dávek: preference 400 mg před 200 mg po 8 hodinách (4). Hansen et al. potvrdili dobrou účinnost v režimu tří denního podání intravenózního antibiotika a poté

Tab. 1. Základní charakteristika dostupných forem flucloxacilinu (1, 2)

	Flucloxacilin per os	Flucloxacilin i. v.
Dospělí a děti nad 12 let	500–1000 mg à 8 hod (max 3 g rozdělené à 6–8 hod)	1–2 g à 4–6–8 hod dle závažnosti infekce a tělesné hmotnosti
Děti do 12 let	50 mg/kg tělesné hmotnosti à 8 hod	50–100–200 mg/kg tělesné hmotnosti à 6–8 hod
Hlavní spektrum účinku	<i>Staphylococcus aureus</i> (β -hemolytické streptokoky)	<i>Staphylococcus aureus</i> (β -hemolytické streptokoky)
Hlavní indikace	Infekce kůže a měkkých tkání	Závažné stafylokokové infekce včetně endokarditidy a sepse (viz výše) – alternativa oxacilinu

použití mecilinamu jako step-down principu k doléčení febrilních infekcí močových cest provázených bakteremií (5). Ačkoliv některé současné práce naznačují také přijatelnou účinnost při léčbě akutní pyelonefritidy dospělých i dětí (6), v současných evropských postupech je doporučeno vyhnout se podávání, pokud nelze vyloučit pyelonefritidu vzhledem k nedostatečnému průniku mecilinamu do parenchymu ledviny (7). Toto antibiotikum v naší nemocnici s úspěchem využíváme ve vyšším dávkování 400 mg po 8 hodinách především k cílené terapii nekompli- kované cystitidy při potvrzené laboratorní citlivosti původce.

Fosfomycin

Širokospektré antibiotikum fosfomycin je velmi staré léčivo, popsané již v roce 1969, které bylo pro český trh reinkarnováno v roce 2014. Patří do unikátní skupiny fosfonových antibiotik, která účinkují na bakteriální buněčné stěně, a vykazuje velmi dobrý účinek na enterobakterie včetně kmenů s produkcí betalaktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL, AmpC) a dokonce i na kmeny bakterií produkující karbapenemázy (8). Podle studie z ČR vykazuje citlivost 95,8 % ESBL pozitivních klinických močových izolátů *Escherichia coli* (9). Fosfomycin má však mnohem širší spektrum účinku i na grampozitivní bakterie (*Staphylococcus aureus* včetně MRSA, streptokoky, enterokoky) a některé nefermentující tyčky (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). Senzitivita těchto druhů bakterií je nejistá a je nutné ji potvrdit kultivací s laboratorním stanovením citlivosti. Fosfomycin není metabolizován a je vylučován močí v aktivní formě (10). Nežádoucí účinky jsou vzácné, má příznivý bezpečnostní profil.

V současnosti je v ČR k dispozici jako fosfomycin-trometamol ve formě granulí pro perorální suspenzi. Používá se k léčbě akutní nekompli- kované cystitidy u dospělých a dospívajících žen a také jako perioperační antibiotická profylaxe při transrektální biopsii prostaty (Tab. 2). Průměrná koncentrace fosfomycinu v moči zůstává nad hraniční hodnotou MIC 128 µg/ml minimálně 24 hodin (10) a pro léčbu nekompli- kovaných cystitid je určena jedna jediná dávka. Přestože SPC se

použití fosfomycinu pro léčbu infekci močových cest u mužů (obecně považovanou za komplikovanou infekci) nedoporučuje, některé práce referují jeho účinek v léčbě komplikovaných včetně nemocničních infekcí močových cest v dávkovacím schématu tří dávek 1.–3.–5. den s velmi dobrými výsledky (11). Studie Fajfr at al. prováděná v českém prostředí ukázala 94,8% klinickou účinnost fosfomycinu u nekompli- kovaných infekcí močových cest a 70,2% účinnost u komplikovaných infekcí, kdy nižší podíl selhání (bez účinku nebo relaps do tří měsíců) byl popsán při podání vícedávkového schématu (12). Perorální fosfomycin patří v naší nemocnici mezi oblíbená antibiotika vzhledem k jednoduchosti podání jedné dávky, léčba je úspěšná ve většině nekompli- kovaných případů. Problematické zůstává jeho podání u cystitidy spojené s močovým ka- tetrem, terapie cystitidy způsobené MDR bakteriemi, kdy podání tohoto antibiotika v jedné dávce nemusí být dostatečné ke zvládnutí infekce.

Nově je v ČR registrován a obchodován i intravenózní fosfomycin, který přináší mnoho nových možností. Díky malé molekule má rychlý a výborný průnik do většiny tkání těla, vysokých koncentrací je dosa- váno v očích, kostech, svalech, kůži, podkoží, plicích, žluči i mozkomíš- ním moku při zánětu (13). Vzhledem k výbornému průniku do biofilmu je optimální volbou pro kombinační léčbu infekcí s podílem biofilmu (14). Jeho slabým místem je možný vznik rezistence v průběhu terapie selekcí méně citlivých až rezistentních mutant. Proto by v intravenózní podobě nikdy neměl být podáván jako monoterapie, ale pouze v kom- binaci. Pro tyto účely byl popsán synergický účinek s mnoha antibiotiky: meropenemem, piperacilin/tazobaktamem, některými cefalosporiny, kolistinem, ciprofloxacinem, tigecyklinem, oxacilinem, vankomycinem (14). Dobrá účinnost synergické kombinace přináší novou perspektivu v léčbě infekcí způsobených MDR patogeny (včetně *S. aureus* MRSA nebo některých kmenů MDR *P. aeruginosa*).

Denní dávka fosfomycinu se stanoví na základě indikace, závažnosti a místa infekce, citlivosti patogenů na fosfomycin (Tab. 3). Za pozornost ještě stojí vyšší obsah sodíku v antibiotiku: 1 g fosfomycinu obsahuje

Tab. 2. Základní charakteristika nových antibiotik pro léčbu močových infekcí (3,10)

	Mecilinam per os	Fosfomycin per os
Dospělí a děti nad 12 let	400 mg à 8–12 hodin	3 g jednorázově
Děti od 6 let	20–40 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do 3 až 4 dávek	—
Hlavní spektrum účinku	Enterobakterie	Enterobakterie, <i>Enterococcus faecalis</i>
Indikace	Nekomplikovaná cystitida	Nekomplikovaná cystitida
Poznámka	Vhodné i pro těhotné a kojící ženy	Vhodné i pro těhotné a kojící ženy

Tab. 3. Základní charakteristika intravenózního fosfomycinu (13)

	Fosfomycin i. v.
Dospělí a dospívající (ve věku ≥ 12 let) (≥ 40 kg)	Startovací dávka 16 g dále 4 g à 8 h u méně závažných infekcí nebo 4 g à 6 h u meningitidy nebo 8 g à 8 h u závažných infekcí, špatně dostupných infekcí (CNS, absces, biofilm), patogeny s vyšší MIC (>16–32 mg/l), multirezistentní původci
Novorozenci, kojenci a děti ve věku < 12 let (< 40 kg)	100–400 mg/tělesné hmotnosti ve 2–4 dílčích dávkách v závislosti na věku
Hlavní spektrum účinku	Stafylokoky, streptokoky, enterokoky, enterobakterie, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Nutné in vitro potvrzení citlivosti!
Indikace	Komplikované infekce močových cest, infekční endokarditida, infekce kostí a kloubů, nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové, komplikovaná infekce kůže a měkkých tkání, meningitida, komplikované intraabdominální infekce, bakteriemie
Poznámka	Pro všechny věkové kategorie Vždy nutné v kombinaci s dalším účinným antibiotikem!

320 mg sodíku, což odpovídá 16 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku (13). Zajímavostí je také fakt, že při rekonstituci prášku fosfomycinu ve vodě pro injekce dochází k zahřátí roztoku, které může personál překvapit a zaskočit. Není však na překážku dalšímu ředění do 5–10% roztoku glukózy (vzhledem k vysokému obsahu sodíku není vhodné ředit ve fyziologickém roztoku).

Tento přípravek je registrován k terapii velkého množství infekcí: komplikované infekce močových cest, infekční endokarditidy, infekce kostí a kloubů, nozokomiální pneumonie včetně ventilátorové, komplikované infekce kůže a měkkých tkání, meningitidy, komplikované intraabdominální infekce. Intravenózní fosfomycin nemá pro podání žádné věkové omezení: může být podáván od novorozence po dospělě. Prozatím s tímto antibiotikem nemáme mnoho zkušeností, ale pravděpodobně bude perspektivní v empirické kombinační terapii pacienta osídleného MDR enterobakteriemi, v kombinaci také v cílené terapii závažných infekcí a infekcí v obtížně dostupném terénu (kloubní, kostní, oční, chlopenní).

Ceftolozan/tazobaktam

Tento cefalosporin kombinovaný s osvědčeným inhibitorem betalaktamázy tazobaktamem je v ČR registrován a obchodován od roku 2017. Patří do skupiny betalaktamových antibiotik s rychlým baktericidním účinkem zaměřeným na *Pseudomonas aeruginosa* a gramnegativní tyčky. Tazobaktam do jisté míry chrání ceftolozan proti účinku širokospektrých betalaktamáz ESBL, v některých případech může být tato kombinace účinná i na MDR kmeny pseudomonád. Stafylokoky a streptokoky jsou přirozeně rezistentní, účinek na anaerobní bakterie je zanedbatelný (15).

Pro terapii je k dispozici pouze v intravenózní formě, která obsahuje 1 g ceftolozanu a 0,5 g tazobaktamu. Obě složky jsou eliminovány ledvinami, proto by dávka antibiotika měla být redukována při významném snížení renálních funkcí (clearance kreatininu < 50 ml/min). Tak jako ostatní cefalosporiny má i ceftolozan/tazobaktam výborný bezpečnostní profil, nepatří mezi toxická léčiva. Bezpečnost a účinnost u dětí zatím nebyla stanovena.

Ceftolozan/tazobaktam je indikován pro léčbu infekcí ledvin a močových cest, komplikovaných intraabdominálních infekcí (v kombinaci

s metronidazolem) a nozokomiálních pneumonie včetně pneumonií spojených s umělou plicní ventilací (Tab. 4). Přestože účinkuje také na enterobakterie, jeho nespornou předností je protipseudomonádový účinek. Některé práce poukazují také na jeho dobrou účinnost v léčbě infekce kůže a měkkých tkání, infekcí kostí a kloubů způsobené MDR *P. aeruginosa* (16,17), pseudomonádových infekcí krevního řečiště (18). Americké IDSA guidelines toto antibiotikum doporučují při léčbě ventilátorové pneumonie způsobené *P. aeruginosa* (19) a obtížně léčitelných pseudomonádových infekcí (20). Toto antibiotikum bylo po dlouhou dobu v ČR nedostupné, proto i naše zkušenosti jsou omezené. V naší nemocnici bylo několikrát úspěšně použito v terapii závažných pseudomonádových infekcí (včetně sepse), při potvrzené citlivosti i u MDR kmenů. Toto antibiotikum se ukázalo být účinné i u léčby infekcí pacientů v neutropenii.

Ceftazidim/avibaktam

Kombinace známého cefalosporinu III. generace ceftazidimu s novým inhibitorem betalaktamázy nebetalaktamového typu avibaktamem je v ČR registrována a obchodována od roku 2019. Ceftazidim je zacílen na gramnegativní tyčky a *P. aeruginosa*, není účinný nebo má malou účinnost proti většině grampozitivních a anaerobních mikroorganismů. Tento přípravek přinesl do terapie nový typ inhibitoru betalaktamázy, který má rozšířené spektrum účinnosti: inhibuje nejen širokospektré betalaktamázy ESBL, AmpC, ale i na některé typy karbapenemáz (KPC a OXA-48) (21).

Intravenózní forma obsahuje 2 g ceftazidimu a 0,5 g avibaktamu, má dobrý bezpečnostní profil, je dobře tolerována, nežádoucí účinky odpovídají ceftazidimu samotnému a nejsou časté. Vzhledem k tomu, že obě složky se vylučují renálně, je nutná dávka redukovat při zhoršené funkci ledvin při clearance kreatininu < 50 ml/min (21).

Toto antibiotikum je registrováno pro léčbu komplikovaných infekcí ledvin a močových cest, komplikovaných intraabdominálních infekcí (v případné kombinaci s antibiotiky pro anaerobní a grampozitivní spektrum), nozokomiální pneumonie včetně pneumonie spojené s umělou plicní ventilací (případně v kombinaci s antibiotiky k léčbě grampozitivních bakterií) pro děti od 3 měsíců a dospělé pacienty (Tab. 4). Významným přínosem je fakt, že tento přípravek je možný užit

Tab. 4. Základní charakteristika nových kombinací cefalosporinů s inhibitory betalaktamázy (15, 21)

	Ceftolozan/tazobaktam i. v.	Ceftazidim/avibaktam i. v.
Dospělí	1,5–3 g à 8 hodin (60 min infuze)	2,5 g à 8 hodin (120 min infuze)
Děti	nestanoveno	3–5 měsíců 40 mg/kg + 10 mg/kg à 8 hodin (120 min infuze)
		6 měsíců – 17 let 50 mg/kg + 12,5 mg/kg (120 min infuze)
Hlavní spektrum účinku	Enterobakterie včetně ESBL +, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enterobakterie včetně ESBL +, AmpC+, karbapenemáza (viz výše) +, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Indikace	Komplikované infekce ledvin a močových cest Komplikované intraabdominální infekce (+ metronidazol) Nozokomiální pneumonie	Komplikované infekce ledvin a močových cest Komplikované intraabdominální infekce (+ metronidazol) Nozokomiální pneumonie Ostatní infekce s omezenými léčebnými možnostmi
Výjimečná vlastnost	Účinek i na multirezistentní <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Účinek i na některé enterobakterie rezistentní ke karbapenemům

v terapii všech infekcí vyvolaných gramnegativními mikroorganismy u pacientů s omezenými léčebnými možnostmi (21). V literatuře jsou publikovány kauzistiky úspěšné léčby infekce kůže měkkých tkání u popáleného pacienta způsobené MDR kmeny enterobakterií (22), sepse novorozence (23), osteomyelitidy, meningitidy a katérové infekce způsobené MDR *P. aeruginosa* (24). IDSA guidelines přidala ceftazidim/avibaktam do první linie léčby obtížně léčitelných pseudomonádových infekcí (19). Diakos et al. také doporučují ceftazidim/avibaktam jako dobrou volbu empirické terapie pro pacienty v riziku MDR gramnegativní infekce včetně enterobakterií produkujících karbapenemázu (mimo MBL) a MDR *P. aeruginosa* (24). Toto antibiotikum bylo v naší nemocnici úspěšně použito k léčbě plicních infekcí způsobených ESBL-produkujícími enterobakteriemi, převážně *Klebsiella pneumoniae* (v několika případech i současně s *P. aeruginosa*) v situaci, kdy nebylo možno podat některý z karbapenemů (alergie, současné podávání valproátu). Dále jsme použili ceftazidim/avibaktam s dobrým efektem

v terapii nitrobršních infekcí komplikujících nekrotizující pankreatitidu, způsobených MDR karbapenem-rezistentními enterobakteriemi.

Závěr

Antibiotika dlouhodobě patří do skupiny léčiv, ve které se nové preparáty objevují zcela vzácně. Je to pravděpodobně způsobeno dlouhodobým podceňováním problému vzniku a šíření bakteriální rezistence a také malým zájmem o výzkum nových látek ze strany farmaceutických firem. To je způsobeno pravděpodobně vysokými náklady na preklinické a klinické zkoušení nových léčiv a malou návratností takto vynaložených financí. V současné době jsou nově v ČR registrována a obchodována další dvě antibiotika: imipenem/relebaktam a daptomycin, která přinášejí nové možnosti. Přesto však zůstává nezbytné při dodržení zásad správné antibiotické praxe umět plně využít potenciál stávajících antibiotik a také rychle rozoznat výhody a možnosti nových preparátů.

LITERATURA

1. Summary of Product Characteristic: Flucloxacilina Azevedos, on-line dostupné z FLUCLOXACILINA AZEVEDOS, 500MG CPS DUR 24, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
2. Summary of Product Characteristic: Flucloxacillin FRESENIUS KABI, on-line dostupné z FLUCLOXACILLIN FRESENIUS KABI, 2G INJ/INF PLV SOL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
3. Summary of Product Characteristic: Pivnorm, on-line dostupné z PIVINORM, 200MG TBL FLM 9 I, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
4. Pinart M, Kranz J, Jensen K et al. Optimal dosage and duration of pivmecillinam treatment for uncomplicated lower urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis, *Int J Inf Dis*, 2017, Vol. 58:96-109.
5. Hansen BÅ, Grude N, Lindbæk M et al. The efficacy of pivmecillinam in oral step-down treatment in hospitalised patients with E. coli bacteremic urinary tract infection; a single-arm, uncontrolled treatment study. *BMC Infect Dis* 2022, 22:478.
6. Jansåker F. Mecillinam for the treatment of acute pyelonephritis and bacteremia caused by Enterobacteriaceae: a literature review, *Infect Drug Resist*. 2018 May 24;11:761-771.
7. Bonkar G, Bartoletti R, Bruyère F et al. EAU Guidelines on urological infections, dostupné z <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>
8. Gupta V, Rani H, Singla N et al. Determination of Extended-Spectrum-β-Lactamases and AmpC production in uropathogenic isolates of Escherichia coli and susceptibility to Fosfomycin. *J Lab Physicians* 2013;5(2):90-93.
9. Fajfr M, Louda M, Paterová P et al. The susceptibility to fosfomycin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study, *BMC Urol* 2017 Apr 26;17(1):33.
10. Summary of Product Characteristic: Urifos, on-line dostupné z URIFOS, 3G POR GRA SOL 1, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
11. Qiao LD, Zheng B, Chen S et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open* 2013;3(12):e004157.
12. Fajfr M, Balik M, Cermakova E, Bostik P. Effective Treatment for Uncomplicated Urinary Tract Infections with Oral Fosfomycin, Single Center Four Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 2020 Aug 13;9(8):511.
13. Summary of Product Characteristic: Fomicyt, on-line dostupné z FOMICYT, 40MG/ML INF PLV SOL 10X4G, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
14. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin, *Clinical Microbiology Reviews* 2016, Vol. 29, No. 2.
15. Summary of Product Characteristic: Zerbaxa, on-line dostupné z www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_cs.pdf
16. Lípový B, Hanslianová M, Kaloudova Y et al. Ceftolozan/tazobaktam v terapii multifokální infekce způsobené multirezistentním kmenem *Pseudomonas aeruginosa* u těžce popáleného pacienta, *Klin Farmakol Farm* 2019;33(3):41-45.
17. Maraolo AE, Mazzitelli M, Trecarichi EM et al. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 55(3).
18. Skoglund E, Ledesma KR, Lasco TM et al. Ceftolozane/tazobactam activity against meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection isolates. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Dec;11:154-155.
19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
20. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA et al. Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTRP. *aeruginosa*) online at <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amrguidance/>. Infectious Diseases Society of America 2022 Last updated March 7, 2022.
21. Summary of Product Characteristic: Zavicefta, on-line dostupné z ZAVICEFTA, 2G/0,5G INF PLV CSL 10, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz)
22. Hladík M, Lípový H, Hanslianová M et al. Ceftazidim/avibaktam v terapii infekčních komplikací kriticky popáleného pacienta s inhalačním traumatem, *Klin Farmakol Farm* 2020;34(4):175-178.
23. Wiedermannová H, Zárubová P, Adámková V, et al. Ceftazidim/avibaktam v léčbě gramnegativní nozokomiální sepse u nezralého novorozence, *Pediatr. praxi* 2020; 21(6):426-428.
24. Daikos DL, Cunha CA, Rossolini GM et al. Review of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa*, *Antibiotics* 2021,10(9),1126.

Léčba nemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

Zdeněk Adam¹, Milan Dastych², Aleš Čermák³, Martina Doubková⁴, Šárka Skorkovská⁵, Luděk Pour¹, Zdeněk Řehák⁶, Renata Koukalová⁶, Zuzana Adamová⁷, Martin Štork¹, Marta Krejčí¹, Ivanna Boichuk¹, Zdeněk Král¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN BRNO

²Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

³Urologická klinika LF MU a FN Brno

⁴Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

⁵Oční klinika LF MU a FN BRNO

⁶Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav Brno

⁷Oddělení chirurgie nemocnice Frýdek Místek a Chirurgické oddělení Vsetínské nemocnice

S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění (IgG4-related disease – IgG4-RD) je heterogenní skupina chorob s multiorganovým poškozením, která byla rozpoznána v posledních 12 letech. Cílem tohoto textu je podat přehled zkušeností s léčbou této choroby. Glukokortikoidy zůstávají stále léčbou první volby, ale dlouhodobé podávání glukokortikoidů v monoterapii je spojeno s četnými nežádoucími účinky a komplikacemi. V případě kombinace glukokortikoidů s některým z léků ze skupiny imunosupresiv je možné podávat nižší dávky glukokortikoidů po kratší čas a počet léčebných odpovědí je vyšší než při použití pouhých glukokortikoidů. Rituximab je možno použít jako monoterapii anebo v kombinaci s glukokortikoidy a imunosupresivními léky. Který z imunosupresivních léků považovat za nejvhodnější, není známo. Pouze jedna studie srovnávala léčbu kombinací glukokortikoidů a mykofenolát mofetilu s léčbou glukokortikoidy a cyklofosfamidem. Počet léčebných odpovědí byl v obou ramenech stejný, ale délka remise byla delší ve skupině pacientů léčených glukokortikoidy a cyklofosfamidem. Rituximab dosahuje vysoký počet léčebných odpovědí (90 %) i v monoterapii, ale je možné jeho účinek dále potencionovat glukokortikoidy a imunosupresivy. Rituximab je nyní preferován a doporučován pro udržovací léčbu v dávce 1000 mg 1× za 6 měsíců. U pacientů s multiorganovým postižením se nám osvědčila kombinace rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu následovaná aplikací rituximabu s jednorázovou dávkou dexametazonu v 6měsíčních intervalech.

V klinickém zkoušení jsou dva nové a nadějně léky: abatacept a dupilimab. Základem pro úspěšnou léčbu je podobně jako u jiných chorob časná diagnostika se zahájením léčby před vznikem ireversibilních fibrotických změn v postižených orgánech.

Klíčová slova: S imunoglobulinem IgG4 asociované onemocnění, IgG4-related disease, glukokortikoidy, imunosupresiva, rituximab, sirolimus, takrolimus, dupilimab, abatacept.

Therapy of immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD)

Immunoglobulin IgG4 related disease (IgG4-RD) is a heterogeneous disorder with multi-organ involvement recognised as a separate entity at the beginning of this century only. Evolving therapy is reviewed in this paper. Glucocorticoids are first choice drug but long administration of glucocorticoids is connected with many adverse effects. In case of combination glucocorticoids and immunosuppressive agents lower doses of glucocorticoids are needed, the response rate is higher and therapy is better tolerated. Rituximab is drug, that is possible use as monotherapy or in combination with glucocorticoids

and immunosuppressive drugs. Only one study compared two immunosuppressive drugs, mycophenolate mofetil and cyclophosphamide. The response rate was similar but remissions were longer after glucocorticoids with cyclophosphamide than glucocorticoids with mycophenolate mofetil. No other comparative study of combination of various immunosuppressive drugs with glucocorticoids was published. Rituximab has high number (90 %) of response rate in monotherapy, but can be used in combination with glucocorticoids and immunosuppressives. Rituximab is now preferred and recommended for maintenance therapy administered in 6-month interval. In case of advanced disease, we prefer therefore combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone for initial therapy followed by maintenance with rituximab in 6 months interval. There are two new drugs under investigation abatacept and dupilimab with promising results. Although we have very intensive therapies for good results of therapy early diagnosis before irreversible fibrotic changes in IgG4-RD involved organs is still needed.

Key words: IgG4-related disease; glucocorticoids; immunosuppressive agents; rituximab, sirolimus, takrolimus, dupilimab, abatacept.

Úvod

S imunoglobulinem IgG4 asociovaná choroba, anglickým termínem immunobulin IgG4 related disease – IgG4-RD) je chronická, nemaligní, imunitním systémem vyvolaná choroba. Kód pro její klasifikaci se obtížně hledá, našli jsme kód mezinárodní klasifikace nemocí (MKN-10) D89.89, které se používá pro: „Other specified disorders involving the immune mechanism, not elsewhere classified“. Další kód, který jsme to tuto diagnózu našli, byl M35. Nemoc je natolik vzácná, že nemá zatím jasně ustálený kód, který by ji charakterizoval. Kód dle MKN-10 klasifikace je přitom vždy vyžadován, když píšeme žádost revizním lékařům o schválení léků na paragraf 16. Takže je důležité zavést kód, pod kterým bude tato nemoc v ČR evidována.

S imunoglobulinem IgG4 asociované choroby (neboli IgG4-RD) může postihnout kterýkoliv orgán, od mozkových plen a CNS, přes pankreatobiliární systém a hemopoetický systém až po prostatu. Příznaky nemoci jsme popsali v předchozím článku. Choroba totiž může postihnout snad všechny orgány těla, ale její histologická charakteristika, až na některé výjimky, je docela uniformní a jsou pro ni typické tyto znaky:

- storiformní fibróza,
- denzní lymfoplazmocytní infiltrace se zvýšeným počtem plazmatických buněk s pozitivním imunohistochemickým průkazem IgG4+ plazmatických buněk,
- obliterativní flebitida,
- tkáňová eozinofilie (granulomy, neutrofilní mikroabscesy a nekrotizující vaskulitida).

Etiologie, klinické projevy nemoci a diagnostická kritéria jak japonská, tak kritéria EULAR jsou uvedeny v předchozím článku časopisu Vnitřní lékařství.

V tomto článku se soustředíme na vývoj názorů na léčebné postupy.

Před rozhodnutím o míře intenzity a délky léčby IgG4-RD je nutné, podobně jako před každou léčbou, stanovit rozsah postižení pomocí zobrazovacích metod. Čím více orgánů je postiženo, tím obtížněji se nemoc léčí a tím intenzivnější musí být léčba.

Základní informace přináší CT anebo MR zobrazení (1). Radionuklidové metody mají však výhodu ve stanovení nejen rozsahu choroby, ale i míry akumulace radiofarmaka v ložiscích neboli ve stanovení míry aktivity nemoci. V roce 2021 se považuje za klasickou vyšetřovací metodu FDG-PET/CT, tedy zobrazení s pomocí radiofarmaka

fluorodeoxyglukózy (FDG) (2–4). V posledních letech začala být pro zobrazení používána speciální látka nazvaná „68Ga-fibroblast activation protein inhibitor –FAPI“. PET/CT zobrazení s použitím tohoto nového radiofarmaka má větší citlivost pro detekci infiltrátů IgG4-RD (5, 6).

Po stanovení rozsahu nemoci je nutno udělat léčebný plán. Standardním postupem je dnes otevřít aktuální platná „doporučení pro léčbu“ vypracovaná na principech medicíny založené na důkazech (evidence based medicine) a orientovat se dle nich. Pokud však nejsou recentní, tak nutno nahlédnout do databáze medicínské literatury na publikace o léčbě nemoci z posledních let a přihlédnout k nim při plánování léčby konkrétního pacienta. Poslední mezinárodní doporučení pro léčbu je z roku 2015 (7) o dva roky později vyšlo doporučení vypracované autory z Atlanty (8). V roce 2020 vyšlo evropské doporučení pro léčbu IgG4-RD postihující trávicí trakt (9).

Z těchto tří doporučení vycházíme a připojujeme některé novější práce z oblasti léčby IgG4-RD. Tato nemoc se prolíná s četnými jinými chorobami, jak již bylo upozorněno v předchozím článku, mimo jiné se stává problémem pro hematology, protože se může překrývat s hyper-eozinofilním syndromem (10). Text o léčbě rozčleníme dle použitého léku.

Přehled léčby

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy jsou léčbou první linie a absence léčebné odpovědi je důvodem k přezkoumání diagnózy. V rámci klinické studie 44 pacientů s IgG4-RD z Japonska bylo dosaženo 93 % léčebných odpovědí a 66 % kompletních remisí (11). Pacienti dostávali prednison v dávce 0,6 mg/kg/den v iniciální dávce s postupným poklesem o 5 mg každé dva týdny (11). Názory na dávku prednisonu však nejsou jednotné. Některé práce popisují počáteční dávku prednisonu 30–40 mg denně, jiné pro iniciální léčbu používají vyšší dávky prednisonu, 0,6–1,0 mg/kg p. o. dobu 2–4 týdnů, a pak teprve následuje postupné snižování obvykle o 5 mg po 2 týdnech, respektive o 10 % dávky vždy po 2 týdnech. Celková doba glukokortikoidní léčby se pohybuje mezi 3–6 měsíci.

Po ukončení této tří až šestiměsíční iniciální léčby se uvádí možnost přejít na udržovací dávku 2,5–5 mg denně. Počet recidiv při této léčbě se pohybuje mezi 23–34 %. Agresivnější léčba se doporučuje v případech vysokých koncentrací IgG4, při multiorgánovém postižení, při léčbě recidiv a při postižení proximálních žlučových cest (7, 8).

Glukokortikoidy jsou účinnou léčbou zejména v iniciální, profibrotické fázi nemoci, přičemž u části nemocných jsou účinné, pokud se použijí v rámci udržovací léčby. Někteří navrhují ponechat udržovací dávku 5 mg prednisonu hlavně v případě autoimunitní pankreatitidy, což by mělo snižovat počty relapsů v oblasti pankreatu (12).

Ale toxicita steroidů u pacientů s IgG4-RD není zanedbatelná, u 40 % z nich dochází k manifestaci diabetu mellitu či zhoršení kompenzace již stávajícího diabetu mellitu. Proto je třeba sledovat koncentrace glukózy v séru. A dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s atrofií vaziva, zvýšenou fragilitou kůže, osteoporózou, vředovou nemocí gastroduodena atd. Takže léčebné odpovědi po monoterapii glukokortikoidy jsou často vykoupeny nežádoucími účinky glukokortikoidů.

Léky ze skupiny „disease-modifying anti-rheumatic drugs“ neboli imunosupresivních léků,

Pro léčbu IgG4-RD jsou již mnoho let používány léky, které některé zahraniční práce nazývají „disease-modifying anti-rheumatic drugs -DMARDs, zatímco v jiných publikacích jsou tyto léky nazývány imunosupresivy. Lze tedy použít oba dva termíny. V textu budeme preferovat termín imunosupresiva, neboť je kratší. Patří sem: azathioprin, cyklosporin, mykofenolát mofetil (MMF), 6-merkaptopurin, cyklofosfamid, metotrexát, takrolimus.

První zprávy o účinnosti kombinace výše uvedených léků s glukokortikoidy byly publikovány jako popisy případů či malé skupiny pacientů s IgG4-RD. Přidání kteréhokoliv z uvedených imunosupresivně působících léků umožnilo snížit kumulativní dávky glukokortikoidů a případně zkrátit interval podávání glukokortikoidů, a přesto dosáhnout vyššího počtu léčebných odpovědí než při použití monoterapie glukokortikoidy (13). Například v případě autoimunitní pankreatitidy byla účinná léčba s nižšími dávkami glukokortikoidů, než výše uvedeno, když byl přidán cyklosporin (14).

Přidání těchto imunosupresiv k iniciální léčbě umožní rychleji snižovat počáteční dávku dávkou glukokortikoidů a snížit tak jejich kumulativní dávku. K dispozici je prospektivní studie, v níž bylo prokázáno, že léky ze skupiny DMARDs v kombinaci s glukokortikoidy vedly k vyššímu počtu remise (93 %) ve srovnání s glukokortikoidy samotnými (79 %) po 6 měsících léčby. V čínské studii bylo hodnoceno 215 nově diagnostikovaných pacientů s IgG4-RD, kteří dostali v rámci iniciální léčby glukokortikoidy v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími imunosupresivními léky a tito pacienti byli sledováni nejméně po dobu 6 měsíců. Z této skupiny nedošlo k léčebné odpovědi u 16 pacientů (20,8 %) léčených jen glukokortikoidy a 10 (7,2 %) pacientů, kteří měli glukokortikoidy v kombinaci s imunosupresivy. Pacienti, u kterých léčba selhávala, měli nejčastěji postiženy plíce a slzné žlázy. Čínští autoři uvádí, že riziko selhání léčby je vysoké u pacientů s postižením více než 5 orgánů, dakryadenitidou a eozinofilií. Pokud byly přítomny tři z uvedených faktorů, tak selhání glukokortikoidní monoterapie bylo u 71,4 % (15).

Konkrétně v této čínské studii dostávali pacienti prednison v dávce 0,5 až 1,0 mg/kg tělesné váhy denně (30 až 60 mg/den). Iničiální dávka byla podávána dva týdny až jeden měsíc a snižován o 5 mg za dva týdny na udržovací dávku 5 až 10 mg/den. Jako další lék k této léčbě by přidán u 138 pacientů cyklofosfamid, u 67 pacientů mykofenolát mo-

fetil, u 47 pacientů methotrexát, u 12 azathioprin, u jednoho leflunomid a u jednoho cyklosporin A (15).

Tento výsledek potvrdila metaanalýza 15 observačních studií s celkem 1169 pacienty, pacienti s kombinovanou léčbou složenou z glukokortikoidů a z některého z léků ze skupiny DMARDs (neboli imunosupresiv) anebo s rituximabem měli vyšší počet léčebných odpovědí než při léčbě samotnými glukokortikoidy. Léčba samotnými glukokortikoidy měla nejvyšší počet relapsů. Nejméně relapsů bylo u pacientů, kteří dostávali rituximab v udržovací léčbě (16).

Který z léků ze skupiny DMARDs použít? Je poměrně hodně publikací, které popisují výsledky léčby glukokortikoidy s některým z uvedených léků ze skupiny imunosupresiv, cyklosporin (17), cyklofosfamid (18), mykofenolát mofetil (19), methotrexát (20). K dispozici je výše citovaná metaanalýza (16), ta ale nehodnotí, který z léků skupiny imunosupresiv je v této indikaci nejvhodnější.

V odborné literatuře je pouze jedna randomizovaná klinická studie srovnávající efekt přidaného mykofenolátu mofetilu anebo cyklofosfamidu k základní léčbě glukokortikoidy. Počet léčebných odpovědí byl v obou ramenech této studie stejný, ale v případě použití cyklofosfamidu s glukokortikoidy měla léčebná odpověď delší trvání než při kombinaci glukokortikoidů s mykofenolátem mofetilem (21).

Rituximab

Glukokortikoidy nepůsobí cíleně na B-buňky, mají mnohem širší spektrum nežádoucích účinků než antiCD20 monoklonální protilátka rituximab a nemají potenciál totálně přerušit patologickou imunitní reakci. Léčba protilátkou rituximab způsobuje v této situaci žádoucí B-buněčnou depleci. Povrchový antigen CD20 se nachází pouze na B-lymfocytech, proto rituximab výrazně sníží jejich počet. Tím se sníží množství buněk, z něhož se mohou rekrutovat IgG4 secernující plazmocyty. Poklesem počtu B-buněk se také sníží jejich možné interakce s regulačními T-buňkami, a tím se zastaví profibrotická a proinflamatorní imunitní odpověď (22).

První zpráva o účinnosti rituximabu je z Bostonu z roku 2010, popisuje u prvního takto léčeného pacienta rychlý pokles IgG4 a ústup nemoci (23).

Stejný autor o dva roky později, v roce 2012, zveřejnil první studii, v níž bylo léčeno rituximabem celkem deset lidí. Ihned po léčbě bylo zlepšení pozorováno u 9 z 10 pacientů. V případě Riedlovy tyreoiditidy sice nedošlo k ústupu fibrotizace, ale ustoupily další projevy nemoci. U všech pacientů podání rituximabu umožnilo ukončení podávání steroidů a léků ze skupiny imunosupresiv a po podání rituximabu také významně poklesla koncentrace IgG4. Ale již v této první studii u pacientů, jejichž nemoc po čase progredovala, podávali opakovaně rituximab v šestiměsíčních intervalech. Opakované podávání rituximabu vedlo k ústupu nemoci a opětovnému poklesu IgG4. Autoři této studie z roku 2012 upozorňují na fakt, že u některých pacientů s IgG4-RD může monoterapie rituximabem navodit dlouhodobou remisi, ale u zanedbatelné části nemocných dochází k relapsům a je třeba udržovací léčby (24).

Na Mayo Clinic léčili 30 pacientů s IgG4-RD dvěma dávkami rituximabu (1000 mg), které podali ve 14denních intervalech a výsledky zveřejnili 2015. Pro hodnocení efektu léčby používali poměrně složitý

systém. Zlepšení pozorovali u 97 % pacientů. Celkem 47 % nemocných se dostalo do kompletní remise při hodnocení po 6 měsících a 40 % zůstávalo v kompletní remisi po 12 měsících od léčby. U ostatních choroba recidivovala (25).

Francouzská databáze obsahuje 156 pacientů IgG4-RD. Z nich 33 bylo léčeno rituximabem a výsledky zveřejněny v roce 2017. Klinická léčebná odpověď byla pozorována u 29 z 31 (93,5 %) pacientů. U 17 (51,5 %) nemocných léčených rituximabem bylo možné po aplikaci rituximabu přerušit podávání glukokortikoidů. Během sledování po dobu 24 měsíců relabovala nemoc u 13 z 31 (41,9 %) pacientů, u nichž po iniciální léčbě byla potvrzena léčebná odpověď. Medián intervalu do relapsu byl 19 měsíců. Autoři proto doporučují udržovací léčbu rituximabem, která povede k delším bezpříznakovým obdobím a případně vyléčení (26).

Německá studie obsahuje 46 pacientů, kteří byli léčeni alespoň základní dávkou rituximabu, za což považovali 4 aplikace v dávce 375 mg/m²/týden, nebo dvě aplikace celkové dávky 1000 mg v intervalu 14 dní. Medián intervalu do relapsu po této léčbě byl 16 měsíců. Při mediánu sledování 71 (2–173) měsíců relabovala nemoc u 61 % takto léčených. U nich pak začali podávat udržovací dávky rituximabu v šestiměsíčních intervalech, čímž navrátili pacienty do remise (27).

Všechny tyto studie prokázaly tedy poměrně vysoký počet léčebných odpovědí po léčbě založené na rituximabu a obvykle i glukokortikoidech.

Rituximab lze podávat u IgG4-RD nejen s glukokortikoidy ale podobně jako u lymfomů i s dalšími léky. V případě hypofyzitidy a infiltrace očníce bylo dosaženo léčebné odpovědi léčebnou trojkombinací, azathioprin, glukokortikoid a rituximab (28).

U pacienta s agresivní manifestací v ORL oblasti byl k rituximabu a glukokortikoidům přidán cyklofosfamid a bylo dosaženo kompletní remise (29). Takže účinek Rituximabu u IgG4-RD je možné dále potencionovat pomocí cyklofosfamidu nebo dalších léků ze skupiny imunosupresivně působících cytostatik (azathioprin) a je pravděpodobné, že touto léčbou dosažené remise budou mít delší trvání (21).

Mimo tyto výše citované klinické studie, které hodnotí přínos rituximabu pro pacienty s IgG4-RD, jsou v literatuře četné popisy případů potvrzující účinek této léčby ve všech možných lokalizacích této choroby. Poměrně hodně publikací popisuje léčebný efekt při postižení orbity, kdy dochází k ohrožení zraku (30–34).

Zcela ojedinělá je i zpráva o intraokulární aplikaci tohoto léku (35) stejně jako o intratekální aplikaci v případě hypertrofické pachymeningitidy (36). Pachymeningitida je jedním z možných projevů IgG4-RD a rituximab je účinný i v této indikaci (37) stejně jako při výjimečném projevu této nemoci, jako je hypofyzitida (38–40).

Postižení ORL oblasti obvykle způsobuje pacientům intenzivní problémy, a tak i zde byl použit rituximab s glukokortikoidy a případně s dalšími léky (29), a podobně v případě Riedlovy tyreoiditidy (41)

Rituximab byl účinný i při kožních manifestacích (42), dále v případně kombinace IgG4-RD a xatogranulomu (43) anebo IgG4-RD a Castlemanovy nemoci (44). Také v případě nefrologické manifestace, která se projevuje jako tubulointerstiální nefritida, vede léčba režimem obsahujícím rituximab k remisi nemoci (45–47.)

Choroba IgG4-RD byla objevena japonskými autory při hledání laboratorního markeru, který by odlišil imunitní pankreatitidu od neoplazie pankreatu, takže postižení pankreatu a biliárních cest bylo jednou z prvních rozpoznávaných projevů této nemoci, a tak je také hodně publikací, potvrzujících účinek léčby založené na rituximabu v této indikaci (48–51) a podobné výsledky byly dosaženy u retroperitonální fibrózy (52–67).

Na našem pracovišti jsme pro léčbu pacientů s pokročilou chorobou a multiorgánovým postižením použili kombinaci rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu (rituximab v dávce 375 mg/m² infuze den 1 cyklu, dexametazon 20–40 mg jednorázově v infuzi den 1 a den 15 cyklu a cyklofosfamid 600 mg den 1 a den 15 cyklu). Těchto cyklů jsme aplikovali v měsíčních intervalech nejméně 6. U všech třech takto léčených pacientů nemoc kompletně ustoupila, jak ilustrují obrázky 1–3. V prvním případě však po 2 letech nemoc recidivovala, a tak jsme začali podávat udržovací léčbu rituximab 1000 mg v infuzi v intervalu šesti měsíců. Při této udržovací léčbě jsou dvě pacientky s touto nemocí bez recidivy.

Udržovací léčba onemocnění asociovaného s imunoglobulinem IgG4

Mnoho prací tedy prokazuje, že rituximab s vysokou účinností a minimálními nežádoucími účinky dosahuje léčebné odpovědi. Poměr žádoucích a nežádoucích účinků je jednoznačně nejpříznivější ze všech léčebných alternativ. Jenže nemoc má tendenci po ukončené aplikaci rituximabu recidivovat (68, 69). A z toho vyplývá nutnost udržovací léčby, jak je zmíněna v první studii z roku 2012 (24).

Italská studie, do níž bylo zařazeno 14 pacientů, prokázala přínos udržovací léčby podávané v intervalu 6 měsíců, což odstranilo relapsy u takto léčených pacientů (70).

Studie z Mayo Clinic obsahuje již 40 pacientů, z toho 14 nedostalo udržovací léčbu a 26 pacientů dostávalo pravidelně udržovací léčbu rituximabem. Ve skupině bez udržovací léčby IgG4-RD relabovala nemoc po 3 letech u 45 % pacientů, zatímco ve skupině s udržovací léčbou relabovalo jen 11 % pacientů. Proto doporučují udržovací léčbu (71), podobně jako japonští autoři (72).

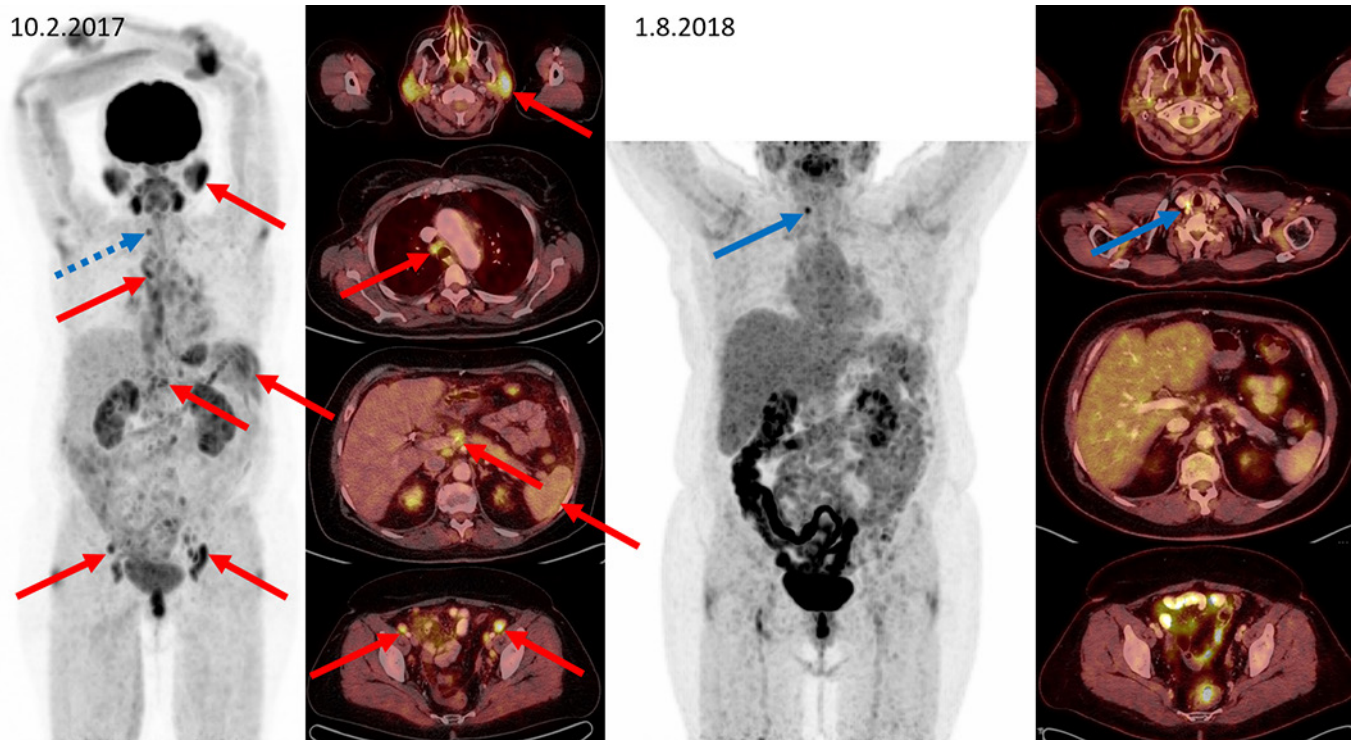
V následujících letech budou klinické studie testovat optimální dávky rituximabu pro udržovací léčbu. Ale do klinických studií se nyní dostávají i biosimilars (73).

Další používané léky

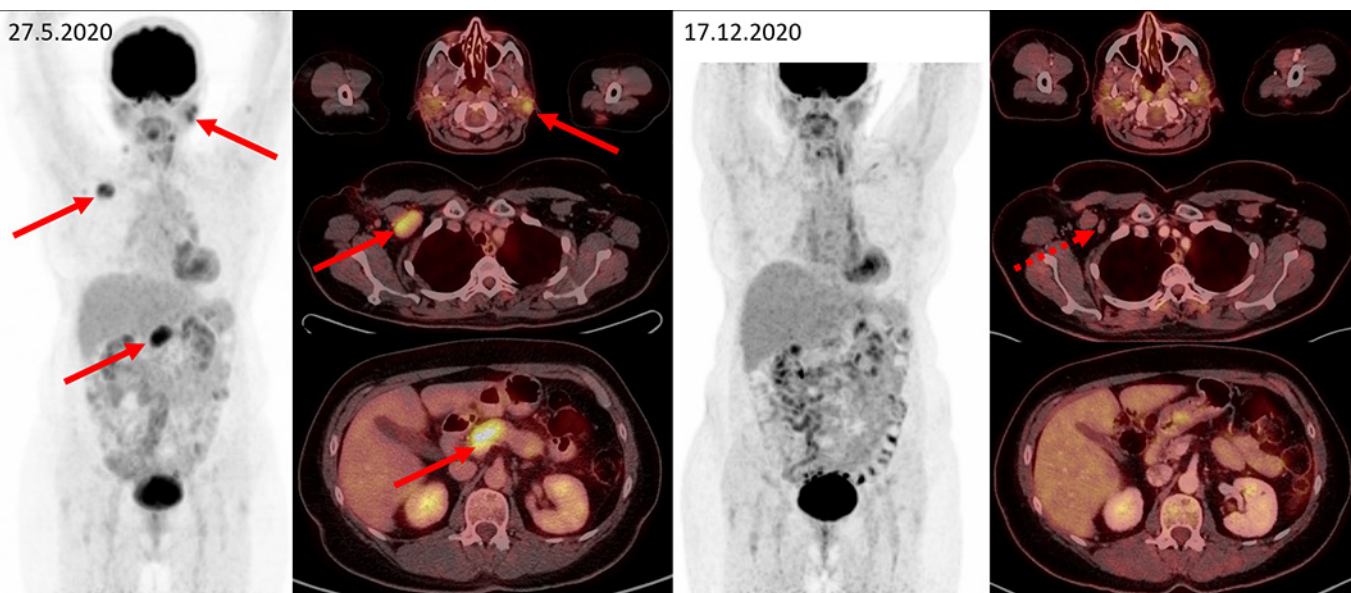
V odborné lékařské literatuře jsou popsány i další úspěšné léčebné alternativy, i když zatím zcela výjimečně použité. Jedna publikace popsala úspěšnou léčbu bortezomibem (74) a monoklonální protilátkou anti-TNF alfa (75). Účinek těchto dvou léků nebyl potvrzen dalšími publikacemi. V jedné zprávě byl popsán léčebný efekt sirolimu (76) a v dalších dvou pak takrolimu (77, 78).

Další vývoj léčby se odvíjí od postupného pronikání do patofyziologie této nemoci a snaží cílit na patofyziologicky nejdůležitější cíle. Zcela novým lékem je preparát jménem abatacept, cytotoxický fúzní protein cílený na T lymfocyty, který redukuje počet Tfh buněk a dosahuje dobrých léčebných odpovědí. Zatím nejsou však k dispozici prospektivní randomizované studie vyhodnocující účinek a tolerance abataceptu

Obr. 1. F–FD6 PET/CT vyšetření u pacientky s IgG4- RD a generalizovaným postižením. Červenými šipkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace příušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina paratracheální vpravo, metabolicky aktivní slezina, uzliny periportálně a uzliny podél zevních ilických cév oboustranně. Další nálezy: infiltrace v gll. submandibularis oboustranně, v dalších uzlinách mediastina, břicha i retroperitonea a presakrálně jsou patrné na MIP zobrazení, ale nejsou označeny. Všechna tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem zanikají. Jen v pravém laloku štítnice (označeno modře) se zvyšuje aktivita a při přešetření štítnice byl později prokázán papilokarcinom



Obr. 2. F–FD6 PET/CT vyšetření u pacientky s bolestmi v dolní polovině břicha a zvětšením pankreatu. Šipkami jsou označeny metabolicky aktivní infiltrace příušních slinných žláz, zvětšená aktivní uzlina vpravo pod prsními svaly, infiltrace přechodu hlavy a těla pankreatu. Další méně výrazná ložiska (vlevo v gll. submandibularis, uzlinách na krku, kaudě pankreatu) jsou patrná na MIP zobrazení, ale nejsou označena. Tato metabolicky aktivní ložiska při kontrolním vyšetření zanikají, drobné reziduum bez zvýšené metabolické aktivity je patrné jen vpravo subpektorálně. Pacientka měla dva cytologické odběry z pankreatu, jeden vyšel jako zánět, druhý jako adenocarcinom. Vymizení infiltrace po léčbě rituximabem, cyklofosfamidem a dexametazonem potvrdilo etiologii v IgG4-RD a vyloučilo adenocarcinom pankreatu, který by na tuto léčbu nereagoval

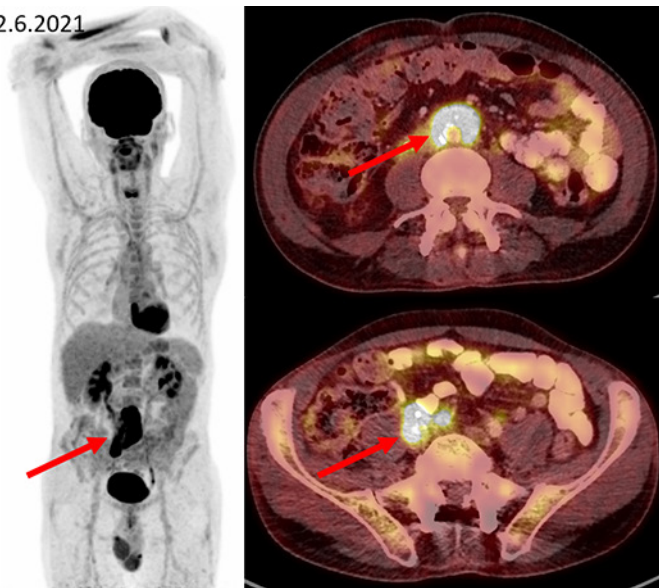


v této indikaci, ale u pacientů, kterým byl tento lék podán, byla popsána rychle nastupující léčebná odpověď (79, 80). S jednoznačným hodnocením přínosu tohoto léku u IgG4-RD je třeba vyčkat dalších zkušeností.

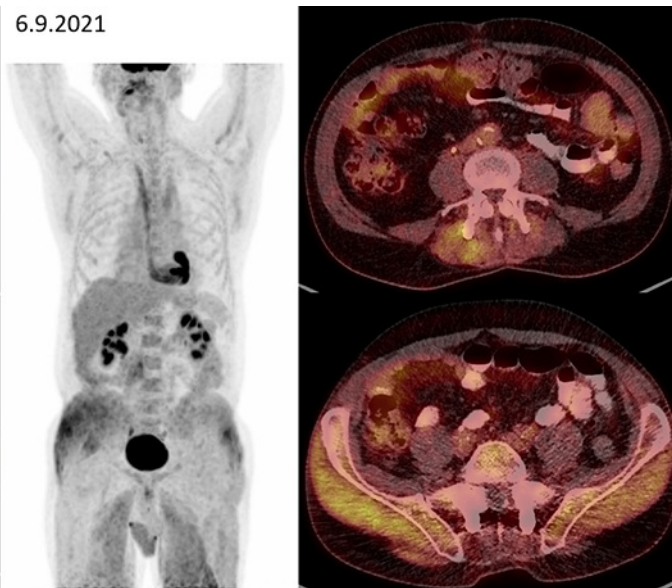
Naproti tomu preparát jménem dupilimab, což je monoklonální protilátka proti receptoru pro IL-4, má již ověřenou účinnost u této nemoci. Ve srovnání s abataceptem má užší cíl, jen blokádu IL-4, což je

Obr. 3. F-FD6 PET/CT vyšetření u pacienta s ložiskem retroperitoneální fibrózy s histologicky potvrzenou diagnózou IgG4-RD. Šipkami jsou označeny kranální i kaudální porce metabolicky aktivní infiltrace v retroperitoneu obkružující kaudální část břišní aorty, oblast bifurkace a dále odstup pravostranných společných ilických cév (v infiltrátu je zavzat pravostranný ureter s JJ stentem). Pacient byl léčen rituximabem, dexametazonem a cyklofosfamidem. Po této léčbě tato metabolicky aktivní infiltrace při kontrolním vyšetření zaniká. Další akumulace radiofarmaka v rámci variant fyziologického zobrazení

2.6.2021



6.9.2021



považováno za přednost (81–83). Indikace dupilimabu jsou zřejmě širší než jenom IgG4-RD (84).

Závěr

Podali jsme přehled zkušeností s léčbou této nemoci. Jak již v úvodu bylo napsáno, důležitou roli pro vyhodnocování efektivity léčby mají zobrazovací metody a speciální zobrazovací metody používající radionuklidy.

Pro sledování léčebné odpovědi se dále používá flow-cytometrické monitorování počtu plazmablastů v periferní krvi. To však vyžaduje speciální vícebarevnou průtokovou cytometrii a zavedené hodnocení počtu plazmocytů a plazmablastů v periferní krvi i v kostní dřeni.

Pokud byla vstupně zvýšená koncentrace imunoglobulinu IgG4 v séru, což nemusí být vždy, pak je monitorování této koncentrace také součástí vyhodnocování léčby. Stanovení hodnoty IgG4 je ale dostupné pouze v laboratořích klinické imunologie a není prováděno v ČR

v běžných biochemických laboratořích. Zvýšené koncentrace IgG4 však nejsou obligátní, u evropské populace provází zvýšení subtypu IgG4 asi 70 % případů IgG4-RD. Mírné zvýšení koncentrace IgG4 (1,5–5 g/l) je nespecifické, ale výrazné zvýšení (>5 g/l) je z 90 % specifické pro IgG4-RD. Podrobnosti o metodice stanovení IgG4 a interpretaci jejich hodnot je podrobně uvedené v článku Zity Chovancové: „IgG4 podtrhává imunoglobulinů a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění“ a v dalších publikacích (85, 86). Pro úspěch léčby je ale nejdůležitější, podobně jako je tomu u maligních chorob, časné stanovení diagnózy, protože počáteční stadia velmi dobře reagují na výše uvedené léčebné postupy, ale při pozdní diagnóze, kdy již dominují fibrotické změny v postižených orgánech, jsou tyto změny již špatně či málo ovlivnitelné. A tak časná diagnostika je základem pro úspěšnou léčbu i v případě IgG4-RD.

Publikace byla vytvořena na podporu těchto aktivit

MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a MOÚ: MZ ČR – RVO (MOÚ, 00209805)

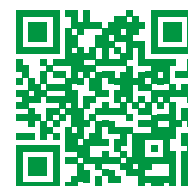
LITERATURA

- Fathala A. Multimodalities Imaging of Immunoglobulin 4-related Cardiovascular Disorders. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(3):224-229. doi: 10.2174/1573403X15666190117101607.
- Mitamura K, Arai-Okuda H, Yamamoto Y et al. Disease activity and response to therapy monitored by [¹⁸F]FDG PET/CT using volume-based indices in IgG4-related disease. *EJNMMI Res.* 2020 Dec 9;10(1):153. doi: 10.1186/s13550-020-00743-w.
- Vankadari K, Mittal BR, Kumar R et al. Isolated Involvement of Prostate Gland by Immunoglobulin G4-Related Disease Diagnosed With the Help of FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2019 Sep;44(9):e537-e539. doi: 10.1097/RLU.0000000000002689.
- Martinez-Pimienta G, Noriega-Álvarez E, Simó-Perdigó M. Study of systemic disease IgG4. Usefulness of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose -positron emission tomography/computed tomography for staging, selection of biopsy site, evaluation of treatment response and follow-up. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(3):222-225. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16118.
- Luo Y, Pan Q, Yang H et al. Fibroblast Activation Protein- Targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-FAPI for Imaging IgG4-Related Disease: Comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2021;62(2):266-271. doi: 10.2967/jnumed.120.244723.
- Pan Q, Luo Y, Zhang W. Recurrent Immunoglobulin G4-Related Disease Shown on ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2020;45(4):312-313. doi: 10.1097/RLU.0000000000002919. PMID: 31977476.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132.
- Abraham M, Khosroshahi A. Diagnostic and treatment workup for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(9):867-875. doi:10.1080/1744666X.2017.1354698.
- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M. 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. Epub 2020 Jun 18.
- Moussiegt A, Müller R, Ebbo M et al for French IgG4-RD Study Group. IgG4-related disease and hypereosinophilic syndrome: Overlapping phenotypes. *Autoimmun Rev.* 2021 Sep;20(9):102889. doi:10.1016/j.autrev.2021.102889. Epub 2021 Jul 5.
- Masaki Y, Matsui S, Saeki T et al. A multi-center phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017;27(5):849–854.
- Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2017;66(3):487–494.

13. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62(11):1607–1615.
14. Yoshikawa M, Muro Y, Ogawa-Momohar, M.A. case with overlapping features of IgG4-related autoimmune pancreatitis, Sjögren's syndrome and anti-aminocyl-tRNA synthetase syndrome. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021 Jan;5(1):82–86. doi: 10.1080/24725625.2020.1816675.
15. Wang L, Zhang P, Wang M et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018; 20:65. doi:10.1186/s13075-018-1567-2 pmid:29636109
16. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis [Oxford]. *Rheumatology (Oxford)* 2019;kez380. doi:10.1093/rheumatology/kez380
17. Bektaş M, Ağargün BF, Torun ES et al. Pure Red Cell Aplasia in IgG4-Related Disease: Successful Treatment With Cyclosporine. *J Clin Rheumatol*. 2020 Dec 14. doi: 10.1097/RHU.0000000000001666. Epub ahead of print.
18. Yunyun F, Yu C, Panpan Z et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7(1):6195–6198.
19. Yunyun F, Yu P, Panpan Z et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):52–60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
20. Drobysheva A, Fuller J, Pfeifer CM, Rakheja D. Orbital Granulomatosis With Polyangiitis Mimicking IgG4-Related Disease in a 12-Year-Old Male. *Int J Surg Pathol*. 2018 Aug;26(5):453–458. doi: 10.1177/1066896917754252.
21. Luo X, Peng Y, Zhang P et al. Comparison of the Effects of cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil Treatment Against Immunoglobulin G4-Related Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 7;7:253. doi: 10.3389/fmed.2020.00253.
22. Yamamoto M. B cell targeted therapy for immunoglobulin G4-related disease. *Immunol Med*. 2021 Feb 14:1–7. doi: 10.1080/25785826.2021.1886630.
23. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al. JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(6):1755–1762.
24. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):57–66.
25. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1171–1177.
26. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017;12(9):e0183844. Published online 2017 Sep 15. doi: 10.1371/journal.pone.0183844
27. Backhus J, Neumann C, Perkhofer L et al. A Follow-Up Study of a European IgG4-Related Disease Cohort Treated with Rituximab. *J Clin Med*. 2021;10(6):1329. doi: 10.3390/jcm10061329.
28. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(24):e6934.
29. Shao SAN, Chia-der LIN, Sheng-ta TSAI et al. Immunoglobulin G4-Related Disease Presented as Recurrent Otitis Media and Mixed Hearing Loss Treated With cyclophosphamide and Rituximab: *Arch Rheumatol*. 2019;34 (2):233–237.
30. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)* 2015;29 (1):122–128.
31. Aouidad I, Schneider P, Zmuda M et al. IgG4-Related Disease With Orbital Pseudotumors Treated With Rituximab Combined With Palpebral Surgery. *JAMA Dermatol* 2017; 153(3):355–356.
32. Berta AI, Agaimy A, Braun JM, et al. Bilateral Orbital IgG4-Related Disease with Systemic and Corneal Involvement Showing an Excellent Response to Steroid and Rituximab Therapy: Report of a Case with 11 Years Follow-Up. *Orbit* 2015;34(5): 299–301.
33. Caso F, Fiocco U, Costa L et al. Successful use of rituximab in a young patient with immunoglobulin G4-related disease and refractory scleritis. *Joint Bone Spine*. 2014; 81(2):190–192.
34. Chen TS, Figueira E, Lau OC et al. Successful „medical“ orbital decompression with adjunctive rituximab for severe visual loss in IgG4-related orbital inflammatory disease with orbital myositis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2014;30(5):e122–125.
35. Savino G, Battendieri R, Siniscalco A et al. Intraorbital injection of Rituximab in idiopathic orbital inflammatory syndrome: case reports. *Rheumatol Int*. 2015;35(1): 183–188.
36. Della-Torre E, Campochiaro C, Cassione EB et al. Intrathecal rituximab for IgG4-related hypetrophic pachymeningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 441–444. doi:10.1136/jnnp-2017-316519 pmid:28819060
37. Mageau A, Shor N, Fisselier M, et al. Rituximab for corticosteroid-resistant relapsing IgG4-related intracranial pachymeningitis: report of two cases. *Pract Neurol*. 2018;18(2):159–161. doi: 10.1136/practneurol-2017-001826.
38. Gu WJ, Zhang Q, Zhu J, et al. Rituximab was used to treat recurrent IgG4-related hypophysitis with ophthalmopathy as the initial presentation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(24):e6934.
39. Bullock DR, Miller BS, Clark HB, Hobday PM. Rituximab treatment for isolated IgG4-related hypophysitis in a teenage female. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18-0135. doi: 10.1530/EDM-18-0135. Epub 2018 Dec 28.
40. Boharoon H, Tomlinson J, Limback-Stanic C et al. A Case Series of Patients with Isolated IgG4-related Hypophysitis Treated with Rituximab. *J Endocr Soc*. 2020 Apr 21;4(6):bvaa048. doi: 10.1210/jendso/bvaa048.
41. Mammen SV, Gordon MB. Successful use of rituximab in case of Riedel thyroiditis A resistant to treatment with prednisone and tamoxifen. *AACE Clin Case Rep*. 2019 Apr 25;5(3):e218–e221. doi: 10.4158/ACCR-2018-0352.
42. Jalilian C, Prince HM, McCormack C et al. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: case report and literature review. *Australas J Dermatol*. 2014;55 (2):132–136.
43. Pomponio G, Olivari D, Mattioli M et al. Sustained clinical response after single course of rituximab as first-line monotherapy in adult-onset asthma and periorbital xanthogranulomas syndrome associated with IgG4-related disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11143. doi: 10.1097/MD.0000000000001143
44. Mochizuki H, Kato M, Higuchi T et al. Overlap of IgG4-related Disease and Multicentric Castleman's Disease in a Patient with Skin Lesions. *Intern Med* 2017;56 (9):1095–1099.
45. McMahon BA, Novick T, Scheel PJ et al. Rituximab for the Treatment of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2015;94 (32) e1366.
46. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A et al. IgG4-related kidney disease: the effects of a Rituximab-based immunosuppressive therapy. *Oncotarget*. 2018;9(30):21337–21347. doi: 10.18632/oncotarget.25095.
47. Eroglu E, Sipahioglu MH, Senel S et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: A case report. *World J Clin Cases*. 2019;7(16):2309–2315. doi: 10.4239/wjcc.v7i16.2309-2315
48. Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol*. 2021 Oct;21(7):1395–1401. doi:10.1016/j.pan.2021.06.009. Epub 2021 Jul 3. PMID: 34244040.
49. Gillispie MC, Thomas RD, Hennon TR. Successful treatment of IgG4-related sclerosing disease with rituximab: a novel case report. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33 (4):549–550.
50. Nikolic S, Panic N, Hintikka ES et al. Efficacy and safety of rituximab in autoimmune pancreatitis type 1: our experiences and systematic review of the literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(11):1355–1362. doi: 10.1080/00365521.2021.1963837. Epub 2021 Aug 19.
51. Terumi Kamisawa, Takahiro Nakazawa, Susumu Tazuma, et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019 Jan; 26(1): 9–42.
52. Peisen F, Thais WM, Eker K et al. Retroperitoneal Fibrosis and its Differential Diagnoses: The Role of Radiological Imaging. *Rofo*. 2020;192(10):929–936. doi: 10.1055/a-1181-9205. Epub 2020 Jul 22. PMID:32698236.
53. 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. Epub 2019 Jan 8.
54. Forestier A, Buob D, Mirault T et al. No specific imaging pattern can help differentiate IgG4-related disease from idiopathic retroperitoneal fibrosis: 18 histologically proven cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(3):371–375.
55. Raglianti V, Rossi GM, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an update for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(10):1773–1781. doi: 10.1093/ndt/gfaa083.
56. Wallwork R, Wallace Z, Perugini C et al. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631.
57. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9. PMID: 32775962;
58. Almeqdadi M, Al-Dulaimi M, Perepletchikov A, et al. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: A case report and literature review. *Clin Nephrol Case Stud*. 2018 Apr 27;6:4-10. doi: 10.5414/CNCS109321
59. Hamdan A, Moeen Z, Tariq H et al. An Interesting Case of Immunoglobulin G4-Related Retroperitoneal Fibrosis Treated With Rituximab. *Cureus*. 2021 Sep 13;13(9):e17940. doi:10.7759/cureus.17940.
60. Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *A. Intern Emerg Med*. 2017;12:287–299.
61. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:297–303.
62. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med*. 2004;116:194–197
63. Scheel PJ, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann Intern Med*. 2011;154:31–36.
64. Marzano A, Trapani A, Leone N et al. Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporin. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:427–428.

65. Fenaroli P, Maritati F, Vaglio A. Into Clinical Practice: Diagnosis and Therapy of Retroperitoneal Fibrosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2021 Feb 10;23(3):18. doi: 10.1007/s11926-020-00966-9. PMID: 33569638.
66. Nikiphorou E, Galloway J, Fragoulis GE. Overview of IgG4-related aortitis and periaortitis. A decade since their first description. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12):102694. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102694.
67. Marvisi C, Accorsi Buttini E, Vaglio A. Aortitis and periaortitis: The puzzling spectrum of inflammatory aortic diseases. *Presse Med.* 2020 Apr;49(1):104018. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104018.
68. Shinoda K, Taki H, Sugiyama T. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol.* 2013; 23 (6): 1226-1230.
69. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (6): 1000-1008
70. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2019; S0953-6205(19)30467-4. doi:10.1016/j.ejim.2019. 12. 029
71. Majumder S, Mohapatra S, Lennon RJ et al. Rituximab Maintenance Therapy Reduces Rate of Relapse of Pancreaticobiliary Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1947-1953. doi: 10.1016/j.cgh.2018. 02. 049.
72. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum, Dis.* 2015; 74 (8):e46.
73. Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C et al. Efficacy and safety of rituximab biosimilar (CT-P10) in IgG4-related disease: an observational prospective open-label cohort study. *Eur J Intern Med.* 2021 Feb;84:63-67. doi: 10.1016/j.ejim.2020. 12. 006.
74. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10(3):217-219.
75. Jalaj S, Dunbar K, Campbell A et al. Treatment of Pediatric IgG4-Related Orbital Disease With TNF- α Inhibitor. *Plast Reconstr Surg.* 2018 Jan/Feb;34(1):e10-e12.
76. Poo SX, Pepper RJ, Onwordi L et al. Sirolimus use in patients with subglottic stenosis in the context of granulomatosis with polyangiitis (GPA), suspected GPA, and immunoglobulin G-related disease. *Scand J Rheumatol.* 2021;50(1):52-57. doi:10.1080/03009742.2020.1777324.
77. Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of takrolimus on IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):892-894. doi:10.1080/14397595.2018.1532560.
78. Peng L, Zhang P, Zhang X, et al. Clinical features of immunoglobulin G4-related disease with central nervous system involvement: an analysis of 15 cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(4):626-632. Epub 2020 Feb 14. P
79. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum, Dis.* 2016;75(8):1576-8. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209368.
80. Lanzillotta M, Fernández-Codina A, Culver E et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 May;17(5):471-483. doi:10.1080/1744666X.2021.1902310.
81. Della-Torre E, Lanzillotta M, Yacoub MR. Dupilumab as a potential steroid-sparing treatment for IgG4-related disease. *Ann Rheum, Dis.* 2020 Jan14: annrheumdis-2020-216945. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216945. Epub ahead of print.
82. Yamamoto M, Yoshikawa N, Tanaka H. Efficacy of dupilumab reveals therapeutic target for IgG4-related disease: simultaneous control of inflammation and fibrosis. *Ann Rheum, Dis.* 2020 Feb 7:annrheumdis-2020-217076. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217076. Epub ahead of print.
83. Simpson RS, Lau SKC, Lee JK. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease. *Ann Rheum, Dis.* 2020 Apr;79(4):549-550. doi 10.1136/annrheumdis-2019-216368. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31857343.
84. Hoy SM. Dupilumab: A Review in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Drugs.* 2020 May;80(7):711-717. doi: 10.1007/s40265-020-01298-9. PMID: 32240527
85. Chovanová Z. IgG4 podřída imunoglobulinů a s ní související patologické stavy aneb jak účinně imitovat nádorové onemocnění. *Klinická onkologie, přijato do tisku.*
86. Chovanová Z. Immunosenescence - the sunset over the immune system. *Vnitř. Lék.* 2020;66(6):353-358.

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



V posledních číslech
najdete tato
hlavní témata:

- Imunologie (2/2022)
- Chirurgie (1/2022)
- Revmatologie (4/2021)
- Hematologie (3/2021)
- Farmakoterapie v kardiologii (2/2021)

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

www.klinickafarmakologie.cz



Mohou být přínosné i pro vás...

Nově diagnostikovaný diabetes mellitus a úbytek hmotnosti jako manifestace karcinomu pankreatu

Aleš Dvořák, Miroslav Souček

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Kazuistika popisuje případ 68letého muže, u kterého se několik měsíců před stanovením diagnózy karcinomu pankreatu objevil jako časný příznak úbytek hmotnosti a diabetes mellitus. Diagnóza byla stanovena bohužel pozdě, až ve stadiu generalizovaného onemocnění, kdy nebylo možné pacienta léčit jinak než symptomaticky. Cílem článku je upozornit na tuto možnost manifestace karcinomu pankreatu. Pouze diagnóza stanovená včas v době lokalizovaného nádoru umožňuje resekci tumoru, která je jedinou kurativní léčebnou metodou. Z tohoto důvodu je nutné při netypické manifestaci diabetu pomýšlet také na možnou přítomnost karcinomu pankreatu.

Klíčová slova: diabetes mellitus, úbytek hmotnosti, karcinom pankreatu.

New onset of diabetes mellitus and weight loss as a manifestation of pancreatic cancer

The case report is about a 68-years-old man who developed a weight loss and diabetes mellitus as early symptoms of pancreatic cancer several months before the diagnosis. Unfortunately, the diagnosis was made too late, at the stage of generalized disease, when symptomatic treatment was the only possible way. The aim of the article is to warn about this possible way of pancreatic cancer manifestation, because only the diagnosis determined in time, when the tumor is localized, allows its resection - the only curative treatment method. For this reason, it is necessary to consider the presence of pancreatic cancer in the case of an atypical manifestation of diabetes.

Key words: diabetes mellitus, weight loss, pancreatic cancer.

Úvod

V České republice v posledních letech setrvale roste počet pacientů s diagnózou diabetes mellitus (DM). Aktuálně je v naší zemi okolo 1 000 000 osob s tímto onemocněním. DM je při dlouhém trvání, a zvláště při špatné kompenzaci, spojen se vznikem komplikací. Ty dělíme na makrovaskulární (akcelerovaná ateroskleróza vedoucí k ischemické chorobě srdeční, cévní mozkové příhodě, ischemické chorobě dolních končetin) a mikrovaskulární (diabetická neuropatie, nefropatie a retinopatie). Přibližně 93 % představují pacienti s DM 2. typu. Jedná se o civilizační onemocnění související zejména se změnou životního stylu, která nastala v posledních desetiletích. Tyto faktory lze shrnout pod pojmem nezdravý životní styl (sedavý způsob života, nedostatek pohybové aktivity, nadměrný energetický příjem, obezita).

Menší skupinou 5 % jsou pacienti s autoimunitním postižením inzulín produkujících B buněk pankreatu – diabetici 1. typu. Ostatní specifické formy diabetu jsou heterogenní skupina tvořící zbývající 2 % pacientů. Patří sem mimo jiné geneticky podmíněný MODY diabetes, DM v rámci endokrinopatií a dále tzv. pankreatoprivní DM (v americké literatuře často označovaný jako typ 3c) (1, 2).

Zástupci ze skupiny DM3c jsou diabetes při chronické pankreatitidě, po resekci pankreatu, při cystické fibróze, hemochromatóze a diabetes vyvolaný karcinomem pankreatu (KP). Ten však znamená pro pacienta výrazně horší prognózu ve srovnání s ostatními formami nově diagnostikovaného DM. Jeho podíl je 7–9 % z celkového počtu pacientů s DM 3c (2, 3). Patogeneze DM při KP se od ostatních zástupců této skupiny liší. Zde se nejedná o poškození B-buněk pankreatu. Jde jak o poruchu

glukózou stimulované sekrece inzulinu, tak i o periferní inzulinovou rezistenci, která je způsobena uvolňováním diabetogenních působků z nádoru. Tento fakt dokládá zlepšení glukózového metabolismu ověřené pomocí orálního glukózového tolerančního testu (oGTT) u pacientů po resekci KP (4). Zástupcem zmíněných faktorů je například cytokin MIF (faktor inhibující migraci makrofágů). Jeho zvýšené hladiny naproti tomu nebyly nalezeny u pacientů s tumorem pankreatu bez diabetu a pacientů s diabetem 2. typu bez tumoru pankreatu. Dalším je adrenomedullin – inhibitor sekrece inzulinu. Ten navíc aktivuje prostřednictvím hormon senzitivní lipázy lipolýzu v adipocytech, což vede ke snížení zásoby podkožního tuku a poklesu hmotnosti, který je pozorován jako symptom KP (3). Jako diabetogenní faktor byl dále popsán peptid homologní s S-100 kalcium vázícím proteinem a interleukin 6 (4). Pro DM 3c při KP jsou charakteristické abnormální koncentrace některých hormonů, které se podílejí na regulaci glykemie. V případě normálních bazálních plazmatických koncentracích se může porucha projevit v patologické hladině po stimulaci stravou. Nalézáme snížené hladiny pankreatického polypeptidu, inzulinu a inzulinotropního peptidu závislého na glukóze (3).

Tumor pankreatu je prognosticky jeden z nejhorších tumorů vůbec. Pětileté přežití se pohybuje kolem 5 %. Tento fakt dokládají křivky incidence a mortality, které se od sebe, na rozdíl od jiných nádorů, příliš nevzdalují. Incidence tohoto onemocnění se za posledních 40 let zdvojnásobila na hodnotu 22 a mortalita na 19 na 100 000 obyvatel za 1 rok. Naší zemi náleží v Evropě smutné prvenství v incidenci tohoto nádoru (5).

Přibližně 90 % tumorů pankreatu představuje duktální adenokarcinom (1). Rizikovými faktory jsou vyšší věk, obezita, nadměrný příjem alkoholu, nedostatek pohybové aktivity, kouření a také diabetes mellitus. Dále je to výskyt tumoru pankreatu u prvostupňového příbuzného,

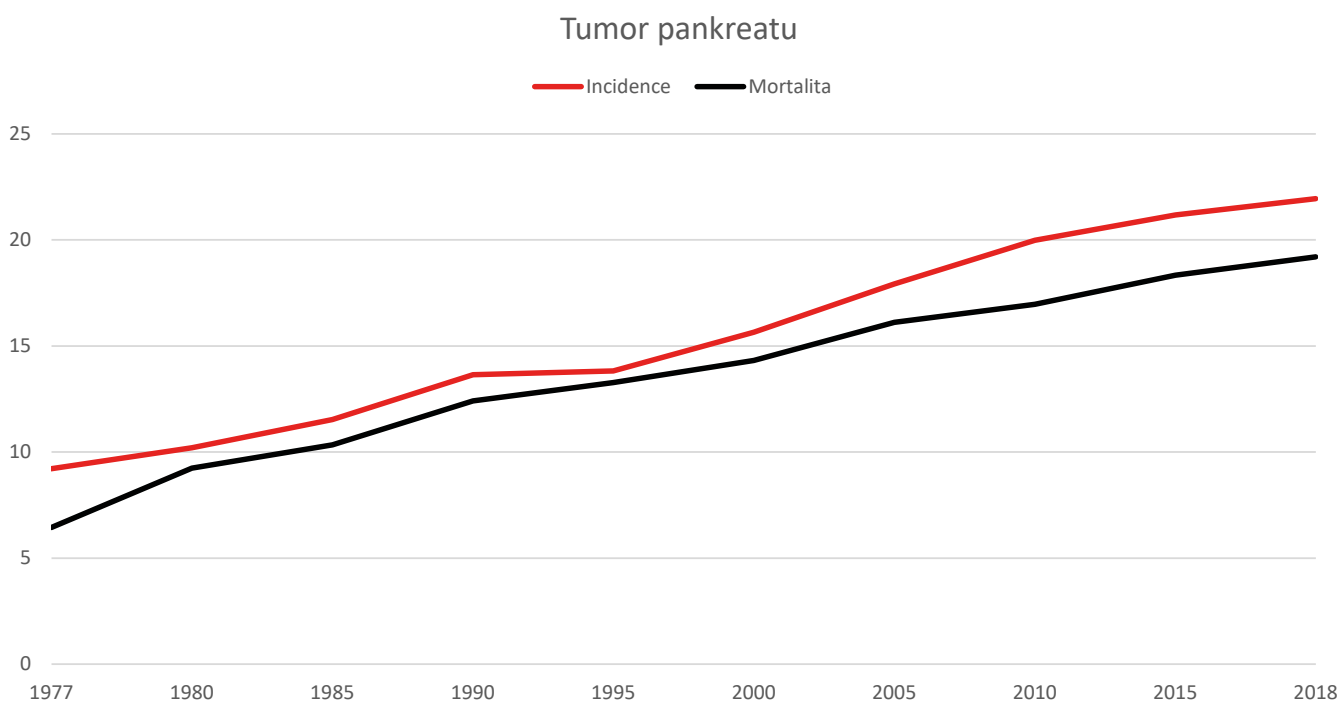
nosičství mutace BRCA 1 a 2, chronická pankreatitida, cystická fibróza, Peutz-Jeghersův syndrom a Lynchův syndrom (6, 7).

U pacientů s DM má karcinogenní vliv hyperglykemie, která vede k oxidačnímu stresu, glykaci proteinů a chronickému zánětu. Nádorové buňky mají na svém povrchu receptory, které mohou být aktivovány glykovanými proteiny. Zmíněné pochody usnadňují nádoru jeho klíčové vlastnosti – proliferaci, invazivní růst a tvorbu metastáz. Hyperinzulinemie, která je součástí DM 2. typu u obézních pacientů, je pokládána za faktor podporující růst nádorových buněk obecně. Proliferaci nádorových buněk podporují i hormony produkované tukovou tkání – adipokiny (např. leptin). Jistě není překvapením, že jejich zvýšené hladiny nacházíme u obézních pacientů (3). V případě léčby inzulinem se jako rizikový faktor vzniku nádoru ukázalo prvních 5 let jejího trvání (8).

Tumor pankreatu nemá své specifické symptomy. Jeho příznaky se překrývají s jinými nádory i onemocněními benigní povahy. Patří sem bolest břicha, bolest v zádech, hubnutí až kachexie, průjem, zácpa, nauzea, zvracení, anemie, periferní flebitida a již zmíněná primomaniestace DM nebo prediabetu. Průběh může být i asymptomatický, dokud se neobjeví ikterus následkem obstrukce žlučových cest (3, 7). V době diagnózy je 20 % pacientů v klinickém stadiu I-II a je u nich možná resekce nádoru. Naproti tomu u poloviny jsou v době diagnózy již přítomny metastázy. Nejčastěji jsou metastázami postiženy spádové mízní uzliny, játra, plíce, peritoneum (6).

K určení rozsahu onemocnění – stágingu, se využívá počítačová tomografie (CT) s použitím kontrastní látky nebo magnetická rezonance (MR). Odběr vzorku na histologické určení tumoru je, kromě samotné resekce tumoru, možný i metodou endoskopické sonografie (EUS) s aspirační biopsií tenkou jehlou. Další využití EUS je popis vztahu tumoru k okolním strukturám (6). Nádorový marker Ca 19-9 by neměl sloužit k diagnostice karcinomu pankreatu, jeho využití je spíše k moni-

Graf 1. Vývoj incidence a mortality, upraveno podle (5)



torování efektu protinádorové terapie a odhalení relapsu onemocnění u pacientů v remisi. Jeho plazmatické hodnoty jsou zvýšené i při jiných hepatobiliárních onemocněních (biliární infekci nebo obstrukci žlučových cest nenádorové etiologie) či jiných tumorech (7).

Strategie léčby se odvíjí od stadia onemocnění a klinického stavu pacienta. Jedinou kurativní metodou je resekce nádoru (7). K operaci jsou indikováni pacienti s dobrým KS a lokalizovaným tumorem. Po ní je doporučeno pokračovat v adjuvantní chemoterapii. U lokálně pokročilého tumoru pacienti podstoupí nejdříve neoadjuvantní chemoterapii nebo radioterapii. V případě příznivého efektu této iniciální léčby následuje resekce nádoru. Pacienti s metastatickým postižením a dobrým KS jsou léčeni paliativní chemoterapií, případně jsou chirurgicky řešeny komplikace způsobené tlakem nádoru na okolní orgány. Pacienti se špatným KS a generalizovaným tumorem jsou léčeni symptomaticky. V případě tumoru v hlavě pankreatu je často nutné pro obstrukční ikterus zajistit drenáž žlučových cest. U pacientů s dobrým KS a předpokládanou dobou přežití delší než půl roku vychází lépe operační řešení. Dalším možným způsobem zprůchodnění žlučových cest je ERCP a PTD (9).

Jsou používány následující způsoby chirurgického řešení – pankreatoduodenektomie pro tumory hlavy, distální pankreatektomie pro tumory kaudy a totální pankreatektomie. Tyto metody zahrnují i resekci spádových lymfatických uzlin, první jmenovaná v některých případech i resekci horní mesenterické žíly a blízkých arterií. Druhá zmíněná operace zase splenektomii, před kterou je nutné podstoupit nezbytná očkování. Po totální pankreatektomii pacient přijde o exokrinní funkci pankreatu a stává se inzulin dependentním diabetikem (9).

V současné době používaný protokol chemoterapie FOLFIRINOX zahrnuje fluorouracil, folinovou kyselinu, irinotecan a oxaliplatinu. Dále je používána léčba gemcitabine a albumin-paclitaxel. U pacientů s mutací BRCA 1 a 2 a PALB 2 se podává gemcitabin a cisplatin (10). Protokol FOLFIRINOX zlepšil dlouhodobé přežití pacientů s pankreatickým tumorem. Pokroku bylo dosaženo zvláště v oblasti neoadjuvantní léčby u pacientů s lokálně pokročilým tumorem. Díky němu se zvýšil počet nádorů vhodných k resekci. Dalším benefitem je časná léčba mikroskopických metastáz a prevence situace, kdy by pooperační komplikace zabránily podání chemoterapie (11). Pacientům s karcinomem pankreatu a prokázanou BRCA mutací je již možno podávat i cílenou léčbu inhibitory PARP proteinů – olaparib. Jedná se látku, která omezuje schopnost opravovat poškození DNA, což následně vede k apoptóze buňky. Další zástupce veliparib je zatím testován. U této skupiny látek byla prokázána i schopnost indukovat citlivost k chemoterapii a radioterapii. Dalším zkoušeným preparátem u pacientů s vhodným genetickým profilem nádoru je pembrolizumab, který se nyní používá například k léčbě maligního melanomu a nemalobuněčného plicního karcinomu (11, 12). Léčebné metody imunoterapie se u karcinomu pankreatu neprokázaly jako účinné, i když se např. u maligního melanomu a některých dalších malignit úspěšně používají (13).

Za nepříznivou prognózu, rychlou progresi onemocnění a špatnou odpověď karcinomu pankreatu k léčbě je do jisté míry zodpovědné samotné mikroskopické prostředí nádoru. Nádorové buňky spouští přes signální molekuly kaskádu dějů, na jejímž konci je aktivace buněk

schopných potlačovat imunitní odpověď vůči tumoru. Tato vlastnost se v případě progresu onemocnění a rezistence k imunoterapii jeví jako klíčová (14).

Popis případu

V následující kazuistice si popíšeme případ 68letého muže, který se dosud léčil pouze s arteriální hypertenzí, na kterou užíval monoterapii lékem ze skupiny ACEi. Během prohlídky u praktického lékaře v srpnu 2021 byl diagnostikován diabetes mellitus a zároveň i nasazena terapie metforminem v dávce 500 mg 1x denně.

O měsíc později se pacient dostavil na doporučení praktického lékaře na příjmovou ambulanci 2. IK FNUSA s následujícími obtížemi – nově vzniklé žluté zbarvení očí a kůže, tmavá moč, světlá stolice a dyspeptické potíže. Zejména pocit plnosti po jídle. Dále bylo zjištěno, že vyšší glykemie na lačno byly přítomny již několik měsíců před nasazením léčby. Hodnoty spadaly do pásma prediabetu, při provedeném oGTT nebyl DM prokázán. Pacient rovněž udával úbytek hmotnosti 16 kg za 9 měsíců od začátku roku (z 90 kg na 74 při výšce 180 cm). V objektivním nálezu dominoval ikterus a hepatomegalie 5 cm pod žeberním obloukem. Dle laboratorních vyšetření přítomna hyperbilirubinemie – celkový 292,6 (norma 0–21), přímý 244,2 (norma 0–5) $\mu\text{mol/l}$ a elevace jaterních testů – AST 2,3 (norma 0–0,85), ALT 7,23 (norma 0–0,83), ALP 10,3 (norma 0,72–1,92), GGT 6,55 (norma 0,17–1,19) $\mu\text{kat/l}$, glykovaný hemoglobin 48 (norma 20–42) mmol/mol. V moči bilirubin (3 arb.j.) a ketolátky (1 arb.j.). V krevním obraze lehká normocytární normochromní anemie s Hb 123 (norma 135 – 175) g/l. Ostatní laboratorní parametry v normě. Následovalo ultrazvukové vyšetření břicha. V játrech nalezena 2 ložiska odlišné echogenity v porovnání s ostatním parenchymem – vs. metastázy. V oblasti hlavy pankreatu ložisko utlačující žlučové cesty, které rozšířeny extra i intrahepatálně. Dále malé množství ascitu.

Pacient byl přijat na standardní oddělení. Provedeno ERCP, při kterém byl zaveden stent do ductus choledochus a odebrána stěrová cytologie. Následně proběhlo stagingové CT vyšetření, kde byl potvrzen tumor hlavy pankreatu s velikostí 36 mm a vícečetné metastázy jater. Metastatická ložiska do jiných orgánů nalezena nebyla. Výsledkem histologického vyšetření z cytologie odebrané při ERCP byl adenokarcinom pankreatobiliárního origa. Po iniciálním terapeutickém zákroku nedošlo k regresí ikteru. Proto bylo ERCP o 5 dní později opakováno. Přestože byly oba zavedené stenty průchodné, tak ani po druhém pokusu nedošlo ke zprůchodnění žlučových cest, které by bylo provázeno poklesem markerů obstrukce žlučových cest, regresí ikteru nebo dilatace žlučových cest na ultrazvuku. Celou situaci navíc komplikoval pacientův postupně se zhoršující klinický stav.

Případ byl referován na mezioborovém indikačním semináři. Chirurgické řešení metastatického tumoru nebylo indikováno. V tomto klinickém stadiu připadala do úvahy jen paliativní chemoterapie. Právě hyperbilirubinemie (ke konci převyšující 400 $\mu\text{mol/l}$) a špatný KS byly důvody, které chemoterapii kontraindikovaly. Z tohoto důvodu bylo od endosonografického vyšetření s odběrem bioptického vzorku upuštěno a dalším zvoleným postupem byla léčba symptomatická a hospicová.

Obr. 1. Šipka označuje tumor hlavy pankreatu, vlevo od něj stent, četné hypodenzity jater jsou metastázy (se souhlasem publikováno z archivu KZM FNUSA)



Diskuze

Tumor pankreatu je obtížné zachytit v časných stádiích a v době diagnózy je již bohužel většina pacientů postižena metastázami. Včasná diagnóza, která umožňuje resekci tumoru, je přitom jediným předpokladem úspěšné léčby (3). Plošný screening v populaci není realizovatelný s ohledem na nízkou incidenci tumoru ve srovnání s ostatními nádory, u kterých se rutinně provádí. Dalším problémem je chybějící levná a snadná screeningová metoda. U pacientů s genetickou zátěží, která zvyšuje riziko adenokarcinomu pankreatu (familiární výskyt tumoru pankreatu, nosičství mutace BRCA 1 a 2, Peutz-Jeghersův syndrom a Lynchův Syndrom) by dle doporučení mělo být prováděno od 50 let věku 1x ročně sledování metodou endoskopické sonografie nebo magnetické rezonance, které nezatěžují pacienta ionizujícím zářením (7).

K časnější diagnóze KP je možné využít manifestaci DM 3c. Má to však své limity, protože ne každý pacient s KP má DM. Kontrola glykemie u pacientů nad 50 let každé 2 roky u praktických lékařů je doporučována k časné diagnóze DM. Zvýšená hodnota glykemie na lačno nebo náhodné glykemie během dne by měla vést k dalšímu došetření (oGTT), které může potvrdit diagnózu prediabetu nebo diabetu. Úkolem pro lékaře je potom správně určit, o jakou formu diabetu se jedná. Stanovit diagnózu diabetu 1. typu u dětí a mladistvých zpravidla není problém, i když k omylu může dojít při rozpoznávání diabetu typu MODY (maturity onset diabetes of the young). U starších osob se však diabetes 1. typu manifestuje někdy jako typ LADA (latent autoimmune diabetes of the adult) a kromě diabetu 2. typu může být snadno zaměněn s diabetem typu 3c. Diagnostické může být stanovení autoprotilátek, ale těch existuje několik forem a mohou být pozitivní jenom přechodně.

Na možnost DM 3c se bohužel vždy nepomýšlí. Pokud je přítomen pokles hmotnosti a je současně vyloučen typ 1, je tu podezření na typ 3c. Toto platí i v případě prediabetu. Naproti tomu typický diabetes 2. typu je spojen s obezitou a nárůstem hmotnosti. Pravděpodobnost DM 2 zvyšuje také rodinná anamnéza tohoto onemocnění (3).

Následující skupiny pacientů by měly být došetřeny pro podezření na KP. Diabetes diagnostikovaný během posledních 2 let a pokles hmotnosti o 2 kg a více. Zvláště rizikový je věk 50 a více let. Dále pacienti, u kterých je iniciální tříměsíční léčba diabetu bez efektu, spolu se stagnací nebo poklesem hmotnosti. Pokud je úvodní léčba bez efektu a není přítomen pokles hmotnosti, měli bychom terapii posílit a vyhodnotit situaci za další 3 měsíce. Když opět nedojde ke zlepšení, a navíc je přítomen úbytek hmotnosti 2 kg a více, je tu podezření na KP. Vzhledem k tomu, že DM je sám rizikovým faktorem KP, je třeba brát vážně i zhoršení kompenzace u již diagnostikovaných diabetiků. A to v posledních 6 měsících, kdy je nově přítomen hmotnostní úbytek 2 kg a více. Tito pacienti by měli být odesláni na vyšší pracoviště, kde se provede test stanovení pankreatického polypeptidu. U DM 3c je jeho hladina obecně snižena. Ať už bazální nebo po stimulaci stravou. Pokud je test pozitivní nebo není k dispozici, dalším krokem je vyšetření zobrazovacími metodami (CT, MR, EUS). V případě suspektního nálezu na zobrazovacích metodách, ale negativním nálezu histologickém, je pacient dále sledován praktickým lékařem nebo diabetologem. Doporučený interval kontrol je 3 měsíce. Sleduje se hmotnost a parametry kompenzace DM. Dále je indikováno opakování zobrazovacích metod. EUS po 6 měsících, MR a CT po 12 měsících (3, 8, 15). Transabdominálním ultrazvukem je pankreas jako orgán uložený retroperitoneálně obtížně dosažitelný, jeho použití je v této situaci proto nevhodné (7).

Výše zmíněný přístup zvyšuje šanci na detekci KP v časnějších stádiích, což je velmi důležité (2, 8). Průměrná doba od stanovení diagnózy DM do manifestace KP je 10 měsíců, dle některých zdrojů to může trvat až 3 roky (3, 8). Největší pravděpodobnost, že bude přítomen nádor, je u pacientů, kterým byla porucha metabolismu glukózy diagnostikována v posledních 12 měsících (3).

Správná diagnóza byla u pacienta v této kazuistice stanovena bohužel pozdě, až ve stadiu generalizovaného onemocnění. Tato okolnost spolu se špatným KS již neumožnila podání léčby a pacient nakonec zemřel. Příznaky, které se u něj vyskytovaly (nově diagnostikovaná porucha metabolismu glukózy spolu s úbytkem na váze), jsou alarmující a měly by vést k podezření na KP. Pacient sám hubnutí moc velký význam nepřikládal. Měl z něj naopak dobrý pocit, protože dle svých slov pár kilogramů shodit potřeboval a praktickému lékaři se s tím nespělil. O dyspeptických potížích se pacient také nezmiňoval. Zpočátku se navíc jednalo o potíže mírného charakteru. K jejich výraznému zhoršení až do stavu, kdy téměř nemohl jíst, došlo krátce před vyšetřením v nemocnici. V prvé řadě měl pacient praktického lékaře o svých obtížích sám informovat. Protože tak neučinil, bylo už jen na lékaři, aby zmíněné informace sám aktivně zjistil. Nebo případně vážil pacienta a měl hodnoty ke srovnání. Dle dostupných údajů se totiž glykemie v pásmu prediabetu vyskytovaly již několik měsíců před stanovením diagnózy. To je v kombinaci s poklesem hmotnosti příznak, který by měl vzbudit suspekci na KP. Nálezy, které byly pravděpodobně přítomny už

při návštěvě u praktického lékaře, byly i hepatomegalie a zvýšené jaterní testy, přestože zjištěny nebyly. Pokud by díky tomu byla diagnóza KP odhalena ještě před rozvojem ikteru, byla by možnost podat alespoň paliativní chemoterapii. Příležitost pro časnější vyšetření a zlepšení šance na přežití pacienta v tomto případě tedy jistě byla.

Závěr

Počet pacientů s diagnózou diabetes mellitus neustále roste a je nutné mít na paměti, že se za tímto častým onemocněním může skrývat i mnohem závažnější choroba, jako je karcinom pankreatu. Týká se to především pacientů s nově zjištěným prediabetem při úbytku hmot-

nosti nebo osob s již zjištěným diabetem, jehož kompenzace se bez jinak vysvětlitelných příčin zhoršuje. Dále jsou to pacienti, u kterých se nezlepší kompenzace diabetu do půl roku od nasazení léčby, kdy po 3 měsících byla léčba posílena a zároveň se během tohoto půl roku objeví úbytek hmotnosti. Ve výše zmíněných případech by měl být pacient náležitě vyšetřen. Na včasné diagnostice se podílí především praktický lékař a diabetolog, ale také gastroenterolog či radiolog, kteří by měli být ochotni rizikového pacienta včas vyšetřit. Důležité je na tuto možnost manifestace pankreatického karcinomu nezapomínat a včas uskutečnit potřebná vyšetření.

LITERATURA

1. Češka R et al. Interna 3. vydání. Praha/Kroměříž: Triton 2020, 964 stran. ISBN 978-80-7553-782-9
2. Frič P, Šedo A, Škrha J et al. Early detection of sporadic pancreatic cancer: time for change. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;29(8):885-891.
3. Škrha J, Frič P, Bušek P. et al., Sporadic Pancreatic Cancer: Glucose Homeostasis and Pancreatogenic Type 3 Diabetes, in Advances in Pancreatic Cancer. London, United Kingdom: IntechOpen, 2018
4. Škrha P., Diabetes mellitus a karcinom pankreatu – příčina nebo následek? Vnitř Lék 2014; 60(9): 787–790.
5. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [cit. 2022-6-10]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>.
6. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018 Nov 21;24(43):4846-4861.
7. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2018 May 21;24(19):2047-2060.
8. Mueller AM, Meier CR, Jick SS et al. Characterization of the deterioration of diabetes control in patients with a subsequent diagnosis of pancreatic cancer: A descriptive study. Pancreatology. 2022 Apr;22(3):387-395.
9. Loveday BPT, Lipton L, Thomson BN. Pancreatic cancer: An update on diagnosis and management. Aust J Gen Pract. 2019 Dec;48(12):826-831.
10. Tempero MA. NCCN Guidelines Updates: Pancreatic Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2019 May 1;17(5.5):603-605.
11. Torphy RJ, Fujiwara Y, Schulick RD. Pancreatic cancer treatment: better, but a long way to go. Surg Today. 2020 Oct;50(10):1117-1125.
12. Zhu H, Wei M, Xu J et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications. Mol Cancer. 2020 Mar 2;19(1):49.
13. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. Trends Cancer. 2018 Jun;4(6):418-428.
14. Ren B, Cui M, Yang G et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. Mol Cancer. 2018 Jul 30;17(1):108.
15. Sharma A, Kandlakunta H, Nagpal SJS et al. Model to Determine Risk of Pancreatic Cancer in Patients With New-Onset Diabetes. Gastroenterology. 2018 Sep;155(3):730-739.



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**

EFIM Academy

EFIM Academy je nový vzdělávací projekt Evropské federace interní medicíny (EFIM) určený všem internistům. Tento projekt se snaží koncentrovat edukační materiály určené především internistů při jejich postgraduálním vzdělávání (ale nejen jim). V rámci portálu jsou dostupné různé formy vzdělávacích aktivity – ty které potřebujete sledovat, i ty, které stačí jen poslouchat. Mezi prvně zmiňované moduly patří například webináře, debaty na témata zajímavá pro internisty, vybrané sekce z kongresů. Významnou součástí je podcast Home of Medicine, který má ambice stát se „hlavním“ podcastem pro evropské internisty. Už nyní lze poslouchat 12 prvních témat, která jsou veskrze „internistická“ a představují klinické situace, které všichni často řešíme v každodenní praxi: horečka, dušnost, bolesti na hrudi, bolesti břicha, křeče, delirium apod. Poslech podcastů lze určitě doporučit především mladým kolegům, kteří získávají svoje diferenciálně diagnostické zkušenosti. Pro první vstup na portál EFIM Academy je nutné se zaregistrovat, registrace je bezplatná. A dostupná je také mobilní aplikace. Hlavním editorem portálu je profesorka Mine Durusu Tanriover z Turecka, dalším editorem je Dr. Amie Burbridge z Velké Británie. K obsahu portálu přispívají členské organizace EFIM – i pro členy ČIS je tedy možnost se zapojit a k obsahu webu přispívat, všechny příspěvky jsou posuzovány v rámci redakční rady EFIM Academy, aby byla zajištěna jejich odborná a edukační kvalita.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM
zdenek.monhart@nemzn.cz



SLEDUJTE NÁS NA TWITTERU

@MedicalSolen

časopisy / konference

20 let s vámi
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

[twitter.com/
@MedicalSolen](https://twitter.com/MedicalSolen)

Nenechte si ujít aktuální informace o možnostech postgraduálního vzdělávání lékařů a lékárníků

European Summer School of Internal Medicine (12.–18. 6. 2022, El Escorial, Madrid, Španělsko)

Viktor Klementa

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

Ve dnech 12.–18. 6. 2022 se uskutečnila Letní škola interní medicíny (European Summer School of Internal Medicine – ESIM) pod záštitou Evropské internistické společnosti (European Federation of Internal Medicine – EFIM) a Španělské internistické společnosti (Sociedad Española de Medicina Interna – SEMI). Setkání včetně odborného programu probíhalo v prostorách university Real Centro Universitario Escorial – María Cristina (UCM), která těsně přiléhá ke komplexu monumentálního kláštera a královského sídla svatého Vavřince v El Escorialu. Celý komplex se nachází přibližně 50 kilometrů severozápadně od Madridu.

Letní škola byla výborně zorganizovaná, vše proběhlo bez jakýchkoli obtíží. Zúčastnilo se jí celkem 37 mladých internistů ze 17 zemí. Byla možnost vyslechnout velmi zajímavé příspěvky od vážených hostů, mezi kterými byli například o prof. Giancarlo Agnelli z Itálie, prof. Carlos Guijarro ze Španělska či Dr. Ricardo Gómez Huelgas také ze Španělska a řada dalších. Všechna témata prezentací byla velmi poutavá, jednalo se mimo jiné o sdělení na téma managementu sepse, nejnovějších poznatků o léčbě plicní embolie, možnosti využití moderních technologií včetně telemedicíny, v neposlední řadě byl věnován prostor prezentačním dovednostem, lidštějšímu přístupu k pacientům, prevenci syndromu vyhoření a dalším tématům. Po konci každé prezentace následovala velmi přínosná debata. Plné zapojení zúčastněných mladých lékařů

bylo potřeba v několika sekcích, které byly věnovány snaze o nalezení nejlepšího přístupu v diagnostice a léčbě klinicky závažných a ne zcela jasných případů. Všichni účastníci z řad mladých internistů byli dopředu požádáni o zaslání zajímavé kazuistiky ze své klinické praxe. Nakonec bylo organizátory vybráno celkem 12 kazuistických sdělení, které byly následně jejich autory prezentovány. Měl jsem tu čest také prezentovat případ akutní intoxikace olovem, který jsme s kolegy úspěšně vyřešili a zaléčili na naší klinice ve Fakultní nemocnici v Olomouci.

Dále jsme se účastnili několika debatních kruhů, v rámci kterých byly probírány například horečky nejasné etiologie, možnosti optimální spolupráce interních a chirurgických oborů nebo rozdíly ve vnitřním lékařství v jednotlivých zemích. Opravdu zajímavým a přínosným byl také ultrazvukový workshop.

Letní internistickou školu hodnotím velmi pozitivně. Program byl pestrý a skvěle připravený. Mezi odbornou částí se našel prostor i pro sociální interakce a teambuildingové aktivity. Byla to jedinečná příležitost sdílet bohaté zkušenosti s kolegy z jiných zemí včetně jejich pohledu na vnitřní lékařství. Osobně si nejvíce cením získaných kontaktů a rozšíření obzorů v interní medicíně. Celkově se jednalo o výbornou akci, která je velkým přínosem pro další odbornou praxi a je také skvělou příležitostí jak k profesnímu, tak také osobnímu rozvoji. Akce jsem se zúčastnil díky podpoře České internistické společnosti.

Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2022

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

sanofi

 **SERVIER**

120  **YEARS**
GEDEON RICHTER

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 6

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián 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., Lazebká 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz