

Vnitřní lékařství

7

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 |



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



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



ZENTIVA



Covid-19 u nemocných po transplantaci ledviny

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Reaktivní, infekční nebo postinfekční artritida?

KAZUISTIKY

Účinek inhibitoru SGLT2 empagliflozinu na stabilizaci průběhu srdečního selhání s možností dalších intervencí u pacienta s HFrEF

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Nové technologie ve vývoji hypolipidemik. Inclisiran (LEQVIO®)

DOBRÁ RADA

Léčba hypertenze starších osob a její úskalí

VE ZKRATCE

Incidentalomy štítné žlázy

Obsahuje
i E-VERZI



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Udržte glykémii pod kontrolou

TERAPEUTICKÉ INDIKACE¹

U dospělých s diabetem mellitem

2. typu ke zlepšení kontroly

glykemie v monoterapii i kombinaci*

- **V monoterapii** – pokud dieta a cvičení nevedou k uspokojivé kompenzaci diabetu a pokud není metformin tolerován nebo je kontraindikován*
- **V kombinaci** s metforminem/derivátem sulfonylmočoviny thiazolidindionem nebo inzulinem*



*Plné znění terapeutických indikací je uvedeno ve zkrácené informaci o přípravku

Zkrácená informace o přípravku:

Název: Sitagliptin Polpharma 25, 50 a 100 mg potahované tablety. Jedna tableta obsahuje sitagliptinum 25, 50 nebo 100 mg. **Indikace:** U dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu je přípravek Sitagliptin Polpharma indikován ke zlepšení kontroly glykemie: **V monoterapii:** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykemie a u kterých metformin není vhodný 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 glykemie. S derivátem sulfonylmočoviny a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky derivátu sulfonylmočoviny samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykemie a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. S agonistou receptoru aktivovaného peroxisomovým 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 glykemie. **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 glykemie. 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 glykemie. Přípravek Sitagliptin Polpharma je rovněž indikován jako dodatečná terapie k léčbě inzulinem (s metforminem nebo bez něj), pokud úprava stravy a cvičení plus stabilní dávka inzulinu neposkytují odpovídající kontrolu glykemie. **Dávkování a způsob podání:** 100 mg sitagliptinu jednou denně. Pokud se používá v kombinaci s metforminem a/nebo TZD, je nutno zachovat dávku metforminu a/nebo TZD a přípravek Sitagliptin Polpharma podávat souběžně. Jestliže je přípravek Sitagliptin Polpharma užíván v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny nebo s inzulinem, pak je možné zvážit nižší dávku derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie. U pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 60 až < 90 ml/min) a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 45 až < 60 ml/min) není nutno dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 30 až < 45 ml/min) je dávka přípravku Sitagliptin Polpharma 50 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR ≥ 15 až < 30 ml/min) nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD) (GFR < 15 ml/min), včetně těch, kteří vyžadují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu je dávka přípravku Sitagliptin Polpharma 25 mg jednou denně. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Podávání přípravku Sitagliptin Polpharma pacientům s těžkou poruchou funkce jater nebylo hodnoceno a je třeba opatrnosti. Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. Sitagliptin nebyl hodnocen u pediatrických pacientů ve věku do 10 let. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek Sitagliptin Polpharma se nemá podávat pacientům s DM 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. V případě podezření na pankreatitidu se musí přípravek Sitagliptin Polpharma a další potenciálně podezřelé léčivé přípravky vysadit. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, užívání přípravku Sitagliptin Polpharma je nutno přerušit. Po uvedení na trh byl u pacientů užívajících inhibitory DPP-4 včetně sitagliptinu hlášen bulózní pemfigoid. Jestliže je podezření na bulózní pemfigoid, přípravek Sitagliptin Polpharma se má vysadit. Sitagliptin Polpharma se nesmí během těhotenství a kojení užívat. Přípravek Sitagliptin Polpharma nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Klinické údaje naznačují, že riziko klinicky významných interakcí při podávání sitagliptinu je nízké. **Nežádoucí účinky:** Časté: hypoglykemie, bolest hlavy. Méně časté: závrať, zácpa, pruritus. **Předávkování:** V kontrolovaných klinických studiích se zdravými dobrovolníky byly podávány jednorázové dávky až 800 mg sitagliptinu. Minimální zvýšení QTc, nepovažované za klinicky významné, bylo pozorováno v jedné studii se sitagliptinem v dávce 800 mg. Ve studiích fáze I s opakovanými dávkami nebyly u sitagliptinu v dávkách do 600 mg za den podávaných po dobu až 10 dní a v dávkách až 400 mg za den podávaných po dobu až 28 dní pozorovány žádné na dávce závislé nežádoucí účinky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Druh obalu a obsah balení:** Blistry Al/PVC/PVDC ve vnějším obalu. Balení po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA, ul. Pelplińska, 19 83-200 Starogard Gdański, Polsko **Registrační číslo:** 18/221/20-C, 18/222/20-C, 18/223/20-C. **Datum poslední revize textu:** 22. 10. 2021.

Výdej lékařského přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění, výši a podmínky úhrady naleznete v aktuálním Seznamu léčiv a PZLU hrazených ze zdravotního pojištění na www.sukl.cz. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s podrobnými informacemi v platném souhrnu údajů o přípravku. Další informace získáte na adrese: Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., organizační složka, Květnového vítězství 332/31, 149 00 Praha-Chodov, telefon +420 272 656 940. **Literatura:** ¹ SPC SITAGLIPTIN POLPHARMA. Materiál je určen výhradně pro odbornou veřejnost.

Hlavní téma – Nefrologie

Milé kolegyně, vážení kolegové, vážení čtenáři Vnitřního lékařství, toto číslo časopisu je ve svém monotematickém bloku zaměřeno na problematiku nefrologie. Mám to potěšení, že jsem editorem této části a mým úkolem bylo vybrat články, které by nejenom, aspoň částečně, reprezentovaly hlavní podobory nefrologie, ale které by také přinesly nejnovější informace v dané oblasti zajímavé i pro interně orientované lékaře.

Nefrologie patří mezi základní podobory vnitřního lékařství a jedním z jejich rysů, vynucených klinickou charakteristikou pacientů s onemocněními ledvin, je široký záběr nefrologa v řešení zdravotních problémů těchto pacientů. Ještě zřetelnější to je u skupiny pacientů spadajících do programu náhrady funkce ledvin (nejnověji se používá termín *Kidney replacement therapy*, KRT), tedy pacientů chronicky dialyzovaných či po transplantaci ledviny.

Další důležitou skutečností, která v poslední době přispěla k atraktivitě oboru, je nástup nových léků v nefrologii. Jedná se zejména o nové možnosti renoprotektivní terapie, ale také o nové imunosupresivní léky, které se používají zejména v léčbě glomerulonefritid. Současně i na poli léčby chronických komplikací v KRT je patrný neustálý pokrok, např. v možnostech léčby renální anémie či poruch kalcio-fosfátového metabolismu. Na základě výše uvedeného jsem proto požádal své kolegy o následující příspěvky z oblasti klinické konzervativní nefrologie, problematiky glomerulonefritid, renální anémie a transplantologie.

V prvním článku se prof. Tesař věnuje aktuálnímu tématu renoprotekce u chronického onemocnění ledvin (CKD). Pozornost je zaměřena na inhibici systému renin-angiotenzin (RAS). Další novou možností, jak posílit efekt inhibice systému RAS, je inhibice sodíko-glukózoového transportéru 2 (SGLT2) glifloziny či léčba inhibitorem mineralokortikoidního receptoru – finerenonem. Téma je však aktuální též z dalších důvodů: první je obecně medicínský – počet pacientů s poruchou funkce ledvin vzrůstá a část z nich je posléze odkázána na KRT, kdy chronická dialyzační léčba zásadním způsobem ovlivňuje kvalitu života pacientů a transplantace ledviny není možná pro každého. Současně program KRT odčerpává velké částky z rozpočtu zdravotnictví. Zpomalení progresu CKD tak může pomoci přímo postiženým pacientům i nepřímo uvolněním prostředků na léčbu jiných chorob. Druhým důvodem pro aktuálnost tématu je nedávné uvolnění preskripce gliflozínů pro nediabetické pacienty právě z indikace renoprotekce. To je koneckonců i jedním z témat následujícího sdělení prof. Viklického, kdy kolektiv autorů – zástupců České nefrologické společnosti a České diabetologické společnosti, publikuje stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s CKD. Většina z nich je sledována u prak-

tických lékařů, diabetologů, internistů, kardiologů či urologů, nikoli však u nefrologů. Společným cílem všech je zpomalení progresu CKD, a proto sjednocení indikace a preskripce gliflozínů a společné mezioborové postgraduální aktivity představují optimální možnost, jak rozšířit povědomí o jejich renoprotektivních vlastnostech mimo jejich antidiabetické a kardioprotektivní účinky. V případě nemocných s CKD G4 by situace měla být jednodušší, protože všichni tito nemocní by alespoň jednou ročně měli být vyšetřeni nefrologem, který by měl zrevidovat danou léčbu, a to včetně použití všech možností renoprotekce.

Třetí článek prim. Havrdy je zaměřen na téma parainfekčních glomerulonefritid (GN), významnou skupinu chorob ledvin, často podceňovanou, jejichž výskyt se posouvá od dětí a mladých osob k osobám vyššího věku. Pátrání po aktivní infekci je indikované u každého nemocného s nově diagnostikovanou GN, nicméně odlišení mezi parainfekční a autoimunitně podmíněnou GN může být obtížné, protože nejsou velké rozdíly v klinických projevech, v laboratorním a někdy ani v histologickém nálezu. Jejich léčba spočívá v eliminaci vyvolávající infekce, jen v ojedinělých případech může být indikovaná kombinace protinfekční léčby a šetrné imunosuprese.

V dalším příspěvku se zabývá prof. Ryšavá léčbou renální anémie. V léčbě původně zavedených ESA (erytropoézu stimulujících látek) se nyní více upřednostňuje bezpečnost léčby před kompletní normalizací hodnot hemoglobinu. Základem léčby stále zůstává podávání železa i. v. formou. Kromě ESA jsou k dispozici další preparáty, především HIF-stabilizátory (roxadustat, molidustat, vadadustat a daprodustat), které působí zcela novým mechanismem prostřednictvím stimulace genů pro erytropoézu. Výhodou je jejich podávání p. o. cestou. První z nich, roxadustat, získal v současné době úhradu i v České republice.

Konečně poslední článek Magicové et al. se věnuje velmi aktuální problematice covidu-19 u pacientů po transplantaci ledviny, kteří jsou velmi zranitelnou skupinou ohroženou závažným průběhem a úmrtím na toto onemocnění. V současnosti je dostupných několik antivirotik určených k ambulantní či nemocniční léčbě a také preparát k pasivní imunizaci. Problémem jsou však nové mutace viru, proti kterým dříve užívané monoklonální protilátky k post-expozici profylaxi již nejsou účinné. Nové mutace mohou navíc snižovat schopnost vakcín indukovat tvorbu neutralizačních protilátek a efektivitu vakcín. Očkování a pasivní imunizace tak zůstávají spolu s protiepidemickými opatřeními nejdůležitější prevencí.

Vážení čtenáři, přeji vám příjemné a věřím i poučné čtení!

Ivan Rychlík

Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha 10

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Nefrologie

Main topic – Nephrology 351

HLAVNÍ TÉMA: NEFROLOGIE / MAIN TOPIC: NEPHROLOGY

Současné možnosti zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin

Current options for slowing the progression of chronic kidney disease
Vladimír Tesař 420

Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin

Expert opinion on the cooperation of diabetologists and internists with nephrologists in the care of patients with chronic kidney diseases
Ondřej Viklický, Romana Ryšavá, Vladimír Tesař, Ivan Rychlík, Martin Prázný,
Richard Češka, Martin Haluzík 426

Glomerulonefritidy asociované s infekcemi

Glomerulonephritides associated with infections
Martin Havrda 432

Novinky v léčbě renální anémie – erythropoetin vs. inhibitory prolylhydroxylázy?

New developments in anaemia treatment – erythropoietin versus prolyl hydroxylase inhibitors?
Romana Ryšavá 438

Covid-19 u nemocných po transplantaci ledviny

Covid-19 in kidney transplant recipients
Mária Magicová, Ondřej Viklický 444

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Podiatrická péče z pohledu ambulantních specialistů – diabetologů

Podiatric care from diabetologists point of view
Vladimíra Fejfarová, MUDr. Miroslav Koliba, Jarmila Jirkovská, Hana Kůsová, Pavlína Piňhová,
Alexandra Jirkovská, Bedřich Sixta, Marcela Szabo

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Reaktivní, infekční nebo postinfekční artritida?

Reactive, infectious, or post-infectious arthritis?
Štefan Alušík 449

Zápalové markery v klinickej praxi

Inflammatory markers in clinical practice
Štefan Sotak

Pegvisomant v liečbe akromegálie

Pegvisomant in the treatment of acromegaly
Ivana Ságová, Marián Mokáň, Juraj Payer, Peter Vaňuga



Čas a zdraví jsou dvě drahocenná aktiva, která neuznáváme a neoceníme, dokud nebudou vyčerpána.

Denis Waitley

TONANDA[®]

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum

Jednodušší léčba pro Vaše pacienty

1 měsíc po změně léčby
-14.4 / 9.0 mmHg
pokles TK¹

TK – krevní tlak

Ve studii 83% pacientů dosáhlo cílových hodnot TK za 4 měsíce¹

TONANDA
Zkrácená informace o přípravku:

Název přípravku: Tonanda 2 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 4 mg, amlodipinum 10 mg (jako besilas) a indapamidum 1,25 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 mg (jako besilas) a indapamidum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 2,5 mg nebo perindoprilum erbuminum 8 mg, amlodipinum 5 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/indapamidinu a amlodipinu, podávanými současně v téže dávce. **Dávkování a způsob podání:** Tato fixní kombinace dávek není vhodná k zahajovací léčbě. 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 snižena. Proto bude obvyklé lékářské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku. Přípravek Tonanda může být podáván u pacientů s clearance kreatininu Cl_{cr} ≥ 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 se opatrností. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoliv jiný inhibitor ACE, na indapamid nebo na kterýkoliv jiné sulfonamidy, na amlodipin nebo na deriváty dihydropyridinů nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE. Hereditární nebo idiopatický angioedém. Těžká hypotenze. Sók (včetně kardiogenního šoku). Obstrukce vytkového 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); síly 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. Těžká porucha 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. Mimošední léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem. Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné funkující ledviny. Vzhledem k nedostatečné terapeutické zkušenosti se přípravek nesmí užívat u dialyzovaných pacientů a u pacientů s neřešeným dekompenzovaným srdečním selháním. **Zvláštní upozornění:** Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. Angioedém obličej, končetin, rtů, jazyka, hlasivkové štrby 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 desenzibilizace. Byly zaznamenány izolované případy pacientů s přetrvávajícími, život ohrožujícími anafylaktoidními reakcemi při užívání inhibitorů ACE během desenzibilizační léčby jedním blankotýdňovým (věky, vosy). Pacienti užívající inhibitory ACE během aterosklerózy 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 inhibitorem ACE byly zaznamenány anafylaktoidní reakce. Kombinace perindoprilu a kalium šetřících diuretik se nedoporučuje. Diuretika thiazidového typu způsobí jaterní encefalopatii a fotosenzitivitu. Pozor u pacientů s insulín-dependentním diabetem mellitem. V pravidelných intervalech se musí testovat hladinu sodíku. U některých pacientů byly pozorovány vzestupné srovnání koncentrací draslíku, ale i hypokalemie, snížené vylučování vápníku močí. Přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. **Interakce:** Lithium. Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky nebo náhrady soli s obsahem draslíku. Estramustin. Racekadolol. Sirolimus, everolimus, temsirolimus. Kotrimoxazol. Baklofen. Nesteroidní protizánětlivé přípravky (včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové). Antidiabetika (insulín, hypoglykemizující sulfonamidy). Léky vyvolávající torsade de pointes. Jiná léčiva vyvolávající hypokalemii (amfotericin B (Lx)), systémové glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa). Srdeční glykosidy. Metformin. Jodované kontrastní látky. Vápník (sól). Cyklosporin. Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem). Inhibitory mTOR (jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus). Induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná). Grapefruitová šťáva. Dantrolen (infuze). Itrakonazol. Simvastatin. Antidepressiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika. Kortikosteroidy, tetrakosaktid. Jiná antihypertenziva. Alopurinol, cytotatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid. Anestetika. Glipitiny. Diuretika. Sympatomimetika. Zláť. **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, závratě, bolest hlavy, parestezie, dyspnoe, postžení zraku, vertigo, tinnitus, palpitace, hypotenze, kašel, dyspnoe, bolest břicha, zácpa, příjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, sucho v ústech, anorexie, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníků, astenie, únava. **Balení:** všechny síly po 30 a 90 tabletách. **Doba použitelnosti:** Síla 2 mg/5 mg/0,625 mg: 2 roky; ostatní síly: 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: 18. 8. 2022. 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. Nepřetřžitá veřejná informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/leiva-a-je-produkty

Krka ČR, s.r.o.
Sokolovská 192/79
180 00 Praha 8 – Karlín
Tel.: +420 221 115 115
www.krka.cz

Reference: 1. Brguljan J, Chazova J, Gaciong Z, Simic D, Vajer P, Zehvelan, Jelakovic B. Precious trial confirms safety and efficacy of guideline's single-pill combination strategy. In: ESH/ISH Meeting Glasgow, April 11-14, 2021, p. 1.



KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Účinek inhibitoru SGLT2 empagliflozinu na stabilizaci průběhu srdečního selhání s možností dalších intervencí u pacienta s HFrEF

Effect of SGLT2 inhibitor empagliflozin on the stabilization of heart failure progress with the possibility of further interventions in a patient with HFrEF – a case report

Filip Málek - - - - - 454

**Primární synoviální sarkom srdce klinicky napodobující SARS-CoV-2 asociovanou perikarditidu**

Primary cardiac synovial sarcoma mimicking SARS-CoV-2 associated pericarditis

Eva Cinková, Ondřej Ondič, Alexander Malán

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Nové technologie ve vývoji hypolipidemik. Inclisiran (LEQVIO®)

New technology in the hypolipidemic drugs development. Inclisiran (LEQVIO)

Hana Rosolová - - - - - 458

DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

Léčba hypertenze starších osob a její úskalí

Therapy of hypertension in elderly population and its potential risks

Jiří Widimský - - - - - 461

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Incidentalomy štítné žlázy

Thyroid incidentalomas

Jan Jiskra - - - - - 465

ADVERTORIAL / ADVERTORIAL

Můžeme novou léčbou ovlivnit dosavadní terapií neřešený zánět a fibrózu u pacientů s DM2 a CKD?

Can a new treatment manage inflammation and fibrosis not addressed by previous therapy in patients with T2DM and CKD?

Milan Kvapil - - - - - 475

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM**Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie**

Differential diagnosis of leukocytosis and leukopenia

Tomáš Arpáš, Michael Doubek

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM) / WE PRESENT THE WORKING GROUPS OF THE EUROPEAN FEDERATION OF INTERNAL MEDICINE (EFIM)**Telemedicine, Innovative Technologies and Digital Health Working Group**

Jan Škrha jr.

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvitrnilekarstvi.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

Současné možnosti zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin

Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN Praha

Chronické onemocnění ledvin od určité fáze progreduje do terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin dialýzou nebo transplantací. Progresi je možno významně zpomalit inhibicí systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB).

Další novou možností jak posílit efekt inhibice systému RAAS je inhibice sodíko-glukózového transportéru 2 (SGLT2) glifloziny. Dapagliflozin je v současné době již dostupný a hrazen i pro naše pacienty s diabetickým i nediabetickým onemocněním ledvin. V brzké době by měla být dostupná i léčba inhibitorem mineralokortikoidního receptoru finerenonem, který významně potencuje inhibitor ACE nebo ARB. Recentní data ukazují na možnost ovlivnit progresi renální insuficience cvičením.

Klíčová slova: progresu chronického onemocnění ledvin, inhibitor SGLT2, finerenon, cvičení, systém renin-angiotenzin, SGLT2, mineralokortikoidní receptor, dapagliflozin, finerenon.

Current options for slowing the progression of chronic kidney disease

From a certain stage, chronic kidney disease progresses to terminal kidney failure that requires renal replacement therapy with dialysis or transplantation. The progression can be significantly slowed by blocking the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB).

Another new option to enhance the effect of blocking the RAAS system is the use of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors, or gliflozins. Dapagliflozin is currently available and reimbursed for patients with both diabetic and non-diabetic kidney disease. In the near future, treatment with the mineralocorticoid receptor inhibitor finerenone should be made available that significantly potentiates the effect of ACE or ARB inhibitors. Recent data show that it is possible to influence the progression of renal insufficiency with exercise.

Key words: progression of chronic kidney disease, SGLT2 inhibitor, finerenone, exercise, renin angiotensin system, SGLT2, mineralocorticoid receptor, dapagliflozin.

Úvod

Neléčené chronické onemocnění ledvin od dosažení určitého snížení glomerulární filtrace (nejpozději okolo 0,5 ml/s) obvykle progreduje do terminální fáze chronického selhání ledvin, která vyžaduje léčbu náhradou funkce ledvin (dialýzou nebo transplantací). Mechanismus této progresu byl dlouho nejasný a až do 80. let minulého století byla jedinou možností jak progresi ovlivnit dobrá kontrola krevního tlaku.

Progresu renální insuficience je spojena s exponenciálním růstem kardiovaskulárního rizika, zpomalení progresu renální insuficience tak současně snižuje kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Počátkem 80. let 20. století bylo v experimentech na zvířatech prokázáno, že progresu chronického onemocnění ledvin souvisí s vyšší glomerulární tlak, který je udržován tonem aferentní (vstřední) a eferentní (výtokové) arterioly. Při snížení počtu fungujících nefronů dochází k dilataci aferentní arterioly a konstrikci eferentní arterioly (1). Tato maladaptace sice zajišťuje vzestup glomerulární filtrace v každém zachovaném (reziduálním) glomerulu (takže pokles celkové glomerulární filtrace je menší, než by odpovídalo ztrátě nefronů), ale zvýšení glomerulární tlaku je spojeno se vzestupem proteinurie a postupným vývojem glomerulosklerózy a intersticiální

fibrózy a zrychlenou progresí chronického onemocnění ledvin do selhání ledvin.

Vzniká tak bludný kruh, který významným způsobem přispívá k progresi chronické renální insuficience do terminálního selhání ledvin vyžadujícího léčbu dialýzou nebo transplantací. Snížení glomerulárního tlaku dilatací eferentní arterioly nebo konstrikcí dilatované aferentní arterioly tak sice akutně snižuje glomerulární filtraci, ale z dlouhodobého hlediska renální funkci stabilizuje, resp. významným způsobem zpomaluje rychlost ztráty glomerulární filtrace.

Inhibice systému renin-angiotenzin a progresu chronického onemocnění ledvin

Důležitou roli ve vzestupu glomerulárního tlaku hraje systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Angiotenzin II zvyšuje glomerulární tlak konstrikcí eferentní arterioly.

U pacientů s diabetem 2. typu bylo postupně prokázáno, že blokátor receptoru typu 1 pro angiotenzin II irbesartan snižuje u pacientů s albuminurií 30–300 mg/24 hodin riziko vývoje manifestní proteinurie (2) a irbesartan i losartan zpomalují u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin rychlost ztráty glomerulární filtrace o cca 20–30 % (3, 4). Léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) trandolaprillem snížila u normoalbuminurických pacientů s diabetem 2. typu riziko vzestupu albuminurie nad 30 mg/24 hodin (5). Inhibice systému RAAS by tak u pacientů s diabetem 2. typu měla být zahájena co nejdříve.

Pacienti s nediabetickým onemocněním ledvin představují nehomogenní skupinu, u které mohou být kromě výše popsaných hemodynamických změn další mechanismy progresu typické pro jednotlivé renální onemocnění (např. růst cyst u autosomálně dominantních polycystických ledvin). Příznivý vliv léčby inhibitory ACE benazeprilem (6) a ramiprillem (7) byl ale prokázán i pro pacienty s nediabetickým onemocněním ledvin.

Snaha o intenzivnější blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron kombinací inhibitoru ACE a ARB (8) nebyla úspěšná, zejména v důsledku zvýšeného výskytu hyperkalemie a akutního zhoršení renální funkce.

Renoprotektivní účinky inhibice mineralokortikoidního receptoru

Stupeň blokády RAAS lze také zvýšit kombinací inhibitoru ACE nebo ARB s blokátorem mineralokortikoidního receptoru. Široké využití nejstaršího, již více než padesát let dostupného, inhibitoru mineralokortikoidního receptoru spironolaktonu bylo ale vždy omezeno jeho nežádoucími účinky, souvisejícími se současnou blokádu receptoru pro androgeny a progesteron, např. gynekomastií, impotencí nebo nepravidelností menstruačního cyklu.

Proto byla vyvinuta druhá generace antagonistů aldosteronu, kterou představuje selektivní inhibitor mineralokortikoidního receptoru eplerenon a třetí generace zastoupená recentně vyvinutým vysoce selektivním nesteroidním inhibitory mineralokortikoidního receptoru finerenonem.

Studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD prokázaly u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin renoprotektivní i kardioprotektivní účinky finerenonu

Recentně publikovaná dvojslepá randomizovaná placebem kontrovaná studie fáze 3 FIDELIO-DKD (9) srovnávala účinek finerenonu a placeba (přidaných navíc ke standardní léčbě včetně inhibitoru ACE) na progresi onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu a klinickou diagnózou diabetického onemocnění ledvin (perzistující albuminurii na léčbě inhibitory ACE nebo blokátorem receptoru pro angiotenzin v maximální tolerované dávce).

5 734 pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin s albuminurií 30–300 mg/g kreatininu, odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1 ml/s/1,73 m² a diabetickou retinopatií nebo albuminurií 300–5000 mg/g kreatininu a odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² bylo randomizováno k léčbě finerenonem nebo placebem. Před vstupem do studie museli být všichni pacienti léčeni inhibitory ACE nebo ARB v maximální dávce doporučené výrobcem (pokud tato dávka nevyvolávala nepřijatelné nežádoucí účinky).

Primárním složeným cílovým parametrem byl trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 % proti vstupní hodnotě nebo selhání ledvin nebo smrt ve vztahu k onemocnění ledvin. Hlavním sekundárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární morbidity, nefatálního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Průměrný věk pacientů ve studii byl 65,6 let, 70 % z nich byli muži, 63 % běloši, 25 % Asiaté, diabetes trval u pacientů v průměru více než 16 let, kompenzace diabetu i kontrola krevního tlaku byla uspokojivá. Průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 0,73 ml/s/1,73 m², 33 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci 0,75–1 ml/s/1,73 m² a 53 % pacientů mělo odhadovanou glomerulární filtraci 0,41–0,75 ml/s/1,73 m². Průměrná albuminurie byla 852 mg/g kreatininu. Průměrná kalemie před vstupem do studie byla 4,37 mmol/l.

Před vstupem do studie bylo 34,2 % pacientů léčeno inhibitory ACE, 65,7 % blokátory receptoru 1 pro angiotenzin, 56,6 % diuretiky a 74,3 % statiny. Z hlediska terapie diabetu bylo 64,1 % pacientů léčeno inzulinem, 6,9 % agonisty GLP-1 a jen 4,6 % inhibitory SGLT2.

Pacienti v aktivní a placebové větvi se nelišili ve vstupních charakteristikách, více než 98 % pacientů bylo léčeno ACEI nebo ARB v maximální doporučené dávce. Během doby sledování přerušilo účast ve studii 29 % pacientů léčených finerenonem a 28,2 % pacientů v placebové větvi.

Po střední době sledování 2,6 roku se primárním sledovaným parametrem vyskytl u 17,8 % pacientů léčených finerenonem a u 21,1 % pacientů v placebové větvi (relativní riziko 0,82, $p = 0,001$). Vliv finerenonu byl srovnatelný ve všech prespecifikovaných skupinách pacientů. K zabránění jednomu primárnímu endpointu bylo nutno léčit 29 pacientů. U pacientů léčených finerenonem došlo ve srovnání s pacienty léčenými placebem k většímu (o 31 %) poklesu poměru albumin/kreatinin v moči. Rozdíl mezi finerenonem a placebem byl numericky ještě o trochu větší při použití sekundárního renálního a kompozitního cílového parametru

(selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o více než 57 % nebo smrt z renálních příčin – relativní riziko 0,76).

Hlavní sekundární (kardiovaskulární) cílový parametr se vyskytl u 13 % pacientů na finerenonu a u 14,8 % pacientů v placebové skupině (relativní riziko 0,86, $p = 0,03$).

Výskyt nežádoucích účinků byl podobný v aktivní i placebové větvi, pacienti léčení finerenonem měli ale ve srovnání s pacienty léčenými placebem častěji (2,3 % vs. 0,9 %) hyperkalemii vyžadující vysazení léku a také častější nežádoucí účinky související s hyperkalemii (18,3 % vs. 9 %). Nevyskytla se ale žádná fatální hyperkalemie.

Iniciální dávka finerenonu byla 10 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací nižší než 1 ml/s/1,73 m² a 20 mg denně u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 1 ml/s/1,73 m² se snahou dle tolerance zvýšit dávku finerenonu u všech pacientů na 20 mg denně.

Finerenon byl ve studii FIDELIO-DKD velmi dobře tolerován. Na rozdíl od kombinace ACEi a ARB, lisinoprilu s losartanem (8) nevedlo přidání finerenonu k inhibitoru RAS ke zvýšenému výskytu hypotenzí a akutního zhoršení renální funkce. Ve studii FIDELIO-DKD se také podstatně méně často vyskytovala hyperkalemie, která vedla k vysazení studijní medikace (2,3 % ve studii FIDELIO-DKD a 9,2 % ve studii VA NEPHRON-D).

Do studie FIDELIO-DKD nebyli zařazeni normoalbuminurictí pacienti s diabetem a také pacienti s jinými typy chronického onemocnění ledvin, nevíme tedy, zda by mohl být finerenon i u těchto pacientů účinný.

U pacientů s diabetickým onemocněním ledvin a významným snížením glomerulární filtrace léčených inhibicí systému renin-angiotenzin vedla tedy léčba finerenonem ke statisticky významnému poklesu renálních i kardiovaskulárních událostí. Příznivý vliv na progresi renální insuficience byl patrný již po roce léčby, kardiovaskulární příhody byly ovlivněny již po 1 měsíci léčby.

Renoprotektivní účinky finerenonu byly nedávno potvrzeny i u pacientů s nižším renálním rizikem v primárně kardiovaskulární studii FIGARO-DKD (10). Studie randomizovala 7 437 pacientů s diabetem 2. typu na léčbě inhibitory RAS a poměrem albumin/kreatinin v moči 30–300 mg/g a odhadovanou glomerulární filtrací 0,41–1,5 ml/s/1,73 m² nebo s poměrem albumin/kreatinin 300–5000 mg/g a odhadovanou glomerulární filtrací vyšší než 1 ml/s/1,73 m² k léčbě finerenonem 10 mg denně nebo placebem. Finerenon nejenže příznivě ovlivnil primární i sekundární kardiovaskulární endpointy, ale významně také (o 23 %) snížil riziko ≥ 57 % poklesu odhadované glomerulární filtrace. Efekt finerenonu byl více vyjádřen u pacientů s vyšší albuminurií. Finerenon tedy snižuje riziko progresu renální insuficience u pacientů s vyšším i nižším kardiovaskulárním rizikem, tedy již od časných stadií chronické renální insuficience.

Nedávno publikovaná kombinovaná (FIDELITY) analýza dat ze studií FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD (11) zahrnující celkem 13 026 pacientů sledovaných v průměru 3 roky potvrdila snížení kompozitního renálního endpointu o 23 %. Nejvíce obávaným nežádoucím účinkem byla hyperkalemie, která ale vedla k vysazení medikace jen u 1,7 % pacientů léčených finerenonem.

V současné době je finerenon testován v klinické studii fáze 3 (FIND) i u pacientů s nediabetickým onemocněním ledvin.

Inhibitory SGLT2 a progresu chronického onemocnění ledvin

Glifloziny (inhibitory sodíko-glukózového kontrastu – SGLT2) dramatickým způsobem snížily u pacientů s diabetem 2. typu a různým stupněm kardiovaskulárního rizika kardiovaskulární morbiditu, hospitalizace pro srdeční selhání a v některých studiích i celkovou a kardiovaskulární mortalitu.

Již tyto časně primárně kardiovaskulární studie u pacientů s nízkým renálním rizikem ukázaly, že glifloziny jsou také renoprotektivní, a renoprotektivita SGLT2 inhibitorů pak byla potvrzena ve studiích u pacientů s vysokým renálním rizikem a primárně renálními endpointy, a to jak u diabetiků 2. typu (studie CREDENCE a DAPA-CKD), tak i u nediabetiků s chronickým onemocněním ledvin (studie DAPA-CKD).

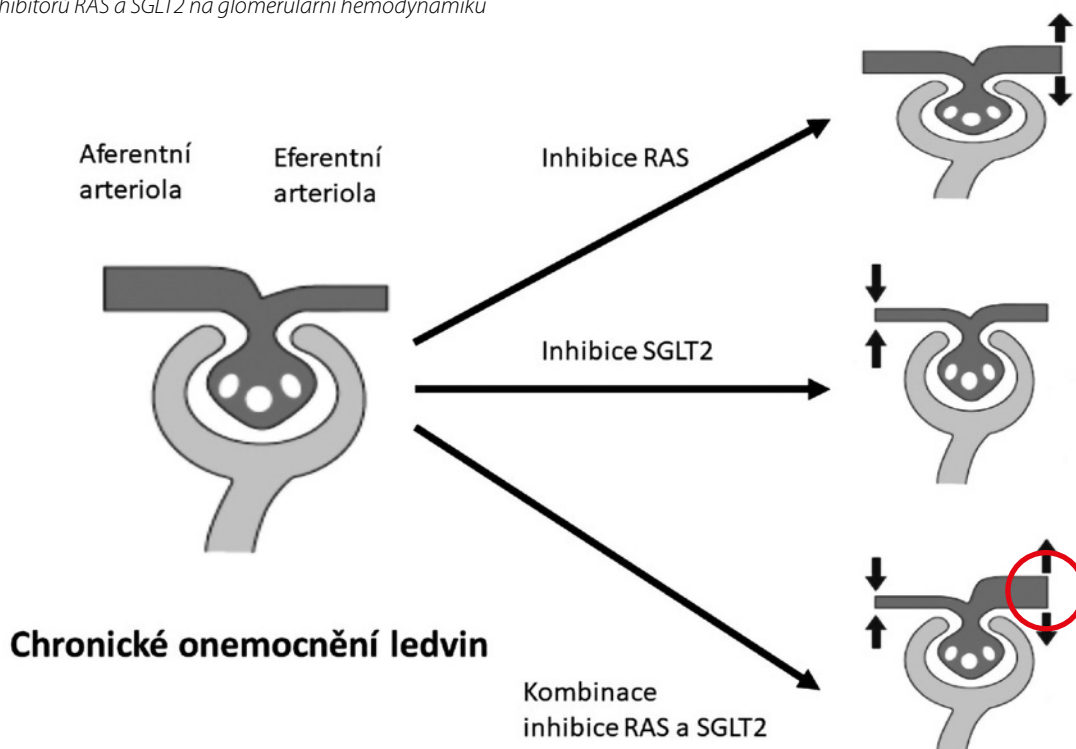
Ve studii CREDENCE (12) snížil kanagliflozin ve srovnání s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 0,5–1,5 ml/s/1,73 m² a albuminurii 300–5000 mg/g kreatininu léčených blokádu systému renin-angiotenzin kompozitní endpoint (terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin, pokles odhadované glomerulární filtrace pod 0,25 ml/s/1,73 m², nebo zdvojnásobení sérového kreatininu nebo smrt z renálních či kardiovaskulárních příčin) o 30 %. Kanagliflozin také snížil kardiovaskulární mortalitu, riziko infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro srdeční selhání.

Ve studii DAPA-CKD (13) snížil dapagliflozin ve srovnání s placebem u pacientů (diabetiků 2. typu i nediabetiků) s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 0,41–1,25 ml/s/1,73 m² a albuminurii 200–5000 mg/g kreatininu léčených blokádu systému renin-angiotenzin kompozitní endpoint (trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o nejméně 50 %, terminální selhání ledvin vyžadující náhradu funkce ledvin nebo smrt z renálních či kardiovaskulárních příčin) o 39 % bez rozdílu mezi diabetiky a nediabetiky. Dapagliflozin současně snížil celkovou i kardiovaskulární mortalitu a hospitalizace pro srdeční selhání.

Inhibitory SGLT2 snižují glomerulární tlak podobně jako inhibitory systému RAS, ale jiným způsobem. Inhibice sodíko-glukózového kotransportéru v proximálním tubulu snižuje nejen zpětnou resorpci glukózy (s následnou glykosurií), ale zvyšuje také dodávku sodíku do místa v distálním nefronu, které se označuje macula densa a působí jako sodíkový senzor. Aktivace tohoto senzoru mechanismem tzv. tubuloglomerulární zpětné vazby vede k vazomodulaci (konstrikci nepříměně dilatované) aferentní arterioly s následným poklesem glomerulárního tlaku.

Většina pacientů s chronickým onemocněním ledvin je dnes léčena inhibitory systému renin-angiotenzin (inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II typu 1), které snižují glomerulární tlak dilatací eferentní arterioly.

Glifloziny vzhledem ke svému diuretickému a natriuretickému účinku snižují tělesnou hmotnost, krevní tlak a pokles krevního tlaku může přispívat jak k jejich renoprotektivnímu, tak jejich renoprotektivnímu účinku. Renoprotektivita gliflozinů byla ale od počátku vysvětlována hlavně jejich hemodynamickým účinkem na glomerulární mikrocirkulaci.

Obr. 1. Vliv inhibitorů RAS a SGLT2 na glomerulární hemodynamiku

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin mají dilataci aferentní arterioly a konstrikci eferentní arterioly s následným zvýšením glomerulárního tlaku. Inhibice RAS dilataci eferentní arterioly, inhibitory SGLT2 působí konstrikci patologicky dilatované aferentní arterioly, efekt obou postupů je aditivní.

Modulaci tonu (konstrikci nepřiměřeně dilatované) aferentní arterioly bylo možné až donedávna dosáhnout s částečným efektem jen nízkobílkovinnou dietou. Efekt gliflozinů je zhruba srovnatelné intenzity jako inhibice systému renin-angiotenzin, oba účinky jsou navíc aditivní (viz Obr. 1). Podání inhibitorů SGLT2 snižuje akutně v závislosti na dávce odhadovanou glomerulární filtraci o cca 5 ml/min/1,73 m² a albuminurii snižuje o 30–40 %. Akutní pokles odhadované glomerulární filtrace a albuminurie je prediktorem dlouhodobého zpomalení ztráty glomerulární filtrace a tedy renoprotektivního účinku inhibitorů SGLT2.

SGLT2 inhibitory také snižují inzulinovou rezistenci a renální sympatickou nervovou aktivitu, zmírňují renální anémii a mají antioxidační účinky. Podíl těchto mechanismů na renoprotektivním účinku inhibitorů SGLT2 je v současné době nejasný a bude jistě předmětem dalšího studia.

Renoprotektivní účinek inhibitorů SGLT2 není závislý na jejich účinku hypoglykemizujícím. Inhibitory SGLT2 navíc nenavozují u diabetiků ani nediabetiků hypoglykemie. Inhibitory SGLT2 tedy svým hemodynamickým účinkem snižují proteinurii a zpomalují progresi renální insuficience nejen u diabetiků 2. typu, ale i u nediabetiků. Studie DAPA-CKD ukázala, že jejich renoprotektivní účinek bude možno využít i u nediabetických pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Dapagliflozin je od 1. 8. 2022 v České republice plně hrazen ze zdravotního pojištění u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (i nediabetiků) s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 25–75 ml/min/1,73 m² (0,41–1,25 ml/s/1,73 m²) a poměrem albumin/kreatinin v rozmezí 200–5000 mg/g, kteří jsou léčeni stabilní dávkou inhibitoru ACE, nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB), nebo u kterých je terapie těmito přípravky kontraindikována.

Je možné srovnat účinek finerenonu s účinkem SGLT2 inhibitorů?

Efekt finerenonu se zdá být menší než efekt SGLT2 inhibitoru canagliflozinu v nedávno publikované studii CREDENCE (12). Design obou studií byl ale odlišný (SGLT2 inhibitory byly dovoleny ve studii FIDELIO-DKD, inhibitory mineralokortikoidních receptorů nebyly dovoleny ve studii CREDENCE, pacienti ve studii FIDELIO-DKD museli být na maximální doporučené dávce ACEI/ARB) a lišil se také primární cílový parametr, který byl renálně specifický ve studii FIDELIO-DKD a kombinovaný kardiorenální cílový parametr ve studii CREDENCE. Pokud byli srovnáváni pacienti s podobnými vstupními kritérii, byl efekt canagliflozinu ve studii CREDENCE a finerenonu ve studii FIDELIO-DKD podobný (14).

Bylo by samozřejmě zajímavé vědět, zda je příznivý efekt léčby finerenonem a canagliflozinem u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin aditivní. Nízký počet pacientů ve studii FIDELIO-DKD léčených SGLT2 inhibitorem asi nebude k posouzení efektu kombinované léčby finerenonem a glifloziny stačit.

Vliv inhibitorů dipeptidylpeptidázy-4 (DPP-4) a agonistů receptoru pro GLP-1 na progresi chronického onemocnění ledvin

Možný vliv inhibitorů DPP-4 na progresi chronického onemocnění ledvin byl studován ve studii CARMELINA (15), která randomizovala 6991 pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním a renálním rizikem (snižená odhadovaná glomerulární filtrace nebo makroalbuminurie) k léčbě linagliptinem nebo placebem.

Linagliptin sice snížil v této studii o 14 % riziko progresu albuminurie, ale během v průměru 2,2 let sledování nesnížil ani riziko kardiovaskulárních

příhod, ani riziko trvalého snížení odhadované glomerulární filtrace o ≥ 40 %. V několika primárně kardiovaskulárních studiích ovlivnili agonisté GLP1 receptoru liraglutid i semaglutid u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin progresi albuminurie, v těchto studiích ale nebyl prokázán příznivý vliv léčby agonisty GLP-1 receptoru na glomerulární filtraci.

Příznivý vliv dalšího agonisty GLP-1 receptoru dulaglutidu na vývoj odhadované glomerulární filtrace byl ale prokázán ve dvou recentně publikovaných studiích AWARD (16) a REWIND (17).

V menší studii AWARD (16) bylo celkem 577 pacientů s diabetem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 3–4 s glykovaným hemoglobinem 7,5–10,5 % (DCCT) na maximální tolerované dávce inhibitoru RAS randomizováno k dulaglutidu v dávce 0,75 mg a 1,5 mg jednou týdně nebo inzulinu glarginu a lispro. Vývoj albuminurie a odhadované glomerulární filtrace představovaly v této studii sekundární sledované parametry (primárním sledovaným parametrem byla změna glykovaného hemoglobinu). Dulaglutid byl v obou dávkách ve srovnání s inzulinem non-inferiorní z hlediska změny glykovaného hemoglobinu a vývoje albuminurie, ale odhadovaná glomerulární filtrace byla po 52 týdnech vyšší u pacientů léčených oběma dávkami dulaglutidu.

Příznivý vliv dulaglutidu na vývoj glomerulární filtrace u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin byl poté potvrzen i ve studii fáze 3 REWIND (17). Tato studie randomizovala 9901 pacientů s diabetem 2. typu starších 50 let s kardiovaskulárním onemocněním nebo kardiovaskulárními rizikovými faktory k dulaglutidu 1,5 mg jednou týdně nebo placebo. Primární endpoint byl kardiovaskulární, renální endpoint byl definován jako kompozit nové makroalbuminurie (albuminurie vyšší než 300 mg/24 hodin), trvalého poklesu odhadované glomerulární filtrace o alespoň 30 % nebo terminálního selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Vstupně mělo jen 7,9 % pacientů makroalbuminurii a průměrná odhadovaná glomerulární filtrace byla 76,9 ml/min/1,73 m². Po střední době sledování 5,4 roku se kompozitní renální endpoint vyskytl u 17,1 % pacientů léčených dulaglutidem a u 19,6 % pacientů v placebové větvi (riziko sníženo statisticky významně o 15 %). Prokázáný

renoprotektivní účinek dulaglutidu by tak měl vést k jeho častějšímu použití u pacientů s diabetickým onemocněním ledvin.

Agonisté receptoru pro GLP-1 jsou tak u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin po SGLT2 inhibitorech lékem druhé volby.

Vliv cvičení na progresi chronické renální insuficience

Recentně publikovaná sekundární analýza studie LIFE (18) prokázala, že u 1 199 starších pacientů ve věku 70–89 let (průměrného věku 78,9 let) s omezenou pohyblivostí bylo možno příznivě ovlivnit progresi renální insuficience pravidelným strukturovaným cvičením střední intenzity (18). Po dvou letech byl rozdíl v odhadované glomerulární filtraci (měřené pomocí cystatinu C) statisticky významných 0,96 ml/min/1,73 m² (0,0155 ml/s). Rozdíl byl zvláště patrný u pacientů s rychlou ztrátou glomerulární filtrace (ve třetím tertilu), u kterých cvičení snížilo rychlost ztráty odhadované glomerulární filtrace o 21 %.

Cílená strukturovaná fyzická aktivita by se tak mohla stát další možností, jak příznivě ovlivnit progresi chronického onemocnění ledvin, i když mechanismus, jakým cvičení zpomaluje progresi renálního onemocnění, zůstává nejasný.

Závěry

Standardní léčbou (i normotenzních) pacientů s diabetickým i nediabetickým onemocněním ledvin byly donedávna jen inhibitory ACE nebo blokátory receptoru typu 1 pro angiotenzin II. Indikovaní pacienti s přetrvávající (i jen velmi malou) proteinurií mohou být nyní léčeni navíc také dapagliflozinem. Dalším lékem, který by měl v brzké době obohatit naše léčebné možnosti, je selektivní nesteroidní inhibitor mineralokortikoidního receptoru finerenon. Příznivý vliv na vývoj renální funkce mohou mít ale u chronického onemocnění ledvin i nefarmakologické intervence, např. nízkobílkovinná dieta nebo strukturovaná fyzická aktivita.

LITERATURA

- Brenner BM, Meyer RW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1982;307:652-9.
- Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:870-8.
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:861-9.
- Lewis EJ, Huscicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:851-60.
- Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1941-51.
- Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996;354:939-45.
- GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of the effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet.* 1997;349:1857-63.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2013;369:1892-1903.
- Bakris GL, Agarwa IR, Anker SD et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2020, October 23, doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

- Ruilope LM, Pitt B, Anker SD et al. Kidney outcomes with finerenone: an analysis from FIGARO-DKD study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022. doi: 10.1093/ndt/gfac157.
- Agarwa IR, Filippatos G, Pitt B et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur. Heart J.* 2022;43:474-484.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal JB et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019;380:2295-306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:1436-1446.
- Agarwa IR, Anker SD, Filippatos G et al. Effects of canagliflozin versus finerenone on cardiorenal outcomes: exploratory post hoc analyses from FIDELIO-DKD compared to reported CREDENCE results. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2022;37:1261-1269.
- Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized controlled trial. *JAMA.* 2019;321:69-79.
- Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:605-617.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394:1312-1318.
- Shlipak MG, Sheshadri A, Hsu FC et al. Effect of structured, moderate exercise on kidney function decline in sedentary older adults: an ancillary analysis of the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2022;182:650-659.

FORXIGA - průlom v léčbě CKD¹⁻⁴


forxiga.
(dapagliflozin)

**ZASÁHNĚTE
HNED**

a darujte svým pacientům
VÍCE ČASU

Forxiga snižuje o

39 % (5,3 % ARR)
RRR riziko progresu CKD
nebo KV smrti⁵

vs placebo + SoC

(HR 0,61; 95% CI: 0,51-0,72; p<0,001)

Od 1. 8. 2022 nově hrazeno v indikaci CKD⁶

CKD - chronické onemocnění ledvin; LP - léčivý přípravek; RRR - relativní snížení rizika; ARR - absolutní snížení rizika; HR - hazard ratio; CI - konfidenční interval; SoC - standardní terapie; eGFR - odhadovaná glomerulární filtrační rychlost. LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min. U pacientů s diabetem je účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy redukována, pokud je rychlost glomerulární filtrace (eGFR) < 45 ml/min, pokud tedy eGFR klesne pod 45 ml/min, je třeba u těchto pacientů zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie.

Reference: 1. SPC Forxiga. 2. Breyer MD et al. Nat Rev Drug Discov. 2016;15(8):568-588. 3. Tuttle KR. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9(1):3-5. 4. Nowicki Renal Disease and Transplantation Forum. 2022, vol. 15m no.1, 23-29. 5. Heerspink HJL et al. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 6. SUKL, www.sukl.cz.

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinu 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktózy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přídavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přídavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS) - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí. Chronické onemocnění ledvin (CKD) - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Dávkování a způsob podání:** DM2 - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. SS, CKD - 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravků SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréna) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji*. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykemií byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrata, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácné DKA (při použití u DM2), velmi vzácné angioedém a tubulointersticiální nefritida*. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangrény. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevyžaduje se. **Druh obalu a velikost balení:** A1/A1 blister, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 15. 7. 2022.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2022. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 15072022API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-3521 | Datum přípravy: 8/2022

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, www.astrazeneca.cz

AstraZeneca 

Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin

Ondřej Viklický¹, Romana Ryšavá², Vladimír Tesař², Ivan Rychlík³, Martin Prázný⁴, Richard Češka⁴, Martin Haluzík⁵

¹Klinika nefrologie, Transplantační centrum, IKEM, Praha

²Klinika nefrologie, VFN a 1. LF UK, Praha

³Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

⁴III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

⁵Centrum diabetologie, IKEM, Praha

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje 10 % populace vyspělých zemí a významným způsobem ovlivňuje zdravotní stav populace. Vedle známých nástrojů renoprotekce zpomalujících progresi CKD se do klinické praxe na základě výsledků rozsáhlých studií nově zavedly SGLT2 inhibitory, a to jak pro diabetiky, tak i pro nediabetiky. Tento materiál diskutuje klasifikaci CKD, současné možnosti renoprotekce a recentní roli SGLT2 inhibitorů v péči o nemocné s CKD.

Klíčová slova: SGLT2 inhibitory, glifloziny, chronické onemocnění ledvin, progresi CKD, renoprotekce.

Expert opinion on the cooperation of diabetologists and internists with nephrologists in the care of patients with chronic kidney diseases

Chronic kidney disease (CKD) affects 10% of the population of developed countries and significantly affects the population health. In addition to the well-known renoprotection tools slowing down the progression of CKD, SGLT2 inhibitors have been newly introduced into clinical practice based on the results of extensive studies, both in diabetics and non-diabetics. This expert opinion discusses the classification of CKD, current renoprotection options, and the recent role of SGLT2 inhibitors in the care of patients with CKD.

Key words: SGLT2 inhibitors, gliflozins, chronic kidney disease, CKD progression, renoprotection.

Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease) představuje ve vyspělých zemích významný medicínský a socioekonomický problém. Důvodem je vysoký výskyt CKD v populaci, významný podíl CKD na zvýšení kardiovaskulárního rizika a rizika vzniku závažných komplikací u ostatních onemocnění, významné ekonomické náklady spojené s léčbou konečných stadií CKD včetně hospitalizační péče a v neposlední řadě podstatně zhoršená kvalita života nemocných s pokročilými stadii CKD.

Definice chronického onemocnění ledvin

CKD je definováno jako poškození struktury či funkce ledvin, které trvá 3 měsíce či déle, a má dopady na zdravotní stav (Tab. 1) (1).

Klasifikační schéma CKD v minulosti prakticky zohledňovalo pouze hodnotu odhadované glomerulární filtrace (GF, GFR). Nyní definice obsahuje též kategorie příčina základního onemocnění ledvin a kategorie albuminurie. Klasifikace CKD je v současnosti založena na 3 parametrech: 1. příčina CKD (přítomnost/absence systémového onemocnění); určení typu onemocnění dle lokalizace patologických změn v ledvinách),

2. kategorie GF (kategorie G1–G5) (Tab. 2), 3. kategorie albuminurie (A1–A3) (Tab. 3).

Epidemiologie a příčiny chronického onemocnění ledvin

Prevalence CKD je vysoká a má tendenci k dalšímu vzestupu. Detailní informace o prevalenci CKD v české populaci chybí a lze je tak pouze odhadovat. Celosvětově se prevalence CKD všech kategorií (G1–G5) odhaduje na 13,4 %, z čehož jsou nejvíce zastoupeni pacienti s CKD kategorie G3 (7,6 %), a pouze v malé míře pacienti s nejzávažnějším stupněm poškození ledvin, G5 (0,1 %) (2). Je pravděpodobné, že se prevalence liší v jednotlivých regionech (3) a že tyto rozdíly nesouvisí pouze s výskytem hypertenze nebo diabetu, ale že je ovlivněna také socioekonomickými faktory a rovněž předpokládanou dobou dožití v populaci.

Samozřejmě lze dobře odhadnout prevalenci CKD G5, protože téměř všichni tito nemocní jsou vedeni a léčeni v dialyzačních střediscích a v transplantacích centrech. V ČR bylo k 31. 12. 2021 léčeno 11 613 pacientů metodami náhrady funkce ledvin, z toho bylo 51 % léčeno dialýzou, 46 % bylo po úspěšné transplantaci ledviny a jen 3 % byla léčena peritoneální dialýzou. V roce 2021 zahájilo nově hemodialyzační léčbu 2364 nemocných (18). Lze tedy předpokládat, že se každoročně u 2500–3000 nemocných vyvine progresivní chronické onemocnění ledvin do svého konečného stadia.

Věková skladba pacientů s CKD G5, u kterých je nově zahajována léčba RRT, se v poslední dekádě trvale posunuje do starších věkových skupin. Celková mortalita nemocných v CKD G5 léčených dialyzačními metodami je vysoká, v roce 2021 byla 19,8 % (18).

Příčiny a průběh CKD

Příčinami CKD jsou nejčastěji diabetes 2. typu a ischemická nefropatie (vaskulární nefroskleróza). Primární a sekundární glomerulonefritidy,

Tab. 1. Kritéria chronického onemocnění ledvin (přítomny po dobu delší 3 měsíců)

Markery ledvinového poškození (jeden či více)	Albuminurie (≥ 30 mg/24 h; poměr albumin/kreatinin ≥ 30 mg/g) Abnormality močového sedimentu Poruchy elektrolytů či jiné tubulární abnormality Histologické abnormality Strukturální abnormality prokázané zobrazovacími metodami Transplantace ledviny
Snížená GF	< 60 ml/min/1,73m ² ($< 1,0$ ml/s/1,73 m ² dle SI) (GF kategorie G3a–G5)

stejně tak jako dědičná onemocnění ledvin, vedou častěji k progresi CKD do selhání ledvin. Vzhledem k počtu provedených transplantací ledvin je návrat do dialýzy po ukončení funkce transplantované ledviny možno považovat také za významnou příčinu selhání ledvin.

U většiny nemocných s CKD G3 (eGFR $< 1,0$ ml/s) může docházet k trvalé progresi onemocnění do selhání, u nemocných s CKD G4 (eGFR $< 0,5$ ml/s) se tomu děje prakticky vždy. Jako kritická mez se ukazuje být eGFR 0,75 ml/s, a proto se rozlišuje kategorie G3a a G3b (Tab. 4). Rychlost progresu se různí v závislosti na základním onemocnění ledvin a liší se také mezi jednotlivými nemocnými. Plynulá progresu CHRI může být narušena náhlým zhoršením, způsobeným akutně působícími vlivy. Může se jednat o akceleraci základního onemocnění ledvin či o vliv zevních faktorů (infekce, dehydratace, účinek kontrastní látky, NSIAD apod.). Mezi nejvýznamnější faktory renálního rizika (tj. progresu CKD) patří genetické predispozice (např. polycystóza), věk, pohlaví, rasa, proteinurie, hypertenze, metabolické faktory (hyperglykemie, obezita) a kouření. Některé z těchto faktorů lze významně ovlivnit preventivními či léčebnými zákroky.

Typ základního onemocnění ledvin samozřejmě hraje významnou roli v prognóze CKD. Kromě toho však riziko progresu CKD závisí především na úrovni GF a tíži proteinurie, které jsou integrální součástí současné klasifikace CKD (Tab. 4). U nemocných s CKD se v závislosti

Tab. 2. Kategorie GF při chronickém onemocnění ledvin

Kategorie	Charakteristika	GF (ml/min/1,73 m ²)	GF (ml/s/1,73 m ²)
G1	Normální či zvýšená (GF)	≥ 90	$\geq 1,5$
G2	Mírně snížená (CHRI mírného stupně)	60–89	1,0–1,5
G3a	Mírně až středně snížená (CHRI mírného až středního stupně)	45–59	0,75–1,0
G3b	Středně až výrazně snížená (CHRI středního až těžkého stupně)	30–44	0,5–0,75
G4	Výrazně snížená (CHRI těžkého stupně)	15–29	0,25–0,5
G5	CHSL (konečné stadium onemocnění ledvin) období, kdy je nutno poskytnout náhradní metodu funkce ledvin (RRT)	< 15	$\leq 0,25$

CHRI: chronická renální insuficience (toto označení je sice často užíváno, avšak v současné době není součástí oficiální terminologie při klasifikaci chronického onemocnění ledvin)

CHSL: chronické selhání ledvin

GF: glomerulární filtrace

RRT: náhradní metoda funkce ledvin (z angl. renal replacement therapy)

Tab. 3. Kategorie albuminurie při chronickém onemocnění ledvin

Kategorie	PCR Protein-kreatininový kvocient	Proteinurie kvantitativní	ACR Albumin-kreatininový kvocient		Albuminurie
	(mg/mmol)	(mg/24 h)	(mg/mmol)	(mg/g)	(mg/24 h)
A1 Normální – lehce zvýšená	< 15	< 150	< 3	< 30	< 30
A2 Středně zvýšená	10–50	150–500	3–30	30–300	30–300
A3 Výrazně zvýšená	> 50	> 500	> 30	> 300	> 300

Tab. 4. Prognóza chronického onemocnění ledvin v závislosti na GF a albuminurii a procento populace v daných kategoriích rizika (podle 1)

Prognóza chronického onemocnění ledvin: kategorie rizika jsou odstupňovány barevně (zeleně – velmi nízké riziko, žlutě – mírné riziko, oranžově – střední riziko, červeně – vysoké riziko) Prevalence pacientů s chronickým onemocněním ledvin v populaci USA vyjádřena procentuálně				Kategorie perzistující albuminurie – popis a rozmezí			
				A1	A2	A3	
				Normální – lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená	
				< 30 mg/24 h	30–300 mg/24 h	> 300 mg/24 h	
Kategorie GF (ml/s/1,73 m ²)	G1	Normální či zvýšená	≥ 1,5	55,6	1,9	0,4	57,9
	G2	Mírný pokles	1,0–1,5	32,9	2,2	0,3	35,4
	G3a	Mírný–střední pokles	0,75–1,0	3,6	0,8	0,2	4,6
	G3b	Střední–závažný pokles	0,5–0,75	1,0	0,4	0,2	1,6
	G4	Závažný pokles	0,25–0,50	0,2	0,1	0,1	0,4
	G5	CHSL	< 0,25	0	0	0,1	0,1
				93,2	5,4	1,3	100,0

Tab. 5. Vyhláška o preventivních prohlídkách a dispenzární péči z 10/2016

Vyhláška o preventivních prohlídkách č. 70/2012 Sb. (změny platné od 10/2016)	
Uvedení laboratorního vyšetření cíleného na odhalení poškození ledvin	
e)6.	Laboratorní vyšetření sérového kreatininu a odhad glomerulární filtrace (eGFR) u nemocných starších 50 let s diabetem a/nebo hypertenzí a/nebo kardiovaskulárními komplikacemi (jednou za 4 roky).
Vyhláška o dispenzární péči č. 39/2012 Sb. týkající se poskytovatele v oboru všeobecné praktické lékařství, popřípadě jiného poskytovatele (změny platné od 10/2016)	
Přehled nemocí, kterým je poskytována dispenzární péče PL/jiným poskytovatelem:	
52.	Pacienti s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu CKD 4 a 5 (eGFR < 0,5 ml/s)
53.	Nemocní s proteinurií > 1,0 g/24 h a/nebo mikroskopickou hematurií renálního původu
54.	Chronická glomerulonefritida, autosomálně dominantní polycystická degenerace ledvin (či jiné vrozené onemocnění ledvin)

na úrovni kategorií G a A zvyšuje nejen riziko progresu CKD, ale také celkové riziko mortality i kardiovaskulární mortality.

Monitorace funkce a poškození ledvin

Glomerulární filtrace

GF lze měřit pomocí clearance endogenního či exogenního markeru filtrace (např. clearance endogenního kreatininu, inulinu), limitací těchto metod ale je nutnost sběru moči. Proto se do klinické praxe zavědly odhady GF (eGFR, estimated glomerular filtration rate) vypočtené na podkladě sérové koncentrace kreatininu (případně cystatinu), bez nutnosti současného sběru moči. I když samotná hodnota sérového kreatininu může být významně ovlivněna množstvím svaloviny, věkem, pohlavím a některými dalšími vlivy, je pro stanovení eGFR dostačující. Dříve nejčastěji používaná MDRD rovnice se v současnosti nahrazuje CKD-EPI rovnicí, která je proti MDRD rovnici přesnější, zvláště při normálních, či jen mírně snížených, hodnotách GFR (> 1,0 ml/s). Proměnnými rovnicemi CKD-EPI jsou hodnota sérového kreatininu, věk, pohlaví a rasa – v přepočtu na ideální povrch těla (4). V současnosti byly vypracovány další rovnice, které nezahnují rasu (17).

Albuminurie/proteinurie

Ke stanovení proteinurie lze nyní použít několika metod (Tab 3). Z důvodu menší časové zátěže a proveditelnosti se nyní opouští vyšetřování proteinurie či albuminurie/24 h, a nahrazuje se poměry albumin/kreatininu (ACR) či protein/kreatininu (PCR) z jednorázového vzorku moči. K posouzení dynamiky změn je vhodné vyšetřovat moč ve stejnou denní dobu a za stejných podmínek; preferuje se provádění ACR. Vyšetření proteinurie/24 h je dnes prakticky vyhrazeno jenom pacientům sledovaným v nefrologických ambulancích s nefrotickým syndromem (1).

Dispenzarizace a sledování nemocných s CKD

Vzhledem k vysokému výskytu CKD je jasné, že většina nemocných s CKD je sledována v jiných než nefrologických ambulancích. K záchytu CKD v případě rizikových nemocných má dojít ideálně při preventivní prohlídce u praktického lékaře anebo při vyšetření u specialistů, nejčastěji v diabetologických, interních a urologických ambulancích. Recentně upravená Vyhláška o preventivních prohlídkách a o dispenzární péči definuje podmínky pro skrínigové testy v ambulancích praktických lékařů (Tab. 5). Kromě vyšetření hladin sérového kreatininu a odhadu eGFR by ve všech ambulancích specialistů, především diabetologů a internistů, měla být u všech nemocných v riziku CKD vyšetřována též albuminurie. U pacientů s CKD, kteří jsou včas předáni do specializované nefrologické péče, je prokazatelně nižší mortalita, morbidita i nutnost nemocničního pobytu v prvním roce po zahájení náhrady funkce ledvin. Tento přístup je také spojen s nižšími ekonomickými nároky, vyšší indikací preemptivních transplantací a peritoneální dialýzy, ale také je včas založen cévní přístup k dialýze (5). KDIGO doporučují frekvenci vyšetření nemocných s CKD a definují eGFR 0,5 ml/s jako hranici, kdy je třeba nemocné s progresivní nefropatií předávat do nefrologické péče (Tab. 6). Všichni nemocní s CKD G4 tedy mají být vyšetřeni a eventuálně sledováni v ambulancích nefrologů s tím, že samozřejmě existují renální onemocnění, která sledují nefrologové ve všech stádiích CKD, jakými jsou glomerulonefritidy, vaskulitidy a další systémová onemocnění s postižením ledvin, vrozená a dědičná onemocnění (například polycystóza) apod. Je důležité, aby nefrolog vyšetřil pacienty s eGFR < 0,5 ml/s, protože lépe odhadne riziko progresu, upraví terapii a předepíše jemu vyhrazenou medikaci.

Tab. 6. Doporučený způsob odborné péče o pacienty s CKD dle KDIGO – převzetí do odborné péče a počet vyšetření GF a albuminurie ročně

Převzetí do odborné péče: M – monitorace R – referování (předání do péče nefrologa) Počet doporučených vyšetření GF a Albuminurie/ ročně: uvedeno číslem ve čtverci Barevně odstupňovány kategorie rizika CKD				Kategorie perzistující albuminurie – popis a rozmezí		
				A1	A2	A3
				Normální – lehce zvýšená	Středně zvýšená	Výrazně zvýšená
				< 30 mg/24 h	30–300 mg/24 h	> 300 mg/24 h
Kategorie GF (ml/s/1,73m ²) – popis a rozmezí	G1	Normální či zvýšená	≥ 1,5	1 v případě CKD	M 1	R 2
	G2	Mírný pokles	1,0–1,5	1 v případě CKD	M 1	R 2
	G3a	Mírný–střední pokles	0,75–1,0	M 1	M 2	R 3
	G3b	Střední–závažný pokles	0,5–0,75	M 2	M 3	R 3
	G4	Závažný pokles	0,25–0,50	R* 3	R* 3	R 4+
	G5	CHSL	< 0,25	R 4+	R 4+	R 4+

Ovlivnění progresu chronického onemocnění ledvin

Základním opatřením, jak lze zpomalit progresi CKD, je kompenzace hypertenze a snížení proteinurie < 0,5 g/den. S využitím gliflozinů lze zřejmě tohoto cíle alespoň u části pacientů dosáhnout. Současná doporučení pro léčbu nemocných s CKD KDIGO 2021 (6) pro léčbu hypertenze stanovila cílovou hodnotu systolického krevního tlaku pro všechny nemocné s CKD, kteří ještě nejsou léčeni dialýzou (diabetiky i nediabetiky), na 120 mm Hg při standardizovaném měření krevního tlaku v ambulanci. Cílová hodnota diastolického tlaku není v současné době přesně stanovena, především pro nedostatek důkazů z klinických studií. Je jasné, že cílové hodnoty systolického krevního tlaku nebude snadné dosáhnout především u starších nemocných. Proto doporučení hovoří o postupném snižování krevního tlaku na maximální tolerovatelnou mez. Cílové hodnoty krevního tlaku u nemocných léčených chronickou dialýzou stanoveny vůbec nejsou, po transplantaci ledviny jsou pak stanoveny na < 130/80 mm Hg.

Blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron

Lékem volby u nemocných s CKD jsou blokátory systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), ACEi nebo sartany, v maximální tolerované dávce. Mechanismus jejich renoprotektivního účinku spočívá ve snížení intraglomerulárního tlaku navozenou vazodilatací vas efferens glomerulu. Současně blokátory RAAS snižují trofické působení angiotensinu II a omezují glomerulární hypertrofii. Pro svůj renoprotektivní účinek by měly být blokátory RAAS podávány u nemocných s CKD i bez významnější hypertenze a bez ohledu na stupeň proteinurie. Léčba musí být zahájena u diabetiků dříve, pokud mají albuminurii 30–300 mg/den (kategorie CKD A2). U těchto nemocných je léčba blokátory RAAS indikována bez ohledu na výši krevního tlaku (1, 6).

Při léčbě blokátory RAAS je možným závažným nežádoucím účinkem hyperkalemie a iniciální pokles renální funkce po nasazení, zvláště u obezřetnosti je třeba v případech podezření na renovaskulární hypertenzi, respektive na stenózu renální tepny. Velkou pozornost je třeba věnovat léčbě starších nemocných, u kterých může léčba hypertenze způsobit ortostatickou hypotenzi, elektrolytové abnormality, akutní snížení renální

funkce a další vedlejší účinky léčby antihypertenzivy. Nemocní, kteří při terapii ACEi kašlou, by měli být léčeni sartany. U nemocných vyššího věku je nutné přizpůsobit cílové hodnoty krevního tlaku stavu jejich cirkulace, komorbiditám a jejich schopnosti tolerovat léčbu. Nemocný by měl být motivován k domácímu měření krevního tlaku.

Mezi blokátory RAAS je dále možné zařadit nesteroidní inhibitory mineralokortikoidního receptoru, které na rozdíl od spironolaktону podstatně méně zvyšují hladinu draslíku. Nedávno zveřejněné výsledky studie FIDELIO-DKD (7) porovnávající efekt finerononu s placebem u pacientů s pokročilým diabetickým onemocněním ledvin prokázaly významné snížení albuminurie, zpomalení poklesu hodnot eGFR a menší výskyt kardiovaskulárních příhod.

Kompenzace diabetu

Uspokojivá kompenzace diabetu snižuje výskyt a progresi diabetického onemocnění ledvin jak u diabetiků 1., tak i 2. typu. Efekt klasických antidiabetik (metformin, deriváty sulfonylurey, pioglitazon, inzulin) je závislý prakticky výlučně na zlepšení kompenzace diabetu. Podobně není efekt nad rámec zlepšení kompenzace diabetu přítomen ani u novější lékové skupiny gliptinů. Ke zlepšení renálních endpointů částečně nezávislému na ovlivnění kompenzace diabetu tak vedou pouze GLP-1 agonisté a především pak glifloziny, jejichž efektům se podrobněji věnujeme níže. Glifloziny mají jako zatím jediná skupina antidiabetik důkazy o nefroprotektivě přímo ze studií zaměřených primárně na renální endpointy.

Snížení renálního kompozitního endpointu bylo v rámci portfolia antidiabetik patrné také při léčbě dlouze působícími agonisty GLP-1 receptorů – liraglutidem (LEADER), injekčním semaglutidem (SUSTAIN-6) a dulaglutidem (REWIND), byť renoprotektivní efekt byl vázán zejména na nový vznik či progresi albuminurie a studie nebyly primárně postavené ke sledování renálních efektů těchto látek. Recentně probíhající studie FLOW zodpoví otázku renoprotekce v případě léčby injekčním semaglutidem.

Glifloziny

Glifloziny neboli SGLT2 inhibitory, donedávna používané výhradně jako antidiabetika, mají příznivý vliv na zpomalení progresu CKD, která

je ze značné části nezávislá na zlepšení kompenzace diabetu. V intervenčních studiích bylo prokázáno, že léčba glifloziny zpomaluje progresi chronického onemocnění ledviny u diabetiků 2. typu. Empagliflozin redukoval ve srovnání s placebem ve studii EMPAREG-OUTCOME riziko progresu renálního onemocnění (o 39 %) a nutnost náhrady funkce ledvin (o 55 %) (8). Podobný renoprotektivní efekt byl popsán u canagliflozinu (9) a dapagliflozinu (10). Z těchto dat je tak jasné, že glifloziny by měly být podávány všem pacientům s diabetem 2. typu a přítomným chronickým onemocněním ledvin.

Renoprotektivní efekty jsou nedávno ověřeny u dapagliflozinu i u nemocných bez diabetu a je tak jasné, že tyto efekty jsou nezávislé na hladině HbA_{1c} a na stupni renální insuficience. Recentně publikovaná studie DAPA-CKD (11) prokázala, že dapagliflozin v dávce 10 mg denně oproti placebu podávaný po dobu (medián) 2,4 roku redukoval cílový parametr studie (kompozitní cíl tvořený poklesem GFR o alespoň 50 %, konečné stadium selhání ledvin nebo úmrtí z kardiálních nebo renálních příčin) o 39 %. Efekt dapagliflozinu byl podobný jak u diabetiků, tak u nediatetiků. Subanalýza této studie zaměřená na 270 pacientů s IgA nefropatií jako základním renálním onemocněním rovněž prokázala, že dapagliflozin zpomalil progresi CKD u této nejčastější glomerulonefritidy (12). Primárního cíle dosáhlo pouze 6 (4 %) pacientů léčených dapagliflozinem oproti 20 (15 %) pacientům, kteří dostávali placebo. Zajímavým poznatkem bylo, že dapagliflozin snížil albuminurii o 26 % v porovnání s placebem. Ukazuje se tak, že na rozdíl od imunosupresivní terapie, která v léčbě IgA nefropatie přináší rozporuplné výsledky, především kvůli vedlejším účinkům, je léčba s dapagliflozinem daleko více bezpečná a pravděpodobně i účinná.

Po nasazení gliflozinů je napříč studii zaznamenán mírný, z větší části reverzibilní, akutní pokles GFR (3–4 ml/min). Sekundární analýza studie DAPA-CKD prokázala, že mezi pacienty s CKD a albuminurií léčenými dapagliflozinem není akutní snížení GFR během prvních 2 týdnů léčby spojeno s rychlejší progresí CKD (13).

Mimo výše popsané renoprotektivní účinky je potřeba zdůraznit, že glifloziny významně snižují kardiovaskulární riziko a riziko srdečního selhání s redukcí i zachovalou ejekční frakcí (14, 16).

Klinické studie tak jasně prokázaly, že glifloziny vykazují jasné renoprotektivní a kardioprotektivní účinky jak u diabetiků, tak i u nemocných bez diabetu. S přihlédnutím k výsledkům výše uvedených studií by léčba glifloziny měla být zvážena nezávisle na hladině HbA_{1c} u všech nemocných s CKD, diabetiků 2. typu, stejně tak jako u ostatních nemocných s CKD bez diabetu. Indikační kritéria vychází z provedených studií u jednotlivých přípravků.

Další opatření

V rámci konzervativní léčby hraje důležitou roli řada dalších opatření, která by měla být vždy zvážena a uplatněna. Mezi nejdůležitější patří omezení příjmu bílkovin v potravě. V případě konzervativní léčby CKD G5 v predialyzačním období je vhodná dieta s omezením bílkovin 0,5 g/kg tělesné hmotnosti s přidavkem ketoanalog, v případě CKD G4 je vhodná dieta s omezením bílkovin 0,6–0,8 g/kg. Nízkobílkovinné diety je třeba považovat za doplněk renoprotekce a je nezbytné, aby pacient konzultoval svůj jídelníček s dietní sestrou nebo nutričním

terapeutem. Možná důležitější než omezení bílkovin v dietě je omezení příjmu soli. Příjem soli u hypertoniků s CKD by neměl být vyšší než 5 g denně. Podobně důležitá je i léčba závislosti na tabáku a přerušení kuřáckého návyku (1).

Hyperlipoproteinemie je u nemocných s CKD častá, ovšem studie, které byly provedeny s cílem ověřit renoprotektivní efekt hypolipidemické terapie nepotvrdily tato očekávání. Proto je hypolipidemická terapie, doporučována těm nemocným s CKD, u kterých je současně indikována v sekundární prevenci aterosklerotických komplikací (15). Na rozdíl od běžné populace je nemocným s CKD G3-5 doporučeno podávat nižší maximální dávky statinů než u běžné populace (Tab. 7), protože existuje vyšší riziko vedlejších účinků této terapie.

Pacienti s diabetem mají větší sklon k hyperkalemii při léčbě ACEi, a proto je potřeba léčbu pečlivě monitorovat. Při sklonu k významnější hyperkalemii je vhodná dieta s omezením draslíku, při kalemii nad 5,6 mmol/l ACEi/sartany redukovat nebo vysadit.

Léčba renální anemie, která se objevuje již u nemocných s CKD G4, zahrnuje substituci železem a léčbu erythropoezu stimulačními léky, a podobně jako léčba poruch kalcio-fosfátového metabolismu a hyperparathyreózy patří do rukou nefrologa.

Glifloziny v současné renoprotektivní terapii

Současné poznatky z klinických studií jasně svědčí pro významné renoprotektivní účinky dapagliflozinu u nemocných s CKD bez ohledu na přítomnost diabetu. Navíc se očekávají výsledky studií s dalšími glifloziny, například EMPA-KIDNEY. Proto by měl být dapagliflozin součástí komplexní renoprotektivní terapie již nyní (Tab. 8). Protože data o pacientech s CKD G5 nejsou zatím k dispozici a lze očekávat určitý akutní pokles GFR po nasazení gliflozinů, není vhodné zahajovat tuto léčbu u nemocných s eGFR < 0,25 ml/s (< 15 ml/min), stejně tak jako u nemocných na dialýze, kdy již nelze očekávat žádné výhody v renoprotekci a antidiabetický účinek bude rovněž

Tab. 7. Doporučené dávkování statinů (mg/den) u dospělých s CKD (upraveno podle 15)

STATIN	eGFR G1-G2	eGFR G3a-G5 včetně dialýzy nebo transplantace
Lovastatin	Běžná populace	nestudováno
Fluvastatin	Běžná populace	80
Atorvastatin	Běžná populace	20
Rosuvastatin	Běžná populace	10
Simvastatin/ezetimib	Běžná populace	20/10
Pravastatin	Běžná populace	40
Simvastatin	Běžná populace	40
Pitavastatin	Běžná populace	2

Tab. 8. Současné možnosti renoprotekce

- Blokáda systému RAAS
- SGLT2 inhibitory
- Léčba hyperlipidemie u nemocných v riziku KVK
- Kontrola glykemie
- Dieta s omezením bílkovin (0,6–0,8 g/kg), omezení soli (5g/den)
- Abstinence od kouření
- Pohybová aktivita

minimální. Velké opatrnosti je třeba věnovat nemocným s pokročilým CKD G4 (eGFR 0,25–0,33 ml/s). Dosud provedené klinické studie s glifloziny nezahrnuly pacienty s polycystózou a pacienty s autoimunitami léčené imunosupresí. Podobně nebyly provedeny kontrolované studie v populaci nemocných po transplantaci ledviny. Je proto v těchto případech třeba postupovat uvážlivě a vážit rizika a výhody této terapie. U ostatních nemocných by měly být glifloziny nasazeny. Od 1. 8. 2022 je dapagliflozin hrazen v ČR v indikaci CKD bez ohledu na přítomnost diabetu. Canagliflozin lze v rámci indikace diabetes mellitus 2. typu využít k léčbě diabetického onemocnění ledvin (DKD). Úhradová omezení zohledňují stupeň GFR a přítomnou albuminurii. Pacientům je třeba vysvětlit výhody a vedlejší účinky této terapie, mezi které patří riziko genitálních mykóz (zejména u pacientů s diabetem) a edukovat je o potřebě zvýšené osobní hygieny a mírně vyššího příjmu tekutin. Při výskytu genitální mykotické infekce není třeba léčbu ihned přerušovat, lokální terapie antimykotiky je obvykle dostačující. U diabetiků zejména 1. typu a výrazně inzulín-deficitních diabetiků 2. typu je třeba pamatovat na riziko euglykemické ketoacidózy u závažných infekcí, kdy je nezbytné léčbu s glifloziny přerušit.

LITERATURA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013;Suppl 3:1-150.
2. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
3. Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, Kastarinen M, Guessous I, Vinhas J, Stengel B, Brenner H, Chudek J, Romundstad S, Tomson C, Gonzalez AO, Bello AK, Ferrer J, Palmieri L, Browne G, Capuano V, Van Biesen W, Zoccali C, Gansevoort R, Navis G, Rothenbacher D, Ferraro PM, Nitsch D, Wanner C, Jager KJ; European CKD Burden Consortium. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul;27(7):2135-47.
4. Zima T, Racek J, Tesaf V, Vilklický O, Teplan V, Schück O, Janda J, Friedecký B, Kubíček Z, Kratochvíla J, Rajdl D, Šálek T, Kalousová M and Granátová J. Doporučení České nefrologické společnosti a České společnosti klinické biochemie ČLS JEP 2014. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin (odhad glomerulární filtrace a vyšetřování proteinurie) <http://www.nefrol.cz/odbornici/doporucene-postupy-cns>. 2014.
5. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2. PMID: 24938824.
6. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, Knoll GA, Muntner P, Pecoits-Filho R, Sarnak MJ, Tobe SW, Tomson CRV, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Mann JFE. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3):559-569.
7. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G and Investigators F-D. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-2229.
8. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matteus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B and Investigators E-RO. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
10. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS and Investigators D-T. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.

Spolupráce při indikaci gliflozinů v terapii chronického onemocnění ledvin

Většina nemocných s CKD není léčena v ambulancích nefrologů, ale jsou sledováni u praktických lékařů, diabetologů, internistů, kardiologů či urologů. Společným cílem všech je zpomalení progresu CKD. Glifloziny mohou v současnosti v ČR předepsat diabetolog a internista v indikaci léčby diabetu 2. typu (dapagliflozin navíc i v indikaci CKD, canagliflozin lze využít v léčbě DKD), kardiolog a internista v indikaci léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (dapagliflozin, empagliflozin) a nefrolog a internista mohou zatím předepsat dapagliflozin v indikaci CKD. Péče o největší množinu nemocných s CKD bude poskytována diabetology a internisty, a proto je nezbytné, aby v případech, kdy ještě není potřeba trvalé nefrologické péče, na indikaci gliflozinů mysleli. Společné mezioborové postgraduální aktivity v oblasti renoprotekce jsou optimální možností, jak rozšířit povědomí o výhodách gliflozinů mimo jejich antidiabetické a kardioprotektivní účinky. V případě nemocných s CKD G4 by k potížím docházet nemělo, protože všichni tito nemocní by alespoň jednou ročně měli být vyšetřeni nefrologem, který by měl zrevidovat terapeutický postup, a to včetně všech možností renoprotekce.

11. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JVV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
12. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JVV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2021 Jul;100(1):215-224.
13. Jongs N, Chertow GM, Greene T, McMurray JVV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Kashihara N, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug 17;ASN.2022030306. doi: 10.1681/ASN.2022030306.
14. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM, Committees D-HT and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
15. KDIGO 2013 (KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease, *Kidney Int Suppl* 2013;3(3)).
16. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pockock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
17. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med*. 2021 Nov 4;385(19):1737-1749.
18. Rychlík I, Francová L. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v r. 2021. Česká nefrologická společnost 2022. <https://www.nefrol.cz/odbornici/dialyzačni-statistika>

Glomerulonefritidy asociované s infekcemi

Martin Havrda

Interní klinika 3. lékařské fakulty UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Glomerulonefritidy asociované s infekcemi představují významnou skupinu chorob. Jejich výskyt se posouvá od dětí a mladých osob k osobám vyššího věku. Klesá výskyt akutní poststreptokokové glomerulonefritidy, onemocnění s dobrou prognózou, a narůstá výskyt glomerulonefritid vázaných na různé bakteriální, virové nebo parazitární infekce, často se závažnou prognózou. Při jejich diagnóze hraje důležitou roli renální biopsie.

Projevy glomerulonefritidy mohou být první známkou skryté infekce. Při hodnocení renální biopsie mohou určité známky na tuto možnost upozornit, ale nelze se na to zcela spolehnout. Pátrání po aktivní infekci je indikované u každého nemocného s nově diagnostikovanou glomerulonefritidou. Vždy testujeme sérologii hepatitidy B a C, ostatní vyšetření se odvíjejí od individuálních rizikových faktorů, klinických projevů, laboratorního a histologického nálezu. Opomenutí tohoto pravidla by mohlo mít vážné následky jednak proto, že imunosupresivní léčba glomerulonefritidy může zhoršit probíhající infekci, a jednak proto, že progresivní charakter parainfekční glomerulonefritidy nelze zastavit bez eliminace vyvolávající infekce. Odlišení mezi parainfekční a autoimunitně podmíněnou glomerulonefritidou může být obtížné, protože nejsou velké rozdíly v klinických projevech, v laboratorním a někdy ani v histologickém nálezu.

V podmínkách České republiky jsou důležité zejména glomerulonefritidy asociované se stafylokokovými infekcemi (SAGN) a obecně glomerulonefritidy asociované s infekční endokarditidou, shuntová nefritida a další případy asociované s infekcí cizorodých materiálů, jako jsou katétry nebo elektrody. Z virových chorob jsou nejvýznamnější glomerulonefritidy asociované s virem hepatitidy B, s virem hepatitidy C a s virem SARS-CoV-2.

Léčba parainfekčních glomerulonefritid spočívá v eliminaci vyvolávající infekce, jen v ojedinělých případech může být indikována kombinace protiinfekční léčby a šetrné imunosuprese.

Klíčová slova: glomerulonefritida, GN, asociovaná s infekcí, parainfekční, SAGN, postinfekční, PSGN, covid-19, hepatitida, shuntová nefritida.

Glomerulonephritides associated with infections

Glomerulonephritides associated with infections constitute an important group of diseases. Their occurrence is shifting from children and young people to elderly people. The rates of acute post-streptococcal glomerulonephritis, a condition with a good prognosis, are decreasing, and the rates of glomerulonephritides associated with various bacterial, viral, or parasitic infections, often with a poor prognosis, are increasing. Renal biopsy plays an important role in the diagnostic process.

Manifestations of glomerulonephritis can be the initial sign of an occult infection. When evaluating renal biopsy specimens, certain signs may suggest this option, but it cannot be relied on completely. The search for an active infection is warranted in every patient with newly diagnosed glomerulonephritis. Hepatitis B and C serology is always performed, with other investigations depending on individual risk factors, clinical manifestations, and laboratory and histological findings. Failure to follow this rule may have serious consequences, in part because immunosuppressive therapy for glomerulonephritis can worsen the underlying infection and also because the progressive nature of parainfective glomerulonephritis cannot be reversed without eliminating the causative infection. Distinguishing between parainfective and autoimmune glomerulonephritis can be difficult, as there are no major differences in clinical manifestations, laboratory, and sometimes even histological findings. In the setting of the Czech Republic, important diseases include, in particular, staphylococcus infection-associated glome-

glomerulonephritis (SAGN) and, in general, infective endocarditis-associated glomerulonephritis, shunt nephritis, and other cases associated with foreign-material infection, such as catheters or electrodes. Among viral diseases, glomerulonephritides associated with the hepatitis B virus, hepatitis C virus, and the SARS CoV-2 virus are of major significance.

The treatment of parainfectious glomerulonephritides involves elimination of the causative infection; only in rare cases, a combination of anti-infective treatment and mild immunosuppression can be indicated.

Key words: glomerulonephritis, GN, infection associated, parainfectious, SAGN, postinfectious, PSGN, Covid-19, hepatitis, shunt nephritis.

Úvod

Glomerulární onemocnění, zpravidla charakterizované akutním nefritickým syndromem, které vzniká v časové návaznosti a v příčinné souvislosti s akutním infekčním onemocněním, označujeme tradičně jako akutní postinfekční glomerulonefritidu (GN). Toto onemocnění, které dříve postihovalo hlavně děti a mladé lidi, mění svou epidemiologii, klinický obraz a prognózu. Je vhodné rozlišovat dva typy onemocnění.

A) Postinfekční GN v pravém slova smyslu je typická pro děti a mladé lidi dosud zdravé. Vzniká sice v návaznosti na předchozí, nejčastěji streptokokovou infekci, ale opožděně, čili v době, kdy vyvolávající infekce už není aktivní. Její dlouhodobá prognóza je dobrá, i když může zanechat následky ve formě dlouhodobé hematurie, proteinurie, snížené glomerulární filtrace nebo arteriální hypertenze.

B) Parainfekční GN je typická pro starší a polymorbidní nemocné se sníženou rezistencí vůči bakteriální infekci. Vzniká v návaznosti na infekci, nejspíše bakteriální, která je aktivní, často protrahovaná, často stafylokoková. V takovém případě se označuje jako GN asociovaná se stafylokokovou infekcí (SAGN). Její dlouhodobá prognóza je závažná.

Glomerulonefritidy mohou být asociovány i s jinými bakteriálními infekcemi, ale také s virovými nebo parazitárními infekcemi. Klinický obraz těchto GN je pestrý, může se jednat o nefritický syndrom, nefrotický syndrom, průběh může být akutní nebo chronický (1, 2).

A) Akutní postinfekční glomerulonefritida (typicky poststreptokoková, PSGN)

Onemocnění s dobrou prognózou postihující zejména děti a mladé osoby, jeho výskyt obecně klesá, vyskytuje se častěji v rozvojových zemích s nižší úrovní hygieny. Je charakteristické časovým odstupem mezi infekčním, nejčastěji streptokokovým onemocněním a vznikem klinického obrazu GN. Tento odstup činí 1–2 týdny v případě streptokokové faryngitidy (charakteristické pro chladnější klima) a 3–6 týdnů v případě kožní streptokokové infekce (charakteristické pro teplejší klima) (3).

Klinický obraz PSGN je typický akutním nefritickým syndromem, který může být vyjádřen plně, tedy nemocný může mít makroskopickou nebo jen mikroskopickou hematurii, proteinurii různé intenzity, otoky, arteriální hypertenzi a pokles glomerulární filtrace až do stadia anurie. Častější je mírnější průběh onemocnění, kdy jsou vyjádřeny jen některé složky nefritického syndromu, nebo nejsou vyjádřeny v plné intenzitě. Mohou například chybět otoky nebo může být jen částečný pokles glomerulární filtrace. Subklinický průběh je 10x častější než klinicky manifestní průběh.

Na akutní postinfekční GN bychom měli pomyslet u každého nemocného s nově vzniklou hematurii a proteinurii v časové návaznosti na prodělanou streptokokovou infekci. K určení diagnózy může pomoci pozitivita Anti-streptolysinu O v séru a zejména snížení sérové C3 složky komplementu, které jsou typickými nálezy. V nejasných případech je plně indikované provedení renální biopsie. Pro akutní postinfekční GN je typická endokapilární proliferace, kdy lumen glomerulárních kapilárních kliček je vyplněno buněčným materiálem a je přítomen zánětlivý infiltrát. Takto mohou být postiženy všechny kličky, nebo jen některé z nich. Typická je rovněž přítomnost depozit včetně velkých subepitelových depozit nazývaných „humps“ (4).

Patogeneze PSGN není jednoznačně vyjasněna. Uplatňovat se v ní mohou nefritogenní streptokokové antigeny (například streptokokový pyogenní toxin B), které během infekce cirkulují a deponují se v glomerulech. Později, po vytvoření antigen-specifických B a T buněk a po nástupu tvorby protilátek, mohou deponované antigeny indukovat imunitní odpověď. Vazbou cirkulujících protilátek na deponované antigeny mohou vznikat imunokomplexy, aktivující alternativní nebo lektinovou cestou komplement. Významná je nepochybně role samotného komplementu. Na pozadí by mohla být vrozená mírná porucha

Tab. 1. Vybrané typy glomerulonefritid asociovaných s infekcí – stručná charakteristika

Akutní poststreptokoková glomerulonefritida	<ul style="list-style-type: none"> ■ Náhlý vznik nefritického syndromu ■ Možný vznik ve formě malé epidemie ■ Předchozí infekce streptokokem typu A ■ Snížení c3 složky komplementu v séru ■ Endokapilární proliferace, depozita „humps“ ■ Podpůrná a symptomatická léčba
GN asociovaná se stafylokokovou infekcí	<ul style="list-style-type: none"> ■ Narůstající výskyt ■ Starší osoby – diabetici ■ Mladší osoby – i. v. toxikomani ■ Protrahovaná stafylokoková infekce ■ Hematurie, proteinurie, pokles glomerulární filtrace ■ Někdy kožní purpura ■ Připomíná IgA nefropatii nebo ANCA asociovanou vaskulitidu
GN u infekční endokarditidy	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rychlý pokles glomerulární filtrace ■ Hematurie, proteinurie ■ Snížení c3 složky komplementu v séru (50 %) ■ Pozitivní ANCA protilátky (30 %) ■ I. v. toxikomani (30 %) ■ Častěji muži středního věku ■ Závažná prognóza
GN asociovaná s hepatitidou B	<ul style="list-style-type: none"> ■ Typicky membranózní nefropatie ■ Nefrotický syndrom ■ Příznivá prognóza v případě léčby
GN asociovaná s hepatitidou C	<ul style="list-style-type: none"> ■ Typicky kryoglobulinemie s membranoproliferativní glomerulonefritidou ■ Nefritický syndrom a projevy vaskulitidy ■ Závažná prognóza

regulace komplementu, disponující svého nositele k přemrštěné aktivaci komplementu vznikajícími imunokomplexy a tím ke tkáňovému poškození. To by mohlo vysvětlit, proč onemocnění postihne jen některé osoby a jiné ne, i když jsou infikované stejným nefritogenním kmenem streptokoka. Existuje řada hypotéz patogeneze PSGN včetně možné indukce autoimunitní reakce následkem streptokokové infekce (5).

Léčba PSGN je podpůrná, neexistuje léčba kauzální. Někteří autoři zvažují pulzní léčbu glukokortikoidy u nemocných s extenzivním výskytem srpků. Dlouhodobá prognóza PSGN je u dětí vynikající, i když úplné vymizení symptomů může trvat velmi dlouho, i více než 10 let. U dospělých je prognóza horší, vyskytují se případy selhání ledvin i úmrtí, reziduální proteinurie a hypertenze zůstává u 50 % nemocných. Faktory spojené s horší prognózou jsou preexistující chronické onemocnění ledvin, komorbidita, extenzivní srpky v histologickém nálezu, oligoanurie (1, 6).

B) Parainfekční glomerulonefritidy

Aktivace imunitního systému při protrahované infekci může vést k poškození klinicky i laboratorně připomínajícímu autoimunitní choroby a postihujícímu různé orgánové systémy včetně ledvin. V diferenciální diagnóze primárních GN, systémových vaskulitid nebo systémových chorob pojiva je proto vždy nutné myslet na infekci. Jsou-li však projevy infekce mitigované, může být diagnóza obtížná a hrozí záměna za primární autoimunitní onemocnění. Parainfekční GN není primární infekční onemocnění, vzniká nepřímo jako důsledek imunitní reakce organismu na infekci. Neplatí to beze zbytku – u některých virových infekcí byly prokázány virové částice v buňkách ledvin a podíl přímého virového účinku na patogeneze onemocnění je možný.

Diagnóza parainfekční glomerulonefritidy

Diagnóza je zpravidla postavena na nálezu v renální biopsii v kombinaci s dalšími klinickými a laboratorními nálezy. Klinický nálezu je často nespecifický a teprve biopsický nálezu potvrdí podezření na glomerulární onemocnění. Nefropatolog může vyslovit podezření na parainfekční glomerulonefritidu podle určitých morfologických známek, které ji odlišují od primárních GN nebo GN v rámci vaskulitid či systémových onemocnění pojiva.

Diagnózu ztěžuje skutečnost, že při protrahované infekci se mohou tvořit autoprotilátky nebo stoupat jejich titr. To se týká zejména protilátek proti cytoplasmě neutrofilních granulocytů (ANCA) nebo protilátek proti buněčnému jádru (ANA). Přítomnost autoprotilátek proto nemůžeme považovat za specifickou známku autoimunitního onemocnění. Totéž platí o klinickém a histologickém obrazu vaskulitidy (na kůži se často projevující purpurou), který může mít autoimunitní stejně jako parainfekční původ. Ani průkaz imunokomplexů ve tkáních není specifickým projevem. Příkladem je protrahovaná stafylokoková infekce, při níž mohou vznikat tkáňová depozita obsahující protilátky IgA podobně jako u IgA nefropatie nebo Henoch-Schönleinovy vaskulitidy (7, 8).

Pro diagnózu je tedy klíčový průkaz infekce a nálezu v renální biopsii. Podezření podporuje snížená C3 složka komplementu, i když není specifickým nálezem, patří též do obrazu lupusové nefritidy, kryoglobulinemie, membranoproliferativní GN nebo C3 nefropatie. V renální

biopsii podporuje podezření přítomnost endokapilární proliferace nebo přítomnost depozit imunoglobulinů tam, kde bychom je jinak nečekali (u ANCA-asociované vaskulitidy se srpky, u níž se obvykle imunitní depozita nevyskytují). Důležitá je též pozitivní odpověď na eliminaci infekce. Ani průkaz infekce neznamená automaticky příčinou souvislost, protože infekce často postihují i nemocné s primárně autoimunitními chorobami (6).

Diferenciální diagnóza parainfekční glomerulonefritidy je rozsáhlá, neomezuje se jen na primární glomerulonefritidy, systémové vaskulitidy a systémová onemocnění pojiva. Výjimečné nejsou kombinace různých infekcí ovlivňujících ledviny, například virových hepatitid B a C u toxikomanů, virových hepatitid a parazitárních infekcí v tropických a subtropických oblastech, infekce HIV a oportunní infekce. Na postižení ledvin se může podílet protiinfekční léčba nebo poruchy prokrvení ledvin při probíhající sepsi nebo srdečním selhání. Při snížené hladině C3 a progredující nefropatii je třeba uvažovat o C3 nefropatii. Při rozvoji anémie a trombocytopenie se může jednat o trombotickou mikroangiopatii (9).

Léčba parainfekční glomerulonefritidy

Léčba spočívá v eliminaci vyvolávající infekce. Je postavena na odborných doporučeních vycházejících ze slabých důkazů a na individuálním posouzení případu ošetřujícím nefrologem. Částečné potlačení infekce obvykle nestačí. Příkladem je antibiotická léčba u nemocných s infikovaným cizím tělesem, kdy mohou klesnout teploty i sérová hladina C-reaktivního proteinu, ale glomerulonefritida zůstává aktivní. Infikované cizí těleso je třeba odstranit.

Použití imunosupresivní léčby je u parainfekčních glomerulonefritid nebezpečné, infekce může vzplanout se závažnými až fatálními důsledky. Přesto o ní lze uvažovat, výhradně však v kombinaci s protiinfekční léčbou, ve vybraných případech, kdy je aktivita imunopatologického děje vysoká s rozvojem orgánového poškození. Tento postup je doporučován u glomerulonefritidy a kryoglobulinemie asociované s infekcí virem hepatitidy C. Rovněž v případech, že eliminace infekce sama nevede ke zmírnění aktivity glomerulonefritidy, může být imunosuprese indikována. Konečně se jedná o případy diagnostických rozpaků, kdy se infekce nejeví závažná a nelze rozlišit parainfekční a primárně autoimunitní onemocnění. Tyto případy lze doložit jedině kazuistickými sděleními, nikoliv průkaznými klinickými studiemi.

Parainfekční GN je závažné onemocnění s nejistou prognózou, i v případě léčebného úspěchu často přetrvává chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD). Každý pacient by měl být sledován, aby se podchytil vývoj onemocnění, odpověď na léčbu nebo pozdní následky a pacient dostával adekvátní léčbu CKD (6).

B.1) Parainfekční glomerulonefritidy podmíněné bakteriální infekcí

Bakteriálně podmíněné parainfekční GN můžeme označovat podle vyvolávajícího agens nebo podle typické lokalizace vyvolávající infekce. Z vyvolávajících agens se zmíníme zejména o stafylokokové infekci, kterou můžeme považovat za nejvýznamnější. Z lokalizací vyvolávající infekce se zmíníme zejména o infekční endokarditidě a shuntové nefritidě. Další

lokalizace pouze zmíníme, protože projevy GN jsou u nich podobné. Patří sem infekce centrálních žilních katétrů (dlouhodobý nutriční katétr), infekce kardiostimulačního systému (ekvivalent infekční endokarditidy), dlouhodobé kožní vředové léze u diabetiků, abscesy, píštěle atd. (10).

Glomerulonefritida asociovaná se stafylokokovou infekcí (SAGN)

Glomerulonefritida může vzniknout následkem infekce *Staphylococcus aureus*, méně často i *Staphylococcus epidermidis*, a to jak meticilin citlivým (MSSA, MSSE), tak i meticilin rezistentním kmenem (MRSA, MRSE). Jedná se obvykle o protražovanou infekci, jejíž eliminace je ztížena anatomickou lokalizací (infekční endokarditida, osteomyelitida, viscerální absces) nebo imunodeficitem, typicky přítomností diabetu (kožní vřed, celulitida, pneumonie, ranná infekce, infekce močových cest, bakteriemie). Postiženy jsou převážně starší osoby nad 50 let věku, častěji muži. Výskyt je však možný i u mladších osob, například i v. toxikomanů.

Klinický obraz onemocnění je z nefrologického hlediska poměrně agresivní. Dominuje progredující pokles funkce ledvin spolu s hematurií a proteinurií, může být hypertenze a/nebo otoky. Projevy vyvolávající infekce mohou být jasně patrné (horečky, schvácenost, příznaky akutní chlopenní vady atd.), jindy jsou naopak zcela mírné a nenápadné (subfebrilie, únava). U některých případů lze pozorovat kožní purpuru.

V histologickém obrazu se obvykle jedná o proliferativní GN s mezangiální a/nebo endokapilární proliferací, mohou být přítomny srpky. Nález se může podobat IgA nefropatii, ale oproti ní se častěji vyskytuje endokapilární proliferace, naopak méně časté jsou sklerotizace glomerulů. Rovněž může nález připomínat ANCA asociovanou vaskulitidu, ale oproti ní se častěji vyskytují imunitní depozita. Pro SAGN jsou typická depozita IgA, IgG a zejména C3, ale v 10 % nejsou depozita přítomna (pauciimunní GN).

Sérologicky může být pozitivní ANCA až u 25 % nemocných, a to jak typ c-ANCA (protilátky Anti-PR3), tak typ p-ANCA. Pravděpodobně se objevují následkem masivní destrukce neutrofilních granulocytů, které jsou stafylokoky schopny, s uvolněním obsahu cytoplazmatických granule neutrofilů a s indukci tvorby ANCA protilátek. U 30 % nemocných je snížena C3 složka komplementu v séru.

Léčba spočívá v eliminaci stafylokokové infekce. Z diagnostického a prognostického hlediska je významná možnost záměny SAGN za IgA nefropatii, Henoch-Schönleinovu vaskulitidu, nebo ANCA-asociovanou vaskulitidu, k čemuž může vedle podobnosti klinického obrazu (rychlé zhoršování funkce ledvin, hematurie, proteinurie, obraz zánětu, někdy kožní purpura, někdy hemoptýza) přispět i podobnost sérologického a histologického nálezu.

Prognóza onemocnění je závažná se 14% mortalitou a s 20 % případů progredujících do terminálního selhání ledvin navzdory adekvátní antibiotické léčbě. Eliminace stafylokokové infekce může však u 55 % nemocných vést ke zlepšení funkce ledvin. Rizikovými faktory horší prognózy jsou vyšší věk a přítomnost diabetu.

Postižení ledvin u infekční endokarditidy

Postižení ledvin u infekční endokarditidy může mít charakter GN, typicky fokální a segmentální, proliferativní, nekrotizující nebo sklero-

tizující. Mohou vzniknout i jiné typy poškození ledvin – infarkt ledviny nebo absces při septickém embolu, polékové poškození v důsledku antibiotické léčby (akutní tubulointersticiální nefritida nebo akutní tubulární nekróza).

Klinicky je typické rychle progredující poškození ledvin s hematurií, proteinurií a klesající glomerulární filtrací. U 50 % nemocných je snížena C3 složka komplementu, méně často C4 složka komplementu, v séru. Ve 30 % případů jsou pozitivní ANCA protilátky.

Histologicky se nejčastěji jedná o GN se srpkou, může se jednat též o difúzní proliferativní GN nebo fokální a segmentální mezangioproliferativní GN. 44 % případů má pauciimunní charakter, v ostatních případech jsou prokazatelná imunitní depozita obsahující C3, IgM, IgA nebo IgG. Elektronmikroskopicky jsou depozita prokazatelná až v 90 % případů.

Léčba spočívá v podávání antibiotik, prognóza je závažná. 20 % nemocných umírá navzdory léčbě, 10 % progreduje do terminálního selhání ledvin, u 35 % nemocných perzistuje poškození ledvin. Závažné je riziko záměny s rychle progredující ANCA-asociovanou GN se srpkou, protože imunosupresivní léčba může přivodit katastrofální zhoršení průběhu onemocnění, pokud není současně použita účinná antibiotická léčba. Někdy je nutná operační náhrada postižené chlopně (11).

„Shuntová“ nefritida

Jedná se o imunokomplexové onemocnění vznikající při infekci ventrikuloatriálního, ventrikulojugulárního nebo ventrikuloperitoneálního zkratu založeného k dlouhodobé drenáží hydrocefalu. Infekce může být způsobena stafylokoky nebo jinými bakteriemi. Je-li infekce lokalizována v nitrokomorové části zkratu, tedy na povrchu cizorodého materiálu a mimo kontakt s krevním proudem, mohou být celkové příznaky infekce tak mírné, že je diagnóza obtížná, zejména když chybí horečky a výraznější vzestup laboratorních známek zánětu a jsou-li negativní hemokultury. Přesto je třeba toto onemocnění zvažovat u pacienta s nitrokomorovým zkratem a rozvojem hematurie, proteinurie a klesající glomerulární filtrace. Nález v renální biopsii může podpořit podezření na parainfekční etiologii onemocnění ledvin a v takovém případě je nutné vyjmout nebo vyměnit komorový zkrat a provést jeho mikrobiologické vyšetření (6).

B.2) Glomerulonefritidy asociované s virovými infekcemi

Virus hepatitidy B

Onemocnění ledvin vyvine 3–5 % nemocných s chronickou infekcí virem hepatitidy B. Typicky se jedná o membranózní nefropatii, projevující se nefrotickým syndromem, tedy masivní proteinurií s hypalbuminemií, obvykle s hypercholesterolemíí (není-li pacient v malnutrici) a s generalizovanými, často rozsáhlými otoky. Arteriální hypertenze ani pokles glomerulární filtrace nejsou pravidlem. Závažnou komplikací je trombofilní stav, který může vést k hluboké žilní trombóze, k plicní embolii nebo též k trombóze renální žíly. Typický je rovněž sklon k bakteriálním infekcím.

Kromě postižení jater a ledvin může chronická infekce virem hepatitidy B způsobit i jiné systémové komplikace. Může se vyskytnout „klasická“ polyarteritis nodosa nebo kryoglobulinemie.

Histologicky je nejčastějším renálním projevem membranózní nefropatie histologicky neodlišitelná od primární formy tohoto onemocnění. Protilátky Anti-PLA2r mohou být pozitivní. Vzácněji může být histologický nálezní odlišný a mít charakter mezangioproliferativní glomerulonefritidy, fokální a segmentální glomerulosklerózy, GN se srpkou nebo minimálních změn glomerulů. Je pravidlem, že u každého pacienta s prokázanou glomerulonefritidou, zejména s membranózní nefropatií, musí být vyloučena infekce virem hepatitidy B dříve, než je zahájena imunosupresivní léčba.

Ve srovnání s jinými s infekcí asociovanými glomerulonefritidami je u tohoto onemocnění prognóza poměrně příznivá, i když i toto onemocnění může progredovat do selhání ledvin, zejména není-li infekce eliminována. Léčba spočívá v eliminaci virové infekce. Imunosupresivní léčba je riziková, může způsobit reaktivaci hepatitidy a nárůst virové replikace (12).

Virus hepatitidy C

Mezi extrahepatální manifestace infekce virem hepatitidy C (HCV) patří glomerulární postižení, nejčastěji ve formě membranoproliferativní GN asociované se smíšenou kryoglobulinemií. Možné je i tubulointerstiální onemocnění ledvin. HCV je příčinou 80–90 % případů „idiopatické“ smíšené kryoglobulinemie, systémové vaskulitidy postihující drobné či střední cévy.

Klinickým projevem je typicky nefritický syndrom, proteinurie může být masivní, mohou být přítomny rozsáhlé otoky a klesající glomerulární filtrace. Kryoglobulinemie se může projevovat poruchami periferního prokrvení, kožní purpurou, kožními ulceracemi, artralgiemi, periferní neuropatií, únavou.

V laboratorním nálezu je kromě projevů nefritického syndromu typické snížení C3 složky komplementu. Histologicky je typická membranoproliferativní glomerulonefritida I. typu.

Základem léčby je eliminace virové infekce. V některých případech se doporučuje i současná imunosupresivní léčba rituximabem, případně v kombinaci s plazmaferézou. Jedná se o případy s vysokou aktivitou onemocnění, tedy s progresivním poklesem glomerulární filtrace, s nefrotickým syndromem nebo s těžkými projevy kryoglobulinemie. Rituximab je doporučován i v případě, že účinná antivirová léčba nevede ke zlepšení projevů GN (13, 14).

SARS-CoV-2

V průběhu onemocnění covid-19, způsobeného virem SARS-CoV-2, může dojít k akutnímu poškození ledvin (acute kidney injury, AKI), což je asociováno s velmi špatnou prognózou. My sami jsme pozorovali AKI u 13 % pacientů v průběhu hospitalizace pro symptomatický covid-19 a z nich 55 % zemřelo. Pokud se AKI vyvinulo již před přijetím a během hospitalizace se funkce ledvin zlepšila, byla mortalita méně než poloviční (24 %), ale stále výrazně vyšší než u pacientů s normální funkcí ledvin (9 %). Podobné údaje o vysoké mortalitě u nemocných s AKI při covidu-19 uvádějí i jiní autoři (10, 15).

Nejčastějším typem postižení ledvin je akutní tubulointerstiální poškození, ale bylo popsáno i charakteristické glomerulární poškození – kolabující forma FSGS (fokální a segmentální glomerulosklerózy). Onemocnění se projevuje velkou proteinurií a rychlým poklesem glomerulární filtrace, může být přítomna hematurie. V buňkách ledvin nemocných s covidem-19 byly zjištěny virové částice, kauzální souvislost s postižením zatím nebyla prokázána. Specifická léčba neexistuje. Na vzniku AKI se mohou podílet i prerenální faktory, proto je u těchto nemocných vhodné umístění na monitorované lůžko, individuální zhodnocení stavu hydratace a doplnění objemu infuzemi, pokud jsou známky hypovolemie. V případě progresu AKI je nutná náhrada funkce ledvin (16, 17).

Virus lidské imunodeficiency (HIV)

U nemocných infikovaných HIV se může objevit poškození ledvin glomerulárního, tubulointerstiálního a cévního charakteru. Vedle vlastní HIV infekce se na poškození ledvin mohou podílet též oportunní infekce a podávané léky. Pro tuto heterogenitu etiologie postižení ledvin, mající vliv na léčebnou strategii, se doporučuje stanovit diagnózu pomocí renální biopsie.

Typickým postižením je kolabující forma fokální a segmentální glomerulosklerózy, označovaná jako HIVAN (s HIV asociovaná nefropatie). Mohou být vyjádřeny i mírnější formy podocytopatie – fokální a segmentální glomeruloskleróza nebo minimální změny glomerulů. U nemocných s HIV byla popsána i řada dalších forem glomerulonefritid (IgA nefropatie, membranózní nefropatie nebo membranoproliferativní GN), ale jedná se spíše o koincidence než o kauzální souvislost, stejně jako v případech diabetické nefropatie. Vzácně byl u nemocných s HIV popsán v renální biopsii syndrom difúzní infiltrativní lymfocytózy nebo trombotická mikroangiopatie.

Antiretrovirová léčba je indikovaná u každého nemocného s HIV infekcí a onemocněním ledvin, zejména pokud je biopsicky prokázána HIV-asociovaná nefropatie. Po zvážení benefitu a rizika může být léčba kombinována s glukokortikoidy (6).

B.3) Další parainfekční glomerulonefritidy

Glomerulonefritidy byly popsány u pneumokokových, meningokokových a řady dalších bakteriálních infekcí. Mezi virové infekce, kromě výše uvedených, u nichž bylo popsáno glomerulární poškození, patří též hantaviry, parvovirus B19, EB virus a cytomegalovirus.

Zajímavé jsou údaje o možném postižení ledvin u lymfské boreliózy. Toto postižení bylo častěji popsáno u psů, zejména u labradorského retrievera nebo u zlatého retrievera. Kazuistické případy jsou popsány i u lidí. Byla zjištěna membranoproliferativní nebo mezangioproliferativní glomerulonefritida, membranózní glomerulonefritida nebo minimální změny glomerulů. Byl popsán příznivý efekt léčby antibiotiky nebo kombinací antibiotik a glukokortikoidů. My sami jsme pozorovali granulomatózní tubulointerstiální nefritidu asociovanou s lymfskou boreliózou, u níž došlo k výraznému zlepšení po antibiotické léčbě (18–22).

Glomerulární postižení u parazitárních chorob

V oblasti tropického a subtropického pásma mají onemocnění ledvin asociované s parazitárními infekcemi narůstající význam jako příčiny chronického onemocnění a selhání ledvin.

Schistosomóza je chronické onemocnění tropického a subtropického pásma podmíněné imunitní reakcí organismu proti vajíčkům parazitujících motolic, drobných sladkovodních červů. Glomerulární onemocnění bylo popsáno zejména v asociaci s hepatosplenickou schistosomózou způsobenou *Schistosoma mansoni*. Nejčastěji postihuje mladé muže. Onemocnění se projevuje proteinurií, hematurií, hypokomplementémií a klesající glomerulární filtrací. Diagnóza je bioptická. Léčba spočívá v eliminaci schistosomové infekce.

Filariáza je onemocnění tropů a subtropů vyvolané vlasovci a přenášené komáry. Glomerulární postižení se projevuje proteinurií a hematurií. Léčba spočívá v eliminaci parazitární infekce.

Malárie je nejrozšířenější endemické onemocnění na světě, vyskytuje se v tropickém a subtropickém pásmu. Postižení ledvin při této parazitární infekci může mít charakter vaskulárního a tubulointersticiálního postižení ve spojitosti s hypoperfuzí tkání, hemolýzou,

rabdomyolýzou a dalšími patologickými mechanismy. Vyskytuje se však též glomerulární postižení, které je spojováno s imunitní odpovědí organismu na infekci. Typická je imunokomplexová GN. Projevuje se proteinurií, hematurií, hypokomplementémií. Možným projevem je i nefrotický syndrom, zvláště u dětí. Léčba spočívá v eliminaci infekce (6).

Závěr

U každého nemocného s nově diagnostikovanou glomerulonefritidou je třeba pátrat po aktivní infekci. Vždy testujeme sérologii hepatitidy B a C. Podle individuálních rizikových faktorů, klinického a laboratorního nálezu pátráme po známkách infekčního onemocnění a zvažujeme jeho podíl na glomerulární patologii. V léčbě se uplatňuje protiinfekční léčba, ve sporných a specificky indikovaných případech kombinace protiinfekční léčby a šetrné imunosuprese.

LITERATURA

1. Glassock RJ, Alvarado A, Prosek J et al. Staphylococcus-related glomerulonephritis and poststreptococcal glomerulonephritis: why defining „post“ is important in understanding and treating infection-related glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jun;65(6):826-32.
2. Usui J, Tawara-Iida T, Takada K et al. Temporal Changes in Post-Infectious Glomerulonephritis in Japan (1976-2009). *PLoS One*. 2016 Jun 10;11(6):e0157356.
3. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016 May 14;387(10032):2036-48.
4. Jennette JC, Silva FG, Olson JL et al. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Wolters Kluwer, 7th Edition.
5. Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ et al. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford University Press 2016.
6. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. *Kidney International (supplement)*, Vol 100, Issue 4S, October 2021.
7. Bu R, Li Q, Duan ZY et al. Clinicopathologic features of IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis: a pooled analysis of 78 cases. *Am J Nephrol*. 2015;41(2):98-106.
8. Satoskar AA, Suleiman S, Ayoub I et al. Staphylococcus Infection-Associated GN - Spectrum of IgA Staining and Prevalence of ANCA in a Single-Center Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jan 6;12(1):39-49.
9. Sethi S, Haas M, Markowitz GS et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol*. 2016 May;27(5):1278-87.
10. Sy J, Nast CC, Pham PT et al. Membranoproliferative glomerulonephritis in patients with chronic venous catheters: a case report and literature review. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014:159370.
11. Boils CL, Nasr SH, Walker PD et al. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 Jun;87(6):1241-9.
12. Kupin WL. Viral-Associated GN: Hepatitis B and Other Viral Infections. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Oct 18. pii: CJN.09180816.
13. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. Kidney International Supplements*, Vol 8, Issue 3, October 2018.
14. Fervenza FC, Sethi S, Glassock RJ. Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: does it exist? *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27(12):4288-94.
15. Zolotov E, Sigal A, Havrda M et al. Can Renal Parameters Predict the Mortality of Hospitalized COVID-19 Patients? *Kidney Blood Press Res*. 2022;47(5):309-319.
16. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Rep*. 2020 Jun 25;5(8):1149-1160.
17. Izzedine H, Jhaveri KD. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Jan 25;36(2):224-226.
18. Papineni P, Doherty T, Pickett T et al. Membranous glomerulonephritis secondary to *Borrelia burgdorferi* infection presenting as nephrotic syndrome. *NDT Plus*. 2010 Feb;3(1):105-6.
19. Rolla D, Conti N, Ansaldo F et al. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev*. 2013 Nov 8;3(1):17-20.
20. Schneider CA, Wiemer J, Seibt-Meisch S et al. *Borrelia* and nephropathy: cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis responsive to doxycyclin in active Lyme disease. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):77-80.
21. Kwiatkowska E, Golembiewska E, Ciechanowski K et al. Minimal-Change Disease Secondary to *Borrelia burgdorferi* Infection. *Case Rep Nephrol*. 2012;2012:294532.
22. Kirmizis D, Efstratiadis G, Economidou D et al. MPGN secondary to Lyme disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):544-51.

Novinky v léčbě renální anémie – erythropoetin vs. inhibitory prolylhydroxylázy?

Romana Ryšavá^{1,2}

¹Klinika nefrologie, 1. LF UK a VFN, Praha

²Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

Anémie je velmi častou komplikací chronického onemocnění ledvin (CKD) a renálního selhání. Pohled na léčbu anémie se od doby zavedení ESA (erythropoézu stimulujících látek) do klinické praxe dosti změnil a nyní se upřednostňuje zejména bezpečnost této léčby před kompletní normalizací hodnot hemoglobinu (Hb). Základem léčby i u této skupiny nemocných je podávání železa, kdy jeho intravenózní aplikace se jeví jako účinnější, a přitom bezpečná, a to jak u jedinců v predialýze, tak podstupujících dialyzační léčeni. Kromě již dlouho používaných ESA se ke korekci anémie v poslední době zkoušela celá řada nových látek vyvinutých s cílem příznivě ovlivnit erythropoézu. Mezi ty s největším potenciálem patří HIF-stabilizátory (roxadustat, molidustat, vadadustat a daprodustat), které působí prostřednictvím stimulace genů pro erythropoézu a představují tak zcela nový mechanismus v léčbě anémie. V klinických studiích fáze 3 prokázaly tyto látky stejnou účinnost na zvýšení hladin Hb jako ESA, velký důraz se ale v poslední době klade zejména na jejich bezpečnostní profil. Jde o látky podávané perorálně a některé z nich jsou již schválené a používají se v klinické praxi. První z nich, roxadustat, získal v současné době úhradu i v České republice. I další molekuly ovlivňující anémii, jako sotatercept, potvrdily svoji účinnost v klinických studiích fáze 1 a 2 a čekají na výsledky z větších randomizovaných studií.

Klíčová slova: anémie, hemoglobin, chronické onemocnění ledvin, dialýza, ESA, HIF-stabilizátory.

New developments in anaemia treatment – erythropoietin versus prolyl hydroxylase inhibitors?

Anaemia is a very common complication of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. The view of the treatment of anaemia has changed considerably since the introduction of ESAs (erythropoiesis-stimulating agents) into clinical practice, and the safety of this treatment is now prioritised over complete normalisation of haemoglobin (Hb) values. Iron administration is the mainstay of treatment in this group of patients, with intravenous administration proving to be both more effective and safer in both predialysis and dialysis patients. In addition to the long-used ESAs, a number of new agents developed to favourably influence erythropoiesis have recently been tested for the correction of anaemia. Among those with the greatest potential are the HIF-stabilizers (roxadustat, molidustat, vadadustat and daprodustat), which act through stimulation of erythropoiesis genes and thus represent a novel mechanism of action in the treatment of anaemia. In phase 3 clinical trials, these agents have shown the same efficacy in increasing Hb levels as ESAs, but much emphasis has recently been placed on their safety profile. They are orally administered agents and some of them are already approved and used in clinical practice. The first of these, roxadustat, is currently reimbursed also in the Czech Republic. Other molecules affecting anaemia, such as sotatercept, have also been confirmed to be effective in phase 1 and 2 clinical trials and are awaiting results from larger randomised trials.

Key words: anaemia, haemoglobin, chronic kidney disease, dialysis, ESA, HIF-stabilizers.

Úvod

Prevalence anémie (Hb < 135 g/l u mužů a < 120 g/l u žen) stoupá se stadiem CKD, ale je závislá také na věku, pohlaví a rase. Až 75 % nemocných s CKD stadia 5 (glomerulární filtrace, GFR < 0,25 ml/s) má Hb < 120 g/l a 27 % z nich má Hb < 100 g/l (1). Vztah mezi poklesem GFR a anémií má exponenciální závislost. U diabetiků se anémie vyskytuje 2–3× častěji než u nediabetiků s renálním postižením. Hlavní příčinou anémie u CKD je snížená produkce erythropoetinu (EPO) v selhávajících ledvinách. Nezanedbatelnou roli zde hrají i další faktory, jako je deficit železa (např. při jeho ztrátách krví během hemodialýzy), jeho špatná využitelnost pro erytropoézu z důvodu vysoké koncentrace hepcidinu (hormon zodpovědný za vstřebání železa v enterocytech a jeho uvolňování ze zásob v retikuloendotelovém systému [RES] a makrofázích), malnutrice a zánět. Pro adekvátní erytropoézu je také nezbytná správná koncentrace kyseliny listové a vitamínu B₁₂ v séru (Obr. 1).

Ačkoli je anémie jedním z hlavních důvodů, který se podílí na zvýšené kardiovaskulární (KV) i celkové mortalitě těchto nemocných, stále zůstává značné procento nemocných, kteří nejsou adekvátně léčeni (2).

Léčba ESA a doporučené cílové hodnoty

Guidelines platná do roku 2012 vesměs doporučovala, aby cílový Hb u nemocných s CKD léčených ESA, včetně těch léčených dialýzou, byl >110 g/l (3). Jako horní mez cílového Hb pak byla uváděna hranice 130 g/l (4). Hodnoty vyšší se považují za nebezpečné (neplatí pro nemocné, kteří dosahují těchto hodnot spontánně, bez naší intervence), jelikož mohou být spojeny se zvýšením rizika KV (zejména cévních mozkových příhod) či trombotických komplikací (např. uzávěrem arterio-venózní fistule). U nemocných se známkami těžšího srdečního selhávání (NYHA III a IV) a u diabetiků se pak pro horní mez doporučovaly koncentrace Hb 120 g/l.

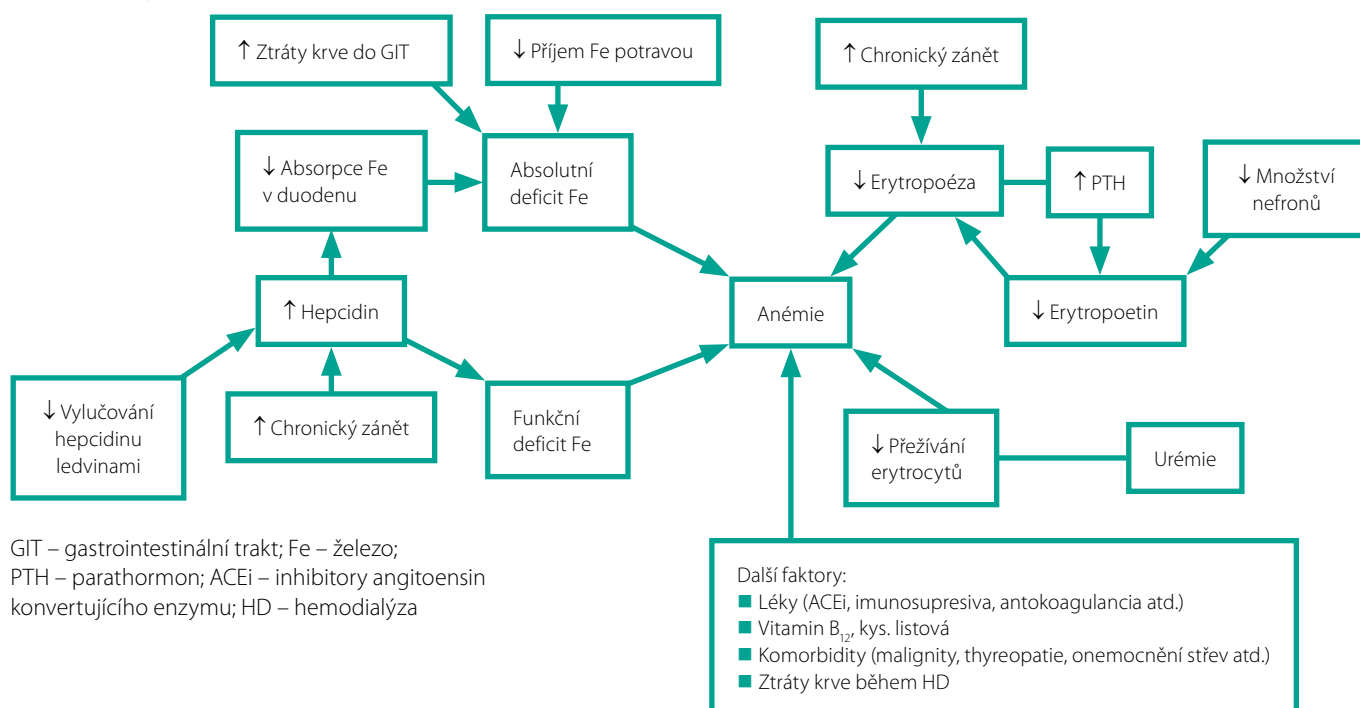
V posledních dvou dekadách přibýlo dat o tom, že vyšší cílové hodnoty Hb mohou být pro nemocné spíše škodlivé, zejména tam, kde bylo těchto hodnot Hb dosahováno pomocí aplikace vysokých dávek ESA. Tato zjištění se opírala o výsledky řady randomizovaných studií, které probíhaly jak u dialyzovaných (CKD 5D) nemocných (studie NHCT a další), tak zejména u pacientů s pokročilou CKD, kteří zatím nepodstupují dialýzu (CKD ND); zde šlo o studie CHOIR, CREATE a TREAT (5, 6, 7, 8). Doporučené cílové hodnoty Hb se proto snížily s tím, že je vhodná jen částečná korekce anémie, a ne normalizace hodnot. Oproti trendu sníženého užívání ESA preparátů je podávání intravenózního železa ve vzrůstající oblíbenosti. Důvodem je fakt, že takto podané železo je plně využitelné pro erytropoézu a jeho utilizace není ovlivněna vysokou koncentrací hepcidinu, která je u nemocných s CKD běžná. Částečnou rehabilitaci také zaznamenalo podávání krevních transfuzí, zejména u některých skupin pacientů (s aktivními nádory či nádory v anamnéze, po cévní mozkové příhodě), kde se to jeví jako výhodné a méně rizikové než podávání ESA. Na druhou stranu pro mladší nemocné, stejně jako pro všechny, kteří by v budoucnu mohli podstoupit transplantaci ledviny, není tento postup doporučován (zvýšená senzibilizace aloprotilátkami).

Různá doporučení pro cílové hodnoty Hb, kterých by nemocní s CKD měli dosáhnout spontánně či po intervenci, jsou uvedena v tabulce 1.

ESA a jejich podávání u malignit

Specifickou skupinu pacientů představují jedinci s CKD a malignitou. U této populace jedinců je podávání zejména ESA preparátů považováno za velmi rizikové a měli bychom ho omezit na co nejkratší dobu (abychom omezili potřebu podávat krevní transfúze). Léčba ESA u nich je spojena s výrazně vyšším rizikem vzniku tromboembolických komplikací, ale i s možností progresu nádoru (ESA významně přispívají

Graf 1. Faktory přispívající k anémii u chronického onemocnění ledvin



GIT – gastrointestinální trakt; Fe – železo;
PTH – parathormon; ACEi – inhibitory angiotensin
konvertujícího enzymu; HD – hemodialýza

k neoangiogenezi nádoru stimulací endotelových progenitorových buněk) a zvýšenou mortalitou. Jednoznačně se nedoporučuje, aby ESA byly podávány nemocným s CKD, kteří současně podstupují radioterapii anebo kteří jsou léčeni chemoterapií s kurativním záměrem. Zvažovat podání ESA lze u nemocných s těžkou anémií, kde jejich malignita je v dlouhodobé remisi a u pacientů s nemyeloidními malignitami léčenými chemoterapií s paliativním záměrem. Cílové hodnoty Hb u těchto jedinců jdou doporučovány kolem 100 g/l a léčba by se nejprve měla zahájit podáním preparátů železa a teprve po dosažení jeho adekvátních zásob zvážit podání ESA.

Léčbu ESA není vhodné vysazovat v době akutních stavů, jako je trauma, operace (akutní i plánované), hospitalizace či nekomplikované infekce. Nevysazujeme ji ani v době jakýchkoli krvácivých komplikací, kde je potřeba nemocného přechodně transfundovat.

Molekuly stimulující erythropoézu mimo ESA

Hlavními léky stimulujícími erythropoézu používanými v léčbě anémie stále zůstávají ESA, které všechny stimulují EPO receptor (EPO-R). V současné době máme k dispozici preparáty s krátkým poločasem účinku, které je potřeba aplikovat 2–3× týdně (epoetin alfa, beta, zeta a theta), či preparáty s delším biologickým poločasem, který je zajištěn buď zvýšenou glykosylací EPO molekuly (darbepoetin alfa) či jeho pegylací (metoxy-polyetylen glykol-epoetinu beta). Podávání těchto preparátů v doporučených dávkách je bezpečné (Tab. 2). Dosažení cílových hodnot Hb vysokými dávkami ESA může být doprovázeno jejich nežádoucí toxicitou. Ta je způsobena přílišným vzestupem Hb a objemu krve (hypertenze, křeče, trombózy cévního přístupu, cévní mozkové příhody), ale často jde i o projev stimulace dějů nezávislých na aktivaci EPO-R (aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron, stimulace produkce tromboxanu A, endotelinu 1 a asymetrického dimethylargininu, zvýšení koncentrace vonWillebrandova faktoru, stimulace angioneogeneze a proliferace nádorových buněk) (9, 10).

Erythropoetin-mimetic peptidy (EMPs) je skupina látek, jejichž podstatou účinku na erythropoézu je rovněž stimulace EPO-R. Nejnadějnějším zástupcem této skupiny se dlouho jevil peginesatid. Působí jako agonista EPO-R cestou intracelulární aktivace signálních cest JAK-2/STAT-5. V roce 2013 byly publikovány dvě rozsáhlé studie (EMERALD, PEARL) zaměřené na posouzení účinku peginesatidu na ovlivnění anémie a srovnání jeho efektu s jinými ESA (11, 12). Zatímco z hlediska stimulace erythropoézy byla účinnost léčby peginesatidem hodnocena jako

srovnatelná v porovnání s epoetiny, v rámci studie PEARL (nemocní s CKD ND) byl prokázán významný vzestup KV rizika (celková mortalita, výskyt nestabilní anginy pectoris, arytmie) v porovnání s epoetiny. Regulační autority s odůvodněním na výskyt závažných nežádoucích účinků (zvýšené riziko alergických reakcí až anafylaktického šoku po léčbě peginesatidem) a zvýšenou KV mortalitu další léčebné užití peginesatidu proto pozastavily.

Hypoxémie u nemocných s anémií vede ke zvýšené produkci EPO, která je regulována zejména prostřednictvím HIF- α (hypoxia inducible factor) (13). Ty hrají klíčovou roli v kyslíkové homeostáze a v adaptaci organismu na hypoxii. Doposud byly identifikovány 3 isoformy HIF- α (HIF-1 α , HIF-2 α a HIF-3 α). Klíčovou roli ve stimulaci erythropoézy pravděpodobně hraje HIF-2 α , který je exprimován hlavně na povrchu endoteliálních buněk cév a na hepatocytech. V ledvinách ho lze detekovat v endoteliálních buňkách, v glomerulech, ale zejména v peritubulárních fibroblastech, kterým je přisuzována produkce EPO (zatímco HIF-1 α se zde neexprimuje). Ovlivnění HIF-2 α se tedy logicky stává žádoucím terapeutickým cílem v léčbě anémie. Zvýšit jeho koncentraci lze pomocí zablokování procesů, které vedou k jeho přirozené degradaci během normoxémie. Protože pro degradaci všech isoform HIF- α v proteazomu je nejprve nutné, aby došlo k jejich hydroxylaci, může zablokování této hydroxylace pomocí inhibitorů prolyl hydroxylázy (PHI; někdy také označené jako PHD – prolyl-hydroxylase domain-containing protein) vést ke stabilizaci HIF- α . Inhibitory PHI, které označujeme jako HIF stabilizátory, zvyšují

Tab. 2. Doporučené iniciální dávky pro podávání erythropoézu stimulujících léků (ESA)

Typ ESA	Dávky ESA dle SPC pro korekční (iniciační) fázi léčby	OTTD pro udržovací léčbu (průměrná dávka pro 70 kg člověka)
Epoetin alfa, zeta	50 IU/kg 3× týdně	7000 IU
Epoetin beta, theta	40 IU/kg 2× týdně	7000 IU
Darbepoetin alfa	0,45 μ g/kg 1× týdně 0,75 μ g/kg 1× za 2 týdny 1,5 μ g/kg 1× za měsíc	31,5 μ g
C.E.R.A.	0,6 μ g/kg 1× za 2 týdny 1,2 μ g/kg 1× za měsíc	28,0 μ g

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents

SPC – souhrn údajů o léku

OTTD – obvyklé týdenní terapeutické dávky (= průměrné dávky aplikované průměrnému nemocnému za týden v udržovací fázi léčby)

C.E.R.A. – Continuous Erythropoietin Receptor Activator

Tab. 1. Doporučení pro cílové hodnoty hemoglobinu při léčbě erythropoézu stimulujícími léky u nemocných s chronickým onemocněním ledvin (upraveno podle KDIGO guidelineů z roku 2012 a ERBP position statement z roku 2013)

Parametr	KDIGO		ERBP	
	Predialýza	Dialýza	Predialýza	Dialýza
Podávání ESA a doporučené cílové hodnoty Hb při terapii ESA	U Hb \geq 100 g/l terapii ESA nezahajovat; U Hb < 100 g/l zahájit léčbu v závislosti na individuálních potřebách nemocného	Zahájit léčbu ESA při Hb mezi 90–100 g/l tak, aby Hb neklesl < 90 g/l; cílové hodnoty Hb 90–115 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l	Hb by neměl klesnout < 100 g/l; cílové hodnoty Hb 100–120 g/l
Při léčbě ESA nepřekroovat Hb	130 g/l	130 g/l	130 g/l	130 g/l

ESA – erythropoézu stimulující léky

Hb – hemoglobin

transkripci genů závislých na komplexu HIF- α + HIF- β , což vede mimo jiné také ke zvýšení koncentrace EPO. V regulaci HIF- α hraje zásadní roli PHD2, zatímco PHD1 a PH3 se zde příliš neuplatňují. Současně se ukazuje, že HIF hrají významnou roli v regulaci homeostázy železa. Kromě zvýšení koncentrace EPO hepatocyty a ledvinami podporuje HIF-2 transkripci genů důležitých pro vstřebávání železa, jako je gen pro duodenální cytochrom b (DCYTB), gen pro divalentní metalický transportér 1 (DMT1) a gen pro ferroportin (FPN1). HIF-1 a HIF-2 také regulují produkci transferinu, transferinového receptoru a ceruloplasminu a snižují koncentraci hepcidinu, čímž usnadňují utilizaci železa (14). Velkou výhodou těchto látek je, že jsou to malé molekuly, které se podávají perorálně.

V různě pokročilé fázi zkoušení jsou čtyři HIF stabilizátory roxadustat, vadadustat, daprodustat a molidustat (Tab. 3). Souhrnně lze na základě výsledků randomizovaných studií konstatovat, že HIF-stabilizátory jsou z hlediska vzestupu Hb non-inferiorní v porovnání s ESA, v řadě studií se ukázal jejich pozitivní vliv na vzestup počtu retikulocytů a saturace tranferinu (TSAT) a současně i pokles koncentrace hepcidinu a ferritinu u léčených pacientů. Některé z těchto látek (daprodustat, molidustat) také pozitivně ovlivňovaly metabolismus tuků, když snižovaly hladinu celkového cholesterolu a triglyceridů (15).

Nejblíže použití v klinické praxi v ČR je aktuálně roxadustat. U pacientů, kteří zahajují léčbu anémie a kteří nebyli dříve léčeni ESA, je doporučená počáteční dávka 70 mg roxadustatu třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 100 kg a 100 mg třikrát týdně u pacientů s tělesnou hmotností 100 kg a více. U nemocných převá-

děných z ESA na roxadustat je potřeba pro stanovení iniciační dávky použít převodní tabulku, která vychází z dosud podávaných dávek ESA (Tab. 4). Následně se dávkování upravuje podle reakce Hb (viz SPC přípravku Evrenzo).

Terapeutické benefity při léčbě HIF-stabilizátory

Na rozdíl od ESA (zejména pokud se ESA podávají intravenózně) nedochází po podání HIF-stabilizátorů k výraznému zvýšení koncentrací EPO v plazmě, což je považováno za rizikový faktor zvýšené KV a celkové mortality (16). Přesto jejich podávání vede ke stejnému zvýšení Hb, a to nejspíše přímou stimulací erytroidních progenitorových buněk v kostní dřeni, lepší utilizací železa a pravděpodobně i lepším efektem endogenního EPO v porovnání s rekombinantními formami exogenně podávaných ESA. HIF-stabilizátory také pravděpodobně více ovlivňují extrarenální produkci EPO (hepatální), což ukazují některé studie u anefrických jedinců (17).

Efekt podání HIF-stabilizátorů na metabolismus železa je stále diskutovaným tématem. Je jasná evidence o tom, že podání HIF-stabilizátorů vede ke snížení hladiny hepcidinu a tím ke zvýšenému uvolňování železa z RES a zlepšení jeho vstřebávání ve střevě (18). Zdálo se tedy, že potřeba suplementace železem během léčby HIF-stabilizátory je menší, či dokonce žádná (v některých krátkodobých studiích nemocní nebyli železem vůbec léčeni). S narůstajícím počtem studií a prodloužením jejich trvání se ale ukazuje, že i při léčbě HIF-stabilizátory dochází po 7–12 týdnech léčby k jakémusi plató v hladině Hb a ten se dále nezvyšuje, pokud nemocným současně nepodáme i železo (19). Z toho pravdě-

Tab. 3. Přehled HIF stabilizátorů a některých jejich studií u nemocných s CKD (převzato a upraveno podle: Haase VH. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2021;11:8-25)

Název preparátu	Alternativní označení molekuly	Studie u nemocných s anémií a CKD nedialyzovaných	Studie u nemocných s anémií a CKD dialyzovaných
Daprodustat	GSK1278863	Ano (Kimura et al, 2019)	Ano (Tsubakihara et al., 2019; Akizawa et al, 2019)
Desidustat	ZYANI	—	—
Enarodustat	JTZ-951	Ano (Akizawa et al., 2019)	Ano (Akizawa et al., 2019)
Molidustat	BAY 85-3934	MIYABI ND-C, MIYABI ND-M	MIYABI HD-M
Roxadustat	FG-4592; ASP1517; AZD9941	ALPS, ANDES, OLYMPUS, DOLOMITES	HIMALAYAS, PYRENEES, ROCKIES, SIERRAS
Vadadustat	AKB-6548; MT-6548	PRO2TECT (ESA naivní) PRO2TECT (ESA léčení)	INNO2VATE (zahajující dialýzu, HD i PD) INNO2VATE (dlouhodobá dialyzační léčba, HD i PD)

HD – hemodialýza

PD – peritoneální dialýza

Tab. 4. Počáteční dávky roxadustatu užívané třikrát týdně u pacientů přecházejících z ESA

Darbepoetin alfa, intravenózní nebo subkutánní dávka (μ g /týden)	Epoetin, intravenózní nebo subkutánní dávka (IU/týden)	Methoxy-polyethylenglykol-epoetin beta, intravenózní nebo subkutánní dávka (μ g /měsíčně)	Roxadustat, dávka (mg třikrát týdně)
Méně než 25	Méně než 5 000	Méně než 80	70
25 až méně než 40	5 000 až 8 000	80 až 120 včetně	100
40 až 80 včetně	Více než 8 000 až 16 000 včetně	Více než 120 až 200 včetně	150
Více než 80	Více než 16 000	Více než 200	200

ESA – Erythropoiesis Stimulating Agents

podobně vyplývá, že po určité době dochází k „vyčerpání“ zásobního poolu železa v organismu a dále je již potřeba železo suplementovat. Pozitivní zprávou ale je, že nejen intravenózní, ale i perorální cesta suplementace železem je zde efektivní, a to i u nemocných léčených hemodialýzou (14).

HIF-stabilizátory, na rozdíl od ESA, také příznivě ovlivňují hladinu Hb i za přítomnosti infekce/inflamace v organismu. Některé studie dokonce naznačují jeho příznivý anti-inflamatorní efekt u nemocných s akutními formami ischemie či sepsy. Tento efekt je velmi komplexní, klíčovou roli zde nejspíše hraje interakce HIF-stabilizátorů a nukleárního faktoru κB (20). Některé studie s roxadustatem či vadadustatem ukazují dobrý efekt těchto molekul na cílové hodnoty Hb i přes zvýšení C-reaktivního proteinu v séru, aniž by bylo potřeba navyšovat jejich původně stanovené dávky (14).

Bezpečnost podávání HIF- stabilizátorů

Určité obavy při použití HIF stabilizátorů vyvolává jejich neselektivita a potenciální ko-stimulace celé řady jiných než cílových genů pro erythropoézu (udává se stimulace až 300 různých genů), např. genu pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a s tím spojenou stimulací procesů angiogeneze či tumorigeneze. V zatím proběhlých klinických studiích se tyto efekty neprokázaly ve zvýšené míře (nutno ale podotknout, že studie byly většinou jen krátkodobé); v menší míře byly zaznamenány i některé další negativní vlivy léčby, jako vzestup tlaku v plicnici, zvýšený růst renálních cyst či progresu vaskulárních kalcifikací. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří nasofaryngitidy, hyperkalemie a vzestup tlaku (nejspíše sekundární při vzestupu Hb), resp. zvýšená potřeba podávání antihypertenzní terapie.

V poslední době se hojně diskutuje KV bezpečnost HIF-stabilizátorů na základě některých varování, která vydala FDA či jí podobná agentura v Japonsku. Tato varování upozorňují na možná bezpečnostní rizika spojená se zvýšeným výskytem KV příhod (zejména akutního infarktu myokardu či trombózy), které byly v některých studiích (především u nemocných s CKD NDD) zaznamenány (14). Nutno však podotknout, že zvýšený výskyt těchto příhod byl zaznamenán hlavně u subpopulace jedinců mimo USA, kteří byli již iniciálně více polymorbidní a hůře či neadekvátně léčeni s ohledem na svůj KV status. Jedna z posledních metaanalýz na toto téma, která zahrnovala 4 studie s roxadustatem (PYRENEES, SIERRAS, HIMALAYAS, ROCKIES) u nemocných podstupujících dialýzu, toto zvýšené riziko nepotvrdila (21). Bezpečnostní data týkající se možného vlivu HIF-stabilizátorů na pokles renální funkce jsou zatím kontroverzní a bude nutné si počkat na další studie.

Další molekuly ovlivňující anémii

Sotatercept je fúzní protein Fc fragmentu IgG1 a receptoru typu IIA pro aktivin (22). Působí jako ligand pro některé proteiny

z TGF- β superrodiny a reguluje pozdní fáze diferenciace a maturace erytrocytů. To vede ke zvýšení erythropoézy, nárůstu erytrocytární řady a k vzestupu Hb. Sotatercept také vede ke zvýšené expresi angiotensinu II, který stimuluje erythropoézu zvýšením produkce EPO jak přímo, tak nepřímými mechanismy. Současně snižuje expresi VEGF (který působí jako inhibitor erythropoézy) a snižuje transkripci hepcidinu v játrech, čímž zlepšuje utilizaci železa u anemických nemocných. Je zajímavé, že má vliv nejen na anémii, ale zejména pak na minerálovou a kostní nemoc při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD) díky tomu, že váže BMP (bone morphogenic protein) 10 a BMP 11, čímž dochází ke snížení ztráty kostní hmoty a k redukci osteoporózy. Tyto jeho účinky byly potvrzeny i ve studiích REN-001 a REN-002 (23).

Shrnutí

- Terapie ESA by neměla být zahajována u nemocných s CKD ND, kteří mají Hb \geq 100 g/l
- U nemocných s CKD 5D by léčba měla být zahájena, je-li Hb mezi 90–100 g/l tak, aby se zabránilo poklesu Hb $<$ 90 g/l
- Individualizace léčby ESA je opodstatněná, jelikož u některých nemocných je potřeba mít Hb \geq 100 g/l pro zlepšení jejich kvality života
- Nedoporučuje se, aby při podávání ESA v udržovací léčbě byl Hb $>$ 115 g/l
- Hb $>$ 120 g/l není doporučován u nemocných s ICHS (NYHA III a IV) a u diabetiků
- Při léčbě ESA se nedoporučuje úmyslně zvyšovat Hb nad $>$ 130 g/l v jakékoli fázi léčby
- ESA zůstávají klíčovými preparáty v léčbě anémie spojené s CKD
- Není vhodné překračovat doporučené dávky ESA preparátů schválené pro iniciální a udržovací léčbu
- Při nedostatečném efektu léčby ESA je vhodné vždy zvážit jiné příčiny hyporesponzivity na léčbu: Nedostatek železa, krevní ztráty, sekundární hyperparathyreózu, infekci či inflamaci, vliv medikace a další
- HIF-stabilizátory zvyšují koncentraci Hb u nemocných s CKD ND i CKD 5D srovnatelně s ESA preparáty
- Pro své další vlastnosti se léčba HIF-stabilizátory jeví jako vhodná zejména pro:
 - Nemocné s CKD ND a na PD – perorální léčba
 - Nemocné se současnou hyperlipidémií
 - Pro nemocné s infekcí/inflamací a vysokými hodnotami hepcidinu

LITERATURA

1. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-1510.
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9:e84943.
3. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *AJKD* 2006; 47(Suppl 3):S1-S146.
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:283-287.
5. Singh AK, Szczec L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease (CHOIR). *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.
6. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J med.* 2006;355:2071-2084. (CREATE study).
7. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen ChY et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (TREAT). *N Engl J Med.* 2009;361:2019-2032.
8. Besarab A, Bolland WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;27;339(9):584-590.

9. Coyne DW, Goldsmith D, Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2017;7:157-163.
10. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:1274-1282.
11. Fishbane S, Schiller B, Locatelli F et al. Peginesatide in patients with anemia undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2013;368(4):307-19.
12. Macdougall IC, Provenzano R, Sharma A et al. Peginesatide for anemia in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med.* 2013; 368(4):320-32.
13. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011;589:1251-1258.
14. Haase VH. Hypoxia-inducible factor/prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:8-25.
15. Sanghani NS, Haase VH. HIF-prolyl hydroxylase inhibitors in renal anemia: current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):253-266.
16. Wagner M, Alam A, Zimmermann J et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:1573-1579.
17. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of polyhydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:2151-2156.
18. Agarwal AK. Iron metabolism and management: focus on chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:46-57.
19. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-1233.
20. Taylor CT, Doherty G, Fallon PG et al. Hypoxia-dependent regulation of inflammatory pathways in immune cells. *J Clin Invest.* 2016;126:3716-3724.
21. Barrat J, Sulowicz W, Schömig M et al. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther.* 2021;38:5345-5360.
22. Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):553-559.
23. Coyne DW, Singh HN, Smith WT et al. Sotatercept safety and effects on hemoglobin, bone, and vascular calcification. *Kidney Int Reports.* 2019;4:1585-1597.



18.

Interní medicína pro praxi

9.–10. 3. 2023
OLOMOUC



ODBOBNÝ 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)

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2023: 1 200 Kč
- při registraci od 1. 2. 2023: **1 600 Kč**
- **50% sleva** pro lékaře do 35 let

TEMATICKÉ BLOKY

- **Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství** – prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.
- **Geriatric** – MUDr. Božena Jurašková, Ph.D.
- **Hepatologie** – prof. MUDr. Radan Brůha, CSc.
- **Endokrinologie** – prof. MUDr. Michal Kršek, CSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- **Ambulantní internisté pro ambulantní internisty** – MUDr. Tomáš Hauer
- **Blok mladých internistů** – MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.

POŘADATEL

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

K aktivní účasti v Bloku mladých internistů se můžete hlásit do 31. 12. 2022 na e-mail dostalova@solen.cz.
Kromě možnosti prezentace získáte ještě registraci na kongres zdarma.

Průběžně aktualizovaný program
a registrace: www.kongresinterna.cz



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

Covid-19 u nemocných po transplantaci ledviny

Mária Magicová, Ondřej Viklický

Klinika nefrologie, Transplantační centrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Pacienti po transplantaci ledviny jsou velmi zranitelnou skupinou ohroženou závažným průběhem a úmrtím na onemocnění covid-19. V současnosti je dostupných několik antivirotik určených k ambulantní léčbě mírného až středně závažného průběhu onemocnění a nemocniční léčbě závažného onemocnění. K dispozici je také preparát směsi monoklonálních protilátek k pre-expoziční profylaxi (pasivní imunizace). Problémem jsou však nové mutace viru, proti kterým dříve užívané monoklonální protilátky k post-expoziční profylaxi již nejsou účinné. Nové mutace mohou navíc snižovat schopnost vakcín indukovat tvorbu neutralizačních protilátek a efektivitu vakcín. Ačkoliv mají pacienti po transplantaci ledviny porušenou odpověď na vakcinaci proti covidu-19, je i u této imunokompromitované skupiny prokázán klinický efekt covidových vakcín. Očkování a pasivní imunizace tak zůstávají spolu s protiepidemickými opatřeními nejdůležitější prevencí onemocnění covid-19.

Klíčová slova: antivirotika, covid-19, efektivita vakcín, monoklonální protilátky, mRNA vakcína, očkování, preexpoziční profylaxe, SARS-CoV-2, transplantace ledvin, vektorová vakcína.

Covid-19 in kidney transplant recipients

Kidney transplant recipients are a very vulnerable population at risk of severe course and death from Covid-19. Several antiviral drugs are now available for the treatment of nonhospitalized individuals with mild to moderate Covid-19 and hospitalized patients with severe disease. The combination of monoclonal antibodies is also available to be used as pre-exposure prophylaxis in elderly patients.

Previously used monoclonal antibodies for post-exposure prophylaxis are no longer effective because of the new mutations and are no longer recommended. Although the immune response to Covid-19 vaccines is impaired in kidney transplant recipients, the effectiveness of the Covid-19 vaccines was described even in this immunocompromised group. Therefore vaccination, together with anti-epidemic measures, remains the most important tool to prevent Covid-19.

Key words: antiviral drugs, Covid-19, vaccine effectiveness, monoclonal antibodies, mRNA vaccine, vaccination, pre-exposure prophylaxis, SARS-CoV-2, kidney transplantation, vector vaccine.

ÚVOD

Covid-19 (coronavirus disease 2019) je onemocnění způsobené RNA virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). První prokázaný případ se objevil v lednu 2020 v Číně a od té doby se nákaza rychle rozšířila do celého světa. Zvláště rizikovou skupinou jsou pacienti po transplantaci ledviny, kteří jsou z důvodu užívání imunosuprese vnímavější k infekcím a ve srovnání s běžnou populací jsou více ohroženi závažným průběhem a úmrtím na onemocnění covid-19. Tito pacienti by měli být prioritně léčeni antiviroty, jejichž cena si ale vyžaduje určitou selekci pacientů, kterým budou podány. Nejdůležitější farmakologické preventivní opatření je očkování, které ale

má v této populaci své limity. Další možností jak tyto pacienty chránit je forma pasivní imunizace. Následující text má za cíl seznámit čtenáře se základními principy terapie a problematikou očkování proti covidu-19 u pacientů po transplantaci ledviny.

Terapie

Onemocnění covid-19 může probíhat variabilně, od asymptomatické infekce až po kritické onemocnění s respiračním selháním. V léčbě covidu-19 u pacientů po transplantaci ledviny uplatňujeme doporučené postupy platné pro obecnou populaci (1), protože chybí studie analyzující efektivitu jednotlivých preparátů přímo u transplantované

populace. V textu uvádíme doporučení pro ambulantní i nemocniční léčbu covidu-19.

Ambulantní léčba pacientů s mírným až středním průběhem onemocnění

V současnosti je k dispozici několik terapeutických možností ambulantní léčby covidu-19 přímo působícími antiviroty. Týká se pacientů s mírným až středně závažným průběhem onemocnění, který nevyžaduje hospitalizaci ani léčbu kyslíkem (1). V případě omezené dostupnosti těchto preparátů by podle doporučení měli být rizikováni pacienti, jako jsou ti po orgánových transplantacích, upřednostňováni. Volbu preparátu vhodného pro ambulantní léčbu neovlivňuje jen klinická účinnost, ale i způsob podání. Například remdesivir je v případě ambulantní léčby nutno podávat v infuzi celkem tři dny, což může být organizační problém nejen pro pacienty, ale i nemocnice a jejich prostorové i personální kapacity. Dalším specifickým léčby transplantovaných pacientů je omezená možnost podání některých preparátů u pacientů s renální dysfunkcí a lékové interakce antiviroty, které obsahují ritonavir (viz níže). Z doporučovaných antiviroty jsou u nás v současnosti dostupné dva: přípravek Veklury (remdesivir) a Lagevrio (molnupiravir). Preferovanou volbou je vzhledem k vyšší účinnosti remdesivir. Ve studii PINETREE u pacientů bez nutnosti hospitalizace s alespoň jedním rizikovým faktorem progresu onemocnění (věk \geq 60 let, obezita, koexistující onemocnění) s trváním symptomů do 7 dnů snížil remdesivir (200 mg 1. den, 100 mg 2. a 3. den) riziko hospitalizace či úmrtí o 87 % v porovnání s placebem (2). Přípravek Veklury obsahuje renálně eliminovanou pomocnou látku sodnou sůl sulfobutoxybetadexu, proto se jeho podání nedoporučuje pacientům s eGFR $<$ 30 ml/min a tito pacienti ani nebyli do intervenčních studií zařazováni. Avšak na základě observačních studií, které nezaznamenaly vyšší výskyt nežádoucích účinků u pacientů s pokročilou renální insuficiencí, může být jeho podání prospěšné (3). V případě nedostupnosti remdesiviru či kontraindikace podání je alternativou přípravek Lagevrio (molnupiravir). Vzhledem k nižší účinnosti je lékem druhé volby. V randomizované placebem kontrolované studii MOV-e OUT snížil molnupiravir riziko hospitalizace nebo úmrtí o 30 % (4). Výhodou oproti remdesiviru je však možnost perorálního podání a v případě renální insuficience není potřeba úprava dávkování. Ačkoliv farmakokinetika molnupiraviru a jeho metabolitu NHC (N-hydroxycytidinu) u pacientů s eGFR $<$ 30 ml/min nebyla hodnocena, renální clearance nepředstavuje významnou cestu eliminace. Jak remdesivir, tak molnupiravir vykazují aktivitu proti variantě Omicron (5). V neposlední řadě je potřeba zmínit třetí velmi účinný preparát indikovaný k ambulantní léčbě mírných až středně závažných onemocnění – přípravek Paxlovid (kombinace antiviroty nirmatrelviru a ritonaviru). Podle aktuálních amerických doporučení je první volbou, zatím (srpen 2022) však není v České republice dostupný. Ve studii EPIC-HR snížil Paxlovid riziko hospitalizace nebo úmrtí neočkovaných nemocných o 88 % ve srovnání s placebem (6). Vykazuje aktivitu proti Omicronu a jeho subvariantám. Pro transplantované pacienty mohou být limitací jeho podání lékové interakce. Ritonavir je silný inhibitor cytochromu P450 (CYP) 3A4 a vede ke zvýšení hladin kalcineurinových a mTOR inhibitorů. To by však vzhledem k jeho vysoké účinnosti nemělo

být absolutní kontraindikací podání. Možností je vysazení kalcineurinových inhibitorů po dobu léčby Paxlovidem (5 dní) a po ukončení léčby kontrola jejich hladin. U pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu CKD G3 je nutná redukce dávky, pacientům s eGFR $<$ 30 ml/min není doporučován (1). Je potřeba uvést, že všechny 3 studie na dané preparáty zahrnovaly pouze neočkované pacienty.

Monoklonální protilátky jako bamlanivimab, bamlanivimab + etesivimab nebo casirivimab + imdevimab, dříve používané pro pacienty v riziku progresu onemocnění a bez nutnosti oxygenoterapie, již v současnosti nejsou doporučovány (1), vzhledem k neúčinnosti proti aktuálně dominující variantě omikron (5). U nehospitalizovaných pacientů s mírným průběhem není doporučována ani rutinní aplikace LMWH v prevenci tromboembolické nemoci, pokud k tomu není jiná indikace (1).

Léčba hospitalizovaných pacientů se středně závažnou až těžkou formou onemocnění

Doporučení pro léčbu hospitalizovaných pacientů se odvíjí od závažnosti stavu a případné potřeby oxygenoterapie (1). U pacientů, kteří nevyžadují léčbu kyslíkem na základě dostupných dat, není doporučována léčba dexamethasonem ani jinými kortikosteroidy. Pro transplantované pacienty, vzhledem k riziku progresu, lze ale zvážit léčbu remdesivirem. V případě nutnosti oxygenoterapie je doporučován remdesivir (pouze v případě minimální kyslíkové podpory), dexamethason nebo kombinace. U pacientů s high-flow oxygenoterapií či na neinvazivní ventilaci je doporučována kombinace remdesiviru s dexamethasonem nebo dexamethason samotný. Remdesivir ve studii ACTT-1 zkrátil u nemocných s nutností kyslíkové podpory (bez potřeby high-flow oxygenoterapie či ventilace) dobu do zotavení a v post-hoc analýze snížil riziko úmrtí v prvních 28 dnech o 70 % v porovnání s placebem (7). Méně pacientů dospělo k high-flow oxygenoterapii, mechanické ventilaci, či nutnosti zahájení ECMO. Ve studii RECOVERY vedla terapie dexamethasonem u hospitalizovaných pacientů léčených kyslíkem k signifikantnímu snížení 28denní mortality ve srovnání se standardní léčbou (8). Naopak u hospitalizovaných pacientů bez nutnosti oxygenoterapie podání dexamethasonu nepřineslo benefit. Kombinovaná léčba dexamethasonem a remdesivirem nebyla v kontrolovaných studiích zkoumána. Specifika terapie na jednotkách intenzivní péče přesahují rámec tohoto příspěvku a odkazujeme čtenáře na recentní doporučení.

Úpravy imunosupresivní terapie

Podobně jako u jiných infekčních onemocnění se v případě covidu-19 u imunosuprimovaných pacientů nabízí upravit či dokonce dočasně vysadit imunosupresi. Tyto zásahy by měly být provedeny po zhodnocení klinického průběhu infekce a rizika progresu, rizika rejekce štěpu a měly by být přísně individuální. Změny imunosuprese by měl vést lékař se zkušeností s imunosupresí a optimálně po dohodě s dispenzarizujícím transplantačním centrem. Pokud je redukce imunosuprese indikovaná, obecně je v prvním kroku přistupováno k redukci/vysazení antimetabolitu (mykofenolátu nebo azathioprinu) v případě, kdy pacient užívá současně kalcineurinový inhibitor a kortikoidy. V případě těžkého průběhu onemocnění je možno vysadit imunosupresi celou

a podávat stresové dávky kortikoidů. Naopak u mírných forem infekce by imunosuprese být vysazována neměla. V tomto případě je hlavním problémem identifikovat pacienty, kteří se sice zprvu prezentují mírným průběhem, ale jsou ve vysokém riziku progresu do závažnějších forem.

Imunitní odpověď pacientů po transplantaci ledviny na infekci virem SARS-CoV-2

Pacienti po transplantaci ledviny mají z důvodu užívání imunosuprese porušenou imunitní odpověď na infekci virem SARS-CoV-2. Míra sérokonverze udávaná v různých studiích se liší v závislosti od použité laboratorní metody a typu detekovaných protilátek. Metody detekující protilátky proti tzv. receptor vázající doméně (RBD, receptor binding domain) S-proteinu jsou senzitivnější a lépe korelují s titrem neutralizačních protilátek (9). Během druhé vlny pandemie covidu-19 jsme v IKEM analyzovali protilátkovou odpověď u pacientů po transplantaci ledviny a zdravotníků (10). Detekovali jsme protilátky proti S1 a S2

podjednotce S-proteinu. Sérokonverze dosáhlo 82,6 % pacientů po transplantaci ledviny a 95,2 % zdravotníků se symptomatickým průběhem covidu-19. Pacienti po transplantaci ledviny tvořili překvapivě vyšší hladiny protilátek než imunokompetentní skupina zdravotníků. V multivariátní analýze bylo zjištěno, že tíže symptomů signifikantně ovlivňuje hladinu SARS-CoV-2 protilátek. Nejvyšší hladiny protilátek byly detekované u pacientů se závažnými respiračními příznaky, naopak nejnižší hladiny protilátek tvořili pacienti s asymptomatickou infekcí.

Pro virovou clearance je ale důležitá nejen humorální, ale i buněčná imunitní odpověď, která u pacientů navíc přetrvává i po vymizení protilátek a pravděpodobně je chrání před reinfekcí (11). Studie francouzské kohorty pacientů po transplantaci ledviny prokázala buněčnou imunitní odpověď u všech pacientů, kteří prodělali covid-19 (11). Zdá se tedy, že navzdory užívání imunosuprese není adaptivní imunitní odpověď na infekci virem SARS-CoV-2 u transplantovaných nemocných oslabená tak výrazně, jak se původně očekávalo.

Tab. 1. Prevence a ambulantní léčba covidu-19 po transplantaci ledviny v ČR

Vakcinace			
Vakcína	Firemní název	Typ vakcíny	Poznámka
BNT162b2	Comirnaty	mRNA vakcína	nejvíce používané
mRNA-1273	Spikevax	mRNA vakcína	
Ad26.COVS.2	JCOVDEN	vektorová vakcína	
ChAdOx1-S	Vaxzevria (dříve COVID-19 Vaccine AstraZeneca)	vektorová vakcína	
Pre-expoziční profylaxe			
Léčivo	Firemní název	Dávkování	
tixagevimab + cilgavimab	Evusheld	tixagevimab 300 mg + cilgavimab 300 mg ve dvou samostatných následných intramuskulárních injekcích	
Post-expoziční profylaxe			
Léčivo	Firemní název	Dávkování	Limitace
bamlanivimab a etesevimab			neaktivní proti Omicronu a subvariantám – aktuálně nedoporučovány
casirivimab a imdevimab	REGN-COV2		
Terapie			
Ambulantní léčba antivirotyky mírných až středně závažných stavů pacientů v riziku progresu			
Léčivo	Firemní název	Dávkování	Limitace
remdesivir	Veklury	1. den jednorázová úvodní dávka 200 mg remdesiviru podaná intravenózní infuzí, 2. a 3. den dávka 100 mg jednou denně v intravenózní infuzi (≤ 7 dnů od začátku symptomů)	nedoporučen pacientům s eGFR < 30ml/min (individuálně lze poat)
molnupiravir	Lagevrio	800 mg (tj. čtyři 200 mg tobolky) každých 12 hodin po dobu 5 dnů (≤ 5 dnů od začátku symptomů)	problematická účinnost
nirmatrelvir a ritonavir	Paxlovid	eGFR ≥ 60 mL/min: nirmatrelvir 300 mg + RTV 100 mg perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů eGFR ≥ 30 to < 60 mL/min: nirmatrelvir 150 mg + RTV 100 mg perorálně každých 12 hodin po dobu 5 dnů (≤ 5 dnů od začátku symptomů) eGFR < 30 mL/min nebo závažná jaterní dysfunkce (Child-Pugh C): nedoporučován	lékové interakce (zvýšení hladin léků metabolizovaných přes cytochrom P450 3A4), dosud v ČR nedostupný

Zdroj: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Očkování

Imunitní odpověď po očkování

Nedostatečná odpověď je v transplantované populaci dobře známá i u jiných vakcín, proto byly od počátku přítomny také obavy ze snížené odpovědi pacientů po transplantaci ledviny na vakcíny proti covidu-19. Tento předpoklad potvrdily sérologické studie, které prokázaly výrazně sníženou protilátkovou odpověď u transplantovaných pacientů po plném očkování (tj. 2 dávkami) mRNA vakcínami (12, 13). V naší studii na 736 pacientech jsme prokázali sérokonverzi po dvou dávkách mRNA vakcíny pouze u 45,8 % pacientů po transplantaci ledviny (13). Většina studií vylučovala pacienty s předchozí infekcí, a tak vliv infekce na tvorbu postvakcinačních protilátek u transplantovaných nemocných nebyl jasný. Ukázalo se, že předchozí nákaza virem významně zlepšuje imunitní odpověď na očkování u pacientů po transplantaci ledviny. Z naší kohorty dosáhlo sérokonverzi až 97,1 % pacientů s hybridní imunitou (tj. po prodělaném onemocnění covid-19 a plném očkování). Naproti tomu pacienti, kteří se dosud nesetkali s nákazou, dosáhli sérokonverzi jen v 40,1 % případů. Pacienti s hybridní imunitou tvořili také nejvyšší hladiny SARS-CoV-2 protilátek. U většiny pacientů s hybridní imunitou byla pozorována i buněčná odpověď.

Hlavním důvodem snížené schopnosti vakcín indukovat tvorbu protilátek je imunosuprese, především mykofenolát mofetil, který je součástí standardní trojkombinace imunosupresiv užívaných po transplantaci ledviny. Negativní vliv na protilátkovou odpověď po vakcinaci proti SARS-CoV-2 má také recentní depleční léčba před očkováním (13) a léčba belataceptem (14). Naproti tomu postvakcinační protilátková odpověď u pacientů očkovaných na čekací listině včetně dialyzovaných pacientů je srovnatelná s obecnou populací (13) a tato skutečnost jen potvrzuje zásadní roli imunosupresivní terapie ve snížené humorální odpovědi po očkování. V naší kohortě dosáhli sérokonverze všichni pacienti očkovaní na čekací listině a protilátky byly detekovány i v časném potransplantačním období. Dalšími faktory, které negativně ovlivňují humorální imunitu po očkování, jsou starší věk, ženské pohlaví, nižší glomerulární filtrace a kratší doba od transplantace, což opět ukazuje na vliv imunosupresivní terapie, která je silnější v časném období po transplantaci (13).

Efektivita vakcín

Zatím není jasný klinický význam testování adaptivní imunity po očkování proti SARS-CoV-2. Nebyla stanovena jednoznačná hranice titru protilátek, který by měl ochranný vliv před onemocněním a není také jasné, do jaké míry jsou detekované postvakcinační protilátky zároveň neutralizační. Navíc neutralizační aktivita protilátek proti variantě Omicron ve srovnání s přechodnými variantami klesá (15) a jejich testování není součástí rutinní praxe. V klinické praxi nás zejména zajímá míra ochrany poskytovaná covidovými vakcínami před infekcí, závažným průběhem onemocnění a úmrtím. Existuje jen málo dat týkajících se klinické efektivity vakcín a dosud chybí randomizované kontrolované studie. Z observačních studií jsou metodologicky nejrelevantnější tři práce. Jak ukázala práce amerických autorů, očkování 2 dávkami mRNA vakcíny nebo jednou dávkou vektorové vakcíny

redukovalo výskyt symptomatického covidu-19 u pacientů po orgánových transplantacích o 80 % (16). V naší studii byla zjištěna redukce rizika nákazy o 46 % (17). Výhodou naší studie je velmi spolehlivý zdroj dat spočívající ve využití národního registru ISIN (Informační systém infekčních nemocí řízený Ústavem zdravotnických informací a statistiky). Přesto ve srovnání s obecnou populací byla efektivita u pacientů po transplantaci ledviny o řád nižší. V období těchto obou studií dominovala varianta alfa (B.1. 1. 7). V rozporu s těmito výsledky je studie z Británie, která neprokázala efekt na redukcí rizika nákazy po očkování 2 dávkami BNT162b2 mRNA nebo ChAdOx-1-S vektorové vakcíny (18). U mRNA BNT162b2 nebyla pozorována žádná redukce rizika úmrtí, očkování vektorovou vakcínou bylo asociováno s 20% redukcí rizika úmrtí. Medián intervalu mezi první a druhou dávkou byl 77 dní. V té době se totiž vláda ve Spojeném království rozhodla ve snaze proočkovat co největší část populace prodloužit interval mezi 2 dávkami z doporučených 3 týdnů na 12 týdnů. Toto rozhodnutí mohlo negativně ovlivnit efektivitu očkování v transplantované populaci a tyto výsledky proto nelze generalizovat na státy, které dodržely doporučený interval. Navíc dominantní variantou v období této studie byla již varianta delta (B.1.617), proti které je pozorována nižší efektivita vakcín i mezi obecnou populací (19). Zhoršenou efektivitu lze očekávat i proti variantě Omicron (20), ale studie zatím chybí.

Komplexní opatření chránící pacienty po transplantaci ledviny

Přesto, že očkování zůstává nejdůležitější a nejdostupnější možností prevence covidu-19 s prokázanou efektivitou i u pacientů po transplantaci ledviny, je zásadní implementovat všechna opatření snižující riziko infekce. Ačkoliv hlavním faktorem snížené imunitní odpovědi na vakcinaci je užívání imunosuprese, zejména mykofenolát mofetilu a pro jeho vysazení v perivakcinačním období sice recentně existují data, tento postup by mohl zvýšit riziko rejekce.

Další možností je podání posilujících dávek. Očkování čtvrtou (tzv. druhý booster) dávkou je v současnosti doporučováno pacientům po transplantaci ledviny v mnoha centrech. V současnosti je pro rizikové pacienty doporučována pasivní imunizace. K dispozici je preparát dlouhodobě působících monoklonálních protilátek tixagevimab + cilgavimab (pod firemním názvem Evusheld) poskytující dlouhodobou ochranu před infekcí virem SARS-CoV-2 včetně varianty Omikron (1). Tato látka se v některých zemích podává u všech nemocných po transplantaci, většinou ale jenom u více rizikových nemocných. V České republice může být přípravek Evusheld podán všem transplantovaným starším 12 let bez účinné postvakcinační ochrany.

Covid-19 nadále představuje vysoké riziko pro pacienty po transplantaci ledviny. Proto je nezbytné chránit je všemi možnými farmakologickými i nefarmakologickými prostředky: očkovat pacienty na čekací listině k transplantaci, ještě před tím, než jsou vystaveni vlivu imunosuprese, očkovat jejich blízké okolí a ošetřovatelský personál a dodržovat základní protiepidemická opatření. Nadále platí, že nemocný po transplantaci musí dodržovat sociální distanc, dbát na hygienu rukou, ale především nosit ochranu dýchacích cest všude tam, kde dochází ke koncentraci lidí, jako je hromadná doprava a obchody.

LITERATURA

- Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited June 2022]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315.
- Ackley TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(2):e02290-20.
- Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509-520.
- Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med.* 2022;386(10):995-998.
- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
- Predecki M, Clarke C, Gleeson S et al. Detection of SARS-CoV-2 Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(12):2753-2756.
- Magicova M, Fialova M, Zahradka I et al. Humoral response to SARS-CoV-2 is well preserved and symptom dependent in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;21(12):3926-3935.
- Bertrand D, Hamzaoui M, Drouot L et al. SARS-CoV-2-specific Humoral and Cellular Immunities in Kidney Transplant Recipients and Dialyzed Patients Recovered From Severe and Nonsevere COVID-19. *Transplant Direct.* 2021;7(12):e792.
- Boyarisky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* 2021;325(21):2204-2206.
- Magicova M, Zahradka I, Fialova M et al. Determinants of Immune Response to Anti-SARS-CoV-2 mRNA Vaccines in Kidney Transplant Recipients: A Prospective Cohort Study. *Transplantation.* 2022;106(4):842-852.
- Chavarot N, Ouedrani A, Marion O et al. Poor Anti-SARS-CoV-2 Humoral and T-cell Responses After 2 Injections of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated With Belatacept. *Transplantation.* 2021;105(9):e94-e95.
- Li P, Wang Y, Lavrijsen M et al. SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. *Cell Res.* 2022;32(3):322-324.
- Aslam S, Adler E, Mekeel K, Little SJ. Clinical effectiveness of COVID-19 vaccination in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect, Dis.* 2021;23(5):e13705.
- Zahradka I, Petr V, Modos I, Magicova M, Dusek L, Viklicky O. Association Between SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines and Lower Infection Rates in Kidney Transplant Recipients: A Registry-Based Report [published online ahead of print, 2022 May 3]. *Ann Intern Med.* 2022;M21-2973.
- Callaghan CJ, Mumford L, Curtis RMK et al. Real-world Effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S Vaccines Against SARS-CoV-2 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients. *Transplantation.* 2022;106(3):436-446.
- Bruxvoort KJ, Sy LS, Qian L et al. Effectiveness of mRNA-1273 against delta, mu, and other emerging variants of SARS-CoV-2: test negative case-control study. *BMJ.* 2021;375:e068848. Published 2021 Dec 15.
- Andrews N, Stowe J, Kirsebom F et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med.* 2022;386(16):1532-1546.



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
- ... a jaterní poškození
prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

DISKUZNÍ PANEĽ:

Obezita

doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

POŘADATEL: SOLEN, s. r. o.,

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



AKCE SE USKUTEČNÍ

■ prezenčně
v Hotelu Flora Olomouc

Reaktivní, infekční nebo postinfekční artritida?

Štefan Alušík

Katedra vnitřního lékařství, IPVZ Praha

Problematika reaktivních artritid patří k nejkomplicovanějším v revmatologii. I když původní koncepce reaktivních artritid jako „sterilní artritidy“ byla již překonaná, je zde stále mnoho nejasného. Nejednotná terminologie, nadále neexistující klasifikační a diagnostická kritéria včetně jednotného doporučení pro léčbu poskytly prostor pro různé interpretace této problematiky a pro nerevmatology (internisty a praktické lékaře) je pak obtížné zorientovat se. Přehledný referát pojednává o nejnovějších poznatcích od etiologie až po léčbu reaktivních artritid. Věnuje se i výše uvedeným kontroverzím od terminologie až po nejnovější seznam vyvolávajících patogenů, včetně virů, parazitů i vakcín.

Klíčová slova: reaktivní artritida, postinfekční artritida, nové vyvolávající patogeny, diagnostika, léčba.

Reactive, infectious, or post-infectious arthritis?

The issue of reactive arthritis belongs to one of the most complex problems in rheumatology. Although the original concept of reactive arthritis as a „sterile arthritis“ has already been overcome, much remains unclear. Non-uniform terminology, classification and diagnostic criteria as well as treatment guidelines leave room for different interpretations of this issue. Therefore it is difficult for non-rheumatologists (internal medicine physicians and general practitioners) to find their way around this topic. Our comprehensive report discusses the latest findings from etiology to treatment of reactive arthritis. It also addresses the aforementioned controversies from terminology to the latest list of causative pathogens, including viruses, parasites and vaccines.

Key words: reactive arthritis, post-infectious arthritis, new causative pathogens, diagnosis, treatment.

Úvod

Reaktivní artritida (dále ReaA) je zánětlivé onemocnění kloubů (obvykle oligoartritida), kterému předcházelo infekční onemocnění, nejčastěji urogenitální nebo gastrointestinální. Ke vzniku artritidy dochází za několik dnů až týdnů po prvotní infekci. Významné práce v historii poznávání choroby jsou uvedeny v tab. 1.

Významným milníkem pro pochopení vzniku artritidy byla nová koncepce finských autorů – reaktivní artritida. Zánět kloubů byl pokládán za sterilní, protože z výpotku nebylo možné kultivovat původce předcházející infekce. Koncem osmdesátých a v devadesátých letech se moderními vyšetřovacími metodami podařilo prokázat přítomnost části nebo i celého vyvolávajícího patogena v kloubním výpotku nebo v synovii (1), čímž byla zpochybněna výše uvedená definice reaktivních artritid. Ve snaze ujasnit rozdíl mezi ReA a postinfekční artritidou navrhli Kuipers a kol. (2) rozdělení ReA na dvě skupiny: a) „infekční ReA“, charakterizovanou intraartikulární perzistencí živého, ale nekultivovatelného

mikroba, b) infekcí vyvolanou ReA, kdy bakteriální antigen se dostává diseminací z ložiska infekce kdekoli v organismu a v kloubu vyvolá imunitně zprostředkovaný zánět. Rozlišení mezi ReA a postinfekční artritidou se tím ještě více zkomplikovalo.

Později se ReA staly již pevnou součástí skupiny seronegativních spondyloartritid. V současnosti neexistují žádná nová diagnostická a klasifikační kritéria pro ReA. Nejznámější jsou tzv. Braunova kritéria z r. 1999 (3) a již v době vzniku nebyla všemi akceptována. Panel expertů se shodl na tom, že termín ReA se má používat jen tehdy, když pacient má typický klinický obraz a předcházející infekce je vyvolána klasickými patogeny. Doporučili rozlišovat mezi akutní a chronickou formou ReA a jako hranici mezi nimi stanovili 6 měsíců. Anamnézu předcházející symptomatické infekce pokládali za nejdůležitější faktor pro diagnózu ReA. Minimální interval mezi předchozími příznaky a artritidou byl navržen na 1–7 dní, maximálně 4 týdny. V celé řadě dalších otázek nedošlo ke shodě, včetně významu hodnocení serologických a PCR testů (kloubní výpotek, krevní sérum).

Tab. 1. Významné práce v dosavadní historii ReA

Autor	Popis	Zdroj
Reiter H.	První popis onemocnění	Dtsch med Wschr. 1916; 42:1535-6.
Fiessinger N, Leroy E	První popis onemocnění	Bull Soc Med Hôp Paris. 1916;40:2030-2069
Ahvonon P et al.	Koncepce reaktivní artritidy	Acta Rheumatol. 1969;15(3):232-253
Aho K et al.	Vztah Rea k HLA-B27	Lancet 1973;2(7821):157
Moll JM et al.	Koncepce seronegativních spondyloartritid	Medicine 1974;53(5):343-64
Kuipers JG et al.	Průkaz <i>C. trachomatis</i> v kloubu	J Clin Microbiol. 1995;33(12):3186-90
Braun J et al.	Diagnostická kritéria Rea	J Rheumatol. 2000;27(9):2185-92
Jaton K et al.	Detekce <i>C. trachomatis</i> pomocí PCR (zlepšení metody)	J Med Microbiol. 2006;55(Pt12):1667-74
Zeidler H et al.	Seznam patogenů vyvolávajících Rea	Curr Rheumatol Rep. 2021;23(7):53

Po celou dobu až do současnosti se rozšiřoval a rozšiřuje seznam vyvolávajících patogenů ReA, a to nejen bakteriálních, ale i parazitů a virů, včetně covidu-19. Jimi vyvolané artritidy nemusí mít charakteristický klinický obraz. Proto někteří autoři upřednostňují širokou definici ReA: „Každá nová artritida, kterou předcházela jakákoliv infekce jakékoliv sliznice, je ReA“. Volání pro novou, silnou a jednotně používanou definici ReA se tak ještě více zintenzivnilo (4).

To dále komplikuje situaci a část autorů jako ReA považuje jen artritidy vyvolané klasickými patogeny s typickou gastro- nebo urogenitální infekcí a klasickým klinickým obrazem. Pro ostatní aseptické artritidy vyvolané infekcí používají termín postinfekční artritidy. Většina autorů však používá termín reaktivní artritida pro obě entity (5) a někteří významní odborníci pokládají termín postinfekční artritida již za zbytečný. To vše u internistů a praktických lékařů může vyvolat zmatek. Ten zvyšují i názory některých odborníků, že jde o infekční, a ne reaktivní artritidu. Morrison a Inman (6) pokládají chlamydiemi vyvolanou ReA za infekční (variantu septické artritidy) a podle Mezinárodní klasifikace nemocí navrhuje její zařazení mezi Infekční artropatie – M01. Podobně Bojović et al. (7) pokládají toto onemocnění za „více infekční“ než „reaktivní“.

V následujícím textu probereme základní novinky od epidemiologie až po léčbu ReA.

Epidemiologie

Epidemiologické údaje jsou nepřesné a v jednotlivých zemích se značně liší, neboť je ovlivňuje celá řada faktorů, zejména geografie, vyvolávající infekční patogen a přítomnost HLA-B27 v populaci, možnosti diagnostiky atd. Proto se roční incidence onemocnění v literatuře uvádí v širokém intervalu od 0,6–27/100 000. Ke zvýšení incidence ReA došlo v sub-Saharské oblasti Afriky, a to v souvislosti s HIV infekcí (častější výskyt infekcí u této nemoci). Na rozdíl od bělochů šlo téměř ve všech případech o HLA-B27 negativní jedince. Naproti tomu ve vyspělých zemích incidence ReA pomalu klesá. V USA frekvenci ReA odhadují na 3,5–5 případů na 100 000 obyvatel. Incidence ReA v ČR u dospělých byla 9,3/100 000/rok, prevalence 91,3 /100 000/rok (8). Údaje o výskytu ReA v rozvojových zemích se pokládají za podhodnocené. Z hlediska

Tab. 2. Infekce asociované s ReA (upraveno podle 9 a 10)

	Časté	Méně časté
1.	Urogenitální trakt	
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Human immunodeficiency virus</i> <i>Mycoplasma genitalium/hominis/orale</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
2.	Gastrointestinální trakt	
	<i>Yersinia enterocolitica</i> 03, 08, and 09 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Salmonella enteritica</i> serovars <i>Typhimurium enteritidis</i> <i>Paratyphi B and C, and others</i> <i>Shigella flexneri, S. sonnei and S. dysenteriae</i> <i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Blastocystis</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Cyclospora cayentanensis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Hafnia alvei</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Microsporidia</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Tropheryma whipplei</i> <i>Vibrio parahemolyticus</i>
		<i>Amoebae:</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Entamoeba hartmanni</i> <i>Giardia lamblia</i>
3.	Respirační trakt	
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Beta-haemol. Streptococci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
4	Jiné (kůže, měkké tkáně)	
		<i>Bartonella henselae</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Brucella abortus/mellitensis</i> <i>Bacillus Calmette-Guerin (intravesikálně)</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Propionibacterium acnes atd.</i>
5.	Vakcíny	
		Hepatitida B Chřipka Spalničky, příušnice Tetanus Břišní tyfus

místa infekce dochází k ReA nejčastěji po urogenitální (kolem 3–8 %) a po gastrointestinální infekci (kolem 1–1,5 %).

Etiologie

Seznam vyvolávajících patogenů při vzniku koncepce ReA ještě nebyl stanoven a vznikl až mnohem později po shodě expertů a zahrnoval seznam gastrointestinálních a urogenitálních patogenů (3). Mezi nejčastější vyvolávající agens patří *Chlamydia trachomatis*, z gastrointestinálních *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* a *Campylobacter*. V tabulce 2 jsou uvedeny patogeny vyvolávající ReA od klasických po méně časté, nebo vzácně vyvolávající ReA (9–10). Seznam patogenů se neustále rozšiřuje. Kromě mikrobiálních patogenů (Calmette – *Guerin Bacillus*, *Borrelia burgdorferi*) a parazitů (*Cryptosporidium*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides* sp.) jsou to i viry (HIV, Parvovirus B19, Chikungunya virus a také i SARS-Cov-2 atd. Předpoklad, že viry mohou vyvolávat „reaktivní artritidy“, je značně kontroverzní a ani mezi odborníky není na tento problém jednoznačný názor. Část z nich viry

jako patogen ReA odmítá a tyto artritidy zařazuje mezi postinfekční (11). Argumentují, že klinická manifestace u virových artritid je odlišná od klasického průběhu ReA. Kromě toho v kloubním výpotku byla zjištěna přítomnost viru (rubivirus, varicella zoster, herpes simplex virus, cytomegalovirus atd.), a v těchto případech se jedná o intra-infekční artritidu. U některých jiných virových artritid (hepatitis B virus, adenovirus typ 7) byla v kloubním výpotku zjištěna přítomnost imunokomplexů (antigen-protilátka), což vedlo ke spekulacím o jejich možné úloze v patogeneze postviróvé artritidy.

Na druhé straně oponenti zdůrazňují, že termín ReA je možné použít v širším kontextu pro všechny imunitně zprostředkované artritidy, a to po jakékoliv vyvolávající infekci. Zdůrazňují, že podstatou je, že patogen nenapadá kloub přímo. V tabulce 2 jsou mezi patogeny zařazeny i vakcíny. Důležitou součástí vakcín jsou adjuvantní látky (12), které zvyšují specifickou imunitní odpověď na antigen a mohou také vyvolávat tzv. autoimunitní syndrom indukovaný adjuvany (ASIA syndrom). Spekuluje se o tom, že ReA po vakcíně je častěji vyvolána imunitní reakcí na látky obsažené v jejím vehikulu než proti infekčnímu patogenu resp. jeho části v ní obsažené.

Někteří autoři mezi patogeny zařazují kromě vakcín i léky, např. interferon alfa. Pokud připustíme, že vyvolávající popud nemusí být infekce, ale i jiný činitel narušující imunitu jedince (např. léčba inhibitory imunitních kontrolních bodů, které vyvolávají u léčených podobný typ artritidy, jako je ReA), dostaneme se velmi daleko od původní definice ReA.

Kontroverzní je také zařazení patogenů *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoeae* a *Tropheryma whippeli* mezi patogeny schopné vyvolat reaktivní artritidu. Infekce a revmatická manifestace je u nich léčitelná antimikrobiální léčbou, přestože kultivace kloubního výpotku je negativní. U lymfické boreliózy jsme přítomnost borelií v synovii prokázali již před více než 30 lety (13). I když byly tyto nemoci zařazeny mezi ReA již dříve, je nutné mít na paměti odlišný terapeutický postup a jejich překrývání se s infekčními nemocemi.

V současnosti je značná pozornost věnována zejména poststrep-tokokové ReA, Poncetové nemoci a ReA indukované při intravezikální aplikaci BCG vakcíny u léčby karcinomu močového měchýře.

Patogeneze

Patogeneze ReA je komplexní proces, doposud ne zcela objasněný. Při vzniku ReA se uplatňují čtyři hlavní faktory: anamnéza infekčního onemocnění (etiologické agens), úloha cytokinů, genetická predispozice (HLA-B27) a střevní mikroflóra. HLA B27 je vysoce polymorfní molekula a v současnosti známe více než 223 různých podtypů. Riziko vzniku ReA je až 50x vyšší v porovnání s jedinci s negativním HLA-B27. V patogenezi ReA se nejčastěji tradují tři hypotézy (14):

- hypotéza artritogenního patogenu (nejstarší), kdy dochází k aberantní prezentaci antigenu, která vede k autoimunitě a zánětu,
- hypotéza o špatném skládání molekul HLA B27 a jejich skladování v endoplazmatickém retikulu, kde se hromadí a mohou indukovat stressovou odpověď,
- hypotéza „tvorby homodimerů“. Podle této hypotézy se těžké řetězce HLA-B27 homodimerizují na buněčném povrchu, kde působí jako

prozánětlivé ligandy pro humorální nebo buňkami zprostředkované autoimunitní odpovědi.

U klasických patogenů vyvolávajících ReA jsme získali celou řadu nových poznatků (15). Např. u nejčastějšího původce *C. trachomatis* se zjistilo, že chlamydie jsou z místa infekce do kloubů transportovány monocyty/makrofágy. Chlamydie během transportu a usazování v synovii jsou ve zvláštním metabolickém stavu-tzv. „perzistence“, který je charakterizován abnormální genovou expresí a také částečnou odolností vůči antibiotikům. Proč nedochází k destrukci chlamydií není jasné. Vysvětluje se to schopností chlamydií inhibovat fagozomy a lysozomy, což umožňuje jejich perzistenci v buňkách. Důležité jsou i nové poznatky o mechanismu kolonizace gastrointestinálního traktu chlamydiemi.

Na rozdíl od chlamydií se bakteriální patogeny do kloubu nedostanou v životaschopném a neporušeném stavu. Do synovie se dostanou jen jejich části, včetně tzv. artritogenních peptidů. V součinnosti s HLA B27 mohou vyvolat zánět. Je třeba poznamenat, že pozitivita HLA-B27 u Rea je nižší než u ankylozující spondylitidy (30–50 % versus 80 % a více). Proto se předpokládají i jiné mechanismy vzniku artritidy a jedním z dalších uplatňujících se faktorů je např. změna střevního mikrobiomu (16). Ten má klíčovou roli v zajištění hormonální, metabolické a imunologické homeostázy organismu. Přetrvávání bakteriálních antigenů (bakteriální DNA, antigenní proteiny a lipopolysacharidy) v kloubním výpotku a synovii jsou nepříznivými prognostickými faktory, kdy nemoc přechází do chronické fáze.

Klinické projevy

Klinické projevy jsou dobře známé a odpovídají dřívějšímu Reiterovu syndromu. K tomu dochází obvykle za 1–4 týdny po překonané urogenitální nebo gastrointestinální infekci. Z celkových příznaků se mohou vyskytovat: zvýšená teplota/horečka, únava, pokles hmotnosti. Artritida se nejčastěji manifestuje ve formě asymetrické oligoartritidy s predilekčním postižením dolních končetin. Mezi nejčastěji postižené klouby patří koleno a kotník (talokrurální kloub). Časté a diagnosticky důležité jsou extraartikulární projevy. Charakteristická je entezitida (v místě úponu šlachy na kost, zejména úponu Achillovy šlachy) a daktilitida (párkový prst), kde typický tvar prstu je podmíněný hlavně přítomnou tenosynovitidou. Z očních příznaků je častá konjunktivitida, vzácnější je uveitida, keratitida nebo ulcerace rohovky. Z kožních projevů se mohou vyskytovat léze napodobující (makro i mikroskopicky) psoriázu na dlaních rukou a ploskách nohou (keratoderma blenorrhagica). Změny na nehtech zahrnují onycholýzu, subunguální keratózu nebo tečkování nehtů. V ústní dutině se mohou vyskytnout aftózní ulcerace. U mužů se může objevit balanitis circinata (až 40 % postižených), často probíhá asymptomaticky a není specifická jen pro ReA. Na srdci se vzácně mohou vyskytnout aortitida a perikarditida.

U většiny pacientů onemocnění probíhá v akutní formě a spontánně odezní do 6 měsíců. U menší části (10–30 %) onemocnění trvá déle než 6 měsíců, mluvíme o chronické formě ReA. Za rizikové faktory pro přechod od reaktivní artritidy do chronické formy a vzniku ankylozující spondyloartritidy jsou:

- infekce *Chlamydia trachomatis* a *Ureaplasma urealyticum*,

- akutní přední uveitida,
- sakroileitida.

Ke vzniku sakroileitidy dochází obvykle až po několika měsících trvání onemocnění, včasné změny lze zaznamenat při vyšetření magnetickou rezonancí.

Diagnostika

V současnosti neexistují obecně akceptovaná kritéria pro reaktivní artritidy, ani žádný specifický test potvrzující diagnózu. Proto diagnostika reaktivní artritidy může být někdy obtížná. Zdůrazníme, že v současnosti je diagnostika ReA výlučně klinickou záležitostí, t.j. diagnózu stanovujeme na základě pečlivé anamnézy a klinického nálezu. Zdůrazňujeme význam předcházející infekce v anamnéze. U části nemocných může infekce probíhat asymptomaticky a diagnóza ReA je pak obtížná. Proto se doporučuje diferenciativně diagnosticky zvažovat ReA vždy při výskytu nejasného zánětu kloubů na dolních končetinách (Tab. 3).

Na podporu diagnózy se provádějí různé laboratorní testy z různých materiálů (moč/výtěr z uretry, stolice, kloubní výpotek, případně vzorek synovie) k detekci možných patogenů, které potvrzují souběžné nebo předchozí infekce.

K detekci *Chlamydia trachomatis* se používají testy amplifikace nukleových kyselin (17, 18). Z amplifikačních testů nukleových kyselin se nejčastěji používá polymerázová řetězová reakce – PCR (real time). Proti konvenční PCR má výhody především pro svoji rychlost, automatizaci, snížení rizika kontaminace a možnost kvantifikace. V současnosti se jedná o nejspolehlivější metodu při dodržení správných postupů odběru materiálů (moče, stěrů z uretry, cervixu, plodové vody, rekta, spojivky, nazofaryngeálních výtěrů, sputa, BAL, biopsie apod.). Senzitivita a specifita vyšetření je vysoká a pohybuje se kolem 99 %. Musíme mít na paměti, že až 36 % chlamydiálních a 26 % enterálních vyvolávajících patogenů má asymptomatický průběh, což ztěžuje diagnostiku.

Serologické testování na *Chlamydia trachomatis* má omezenou hodnotu kvůli serologické zkřížené reaktivitě mezi *Chlamydia trachomatis* a *Chlamydia pneumoniae*, nemožnosti rozlišit minulou a současnou infekci podle perzistence protilátek a nižší nebo chybějící protilátkové odpovědi u infekcí dolních močových cest. Dnes se tyto testy nemají používat.

U enterálních patogenů (*Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella* a *Yersinia*) se používá kombinace metod serologických testů (enzymová imunoanalýza) a kultivačních metod. Připomeneme, že artritida se může objevit až v době, kdy vyvolávající infekce již odezněla a mikrobiální testy na vyvolávajícího patogena mohou být negativní.

Standardně provádíme vyšetření antigenu HLA-B27. Zdůrazníme, že jeho pozitivita není diagnostický marker, ale vztahuje se k prognóze onemocnění. Z běžně prováděných vyšetření můžeme zjistit anémii v krevním obraze nebo zvýšené některé markery zánětu, např. C-reaktivní protein apod. Při vyšetření kloubů se stále více uplatňují zobrazovací metody – od prostého rtg snímku, přes ultrasonografii (USG) až po počítačovou tomografii (CT) a magnetickou rezonanci (MRI). Předmětem vyšetření jsou obvykle postižené drobné klouby rukou a nohou, oblast patní kosti, kotníku, kolene, lokte a sakroiliakálních kloubů. Prostý rtg snímek může prokázat zánětlivé změny v kloubu včetně sakroileitidy, v časném stadiu onemocnění je však jeho přínos malý a spočívá zejména ve vyloučení jiných příčin bolesti kloubů. USG vyšetření může znázornit chrupavku, synovitidu a tenosynovitidu, entezopatie, kostní eroze a burzitidy. CT vyšetření zaznamená zejména strukturální změny v kortikální i spongiální kosti. CT je výhodné zejména z hlediska zjištění rozsahu komplikací (např. ankylóza kloubu), pokud je rtg vyšetření nedostačující. MRI kromě časných změn na kloubech znázorní i edém kostní dřevě. Vyznačuje se vysokou senzitivitou, ale nízkou specificitou. Všechny nálezy je nutné korelovat s klinikou a odlišit od jiných seronegativních artropatií.

Léčba

Na úvod zdůrazníme, že v současnosti neexistuje žádná kurativní léčba ReA, a také pro ni nemáme žádné doporučené postupy. V případě, že je ještě přítomná doznívající infekce a je známý vyvolávající patogen, používáme léčbu antibiotiky. U chlamydiálních infekcí léčíme i sexuálního partnera. V roce 2010 byly publikovány výsledky studie ReA vyvolané *C. trachomatis* po 6měsíční léčbě kombinací antibiotik (19). V léčené skupině došlo ke zlepšení u 63 % pacientů v porovnání s 20 % v placebové skupině. Podobně i v jiné studii (7) byly výsledky léčby pozitivní. Naproti tomu výsledky metaanalýzy klinických studií (20) nepotvrdily pozitivní efekt dlouhodobé léčby a otázka efektu antibiotik u chlamydiálních infekcí zůstává nadále otevřená.

U vlastní ReA používáme 4 skupiny léčiv. U pacientů s lehkým průběhem často vystačíme s nesteroidními antirevmatiky (NSA), např. ibuprofen,

Tab. 3. Diagnostická kritéria ReA (3)

Velká kritéria
1. Artritida splňující aspoň 2 z následujících 3 charakteristik:
Asymetrická
Mono- nebo oligoartritida
Postižení dolních končetin
2. Předcházející symptomatická infekce splňující aspoň 1 z následujících podmínek:
Enteritida (průjem trvající aspoň 1 den, který se vyskytl od 3 dnů do 6 týdnů před vznikem artritidy)
Uretritida definovaná jako dysurie nebo výtok trvající aspoň 1 den, který se vyskytl v období od 3 dnů do 6 týdnů před vznikem artritidy
Malá kritéria
Přítomnost spouštějící infekce (na základě pozitivní kultivace vzorku moče, stěrů cervix/uretra, nebo odběru stolice)
Přítomnost nebo perzistence synoviální infekce na základě pozitivní imunohistologie nebo PCR

Pro definitivní diagnózu ReA musí být splněna dvě hlavní kritéria a aspoň 1 malé, pro diagnózu pravděpodobnou dvě velká nebo 1 velké a 1 malé kritérium.

diklofenak, naproxen, které se pokládají za léčbu první linie. Léčbu NSA můžeme prohlásit za neúčinnou, pokud jí pacient dostává v maximálních dávkách po dobu 2 týdnů bez dostatečného klinického efektu. Jiní autoři doporučují změnu až po užívání 2–3 měsíců NSA nebo glukokortikoidů.

U pacientů se závažnějším průběhem můžeme uspět s glukokortikoidy, které se doporučují hlavně intraartikulárně. Pokud je nutno podávat perorálně, podáváme je co nejkratší dobu, optimálně jen několik dní, ale v praxi se podávají i několik týdnů až měsíců. Obvyklá dávka je 20 mg/d, kterou postupně titrujeme na nejnižší dávku, která kontroluje symptomy onemocnění. Ke změně přistupujeme obvykle po 2–3 měsících neúspěšné léčby. U pacientů se závažnějším průběhem trvajícím i několik měsíců používáme v léčbě sulfasalazin nebo metotrexát. Oba přípravky se často nasazují a kombinují s glukokortikoidy při nedostatečné odpovědi na samotné glukokortikoidy. U pacientů se závažnějším průběhem se začíná prosazovat cílená a biologická léčba, která je účinná jak u artritidy, tak i u kožních změn. Nevýhodou této léčby je poměrně krátká terapeutická odpověď. Proto někteří autoři vyzývají k intenzivnímu výzkumu široké problematiky ReA, který povede k lepšímu poznání tohoto onemocnění včetně jeho léčby (21).

LITERATURA

1. Kuipers JG, Scharmann K, Wollenhaupt J et al. Sensitivities of PCR, MicroTrak, Chlamydia EIA, IDEIA, and PACE 2 for purified Chlamydia trachomatis elementary bodies in urine, peripheral blood, peripheral blood leukocytes, and synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 1995;33(12):3186-90.
2. Kuipers JG, Kohler L, Zeidler H. Reactive or infectious arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1999;58:661-664.
3. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2185-92.
4. Bekarysova, D., Yessirkepov, M., Zimba, O. et al. Reactive arthritis before and after the onset of the COVID-19 pandemic. *Clin Rheumatol.* 2022; 41(6):1641–1652.
5. Ferreira A, Monteiro M, Vita P et al. Post-infectious arthritis and reactive arthritis. *Infection and Autoimmunity* (Second Edit.). Elsevier 2015; 807–828. Available from: [www:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63269-2.00050-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63269-2.00050-7)
6. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5):390–4.
7. Bojović J, Strelčić N, Pavlića L. Reiter's syndrome--disease of young men-- analysis of 312 patients. *Med Pregl.* 2014;67(7-8):222-30
8. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(4):310-7.
9. Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. *Curr Rheumatol Rep.* 2021;23(7):53
10. Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2021;51(3):288-297.
11. Kobayashi S, Taniguchi Y, Kida I et al. SARS-CoV2-triggered acute arthritis: Viral arthritis rather than reactive arthritis. *J Med Virol.* 2021;93(12):6458-6459.
12. Facciola A, Visalli G, Laganà A et al. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. *Vaccines* 2022;10, 819. Available from: [www: https://doi.org/10.3390/vaccines10050819](https://doi.org/10.3390/vaccines10050819).
13. Valesová M, Trnavský K, Hulínská D et al. Detection of Borrelia in the synovial tissue from a patient with Lyme borreliosis by electron microscopy. *J Rheumatol.* 1989;16(11):1502-5.
14. Sharip A, Kunz J. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules.* 2020;10(10):1461. Available from: [www: https://doi.org/10.3390/biom10101461](https://doi.org/10.3390/biom10101461).
15. Brockett MR, Liechti GW. Persistence Alters the Interaction between Chlamydia trachomatis and Its Host Cell. *Infect Immun.* 2021;89(8):e0068520. Available from: [www: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281235/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8281235/).
16. Manasson J, Shen N, Ferrer HRG et al. Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(2):242-54.
17. Shetty S, Kouskouti C, Schoen U et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine. *Braz J Microbiol.* 2021;52(3):1327-1339.
18. Kebbi-Beghdadi C, Aey S, Baud D, Greub G. Evaluation of a Multiplex Real-Time PCR Assay for Detecting Chlamydia trachomatis in Vaginal Samples. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(5):1141.
19. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1298-307.
20. Barber CE, Kim J, Inman RD et al. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2013;40(6):916-928.
21. Zeidler H, Hudson AP. Quo vadis reactive arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2022;34(4):218-224.

Prognóza

Průměrná doba onemocnění je 3–5 měsíců. U většiny nemocných (80 %) vymizí projevy onemocnění za 6–12 měsíců, u 15–20 % pacientů přechází do chronické formy. I po odeznění artritidy mívají bolesti v kloubech, v místě úponů šlach a oblasti páteře.

Závěr

Seznam vyvolávajících patogenů ReA se neustále rozšiřuje, a to nejen z oblastí mikrobů, ale i virů, parazitů a vakcín, u nichž klinický obraz nemusí být typický a může způsobit diferenciatně diagnostické obtíže. To umocňuje i fakt, že pro toto onemocnění nadále nemáme klasifikační a diagnostická kritéria ani jednotná doporučení pro léčbu. Nové poznatky získané v posledních letech ukázaly, že pojetí ReA jako „sterilní artritidy“ je dnes už překonané. Na druhé straně víme, že ReA není jen onemocnění kloubů, ale zahrnuje zánětlivé syndromy postihující mnoho orgánů. Určité rysy těchto onemocnění byly popsány u tzv. „dlouhého kovidu“ a vzácně i po očkování proti covidu-19. Přes nesporné úspěchy nejsou naše znalosti o tomto onemocnění takové, abychom je mohli využít k účinnější a cílenější léčbě.

Účinek inhibitoru SGLT2 empagliflozinu na stabilizaci průběhu srdečního selhání s možností dalších intervencí u pacienta s HFrEF

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Inhibitory SGLT2 jsou zařazeny do první linie farmakologické léčby pacientů s HFrEF. Předkládáme kazuistiku pacienta, u kterého zahájení léčby empagliflozinem po opakované dekompenzaci srdečního selhání vedlo ke stabilizaci průběhu onemocnění. Stabilizace srdečního selhání umožnila další intervence kardiovaskulárních komorbidit s oddálením nutnosti srdeční transplantace nebo zavedení mechanické srdeční podpory.

Klíčová slova: empagliflozin, průběh srdečního selhání, stabilizace.

Effect of SGLT2 inhibitor empagliflozin on the stabilization of heart failure progress with the possibility of further interventions in a patient with HFrEF – a case report

SGLT2 inhibitors are included in the first line medical therapy of HFrEF. We report a case study of a patient in whom introduction of treatment with empagliflozin after recurrent heart failure decompensation lead to stabilization of the progress of the disease. Heart failure progress stabilization enabled interventions of cardiovascular comorbidities with delay of heart transplantation or mechanical assist device implantation need.

Key words: empagliflozin, heart failure progress, stabilization.

Popis případu

Pacient, muž, ve věku 48 let, je léčen pro srdeční selhání od roku 2015. V osobní anamnéze je významná léčba Hodgkinova lymfomu, kterou absolvoval ve svých 23 letech věku. Léčba zahrnovala chemoterapii a radioterapii hrudníku. Od 35 let byl léčen pro arteriální hypertenzi a dyslipidemii. Nemá diabetes mellitus. Ve 40 letech věku prodělal akutní infarkt myokardu, jehož léčba vyžadovala přímou chirurgickou revaskularizaci (trojnásobný aortokoronární bypass) pro významné postižení tří tepen. Pro významnou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí 30 % byl zaveden implantabilní kardioverter-defibrilátor (ICD). O dva roky později pro nově vzniklý blok levého Tawarova raménka byl proveden upgrade na srdeční resynchronizační terapii. Pacient byl dále sledován pro postradiační chlopenní poškození – lehkou mitrální, střední trikuspidální a lehkou degenerativní aortální stenózu. V roce 2018 podstoupil pacient radiofrekvenční ablací flutteru síní. Pacient byl delší dobu stabilní ve funkční třídě NYHA II na optimální farmakoterapii

na maximálně tolerovaných dávkách betablokátoru, blokátoru receptoru pro angiotenzin II (pro intolerance inhibitoru ACE) a antagonisty aldosteronu. Titrace dávek nebyla možná pro sklon k symptomatické hypotenzii. Ke zhoršení stavu došlo v průběhu roku 2021, kdy stav pacienta vyžadoval opakovanou hospitalizaci pro dekompenzaci se známkami převažující pravostranné kardiální insuficience a nutností podávání vysokých dávek diuretik – parenterálně. Opakovaná vyšetření potvrdila těžkou dysfunkci levé komory s ejekční frakcí 30 %, středně významné chlopenní regurgitace na atrioventrikulárních ústích a středně významnou aortální stenózu.

Byla doplněna ambulantní koronarografie s průchodnými bypassy, nově popsaná významná stenóza kmene levé tepny a významná stenóza ramus circumflexus.

Nález pacienta byly konzultovány s transplantčním centrem IKEM, po dohodě s kolegy bylo doporučeno řešit nálezy postupnými intervencemi a zatím pacienta na listinu kandidátů transplantace srdce nezařazovat.

SÍLA VE VAŠICH RUKOU

SÍLA Jardiance®
(empagliflozin)

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

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

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

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

Zkrácená informace o léčivém přípravku – Jardiance 10 mg potahované tablety

Složení: Jardiance 10 mg: jedna tableta obsahuje empagliflozinum 10 mg. **Indikace:** K léčbě diabetes mellitus II. typu ke zlepšení kontroly glykémie u dospělých pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu samotnou dietou a tělesným cvičením: jako monoterapie pokud je metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti; v kombinaci s jinými léčivými přípravky ke snížení hladiny glukózy, včetně kombinace s inzulínem. K léčbě dospělých se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Dávkování a způsob podávání:** Diabetes mellitus II. typu: počáteční dávka empagliflozinu je 10 mg jednou denně v monoterapii nebo v kombinované terapii. U pacientů, kteří tolerují empagliflozin v dávce 10 mg jednou denně, kteří mají eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² a potřebují přísnější kontrolu glykémie, lze dávku zvýšit na 25 mg jednou denně. Maximální denní dávka je 25 mg. Pokud je empagliflozin podáván v kombinaci s derivátem sulfonylurey (SU) nebo inzulínem, lze pro snížení rizika hypoglykemie zvážit nižší dávku derivátu SU nebo inzulínu. Léčba empagliflozinem se nezahajuje u pacientů s eGFR < 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s diabetem mellitem II. typu a s kardiovaskulárním onemocněním je možno zahájit léčbu dávkou 10 mg empagliflozinu až do eGFR 30 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 30 ml/min. **Srdeční selhání:** doporučená dávka je 10 mg empagliflozinu jednou denně. V léčbě srdečního selhání u pacientů s diabetem mellitus II. typu nebo bez něj lze podávání empagliflozinu 10 mg zahájit nebo v něm pokračovat až do minimální hodnoty eGFR 20 ml/min/1,73 m² nebo CrCl 20 ml/min. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů, u kterých existuje podezření na ketoacidózu nebo u kterých byla ketoacidóza diagnostikována, je nutné léčbu empagliflozinem okamžitě ukončit. Léčbu je třeba přerušit u pacientů, kteří jsou hospitalizováni z důvodu velkých chirurgických výkonů nebo akutního závažného zdravotního stavu. Před zahájením léčby empagliflozinem je třeba v pacientově anamnéze zvážit faktory s predispozicí k diabetické ketoacidóze. Pacienti ve věku 75 let a starší mohou mít vyšší riziko hypovolemie. Terapeutická zkušenost u pacientů ve věku 85 let a starších je omezená. Tablety obsahují laktózu, proto pacienti s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, by tento přípravek neměli užívat. U pacientů ženského i mužského pohlaví s diabetem mellitus užívajících inhibitory SGLT2 byly po uvedení přípravků na trh hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (zvané též Fournierova gangrén). 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.

Tab. 1. Přehled farmakoterapie pacienta s HFrEF

Název léku	Celková denní dávka	Poznámka
Metoprolol sukcinát	100 mg	Zvýšení dávky netolerováno
Eplerenon	25 mg	Zvýšení dávky netolerováno
Kandesartan	4 mg	Zvýšení dávky netolerováno
Furosemid	250 mg	
Atorvastatin	40 mg	
Apixaban	10 mg	
Citalopram	10 mg	
Allopurinol	100 mg	
Amiodaron	200 mg	
Empagliflozin	10 mg	

Tab. 2. Změna laboratorních parametrů při terapii empagliflozinem

Parametr	1. vyšetření 11/2021, před zahájením tera- pie empagliflo- zinem	2. vyšetření 12/2021, po za- hájení terapie empagliflo- zinem	3. vyšetření 3/2022
Natrium mmol/l	141	143	140
Kalium mmol/l	3,5	4,1	4,2
Urea mmol/l	5,50	5,70	5,45
Kreatinin μmol/l	111	127	119
CKD-EPI ml/sec	1,13	0,95	0,98
Hemoglobin g/l	146	156	149
Hematokrit	0,451	0,492	0,48
NT-proBNP ng/l	1314	1311	916

CKD-EPI – odhad glomerulární filtrace

S pacientem jsme v ambulanci probrali také možnosti farmakoterapie a doporučili přidání inhibitoru SGLT2 do kombinace. Pacient souhlasil a byl mu předepsán empagliflozin v dávce 10 mg denně, který si pacient hradil v režimu samoplátce. Přehled farmakoterapie ukazuje tabulka 1.

V době ambulantní kontroly v listopadu 2021 byl pacient ve funkční třídě NYHA III, výrazně limitován dušností a únavností, schopen chůze 50 metrů po rovině, klidové nebo noční obtíže neměl. Ve fyzikálním nálezu přetrvávala zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie, pozitivní hepatojugulární reflux a pretibiální otoky dolních končetin. Krevní tlak byl 111/69 mm Hg.

Pacient byl pozván ke klinické a laboratorní kontrole za šest týdnů po zahájení terapie empagliflozinem. S ohledem na známky hypervolemie před zahájením terapie gliflozinem nebyla dávka furosemidu redukována. Pacientův subjektivní stav se zlepšil, zvýšila se tolerance zátěže, schopen chůze až 200 metrů po rovině. Krevní tlak byl 109/79 mm Hg. Došlo k poklesu hmotnosti o šest kilogramů (z 89 kg na 83 kg). V objektivním nálezu patrná redukce otoků dolních končetin. Změnu laboratorních parametrů před a po zahájení terapie empagliflozinem ukazuje tabulka 2.

Zlepšení stavu pacienta umožnilo pokračovat v plánovaných intervencích.

Na základě výsledku selektivní koronarografie provedena elektivní perkutánní koronární angioplastika proximální léze na ramus circumflexus s implantací lékového stentu a angioplastika kmene levé věnčité tepny s implantací lékového stentu.

Tab. 3. Výsledky ze srdeční katetrizace

Pravo-levá katetrizace
Plocha AO ústí: 0,96 cm ² index: 0,45 cm ² /m ²
Minutový srdeční výdej (CO): 3,43 l/min srdeční index: 1,61
Plicní art. rezistence: 92,8 dyn 1,2 Wj.
Rytmus: sinus 65/min
Tlaky (mm Hg)
Pravá síň (v/stř.) 22/17
Pravá komora (sys/enddiast.) 25/14
Arteria pulmonalis (s/d/stř.) 25/15/22
Zaklínění plicnice(a/v/stř.) 24/18
LK (sys/enddiast.) 115/14
AO (s/d/stř.) 85/56/68
Transpulmonální gradient: 4
Transaortální 30/21
Fick CO: AO 88 %, PA 52 %, CO 3,43 l/min, CI 1,6 l/min
Aortografie: bulbus 37 mm, ST junkce 25 mm, asc. aorta 31 mm, kalcifikace aortální chlopně a kořene aorty. Aortální regurgitace asi 2.–3.st.
Pánevní tepny z orientačního nástřiku bez významnějších změn
Závěr:
- Lehká postkapilární plicní hypertenze
- Výrazně snížený srdeční index (pro trikuspidální regurgitaci preference měření dle Ficka). Systémová hyposaturace
- Výrazně zvýšený tlak v pravé síni
- Dle katetrizace již významná aortální stenóza s nízkým gradientem

Na základě kontrolní echokardiografie a oboustranné srdeční katetrizace byla potvrzena významná aortální stenóza s nízkým gradientem. Katetrizační protokol ukazuje tabulka 3.

Pro vysoké operační riziko byl pacient na indikačním semináři kontraindikován k chirurgické náhradě aortální chlopně a byl indikován k provedení transfemorální implantace aortální chlopně (TAVI). Výkon byl proveden na začátku roku 2022.

Při následné ambulantní kontrole udává pacient další zlepšení výkonnosti, redukcii hmotnosti o další tři kilogramy. Pacient je ve funkční třídě NYHA II a kvalita jeho života se zlepšila. Terapie empagliflozinem pokračuje. V současné době pacient již není samoplátce, empagliflozin má z indikace HFrEF úhradu pojišťovnou od května 2022.

Diskuze

Inhibitory SGLT2 jsou zařazeny do první linie farmakologické léčby pacientů s HFrEF (1, 2).

Výše uvedená kazuistika ukazuje komplexní přístup k terapii pacienta se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí následkem onkologické terapie, která vedla k řadě kardiovaskulárních komorbidit: progresivnímu poškození chlopenního aparátu a akceleraci koronární aterosklerózy. Zapojení gliflozinu do terapie bylo spojeno s příznivým efektem na stav systémové kongesce. Zahájení léčby gliflozinem je obvykle spojeno s mírným vzestupem koncentrace kreatininu a poklesem glomerulární filtrace. Snížení efektivního objemu plazmy je patrné na vzestupu koncentrace hemoglobinu a zvýšení hematokritu. Také pokles krevního tlaku není obvykle významný.

Jak ukazuje náš případ, stabilizace srdečního selhání pomocí empagliflozinu umožnila pokračovat v plánovaných intervencích – koronární angioplastice a implantaci aortální chlopně.

Závěr

Léčba empagliflozinem byla spojena se zlepšením kvality života pacienta a se zlepšením jeho prognózy, pacient nebyl od zahájení této terapie hospitalizován. Glifloziny jsou novou součástí farmakoterapie

a podle aktuálních guidelines patří do základní léčby HFrEF, neboť jednoznačně modifikují průběh tohoto onemocnění.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884),170501.

LITERATURA

1. Packer M, Anker SD, Butler J et al. For the EMPEROR-Reduced Trial Investigators Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383,15:1413-24
2. Mc Donagh TA, Metra M, Adamo M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and tre-

atment 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; doi:10.1093/eurheartj/ehab368

Tip na dárek pro zdravotníky

Potěšte své přátele a blízké z řad lékařů či farmaceutů předplatným některého z oblíbených časopisů vydavatelství Solen.



**NÁVOD,
JAK POSTUPOVAT →**



Pro obdarovaného
si vytisknete dárkový certifikát.

Nové technologie ve vývoji hypolipidemik. Inclisiran (LEQVIO®)

Hana Rosolová

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

Vývoj hypolipidemik se v posledních 30 letech velmi rozvíjel. Statiny zůstávají léky první volby v léčbě dyslipidemií. Inhibitory enzymu PCSK9 v kombinaci s perorálními hypolipidemiky představují velmi účinnou terapii a následně lepší prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). K novým technologiím ve vývoji hypolipidemik patří antisense terapie založená na oligonukleotidech, které inhibují translaci některých proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipidů. Inclisiran je malá interferující RNA, která tlumí procesem RNA interference syntézu PCSK9 enzymu v jaterních buňkách. Aplikuje se subkutánně 2× ročně a je velkou nadějí na zlepšení léčby i prevence ASKVO.

Klíčová slova: statiny, antisense terapie, inclisiran, RNA interference, léčba dyslipidemií.

New technology in the hypolipidemic drugs development. Inclisiran (LEQVIO)

The development of lipid modifying drugs was expanding during the past 30 years. Statins stay to be the first choice drugs in dyslipidemia treatment. Inhibitors of proprotein convertase subtilisin– kexin type 9 (PCSK9) enzyme in combination with statin and/or ezetimibe represent very effective therapy and better atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevention. Antisense therapy based on oligonucleotides belongs to the new technology drugs. This therapy inhibits translation of some proteins important for the production of atherogenic lipid particles. Inclisiran is a small interfering RNA that suppresses translation of PCSK9 in the liver cells. It is applied subcutaneously twice a year and it represents a big chance for the improvement of ASCVD treatment and prevention.

Key words: statins, antisense therapy, inclisiran, RNA interference, dyslipidemia therapy.

Úvod

V posledních 30 letech se velmi rozvinula léčba dyslipidemie. Především léčba statiny přinesla obrovský pokrok v léčbě i prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Kombinace hypolipidemik (zejména statin + ezetimib nebo statin + fenofibrát) byl další důležitý krok, který vedl k vyšší účinnosti v redukcí LDL-cholesterolu, ale i k ovlivnění dalších aterogenních lipidových částic. I když jsou k dispozici fixní kombinace zmíněných perorálních hypolipidemik, jsou bohužel málo využívány v běžné klinické praxi. V současné prevenci ASKVO se primárně doporučuje velká redukce hladin LDL-cholesterolu (alespoň o 50 % výchozí hodnoty) a dosažení velmi nízkých cílových hodnot podle celkového kardiovaskulárního rizika: u velmi vysokého rizika LDL-cholesterol pod 1,4 mmol/l a u vysokého rizika pod 1,8 mmol/l.

Vzhledem k nedostatečné adherenci k perorální hypolipidemické léčbě ze strany pacientů a určité inercii k vyšším dávkám statinů ze strany lékařů je dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu velkým problémem.

Další významný předěl v léčbě hypolipidemiky a nadějí na dosažení cílových hodnot cholesterolu přinesly inhibitory (monoklonální protilátky) enzymu proproteinové konvertázy subtilisin – kexinu 9 (PCSK9), které jsou vhodné opět do kombinace se statiny, event. jinými hypolipidemiky, a které se aplikují 1 až 2× měsíčně subkutánně. Jejich indikace je však omezena úhradovými vyhláškami i tím, že se jedná o centrovou léčbu. Ve vývoji léčiv se začala využívat nanotechnologie (např. u fenofibrátu) a také ovlivnění vlastních biologických pochodů na molekulárně genetické úrovni, a těmi jsou antisense terapie a umlčování genů procesem RNA interference.



LEQVIO®

(inklisiran) 284 mg injekční roztok
v předplněné injekční stříkačce

První a jediná siRNA terapie v léčbě dyslipidemií^{1,2}

Jediné hypolipidemikum s dávkováním **2x** ročně^{1,2*}

- **Efektivní a dlouhodobé snížení LDL-C až o 55 %¹**
- **Příznivý bezpečnostní profil¹**

**Inovativní
mechanismus
účinku**

* Po počáteční dávce je další dávka za 3 měsíce a další vždy po 6ti měsících.



**ZAHAJOVACÍ
DÁVKA**



3. MĚSÍC



POTÉ KAŽDÝCH

6 MĚSÍCŮ



9. MĚSÍC

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

Zkrácená informace • LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce • **Složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje inklisiranum natriicum odpovídající inklisiranum 284 mg v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován u dospělých s primární hypercholesterolemí (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inklisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inklisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inklisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inklisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení LDL-C se doporučuje, aby byl inklisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inklisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inklisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inklisiranu. **Interakce:** Inklisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inklisiran není inhibitorem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inklisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inklisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inklisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inklisiran vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchovávání:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pistovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou a pevným krytem jehly. Obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/001 **Datum registrace:** 9.12.2020 **Datum poslední revize textu SPC:** 24.03.2022 **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

LITERATURA: 1. SPC Leqvio 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce, datum poslední revize 24.03.2022. 2. SUKL, www.sukl.cz.

CZ2205234883/05/2022

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

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Antisense terapie

V léčbě dyslipidemií se objevila tzv. antisense terapie založená na inhibici translace proteinů neboli na zabránění syntézy proteinů podle genové informace nesené na messenger RNA (mRNA viz dále) důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Do organismu se vpraví uměle připravené oligonukleotidy komplementární k určitým úsekům přirozeně se vyskytující mRNA která vznikla transkripcí genové informace pro určitý protein z DNA v jádře buňky, např. pro apolipoprotein B. Uměle připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází přiřadí na přirozenou mRNA, a zabrání translaci vybraného proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několika týdenních intervalech (1). První reprezentant antisense terapie je mipomersen, který snižuje produkci apolipoproteinu B a je vhodný u homozygotní familiární hypercholesterolemie (FH) (2). Antisense terapie zaměřená proti apoproteinu CIII, volanesorsen, blokuje funkci lipoproteinové lipázy, zlepšuje clearance aterogenních na triglyceridy bohatých remnantních částic, a tím vede k významnému poklesu koncentrace TG i k modifikaci dalších lipoproteinových parametrů. Je indikován u pacientů s velmi vzácnou familiární chylomikronemií, u nichž snižuje koncentraci TG v průměru o 75 % (3). Ve výzkumném procesu klinického zkoušení jsou antisense léky blokující translaci lipoproteinu (a) – Olpasiran.

Proces RNA interference

Nejnovější princip léčby, která také zabrání translaci určitého proteinu, je založen na využití přirozeného buněčného procesu, procesu RNA interference. Interference RNA je také post-transkripční proces, při kterém interferují (párují se) nekódující molekuly malé RNA tzv. small interference RNA (siRNA) s cílovými úseky mRNA, což má za následek zabránění genové exprese těchto mRNA. Jedná se o „umlcování genů“ odpovědných za produkci určitého proteinu prostřednictvím komplexu RISC (RNA Induced Silencing Complex) neboli tlumícího komplexu, jehož základ tvoří ribonukleotid s napojenou siRNA. Tyto siRNA si buňky umí vytvořit samy v rámci různých regulací v expresi genů. Mohou být však aplikovány injekčně do organismu jako léčivo, a tak ovlivnit expresi některých proteinů. Inclisiran je dvouřetězová uměle připravená siRNA, která byla modifikována tak, aby byla vychytávána pouze jaterními buňkami. Jedno vlákno této siRNA je navádějící a jedno cestovní. Cestovní vlákno se uvolní při navázání siRNA na RISC komplex v cytoplazmě jaterní buňky. Na navádějící vlákno siRNA se naváže mRNA (tedy genová informace pro syntézu PCSK9, která vznikla transkripcí z DNA v jádře jaterní buňky). Komplex RISC degraduje mRNA, a tak utlumí translaci enzymu PCSK9; enzym PCSK9 tedy není syntetizován.

LITERATURA

1. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(9):1011-1025.
2. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen. A Safe and Effective Antisense Therapy Adjunct to Statins in Patients with Hypercholesterolemia. *Cardiol Rev.* 2012;20(2):90-95.
3. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc).* 2018;54(12):721-735.

Nižší koncentrace PCSK9 enzymu vede na povrchu jaterních buněk k většímu počtu LDL receptorů, které vychytávají více LDL částic, a tím významně klesá koncentrace cholesterolu v krvi (4).

Princip této léčby se vyvíjel více než 20 let. Proces vývoje siRNA léků byl nesmírně náročný a jeho cílem bylo překonat celou řadu překážek. Inclisiran tlumí procesem RNA interference syntézu PCSK9 enzymu. Bylo však třeba modifikovat tuto siRNA molekulu, aby byla aktivní, stabilní a také specifická. Bylo třeba zabránit dalším jejím možným účinkům (tzv. off-target účinkům). Chemické modifikace siRNA zajistily tyto vlastnosti. Např. specifita siRNA pro jaterní buňky byla zajištěna připojením konjugátu s N-acetylgalaktosaminem, který zajišťuje připojení siRNA na receptor na povrchu hepatocytu.

Inclisiran prošel klinickým výzkumným programem ORION a na základě jeho výsledků byl schválen Evropskou lékovou agenturou (EMA) a byl zaregistrován pod obchodním názvem LEQVIO®. První 2 dávky Leqvia se aplikují v tříměsíčním intervalu, další dávky pak v šestiměsíčních intervalech; 284 mg inclisiranu v roztoku se aplikuje subkutánně z předpřipravených injekčních stříkaček. Klinické studie ORION 9, 10 a 11 sledovaly účinnost a bezpečnost používání inclisiranu u dospělých pacientů s heterozygotní FH (ORION 9, n = 482) i u pacientů v sekundární a primární prevenci ASKVO ve velmi vysokém KV riziku (ORION 10: n = 1 561 a ORION 11: n = 1 617 pacientů) (5, 6). Studie sledující morbiditu a mortalitu pacientů léčených inclisiranem je v běhu (ORION 4) a výsledky se očekávají v r. 2024.

Pokud by byla léčba inclisiranem volně dostupná pro všechny pacienty, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-cholesterolu při stávající léčbě, byla by tato terapie jistě velkým přínosem jak ve zlepšení léčby dyslipidemií, tak v prevenci ASKVO. Záleží samozřejmě na úhradových podmínkách zdravotních pojišťoven. Aplikace inclisiranu 2x ročně by zajistila stoprocentní adherenci a perzistenci k léčbě, neboť by se tento lék mohl aplikovat v ordinaci indikujícího lékaře během pravidelných kontrol pacienta.

Závěr

Vývoj hypolipidemik udělal obrovský pokrok. Technologie výroby léčiv se mění velkou rychlostí. Léky budou mít stále delší a delší dávkovací intervaly, budou ovlivňovat biologické procesy buněk, a to pouze těch orgánů, které to budou potřebovat. Inclisiran je prvním takovým moderním lékem. Za využití stávajících buněčných procesů vstoupí do procesu regulace exprese genů a utlumí syntézu enzymu PCSK9, jejímž následkem je redukce cholesterolu. Jeho účinnost i bezpečnost je vysoká, jak vyplývá z výzkumného projektu ORION. Je velmi pravděpodobné, že pozitivně ovlivní i nemocnost a úmrtnost na ASKVO.

4. Henney NC, Banach M et al. RNA silencing in the management of dyslipidemias. *Current Atherosclerosis Reports* 2021;23:69.
5. Raal FJ, Kallend D, Ray KK. [ORION-9 Investigators]. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 382(16):1520-1530.
6. Ray KK, Wright RS, Kallend D. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-1519.

Léčba hypertenze starších osob a její úskalí

Jiří Widimský

III. interní klinika VFN a 1. LF UK Praha

Vysoký krevní tlak je u starších osob nad 65 let velmi častý a týká se nejen systolicko-diastolické, ale i izolované systolické hypertenze. V textu jsou sumarizovány základní terapeutické přístupy k léčbě hypertenze starších osob. Jsou diskutována i možná úskalí a komplikace v léčbě, které se týkají zejména velmi starých, křehkých osob s funkčními poruchami a omezenou soběstačností. Je doporučována jen pozvolná uptitrace antihypertenzní léčby. Přes možná úskalí je léčba hypertenze starších osob vůbec neúčinnější oproti jiným věkovým skupinám ve smyslu snížení absolutního počtu kardiovaskulárních příhod i snížení KV mortality.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, léčba, riziko, benefit.

Therapy of hypertension in elderly population and its potential risks

Arterial hypertension is common in subjects ≥ 65 years old and includes in majority of subjects systolic/diastolic form or isolated systolic hypertension. Basic therapeutic principles to the therapy of hypertension of elderly subjects are summarized. Slow and careful uptitration of antihypertensive therapy is recommended. Potential complications and caveats of therapy are also discussed, which are especially related to older frail subjects. Pharmacotherapy of hypertension in elderly is in vast majority of subjects highly beneficial with decrease of cardiovascular (CV) events and CV mortality.

Key words: arterial hypertension, elderly, therapy, risk, benefit.

Arteriální hypertenze stoupá s věkem a tak je prevalence hypertenze u osob nad 65 let velmi vysoká. Výskyt systolicko-diastolické hypertenze, ale i izolované systolické hypertenze je u starších osob podstatně vyšší než v mladších věkových skupinách. Systolický tlak stoupá s věkem, naproti tomu diastolický stoupá s věkem jen do 50 let a poté se nemění nebo klesá, tedy v době, kdy začíná kardiovaskulární riziko stoupat. Americká studie NHANES III udává, že v USA se vyskytuje zvýšený krevní tlak u 60 % starší bělošské populace (1). Framinghamská studie (2) uvádí následující rozložení typů hypertenze: u 65–89letých hypertoniků má: 60 % izolovanou systolickou hypertenzi, 30 % systolicko-diastolickou hypertenzi a 10 % izolovanou diastolickou hypertenzi. Systolický tlak je u starších osob lepším prediktorem komplikací (ICHS, srdečního selhání, cévních mozkových příhod, terminálního ledvinového selhání) i celkové mortality než diastolický tlak (3, 4). Arteriální hypertenze je rovněž důležitým rizikovým faktorem pro vznik kognitivních poruch/ztráty samostatnosti.

Přístupy k léčbě hypertenze starších osob

Krevní tlak u starších osob měříme vsedě i vstoje za účelem detekce ortostatické hypotenze, zejména u léčených nemocných. Za nejdůležitější obecné zásady léčby hypertenze ve stáří považujeme používání nižších dávek antihypertenziv (iniciální dávky jsou často poloviční oproti mladším jedincům), jejich pomalé navyšování a pečlivé sledování nežádoucích účinků. Současná evropská guidelines doporučují dosažení cílových hodnot TK u všech osob do 3 měsíců od zahájení farmakologické léčby hypertenze (5). Osobně považuji tento časový interval za sporný a potenciálně rizikový, neboť jednak u starších osob jsou častější těžší formy hypertenze a jednak osoby ve vyšším věku hůře tolerují nižší hodnoty TK. Tříměsíční cílový interval do dosažení cílových hodnot TK je spíše vhodnější u mladších osob, kde může zvyšovat adherenci k farmakologické léčbě hypertenze. V současných národních českých doporučeních léčby hypertenze tento časový interval nemáme (6). V případě středně těžké nebo těžké hypertenze je vhodné zahajovat léčbu dvojkombinací léků v nízkých dávkách. V případě mírné hypertenze je

dle stávajících guidelines volen individuální přístup (monoterapie nebo dvojkombinace) v závislosti na výši TK a KV riziku.

Posuzujeme také, zda se při léčbě nezhoršují kognitivní funkce, neboť jejich pokles může vést k nižší compliance k léčbě. Ve stáří je léčba hypertenze vůbec neúčinnější oproti jiným věkovým skupinám ve smyslu snížení absolutního počtu kardiovaskulárních příhod. Studie HYVET ukázala, že nemocní ve věku nad 80 let měli při aktivní léčbě oproti placebo významně nižší výskyt srdečního selhání a nižší celkovou mortalitu (7). Proto je antihypertenzní léčba indikována i v nejvyšších věkových kategoriích, pokud je celkový stav nemocného dobrý, podobně jako tomu bylo u jedinců zařazených ve studii HYVET. Pokud je léčba již zavedena, vysoký věk sám o sobě není důvodem k vysazení léčby.

Jaké jsou cílové hodnoty krevního tlaku u starších osob?

Za cílový TK dle současných českých doporučení můžeme v obecné rovině považovat hodnotu pod 140/90 mm Hg stejně jako u mladších jedinců (6). V klinické praxi je však často obtížné těchto hodnot dosáhnout, zejména u izolované systolické hypertenze, a navíc všechny studie provedené speciálně u starších hypertoniků měly za cílový systolický TK hodnotu pod 150 mm Hg (např. SHEP, SYST-EUR, HYVET, EWPHE). Proto u nemocných, kteří špatně tolerují silnější léčbu a kteří nemají závažnou komorbiditu nutí ke striktní kontrole TK (stav po CMP, diabetes mellitus apod.), se často spokojíme s touto hodnotou, protože i méně výrazné snížení TK je prospěšné. Ve studii SPRINT u 2636 jedinců ve věku 75 let a více (8) se provádělo srovnání intenzivního a standardního snížení systolického TK u starších hypertoniků. Intenzivní léčba snížila výskyt kombinovaného kardiovaskulárního cíle o 34 % (absolutní rozdíl je o 46 příhod méně) a celkové mortality o 33 % (o 34 úmrtí méně); naproti tomu při intenzivní léčbě se častěji zhoršily renální funkce u jedinců s původně normálními ledvinovými funkcemi (o 24 případů více). Intenzivní snížení TK se tedy celkově ukázalo jako úspěšné, avšak z těchto výsledků je obtížné odvodit hodnotu TK, kterého máme léčbou dosáhnout, protože TK byl měřen méně obvyklým přístupem (automaticky bez přítomnosti zdravotníka v oddělené místnosti) (8). Lze se domnívat, že horní hranice pro intenzivní snížení systolického TK by se pohybovala kolem 130 mm Hg při měření klinického TK běžným způsobem. I v případě, že zvolíme tento přístup v klinické praxi, musíme respektovat výše uvedené obecné zásady, zejména opatrnou titraci dávek léků a sledování nežádoucích účinků, a pečlivě kontrolovat renální funkce (5).

Co říkají nová evropská guidelines (4) o cílových hodnotách TK u starších pacientů?

U starších pacientů ve věku 65–80 roků je doporučováno snížení STK do pásma 130–139 mm Hg. U osob nad 80 let má být nově cílová hodnota systolického krevního tlaku v pásmu 130–139 oproti dříve doporučovanému rozmezí 140–150 mm Hg. Toto stanovisko vychází zejména ze studie SPRINT, jedná se však o sporný bod díky automatickému měření TK v této studii, kde jak známo, měřený TK bývá významně nižší oproti tomu klinickému použitému ve všech ostatních hlavních studiích. U nemocných ve vyšším věku bývá tolerance nižších hodnot TK horší. Nepochybně bez ohledu na

doporučení je nutné volit individuální přístup. Navíc je celá diskuze o přesných hodnotách cílového TK trochu akademická, neboť v současné době TK pod 140/90 mm Hg dosahuje jen necelá polovina osob.

Jaké preferujeme léky u hypertoniků ve vyšším věku?

Z lékových skupin preferujeme dihydropyridinové BKK, diuretika (indapamid, chlortalidon, ev. hydrochlorothiazid) a ACE-inhibitory/AT1-blokátory. Betablokátory ve stáří mají nižší účinnost ve snížení TK a v prevenci cévních mozkových příhod (5), naproti tomu jsou prospěšné v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční, při chronickém srdečním selhání či v případě vyšší TF nad 70/min. Jistě lze rovněž zvažovat alfa-blokátory u nemocných s hypertrofií prostaty.

Úskalí léčby hypertenze starších osob

Léčba hypertenze u starších osob vede sice ke snížení KV rizika (zejména snížení rizika srdečního selhání a cévních mozkových příhod), může však přinášet problémy v případě křehkých („frail“) osob (9, 10). Antihypertenzní léčba u této skupiny může vést dokonce ke zvýšení morbidity a mortality ve srovnání s normotenzními osobami! (9, 10) V klinických studiích se sice „křehké“ starší osoby prakticky nevyskytují, avšak v klinické praxi je tomu právě naopak (10). Problémy interpretace výsledků léčby hypertenze starších osob jsou shrnuty v Tab. 1.

Potenciální rizika farmakologické léčby hypertenze starších osob jsou shrnuta v Tab. 2.

Jak se vyhnout komplikacím při léčbě hypertenze starších osob?

Měli bychom zdůrazňovat význam nefarmakologické léčby – omezení přívodu soli, pravidelná fyzická aktivita, kontrola hmotnosti, abstinence nikotinu, omezení alkoholu. Při rozboru farmakologické anamnézy bychom měli doporučovat omezení užívání léků zvyšujících TK (nesteroidní antirevmatika, kortikoidy apod. V případě nutnosti farmakologické léčby – je vhodné používat nízké dávky antihypertenziv, zejména v případě mírné hypertenze/preference.

Tab. 1. Problémy interpretace výsledků léčby hypertenze v klinických studiích

Starší hypertonici nad 65 let zařazení do klinických studií – jsou často v dobrém klinickém stavu
Nemusí reprezentovat starší populaci, kterou představují mnohdy křehké, polymorbidní osoby
Komorbidity – CKD, DM, AS, SS, nádory, zhoršení hybnosti, ztráta autonomie atd. tvoří často kontraindikaci ke vstupu do studií
Použité zkratky: CKD – chronické onemocnění ledvin, DM – diabetes mellitus, AS – ateroskleróza, SS – srdeční selhání

Tab. 2. Rizika antihypertenzní léčby starších osob

Velké množství antihypertenzních léků – polyfarmacie – nonadherence
Nadměrná antihypertenzní léčba – zvýšené riziko hypotenze, ortostatické hypotenze (zejména diuretika, alfa-blokátory)
Riziko pádů se všemi důsledky – fraktury, krvácení atd.
Riziko ischemických CMP při nadměrném poklesu TK
Riziko akutního renálního selhání díky hypotenzi
Vyšší incidence nežádoucích účinků

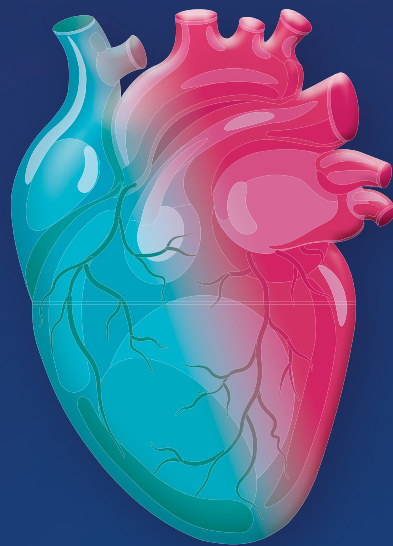
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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 současně 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 (≥ 5 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, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně 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 potencionována 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 kreatininem. 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 hyperkalcemie 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 eufuzi 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:** 30. 8. 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: 30. 8. 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.

Je vhodná léčba hypertenze pro všechny starší hypertoniky?

Léčba hypertenze by měla zohledňovat i funkční stav a stupeň samostatnosti v běžných denních aktivitách, přehledně je problematika uvedena v review Dr. Benetose a spolupracovníků (9). Je jasné, že v případě hypertenze starších osob se díky četným komplikacím a komorbiditám jedná o značně heterogenní populaci. Je doporučováno v tomto kontextu používat bodovou škálu, tzv. clinical frailty scale (9). Ta je však poměrně komplikovaná a tak Dr. Benetos se spolupracovníky (9) doporučuje používat zjednodušenou třístupňovou stupnici. V případě absence jakéhokoliv omezení funkčního stavu a/nebo autonomie by léčba hypertenze měla být stejná jako u mladších osob. (9). V případě omezení funkčního stavu bez alterace denních aktivit je třeba zvážit poměr benefitu a rizika léčby. V případě závažného omezení funkce s alterací běžných denních aktivit je vhodné provést revizi antihypertenzní léčby s její potenciální redukcí („deprescribing“), ev. vysazením (9).

Je vhodné posilovat farmakologickou léčbu u starších osob za hospitalizace?

Nedávno byla v časopise Hypertension publikována studie, ve které se autoři zaměřili na sledování vlivu ad hoc podávané medikace

u hypertoniků za hospitalizace v případě absence hypertenzní krize (11). Jako kontrolní skupina byli použiti hospitalizovaní hypertonici bez ad hoc podávané léčby. Ve většině případů se jednalo o starší osoby. Ad hoc podávaná antihypertenziva vedle k vyššímu riziku akutního poškození ledvin, cévní mozkové příhody, nemocniční mortality a i k prodloužení délky hospitalizace! (11). Výskyt nežádoucích příhod souvisel s četností podávání ad hoc medikace a rovněž i na způsobu podání – parenterální léčba znamenala vyšší riziko oproti perorální léčbě (11). Jedná se sice o retrospektivní data, přesto bychom u hospitalizovaných stabilizovaných pacientů měli volit opatrný přístup. Měření TK v nemocnici, často jednorázové, není prováděno ve standardních podmínkách, a je tedy zatíženo velkou chybou. K tomu potenciálně přispívají i další faktory, jako je brzké ranní měření, úzkost, bolest atd.

Závěr

Přes možná úskalí, která se týkají zejména velmi starých křehkých osob, přináší léčba hypertenze ve věku ≥ 65 let u velké většiny osob významný benefit ve smyslu snížení počtu kardiovaskulárních příhod i snížení KV mortality.

LITERATURA

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-13.
2. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL et al. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham study. *JAMA*. 1981;245:1225-8.
3. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH. et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. *Arch Intern Med*. 2001;161:1183-92.
4. Benetos A, Thomas F, Bean K et al. Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 2002;162:577-81.
5. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.
6. Widimský J Jr., Filipovský J, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2017. Doporučení České společnosti pro hypertenzi Vnitřní lékařství 2018,7-8,771-796.
7. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887-1898.
8. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; doi:10.1001/jama.2016.7050.
9. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older subjects. *Circ. Res*. 2019;124:1045-1060.
10. Butt DA, Harvey PJ. Benefits and risks of antihypertensive medications in the elderly. *J. Intern Med*. 2015;278:599-626.
11. Mohandas R, Chamarthi G, Bozorgmehr S et al. Pro Re Nata Antihypertensive Medications and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients: A Propensity-Matched Cohort Study. *Hypertension*. 2021;78:516-524.

SLEDUJTE NÁS NA FACEBOOKU

AKTUÁLNÍ INFORMACE
ze vzdělávání lékařů a lékárníků

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

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



Incidentalomy štítné žlázy

Jan Jiskra

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

Tyreoidální uzly jsou velmi časté. Většina z nich je zjištěna náhodně, jsou benigní a bez hormonální nadprodukce – jde o tzv. tyreoidální incidentalomy. Každý tyreoidální uzel má být vyšetřen ultrazvukem (UZ) a podle rizika malignity zařazen do jedné z UZ kategorií (tzv. TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System). Podle rizika a velikosti uzlu se pak u některých uzlů indikuje aspirační biopsie tenkou jehlou (FNAB) nebo UZ kontroly. Na výsledku FNAB (Bethesda kategorie) a UZ kategorii (TIRADS) závisí další postup. Ve většině případů (Bethesda II, opakovaně Bethesda I, část Bethesda III) se volí konzervativní postup (sledování klinicky a UZ nebo jen klinicky, nebo vůbec). Jen někdy je nutná diagnostická operace (Bethesda III, IV a V) nebo operace jako terapeutický výkon (Bethesda V a VI). V některých případech, zejména u kategorií Bethesda III a V, může pomoci molekulárně genetické vyšetření ze vzorku FNAB a vyšetření kalcitoninu v krvi.

Klíčová slova: tyreoidální uzel, karcinom štítné žlázy, ultrazvuk, TIRADS, aspirační biopsie tenkou jehlou, molekulární vyšetření, Bethesda klasifikace.

Thyroid incidentalomas

Thyroid nodules are very common. Most of them are benign non-secreting incidentally found nodules – thyroid incidentalomas. Ultrasound (US) is an essential initial diagnostic tool in thyroid nodules management. Based on the US character, thyroid nodules should be classified to one of the US risk categories (TIRADS – Thyroid Imaging Reporting and Data System). Based on the US risk category and size, some nodules should be referred to fine needle aspiration with cytological evaluation of the sample (FNAC), some should be followed just by US, and some require no follow-up. Further management depends on the FNAC (Bethesda category) and US risk category. In most nodules (Bethesda category II, repeatedly Bethesda category I, some of the nodules of Bethesda category III), just defensive management is recommended (US and/or clinical follow-up, or no follow-up). Usually, only few cases require diagnostic (Bethesda categories III, IV and V) or therapeutic (Bethesda V and VI) surgery. In decision-making of management of nodules Bethesda category III and V, molecular testing for mutations associated with thyroid cancer and serum calcitonin could be useful.

Key words: thyroid nodule, thyroid cancer, ultrasound, TIRADS, fine needle aspiration biopsy, molecular testing, Bethesda classification.

Prevalence tyreoidálních uzlů je vysoká (až 76 % při vyšetření ultrazvukem) (1). Většina uzlů je dnes zjištěna náhodně, díky rostoucímu využití zobrazovacích metod v oblasti krku – jde o tzv. incidentalomy. Naprostá většina z nich jsou uzly benigního charakteru bez hormonální nadprodukce (> 95 %). Paralelně s tím v posledních dekádách stoupá i incidence papilárního karcinomu štítné žlázy (PTC), na čemž se významně podílí i tzv. předdiagnostikování malých tumorů (do 1–2 cm), které mají relativně benigní charakter a klinicky by se nijak nemanifestovaly (overdiagnosis) (2). To potvrzuje i skutečnost, že zatímco křivka incidence PTC výrazně

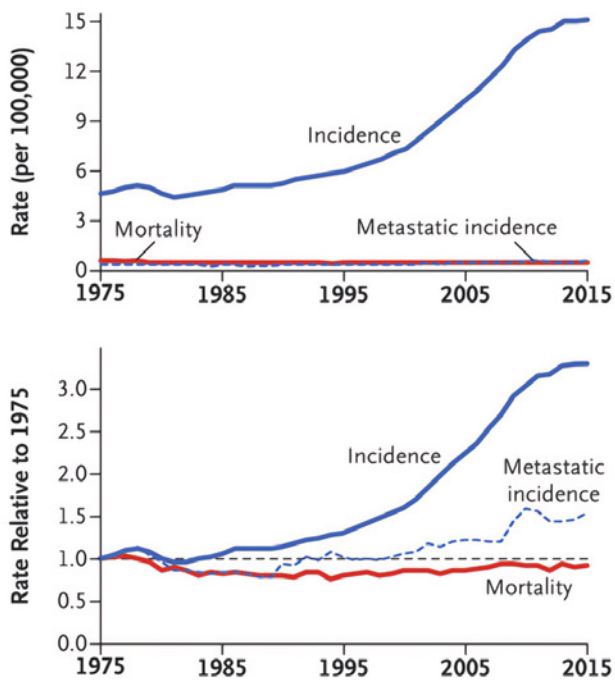
stoupá, mortalita zůstává stabilně nízká (Obr. 1) (3). U pacientů ≥ 60 let s papilárním mikrokarcinomem (≤ 1 cm) bylo i bez jakékoliv léčby během sledování (medián 75 měsíců) téměř nulové riziko progresu velikosti či extratyreoidální invaze tumoru (4). Z těchto důvodů je všeobecný trend ke konzervativnějšímu a méně invazivnímu managementu, což se týká jak diagnostiky, tak terapie. U každého pacienta s tyreoidálním uzlem/uzly se má zhodnotit anamnéza a symptomy (klinické rizikové faktory), vyšetřit štítná žláza a krk (včetně lymfatických uzlin) palpačně, provést ultrazvuk (UZ) štítné žlázy a krku a vyšetřit TSH v séru.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Jan Jiskra, Ph.D. Jan.Jiskra@vfn.cz
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 504, 128 00 Nové Město – Praha 2

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(7):465-474
Článek přijat redakcí: 13. 7. 2022
Článek přijat po recenzích: 23. 8. 2022

Obr. 1. Vývoj incidence a mortality zhoubných nádorů štítné žlázy v letech 1975–2015. Upraveno podle Welsch et al. 2019 (3)

A Thyroid Cancer



Kategorizace rizika malignity a management tyreoidálních uzlů dle UZ

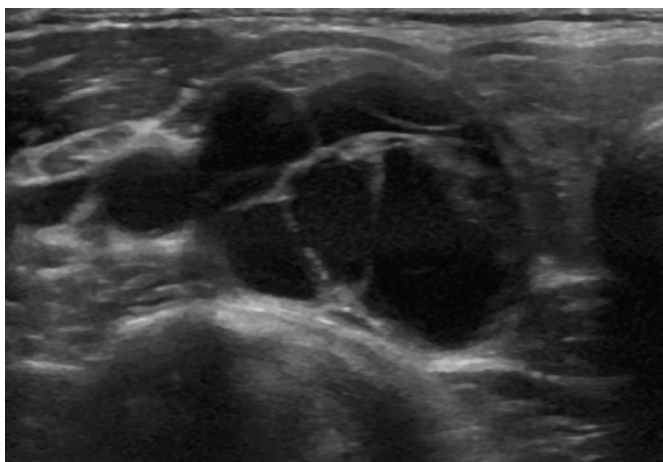
Za podmínky dostatečné zkušenosti vyšetřujícího a kvalitního přístroje lze z ultrazvuku poměrně dobře odhadnout riziko malignity a určit, u kterých uzlů má být provedena punkce tenkou jehlou (FNAB) a cytologické vyšetření (FNAC). K tomuto účelu byly vypracovány různé stratifikační systémy, jejichž podstata je ale stejná: na základě přítomnosti určitých ultrazukových charakteristik (kompozice, echogenita, orientace, tvar a okraj, ohraničení, echogenní ložiska a extratyreoidální propagace přímo nebo v podobě patologických lymfatických uzlin) je uzel zařazen do některé z pěti kategorií od téměř nulového rizika malignity (< 1 %, kategorie 1) až po vysoké riziko ma-

lignity (50–70 %, kategorie 5). Příklady uzlů v jednotlivých kategoriích jsou na obrázcích 2–7. S rostoucí kategorií a s přihlédnutím k věku a klinickým rizikovým faktorům (Tab. 1) se snižuje cut-off pro velikost, od které má být provedena FNAB. Přehled těchto klasifikačních systémů (TIRADS – Thyroid Image-Reporting and Data System) je v tabulce 2 a příklady v tabulkách 3, 4 a 5. Senzitivita a specifita jednotlivých systémů se příliš neliší, ačkoliv drobné rozdíly lze zaznamenat a každý systém má své výhody i nevýhody. V meta-analýze 19 studií s 4696 zařazenými uzly byla u systémů American College of Radiology (ACR-TIRADS), American Thyroid Association (ATA), Kwak-TIRADS, Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology (KTA/KSThR) a European Thyroid Association (EU-TIRADS) senzitivita 84–94 % a specifita 44–68 % s tím, že v této meta-analýze měl nejlepší diagnostickou přesnost systém ACR-TIRADS (9).

Ačkoliv riziko klinicky manifestní malignity u většiny tyreoidálních uzlů stoupá s velikostí tumoru, je třeba mít na paměti, že velmi malé procento (< 5 %) papilárních mikrokarcinomů má od počátku agresivní chování s extratyreoidální invazí a často i vzdálenými metastázami již ve stadiu mikrokarcinomu. Odlišit agresivní varianty mikrokarcinomů od indolentních forem zobrazovací metody ani FNAB neumí. Přínosem by mohlo být molekulárně genetické vyšetření z FNAB, protože některé mutace (TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53) jsou v kombinaci s BRAF mutací spojené s agresivním chováním i drobného tumoru (5). Tyto případy jsou však vzácné a rutinní vyšetření těchto mutací u drobných ložisek by nutně naráželo na problém s efektivitou.

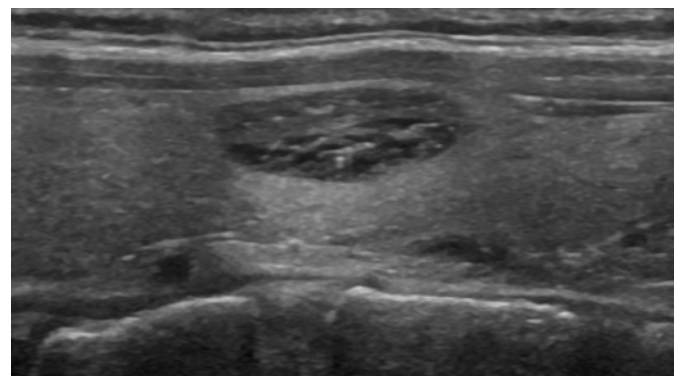
U mnohočetných uzlů by měl být každý uzel posouzen zvlášť podle stejných pravidel jako u solitárních uzlů (individuální riziko malignity pro pacienta je u solitárních uzlů stejné jako u mnohočetných uzlů). Podle ATA a ČES ČLS JEP je u mnohočetných uzlů s nízkou nebo velmi nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym (klasická polynodózní přestavba/struma), riziko malignity nízké a doporučuje se FNAB největšího uzlu, pokud je > 2 cm, alternativním postupem jsou UZ kontroly bez FNAB (iniciálně za 1–2 roky a dále za 3–5 let) (Tab. 3). Doporučení pro mnohočetné uzly podle EU-TIRADS je v tabulce 5.

Obr. 2. Cystický/převážně cystický uzel



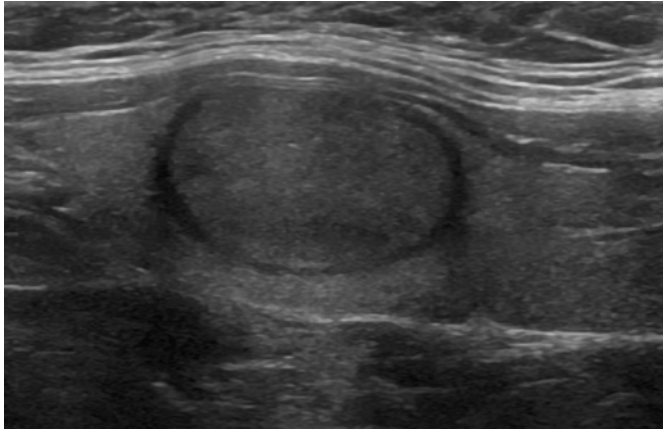
ATA/ČES ČLS JEP: benigní charakter
ACR-TIRADS: TR 1
EU-TIRADS: 2

Obr. 3. Spongiformní uzel



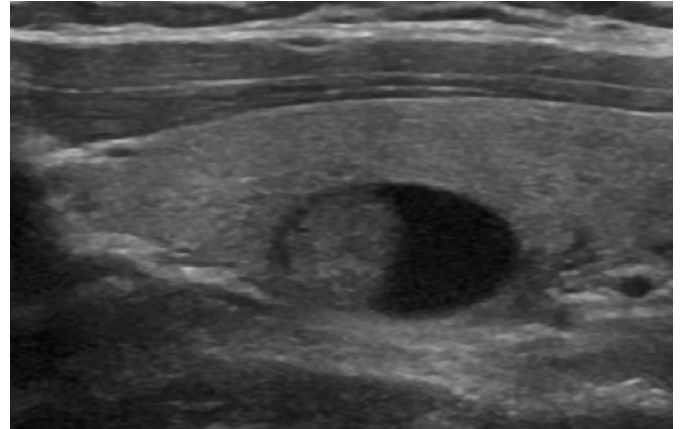
ATA/ČES ČLS JEP: velmi nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 2
EU-TIRADS: 2

Obr. 4. Solidní pravidelný isoechogenní uzel



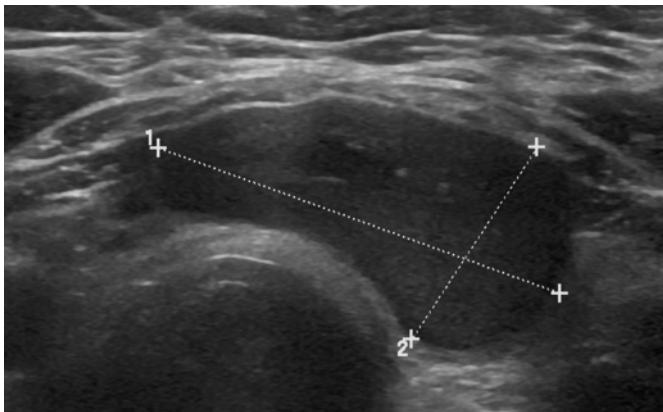
ATA/ČES ČLS JEP: nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 3
EU-TIRADS: 3

Obr. 5. Solidně-cystický pravidelný isoechogenní uzel



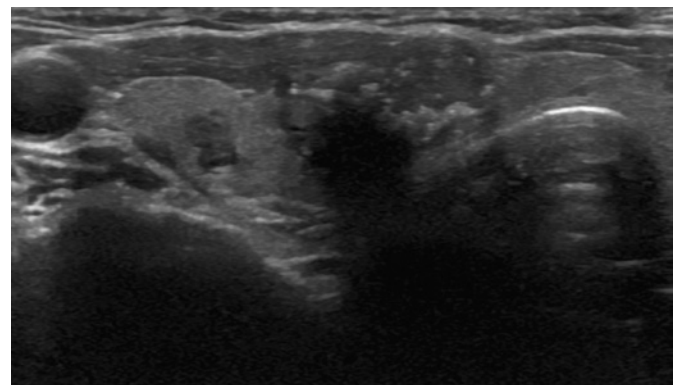
ATA/ČES ČLS JEP: nízká suspekce
ACR-TIRADS: TR 3
EU-TIRADS: 3

Obr. 6. Solidní pravidelný hypoechoický uzel



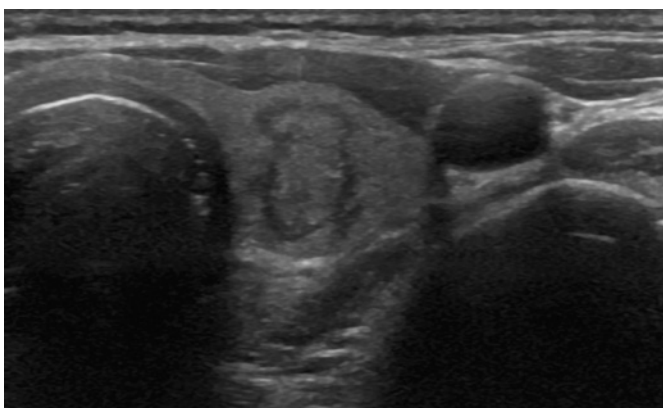
ATA/ČES ČLS JEP: střední suspekce
ACR-TIRADS: TR 4
EU-TIRADS: 4

Obr. 7. Solidní nepravidelný hypoechoický uzel s extratyreoidální invazí a mikrokalcifikacemi



ATA/ČES ČLS JEP: vysoká suspekce
ACR-TIRADS: TR 5
EU-TIRADS: 5

Obr. 8. Uzel vyšší než široký

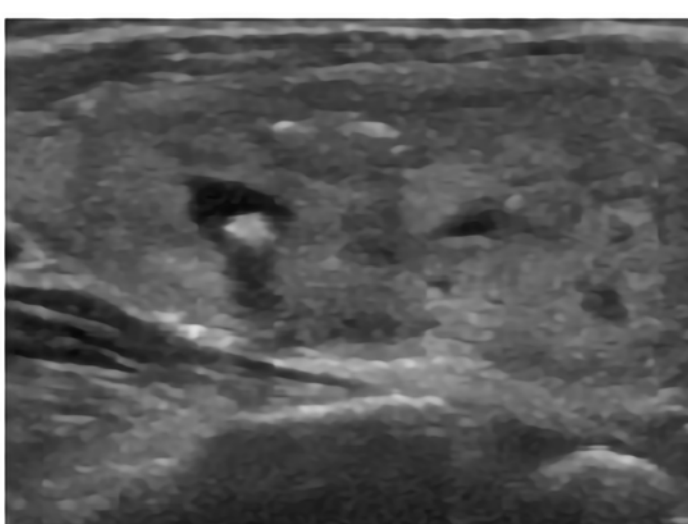
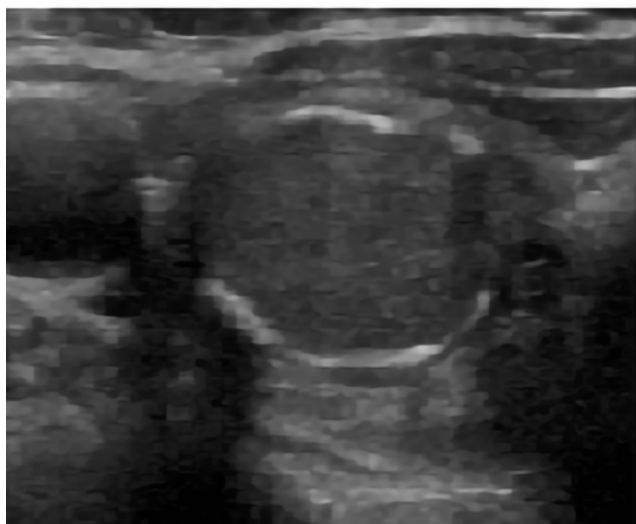
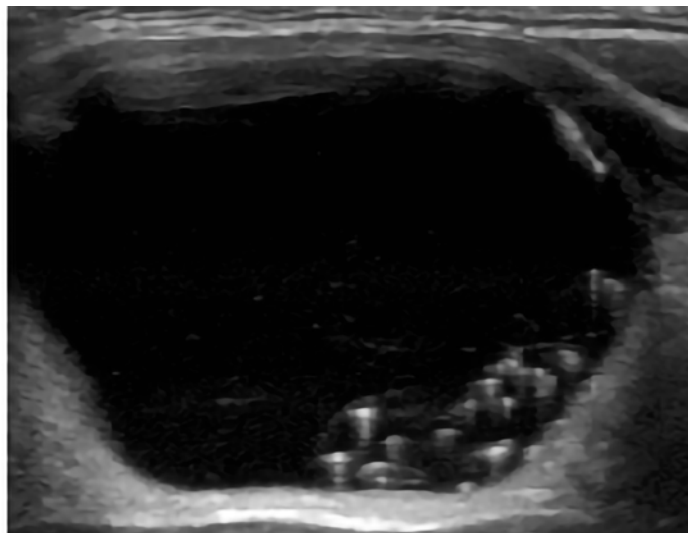
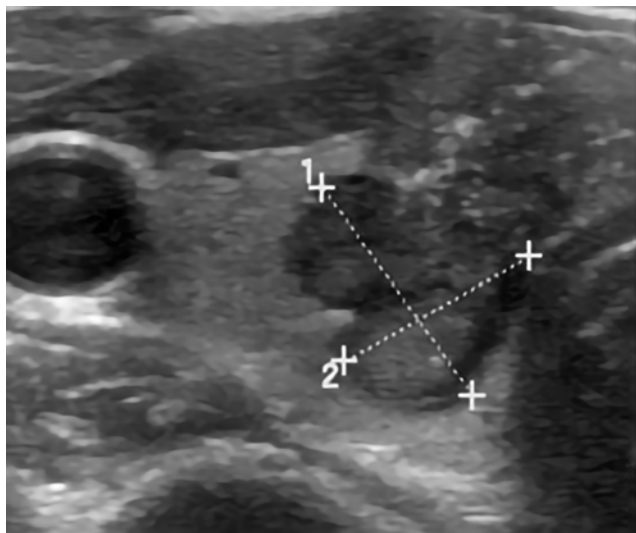


V tabulkách 3, 4 b a 5 je doporučení dalšího postupu v případech, kdy není indikována FNAB. Za zmínku stojí rozdíly v pohledu na další sledování uzlů, které nesplňují kritéria pro FNAB. Nejtěsnější UZ sledování doporučují guidelines ATA [a jejich verze upravená pro podmínky ČR (ČES ČLS JEP)], zatímco podle ETA (EU-TIRADS) rutinní

UZ sledování uzlů s cílem hodnotit maligní potenciál uzlu není odůvodněné s odkazem na rozporuplné výsledky studií, které neprokázaly, že by růst uzlu byl významným prediktorem malignity (10).

Management uzlů podle výsledku FNAB

Výsledek FNAB má být odečítajícím patologem zařazen do jedné z Bethesda kategorií (Tab. 6), a podle toho se volí další postup (Tab. 7). Zjednodušeně řečeno, ve většině případů (Bethesda II, opakovaně Bethesda I, část Bethesda III) se volí konzervativní postup (sledování klinicky a ultrazvukem, nebo jen klinicky, nebo vůbec), nebo se opakuje FNAB. Jen v někdy je nutná diagnostická operace (Bethesda III, IV a V) nebo operace jako terapeutický výkon (Bethesda V a VI). Celkově je prevalence malignity u tyreoidálních uzlů nízká a závisí také na tom, jak jsou nastavena kritéria pro indikaci k FNAB. Pokud jsou přísná (např. ATA, ČES ČLS JEP), je prevalence malignity < 5 %, pokud jsou mírnější (např. ACR-TIRADS nebo EU-TIRADS), pohybuje se mezi 5–10 %. V managementu tyreoidálních uzlů, zejména u kategorií III a V, může v některých případech pomoci molekulární genetické vyšetření ze vzorku FNAB a vyšetření kalcitoninu v krvi (viz dále).

Obr. 9. Echogenní ložiska v uzlech

Vlevo nahoře: mikrokalciifikace

Vpravo nahoře: koloidní agregace s artefakty ocasu komety tvaru „V“

Vlevo dole: přerušovaná periferní kalciifikace

Vpravo dole: makrokalciifikace s akustickým stínem

Tab. 1. Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Radiační expozice
Karcinom štítné žlázy v rodinné/osobní anamnéze
Signifikantně zvýšený bazální kalcitonin (tabulka 8), MEN2 syndrom
Palpační nález na krku a/nebo příznaky suspektní z malignity
Zvýšené vychytávání ¹⁸ FDG v uzlu
„Letitá struma“ na dlouhodobé terapii tyreostatiky
Věk ¹
Jakékoliv jiné podezření z malignity

¹U diferencovaných tyreoidálních mikrokarcinomů se klinicky signifikantní maligní charakter uzlu manifestuje častěji u mladších osob (< 40 let), naopak u starších osob (≥ 60 let) ve většině případů diferencovaný mikrokarcinom neprogreduje do klinicky signifikantního onemocnění (4)

Tab. 2. Přehled klasifikačních systémů k odhadu rizika malignity tyreoidálního uzlu z ultrazvuku

K-TIRADS (Kwak TIRADS)
ACR-TIRADS (American College of Radiology TIRADS)
ATA (American Thyroid Association) guidelines
KTA/KSThR (Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology) guidelines
EU-TIRADS (European Thyroid Association)
BTA (British Thyroid Association) guidelines
AACE/ACE/AME (American Association of Clinical Endocrinologists) guidelines
ČES ČLS JEP (doporučení České endokrinologické společnosti ČLS JEP)

Tab. 3. Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ČLS JEP (5 a 6)

	Benigní	Velmi nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Charakteristika uzlu	Pravidelný cystoid bez solidní složky	Spongiformní vzhled bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní nebo solidně-cystický iso- nebo hyperechogenní uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní nebo solidně-cystický hypoechogenní uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Solidní hypoechogenní uzel s dalším rizikovým faktorem ¹
Riziko malignity	< 1 %	< 3 %	5–10 %	10–20 %	70–90 %
FNAB	Ne (pouze jako symptomatický výkon)	Ne (zvaž ≥ 2 cm)	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm	≥ 1,0 cm (zvaž ≥ 0,5 cm)
Sledování UZ	Jestli vůbec, tak ≥ 1 cm, ale ne dříve než za 2 roky	≥ 0,5 cm za 1–2 roky, pak za 3–5 let	Za 1/2–1 rok, pak za 1–2 roky		

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ATA: American Thyroid Association, ČES ČLS JEP: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP.

¹mikrokalcifikace, přerušovaná kalcifikace na obvodu uzlu, uzel vyšší než široký v transverzální rovině, nepravidelný (makro- nebo mikrolobulární) okraj uzlu, přímá extratyreoidální propagace, patologické lymfatické uzliny na krku

Poznámky:

- Klasifikace podle ATA a ČES ČLS JEP nerozlišují mírně a zřetelně hypoechogenní uzly.

- U mnohočetných uzlů s velmi nízkou nebo nízkou suspekci, které kompletně nahrazují normální parenchym, je riziko malignity nízké. V těchto případech se provádí FNAB největšího uzlu, pokud je > 2 cm, alternativním postupem jsou UZ kontroly bez FNAB (iniciálně za 1–2 roky a dále za 3–5 let).

- Při UZ sledování je důvodem k opakování FNAB změna charakteru uzlu směrem do vyšší kategorie nebo signifikantní růst uzlu (nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 %, nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců), nebo jakékoli jiné klinické podezření z malignity. Pomalejší růst je nesignifikantní a doporučuje se UZ kontrola za 1/2–1 rok a při další kontrole se event. progresse sítá. Nicméně ATA guidelines upozorňují, že UZ sledování uzlů s nízkou a velmi nízkou suspekci s cílem odhalit malignitu je sporné.

Tab. 4a. Skórovací systém podle ACR-TIRADS (7)

Kompozice		Echogenita		Tvar		Okraj		Echogenní ložiska (obrázek 9)	
Cystický, nebo téměř kompletně cystický uzel	0 bodů	Anechogenní	0 bodů	Širší než vysoký	0 bodů	Pravidelný	0 bodů	Žádné nebo artefakty ocasu komety tvaru „V“ v cystické komponentě > 1 mm	0 bodů
Spongiformní	0 bodů	Hyper-/isoechogenní	1 bod	Vyšší než široký (obrázek 8)	3 body	Špatně definovaný	0 bodů	Makrokalcifikace s akustickým stínem	1 bod
Smišený cysticko-solidní	1 bod	Hypoechogenní	2 body			Laločnatý nebo nepravidelný	2 body	Periferní kalcifikace podél okraje uzlu, kompletní nebo přerušovaná	2 body
Solidní, nebo téměř kompletně solidní	2 body	Silně hypoechogenní	3 body			Extratyreoidální šíření	3 body	Tečkovitá echogenní ložiska (mohou mít malé artefakty ocasu komety (≤ 1 mm))	3 body
0 bodů → TR 1 (benigní)		2 body → TR 2 (nesuspektní)		3 body → TR 3 (mírně suspektní)		4–6 bodů → TR 4 (středně suspektní)		≥ 7 bodů → TR 5 (vysoce suspektní)	

ACR: American College of Radiology, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

Tab. 4b. Management tyreoidálních uzlů dle kategorií podle ACR-TIRADS (7)

	TR 1 Benigní	TR 2 Nesuspektní	TR 3 Mírně suspektní	TR 4 Středně suspektní	TR 5 Vysoce suspektní
Počet bodů dle charakteru uzlu (tabulka 4b)	0 bodů	2 body	3 body	4–6 bodů	≥ 7 bodů
Riziko malignity	0,3 %	1,5 %	4,8 %	9,1 %	35 %
FNAB	Ne	Ne	≥ 2,5 cm	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm
Sledování UZ¹	Ne	Ne	≥ 1,5 cm za 1, 3 a 5 let	≥ 1,0 cm za 1, 2, 3 a 5 let	≥ 0,5 cm 1x ročně po dobu 5 let

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ACR: American College of Radiology, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

¹interval sledování kratší než 1 rok se nedoporučuje s výjimkou aktivního sledování diferencovaného karcinomu, který nebyl indikován k operaci

Poznámky:

- ACR-TIRADS neřeší mnohočetné uzly.

- Při UZ sledování se za signifikantní progresi považuje zvětšení ≥ 20 % alespoň ve dvou rovinách nebo o ≥ 50 % objemu během 5letého sledování. Pokud během 5 let k takovému nárůstu nedojde, doporučuje ACR-TIRADS ukončit UZ sledování.

Tab. 5. Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle EU-TIRADS (8)

	EU-TIRADS 1	EU-TIRADS 2	EU-TIRADS 3	EU-TIRADS 4	EU-TIRADS 5
Charakteristika uzlu	Žádný uzel	Čistý cystoid nebo kompletně spongiformní uzel	Pravidelný, oválný, dobře ohraničený iso- nebo hyperechogenní, solidní uzel (nebo několik splývajících uzlů) bez dalších rizikových faktorů ¹	Pravidelný, oválný, dobře ohraničený, mírně hypoechogenní solidní nebo částečně cystický uzel bez dalších rizikových faktorů ¹	Přítomnost alespoň jednoho z rizikových faktorů ¹
Riziko malignity	—	Téměř 0 %	2–4 %	6–17 %	70–90 %
FNAB	—	Ne (pouze jako symptomatický výkon)	≥ 2,0 cm	≥ 1,5 cm	≥ 1,0 cm

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

¹silně hypoechogenní uzel, mikrokalcifikace, není pravidelný oválný tvar, nepravidelný okraj uzlu, přímá extratyroidální propagace, patologické lymfatické uzliny na krku

Poznámky:

- U mnohočetných uzlů EU-TIRADS doporučují: u uzlů kategorie 5 FNAB při velikosti > 1 cm, u uzlů kategorie 4 FNAB při velikosti > 1,5 cm a detailní popis při velikosti > 5 mm, u uzlů kategorie 3 FNAB při velikosti > 2,0 cm a detailní popis při velikosti > 10 mm, u mnohočetných uzlů popsat dle výše uvedeného doporučení 3 nejdůležitější uzly (na základě jejich velikosti a charakteru)

- EU-TIRADS nedoporučují použití Dopplerovského ultrazvuku s cílem stratifikace rizika malignity.

- EU-TIRADS doporučují u uzlů elastografii jako doplňkovou metodu, z důvodu její vysoké negativní prediktivní hodnoty.

- EU-TIRADS nedoporučují další UZ sledování růstu s cílem predikce rizika malignity uzlu (studie neprokázaly, že růst je spolehlivým prediktorem malignity). Jiné nové potenciální znaky malignity, které se během UZ sledování mohou objevit (změna charakteru uzlu, extratyroidální invaze, nové patologické lymfatické uzliny na krku) EU-TIRADS neřeší.

Tab. 6. Bethesda klasifikace cytologických nálezů u tyreoidálních uzlů

Bethesda kategorie	Charakteristika
I.	Nediagnostický nebo nedostatečný vzorek (méně než 6 skupin po 10 tyreocytech)
II.	Benigní
III.	Atypie/folikulární léze nejistého významu (AUS, FLUS)
IV.	Folikulární neoplazie nebo podezření na ni (uvést, zda onkocytární)
V.	Podezření z malignity
VI.	Maligní

Laboratorní vyšetření u tyreoidálních uzlů

Funkční tyreoidální testy a tyreoidální protilátky

U každého pacienta s uzlem má být vyšetřen TSH (tyreoidální stimulační hormon) v krvi, a je-li patologický, pak i volný tyroxin (FT4) a volný trijodtyronin (FT3). Je-li uzel hyperfunkční a hyperakumulující na scintigrafii s ^{99m}Tc-technecianem (dnes spíše výjimečně), je riziko malignity minimální a léčíme hypertyreózu. Je-li prokázána hypotyreóza, podáváme substituci levotyroxinem. Vyšší riziko malignity bylo v retrospektivních studiích u uzlů s TSH v horním pásmu normy (11), avšak léčba levotyroxinem s cílem snížit TSH do dolního pásma normy riziko malignity nesnižuje, a nelze ji u eutyroidních pacientů doporučit (12).

Pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) i tyreoglobulinu (TgAb) byly v některých retrospektivních studiích asociovány s papilárními karcinomy, avšak přesvědčivé důkazy, že by autoimunitní tyreoiditida byla rizikovým faktorem tyreoidální malignity, nejsou k dispozici (13). Rutinní vyšetření protilátek se u eufunkčních pacientů s uzly jeví jako nadbytečné.

Kalcitonin

Z důvodu nedostatku dat nedal panel ATA 2015 doporučení pro ani proti rutinnímu vyšetření sérového bazálního kalcitoninu u tyreoidálních

uzlů (5). Vyšetření bazálního kalcitoninu bez stimulačního testu není dostatečně specifické, přináší mnoho výsledků v nediagnostickém pásmu a podle některých studií vedlo ke zbytečným operacím. V současné době není dostupný pentagastrin, takže se ke stimulaci používá kalcium, avšak standardizace kalciového testu není optimální a jsou jen limitovaná data pro cut-offs pro medulární karcinom (MTC) (tabulka 8) (5, 14 a 15). Rutinní vyšetřování bazálního kalcitoninu u všech uzlů nelze doporučit, avšak provádí se v případech klinického či cytologického podezření na MTC a lze jej zvážit u cytologicky nejasných případů (Bethesda III, V). Pokud je klinické podezření na MTC a dg. se nepodaří stanovit jinak (FNAB, sérový kalcitonin), lze i zvažovat vyšetření kalcitoninu z FNAB nebo molekulární vyšetření somatických mutací RET proto-onkogenu (příčina až 50 % sporadických a téměř 100 % familiárních MTC) z FNAB.

Předoperační molekulárně genetická diagnostika

Hlavní geny spojené s tyreoidální onkogenezi jsou BRAF, RAS, RET/PTC a PAX8/PPAR γ . Mutace BRAF, RET/PTC, PAX8/PPAR γ predikují tyreoidální malignitu s pravděpodobností > 95 %, zatímco RAS mutace se vyskytují i u 13–43 % u folikulárních adenomů. Kromě RAS lze tyto testy označit jako „potvrzující“. Dále existují testy, které využívají analýzu desítek až stovek genů s cílem vyloučit s dostatečnou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou malignitu u uzlů Bethesda kategorií III a IV (vylučující testy) a pak jejich různé kombinace (tabulka 9). Kromě toho existují geny (TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53), jejichž pozitivní mutace jsou v kombinaci s BRAF mutací spojené s vyšší agresivitou diferencovaných karcinomů (5), a mohou být proto důvodem ke zvažování agresivnější léčby (např. preventivní disekce lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu), ačkoliv data z prospektivních studií jsou limitovaná. Pohled na indikace a interpretace molekulárně genetického vyšetření z FNAB se významně liší v doporučení ATA (5) a ETA (16). Přes značný pokrok v této oblasti nelze v současné době

Tab. 7. Management tyreoidálních uzlů dle výsledku FNAB (upraveno podle 6 a 7)

	Další charakteristiky uzlu	Management	
Bethesda I Riziko malignity 2–4 %¹	Vysoká UZ suspekce	Opakovat FNAB co nejdříve	
	Ostatní	Opakovat FNAB během 3 měsíců ² Zvažovat „in-site“ cytologii ³	
Opakovaně Bethesda I Riziko malignity 2–4 %¹	Vysoká UZ suspekce nebo růst ⁴ nebo velikost > 4 cm	Diagnostická operace ⁵	
	Ostatní	UZ kontroly za 6, 12, 24 měsíců nebo diagnostická operace ⁵ nebo zvážit core-cut biopsii ¹¹	
Bethesda II Riziko malignity 1–2 %⁶	Vysoká UZ suspekce	Opakovat UZ a FNAB během 1 roku (je-li FNAB opakovaně benigní, je riziko malignity minimální)	
	Nízká a střední UZ suspekce	Opakovat UZ za 1–2 roky V případě růstu a/nebo nového UZ suspektního znaku opakovat FNAB (v případě růstu lze jen opakovat UZ)	
	Velmi nízká UZ suspekce, 1× FNAB benigní	UZ ne dříve než za 2 roky ⁷	
	Velmi nízká UZ suspekce, 2× FNAB benigní	Další kontroly UZ ⁸ ani FNAB nejsou nutné	
Bethesda III Riziko malignity 6–48 %⁹	Postup závisí zejména na klinických a UZ rizikových faktorech, velikosti uzlu, riziku malignity na konkrétním pracovišti a preferenci pacienta Zvážit kalcitonin a molekulární testy ¹⁰ , jsou-li dostupné		
	Uzel ≤ 4 cm s nízkým/středním UZ rizikem bez dalších klinických rizikových faktorů, negativní kalcitonin, negativní molekulární testy ¹⁰	Opakovat FNAB Sledovat UZ Zvážit core-cut biopsii ¹¹	
	Uzel > 4 cm, negativní kalcitonin, pozitivní „vylučující“ molekulární testy ¹⁰	Spíše diagnostická operace ⁵	
	Pozitivní „potvrzující“ molekulární testy ¹⁰ u uzlů > 1 cm nebo pozitivní kalcitonin	TTE ¹³	
Bethesda IV Riziko malignity 14–33 %	Většinou operace, zvážit „vylučující“ molekulární testy ¹⁰ , jsou-li dostupné, a kalcitonin		
	Normální druhý lalok (nebo s uzly ≤ 1 cm bez vysoké UZ suspekce), nejsou známky extratyreoidální invaze nebo patologické LU, negativní kalcitonin	Spíše diagnostická operace ⁵ Zvážit UZ kontroly, jsou-li negativní „vylučující“ molekulární testy ¹⁰	
	Vysoká UZ suspekce u uzlu > 4 cm nebo pacient rizikový stran opakované operace nebo uzly v druhém laloku s vysokou UZ suspekci/> 1 cm nebo pozitivní kalcitonin	TTE ¹³	
Bethesda V a VI Riziko malignity V: 53–87 % VI: 94–100 %	Většinou operace, zvážit „potvrzující“ molekulární testy, event. testy na agresivní mutace ¹⁰ , zvážit kalcitonin		
	Nález svědčí pro diferencovaný tyreoidální karcinom	Uzel < 1 cm, bez dalších rizikových faktorů ¹² bez ohledu na BRAF mutaci ¹⁰	HTE a istmektomie nebo aktivní UZ sledování
		Uzel 1–4 cm	HTE a istmektomie TTE ¹³ je-li přítomný klinický rizikový faktor ¹² , nebo jsou pozitivní „potvrzující“ molekulární testy ¹⁰
		Uzel > 4 cm	TTE ¹³
Nález svědčí pro jinou malignitu	Postup je individuální (operace, zvážit core-cut biopsii ¹¹ u podezření na lymfom či pokročilý anaplastický/nediferencovaný karcinom, kde není indikace k radikálnímu chirurgickému výkonu)		

UZ: ultrazvuk, FNAB: biopsie štítné žlázy tenkou jehlou, ATA: American Thyroid Association, ČES ČLS JEP: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP, HTE: hemithyroidektomie, TTE: totální tyreoidektomie, LU: lymfatické uzliny

¹ u uzlů, které byly operovány, bylo riziko malignity vyšší (9–32 %), což je ale ovlivněno selektivním zkráslením

² podle některých autorů je vhodné opakovat FNAB ne dříve, než na 3 měsíce, z důvodu možného rizika falešně pozitivního nálezu při reparativních změnách po předchozí punkci, dostatek důkazů pro tento postup ale není

³ zhodnocení reprezentativnosti vzorku přítomným patologem během FNAB

⁴ nárůst objemu minimálně o 50 % nebo zvětšení ve 2 rozměrech uzlu minimálně o 20 %, nejméně však o 2 mm v průběhu 6 měsíců

⁵ diagnostickou operací je hemithyroidektomie a istmektomie, není-li jiný důvod k totální tyreoidektomii

⁶ pokud je FNAB ze stejného uzlu hodnocena ≥ 2× jako Bethesda kategorie II, je riziko malignity minimální

⁷ efektivita UZ k hodnocení růstu jako indikátoru malignity je limitovaná, pokud už se kontrolní UZ provádí, tak ne dříve než za 2 roky, dále za 3–5 let, je-li uzel stabilní, nebo dříve, je-li progrese

⁸ UZ provádíme pouze u symptomatických rostoucích uzlů, UZ kontroly s cílem hodnotit riziko malignity nejsou indikovány

⁹ riziko malignity v kategorii Bethesda III je odlišné v jednotlivých centrech (průměrně 16 %) a významně závisí na erudici cytopatologa

¹⁰ charakteristika a potenciální využití molekulárních markerů je v tabulce 9

¹¹ pokud je metoda dostupná a je technicky možné její bezpečné provedení, lze core-cut biopsii výjimečně zvážit u výsledku Bethesda I a III s cílem vyhnout se chirurgickému výkonu a u výsledku Bethesda V a VI, když je podezření na jiný než diferencovaný tyreoidální karcinom (např. lymfom, anaplastický či málo diferencovaný karcinom, metastáza)

¹² rizikové faktory: extratyreoidální invaze na UZ, patologické LU, předchozí ozáření krku a horní poloviny těla, předchozí léčba pro tyreoidální karcinom nebo familiární výskyt, podle některých doporučení velikost > 2 cm, mutace TERT, TP53, PIK3CA nebo AKT1p53 pokud je vyšetření dostupné (jejich vyšetření není podmínkou)

¹³ jsou-li předoperačně nebo peroperačně patologické LU, tak disekce v příslušném a centrálním kompartmentu, profylaktická disekce v centrálním kompartmentu je předmětem pokračujících diskuzí, lze ji indikovat u uzlů > 1 cm s pozitivním nálezem několika mutací (BRAF mutace + některá z mutací spojených s agresivitou tumoru – TERT promotor, TP53, PIK3CA, AKT1p53), event. zvážit u uzlů > 1 cm s pozitivní BRAF mutací (není evidence based)

Tab. 8. Referenční meze a cut-offs pro bazální a stimulovaný kalcitonin

	Haugen et al., 2016 (5)		Mian et al., 2014 (14)		Fugazzola et al., 2021 (15)	
	Ženy	Muži	Ženy	Muži	Ženy	Muži
Cut-off bazálního kalcitoninu pro MTC¹	100 ng/l	100 ng/l	26 ng/l	68 ng/l	30 ng/l	34 ng/l
Cut-off stimulovaného kalcitoninu pro MTC	100 ng/l ²	100 ng/l ²	79 ng/l ³	544 ng/l ³	79 ng/l ³	466 ng/l ³
Provedení kalciového testu	Podat 25 mg calcium gluconicum/kg adjustované (IBW & ABW calculator (manuelsweb.com) hmotnosti (počet ml 10 % calcium gluconicum = 25x adjustovaná hmotnost/94) pomalu i.v. rychlostí 5 ml/min, nejméně 3 minuty. Odběr na kalcitonin 5 minut po ukončení injekce. Před testem EKG, minerály v krvi (Na, K, Cl, Ca/C2+). Kontraindikace: abnormální mineralogram, bradykardie < 40/min, tachykardie > 110/min, AV blok 2. a 3. stupně, zkrácený QT interval					

MTC: medulární karcinom štítné žlázy

¹kalcitonin v pásmu mezi touto hodnotou a dvojnásobkem horního referenčního rozmezí pro ženy a muže není diagnostický pro MTC (může jít o hyperplazii C buněk) a je třeba doplnit stimulační test. Hyperplazie C buněk (CHH) je prekanceróznou pouze u nositelů zárodečné mutace RET protonogenu, v ostatních případech je její klinický význam nejasný

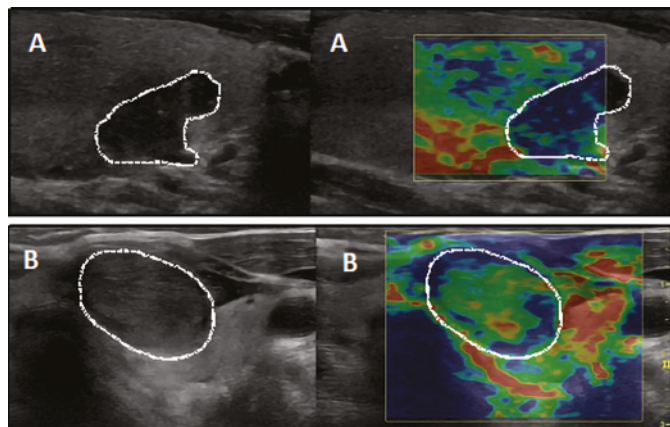
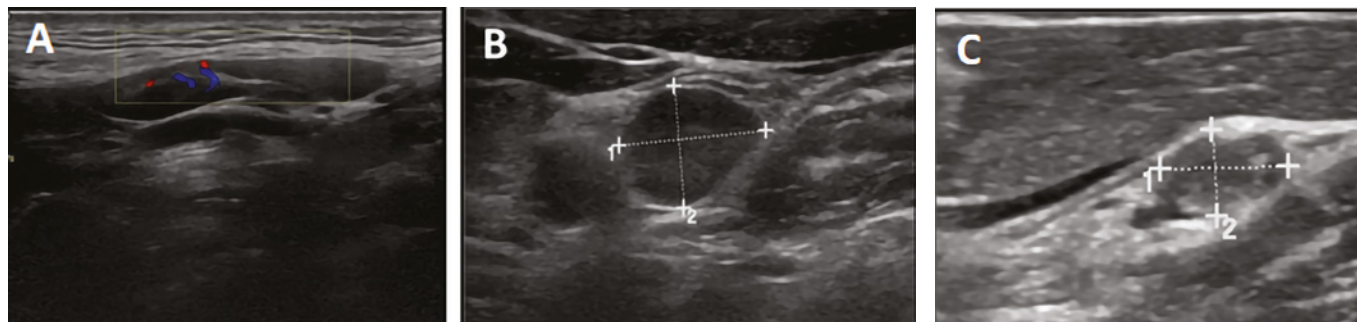
²pentagastrinem stimulovaný kalcitonin

³kalcielem stimulovaný kalcitonin

Tab. 9. Možnosti předoperačního vyšetření molekulárních markerů

Typ testu	Druh vyšetření	Charakteristika a využití
Potvrzující testy (s vysokou specificitou a pozitivní prediktivní hodnotou (> 95 %), ale nízkou senzitivitou)	BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPARγ (hlavní příčinné geny spojené diferencovanými tyreoidálními karcinomy)	Vysoká specificita BRAF, RET/PTC a PAX8/PPAR γ pro papilární karcinom (> 95 %) Nízká a variabilní senzitivita (44–100 %) Zvážit u Bethesda V a VI, když jsou pochybnosti o rozsahu a radikálně operačního výkonu, nebo v pooperační diagnostice Zvážit u Bethesda III a IV, kde ale není optimální senzitivita pro malignitu (negativní výsledky nevylučují malignitu), pozitivní RAS mutace není specifická pro folikulární karcinom a není sama o sobě důvodem k totální tyreoidektomii
Vylučující testy (s vysokou senzitivitou a negativní prediktivní hodnotou, ale nízkou specificitou)	GEC – gene expression classifier (analýza mRNA 167 genů)	Senzitivita 92 %, specificita 52 %, NPV 95 % a PPV 38 % pro uzly Bethesda III Senzitivita 92 %, specificita 52 %, NPV 94 % a PPV 37 % pro uzly Bethesda IV ATA doporučuje u uzlů Bethesda III a IV k vyloučení malignity, ETA nedoporučuje pro limitovaná data
Kombinované testy	Thyroseq NGS (sekvenování nové generace)	Senzitivita 90 %, specificita 92 %, NPV 97 % a PPV 77 % pro uzly Bethesda III Senzitivita 90 %, specificita 93 %, NPV 96 % a PPV 83 % pro uzly Bethesda IV Limitovaná data
	ThyGenX/ThyraMIR	ThygenX (BRAF, RAS, RET/PTC, PAX8/PPAR γ + PIK3CA – asociace s folikulárním karcinomem a nediferencovaným karcinomem) ThyraMIR (GEC s analýzou 10 miRNA) Senzitivita 89 %, specificita 85 %, PPV 68 %, NPV pro uzly Bethesda III 97 %, NPV pro uzly Bethesda IV 91 % Limitovaná data
	Rosetta GX Reveal	Analýza miRNA Senzitivita 85 %, specificita 72 %, PPV 59 % NPV 91 % pro uzly Bethesda III-V Výhodou je možnost zpětné analýzy z nátěru na sklíčku Limitovaná data
„Agresivní“ mutace	TERT promotor, PIK3CA, TP53, AKT1p53 (mutace genů spojené s vyšší agresivitou tumoru)	Ve kombinaci s BRAF mutací jsou spojeny s vyšší agresivitou tumoru, což je důvodem k totální tyreoidektomii a ke zvažování preventivní disekce krčních lymfatických uzlin v centrálním kompartmentu Limitovaná data z prospektivních studií

NPV: negativní prediktivní hodnota, PPV: pozitivní prediktivní hodnota

Obr. 10. Elastografický obraz maligního (A) a benigního (B) tyreoidálního uzlu**Obr. 11.** Ultrazvukový obraz lymfatické uzliny benigního (A), neurčitěho (B) a maligního (C) charakteru

považovat vyšetření molekulárních markerů ze vzorku FNAB za natolik validovanou a efektivní metodu (analýzy nákladové efektivity nejsou v ČR k dispozici), aby bylo možné ji doporučit do rutinní klinické praxe. Při managementu tyreoidálních uzlů hrají stále prvořadou roli klinické a sonografické faktory, nicméně molekulárně genetické vyšetření může v individuálních případech k optimálnímu postupu významně přispět.

Elastografie a další zobrazovací techniky

Elastografie se považuje za pomocnou metodu, která vychází z teoretického předpokladu, že benigní uzly jsou měkké a maligní tuhé (Obr. 10). Diagnostická přesnost elastografie byla v provedených studiích variabilní. Nevýhodou elastografie je velká interpersonální variabilita a fakt, že dostatečná spolehlivost metody je pouze u vybraných uzlů (obvykle u solidních uzlů v jinak normální štítné žláze). Pokud anatomické poměry a další faktory umožní její standardní provedení, má poměrně dobrou negativní prediktivní hodnotu (8) a podle našich zkušeností může být přínosná zejména u solidních uzlů velikosti 0,5–2 cm, u kterých jsou pochybnosti, zda indikovat FNAB, nebo není jasný další postup při nedagnostické FNAB. Elastografie nenahrazuje stratifikaci rizika na základě konvenčního B-mode ultrazvuku (5).

Naopak hodnocení vaskularizace dopplerovskou sonografií není u tyreoidálních uzlů dostatečně spolehlivé a ATA, ČES ČLS JEP, ACR-

Tab. 10. Ultrazvuková charakteristika krčních lymfatických uzlin

Benigní LU	Neurčitá LU	Suspektní LU (alespoň 1 ze znaků)
Zachovaný hilus Oválný tvar Normální velikost (Tab. 11) Žádná nebo jen hilová vaskularizace Žádné suspektní znaky	Absence hilu Zvětšení (Tab. 11) Zvýšená centrální vaskularizace	Mikrokalcifikace Částečně cystický vzhled Periferní nebo difúzně zvýšená vaskularizace Hyperechogenní oblasti mimo hilus podobné tyreoidální tkáni

LU: lymfatická uzlina

Tab. 11. Cut-offs velikosti pro patologické lymfatické uzliny na krku

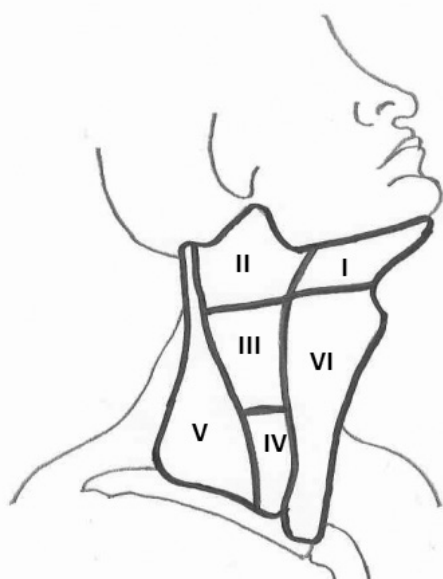
Předoperačně	Po tyreoidální ablaci pro karcinom
> 8–10 mm v nejmenším rozměru > 8 mm v kompartmentech III, IV a VI > 10 mm v kompartmentu II	> 5–7 mm v nejmenším rozměru > 5 mm v kompartmentech III, IV a VI > 7 mm v kompartmentu II

-TIRADS ani EU-TIRADS (5, 6, 7, 8) je do stratifikačních systémů nezařazují. Význam má ověření úplné absence vaskularizace u benigních cystoidů.

V předoperačních diagnostice se doporučuje zvážit kontrastní CT nebo MR krku jako pomocnou metodu u pacientů s klinicky lokálně pokročilým tumorem (s klinicky zjevnou invazí do okolí a do krčních lymfatických uzlin). Naopak se k hodnocení rizika malignity tyreoidálních uzlů nedoporučuje provádět ¹⁸FDG-PET-CT.

Vyšetření lymfatických uzlin na krku ultrazvukem

Ultrazvuk lymfatických uzlin hodnotí velikost a strukturu. Z hlediska strukturálních změn rozlišujeme uzliny benigního, neurčitěho a suspektního charakteru (Tab. 10, Obr. 11). Přibližné cut-offs velikosti pro patologické lymfatické uzliny jsou v tabulce 11, nicméně velikost není jediným faktorem, který je nutné hodnotit. Metastázy tyreoidálního karcinomu se typicky nacházejí v kompartmentech VI, II, III, IV a V (Obr. 12). V předoperační diagnostice je u zvětšených suspektních lymfatických uzlin indikována FNAB z uzliny a cytologické vyšetření, event. stanovení tyreoglobulinu z uzliny. Na rozdíl od pacientů po tyreoidální ablaci, kde byl dle ATA 2015 cut-off pro pozitivní tyreoglobulin v uzlině navržen jako 1 ng/ml, je v preoperační diagnostice vyšetření tyreoglobulinu z punktátu uzliny obtížně hodnotitelné. Podle jedné z prací byl cut-off

Obr. 12. Kompartmenty krčních lymfatických uzlin

LITERATURA

- Gharib H, Papini E, Paschke R et al. AACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract.* 2010 May-Jun;16(Suppl1):1-43.
- Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer „epidemic“--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1765-7.
- Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic Signatures in Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1378-1386.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid.* 2014 Jan;24(1):27-34.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016 Jan;26(1):1-133.
- Jiskra J. Diagnostika a další péče o pacienty s tyreoidálními uzly: doporučení American Thyroid Association 2015 modifikované pro podmínky České republiky. *Čas. Lék. Čes.* 2017;156: 241-251.
- Smith D, Botz B. ACR Thyroid Imaging Reporting and Data System (ACR TI-RADS). Reference article, Radiopaedia.org. (accessed on 11 Jun 2022) <https://doi.org/10.5334/rtd-52374>
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep;6(5):225-237.
- Yang R, Zou X, Zeng H et al. Comparison of Diagnostic Performance of Five Different Ultrasound TI-RADS Classification Guidelines for Thyroid Nodules. *Front Oncol.* 2020 Nov 16;10:598225.
- Singh Ospina N, Maraka S, Espinosa DeYcaza A et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85:122-131.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4295-301.
- Gharib H, Papini E, Garber JR et al. AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 UPDATE. *Endocr Pract.* 2016;22:622-39.
- Krátký J, Ježková J, Kosák M et al. Positive Antithyroid Antibodies and Nonsuppressed TSH Are Associated with Thyroid Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018 Sep 6;2018:9793850.
- Mian C, Perrino M, Colombo C et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1656-64.
- Fugazzola L, Di Stefano M, Censi S et al. Basal and stimulated calcitonin for the diagnosis of medullary thyroid cancer: updated thresholds and safety assessment. *J Endocrinol Invest.* 2021 Mar;44(3):587-597.
- Paschke R, Cantara S, Crescenzi A et al. European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics. *Eur Thyroid J.* 2017 Jul;6(3):115-129.
- Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev.* 2003;24:102-32.
- Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL. Duration of over- and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol.* 2019;180:407-16.
- Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS et al. The excess risk of major osteoporotic fractures in hypothyroidism is driven by cumulative hyperthyroid as opposed to hypothyroid time: an observational register-based time-resolved cohort analysis. *J Bone Miner Res.* 2015;30:898-905.
- Brandt F, Thvilum M, Almind D et al. Hyperthyroidism and psychiatric morbidity: evidence from a Danish nationwide register study. *Eur J Endocrinol.* 2013;170:341-8.

při normální štítné žláze 32 ng/ml, což ale nelze považovat za hodnotu obecně platnou (5).

Terapie benigních tyreoidálních uzlů a cystoidů

Supresní ani euthyroxinemická terapie levotyroxinem se u euthyroidních pacientů s benigními uzly nedoporučuje, protože nejsou prokázány benefity a supresní léčba má navíc prokazatelná kardiální, kostní a psychiatrická rizika (12, 17, 18, 19, 20). U symptomatických převážně solidních benigních uzlů je stále na prvním místě chirurgické řešení, ačkoliv máme k dispozici i alternativních postupy, jako jsou radiofrekvenční či laserová ablace nebo ablace vysokofrekvenčním ultrazvukem. Tyto metody se však provádějí v Evropě pouze v několika centrech, není známá nákladová efektivita a pojišťovny v ČR je nehradí. Asymptomatické uzly se někdy doporučují operovat při velikosti > 4 cm, dostatečná data pro tento postup ale nejsou k dispozici. Symptomatické recidivující cystoidy a uzly s dominantní cystoidní složkou s benigním výsledkem FNAB se mohou sklerotizovat 96% alkoholem, a pokud je metoda dostupná, může být použita i jako výkon první volby.

Můžeme novou léčbou ovlivnit dosavadní terapii neřešený zánět a fibrózu u pacientů s DM2 a CKD?

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN Motol

Úvod

Diabetické onemocnění ledvin (Diabetic Kidney Disease, DKD) je chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease, CKD) vznikající na podkladě specifických morfologických a funkčních změn ledvin u nemocných s diabetem 1. i 2. typu, případně s ostatními typy diabetu při nepřítomnosti známek přítomnosti jiné choroby, která by mohla být příčinou poškození funkce ledvin.

DKD se manifestuje dvěma základními příznaky (v čase progredující patologicky zvýšená albuminurie a snižující se glomerulární filtrace). Ty se ve své intenzitě kombinují podle základní příčiny vzniku DKD.

DKD zahrnuje řadu klinických podjednotek, mezi nimiž nejvýznamnější místo zaujímá přímý důsledek hyperglykemie – starším názvoslovím diabetická nefropatie (DN).

DKD patří mezi časté komplikace DM 1. i 2. typu a je nejčastější příčinou chronického renálního selhání (CHRI) ve většině států světa včetně České republiky. Prevalence DKD u diabetiků 1. typu je asi 30 % po 20 letech trvání choroby a asi u 50 % z nich dochází k terminálnímu selhání ledvin do deseti let od nástupu onemocnění.

Etiopatogeneticky (klasická diabetická nefropatie) jde o glomerulopatii vznikající na podkladě mikroangiopatie a obecně změn vaskulárních, resp. makroangiopatie. Důsledkem hyperglykemie jsou oxidační stres a glykace proteinů. K rozvoji přispívá i hypertenze (typicky se vyskytující u diabetu 2. typu), dyslipidemie. Rizikové faktory způsobují ztlustění glomerulární bazální membrány, expanzi mesangia, fibrotické změny vas afferens a vas efferens. Funkčním důsledkem jsou porucha hemodynamiky glomerulu, zvýšená propustnost glomerulární membrány a hyperfiltrace. Změny mohou být difúzní i pouze fokální.

Typickým klinickým nálezem u DN je perzistentní albuminurie (> 300 mg/24 hod. nebo > 200 mg/min) s postupným zhoršováním renální funkce (glomerulární filtrace). Při proteinurii nad 500 mg za 24 hodin je téměř u všech diabetiků přítomna hypertenze a většinou i proliferativní retinopatie. Postupně může docházet k rozvoji nefrotického syndromu, přičemž rychlost progresu do stadia nevratného renálního selhání je závislá na kvalitě léčby.

Význam stanovení stadia chronického onemocnění ledvin (CKD) u diabetiků se zvyšuje úměrně skutečnosti, jak se rozšiřují možnosti účinné terapeutické intervence, která prokazatelně snižuje rychlost progresu úbytku glomerulární filtrace. Normalizace kompenzace diabetu má významný pozitivní vliv pouze v počátečním stadiu DN. Zásadní význam má léčba hypertenze, přičemž zařazení ACEi do terapie vedlo dokonce k dvojnásobnému prodloužení doby od první manifestace proteinurie do selhání. Zásadním pokrokem pro zlepšení prognózy nemocných s DKD byl průkaz efektu gliflozinů (inhibitorů SGLT2), jejichž potenciál je stále předmětem intenzivního studia.

Komplexní intervence tedy prokazatelně oddaluje přechod do „terminálního stadia“, ve kterém je indikováno použití eliminačních metod jako intervence nezbytné k udržení života. Zabránění přechodu do ESRD (terminální stadium renálního onemocnění, nověji užívaná zkratka korelující nové názvosloví ESKD – terminální stadium onemocnění ledvin) má zásadní dopad nejen na kvalitu života pacienta (udržení života je možné pouze s využitím eliminačních metod), ale také na životní prognózu. Ještě v nedávných dobách pouze 20 % pacientů s diabetem v chronickém hemodialyzačním programu přežilo přes 5 let. S progredujícím snižováním glomerulární filtrace (GFR) a souběžně se zvyšující albuminurií se také zvyšuje pravděpodobnost závažné kardiovaskulární příhody, resp. úmrtí (1).

Finerenon

Finerenon (ATC kód: C03DA05) je perorální přípravek nové generace, nesteroidní antagonist mineralokortikoidního receptoru (MR), s vysokou selektivitou vůči MR. Klinický efekt je zprostředkovaný blokadou účinku aldosteronu s pozitivním ovlivněním glomerulární a tubulární sklerózy. Tento účinek je nezávislý na angiotenzinu II. Dalšími přídatnými účinky blokady aldosteronu, které mohou zlepšit funkci ledvin, jsou efekty protizánětlivé a antioxidační. Finerenon dále inhibuje nadměrnou expresi transformujícího růstového faktoru-β1 a inhibitor-1 aktivátoru plazminogenu, snižuje infiltraci makrofágy v glomerulech a tubulointersticiu (2). Blokováním účinku aldosteronu dojde k obnově aktivity glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, čehož důsledkem je zvýšení produkce

glutathionu a nikotinamidadeninu dinukleotid fosfátu, což jsou primární intracelulární redukční činidla (3).

Mechanismus antagonismu mineralokortikoidních receptorů (MR)

Jaderné receptory, jako jsou receptory mineralokortikoidní, obsahují diskretní domény pro specifické funkce včetně vazby ligandu, aktivace a rozpoznávání DNA. Existuje nejméně 22 známých kofaktorů, které se spojují s MR, které určují plnou transkripční odpověď zprostředkovanou MR buněčně specifickým způsobem. Studie molekulárního modelování komplexu finerenon–MR naznačuje, že finerenon blokuje MR jako pasivní antagonistu. Tento mechanismus se liší od steroidních MRA, které by mohly ovlivnit jeho rozdílnou klinickou odpověď (4).

Porovnáním komplexního efektu finerenonu se známými etiopatogenetickými mechanismy DN (CKD u pacientů s diabetem) je zřejmé, že pozitivního klinického efektu může být touto molekulou dosaženo právě u pacientů s diabetem.

Nejdůležitější experimentální a klinické studie s finerenonem

ARTS-DN. Ve studii fáze IIb finerenon prokázal na dávce závislé snížení poměru albumin/kreatinin (UACR) ve srovnání s placebem. Průměrné placebem korigované poměry UACR v den 90 vs. výchozí hodnota ve skupinách s finerenonem 7,5, 10, 15 a 20 mg/den byly 0,79 (90% CI, 0,68–0,91; $p = 0,004$), 0,76 (90% CI, 0,65–0,88; $p = 0,001$), 0,67 (90% CI, 0,58–0,77; $p < 0,001$) a 0,62 (90% CI, 0,54–0,72; $p < 0,001$) (5).

FIDELIO-DKD. V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III FIDELIO-DKD ($n = 5\,674$) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) 30 až < 300 mg/g, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 25 až < 60 ml/min a diabetická retinopatie, nebo UACR 300 až 5 000 mg/g a eGFR 25 až < 75 ml/min) snížil finerenon incidenci renálního složeného parametru, který zahrnoval dobu do prvního výskytu selhání ledvin, přetrvávajícího poklesu eGFR o 40 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou po dobu nejméně 4 týdnů, nebo úmrtí z renálních příčin, který se vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem (poměr rizik (HR) 0,82 (95% CI 0,73; 0,93), $p = 0,001$).

Ve stejné studii byl zároveň hodnocen složený KV parametr, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání, a u pacientů léčených finerenonem byl ve srovnání s placebem pozorován relativní pokles rizika o 14 % ($p = 0,034$), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie (6). Analýza podskupin v této studii dále ukázala, že finerenon vykazoval ve srovnání s placebem příznivé účinky na renální i KV parametry a snížil poměr albumin/kreatinin v moči nezávisle na současném podávání GLP-1 agonistů, nebo SGLT2 inhibitorů (7, 8).

V předem specifikované subanalýze studie FIDELIO-DKD finerenon snížil výskyt kompozitního kardiovaskulárního endpointu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu bez rozdílů v účinku léčby na základě již existující ischemické choroby srdeční (9).

Klinický přínos výsledků studií s finerenonem

Experimentální práce prokázaly, že finerenon může ovlivnit pozitivně řadu rizikových faktorů, které se podílejí na vzniku a progresi diabetického onemocnění ledvin/diabetické nefropatie. Antagonismus aldosteronu prostřednictvím finerenonu má nejen experimentální, ale, a to zejména, klinické pozitivní dopady. Efekt byl studován na populaci diabetiků 2. typu s přítomným diabetickým onemocněním ledvin a vysokým kardiovaskulárním rizikem. Analýzy přesvědčivě prokázaly příznivé ovlivnění kardiovaskulárních i renálních příhod. Finerenon se tak zařazuje mezi nové postupy, které mohou pozitivně ovlivnit vysoké riziko závažných komplikací přítomné u pacientů s diabetem 2. typu.

Poznámky pro praxi (10)

Finerenon (přípravek Kerendia®) je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (stadia 3 a 4 s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem. Pokud je hladina draslíku v séru $> 4,8$ až 5,0 mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, léčba finerenonem nemá být zahájena. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být znovu stanovena za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem. Poté je třeba kontrolovat sérovou hladinu draslíku v pravidelných intervalech a dále také v případě potřeby na základě charakteristik pacienta a hladin draslíku v séru.

Tab. 1. Zahájení léčby finerenonem a doporučená dávka

eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Počáteční dávka (jednou denně)
≥ 60	20 mg
≥ 25 až < 60	10 mg
< 25	Nedoporučuje se

Závěr

Finerenon je nesteroidní antagonistu mineralokortikoidního receptoru. V experimentálních studiích prokázal pozitivní ovlivnění rizikových faktorů diabetického onemocnění ledvin/diabetické nefropatie, z nichž má dominantní význam přetrvávající zánět, oxidační stres a postupně se rozvíjející skleróza. V klinických studiích byl u pacientů s diabetem 2. typu a vysokým kardiovaskulárním rizikem s přítomným CKD prokázán jeho významný efekt ve smyslu snížení kardiovaskulárního rizika (sdružený endpoint kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace kvůli srdečnímu selhání) a snížení rizika závažných renálních příhod. Finerenon se tak zařadil mezi základní terapeutické intervence u pacientů s diabetem 2. typu a diabetickým onemocněním ledvin/diabetickou nefropatií.

Podpořeno společností BAYER, s. r. o.

10/2022 PP-KER-CZ-0048-1

Zkrácené informace o léčivém přípravku Kerendia® naleznete na stránce 477.

Odlišnou cestou
k různým
možnostem...

Oddálení progresse chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem II. typu¹

ZKRÁCENÉ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU KERENDIA

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenonum 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (stádia 3 a 4 s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). Pokud je hladina draslíku v séru $\leq 4,8$ mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru $> 4,8$ až $5,0$ mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena, u pacientů s hladinou draslíku v séru $> 5,0$ mmol/l, u pacientů s eGFR < 25 ml/min/1,73 m² a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Pokud je hladina draslíku v séru $> 5,5$ mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru $\leq 5,0$ mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní populace viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruitem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, neflavin, kobicistat, klarithromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc.

Zvláštní upozornění a opatření: U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky a s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA). Finerenon má být používán s opatrností a je nutné

sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stádia (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²).

Nežádoucí účinky: velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 16.2.2022.

Výdej přípravků Kerendia 10 mg / 20 mg potahované tablety je vázán na lékařský předpis. Přípravky nejsou hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuální výši a podmínky úhrady naleznete na www.sukl.cz. Před předepsáním léčivého přípravku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. Souhrn údajů o přípravku i s informacemi, jak hlásit nežádoucí účinky najdete na www.bayer.cz nebo obdržíte na adrese BAYER s.r.o., Siemensova 2717/4, 155 00 Praha 5, Česká republika.

MA-M_FIN-CZ-0003-1 03/2022

LITERATURA

1. Ryšavá R, Viklický O et al. Doporučené postupy v nefrologii. Maxdorf: Praha; 2022.
2. Fujisawa G, Okada K, Muto S et al. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int.* 2004;66(4):1493-502.
3. Han S-Y, Kim CH, Kim H-S et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(5):1362-72.
4. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, Zannad F. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J.* 2021;42(2):152-161.
5. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study—Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(9):884-94.
6. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(23):2219-2229.
7. Rossing P, Agarwal R, Anker SD et al. FIDELIO-DKD Investigators. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(1):125-134.
8. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R et al. FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep.* 2021;7(1):36-45.
9. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Schloemer P, Tornus I, Joseph A, Bakris GL; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation.* 2021 Feb 9;143(6):540-552.
10. Souhrn údajů o přípravku Kerendia®. Available from: https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf. Nahlíženo 07. 10. 2022

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2022

8

- Hlavní téma: Hematologie
- Tradiční a nové biomarkery kongesce u srdečního selhání
- Astma a imunoterapie
- Plicní střádání
- Diferenciální diagnostika hyponatremie a hypernatremie
- Klinická mikrobiologie a její role v současné medicíně
- ... a řadu dalších článků



VYJDE
V PROSINCI

Vnitřní lékařství

Ročník 68, 2022, číslo 7

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

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

Užší redakční rada:

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

Širší redakční rada:

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



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Vydavatel:

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

Předplatné v SR:

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

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

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



Vildagliptin STADA

LÉČBA DIABETU BEZ KOMPROMISŮ



- Vildagliptin STADA zabraňuje degradaci inkretinů (GLP-1 a GIP) blokadou enzymu DPP4
- Inkretiny účinně snižují glykémii tím, že zvyšují sekreci inzulínu, snižují sekreci glukagonu a snižují apoptózu B-buněk pankreatu
- Vildagliptin není metabolizován jaterním systémem cytochromu P450 a má tedy minimální potenciál pro lékové interakce
- Vildagliptin STADA nezvyšuje tělesnou hmotnost
- Nízké riziko hypoglykémie
- Velice dobrý bezpečnostní profil



Zkrácená informace o přípravku: Vildagliptin STADA 50 mg tablety

Indikační skupina: léky užívané při léčbě diabetu, inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 (DPP-4). **Složení:** jedna tableta obsahuje vildagliptinum 50 mg. **Indikace:** k léčbě diabetu mellitu typu 2 u dospělých: **Jako monoterapie**–u pacientů, u kterých není onemocnění dostatečně kontrolováno samotnou dietou a cvičením a pro které není metformin vhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. **Jako léčba dvěma perorálními přípravky v kombinaci:** • s metforminem u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, navzdory maximální tolerované dávce při monoterapii metforminem, • s derivátem sulfonylurey, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, i při maximální tolerované dávce derivátu sulfonylurey, u kterých je metformin nevhodný z důvodu kontraindikace nebo nesnášenlivosti, • s thiazolidindionem, u pacientů s nedostatečně upravenou glykemií, u kterých je vhodné užívání thiazolidindionu. **Jako léčba třemi perorálními přípravky v kombinaci:** • s derivátem sulfonylurey a metforminem u pacientů, u kterých není glykémie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus léčbou těmito dvěma léčivými přípravky. Vildagliptin STADA je také indikován k užití v kombinaci s inzulínem (s metforminem nebo bez metforminu) u pacientů, u kterých není glykémie dostatečně kontrolována dietou a cvičením plus stabilní dávkou inzulínu. **Dávkování a způsob užívání:** **Dospělí:** při podávání **v monoterapii**, v kombinaci s metforminem, v kombinaci s thiazolidindionem, v kombinaci s metforminem a derivátem sulfonylurey nebo v kombinaci s inzulínem (s metforminem nebo bez metforminu) se doporučuje denní dávka vildagliptinu 100 mg, podávaná jako jedna dávka 50 mg ráno a jedna dávka 50 mg večer. **Při podávání v dvojkombinaci** s derivátem sulfonylurey se doporučuje dávka vildagliptinu 50 mg podávaná jednou denně ráno. Pokud se přípravek užívá v kombinaci s derivátem sulfonylurey, je třeba zvážit nižší dávku derivátu sulfonylurey ke snížení rizika hypoglykémie. Dávky vyšší než 100 mg se nedoporučují. **Pediatrická populace:** podávání přípravku Vildagliptin STADA dětem a dospívajícím (< 18 let) se nedoporučuje. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Interakce:** u pacientů užívajících současně ACE-inhibitory může být zvýšené riziko vzniku angioedému (viz bod 4.8). Stejně jako u jiných perorálních antidiabetik může být hypoglykemický účinek vildagliptinu snížen určitými léčivými látkami, jako jsou thiazidy, kortikosteroidy, thyreoidální přípravky a sympatomimetika. **Hlavní nežádoucí účinky:** hypoglykémie, třes, bolest hlavy, závrať, nauzea. **Upozornění:** Vildagliptin STADA není substituentem inzulínu u pacientů, kteří vyžadují inzulín. Vildagliptin nemá být užíván u pacientů s diabetem typu I nebo k léčbě diabetické ketoacidózy. Přípravek podávat s opatrností při poruše funkce ledvin, nepodávat u pacientů s poruchou funkce jater. Užívání vildagliptinu bylo spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienti mají být informováni o typickém příznaku akutní pankreatitidy. Pacienti užívající vildagliptin v kombinaci se sulfonylureou mohou být ohroženi hypoglykemií. **Těhotenství a kojení:** vildagliptin se během těhotenství a během kojení nemá podávat. **Balení na trhu:** blister obsahující 14, 28, 30, 56, 60, 90, 105, 112, 180 tablet. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. **Datum poslední revize textu:** 27. 5. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 18/024/19-C.

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

Vnitřní lékařství

E-7

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Podiatrická péče z pohledu ambulantních specialistů – diabetologů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Zápalové markery v klinické praxi

Pegvisomant v léčbě akromegálie

KAZUISTIKY

Primární synoviální sarkom srdce klinicky napodobující SARS-CoV-2 asociovanou perikarditidu

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE

Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie

PŘEDSTAVUJEME PRACOVNÍ SKUPINY EVROPSKÉ FEDERACE INTERNÍ MEDICÍNY (EFIM)

Telemedicine, Innovative Technologies and Digital Health Working Group

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Podiatrická péče z pohledu ambulantních specialistů – diabetologů

Podiatric care from diabetologists point of view

Vladimíra Fejfarová, Miroslav Koliba, Jarmila Jirkovská, Hana Kůsová, Pavlína Piřhová,

Alexandra Jirkovská, Bedřich Sixta, Marcela Szabo - - - - - E3

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Zápalové markery v klinickej praxi

Inflammatory markers in clinical practice

Štefan Sotak - - - - - E11

Pegvisomant v liečbe akromegálie

Pegvisomant in the treatment of acromegaly

Ivana Ságová, Marián Mokáň, Juraj Payer, Peter Vaňuga - - - - - E17

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Primární synoviální sarkom srdce klinicky napodobující SARS-CoV-2 asociovanou perikarditidu

Primary cardiac synovial sarcoma mimicking SARS-CoV-2 associated pericarditis

Eva Cinková, Ondrej Ondič, Alexander Malán - - - - - E23

DIFERENCIÁLNĚ-DIAGNOSTICKÉ OKÉNKO ANEB NA CO SE VÁS MOHOU ZEPTAT U ATESTACE / DIFFERENTIAL DIAGNOSIS COLUMN OR WHAT YOU CAN BE ASKED AT A POSTGRADUATE CERTIFICATION EXAM

Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie

Differential diagnosis of leukocytosis and leukopenia

Tomáš Arpáš, Michael Doubek - - - - - E28

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

Telemedicine, Innovative Technologies and Digital Health Working Group

Jan Škrha - - - - - E36

Podiatrická péče z pohledu ambulantních specialistů – diabetologů

Vladimíra Fejfarová^{1,3}, Miroslav Koliba⁵, Jarmila Jirkovská⁴, Hana Kúsová⁶, Pavlína Piťhová³,
Alexandra Jirkovská⁷, Bedřich Sixta² – členové Podiatrické sekce ČDS ČLS JEP, Marcela Szabo⁸

¹Centrum diabetologie, IKEM, Praha

²Klinika transplantační chirurgie, IKEM, Praha

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

⁴Diabetologické centrum, Interní klinika 1. LF UK a ÚVN, Praha

⁵Interní a kardiologická klinika FN Ostrava, LF Ostravská univerzita

⁶1. Interní klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

⁷Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

⁸Poliklinika Barrandov, Praha

Vyšetření rizika syndromu diabetické nohy (SDN) s následným scoringem by mělo být pravidelně prováděno u každého nemocného s diabetes mellitus (DM). Pacienti v riziku SDN by měli být dispenzarizováni diabetology, rizikovější nebo ty s již rozvinutým SDN by měl sledovat podiatr. Cílem naší studie bylo zjistit rozsah provádění screeningu rizika SDN, dispenzarizace rizikových nemocných a léčby nemocných se SDN v diabetologických ambulancích v ČR.

Metody: Ke zjištění potřebných údajů jsme vypracovali ve spolupráci s Výborem ČDS ČLS JEP dotazníkové šetření, které proběhlo mezi ambulantními specialisty-diabetology.

Výsledky: Daný dotazník vyplnilo 57 % (76/135) ambulantních diabetologů, z nichž většina dispenzarizuje cca 1000–2000 pacientů s DM. Dolní končetiny kontroluje 98,7 % diabetologů, průměrně 1,6 ± 0,8krát ročně. Screening rizika SDN (výkon 13024) provádí v průběhu 3 měsíců u méně než 100 pacientů 74,3 % diabetologů, u 100–200 pacientů 14,9 % a u více než 200 pacientů 10,8 % diabetologů. Neuropatii je schopno vyšetřit 77 % dotazovaných, zbylí odesílají pacienty na neurologii, ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDK) vyšetřuje pouze 47,3 % diabetologů (z nich 35,3 % využívá nějakou formu přístrojového vyšetření), ostatní (48,6 %) odesílají pacienty na angiologii, 4,1 % diabetologů nevyšetřuje ICHDK vůbec. Na základě vyhodnocených nálezů provádí scoring rizika SDN více než polovina dotazovaných (50,7 %), ale 1/5 ambulantních diabetologů neví, jak se scoring provádí. Pokud kolegové odhalí rizikového nemocného, většinou jej dispenzarizují sami (64,4 %), ve 24,6 % případů pacienta odesílají ihned na podiatrii nebo na chirurgii (11 %). Pokud se dostaví na diabetologii pacient s novým SDN, 72,6 % diabetologů je schopno předepsat odlehčení, 60,3 % antibiotika, 47,9 % nějakou formu lokální terapie. Pouze 52,1 % diabetologů odesílá nemocného s novým SDN na podiatrii, 39,7 % na chirurgii, zbylí jinam.

Závěr: Dle výsledků dotazníkového šetření je v současné době screening SDN v diabetologických ambulancích silně poddimenzován, v dostatečné míře jej provádí pouze 11 % diabetologů. Jen 16 % diabetologů provádí nějakou formu neinvazivní diagnostiky ICHDK, vyšetření neuropatie je podstatně častější. Pokud se diabetolog střetne s nemocným se SDN, snaží se předepsat odlehčení nebo ATB, ale na podiatrii posílá nemocné pouze polovina diabetologů, pravděpodobně pro nedostatečný počet podiatrických ambulancí nebo jejich přetížení.

Klíčová slova: podiatrie, syndrom diabetické nohy, prevence.

Podiatric care from diabetologists point of view

Scoring for the risk of Diabetic foot syndrome (DFS) should be performed regularly in each patient with diabetes mellitus (DM). Patients at risk for DFS should be followed by diabetologists, those with moderate and severe risk for the development of DFS or those with DFS in remission should be already followed by podiatrists. The aim of our study was to determine the extent of DFS risk screening procedures, dispensary care of patients at risk for DFS and treatment of patients with newly developed DFS in diabetes clinics in the Czech Republic.

Methods: To find out the study data, we prepared in cooperation with the ČDS ČLS JEP Committee a questionnaire survey for outpatient diabetology specialists.

Results: The questionnaire was completed by 57% (76/135) of diabetologists. Most of them dispensary approximately 1000–2000 patients with DM. Their feet are checked by 98.7% of diabetologists (1.6 ± 0.8 times a year on average). Screening for the risk of DFS (13024) is performing in less than 100 patients by 74.3% of diabetologists, in 100–200 patients by 14.9% and in more than 200 patients by 10.8% of diabetologists. 77% of respondents are able to examine neuropathy, the rest send their patients to neurologists, peripheral arterial disease is evaluated by only 47.3% of diabetologists (35.3% of them use some form of instrumental examination), others (48.6%) send patients to angiologists, 4.1% of diabetologists do not examine PAD at all). Based on the assessed findings, more than half of the respondents (50.7%) perform scoring for the risk of DFS, but 1/5 of outpatient diabetologists do not know how the scoring is performed. If colleagues find a patient at a risk for DFS, they usually follow him/her by themselves (64.4%), in 24.6% of cases they send the patient immediately to podiatry or surgery (11%). If a patient with a new DFS comes at diabetology clinic, 72.6% of diabetologists are able to prescribe off-loading, 60.3% antibiotics, 47.9% local therapy. Only 52.1% of diabetologists send a patient with a new DFS to outpatient foot clinic, 39.7% to surgery, the rest of them elsewhere.

Conclusion: Based on the questionnaire survey results, the screening of DFS is currently severely undersized in outpatient diabetology clinics, it is sufficiently performed only by 11% of diabetologists. Only 16% of diabetologists perform some form of non-invasive diagnostic procedures detecting peripheral arterial disease, neuropathy examinations are more common. If a diabetologist meet a patient with newly developed DFS, he/she is able to prescribe off-loading or antibiotics, but only half of the diabetologists send the patient to outpatient foot clinic, probably due to a lack of them or their overload.

Key words: podiatric care, diabetic foot syndrome, prevention.

Úvod

Kvalitní podiatrická péče plní důležitou roli nejen při vyhledávání, ale i při pravidelné dispenzarizaci pacientů v riziku syndromu diabetické nohy (SDN). Klíčová je zejména pro nemocné s plně rozvinutým SDN, kterým poskytuje řádnou diagnostiku a následně komplexní multidisciplinární léčbu (1). Ovšem i v dnešní době narážíme na případy amputovaných nemocných či nemocných s pokročilými deformitami při Charcotově neuroosteoarthropatii, kterým pravděpodobně bylo možné zabránit. Příčinou pokročilosti nálezů nejčastěji bývá opožděné zahájení dispenzarizace rizikových nebo již postižených pacientů v podiatrické ambulanci (2). Nejlepší prognózy obvykle dosahují pacienti se SDN, kteří jsou co nejdříve odesíláni do podiatrických ambulančí oproti referenci do jiných zdravotnických zařízení (1, 3). Pokud jsou pacienti odesláni včas, platí pravidlo „Time is tissue“. Problém se brzy odhalí, pacient je poměrně rychle dohojen a dojde i k úsporám nákladů (4). Taktéž se sníží počty amputací (5). Toto je optimální scénář, ale při odkladu komplexní podiatrické péče toto neplatí.

Jelikož jsme jako Podiatrická sekce ČDS ČLS JEP neměli dostatečnou představu o dostupnosti podiatrické péče pro nemocné s diabetem v ČR, obrátili jsme se ve spolupráci s Českou diabetologickou společností ČLS JEP na ambulantní diabetology s dotazy, které měly za cíl zmapovat, s ohledem na patřičný region, provádění screeningu rizika SDN, jeho

rozsah, provádění scoringu rizika SDN, formu následné dispenzarizace a postup, který kolegové v diabetologických ambulancích volí v případě nemocných s nově zjištěným SDN.

Metody

Ke zjištění potřebných údajů jsme vypracovali ve spolupráci s Výborem ČDS ČLS JEP dotazníkové šetření, které obsahovalo 16 otázek a podotázek s výběrem různých možností (viz Tab. 1). Více než polovina otázek byla spíše cílena na prevenci SDN, další otázky na již rozvinutý SDN. Daný dotazník byl po odsouhlasení výboru Podiatrické sekce ČDS ČLS JEP a Výboru ČDS ČLS JEP rozeslán všem registrovaným ambulantním specialistům – diabetologům, kteří jsou organizováni pod hlavičkou OSAD (Občasné sdružení ambulantních diabetologů). Sběr dat následně probíhal v dubnu až červnu 2021. Data získaná z databáze byla vyjádřena procentuálně. Při zpracování výsledků byly zohledněny odpovědi i dle jednotlivých regionů.

Výsledky

Daný dotazník vyplnilo 57 % (76/135) diabetologů, jejich distribuce v rámci republiky je viditelná na mapě ČR, která také zohledňuje distribuci podiatrií s přepočtem na obyvatele daného regionu (Obr. 1). Valná většina kolegů dispenzarizuje cca 1000–2000 pacientů s DM (méně než 1000 pacientů dispenzarizuje 12 %, 1000–2000 66,7 %, 2000–3000 20 % a 1,3 %

Tab. 1. Vybrané otázky a podotázky z dotazníku mapujícího podiatrickou péči v České republice

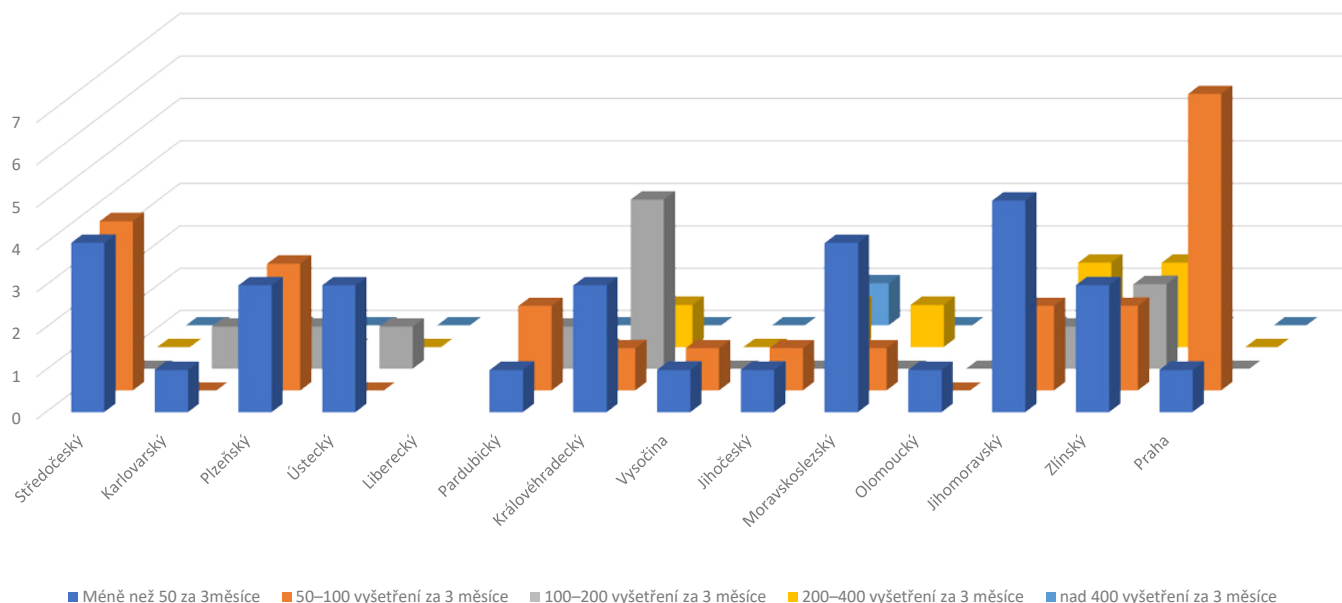
Seznam otázek	Dotaz	Nabídka odpovědí
1.	Kolik dispenzarizujete pacientů s diabetem ve své ambulanci?	1. Méně než 1000 pacientů 2. 1000–2000 pacientů 3. 2000–3000 pacientů 4. Nad 3000 pacientů
2.	Dotazujete se na syndrom diabetické nohy u vašich pacientů?	1. Ano 2. Ne
3.	Prohlížíte diabetikům dolní končetiny?	1. Ano pravidelně... jak často?/rok 2. Občasně 3. Ne
4.	Kolik jste vykázal/a /provedl/a výkonů 13024 – screening syndromu diabetické nohy?	1. Méně než 50 za 3 měsíce 2. 50–100 vyšetření za 3 měsíce 3. 100–200 vyšetření za 3 měsíce 4. 200–400 vyšetření za 3 měsíce 5. Nad 400 vyšetření za 3 měsíce
5.	Vyšetřujete u diabetiků periferní neuropatii?	1. Ano... čím? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ladička ▪ Monofilamentum ▪ Neuropathic disability score ▪ Jiným způsobem (prosím vypište): 2. Nevím, jak ve své ambulanci vyšetřit 3. Ne, posílám k vyšetření na neurologii 4. Nevyšetřuji
6.	Vyšetřujete u diabetiků ICHDK?	1. Ano... čím? <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vyšetřením periferních pulzací ▪ Dopplerovskými indexy (ABI) – oscilometricky ▪ Dopplerovskými indexy (ABI) – tužkovým Dopplerem ▪ Palcovými tlaky (TBI) ▪ Jiným způsobem (prosím vypište): 2. Ne, odesílám na angiologii 3. Nevyšetřuji
7.	Provádíte scoring rizika syndromu diabetické nohy?	1. Ano 2. Nevím, jak se provádí 3. Ne
8.	Doporučujete diabetikům odbornou pedikúru pro diabetiky?	1. Ano – v případě, že ano, máte kontakt na medicínální pedikúru ...ano – odhadem jak daleko je od vás (km): ...ne 2. Ne
9.	Doporučujete a preskribujete preventivní obuv pro diabetiky?	1. Ano 2. Ne, odesílám na protetiku 3. Ne
10.	Pokud máte pacienta v riziku syndromu diabetické nohy, kam pacienta posíláte?	1. Nikam, dispenzarizuji pouze sám/sama 2. Dispenzarizuji sám/sama, ve vybraných případech posílám na podiatrii 3. Odesílám hned na podiatrii 4. Jinam (prosím vypište):
11.	Kolik pacientů se syndromem diabetické nohy diabetologicky dispenzarizujete?	1. 0–20 pacientů 2. 20–50 pacientů 3. 50–100 pacientů 4. Více než 100 pacientů
12.	Pokud zjistíte nově syndrom diabetické nohy	1. Předepíšete pacientovi odlehčení <ul style="list-style-type: none"> ▪ ano (dia obuv, polobotu, ortézu, jiné) ▪ ne 2. Předepíšete pacientovi antibiotika <ul style="list-style-type: none"> ▪ ano, vždy ▪ ano, při teplotě ▪ ano, při zarudnutí nohy ▪ ne 3. Lokálně na ránu <ul style="list-style-type: none"> ▪ doporučíte mřížky/pěny nebo jiné preparáty patřící mezi vlhké krytí ▪ doporučíte desinfekci ▪ lokální léčbou ran se nezabýváte
13.	Pokud má pacient nově syndrom diabetické nohy, kam jej posíláte?	1. Na podiatrii... jak vzdálená je od vás (km): 0–5; 5–10; 10–20; 20–50; 50 km a více... 2. Na oblastní chirurgii 3. Jinam (prosím vypište):

Tab. 1. Pokračování

14.	Za jakou dobu dostane pacient s novým syndromem diabetické nohy termín kontroly u specialisty?	1. Do 24 hodin 2. Do 3 dnů 3. Do týdne 4. Do 3 týdnů 5. Za více než 3 týdny
15.	Máte zájem o vzdělávání v problematice syndromu diabetické nohy?	1. Ano, mám zájem 2. Ano, ale mám zájem pouze o problematiku prevence diabetické nohy 3. Nemám zájem
16.	Plánujete založit podiatrickou ambulanci?	1. Již ji mám založenou 2. Ano plánuji 3. Ano, ale objektivně mám problém s: <ul style="list-style-type: none"> ▪ nedostatečná nebo žádná podpora ze strany zřizovatele ▪ nedostatečné personální zajištění – nemožnost spolupráce s chirurgem ▪ není vyškolená sestra ▪ navázaná spolupráce s protetikem ▪ problémy s nasmlouváním výkonů ▪ jiné:
		4. Ne, nechci

Obr. 1. Mapa ČR s distribucí podiatrií s přepočtem na pravděpodobný počet obyvatel na daný kraj se zobrazením odpovědí diabetologů z daného regionu



Graf 1. Provádění screeningu rizika SDN v rámci jednotlivých krajů**Tab. 2.** Scoring rizika SDN a doporučení další dispenzarizace

Kategorie	Riziko ulcerace	Charakteristiky	Frekvence kontrol	Kdo sleduje?
0	Velmi nízké	Bez ztráty protektivního čítí, bez ICHDK	1x ročně	Ošetřující lékař – diabetolog
1	Nízké	Ztráta protektivního čítí nebo ICHDK	Jednou za 6–12 měsíců	Ošetřující lékař – diabetolog / podiatri
2	Střední	Ztráta protektivního čítí + ICHDK nebo ztráta protektivního čítí + deformita nebo ICHDK + deformita	Jednou za 3–6 měsíců	podiatri
3	Vysoké	Ztráta protektivního čítí nebo ICHDK a jeden nebo více z následujících faktorů: <ul style="list-style-type: none"> ■ Dřívější diabetická ulcerace ■ Nízká nebo vysoká amputace ■ Renální selhání 	Každé 1–3 měsíce	podiatri

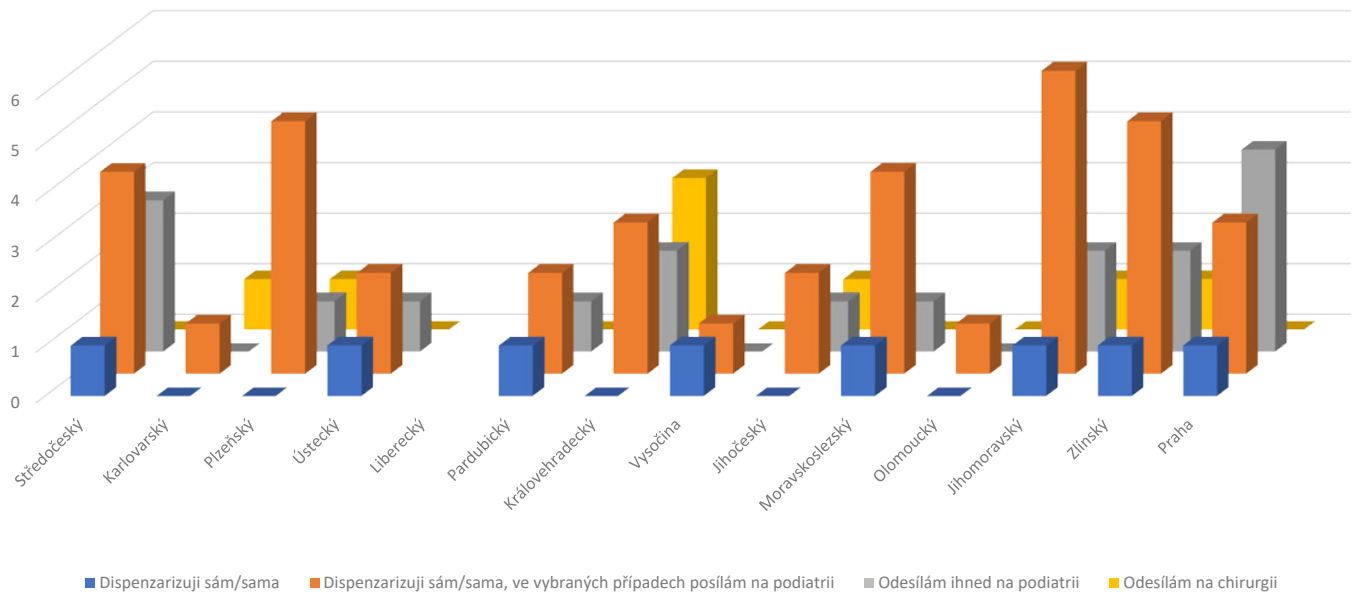
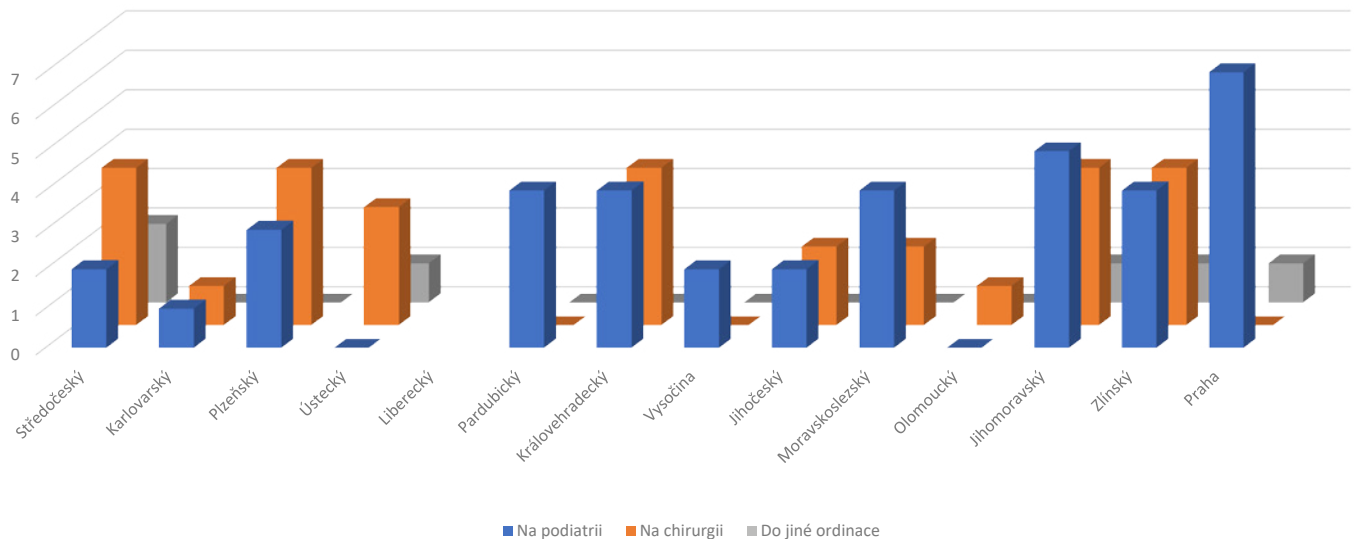
dotazovaných více než 3000 pacientů). Dolní končetiny kontroluje 98,7 % diabetologů, z toho 65,3 % diabetologů prohlíží nohy pacientů pravidelně, zbylých 34,7 % jen občasně. Pokud jsme se dotázali na četnost vyšetření – kontrolují kolegové nohy nemocných v průměru $1,6 \pm 0,8$ x ročně.

Screening rizika SDN (výkon 13024) provádí v průběhu 3 měsíců u méně než 100 pacientů 74,3 % diabetologů, u 100–200 pacientů 14,9 % a u více než 200 pacientů 10,8 % diabetologů (Graf 1). Ve všech krajích je to obdobné. Lepší situace se zdá být v Královéhradeckém, Zlínském nebo Jihomoravském kraji. Pokud se zaměříme na rizikové faktory, na neuropatii, tu je schopno vyšetřit 77 % dotazovaných (z nich 81 % vyšetřuje ladičkou, 90 % monofilamenty, 3,4 % biothesiometrem a 12,1 % jinými prostředky – Tiphthermem, Neuropathic Disability Score), zbylí odesílají pacienty na neurologii.

Složitější je to se screeningem ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Tuto makrovaskulární komplikaci diabetu vyšetřuje pouze 47,3 % diabetologů, 48,6 % kolegů odesílá pacienty na angiologii, 4,1 % diabetologů nevyšetřuje ICHDK vůbec. Ze 36 diabetologů, kteří udávali, že aktivně ICHDK vyšetřují, 81 % stanovuje ICHDK pouze dle periferních pulzací, jen 16,7% dotazovaných měří indexy kotníků paže (ABI) oscilometricky, 22,2 % tužkovým Dopplerem a pouze 8,3% vyšetřuje palcové tlaky a palcové indexy (TBI) a 2,8 % transkutánní tenzi kyslíku. Celkově nějakou formu neinvazivní přístrojové diagnostiky ICHDK provádí pouze 17,1 % (13/76) dotazovaných.

Na základě vyhodnocených nálezů provádí scoring rizika SDN (Tab. 2) více než polovina dotazovaných (50,7 %), bohužel 1/5 ambulantních diabetologů uvedla, že neví, jak se scoring provádí. Pokud kolegové odhalí rizikového nemocného, většinou jej dispenzarizují sami nebo ve vybraných případech odesílají na podiatrii (64,4 %), ve 24,6 % případů pacienta odesílají ihned na podiatrii nebo na chirurgii (11 %). Mezi jednotlivými kraji se nezdá, že by byly přítomny významné rozdíly (Graf 2). Pacientům v riziku SDN doporučuje valná většina kolegů (93,4 %) zdravotní pedikúru, polovina dotazovaných má k dispozici kontakty na odborně vyškolené pedikéry (51,3 %). Většina z nich je má ve svém okolí (do 1–5 km). Příznivé je, že 100 % kolegů preskribuje preventivní diabetickou obuv.

Dotazy na nemocné se SDN odhalily, že přibližně 26 % kolegů dispenzarizuje do 20 pacientů se SDN, 41,1 % mezi 20–50 pacienty, 24,7 % mezi 50–100 pacienty a nad 100 nemocných se SDN sleduje 8,2 % respondentů. Pokud se dostaví na diabetologii pacient s novým SDN, 72,6 % diabetologů je schopno předepsat odlehčení, 60,3 % antibiotika, 47,9 % nějakou formu lokální terapie. Klíčové pro nás bylo zjištění, kam jsou pacienti s novým SDN odesíláni. **Pouze 52,1 % diabetologů odesílá nemocného s novým SDN na podiatrii, 39,7 % na chirurgii, zbylí jinam.** V rámci krajů se zdá, že nejčastěji posílají kolegové své pacienty s novým SDN na podiatrii v Praze, dále v Pardubickém a Královéhradeckém kraji (Graf 3). Nejčastěji dostávají

Graf 2. Dispenzarizace pacientů v riziku SDN v rámci jednotlivých krajů**Graf 3.** Reference pacientů s novým SDN v rámci jednotlivých krajů

pacienti termíny na podiatriích do 3 týdnů, v Moravskoslezském kraji většinou do 1 týdne. Nejdélší vzdálenost musí na podiatrie překonávat pacienti ve Středočeském, Zlínském a Jihomoravském kraji (většinou vzdálenost do 20–50 km).

V rámci zbylých otázek jsme se dotazovali na zájem o podiatrickou problematiku – valná většina dotazovaných zájem o problematiku SDN má – 93,4 %. Polovina dotazovaných má zájem o kompletní podiatrické informace, druhá polovina jen o informace týkající se prevence SDN. Pouze 6 kolegů projevilo zájem o založení podiatrické ambulance.

Diskuze

Dostupnost podiatrické péče je v každé zemi pro podiatrické nemocné klíčová, neboť pokud nebudou pacienti ve středním nebo vysokém riziku SDN řádně dispenzarizováni na podiatrii nebo zde nebudou

léčeni pacienti s již aktivním SDN (t. č. patologie přítomná v rámci SDN), je prognóza těchto nemocných významně horší. To ostatně ilustrují již velmi dávno studie (6), které dokládají, že po zřízení podiatrických ambulantí a zavedení komplexní podiatrické péče došlo k významné redukci amputací dolních končetin. Dle recentnější metaanalýzy komplexní podiatrické péče a preventivní programy jsou schopné redukovat amputace až o 39–56 % (7).

Máme to štěstí, že v České republice již existuje síť funkčních podiatrických ambulantí, jejichž aktivity monitorujeme v rámci Podiatrické sekce ČDS ČLS JEP (8) a jejichž činnost je jistě záslužná a jistě dle výsledků vnějšího auditu se postupně zlepšuje. Dle vnějších auditů se zdá, že je třeba do budoucna podpořit zejména cévní diagnostiku, ostatní diagnostika a terapie se zdá být dostačující (8). Ovšem i přes mírný nárůst počtu registrovaných podiatrických ambulantí (t. č. je

registrováno v ČR 36 podiatrických ambulancí), jejich počet prozatím není dostatečný, jelikož dle mezinárodních doporučení má být optimální počet obyvatel na 1 podiatrii do 100 000 (9). Již dle prostých výpočtů podle počtu obyvatel v jednotlivých krajích není jednoznačně pokrytí dostatečné. Nejlepšího dosahujeme v oblasti Vysočiny (1 podiatrie na 170 tisíc obyvatel), nejhoršího v Ústeckém kraji (1 podiatrie na 820 tisíc obyvatel; Obr. 1). Proto se domníváme, že podiatrická péče nemusí být plošně dostupná a k jejímu zmapování mělo posloužit výše uvedené dotazníkové šetření.

Dané šetření se zaměřilo na dva základní okruhy – na rozsah screeningu rizika SDN, následný scoring rizika a dispenzarizaci nemocných v riziku SDN a dále na problematiku aktivního SDN z pohledu ambulantních specialistů – diabetologů. Komplexní screening rizika SDN sestávající se z vyšetření přítomnosti neuropatie, zhodnocení kožních teplot, preventivního obouvání (výkon 13024) provádí většina respondentů do počtu 100 výkonů za 3 měsíce. Vzhledem k základním doporučením, kdy pacient by měl být na riziko SDN screenován 1x ročně a vzhledem k počtu nemocných, které kolegové dispenzarizují by tyto výkony měly být dělány v rozsahu 250–500 vyšetření za 3 měsíce. V tomto rozsahu jej provádí dle dotazníku necelých 11 % respondentů.

Ke scoringu rizika SDN (Tab. 2) patří i fyzikální vyšetření, které dle dotazníku provádí prakticky všichni dotazovaní, stav dolních končetin vyšetřují v průměru 1,6x ročně. Vyšetření periferní diabetické neuropatie včetně instrumentálního je prováděno v dostatečné míře. Ovšem za nedostatečné, podobně jako v podiatrických ambulancích, lze považovat screeningové vyšetření ICHDK. Dle základních doporučení nedostačuje k diagnóze ICHDK jen anamnéza a fyzikální vyšetření ve smyslu detekce přítomnosti periferních pulzací. Vždy má být doplněno instrumentální vyšetření, nejlépe kombinované – měření ABI a/nebo TBI s posouzením tvaru periferní křivky, nejlépe ultrasonografií (9). Alespoň nějakou formu neinvazivního vyšetření stavu tepen dolních končetin provádí jen 1/6 dotazovaných. Zdá se, že oproti multicentrické studii Alonsa a spol. jsme na tom lépe. V této španělské studii prokázali, že zdravotníci neuropatii vyšetřují pouze u 40 % nemocných, ICHDK detekují u 45,8 % pomocí periferních pulzací, ABI měří pouze u 10,1 % nemocných (10). Screening SDN je dle Alonsovy multicentrické studie jasně asociován s ekonomickými pobídkami pro daná centra (10). Z našich dat vyplývá, že je otazné, zdali pro scoring rizika SDN mají všichni opravdu dostatek informací, jelikož více než polovina dotazovaných uvádí, že jej řádně provádí. Lze toto předpokládat, pokud je ICHDK diagnostikována v kombinaci s angiologem.

Důležité je všechny nemocné v riziku SDN následně řádně dispenzarizovat. Jak vyplývá již z obecných doporučení (9), pacienty s velmi nízkým a nízkým rizikem SDN může dispenzarizovat jen ošetřující lékař. Ovšem pacienti se středním nebo vysokým rizikem by již měli být dispenzarizováni v rámci podiatrických ambulancí. Pacienty v riziku SDN dle dotazníků dispenzarizují kolegové, ve vybraných případech odesílají na podiatrii, předepisují v dostatečné míře preventivní obuv a doporučují i zdravotní pedikúru, ale jen polovina kolegů má kontakty na odborně vyškolené pedikéry. Ke zvýšení informovanosti bude sloužit nová úprava webových stránek, které by na www.diab.cz v Podiatrické

sekcí nebo přímo na stránkách www.podiatrie.cz měly přinést kontakty na kýžené odborníky znalé zásad zdravotní pedikúry.

Dalším okruhem, který jsme se snažili dotazníkovým šetřením zmapovat, byla péče o nemocné s aktivním SDN. Principiálně je důležité co nejrychleji poslat pacienta s nově vzniklým SDN do nejbližší podiatrické ambulance, jelikož, jak se shodují i jiné studie, opožděné odeslání do podiatrické ambulance stojí za horší prognózou nemocných (11, 12). Jistě dochází u pozdě referovaných pacientů do podiatrických center k vyššímu počtu vysokých amputací nebo úmrtí oproti časné referovaným (21 % vs. 10,5 %). Studie Lina a spol. jasně doložila, že existuje korelace mezi prognózou pacientů a časovým oddálením reference do podiatrických center, zejména u nemocných se systémovou zánětlivou odpovědí organismu (SIRS) a ICHDK (12).

V ČR téměř 3/4 diabetologů jsou schopni u nemocného s aktivním SDN předepsat odlehčení, téměř 2/3 antibiotika, pokud je to indikované, a necelá polovina poradí i s lokálním krytím. **Ale zásadním zjištěním je, že pouze polovina diabetologů odesílá nemocné na podiatrie, pravděpodobně v důsledku jejich nedostatečného počtu v daném regionu a dlouhé čekací doby, kdy valná většina lékařů obdrží termín odeslání do 3 týdnů.** Zdá se, že jsme na tom lehce hůře, než uvádí starší studie Macfarlane a Jeffcoata. Ti zjistili, že časový rozestup mezi vytvořením ulcerace a diagnózou jsou zhruba 4 dny, a odstup mezi návštěvou specialisty a podiatra je většinou 15 dní (13). Přitom neefektivnější je poslat pacienta co nejpřímější cestou na podiatrii, bez vymezení kontrol dalšími specialisty (14).

Domníváme se, že dispenzarizace a léčba v jiných zařízeních kromě podiatrických ambulancí a specializovaných pracovišť nemusí vždy splňovat nároky na multidisciplinární přístup a nároky kladené na diagnostiku a léčbu pokročilého SDN. Nemáme mnoho srovnání, ale pravděpodobně obdobně neuspokojivá situace je např. ve Velké Británii, kde dle studie Guest a spol. pouze 22 % nemocných s nově zjištěnou diabetickou ulcerací je odesláno včas do podiatrických ambulancí, 5 % obdrží nějakou formu odlehčení, u 45 % nemocných je zahájena antibiotická terapie, i přestože infekce je jasně přítomna pouze u necelých 1/3 z nich, a pouze 13 % nemocných je cévně vyšetřeno (15).

Chápeme, že výše zmíněné výsledky mohou mít své limity, jelikož se jedná o dotazníkové šetření, kdy osloveni byli pouze ambulantní specialisté, z nichž odpovědělo necelých 60 %. Přesto se domníváme, že tato data jsou unikátní, zohledňují reálnou praxi a stav, v jakém se nyní podiatrická péče nachází. Rozhodně narážíme na limity počtu podiatrických ambulancí a ochotu podiatrii reálně provádět. Snažíme se zvyšovat počty podiatrických ambulancí, zaměřit se na nové možnosti

Tab. 3. Počet vykázaných výkonů 13024 VYŠETŘENÍ RIZIKA SYNDROMU DIABETICKÉ NOHY; zdroj: NRHZS 2015–2020 (kód vykazován od roku 2015) (7)

Rok	Počet osob*	Počet výkonů
2015	3 796	3 804
2016	6 332	6 334
2017	8 407	8 412
2018	12 283	12 307
2019	41 059	41 144
2020	89 416	89 624

*Uveden je počet unikátních osob s vykázaným výkonem v daném roce.

jejich zřizování, na zvýšení povědomí o podiatrii. Jednou z cest by bylo i zřizování podiatrií 1. stupně, které by byly schopné se v rámci daného regionu postarat o rizikové nemocné nebo pacienty s aktivním SDN a ty komplikovanější referovat do vyšších center. Prozatím však o zřízení podiatrie má dle dotazníkového šetření zájem pouze 6 kolegů (8 %). Jistě by nám to velmi pomohlo, neboť začínají poměrně dramaticky stoupat počty screeningu rizika SDN vyšetřované pravděpodobně nejen diabetology (Tab. 3). Jistě část z těchto nemocných by měla být dispenzarizována na podiatriích, a to v současné době není plně uskutečnitelné. Informovanost odborné i laické veřejnosti je možno zvýšit rozšiřováním povědomí o SDN nejen pomocí edukačních materiálů, popularizace podiatrie formou videí, článků, rozhlasových relací a podobně, ale i pořádáním regionálních seminářů propojujících lékaře pečující o diabetiky s podiatriemi. Odborná veřejnost své povědomí o podiatrii může zvyšovat nejen čtením odborné literatury, ale i účastí na přednáškách a odborných symposiích s podiatrickou tematikou (16). Dle dotazníků má většina kolegů zájem o podiatrii, hlavně o problematiku prevence SDN.

Závěrem lze shrnout, že počty podiatrických ambulancí nejsou dostatečné, díky čemuž není podiatrická péče plně a rychle dostupná. Jistě existují rozdíly v rámci regionů podle počtu obyvatel na 1 podiatrickou ambulanci. Nejhorší situace (největší počet obyvatel na jednu podiatrii) je pravděpodobně v Jihomoravském, Pardubickém, Středočeském a zejména Ústeckém kraji. Na nedostatečnou dostupnost podiatrické péče v ČR nepřímo poukázalo výše uvedené

LITERATURA

1. Fejfarová V, Pithová P, Koliba M, Jirkovská A, Jirkovská J, Kůsová H, Sixta B. Syndrom diabetické nohy, kam s ním. Česká diabetologie. 2021;4:3-6.
2. Sollitto RJ, Gazivoda PL, Hart TJ. Diabetic foot amputations. Part II: Metatarsal amputations. J Foot Surg. 1990;29(2):135-40. PMID: 2338472.
3. Troisi N, Ercolini L, Chisci E, Baggione C, Chechi T, Manetti F, Del Pin B, Virgili R, Lepri GA, Landini G, Michelagnoli S. Diabetic Foot Infection: Preliminary Results of a Fast-Track Program with Early Endovascular Revascularization and Local Surgical Treatment. Ann Vasc Surg. 2016;30:286-91. doi: 10.1016/j.avsg.2015.07.015. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26370745.
4. Meloni M, Izzo V, Manu C, Ahluwalia R, Pedro J, Sánchez-Ríos CL. Fast-track pathway: an easy-to-use tool to reduce delayed referral and amputations in diabetic patients with foot ulceration. Diab Foot J. 2019;22(2).
5. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA; IWGDF Editorial Board. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). Diabetes Metab Res Rev. 2020;36 Suppl 1:e3266. doi: 10.1002/dmrr.3266. PMID: 32176447.
6. Edmonds ME, Blundell MP, Morris ME, Thomas EM, Cotton LT, Watkins PJ. Improved survival of the diabetic foot: the role of a specialized foot clinic. Q J Med. 1986;60(232):763-71. PMID: 3774959.
7. Albright RH, Manohar NB, Murillo JF, Kengne LAM, Delgado-Hurtado JJ, Diamond ML, Acciani AL, Fleischer AE. Effectiveness of multidisciplinary care teams in reducing major amputation rate in adults with diabetes: A systematic review & meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2020 Mar;161:107996. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107996. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31935416.
8. Pithová P, Fejfarová V, Koliba M, Jirkovská A, Jirkovská J, Kůsová H, Sixta B. Zhodnocení externího auditu podiatrických ambulancí v ČR 2021. Přednáška na 58. Diabetologických dnech, Luhačovice, 4/2022. Abstrakt publikován v DMEV 2022, 25, Suppl.1:27-28.
9. Jirkovská A, Dubský M, Fejfarová V, Jirkovská J, Koliba M, Krawczyk P, Kučera D, Soxta B, Wosková V, Fialová Z, Vrbová T, Klugar M. Syndrom diabetické nohy – prevence, diagnostika a terapie. Adaptovaný doporučený postup na základě mezinárodních guideline* Geum, 2022
10. Alonso-Fernández M, Mediavilla-Bravo JJ, López-Simarro F, Comas-Samper JM, Carramiñana-Barrera F, Mancera-Romero J, de Santiago Nocito A; Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN. Evaluation of diabetic foot screening in Primary Care. Endocrinol Nutr. 2014;61(6):311-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.007. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24582291.

dotazníkového šetření. Zdá se, že dostupnost podiatrické péče není v ČR dostatečná nejen pro pacienty s chronickými diabetickými ulceracemi, Charcotovou osteoarthropatií, pro pacienty s vyšším rizikem SDN, ale i pro pacienty s akutním problémem, tzv. akutním syndromem diabetické nohy, neboli „diabetic foot attack“ (17), který vyžaduje okamžité řešení. Pokud se těmto nekomplikovanějším nemocným neposkytne včasné řádná péče, vede to k vyššímu počtu amputací, což ovlivní negativním způsobem kvalitu života nemocných (18), jejich morbiditu i mortalitu. Jistě to bude mít i ekonomické konsekvence, neboť přímé i nepřímé náklady na péči o nemocné po vysokých amputacích jsou mnohonásobně vyšší, nežli jsou náklady spojené s péčí o zhojené pacienty se SDN (19). Proto bude Podiatrická sekce ČDS ČLS JEP i nadále usilovat o zvýšení povědomí o podiatrii (např. informace o provádění scoringu), zaměřovat se na zlepšení diagnostiky rizikových faktorů včetně detekce ICHDK, zlepšovat nadále dostupnost a kvalitu podiatrické péče v celé České republice a hledat podporu pro rozšíření podiatrických ambulancí a adekvátní zhodnocení jejich péče.

Závěrem dovoluji poděkovat všem kolegům – diabetologům za vyplnění dotazníků. Poskytnutá data budou podkladem pro přípravu koncepce Podiatrické péče v ČR, na které nyní pracujeme.

Článek byl podpořen NU20-01-00078, IN 00023001, projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

11. Sánchez-Ríos JP, García-Klepzig JL, Manu C, Ahluwalia R, Lüdemann C, Meloni M, Lacopi E, De Buruaga VR, Bouillet B, Vouillarmet J, Lázaro-Martínez JL, Van Acker K. Referral of patients with diabetic foot ulcers in four European countries: patient follow-up after first GP visit. J Wound Care. 2019 Aug 1;28(Sup8):S4-S14. doi: 10.12968/jowc.2019.28.Sup8.S4. PMID: 31393783.
12. Lin CW, Yang HM, Hung SY, Chen IW, Huang YY. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection. BMC Fam Pract. 2021;22(1):16. doi: 10.1186/s12875-020-01363-y. PMID: 33422005; PMCID: PMC7797140.
13. Macfarlane RM, Jeffcoate WJ. Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. Diabet Med. 1997;14:867-70.
14. Sanders AP, Stoeldraaijers LG, Pero MW, Hermkes PJ, Carolina RC, Elders PJ. Patient and professional delay in the referral trajectory of patients with diabetic foot ulcers. Diabetes Res Clin Pract. 2013;102(2):105-11. doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.016. Epub 2013 Oct 1. PMID: 24145054.
15. Guest JF, Fuller GW, Vowden P. Diabetic foot ulcer management in clinical practice in the UK: costs and outcomes. Int Wound J. 2018;15(1):43-52. doi: 10.1111/iwj.12816. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29243399
16. Fejfarová V, Koliba M, Jirkovská A, Kůsová H, Pithová P, Jirkovská A, Sixta B. Je podiatrické péče v ČR dostupná? Aktuální medicína. 2022;1:39-42.
17. Vainieri E, Ahluwalia R, Slim H, Walton D, Manu C, Taori S, Wilkins J, Huang DY, Edmonds M, Rashid H, Kavarthapu V, Vas PRJ. Outcomes after Emergency Admission with a Diabetic Foot Attack Indicate a High Rate of Healing and Limb Salvage But Increased Mortality: 18-Month Follow-up Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022 Mar;130(3):165-171. doi: 10.1055/a-1322-4811. Epub 2020 Dec 22. PMID: 33352595.
18. Fejfarová V, Jirkovská A, Dragomirecká E, Game F, Bém R, Dubský M, Wosková V, Křížová M, Skibová J, Wu S. Does the diabetic foot have a significant impact on selected psychological or social characteristics of patients with diabetes mellitus? J Diabetes Res. 2014;2014:371938. doi: 10.1155/2014/371938. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24791012; PMCID: PMC3984852.
19. Prompers L, Huijberts M, Schaper N, Apelqvist J, Bakker K, Edmonds M, Holstein P, Jude E, Jirkovska A, Mauricio D, Piaggese A, Reike H, Spraul M, Van Acker K, Van Baal S, Van Merode F, Uccioli L, Urbancic V, Ragnarson Tennvall G. Resource utilisation and costs associated with the treatment of diabetic foot ulcers. Prospective data from the Eurodiabetic Study. Diabetologia. 2008;51(10):1826-34. doi: 10.1007/s00125-008-1089-6. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18648766.

Zápalové markery v klinickej praxi

Štefan Sotak

I. interná klinika UPJŠ LF a UN LP v Košiciach

Zápal je všeobecná obranná reakcia tela proti rôznym škodlivým podráždeniam. Diagnostika zápalového procesu a monitorovanie jeho liečby je založené na kombinácii klinických a laboratórnych nálezov. Biochemické zápalové markery slúžia obvykle na podporu diagnózy infekcie, na jej monitorovanie a sledovanie efektívnosti antiinfekčnej liečby. Zápalový marker je potrebné vyberať podľa klinického stavu s ohľadom na zradnosť a nedostatky markerov, so znalosťou ich dynamiky a s ohľadom na dĺžku anamnézy. Ako optimálny postup pri zistení bakteriálnej infekcie sa odporúča vyšetrovať viaceré proteíny akútnej fázy. Je úlohou lekára určiť, kedy, za akých okolností, a ktorý marker nechať vyšetriť s ohľadom na to, aby pacient bol včas správne diagnostikovaný a dostal adekvátnu liečbu, a na druhú stranu, aby nebol zbytočne iatrogenizovaný a aby zdravotnícke zariadenie zbytočne neprichádzalo o financie.

Kľúčové slová: zápal, marker, CRP, PCT, IL 6.

Inflammatory markers in clinical practice

Inflammation is the general defense response of the body against various harmful irritations. Diagnosis of the inflammatory process and monitoring of its treatment is based on a combination of clinical and laboratory findings. Biochemical inflammatory markers usually serve to support the diagnosis of the infection, to monitor it, and to monitor the effectiveness of anti-infective treatment. The inflammatory marker should be selected according to the clinical condition with regard to the treachery and deficiencies of the markers, with knowledge of their dynamics and with regard to the length of the anamnesis. As an optimal procedure for detecting bacterial infection, it is recommended to screen for several acute phase proteins. The role of the physician is to determine when, under which circumstances, and which markers to have examined, with a view to ensuring that the patient is correctly diagnosed in time and receives appropriate treatment, and on the other hand, that he is not unnecessarily iatrogenized and that the medical facility does not lose money unnecessarily.

Key words: inflammation, marker, CRP, PCT, IL 6.

Úvod

Zápal je zložitý a komplexný systém obranných reakcií vaskularizovaných tkanív, ktorým organizmus reaguje na patogénny podnet rôzneho charakteru, ktorý ho vyviedol zo stavu dynamickej rovnováhy, pričom cieľom je obnoviť pôvodný stav. Rad obranných a hojivých reakcií spočíva v odstránení príčiny a následnej regenerácii alebo reparácii tkanív s obnovením metabolizmu a funkcie postihnutého orgánu do stavu dynamickej rovnováhy (1).

Odpoveď na zápalový podnet je začatá a regulovaná širokým spektrom zápalových mediátorov a je sprevádzaná aj fyzikálnymi či klinickými prejavmi:

- reakcia akútnej fázy – tzv. proteíny akútnej fázy (C reaktívny proteín (CRP), α -1-antitrypsín (α -1-AT), koagulačné faktory, C3 zložka komplementu),
- leukocytóza (prípadne leukopénia),
- febrilita (prípadne subfebrilita, ale aj normotermia),
- zvýšená sedimentácia erytrocytov,
- metabolické zmeny,
- zmeny iónovej koncentrácie,
- stresová reakcia – únava, vyčerpanosť, bolesť (1).

Reakcia akútnej fázy je uniformná adaptačná odpoveď na narušenie integrity organizmu, ktorá si zachováva obranný charakter a ktorá je

časovo i rozsahom limitovaná. Je iniciovaná molekulovými vzormi spojenými s patogénom a molekulovými vzormi spojenými s poškodením, ktoré sú rozpoznávané bunkami imunitného systému, a tie následne spúšťajú humorálnu imunitnú reakciu, predovšetkým prozápalové cytokíny (tumor nekrotizujúci faktor α (TNF α), interleukíny (IL) 1 a 6 a kortikoidy). Zahŕňa deje imunitnej povahy, všetky systémové zmeny v endokrínnej a metabolickej oblasti, syntézu proteínov akútnej fázy v pečenej bunkách, zmeny vodnej a elektrolytickej rovnováhy, pyretickú reakciu a ďalšie. Hlavný význam spočíva v udržaní homeostázy, protiinfekčnej obrane, modulácii vnímanej bolesti, odstránení nenávratne poškodených tkanív, zaistení dostatočnej ponuky energie a stavebného materiálu (najmä aminokyselín) pre tvorbu protilátok, enzýmov, hormónov a v regeneračných dejoch (1).

C reaktívny proteín

Ide o najčastejšie používaný biochemický sérový marker zápalu (2).

CRP je bielkovinový reaktant akútnej fázy zápalu, ktorý sa tvorí v pečeni (2). Jeho hladina sa dramaticky zvyšuje v závislosti od intenzity zápalovej reakcie. Má množstvo biologických aktivít súvisiacich s nešpecifickou obranou organizmu. Pôsobí ako opsonín pre baktérie, parazity a imunokomplexy a môže aktivovať komplement klasickou cestou. Pomocou kalciových iónov sa viaže na polysacharidy bakteriálnej steny a na poškodené bunky, čím sa výrazne podieľa na odstraňovaní bunkového detritu uvoľňujúceho sa z nekrotizujúceho tkaniva počas zápalu. Je schopný aktivovať niektoré zápalové mediátory. Koncentrácia sa môže zvýšiť viac ako tisícnásobne v závislosti od intenzity akútnej zápalovej reakcie. Zvýšenie sa pozoruje už asi o 6 až 12 hodín od akútneho stimulu, ktorým môže byť aj chirurgický zákrok, popálenie, zlomenina alebo nekróza v dôsledku oklúzie tepny (infarkt myokardu) (1, 2). Tvorba CRP ako odpoveď na zápal môže byť ovplyvnená aj polymorfizmom CRP génu (3). Vrcholné hladiny sa dosahujú po 36 – 50 (priemerne 48) hodinách. Biologický polčas je konštantný (1) – 19 hodín (4) –, hladiny závisia priamo od produkcie. Pri uzdravovaní sa jeho koncentrácia znižuje tiež rýchlo, približne o 50 % za deň (2). CRP je spoľahlivým ukazovateľom začiatku akútneho zápalu, účinnosti zvolenej liečby a uzdravenia pacienta. Trend poklesu koncentrácií CRP naznačuje, že liečba je úspešná a často je možné ju ukončiť, keď sa hodnoty CRP vrátia do normálu (2). Jedinou, ale výraznou nevýhodou CRP je, že pokles sa za klinikou oneskoruje o 24 – 48 h (1).

Tab. 1. Typické hodnoty CRP pri vybraných ochoreniach

Sérová hladina CRP (mg/l)	Možná etiológia ochorenia
5 – 30	bežná nádcha alebo chrípka
10 – 40	ľahký zápal a vírusové infekcie
25 – 100	chrípka bez komplikácií, infekčná mononukleóza, infekcia zapríčinená mykoplazmami, cytomegalovírusom, adenovírusmi a herpes simplex vírusom
40 – 200	akútna bakteriálna infekcia
100 – 200	pyelonefritída
viac ako 200	ťažké infekcie a popáleniny
400 – 800	ťažká akútna cholecystitída, ťažká pneumónia

Zdroj: (1)

Normálna koncentrácia CRP v sére zdravého človeka je nižšia ako 5 mg/l, mierne sa zvyšuje s vekom. Zvýšené hodnoty môžu byť zaznamenané u žien v poslednej fáze gravidity (2).

Okrem pečenej tvorby (2) a porúch tvorby IL 1 β a 6 a TNF α (4), keď sú hladiny CRP nízke napriek možnej ťažkej bakteriálnej infekcii, je ešte niekoľko známych faktorov, ktoré interferujú s produkciou CRP. Zvýšené hodnoty CRP sa zisťujú aj u pacientov s AIDS, pacientov liečených cytotoxickými liečivami, glukokortikoidmi alebo ožarovaním (2). Dlhodobé zvýšené CRP môžeme nájsť pri malignitách (lymfómy, sarkómy aj karcinómy) (hladina nad 100 mg/l je znakom zlej prognózy) a chronických aktívnych zápaloch (2). Pri ľahkých akútnych zápaloch a vírusových infekciách sú obvyklé hladiny 10 – 40 mg/l, pri akútnom zápale, bakteriálnej infekcii 40 – 200 mg/l a pri ťažkých infekciách a popáleninách sú hladiny vyššie ako 200 mg/l, obvykle však nepresahujú 350 – 400 mg/l. Z vírusových infekcií boli vyššie hladiny zaznamenané pri infekciách cytomegalovírusom alebo vírusom herpes simplex. Hladiny CRP sa monitorujú aj po transplantáciách orgánov. Počas troch dní po výkone dochádza k zvýšeniu CRP, následne by hladiny mali klesať, čo znamená dobrý prognostický znak. Pretrvávajúce vysoké hodnoty CRP môžu poukazovať na rejekciu transplantátu. Nekróza pri akútnom infarkte myokardu sa prejaví okrem iného aj maximálnym zvýšením CRP o 48 hodín od objavenia sa bolesti (2). Abdominálna obezita, hypertriacylglycerolemia, chronická obličková choroba, nikotinizmus, psychický stres, znížené hladiny HDL-C cholesterolu, artériová hypertenzia a hyperglykémia pozitívne korelujú s hladinami CRP, ide o hodnoty do 10 mg/l (5, 6). Naopak, hladinu CRP znižujú niektoré liečivá (napr. aspirín o 29 %, klopidogrel o 32 %, statíny o cca 13 – 47 % v závislosti od typu, dávky, dĺžky podávania a typu ochorenia, kvôli ktorému sú nasadené v liečbe, ezetimib o 25 – 62 %, fenofibrát o 84 %, niacín o 24 %, ACE inhibítory (ramipril o 24 – 32 %), sartany o 14 – 39 %, β -blokátory o 12 – 73 %, glitazóny (rosiglitazón o 43 %) a vitamín E o 49 – 81 %) (7, 8), iné zase zvyšujú (napr. estrogény ako substitučná terapia o 50 až 100 %) (8).

Ak infekcia trvá viac ako 7 dní, hranicou na rozlíšenie, či je infekcia bakteriálneho alebo vírusového pôvodu, je hladina CRP 25 mg/l (9). Mnohé zápalové ochorenia, aj neinfekčné, majú svoju typické hladiny CRP (tab. 1). Indikácie na stanovenie hladiny CRP z medicínskeho hľadiska sú zhrnuté v tab. 2.

Prokalcitonín

Ide o druhý najčastejšie používaný biochemický sérový marker zápalu (10).

Stimulom na jeho syntézu sú hlavne baktériové endotoxíny (lipopolysacharidy (LPS)), ale aj cytokíny – TNF α a IL 6 (10). Vylučuje sa obličkami, ľahká a stredne ťažká renálna insuficiencia nemá vplyv na jeho hladinu (11).

Tab. 2. Indikácie na stanovenie sérovej hladiny CRP

dif. dg. vírusovej verus bakteriálnej infekcie horných dýchacích ciest
dif. dg. tracheobronchitídy versus bronchopneumónie
dif. dg. bronchitídy/pneumónie verus CHOCHP/kardiálnej dekompenzácie
dif. dg. akútnej cystitídy verus akútnej pyelonefritídy
dif. dg. febrilit neznámej etiológie
monitorovanie efektivity antimikrobiálnej liečby

Zdroj: (2)

Prokalcitonín (PCT) je bielkovina syntetizovaná hlavne v pečeni, v menšej miere v neuroendokrinných bunkách čriev a pľúc, v monocytoch a makrofágoch. Pri sepe je produkovaný prakticky každou bunkou v tele. PCT začne stúpať asi 2 – 4 hodiny od spustenia zápalového procesu a dosahuje maximálne hodnoty za 12 – 24 hodín. Koncentrácia PCT sa mení paralelne so závažnosťou zápalového procesu. Ak príčina zápalu vymizne, dochádza k eliminácii PCT s polčasom 20 – 24 (t. j. cca 1 deň). Na rozdiel od CRP, produkcia PCT pri porovnatelnom polčase ustáva ďaleko rýchlejšie. Tieto vlastnosti robia z PCT výborný marker ťažkej bakteriálnej infekcie. Zvýšenie PCT pretrváva dlhšie, ako u iných indikátorov sepsy a vyskytuje sa aj u pacientov s neutropéniou. V porovnaní s CRP má PCT vyššiu špecifitu pre bakteriálnu infekciu, je vhodný na sériové monitorovanie a rozhodovanie o nasadení či vysadení ATB a reaguje aj na sekundárne infekcie. PCT sa pri sepe nekonvertuje na kalcitonín. Presný fyziologický význam prokalcitonínu nie je objasnený, predpokladá sa, že sa podieľa na regulácii zápalu a má analgetické účinky. Polčas prokalcitonínu je 1 deň a po imunitnej stimulácii vzrastá jeho sérová koncentrácia už v priebehu 2 – 3 hodín asi dvadsaťnásobne. Zvýšený sa dá pozorovať pri generalizovaných bakteriálnych, mykotických a protozoárných infekciách, neobjavuje sa pri vírusových infekciách (10) (tab. 3). S menej výrazným vzostupom sa dá stretnúť aj v prípadoch, ktoré sú uvedené v tab. 3. Je pozitívny aj pri malobunkovom karcinóme pľúc a pri generalizácii prakticky akéhokoľvek malígneho ochorenia (12).

α-1-kyslý glykoproteín (orosomukoid)

Produkuje sa v pečeni (13).

Jeho fyziologická úloha zatiaľ nie je celkom vyjasnená. In vitro bola preukázaná jeho schopnosť viazať rôzne ligandy, ktorých spektrum je veľmi široké – siahajúce od malých iónov až po steroidné hormóny a rôzne liečivá. Zdá sa teda, že orosomukoid by mohol byť primárne transportér (13).

Normálna sérová hladina je do 1,2 mg/ml. Vysoké hodnoty sú prognosticky nepriaznivým faktorom priebehu septickej reakcie. Je zvýšený aj pri malignitách, niektorých infekciách (napr. HIV), pri väčších chirurgických výkonoch, popáleninách a aj v tehotenstve. Má význam i pre hodnotenie farmakokinetiky, napríklad antidepresív, ktoré viaže. Svoje miesto má aj v diferenciálnej diagnostike primárnych a sekundárnych malignít pečene (13).

Tab. 3. Typické hodnoty PCT pri vybraných ochoreniach

sérová hladina PCT (µg/l)	možná interpretácia
pod 0,1	nepítomnosť bakteriálnej infekcie
0,1 – 0,25	nepravdepodobnosť bakteriálnej infekcie
0,25 – 0,5	možnosť prítomnosti bakteriálnej infekcie
0,5 – 1	chronické zápalové procesy, autoimunitné ochorenia, vírusové infekcie, mierne až stredne závažné lokálne bakteriálne infekcie
1 – 2	vírusové infekcie, mierne až stredne závažné lokálne bakteriálne infekcie
2 – 5	veľké hrudné a brušné operácie, bakteriálne infekcie
5 – 10	veľké hrudné a brušné operácie, polytrauma, popáleniny, bakteriálne infekcie
10 – 100	závažné bakteriálne infekcie, sepsy, MODS

Zdroj: (15)

Presepsín

Presepsín je fragment glykoproteínu CD14 a vzniká ako výsledok zápalovej reakcie spôsobenej infekciou. Glykoproteín CD14 je exprimovaný na povrchu membrány monocytov, makrofágov, granulocytov, kde slúži ako receptor komplexov LPS a LPS viažucich proteínov (LPBP). Je lokalizovaný v blízkosti toll-like receptora 4 (TLR4). Naviazaním LPBP komplexu na CD14 sa aktivuje TLR4 – špecifická prozápalová kaskáda, a tým sa spúšťa zápalová reakcia hostiteľa proti infekčnému agens. Komplex LPS-LPBP-CD14 je uvoľňovaný do cirkulácie a vplyvom plazmatických proteáz štiepený na subtyp sCD14-ST-presepsín (14).

Presepsín slúži na diagnostiku a prognózu sepsy a posúdenie miery závažnosti septických stavov. Koncentrácie sú významne vyššie u pacientov s bakteriálnou infekciou, ako u pacientov bez infekcie (14) (tab. 4).

Na rozdiel od CRP aj PCT, syntéza presepsínu nie je ovplyvnená funkciou pečene. Možno ho využiť aj v prípadoch, ak PCT je ovplyvnený interferenciou s kalcitonínom (napr. u niektorých pacientov s malobunkovým karcinómom pľúc alebo medulárnym karcinómom štítnej žľazy). Malá molekula presepsínu (13 kDa) sa filtruje v glomeruloch do moču a následne reabsorbuje a katabolizuje v tubulových bunkách. Hodnoty presepsínu bývajú preto zvýšené u pacientov so zníženou glomerulárnou filtráciou a mali by sa interpretovať s ohľadom na obličkové funkcie (14).

Feritín

Hladina feritínu, bielkoviny produkovanej v takmer všetkých ľudských tkanivách, v krvnom sére odráža predovšetkým tkanivové zásoby železa. Jeho hodnota klesá skôr, než narastie hladina transferínu (15).

Príčiny zvýšenej hladiny sú mnohoraké: zápal prakticky akejkolvek etiológie (bakteriálne infekcie, reumatoidná artritída, systémový lupus erythematoses, Stillova choroba, nešpecifické črevné zápaly...), hepatálne ochorenia (najmä nealkoholová steatóza pečene, vírusová hepatitída B a C), obezita, abúzus alkoholu, tyreotoxikóza, rôzne malignity (predovšetkým hematologické, obzvlášť histiocytóza X), preťaženie organizmu železom (napr. hemochromatóza, časté transfúzie krvi, nadmerný prísun železa v strave...), porphyria cutanea tarda, Wilsonova choroba, neefektívna erythropoéza (sideroblastická anémia, talasémia). Preto feritín nie je vhodným ukazovateľom zápalu (1). Má však relatívne podstatný význam pri určovaní prognózy SARS-CoV-2. Pri vzostupe hladiny nad 1 000 µg/l je prognóza pacienta zlá (16).

Tab. 4. Určovanie pravdepodobnosti sepsy podľa sérovej hladiny presepsínu

	sérové hladiny presepsínu (ng/l)
sepsa vylúčená	menej ako 200
sepsa je nepravdepodobná	200 – 300
sepsa je možná	300 – 500
zvýšené riziko nepriaznivého vývoja	500 – 1 000
vysoké riziko progresie (ťažká sepsa, septický šok), riziko tridsaťdňovej mortality je ako pri APACHE II viac ako 25	viac ako 1 000

Zdroj: (15)

Cytokíny

Cytokíny sú univerzálne mediátory zápalu produkované stimulovanými imunokompetentnými aj inými bunkami, najmä aktivovaným endotelom. Ako včasné spúšťače a regulátory zápalovej odpovede sa podieľajú na iniciácii syntézy ďalších rutinne používaných zápalových markerov (PCT, CRP). Pre svoju univerzálnosť však nedokážu dostatočne odlíšiť systémový a lokálny zápal, prípadne infekčný a neinfekčný pôvod zápalu. Laboratórnu diagnostiku cytokínov obmedzuje najmä ich krátky biologický polčas (14).

Dostatočne stabilný a laboratórnej diagnostike prístupný je len IL 6. Jeho koncentrácia sa zvyšuje veľmi skoro a dosahuje maximum 2 – 4 hodiny po nástupe syndrómu systémovej zápalovej odpovede (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). V súčasnosti sa s úspechom u dospelých používa pri monitorovaní aktivity vzácnnej Castlemanovej choroby (14). V štádiu overovania jeho prínosu do diagnostiky a sledovania dynamiky priebehu sú ďalšie chronické ochorenia, najmä autoimunitné, rejkčné reakcie, Alzheimerova choroba, vrodené aj získané imunodeficientné stavy (lymfhistiocytóza, AIDS...) a niektoré lymfómy (14).

Interleukín 6

IL 6 je cytokín so širokým spektrom funkcií, ktorý vykazuje aktivitu v B-bunkách, T-bunkách, krvotvorných kmeňových bunkách, hepatocytoch a mozgových bunkách. Produkcia IL 6 je vyvolaná náhle pri akútnych zápalových reakciách spojených so zranením, úrazom, stresom, infekciou, neopláziou a ďalšími závažnými stavmi. IL 6 je u dospelých užitočný pri hodnotení závažnosti SIRS, sepsy a septického šoku, ako aj pri odlíšení nesterilnej a sterilnej nekrózy pri nekrotizujúcej pankreatitíde (14) (tab. 5). U novorodencov pomáha pri rozlíšení novorodeneckej sepsy. Jeho fyziologická hodnota je do 7 ng/l (15).

Zohráva úlohu aj pri chronických zápaloch, napríklad reumatoidnej artritíde, systémovom lupuse, Behçetovej chorobe, Crohnovej chorobe alebo ulceróznej kolitíde, čo treba brať do úvahy pri hodnotení akútnych zápalových stavov u týchto pacientov (15).

Zvýšené hodnoty IL 6 však nachádzame aj pri mnohých malignitách (lymfómy, mnohobuňkový myelóm, leukémie, karcinómy prostaty, kolorektálny, ovariálny, mamárny, pulmonálny, pankreasu, obličky, hlavy a krku...), ateroskleróze, anémii, diabetes mellitus, depresii, roztrúsenej skleróze, AIDS a alkoholovej chorobe pečene (17).

Sérový amyloid A

Týmto pojmom sa označuje skupina proteínov patriaca do rodiny apoproteínov. Funkcie sérového amyloidu A (SAA) sú: obmedzenie

Tab. 5. Indikácie na stanovenie sérovej hladiny IL 6

veľmi včasný záchyt infekcie u rizikových pacientov pred rozvojom klinických príznakov (pooperačné obdobie, imunosupresia)
monitorovanie priebehu a závažnosti SIRS, sepsy, septického šoku a určovanie ďalšej prognózy
diferenciálna diagnostika sepsy a SIRS
rozlíšenie infikovanej a sterilnej nekrózy pri ťažkej akútnej pankreatitíde

Zdroj: (15)

transportu cholesterolu do pečene, chemotaxia a indukcia enzýmov degradujúcich extracelulárnu matrix (18).

SAA je proteín akútnej fázy, syntetizovaný prevažne v pečeni, ktorý v odpovedi na zápalový proces, infekčný alebo neinfekčný, vykazuje výrazný vzostup koncentrácie v krvi v priebehu 6 až 12 h. Nárast môže dosiahnuť sto až tisícnásobok pôvodnej koncentrácie. Jeho normálna sérová hladina je do 6,4 mg/l (19).

Stanovenie SAA je smerodajné u pacientov s vírusovými infekciami, ďalej u rejekcie transplantátov obličky (najmä u imunosuprimovaných pacientov) a tiež u pacientov s cystickou fibrózou liečenou kortikoidmi (20, 21). V prípade artritídy SAA tesne koreluje s aktivitou ochorenia. Súčasné stanovenie CRP a SAA môže zvýšiť diagnostickú senzitivitu infekcií (22).

SAA vykazuje akútne zmeny (t. j. cca 24 hod) po operácii obdobne ako CRP a IL 6. Závažnosť zápalu pre organizmus, dĺžku záťaže a možné riziko 72 hod po operácii ukazujú hlavne CRP a SAA (v tomto období sú už IL 6 a leukocyty znížené prakticky na predoperačnú úroveň). Maximálna dynamika bola pozorovaná práve u SAA. SAA sa teda javí ako ukazovateľ, ktorý by mal byť zaradený medzi testy poskytujúce informácie o možných komplikáciách vo včasnom pooperačnom období (23).

Okrem toho, jeho dlhodobou zvýšená hladina predstavuje rizikový faktor aterosklerózy a môže viesť k vzniku sekundárnej amyloidózy (18).

Myxovirus resistance protein A

Po prekonaní vírusovej infekcie sú spustené interferónom (IFN) I a III indukované molekulárne reakcie: IFN I alebo III sa naviaže na svoje receptory, čo je proces vedúci okrem iného k aktivácii génov mx1 a mx2, ktoré produkujú antivírusové Mx proteíny (Mx1, nazývaný MxA, a Mx2, nazývaný MxB). Tieto proteíny sa u človeka produkujú vo všetkých jadrových bunkách, fyziologicky sa však do krvného obehu uvoľňujú len vo veľmi malých množstvách (24).

Mx gény nie sú priamo indukované vírusmi a nie sú exprimované konštitutívne. Ich expresia striktne závisí od signalizácie IFN I a III. Produkcia proteínu MxA v bunkách periférnej krvi sa ukázala ako klinicky citlivý a špecifický marker vírusovej infekcie (24).

Je dôležité spomenúť, že MxA je intracelulárny proteín. Preto sa akákoľvek metóda na jeho detekciu spolieha na uvoľnenie proteínu MxA z buniek. MxA môže byť detegovaná aj v kapilárnej krvi (24).

Koncentrácia proteínu MxA v periférnej krvi je fyziologicky pod 50 ng/ml. Je indukovaný za menej ako 1,2 hod po začatí akútnej infekcie a má polčas 2,3 dňa. MxA dosahuje maximálnu koncentráciu po 16 h a zostáva zvýšený v prítomnosti zvýšeného IFN I alebo III (24).

MxA je pozitívne pri akútnej vírusovej infekciách spôsobených napr. vírusmi chrípky, vezikulárnej stomatitídy, osýpok, inými vírusmi patriacimi do čeľade Bunyviridae, ďalej vírusmi „Semliki Forest“, opičích kiahní, togavírusu a podobne (24).

Naopak, jeho stanovenie nemá význam pri podozrení na meningovírus, vírusy encefalomyokarditídy, vakcínie, patriace do čeľade Poxviridae atď., pretože hladina MxA na ochorenia spôsobené týmito vírusmi nezareaguje (24).

MxA je teda informatívny všeobecný marker pre najčastejšie akútne vírusové infekcie.

Tab. 6. Zmeny sérových hladín rôznych bielkovín v reakcii na zápal

pozitívne (sérová hladina stúpa)			neutrálne (sérová hladina sa nemení)	negatívne (sérová hladina klesá)
Doba odpovede				
rýchla	stredná	pomalá		
(pozri tab. 7)	12 – 36 h od začiatku ochorenia, vrchol na konci 1. týždňa	48 – 72 h od začiatku ochorenia, vrchol na 6. – 7. deň od začiatku ochorenia		
α-1-AT, CRP, IL 6, PCT, sedimentácia, sérový amyloid A, sérový amyloid P	ferritin, fibrinogén	C3 a C4 zložky komplementu, ceruloplazmín, haptoglobín, hemopexín, α-1-kyslý glykoproteín	α-2-makroglobulín, apolipoprotein A	albumín, prealbumín, proteín viažuci retinol, transferín

Zdroj: (15)

Tab. 7. Doba odpovede CRP, PCT a IL 6 v čase v reakcii na zápal

	vzostup (h)	maximum (h)	počas (h, priemerne)
CRP	6 – 12	48	20
PCT	2 – 3	24	24
IL 6	0,5 – 1	6 – 12	1

Zdroj: (15)

Tab. 8. Kritická diferenciacia vybraných zápalových markerov

CRP	33,5 %
PCT	16 %
IL 6	40,1 %
presepsín	22,3 %
ferritin	17,3 %

Zdroj: (23)

Obsolentné metódy

Mukoproteíny (glykoproteíny) sú tvorené bielkovinovou molekulou, ktorá je glykozylovaná. Sú súčasťou bunkových membrán, telesných tekutín (napríklad takmer všetky plazmatické proteíny sú v skutočnosti glykoproteíny a patria medzi α-1- a α-2-globulíny) a medzibunkovej hmoty (14).

Keďže v minulosti neboli k dispozícii dostupné laboratórne testy na vyšetrenie jednotlivých proteínov akútnej fázy zápalu, vyšetrenie mukoproteínov bolo v diferenciálnej diagnostike zápalov dýchacích ciest často požadovaným vyšetrením. V súčasnosti je už obsolentné a nahradené inými špecifickejšími vyššie uvedenými parametrami (14).

Záver

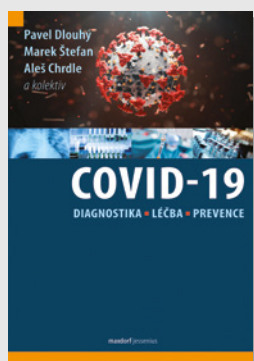
Proteíny v plazme môžu a nemusia reagovať na zápal zmenou svojej koncentrácie v čase (tab. 6 a 7). V súčasnosti neexistuje jediný dostatočne citlivý a špecifický marker zápalu, ktorý by bol schopný spoľahlivo diagnostikovať infekčný zápal a informovať o rýchlo sa meniacej situácii u septického alebo potenciálne septického. Existujúce rutinne dostupné markery je potrebné používať vo vhodných kombináciách a interpretovať ich vždy s ohľadom na konkrétnu klinickú situáciu a v kontexte s inými laboratórnymi nálezmi. Izolovaná hodnota každého zápalového markera má oveľa menší význam ako sledovanie jeho kinetiky u pacienta (tab. 8). Pre diagnostiku a monitorovanie lokalizovaných zápalov zostáva napriek svojim limitáciám najpoužívanejšim markerom CRP. Diagnostika a liečba systémovej infekcie a sepsy vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu zdravotníckych profesionálov. Z biochemických parametrov je pre odhad rizika, diagnostiku aj monitorovanie sepsy u dospelých najlepšie validovaným markerom PCT. Okrem diagnostiky sa zápalové markery, najmä PCT, využívajú v manažmente antimikrobiálnej liečby. Začatie aj ukončenie antibiotickej liečby sú však omnoho komplexnejšie ako len posúdenie jednej či viacerých hodnôt zápalového markera. Vírusové infekcie (ale nie všetky!) zvyšujú koncentrácie MxA, zatiaľ čo koncentrácie CRP a PCT zvyšujú len mierne alebo vôbec. Preto porovnanie hodnôt MxA a CRP a/alebo PCT možno použiť na odlíšenie infekčnej etiológie. Individualizovaný koncept pozostávajúci zo zistenia orgánovej dysfunkcie, identifikácie možného zdroja infekcie, sledovania klinického vývoja a posúdenia hodnoty a kinetiky markerov zápalu zabezpečuje správny prístup k pacientovi v každodennej lekárskej praxi. Ako optimálny postup pri zistení bakteriálnej infekcie sa odporúča vyšetřovať viaceré proteíny akútnej fázy, najčastejšie to sú už spomínané CRP, PCT a taktiež IL 6. Vyšetrenie posledných dvoch menovaných je ale finančne náročnejšie. CRP, PCT a IL 6 sa nenahrádzajú, ale dopĺňajú. Niekedy je oprávnené vyšetrenie všetkých troch markerov a niekedy je vyšetrenie hoci len jedného z nich celkom zbytočné. Netreba však zabúdať, že laboratórne markery sú doplnkovým diagnostickým nástrojom a žiaden marker ani ich kombinácia nenahradia dôkladné klinické vyšetrenie pacienta a komplexné posúdenie jeho stavu.

LITERATURA

- Koporcová J. Súčasná laboratórna diagnostika zápalových stavov. *in vitro*. 2015;3(1):28-32.
- Kožíková K. Pozícia vyšetrenia CRP v indikácii ATB liečby v praxi všeobecného lekára. Košice: UNLP Košice 2011 [cit. 2020-10-25]. Dostupné z WWW: <http://www.unlp.sk/index.php?option=com_content&task=view&id=1173&Itemid=95>.
- Fadi FG, Szalai AJ. C-Reactive Protein Gene Polymorphisms, C-Reactive Protein Blood Levels and Cardiovascular Disease Risk. *JACC* 2007;50(12):1115-1122.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? *Gut*. 2006;55(3):426-431.
- Biasucci LM, Koenig W, Mair J et al. How to use C-reactive protein in acute coronary care. *EHJ*. 2013;34(48):3687-3690.
- Nehring SM, Goyal A, Bansal P et al. C Reactive Protein, 2020. [cit. 2021-05-16]. Dostupné z WWW: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722873>.
- John JM, Bhatt DL. Emerging risk factors for atherosclerosis. *Indian Heart J*. 2007;59:28-37.
- Prasad K. C-reactive Protein-Lowering Agents. *Cardiovasc Drug Rev*. 2006;24(1):33-50.
- Seifert B. Diagnostika CRP. 2006 [cit. 2020-10-25]. Dostupné z WWW: <https://www.euni.cz/kurz/2210-diagnostika-crp?presenter=Lecture>.

10. Liu HH, Guo JB, Geng Z. Procalcitonin: present and future. *Ir J Med Sci.* 2015;3(184):597-605.
11. Zazula R, Průcha M, Spálený A et al. Procalcitonin nejen v diferenciální diagnostice zá-
nětlivé odpovědi organismu. *Anest Intenziv Med.* 2002; 2:86-91.
12. Ban HJ, Ji SG, Chi SY et al. Usefulness of Serum procalcitonin in lung cancer patients
with elevated serum C-reactive protein level. *BSJ.* 2011;38(55):2803.
13. Fournier T, Medjoubi-N N Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochem Biophys
Acta.* 2000;1482(1-2):157-171.
14. Ďurovcová E. CRP a jiné markery zápalu v klinickej praxi. *Interná med.* 2019;19(9):341-346.
15. Vlniešková K. Biochemické zápalové markery. *NEWSLAB.* 2016;7(1):62-64.
16. Astigarraga I, Ollauri-Ibanez C, Garcia-Obregon S et al. Hyperferritinemia is a bad
prognosis factor in COVID-19 patients and it is not specific for HLH in adults. *PBC
2021;68(S1):covidwho-1107599.*
17. Taher MY, Davies, DM, Maher J. The role of the interleukin (IL)-6/IL-6 receptor axis in
cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(6):1449-1462.
18. Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem.* 1999;265(2):501-523.
19. Gregorová E, Klímová M. Laboratorní příručka. 2021. [cit. 2022-09-25]. Dostupné z WWW:
<https://www.nempt.cz/files/lab_priručka/_LP_01523.htm>.
20. Malle E, De Beer FC. Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase
reactant for clinical practice. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:427-435.
21. Yamada T. Serum amyloid A (SAA): a concise review of biology, assay methods and cli-
nical usefulness. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37:381-388.
22. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P et al. Acute phase proteins, C-reactive protein and
serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing.*
1997;26:153-158.
23. Jabor A, Franeková J, Kubiček Z. Principy interpretace laboratorních testů. 2nd ed. Gra-
da Publishing, a. s.: Praha 2020. ISBN 9788027112722.
24. Zavyalov VP, Hämäläinen-Laanaya H, Korpela TK et al. Interferon-inducible myxovirus
resistance proteins: potential biomarkers for differentiating Viral from Bacterial Infections. *Clin Chem.* 2019;65(6):739-750.

KNIŽNÍ NOVINKA



Covid-19: diagnostika, léčba a prevence

Pavel Dlouhý, Marek Štefan, Aleš Chrdle a kol.

Kniha shrnuje aktuální informace o infekčním onemocnění covid-19 (coronavirus disease 2019), které je vyvolané virem SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Vedle diagnostiky a léčby se věnuje také prevenci covidu-19 včetně očkování. Publikace je orientovaná prakticky a zahrnuje kromě přehledových kapitol také manuály v úvodu a odborná stanoviska v závěru. Na přípravě knihy se podílel zkušený kolektiv autorů, který publikoval od května 2020 řadu textů o covidu-19, vypracoval doporučené postupy, manuály a stanoviska, díky kterým byla poskytována pacientům v České republice kvalitní zdravotní péče v souladu s aktuálními vědeckými poznatky.

Maxdorf 2022, 272 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN 978-80-7345-735-8

Cena: 595 Kč

Formát: 154x230 mm, pevná

Pegvisomant v léčbě akromegálie

Ivana Ságová^{1,2}, Marián Mokáň², Juraj Payer³, Peter Vaňuga¹

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa

²1. interná klinika UN a JLFUK Martin

³V. interná klinika LFUK a UN Bratislava

Napriek zlepšeniu chirurgických techník, súčasným možnostiam rádioterapie aj vývoju dlhodobo pôsobiacich analógov somatostatínu sa u niektorých pacientov s akromegáliou nepodarí doceliť biochemickú kontrolu ochorenia. Nedosiahnutie optimálnych sérových hodnôt rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora-1 (IGF-1) je spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou pacientov s akromegáliou. Antagonista receptora pre RH pegvisomant (PEG) je geneticky upravený analóg RH, ktorý zabraňuje dimerizácii receptora pre RH, t. j. procesu, ktorý je rozhodujúci pre pôsobenie RH na bunkovej úrovni. Efektom liečby je potlačenie produkcie IGF-1. V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hladín IGF-1 až v 90 % pacientov užívajúcich PEG. Účinnosť PEG v klinickom prostredí je o niečo nižšia, ako sa uvádza v kľúčových štúdiách, napriek tomu PEG normalizuje hladiny IGF-1 v rozsahu 65 až 97 % prípadov. Zriedkavým nežiaducim účinkom liečby môže byť zvýšenie pečeňových transamináz. Okrem toho bola v niekoľkých prípadoch opísaná progresia rastu tumoru hypofýzy. V našom prehľadovom článku uvádzame dlhodobé údaje týkajúce sa liečby pegvisomantom, diskutujeme o súvisiacich rizikách a prínosoch liečby.

Kľúčové slová: akromegália, inzulínu podobný rastový faktor 1, pegvisomant, rastový hormón.

Pegvisomant in the treatment of acromegaly

Despite improvements in surgical techniques, current radiotherapy options and development of long-acting somatostatin analogues, biochemical control of acromegaly is not achieved in some patients. The failure to achieve optimal serum growth hormone (RH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels means increased morbidity and mortality of acromegaly patients. The RH receptor antagonist pegvisomant (PEG) is a genetically engineered RH analog that prevents of RH receptor dimerization, i.e. a process that is crucial for the action of RH at the cellular level. The effect of the treatment is suppression of IGF-1 production. In pilot studies, normalization of IGF-1 levels was achieved in up to 90 % of patients receiving PEG. However, PEG efficacy in clinical settings is slightly lower (65 to 97 %) than reported in the key studies. A rare side effect of treatment is elevations of liver transaminases. In addition, pituitary tumor growth progression has been reported in several cases. In this review article, we present long-term data on pegvisomant treatment and discuss its associated risks and benefits.

Key words: acromegaly, insulin-like growth factor 1, pegvisomant, growth hormone.

Úvod

Akromegália je raritné ochorenie charakterizované hypersekréciou rastového hormónu (RH), ktorého najčastejšou príčinou je v 99 % adenóm hypofýzy. Dlhodobá nadprodukcia RH a IGF-1 pri tomto ochorení je spojená so zvýšením morbidity a mortality.

Možnosti liečby akromegálie sú transfenoidálna chirurgia, rádioterapia a medikamentózna liečba. Transsfenoidálna chirurgia je prvotnou terapiou pri liečbe adenómov produkujúcich RH. Kurabilný efekt transfenoidálnej chirurgie je 85 – 90 % pri mikroadenómoch a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (1). Na základe údajov z registra

selárnych tumorov (RESET) sú výsledky úspešnosti chirurgickej liečby na Slovensku a v Českej republike horšie. Normalizácia hladín IGF-1 u pacientov po chirurgickej liečbe po troch mesiacoch bola prítomná v 54,5 % mikroadenómov a 42,4 % makroadenómov (2). Rádioterapia je pre jej oneskorený nástup účinku a riziko hypopituitarizmu indikovaná najmä u pacientov s reziduálnym tumorom hypofýzy pri nedosiahnutí biochemickej kontroly ochorenia počas medikamentózneho liečby.

Medikamentózna liečba zahŕňa somatostatínové analógy (SSA), antagonistu receptora pre RH pegvisomant (PEG) a agonistov dopamínu (DA). Oktreotid a lanreotid, hlavne v ich dlhodobom pôsobiacich formách, sú najpoužívanjšie SSA na liečbu akromegálie. Liečba SSA sa odporúča ako prvotná u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu. Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20 – 70 % (3). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH v 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 v 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (4). Pozitívom liečby SSA je ich efekt na redukcii veľkosti tumoru (4). Pasireotid je novším preparátom SSA, ktorý môže u niektorých pacientov nereagujúcich na oktreotid a lanreotid doceliť dostatočnú biochemickú kontrolu ochorenia (5). V dôsledku inhibície sekrécie inzulínu, inhibície inkretínovej odpovede a len miernej supresie glukagónu pri liečbe pasireotidom je nežiaducim účinkom liečby hyperglykémia (6). Hyperglykémia je reverzibilná a pri prerušení liečby dochádza k jej úprave (6). Agonisty dopamínu (kaberogolín) majú iba obmedzenú účinnosť a často sa používajú ako adjuvantná terapia (5). Ciele liečby aktívnej akromegálie sú trojaké: kontrola hypersekrécie RH a IGF-1, kontrola veľkosti nádoru a optimalizácia kvality života; a mali by sa dosiahnuť s minimom nepriaznivých účinkov.

Pegvisomant (somavert)

Pegvisomant je rekombinantný proteín, ktorý sa štrukturálne podobá ľudskému RH. Objavenie tohto lieku nasledovalo po objasnení vzájomných vzťahov medzi štruktúrou a funkciou RH ako aj jeho receptora (7). Hlavná izoforma RH je zložená zo 191 aminokyselín, má molekulovú hmotnosť 22 kDa a pochádza z dlhšieho prekurzorového peptidu (pre-RH) 28 kDa, ktorý je tiež vylučovaný, ale nemá fyziologickú funkciu (7). Sekundárna štruktúra RH pozostáva zo 4 stabilizovaných alfa helixov s dvoma disulfidovými mostíkmi, ktorých konfigurácia je nevyhnutná pre interakciu hormónu s jeho receptorom (RRH). RH sa syntetizuje v adenohypofýze a jeho hlavným účinkom je regulácia rastu a diferenciácie. RH má dve odlišné domény (väzobné miesta – jeden a dva), ktoré interagujú s vopred vytvoreným dimérom receptora pre RH na plazmatickej membráne, čím dochádza k spusteniu konformačných zmien potrebných na signalizáciu (8). Afinita RH k väzobnému miestu jeden na receptore RH je vysoká, zatiaľ čo afinita miesta dva je nižšia. Po úvodnej interakcii RH s receptorom dochádza k spusteniu intracelulárnej signalizácie, čo vedie k aktivácii alebo inaktivácii génov zodpovedných za pôsobenie RH (8). PEG je analógom RH, ktorý má vo svojej štruktúre zmenenú aminokyselinu (AMK) v pozícii 120. Táto zmena vedie k jeho antagonistickému efektu k RH. Ďalšie zmeny zahŕňujú substitúciu AMK vo väzobnom mieste – doméne jeden, ako aj modifikáciu pridaním

polyetylén glykolovej skupiny (8). PEG vďaka nasledovným zmenám v štruktúre nevyvolá správnu a funkčnú dimerizáciu RRH a jeho aktiváciu. V porovnaní s ľudským RH sa PEG viaže na receptor pre RH s väčšou afinitou ako natívny RH, čím blokuje prenos signálu, čo vedie k zníženiu koncentrácií IGF-1.

PEG bol schválený v Európe v roku 2002 (9) a v USA v roku 2003 (10) pre pacientov s akromegáliou, u ktorých nebolo možné dosiahnuť adekvátnu kontrolu ochorenia operáciou a/alebo rádioterapiou, a/alebo medikamentóznou liečbou. Neskôr bol PEG v USA schválený ako prvotná liečba akromegálie v prípade, ak sa chirurgickou liečbou a/alebo rádioterapiou nedosiahne remisia ochorenia, alebo v prípade kontraindikácie k týmto terapeutickým modalitám (10). PEG sa podáva injekčnou formou s. c. v dávkach 10, 15 a 20 mg. Nevýhodou liečby PEG je okrem s. c. aplikácie aj finančná náročnosť.

Účinnosť liečby pegvisomantom

V pilotných štúdiách bola preukázaná viac ako 90 % účinnosť monoterapie PEG na normalizáciu sérových koncentrácií IGF-1 s priemernou dávkou 130 mg týždenne (11). Rýchla normalizácia IGF-1 pri liečbe PEG vedie spätne-väzobne k vzostupu sérových koncentrácií endogénneho RH (12). Zvýšená spätne-väzobná produkcia RH, ako aj napodobňujúci/koncentračný efekt samotnej liečby PEG, robia vyšetrenie koncentrácií RH počas liečby PEG zbytočným. PEG je mutovaná molekula ľudského RH a väčšina komerčných testov nedokáže rozlíšiť PEG od ľudského RH. Pri hodnotení účinnosti liečby PEG sa riadime klinickými prejavmi ochorenia a sérovými koncentraciami IGF-1.

V ďalších prebehnutých štúdiách bola preukázaná o niečo nižšia účinnosť PEG na normalizáciu sérových koncentrácií IGF-1, a to v rozmedzí od 60 do 90 % v porovnaní s pilotnými štúdiami (13, 14, 15, 16, 17). Avšak štúdie uvádzajúce nižšiu účinnosť PEG boli observačné a neboli navrhnuté na hodnotenie účinnosti, ale na posúdenie vedľajších účinkov a bezpečnostných aspektov liečby PEG (14, 15, 16, 17). Tieto štúdie poskytli doplňujúce informácie k údajom o účinnosti preukázaných v placebom kontrolovaných, randomizovaných klinických štúdiách (18). Problémom pri štúdiách hodnotiacich efektívnosť liečby PEG bolo používanie odlišných testov na stanovenie sérových koncentrácií IGF-1 a niekedy dokonca v rámci jednej štúdie. Ďalšou otázkou bolo použitie rôznych kritérií na hodnotenie normality sérových koncentrácií IGF-1 v rámci štúdií.

Konečné výsledky týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti liečby PEG priniesla štúdia ACROSTUDY na súbore 2221 pacientov zo 14 európskych štátov a USA (13, 14, 15, 16, 19, 20, 21). Táto globálna, multicentrická, neintervennčná štúdia u pacientov s akromegáliou na liečbe PEG vznikla v roku 2004 a bola ukončená v decembri 2017. Na začiatku ACROSTUDY malo 11,4 % pacientov sérové koncentrácie IGF-1 v normálnom referenčnom rozmedzí, pričom 88,4 % malo hodnoty IGF-1 nad hornou hranicou normy (22). Po jednom roku liečby PEG dosiahlo normalizáciu IGF-1 53,7 % a po 5 rokoch 63,3 % pacientov (22). Počas ďalších rokov sledovania sa účinnosť liečby PEG pohybovala medzi 63,3 – 79,3 % (22). 62,7 % pacientov dosiahlo normalizáciu IGF-1 v poslednom roku sledovania, pričom normalizácia bola sprevádzaná zvýšením dávky PEG zo 14 mg v prvom roku trvania štúdie na 18, 2 mg v desiatom roku jej trvania (22).

Vplyv PEG na metabolismus glukózy a lipidov

Pri akromegálii je pomerne často prítomná porucha glukózového metabolismu, a to porušená glukózová tolerancia, inzulínová rezistencia, hyperinzulinémia, ako aj diabetes mellitus. Medikamentózna liečba akromegálie môže rôznym spôsobom ovplyvňovať metabolismus glukózy. SSA inhibujú sekréciu inzulínu, zatiaľ čo PEG zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín (23, 24). Niekoľko štúdií preukázalo významné zníženie hladín glukózy nalačno a glykovaného hemoglobínu (HbA1c) pri monoterapii PEG (23, 24, 25). Taktiež štúdie potvrdili pozitívny vplyv PEG na periférnu inzulínovú senzitivitu (26, 27, 28). Do týchto štúdií bola zahrnutá podstatná časť pacientov rezistentných na liečbu SSA, čoho dôsledkom môže zlepšený metabolismus glukózy pochádzať z lepšej biochemickej kontroly akromegálie a/alebo v dôsledku odstránenia inhibičného účinku SSA na sekréciu inzulínu (28). Pri hodnotení vplyvu PEG na lipidový metabolismus boli v štúdiách publikované rôzne výsledky. V niekoľkých štúdiách bolo opisované zvýšenie hladín celkového a LDL cholesterolu pri nezmenených sérových koncentráciách triacylglycerolov s poklesom lipoproteínu A (29, 30). Ďalšie štúdie tieto zmeny nepotvrdili (31, 32).

Vplyv PEG na kardiovaskulárny systém

U akromegalikov je častý výskyt artériovej hypertenzie, aterosklerózy, koronárnej choroby srdca, hypertrofiie septa, dysfunkcie ľavej komory, valvulopatií aj arytmií. Okrem toho bola pri akromegálii opísaná aj špecifická akromegalická kardiomyopatia. Liečba PEG vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou (33), redukcii arytmií (34) a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie (35). Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie, a to zmenšením srdcovej hypertrofiie, znížením diastolického tlaku zlepšením systolickej funkcie (36). Kuhn s kolektívom vo svojej štúdií potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie LK u pacientov, ktorých východisková EF bola $\leq 60\%$ pri dlhodobej liečbe PEG (viac ako 10 rokov) (37). 12-mesačná liečba PEG znižuje podľa nemeckej pozorovacej štúdie Framighamske rizikové skóre (38).

Nežiaduce účinky liečby PEG

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (NÚ) pri liečbe PEG sú zvyčajne mierne a prechodné. V priebehu ACROSTUDY bolo hlásených 5 567 nežiaducich účinkov u 1 255 pacientov. Iba 613 nežiaducich účinkov sa považovalo za súvisiacich s liečbou. Najčastejšími NÚ súvisiacimi s liečbou PEG ($\geq 1\%$) boli zvýšené hladiny IGF-1 (1,9 %), zvýšenie pečeňových transamináz (1,5 %), lipohypertrofia (1,2 %) a znížené hladiny IGF-1 (1,1 %) (22). Závažné NÚ boli počas štúdie hlásené u 523 pacientov, pričom u 53 pacientov boli považované za súvisiace s liečbou PEG (22). Najčastejšie závažné NÚ súvisiace s liečbou PEG bol recidivujúci (0,4 %; $n = 8$) alebo benígny (0,3 %; $n = 6$) tumor hypofýzy, zvýšené hodnoty pečeňových testov (0,6 %; $n = 14$) a hepatobiliárne ochorenia (0,3 %; $n = 6$). Vysadenie PEG (dočasné, trvalé alebo oneskorené) v dôsledku NÚ súvisiacich s liečbou sa vyskytlo u 1,3 % pacientov a v dôsledku závažných NÚ u 1,3 % pacientov (22). Celkovo bolo hlásených v priebehu celej dĺžky štúdie 87 úmrtí, z ktorých žiadne nesúviselo s liečbou PEG.

Zvýšenie pečeňových transamináz (PT) je najčastejším, prechodným nežiaducim účinkom liečby PEG (12, 14, 22). Zvýšenie pečeňových transamináz (nad 2- až 3-násobok hornej hranice normy) bolo prítomné počas monoterapie PEG, ako aj pri kombinovanej liečbe SSA + PEG, pričom malo vyššiu incidenciu pri kombinovanej liečbe, a to v rozmedzí od 11 do 15 % (12, 39). V ďalšej štúdií bolo opisované viac ako 3-násobné zvýšenie PT nad hornú hranicu normy (HHN) v 5,2 % pacientov na liečbe PEG (40). Podľa výsledkov z ACROSTUDY malo 3,2 % z 2 221 pacientov hodnotu ALT/AST $> 3 \times$ HHN počas liečby PEG v ktoromkoľvek časovom období (22). Celkovo u 10,1 % pacientov boli hlásené nežiaduce účinky súvisiace s hepatobiliárnym traktom, pričom v 1,7 % pacientov bola liečba PEG vysadená (22). V celom priebehu ACROSTUDY nebolo prítomné žiadne pečeňové zlyhanie (22). Je však otáznne, do akej miery sú relevantné výsledky z ACROSTUDY týkajúce sa zvýšenia pečeňových transamináz na liečbe PEG, pretože pacienti neboli vyšetřovaní ambulantne, systematicky a opakovaným spôsobom, čím mohlo dôjsť k nepovšimnutiu si prechodného zvýšenia PT.

Rozdiely vo výsledkoch v prevalencii zvýšených PT pri liečbe PEG medzi rôznymi štúdiami t. j. 15 %, 5,2 % a 3,2 % možno aspoň čiastočne vysvetliť rôznymi časovými intervalmi v hodnoteniach PT (12, 22, 40). Existujú rôzne rizikové faktory podieľajúce sa na zvýšení PT. Diabetes mellitus 2. typu bol opísaný ako jeden z pridružených rizikových faktorov počas kombinovanej liečby (41). Vo veľkej kohortovej štúdií sa však asociácia nepotvrdila (42). V španielskej štúdií boli preukázané ďalšie rizikové faktory, ako je bežný polymorfizmus (UGT1A1) pri Gilbertovom syndróme a mužské pohlavie (43). Ďalšie štúdie tieto rizikové faktory nepotvrdili (41, 42). Doteraz nebol objasnený mechanizmus vzniku elevácie PT počas liečby PEG, s výnimkou hypotézy, že kombinovaná liečba SSA a PEG zvyšuje množstvo intrahepatálnych lipidov (44).

Zmeny vo veľkosti tumoru hypofýzy

V minulosti boli vznesené obavy týkajúce sa potenciálneho rizika rastu tumoru hypofýzy pri liečbe PEG pri akromegálii. Napriek tomu, že bolo opisované malé množstvo prípadov progresie rastu tumoru hypofýzy v súvislosti s liečbou PEG, doposiaľ neexistuje jasný dôkaz potvrdzujúci priamy vplyv PEG na rast tumoru (15, 39, 41), preto je v súčasnosti možné dospieť k záveru, že PEG neovplyvňuje priebeh rastu nádoru. Keďže PEG je vo väčšine prípadov pridaný ako sekundárna medikamentózna liečba, t. j. u pacientov, u ktorých sa nepodarí dosiahnuť optimálnu kompenzáciu na liečbe SSA, možno týchto pacientov považovať za komplikovanejších v porovnaní s pacientmi na monoterapii SSA. Pri liečbe SSA dochádza k rastu tumoru len v ojedinelých prípadoch, a to pri tumoroch, ktoré neexprimujú somatostatínové receptory (41).

V štúdií Buchfeledera a kol., sa u viac ako 300 pacientov liečených PEG potvrdil malý nárast tumoru hypofýzy iba u 3 z 8 pacientov (15). U ďalších 3 pacientov bol nárast veľkosti tumoru prítomný už pred začatím liečby PEG a u zostávajúcich 2 pacientov došlo k rebound fenoménu po vysadení SSA (15). V španielskej štúdií Marazuela a kol., sa uvádza zväčšenie veľkosti tumoru hypofýzy v 6,7 % (5 z 75) pacientov na liečbe PEG (45). U všetkých pacientov v tejto štúdií bola začatá monoterapia PEG až po vysadení liečby SSA. Hneď po vysadení SSA bola veľkosť nádoru hodnotená pomocou MR. Pacienti, u ktorých došlo

k zvětšení velikosti tumoru, boli liečení analógmi SSA v kratšom období a v minulosti nepodstúpili rádioterapiu (45). Pozorovaný nárast veľkosti tumoru bol vysvetlený rebound fenoménom po prerušení liečby analógom SSA (45). Pokračovanie v liečbe analógmi SSA počas liečby PEG by mohlo byť alternatívou na zabránenie tomuto rebound fenoménu.

Podľa výsledkov z ACROSTUDY malo $\geq 1x$ realizované MR hypofýzy 1 795 pacientov po začatí liečby PEG a z nich 1 276 (71,1%) nemalo potvrdenú MR vyšetrením žiadnu zmenu veľkosti nádoru hypofýzy (22). Zmeny veľkosti nádoru hypofýzy v porovnaní s východiskovým stavom respektíve posledným MR vyšetrením boli hlásené u 519 pacientov, z toho u 128 (7,1 %) bol popisovaný nárast veľkosti tumoru hypofýzy, u 310 pacientov (17,3 %) redukcia veľkosti a u 81 pacientov (4,5 %) nárast s následnou redukciov veľkosti tumoru hypofýzy (zmeny boli pozorované v rôznych časových intervaloch) (22). Následne boli MR vyšetrenia hypofýzy poslané na základe protokolu štúdie na centrálnu analýzu, aby miestni rádiológovia určili významné zmeny vo veľkosti tumoru. Prehodnotených bolo 264 z 519 pacientov, kde centrálné čítanie, ukázalo nárast veľkosti tumoru hypofýzy u 54 (3 %) pacientov, redukciov veľkosti tumoru hypofýzy u 84 (4,7 %) pacientov, nárast s následnou redukciov veľkosti tumoru hypofýzy u 12 pacientov (0,7 %) pacientov, bez zmeny u 74 (4,1 %) pacientov a nedostatočné údaje u 40 (2,2 %)

pacientov. V dôsledku zmien vo veľkosti tumoru hypofýzy bola liečba PEG ukončená v priebehu štúdie v 1,4 % pacientov.

Zhrnutie odporúčaní liečby pri akromegálii

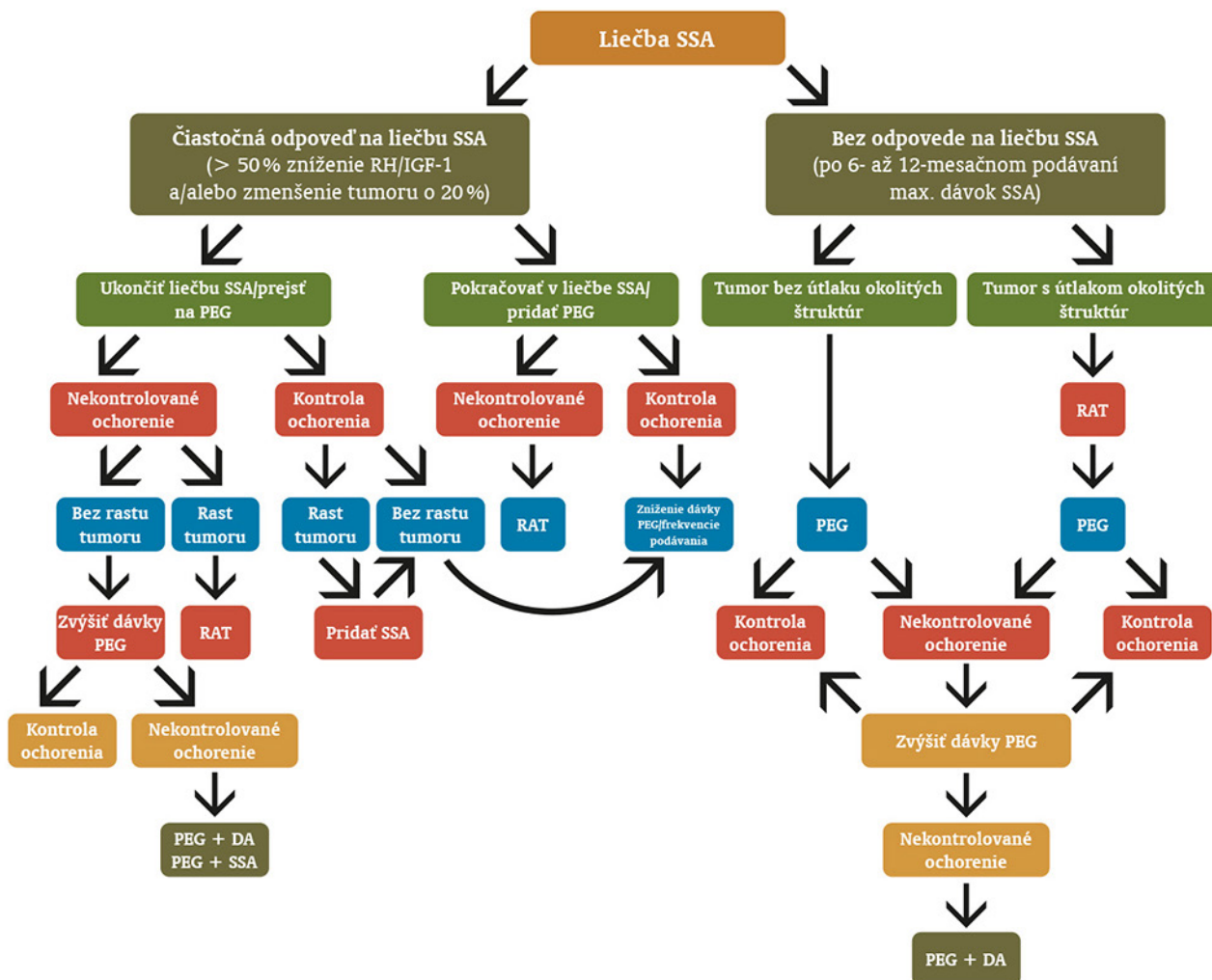
Primárna liečba

Pri liečbe adenómov produkujúcich RH je prvotíniovou terapiou transfenoidálna chirurgia (ideálne vykonaná skúseným chirurgom). Z medikamentózne liečby sú pre pacientov s akromegáliou prvou líniou liečby SSA. Liečba SSA sa odporúča ako primárna u pacientov so zdravotnou kontraindikáciou chirurgického výkonu, pri nesúlhlase s operačnou liečbou, ako aj v prípade nízkej pravdepodobnosti úspešnosti chirurgickej liečby. PEG nemožno všeobecne odporučiť ako prvotíniovú terapiu pri akromegálii. PEG by sa mohol zväžiť ako primárna liečba v prípadoch, keď nie je možná chirurgická liečba a/alebo rádioterapia a liečba SSA pravdepodobne nebude účinná, ako napríklad u pacientov s akromegáliou a McCune Albrightovým syndrómom/empty sellae (46).

Farmakologická liečba prvej línie pooperačne

Prvotíniovou liečbou pooperačne sú SSA. Ako prvotíniová liečba dopamínovými agonistami (kabergolín) môže byť zväžená u pacientov

Ob. 1. Farmakologická liečba SSA



s miernou akromegáliou (47). Existujú tri okolnosti za ktorých by mohla byť liečba PEG zväžená ako prvotínová pooperačne:

1. pacienti, ktorí podstúpili predoperačne dostatočne dlhú liečbu SSA (> 3 – 6 mesiacov), ktorá nebola dostatočne účinná pri kontrole RH a IGF-1 a nemajú veľký reziduálny tumor s útlakom okolitých štruktúr (pri debulkingu viac ako 75 % tumoru) (47, 48)

2. pacienti s reziduálnym nádorom, u ktorých sa plánuje podať rádioterapia ako ďalšia terapia (po ožiarení môžu pretrvávajúť zvýšené hladiny IGF-1 dlhší čas do nástupu účinku liečby, ale pravdepodobnosť opätovného rastu nádoru je malá) (48)

3. pacienti s nedostatočne kontrolovaným DM, u ktorých liečba SSA môže potenciálne zhoršiť metabolizmus glukózy (26, 27, 28)

Farmakologická liečba druhej línie

Pacienti bez odpovede na liečbu SSA po dostatočne dlhom (6 až 12-mesačnom) období liečby maximálnymi dávkami SSA by mali prejsť

na monoterapiu PEG (48). Ak sa nedosiahne biochemická kontrola akromegálie, dávka PEG sa má zvýšiť a/alebo sa má podať kombinovaná liečba s DA (obrázok 1). U pacientov, ktorí nedosahujú biochemickú kontrolu ochorenia (48), ale majú zdokumentovanú čiastočnú odpoveď na SSA (50 % zníženie RH a IGF-1 oproti východiskovej hodnote a/alebo zmenšenie nádoru o 20 %), môžu prejsť na monoterapiu PEG alebo kombinovanú liečbu PEG + SSA. Ak kombinácia PEG a SSA nie je účinná, možnou alternatívou môže byť kombinovaná liečba PEG a DA (Obr. 1).

Záver

V posledných rokoch sa menili indikácie, dávkovanie, pokyny na sledovanie pacientov s akromegáliou a boli vyvinuté nové stratégie kombinovaných terapií na zlepšenie ich kompenzácie. PEG je efektívna a bezpečná možnosť liečby pre mnohých pacientov s akromegáliou, ktorí nedosiahnu adekvátnu kontrolu pri liečbe SSA.

LITERATÚRA

- John A Jane Jr., Edward R Laws. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
- Hána V, Švancara J, Bandúrová L, Brabec P et al. Acromegaly With Cardiomyopathy, Cardiac Thrombus and Hemorrhagic Cerebral Infarct: A Case Report of Therapeutic Dilemma With Review of Literature. *Int J Endocrinol Metab.* 2015; 13(2): 1-4. RESET: Diagnostic and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa.* 2013;16:219-224.
- Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology.* 2018;10:57-61.
- Carmichael JD et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1825-1833.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet: Diabetes and Endocrinology.* 2014;2:875-884.
- Kumar N, Shah NL. Pasireotide-induced hyperglycemia. *MOJ Clin Med Case Rep.* 2017;6(2):45-46.
- Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES, Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386:34-45.
- Ross RJM, Leung KC, Maamra M, Bennett W, et al. Binding and functional studies with the growth hormone receptor antagonist B2036-PEG (Pegvisomant), reveal effects of pegylation and evidence that it binds to a receptor dimer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1716-1723.
- Somavert. Summary of product characteristics. Pfizer 1
- Somavert (Pegvisomant) for Injection, for Subcutaneous Use Prescribing Information. New York, NY: Pfizer, 2013.
- Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients. *Hormone Research* 2009;71: (Supplement 1) 34-38.
- Neggens SJ, van der Lely AJ. Combination treatment with somatostatin analogues and pegvisomant in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21:129-133.
- Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *European Journal of Endocrinology* 2009;161: (Supplement 1) S19-S24.
- van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, Buchfelder M et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012;97:1589-1597.
- Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, Webb SM et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY. *European Journal of Endocrinology.* 2018;179:419-427.
- Brue T. ACROSTUDY: status update on 469 patients. *Hormone Research* 2009;71: (Supplement 1) 34-38.
- Sesnilo G, Resmini E, Bernabeu I et al. Escape and lipodystrophy in acromegaly during pegvisomant therapy, a retrospective multicentre Spanish study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81:883-890.
- Gutierrez LP, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson PJ et al. Registries as a tool in evidence-based medicine: example of KIMS (Pfizer International Metabolic Database). *Pharmaco epidemiol Drug Saf.* 2008;17:90-102.
- Freda PU, Gordon MB, Kelepouris N et al. Long-term treatment with pegvisomant as monotherapy in patients with acromegaly: experience from ACROSTUDY. *Endocrine Practice.* 2015;21:264-274.
- Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P et al. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *European Journal of Endocrinology.* 2018;178:321-329.
- Chanson P, Brue T, Delemer B, Caron P et al. Médecins de l'Étude ACROSTUDY. Pegvisomant treatment in patients with acromegaly in clinical practice: the French ACROSTUDY. *Annales d'Endocrinologie.* 2015;76:664-670.
- Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525-538.
- Drake WM, Rowles SV, Roberts ME, Fode FK et al. Insulin sensitivity and glucose tolerance improve in patients with acromegaly converted from depot octreotide to Pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:521-527
- Urbani C, Sardella C, Calevro A, Rossi G et al. Effects of medical therapies for acromegaly on glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2013;169:99-108.
- Ghigo E, Biller BM, Colao A, Kourides IA, Rajcic N et al. Comparison of Pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naive to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:924-933.
- Lindberg-Larsen R, Møller N, Schmitz O, Nielsen S et al. The impact of Pegvisomant treatment on substrate metabolism and insulin sensitivity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1724-1728.
- Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2459-2463.
- Rose DR, Clemmons Dr. Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12:418-424.
- Parkinson C, Drake WM, Wieringa G, Yates AP et al. Serum lipoprotein changes following IGF-I normalization using a growth hormone receptor antagonist in acromegaly. *Clin Endocrinol.* 2002;56:303-311.
- Sesnilo G, Fairfield WP, Katznelson L et al. Cardiovascular risk factors in acromegaly before and after normalization of serum IGF-I levels with the GH antagonist Pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1692-1699.
- Berg C, Petersenn S, Lahner H, Herrmann BL et al. Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3648-3656.
- Colao A, Pivonello R, Grasso LF, Auriemma RS et al. Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:713-721.
- Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, De Martino MC et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):467-477.

34. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol.* 2012;168(1):15-22.
35. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(9):663-670.
36. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS, De Martino MC et al. Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):476-482.
37. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):693-702.
38. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M, Galderisi M et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine.* 2016;55:872-884.
39. van der Lely AJ, Bernabeu I, Cap J et al. Co-administration of lanreotide Autogel and pegvisomant normalizes IGF1 levels and is well tolerated in patients with acromegaly partially controlled by somatostatin analogs alone. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:325-333.
40. Schreiber I, Buchfelder M, Droste M et al. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75-82.
41. Neggers SJ, van Aken MO, Janssen JA et al. Long-term efficacy and safety of combined treatment of somatostatin analogs and pegvisomant in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4598-4601.
42. Neggers SJ, Franck SE, de Rooij FW et al. Long term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogues in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3644-3652.
43. Bernabeu I, Marazuela M, Lucas T et al. Pegvisomant-induced liver injury is related to the UGT1A1 *28 polymorphism of Gilbert's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2147-2154.
44. Madsen M, Krusenstjerna-Hafstrom T, Moller L et al. Fat content in liver and skeletal muscle changes in a reciprocal manner in patients with acromegaly during combination therapy with a somatostatin analog and a GH receptor antagonist: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1227-1235.
45. Marazuela M, Paniagua AE, Gahete MD et al. Somatotroph tumor progression during pegvisomant therapy: a clinical and molecular study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E251-E259.
46. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A et al. Primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5471-5477.
47. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1325-1335.
48. Melmed S, Colao A, Barkan A et al. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509-1517.
49. Giustina A, Ambrosio MR, Beck Peccoz P et al. Use of Pegvisomant in acromegaly. An Italian Society of Endocrinology guideline. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(10):1017-30.

**Vzdělávejte se on-line
a získejte kredity**

**webináře
on-line kurzy
on-line kongresy**



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

- Akce jsou pořádány dle Stavovského předpisu ČLK č. 16 a jsou ohodnoceny v rámci postgraduálního vzdělávání **kredity pro lékaře**
- Přístup na většinu vzdělávacích akcí je **zdarma**
- Program připravujeme ve spolupráci s významnými osobnostmi medicíny a farmacie
- On-line kurzů se již zúčastnilo přes 13000 zdravotníků

Primární synoviální sarkom srdce klinicky napodobující SARS-CoV-2 asociovanou perikarditidu

Eva Cinková, Ondrej Ondič, Alexander Malán

II. interní klinika Fakultní nemocnice Plzeň

Šiklův ústav patologie lékařské fakulty UK v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

Klinika zobrazovacích metod Fakultní nemocnice Plzeň

Primární synoviální sarkom srdce je mimořádně vzácným nádorem s vyšším výskytem u mladých mužů. Průměrný věk výskytu je 32 let. Synoviální sarkomy jsou nádory s vysokou agresivitou, rychle proliferují a metastazují do regionálních i vzdálených lymfatických uzlin či okolních orgánů. Typická lokalizace synoviálního sarkomu srdce je síňové a komorové septum. Jeho velikost, stupeň infiltrace okolních tkání a přítomnost metastáz mají vliv na klinické příznaky, které jsou velmi nespecifické. Nízká specifita příznaků ztěžuje klinickou diagnózu a ve většině případech k jeho odhalení dojde při jeho progresi nebo v rámci jiného vyšetření. Stanovení konečné diagnózy je na podkladě histologického vyšetření. Prvotní a jedinou metodou léčby je operační řešení se snahou o kompletní resekci nádoru, poté navazující agresivní paliativní chemoterapie. V následujícím sdělení předkládáme kazuistiku 32letého muže, u kterého bylo zjištěno onemocnění synoviálním sarkomem srdce až na základě zhoršení nespecifických subjektivních obtíží při komplikaci v podobě aneurysmatického krvácení nádorové hmoty.

Klíčová slova: chemoterapie, nádory srdce, sarkom, SARS-CoV-2.

Primary cardiac synovial sarcoma mimicking SARS-CoV-2 associated pericarditis

Primary cardiac synovial sarcoma is an extremely rare tumor with a higher incidence in young men. The mean age of occurrence is 32 years. Synovial sarcomas are tumors with high aggressiveness, proliferate rapidly and metastasize to regional and distant lymph nodes or surrounding organs. The typical location of synovial sarcoma of the heart is the atrial and ventricular septum. Its size, the degree of infiltration of the surrounding tissues and the presence of metastases influence clinical symptoms, which are very non-specific. The low specificity of the symptoms complicates the clinical diagnosis and in most cases the tumor is detected during its progression or incidentally. The final diagnosis is based on histological examination. The primary and only method of treatment is a surgical solution with an effort to completely resect the tumor, followed by aggressive palliative chemotherapy.

In the following paper, we present a case report of a 32-year-old man who was diagnosed with synovial cardiac sarcoma only on the basis of exacerbation of non-specific subjective complaints due to the complication in the form of aneurysmal bleeding of the tumor mass.

Key words: chemotherapy, heart tumors, sarcoma, SARS-CoV-2.

Úvod

Sarkomy jsou vzácnou heterogenní skupinou maligních nádorů mezenchymálního původu, které tvoří méně než 1 % všech malignit u dospělých a přibližně 10 % dětských nádorů (1–4). Přibližně 80 procent nových případů sarkomu pochází z měkkých tkání (1).

I primárně srdce postihující nádory jsou velmi vzácnou skupinou, prevalence je 0,00–0,3 % běžně prováděných pitev. Více než tři čtvrtiny z nich jsou benigní (myxomy) (5, 6). Z primárně maligních nádorů jsou nejčastějšími angiosarkom, rhabdomyosarkom, osteosarkom, fibrosarkom, primární srdeční lymfom a synoviální sarkom (0,1 % všech sarkomů) (7).

Primární srdeční synoviální sarkom je mimořádně vzácným nádorem s vyšším výskytem u mužů. Průměrný věk výskytu je 32 let. Nádor je velmi agresivní, rychle proliferující, metastazující do uzlin, recidivující a způsobující smrt prostřednictvím rozsáhlé infiltrace myokardu nebo okolních struktur. Přežití je 3 měsíce až rok, nad rok je vzácné a bylo pozorováno pouze u osob, které podstoupily transplantaci srdce s agresivní chemoterapií k zamezení tvorby vzdálených metastáz (8–9).

Klinické příznaky

Lokalizace synoviálního sarkomu, jeho velikost, stupeň infiltrace okolních tkání a přítomnost metastáz mají vliv na klinické příznaky, které jsou velmi nespecifické. Nízká specifita příznaků velmi ztěžuje klinickou diagnózu a ve většině případech k jeho odhalení dojde v rámci jiného vyšetření (transthorakální event. transezofageální echokardiografie). Nejčastější lokalizací synoviálního sarkomu je síňové a komorové septum (10).

Hlavními příznaky synoviálního sarkomu jsou dušnost (38 %) nebo embolické příhody plic či CNS (24 %) (8). Dalšími příznaky jsou bolest na hrudi, hypotenze, tachykardie, únava, známky kardiální nedostatečnosti, synkopa, poruchy funkce chlopněního aparátu, arytmie, poruchy převodu vzruchu, perikardiální výpotek s možnou tamponádou nebo i bez ní (11–12).

Histologie

Synoviální sarkomy se skládají ze dvou odlišných typů buněk, vřetenovitých a buněk s epiteliální diferenciací. Podle WHO 2020 rozlišujeme 3 podtypy: vřetenobuněčný, bifazický a nízcé diferencovaný (9).

Bifazický typ je snadno rozpoznatelný pro přítomnost dvou buněčných typů, k diagnóze zbylých tří typů je zlatým standardem imunohistochemické barvení na mezenchymální a epiteliální markery a molekulární testování na specifickou mutaci. Molekulární diagnostika se doplňuje pouze v některých případech vřetenobuněčného nádoru neobvyklé lokalizace (10).

K diagnostické kompletizaci synoviálního sarkomu kromě histologického obrazu slouží pozitronová emisní tomografie, počítačová tomografie (PET/CT) a magnetická rezonance.

Léčba

Prvotní a jedinou metodou léčby je operační řešení se snahou o kompletní resekci nádoru s následnou neoadjuvantní nebo paliativní chemoterapií. Literatura uvádí i několik kazuistik s úspěšnou

transplantací srdce bez recidivy nádorového onemocnění při agresivní chemoterapii (13–14). Radioterapie je vzhledem k nepřesnosti koncentrace dávky záření při pohybu srdce a k vysoké toxicitě záření na okolní životně důležité zdravé tkáně spíše riziková (15, 16).

Pro svůj účinek na sarkomy různého původu jsou používány zejména látky jako doxorubicin, cyklofosamid, ifosamid, docetaxel, paklitaxel, cisplatin a etoposid, bevacuzimab (17–18).

Většina publikovaných zkušeností s léčbou a přežitím v případech diagnózy synoviálního sarkomu tvoří neoficiální kazuistiky nebo retrospektivní přehledy. Závěry jsou takové, že průměrná doba přežívání nemocných po transplantaci srdce se výrazněji neliší od přežívání při konzervativním postupu. Některé práce poukazují na prodloužení doby přežití bez transplantace i po transplantaci při adjuvantní chemoterapii doxorubicinem.

Kazuistika

36letý nekuřák (175 cm/75 kg), doposud interně nestonající, s negativní rodinnou anamnézou stran interních onemocnění, byl vyšetřen na interní ambulanci a následně hospitalizován pro námahové bolesti na hrudi a dušnost. Plicní embolizace jako příčina námahové dušnosti vyloučena CT angiografií plicnice, plicní parenchym a měkké tkáně byly bez patologie. Na EKG registrovány vyšší odstupy ST do 2 mm. Byla odebrána kardiocentrická laboratoř, včetně NT-BNP, tato, stejně jako ostatní laboratorní výsledky, byla bez pozoruhodností. Dle EKG křivky bylo tedy vysloveno podezření na perikarditidu, akutně bylo provedeno ECHO srdce s nálezem hemodynamicky nevýznamného perikardiálního výpotku, jinak bez patologie. Nemocný byl hospitalizován, byly provedeny odběry k vyloučení revmatické choroby či respiračních virů jako příčiny perikarditidy a výpotku, všechny s negativním výsledkem. Za hospitalizace byl nemocný léčen zvyklou terapií; Colchicin 0,5 mg 2 × d, nesteroidní antiflogistikum (Ibalgin 400 mg) 3 × d, inhibitor protonové pumpy a penicilinové antibiotikum Amoksiklav 1 g 3 × d. Hospitalizace byla komplikována pozitivním testem na onemocnění SARS-CoV-2 s bezpříznakovým průběhem a nemocný na vlastní žádost dimitován do ambulantní péče. Dušnost a bolesti na hrudi byly uzavírány jako počínající virová perikarditida s perikardiálním výpotkem bez rizika tamponády srdeční, infekční agens SARS-CoV-2 (nemocný neočkovaný). Pacient byl dimitován s nově zavedenou terapií kolchicinem a inhibitorem protonové pumpy. Na kontrolním ECHO vyšetření byla zjištěna regrese perikardiálního výpotku.

Po 3 týdnech byl nemocný znovu přivezen na interní ambulanci pro recidivu námahové dušnosti a bolestí na hrudi s propagací do levé horní končetiny v návaznosti na defekaci. Na příjmové interní ambulanci byla provedena EKG registrace s nálezem AV bloku 1. stupně, jinak normální nálezy, ST úsek oproti minulé hospitalizaci normalizován. Laboratorně byla zjištěna mírná normocytární anémie, leukocytóza, CRP 258 a pozitivní prokalcitonin. Ostatní biochemický nálezy byly normální. Za hospitalizace bylo pokračováno v dosavadní terapii kolchicinem a zahájena terapie cefalosporiny 3. generace. Pro podezření na komplikace po prodělaném onemocnění SARS-CoV-2 a recidivu perikarditidy bylo znovu provedeno ECHO srdce s dobrou kinetikou myokardu a systolickou funkcí levé komory srdeční, viděn hemodynamicky nevýznamný perikardiální

výpotek a nově patrný 30 mm kulovitý útvar mezi levou síní a aortou, dopplerometricky bez patrné perfuze. Nový nález byl korelován s tři týdny starou CT angiografií plicnice, kde nyní echokardiograficky popisované ložisko nediferencováno.

K objasnění nálezu na srdci byla provedena CT angiografie koronárního řečiště, s popisem hematomu v horním mediastinu s významnou kompresí horní duté žíly s dislokací okolních struktur, suspektní intramurální hematom v mezisíňovém septu (Obr. 1).

Nemocný byl akutně operován na Kardiokirurgické klinice, perioperačně mezi ouškem pravé síně a ascendentní aortou viděn přirostlý křehký kulovitý vakovitý útvar 100 × 60 mm, po jehož incizi se z vaku uvolnily tromby, stará krev a tumorózní hmota myxomatózního charakteru. Dále viděn široce rozvlákněný tumor infiltrující zadní část mezisíňového septa a horní stěnu levé síně. Levá síň byla tumorem perforována a tumor promínoval do vaku pseudoaneuryzmatu s defektem v levé síni 10 × 10 mm. Chirurgem byla provedena maximální možná resekce tumoru a pseudoaneuryzmatu mediastina, levá síň záplatována, septum suturováno. Odeslány vzorky na histologické vyšetření.

Pooperační průběh byl nadále u nemocného bez komplikací, kontrolní echokardiografie byla s nálezem hemodynamicky nevýznamného perikardiálního výpotku, se zesíleným mezisíňovým septem a s malým levo-pravým zkratem při defektu síňového septa v místě záplaty. Nemocný dimitován do ambulantní péče s malou dávkou betablokátoru v chronické medikaci.

Konečná diagnóza synoviálního sarkomu srdce byla stanovena histologicky. V histologickém obraze byl popsán částečně nekrotický hypercelulární vřetenobuněčný novotvar, který dosahoval do chirurgických okrajů s minimálními pleomorfiemi, s vysokou mitotickou aktivitou (více než 50 mitóz na 10 polí velkého zvětšení), zcela fokálně tvořící

epitelové struktury imunohistochemicky s difúzně silně pozitivními protilátkami SS18-SSX a SSX. V ojedinělých epitelových strukturách byla pozitivní exprese EMA širokospektrálních citokeratinů AE1/3 (Obr. 2–5).

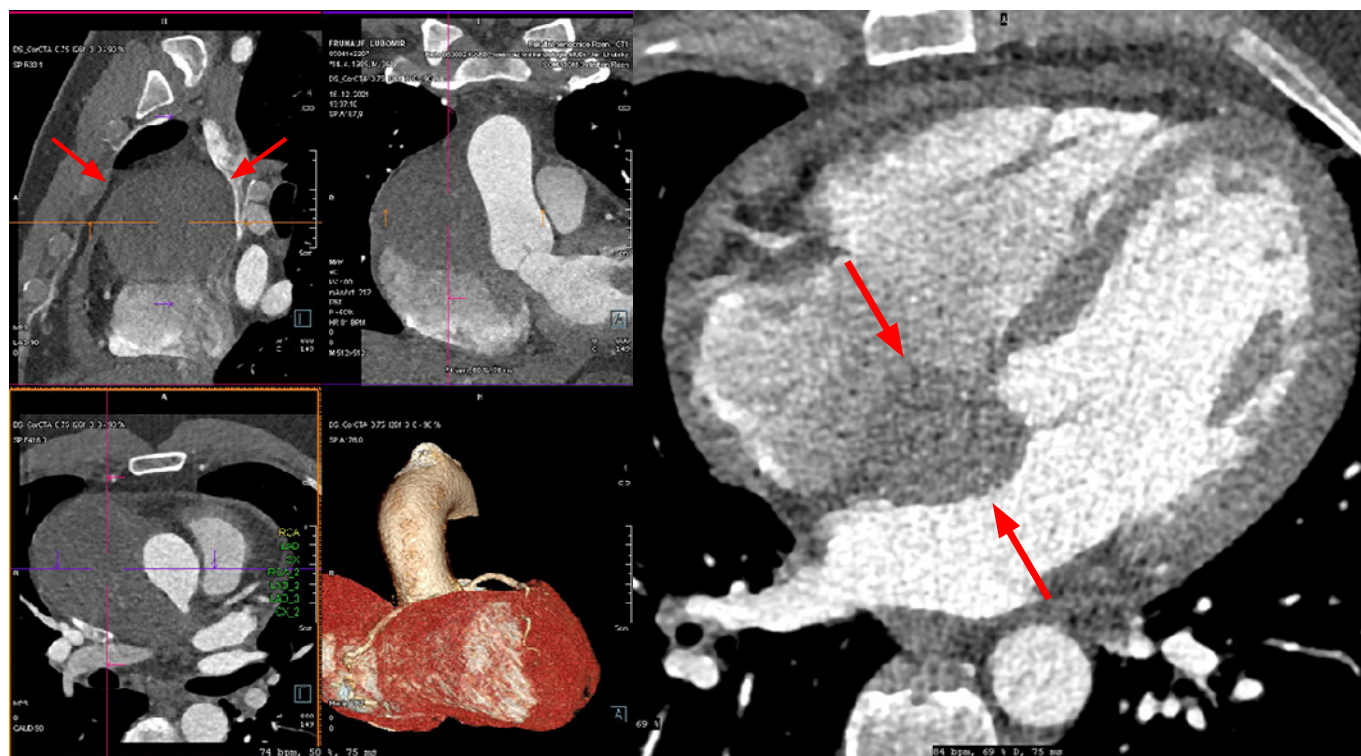
Morfologie i imunoprofil svědčily pro diagnózu bifázického synoviálního sarkomu s převahou vřetenobuněčné složky, grade III dle klasifikace FNCLCC (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group system, nejužívanější systém pro stanovení gradingu sarkomu) (Obr. 2–5). Molekulárně genetické vyšetření nebylo provedeno z důvodu přítomné silné nukleární positivity s protilátkami SSX a SS18-SSX, která, po konzultaci s patologií, je více specifická nežli potvrzení fúzního genu SS18-SSX pomocí polymerázové řetězové reakce.

Vzhledem k histologicky ověřenému sarkomu srdce byla k posouzení stadiu nádorového onemocnění provedena pozitronová emisní tomografie v kombinaci s magnetickou rezonancí, se zjištěnou diseminací nádoru do paratracheálních uzlin vpravo a do uzlin coeliacké oblasti pod úroveň bránice. Dále bylo popsáno suspektní reziduum nádorové tkáně, které nešlo s jistotou odlišit od reaktivních pooperačních změn (Obr. 6–8).

Nemocný byl předán do péče onkologů, kteří vzhledem ke generalizaci nádorového onemocnění indikovali paliativní systémovou léčbu.

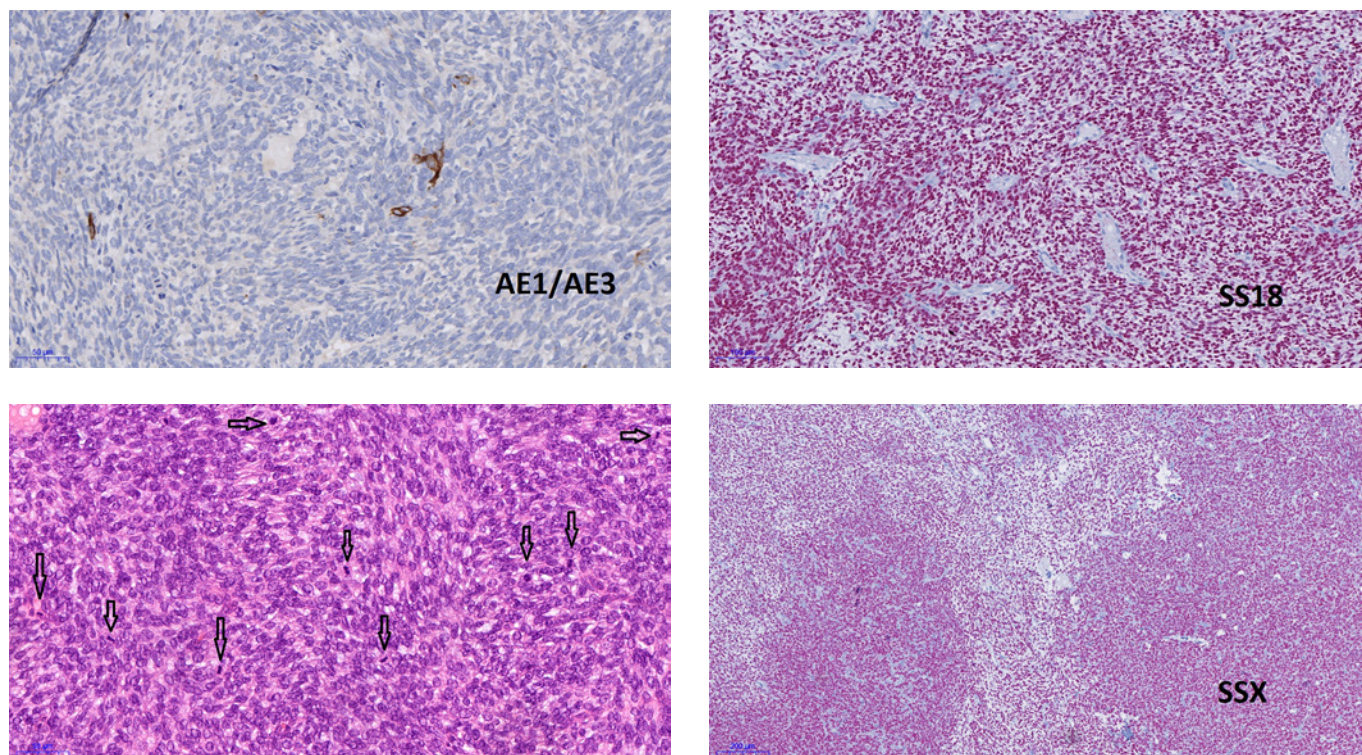
Šest týdnů po kardiokirurgické operaci a 10 týdnů od prvních nespécifických příznaků synoviálního sarkomu srdce byl zahájen první cyklus chemoterapie, a to kombinace ifosfamid/antracyklin (užito schéma na léčbu ostatních sarkomů). Chemoterapii nemocný zvládal bez komplikací. Bylo provedeno kontrolní CT s odstupem 3 měsíců od začátku chemoterapie, bez nálezu recidivy nádoru na srdci a v perikardu, bylo popsáno mírné zmenšení mediastinálních uzlin. Nemocný byl v dobrém klinickém stavu, běžnou činnost zvládal bez omezení.

Obr. 1. CT angiografie hrudní aorty a koronárních tepen

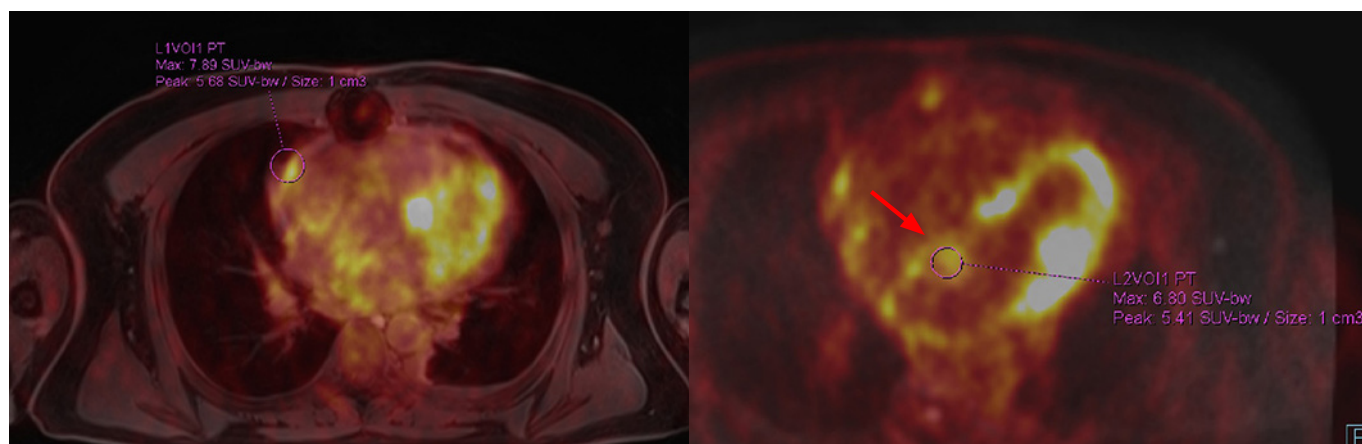


Objemný hematom v prostoru mezi vzestupnou aortou a horní dutou žílou, který se vyklenuje ventrálně a také do mezisíňového septa.

Obr. 2–5. Morfologie i imunoprofil svědčí pro diagnózu bifázického synoviálního sarkomu s převahou vřetenobuněčné složky, grade III dle klasifikace FNCLCC

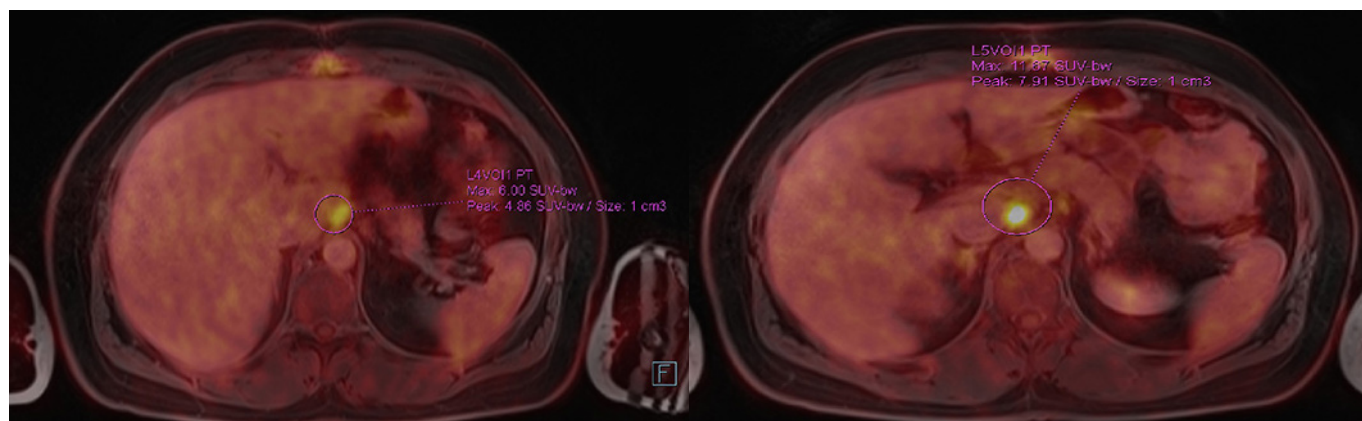


Obr. 6. Pozitronová emisní tomografie/magnetická rezonance (PET/MR)



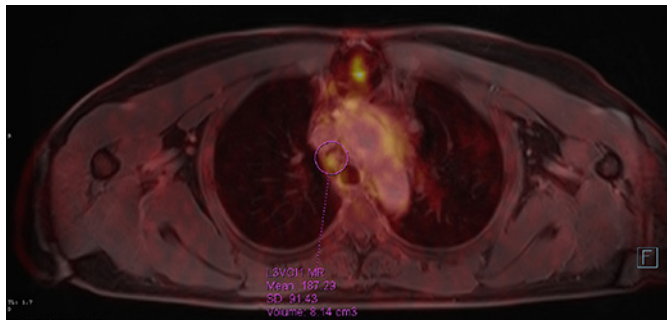
V perikardálním vaku zbytky výpotku hemoragického charakteru, v oblasti před pravou komorou a kolem pravé síně a dále pod levou komorou se zobrazuje tkáň s vysokým obrátem FDG. SUV max do 7,89, dále sytící se tkáň s restrikcí difuze v oblasti interatriálního septa velikosti 15 × 10 mm, SUV max. 6,80.

Obr. 7. PET/MR



Pod bránicí je přítomna kolem tr. coeliacus trojice uzlin velikosti do 12 × 15 mm. Jedna z uzlin akumuluje FDG velice vysoce (SUV_{max} 11,67), další dvě vykazují akumulaci jen mírně zvýšenou SUV_{max} 6 a 4,5.

Obr. 8. PET/MR



Dvě uzliny s vysokou akumulací FDG paratracheálně vpravo velikosti do 12 x 10 mm, SUV_{max} 5,0.

Závěr

Případ tohoto mladého nemocného ukazuje na možnou souvislost příznaků (dušnost, bolesti na hrudi), které jsou u mladých lidí typické spíše pro virové či bakteriální infekty, revmatologická systémová one-

mocnění, plicní embolii či jiné postižení plic, s velmi raritním výskytem srdečního nádoru typického pro mladé nemocné, především muže. V tomto případě se vyskytl srdeční maligní nádor, který dokud nebyl komplikován krvácením, nebyl možný rozlišit klasickými vyšetřeními (transthorakální echokardiografie, CT plicnice a plicního parenchymu), a způsoboval velmi nespecifické příznaky, které spolu se SARS-CoV-19 infekcí vedly k mylné diagnóze srdečního postižení při virovém infektu. Synoviální sarkom srdce se neprojevoval typickými známkami srdečního selhání, poruchami vedení vzruchu či plicní embolizace, ale nespecifickým příznakem dušnosti a bolesti na hrudi, přítomností perikardiálního výpotku.

Obecně lze říci, že v případě nespecifických respiračních a kardiálních obtíží u mladého člověka, především muže, bychom primárně měli také pátrat po neoplazii, ačkoli se nám nabízí infekční či systémová etiologie. Časnou diagnostikou, chirurgickou resekci a chemoterapií se prodlužuje medián přežití u mladých nemocných s vyšší šancí pro transplantaci srdce.

LITERATURA

- World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours, 5th ed, International Agency for Research on Cancer, 2020. Vol 3.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7.
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:83.
- Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH et al. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:443.
- Burke A, Virmani R. Primary cardiac sarcomas. *Atlas of tumor pathology. Tumors of the heart and great vessels.* 1990;16:127-70.
- Patel J, Sheppard MN. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol.* 2010;19:343-52.
- Hamidi M, Moody JS, Weigel TL, Kozak KR. Primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:176-81.
- Piazza N, Chughtai T, Toledano K et al. Primary cardiac tumors: Eighteen years of surgical experience on 21 patients. *Can J Cardiol.* 2004;20:1443-1448.
- Birdsall S, Osin P, Lu YJ et al. Synovial sarcoma specific translocation associated with both epithelial and spindle cell components. *Int J Cancer.* 1999;82:605-608.
- Debourdeau P, Gligorov J, Teixeira L et al. Malignant cardiac tumors. *Bull Cancer.* 2004;91:136-146.
- Sheu CC, Lin SF, Chiu CC et al. Left atrial sarcoma mimicking obstructive pulmonary disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:1277.
- Lee VH, Connolly HM, Brown RD Jr. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Arch Neurol.* 2007;64:1115.
- Grande AM, Ragni T, Viganò M. Primary cardiac tumors. A clinical experience of 12 years. *Tex Heart Inst J.* 1993;20:223-30.
- Gowdamarajan A, Michler RE. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? *Curr Opin Cardiol.* 2000;15:121-5.
- Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumors: diagnosis and management. *Lancet Oncol.* 2005;6:219-28.
- Prosnitz RG, Chen YH, Marks LB. Cardiac toxicity following thoracic radiation. *Semin Oncol.* 2005;32:71-80.
- Llombart-Cussac A, Pivrot X, Contesso G, Rhor-Alvarado A, Delord JP, Spielmann M, Türsz T, Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy for primary cardiac sarcoma: the IGR experience. *Br J Cancer.* 1998;78:1624-8.
- Simpson L, Kumar SK, Okuno SH, Schaff HV, Porrata LF, Buckner JC, Moynihan TJ. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience. *Cancer.* 2008;112:2440-6.

Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie

Tomáš Arpáš¹, Michael Doubek¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Vyšetření krevního obrazu patří k nejčastěji vyšetřovaným laboratorním parametrům v klinické praxi lékaře. Fyziologické počty leukocytů jsou v rozmezí $4-10 \times 10^9/l$ krve. U pacientů se často setkáváme se změnami absolutního počtu leukocytů a jednotlivých podtypů leukocytů v diferenciálním rozpočtu. Tyto změny mohou souviset s celou řadou závažných i benigních stavů a je potřeba je správně interpretovat a rozhodnout o dalším postupu. Příčiny leukocytózy a leukopenie lze jednoduše rozdělit na primárně hematologické onemocnění a příčiny sekundární (reaktivní), kdy změny hodnot leukocytů vznikají jako reakce hematopoézy a distribuce leukocytů v návaznosti na jiné onemocnění a stavy. Tento článek má za cíl stručně shrnout možné příčiny leukocytózy a leukopenie a též poskytnout stručné rady, jak při došetření těchto stavů postupovat.

Klíčová slova: diferenciální krevní obraz, leukemie, leukocytóza, leukopenie.

Differential diagnosis of leukocytosis and leukopenia

The blood cell count is often examined in routine clinical praxis. Physiologic leucocyte count is in range $4-10 \times 10^9$ in liter of blood. Abnormal values of leukocytes and subtypes of leukocytes in differential count are often present. Changes in leukocytes counts are caused by variety of benignant or malignant conditions. It is important in clinical praxis to interpret changes in blood cell count correctly and choose adequate approach in investigation process. In general, leukocytosis and leukocytopenia may present in primary hematologic disorder or secondary/reactive states, caused by reaction of hematopoiesis to underlying condition. This article review common causes of leukocytosis or leucopenia and give basic advice how to investigate patients with changes in leukocytes count.

Key words: differential blood cell count, leukemia, leukocytosis, leukopenia.

Úvod

Patologický počet leukocytů je v klinické praxi častým nálezem se širokým spektrem vyvolávajících příčin a často s potřebou komplexní diferenciální diagnostiky v rámci došetření. Důvody k vyšetření krevního obrazu jsou různé: preventivní prohlídky, vyšetření v akutním stavu nebo cílená kontrola krevního obrazu ze zjevného důvodu. Při zhodnocování patologických hodnot v krevním obraze je vždy potřeba myslet na klinický stav pacienta a důvod, proč byl odběr prováděn. Mimo laboratorní testy je vždy základem stanovení správného diagnostického postupu pečlivé klinické vyšetření pacienta a důkladná anamnéza. Přínosné často bývá zhodnocení laboratorní historie pacienta stran dynamiky změn krevního obrazu, v případě, že jsou starší výsledky dostupné.

Při patologických hodnotách leukocytů je potřeba provést jejich diferenciální rozpočet a zjistit, ve které linii leukocytů dochází k odchylce od normy. Vyšetření diferenciálního rozpočtu lze provést automatickým analyzátozem i v akutním režimu, limitací je neschopnost analyzátozem zhodnotit morfologické odchylky leukocytů a správně zařadit patologické buňky (např. blastické elementy může analyzátozem řadit pod monocyty). V případě podezření na hematologické nebo hematoonkologické onemocnění (klinické symptomy, výrazné odchylky počtu krvinek) je indikováno morfologické vyšetření nátěru periferní krve mikroskopicky. Morfologické vyšetření je dále potřebné při hláškách automatického analyzátozem, zejména o přítomnosti blastů nebo atypických forem lymfocytů. Morfologické vyšetření může nalézt a blíže popsat případné patologické leukocyty (blasty, mladší formy, abnormální lymfocyty

a jiné) v periferní krvi. Kromě počtu leukocytů vždy hodnotíme také ostatní parametry krevního obrazu: hemoglobin, hematokrit, objem erytrocytů, počet trombocytů, které nám poskytnou další informace o možné příčině leukocytózy nebo leukopenie a též vypovídají o akutnosti a závažnosti stavu pacienta (např. těžká anemie, trombocytopenie). Referenční meze parametrů krevního obrazu uvádí tabulka 1.

Pomocí vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem, důkladnou anamnézou a klinickým vyšetřením jsme většinou schopni snadno odlišit případné sekundární a reaktivní změny počtu leukocytů, nebo nabýt podezření na hematatoonkologickou diagnózu.

Leukocytóza

Leukocytóza je častý laboratorní nález definovaný vzestupem počtu leukocytů nad referenční mez ($10 \times 10^9/l$). Diferenciální diagnostika

příčiny leukocytózy je široká a někdy i obtížná. Adekvátní zhodnocení anamnézy, klinického stavu pacienta a diferenciálního rozpočtu leukocytů je základem k správnému postupu. Pro došetření příčiny leukocytózy je důležité zjistit, který podtyp leukocytů je zmnožen a zdali jsou přítomny i patologické formy leukocytů jako blasty, nezralé formy, atypické lymfocyty. Typ zmnožených krvinek závisí na příčině leukocytózy (1, 2).

Přítomnost blastických elementů v periferní krvi vede k podezření na akutní leukemii. Typická bývá krátká anamnéza rozvoje potíží pacienta a rychlý vývoj změn v krevním obraze. Mimo průkaz různého počtu blastických elementů v krevním obraze typicky nalézáme cytopenie podmíněné náhradou zdravé krvetvorby. V diferenciálním rozpočtu bývá někdy zjevná absence mezistupňů vývoje granulocytů (promyelocytů, myelocytů a metamyelocytů) v kontrastu s přítomností

Tab. 1. Referenční meze krevního obrazu (20)

Parametry – analyzátor	Jednotky	Ženy	Muži
Leukocyty – počet (WBC)	$10^9/l$	4,0–10,0	4,0–10,0
Erytrocyty – počet (RBC)	$10^{12}/l$	3,80–5,20	4,0–5,8
Hemoglobin – koncentrace (HGB)	g/l	120–160	135–175
Hematokrit (HCT)	l/l	0,35–0,47	0,40–0,50
Střední objem erytrocytů (MCV)	fl	82,0–98,0	82,0–98,0
Střední množství hemoglobinu v erytrocytu (MCH)	pg	28–34	28–34
Střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytu (MCH)	g/l	320–360	320–360
Šíře distribuce erytrocytů – směrodatná odchylka (RDW-SD)	fl	37,0–54,0	37,0–54,0
Šíře distribuce erytrocytů – variační koeficient (RDW-CV)	%	10,0–15,2	10,0–15,2
Trombocyty – počet (PLT)	$10^9/l$	150–400	150–400
Střední objem trombocytů (MPV)	fl	7,8–12,8	7,8–12,8
Šíře distribuce trombocytů – směrodatná odchylka (PDW-SD)	fl	9,0–17,0	9,0–17,0
Šíře distribuce trombocytů – variační koeficient – (PDW-CV)	%	12,0–18,0	12,0–18,0
Retikulocyty – relativní počet (RET)	%	0,5–2,5	0,5–2,5
Retikulocyty – absolutní počet (RET#)	$10^9/l$	25–100	25–100
Normoblasty – absolutní počet (NRBC#)	$10^9/l$	0–0,015	0–0,015
Diferenciální rozpočet	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilly	%	45,0–70,0	45,0–70,0
Lymfocyty	%	20,0–45,0	20,0–45,0
Monocyty	%	2,0–12,0	2,0–12,0
Eozinofily	%	0,0–5,0	0,0–5,0
Bazofily	%	0,0–2,0	0,0–2,0
Neutrofilly absolutně	$10^9/l$	2,00–7,00	2,00–7,00
Lymfocyty absolutně	$10^9/l$	0,80–4,00	0,80–4,00
Monocyty absolutně	$10^9/l$	0,08–1,20	0,08–1,20
Eozinofily absolutně	$10^9/l$	0,00–0,50	0,00–0,50
Bazofily absolutně	$10^9/l$	0,00–0,20	0,00–0,20
Diferenciální rozpočet mikroskopicky	Jednotky	Ženy	Muži
Neutrofilly segmenty	%	47–70	47–70
Neutrofilly tyče	%	0–4	0–4
Lymfocyty	%	20–45	20–45
Monocyty	%	2–10	2–10
Eozinofily	%	0–5	0–5
Bazofily	%	0–1	0–1

blastů nazývána hiatus leukemicus. Potíže pacientů bývají často nespecifické, může být vyjádřen anemický syndrom, patologické krvácení, petechie a tvorba modřin při trombocytopenii, infekční komplikace při neutropenii nebo také známky orgánové infiltrace. V případě extrémní hyperleukocytózy obvykle nad $100 \times 10^9/l$ podmíněné blastickými elementy bývá vyjádřen syndrom leukostázy s poruchou mikrocirkulace. Nová diagnóza akutní leukemie je závažným akutním stavem ohrožujícím pacienta na životě (krvácení, leukostáza, orgánové infiltrace a další). Pacienty s podezřením na akutní leukemii je nutno bez prodlevy referovat do hematooonkologického centra k dalšímu došetření a léčbě. Rozlišení podtypu akutní leukemie morfoloogickým, imunofenotypizačním a onkogenetickým vyšetřením se provádí v hematooonkologickém centru (3). Diagnóza akutní myeloidní leukemie (AML) je potvrzena při nálezů přes 20 % blastů myeloidního fenotypu v periferní krvi nebo kostní dřeni. Kritérium 20 % blastů nemusí být naplněno v případě cytogenetického průkazu translokace t(15;17), t(8;21), inv(16), t(16;16) nebo dalších cytogenetických a molekulárních změn definujících AML dle WHO klasifikace (13, 15). Klinicky specifickým podtypem akutní leukemie je promyelocytární leukemie (M3 dle francouzsko-americko-britské FAB klasifikace). Jedná se o nemoc s možnými urgentními komplikacemi. Vyzrálější blastické elementy promyelocyty obsahují ve své cytoplazmě (patognomická) granula s prozánětlivými a prokoagulačními působky (tkáňový faktor, elastáza, proteolytické enzymy). V případě degranulace se rozvíjí akutní syndrom diseminované intravaskulární koagulopatie, pacienti jsou ohroženi trombózou i závažným krácením. V případě podezření na APL (nález susp. promyelocytů v krevním obraze nebo nález blastů s podezřelou koagulopatií) je potřeba pacienta urgentně referovat do hematologického centra na jednotku intenzivní péče. (3) Akutní lymfoblastová leukemie (ALL) mívá podobné příznaky jako AML. Častější bývají B symptomy a může být přítomna lymfadenopatie, orgánové infiltrace, např. splenomegalie, hepatomegalie, plicní infiltráty a zejména může být přítomna infiltrace CNS. Diagnóza se stanoví morfoloogickým a imunofenotypizačním vyšetřením blastů z periferní krve a kostní dřeni. V případě, že není dosaženo kritéria 25 % blastů ve dřeni, je nemoc nazývána lymfoblastový lymfom, nicméně jedná se o stejnou nozologickou jednotku.

Menší procento blastických elementů do 20 % v periferní krvi může být pozorováno v případě chronických myeloproliferativních nemocí (MPN), myelodysplastického syndromu (MDS) nebo překryvných diagnóz MDS/MPN. Z nemaligních příčin se blasty v periferní krvi objevit například u těžké infekce (leukemoidní reakce), reparaci kostní dřene (např. po chemoterapii), nebo také iatrogeně po aplikaci granulocytárních růstových faktorů (G-CSF) (1, 14).

Neutrofilie je v praxi nejčastější změnou počtu leukocytů, přičemž poznání příčiny nebývá většinou problémem. Za normálních okolností tvoří neutrofilní granulocyty 45–70 % leukocytů, za patologii je považován vzestup absolutního počtu nad hodnotu $7 \times 10^9/l$. Počet neutrofilů v periferní krvi je závislý na rovnováze tvorby v kostní dřeni, uložení v marginálním poolu a migraci do tkání. Funkcí neutrofilních granulocytů je zejména obrana organismu před infekcemi (zejména bakteriální a houbové) a reakce na poškození tkáně ve formě zánětů. Akcelerací tvorby granulocytů a jejich uvolněním z marginálních rezerv reaguje

organismus na různé inzulty (infekce, poškození tkání, zánět, stres a jiné). V organismu je tvorba a migrace neutrofilů regulována cytokiny, růstovými faktory (G-CSF a GM-CSF) a adhezivními molekulami (2, 8).

Většina případů neutrofilie je reaktivní, v důsledku působení fyziologických mechanismů (prozánětlivé cytokiny, CSF) v návaznosti na vyvolávající situaci (např. infekce, trauma, zánět). Leukocytóza podmíněnou počtem neutrofilních granulocytů je potřeba hodnotit s ohledem na klinický stav pacienta a pátrat po sekundární příčině, pokud není zjevná. Nejčastější příčiny reaktivní neutrofilie jsou různé typy zánětu a stavy spojené s vyplavením prozánětlivých cytokinů, jako infekce, poškození tkání, nádory, nebo také autoimunitní procesy. Z dalších příčin je možná neutrofilie například po tkáňové ischemii, krvácení, při metabolických dekompenzacích (např. ketoacidóza), při kortikoterapii, po aplikaci G-CSF u onkologicky léčených pacientů, po splenektomii a další (přehledně tabulka 2). Reaktivní elevace neutrofilních granulocytů jen zřídka přesáhne hodnotu přes $30 \times 10^9/l$ a mívá přechodný ráz. Diferenciálně diagnostický přínos má i morfoloogické vyšetření leukocytů. U reaktivních příčin možno pozorovat v neutrofilech toxické azurofilné granule a při vyšetření na alkalickou fosfatázu bývají reaktivní neutrofilie silně pozitivní, na rozdíl od případů leukemie. Naopak u maligních příčin neutrofilie mohou být přítomny dysplastické změny granulocytů jako hypolobularizace jádra, abnormální shlukování chromatinu, hypogranulace cytoplazmy. Jako posun doleva označujeme zmožení nezralých granulocytů (tyček, metamyelocytů, myelocytů), které bývá přítomno v případě intenzivního zánětu a infekce, ale typicky i u chronické myeloidní leukemie. Reaktivní leukocytóza extrémních hodnot s posunem doleva se nazývá také leukemoidní reakcí (1, 2, 8).

Na druhé straně, zvýšení počtu neutrofilních granulocytů může být také podmíněno myeloproliferativním onemocněním, kdy dochází k nezávislé a nadměrné proliferaci klonu myeloidní kmenové buňky. Tyto nemoci mají původ v alteraci genů (mutace nebo translokace) pro klíčové proteiny signálních drah spouštějících proliferaci klonu myeloidních buněk. V případě chronické myeloidní leukemie (CML) typicky nacházíme translokaci t(9;22) s vytvořením Filadelfského chromozomu (PH) a vznikem fúzního genu BCR-ABL. V případě ostatních myeloproliferativních nemocí zejména mutace Janusovy kinázy JAK2. Na myeloproliferativní onemocnění je třeba pomýšlet v případě extrémních hodnot granulocytů nad $30 \times 10^9/l$, chybění vysvětlující příčiny reaktivní elevace granulocytů nebo dlouhodobém přetrvávání patologických hodnot při kontrolách krevního obrazu. V krevním obraze může být

Tab. 2. Příčiny leukocytózy podmíněné neutrofilními granulocyty

Reaktivní a sekundární příčiny	Hematoonkologické příčiny
Infekce Trauma Recentní infarkt nebo tkáňová ischemie Metabolická dekompenzace – ketoacidóza Nádorové onemocnění – paraneoplasticky Autoimunitní zánět Kortikoidy Stav po splenektomii Stres Kouření	Chronická myeloidní leukemie PH negativní myeloproliferace Chronická myelomonocytární leukemie

přítomno zmnožení bazofilních i eozinofilních granulocytů, typické pro CML. Polyglobulie anebo trombocytémie může nasměrovat diagnostiku směrem k PH negativním myeloproliferacím. Pozornost je potřeba věnovat příznakům typickým pro myeloproliferativní onemocnění, jako splenomegalie a hepatomegalie, konstituční symptomy (pocení, hubnutí, teploty nevyvolané infekcí) a trombotickým komplikacím doprovázejícím myeloproliferativní nemoci. Pacienti s klinicky atypickou trombózou (jak venózní, tak arteriální) a patologickou myeloidní leukocytózou, polyglobulií nebo trombocytémií, mají být hematologicky došetřeni pro podezření na myeloproliferativní onemocnění. Z myeloproliferativních nemocí (MPN) se neutrofilii může projevit typicky CML, ale i polycytemia vera, primární myelofibróza v prefibrotickém stadiu, chronická neutrofilní leukemie a chronická myelomonocytární leukemie (CMML). Diagnóza myeloproliferativní nemoci se potvrzuje vyšetřením kostní dřeně, cytogenetickým (např. t9;22) a molekulárně genetickým vyšetřením (BCR-ABL, JAK2 a další). V případě extrémních hodnot leukocytů nad $100 \times 10^9/l$ při CML hrozí i syndrom leukostázy v důsledku městnání leukocytů v mikrocirkulaci. Leukostáza se projeví nejčastěji měnlivou neurologickou symptomatologií, poruchami zraku a sluchu, respiračním a kardiálním selháváním, mohou se objevit ischemické komplikace s infarkty a u mužů také priapismus. Jedná se o hematologickou emergenci vyžadující terapeutický zásah ve formě leukaferézy a cytoredukční léčby (1, 2, 3, 8, 9, 11).

Hypereozinofilie je definována zvýšením počtu eozinofilních granulocytů nad $0,5 \times 10^9/l$, přičemž za klinicky významné se považují hodnoty nad $1,5 \times 10^9/l$. Těžká hypereozinofilie může vést k infiltraci a poškození tkání degranulací s uvolněním toxických substancí. Postižena bývá kůže, plíce, GIT, ale též srdce, specificky endokard s následnou fibrózou a možnou tvorbou kardiálních trombů. Je proto potřeba v diagnostice postupovat promptně. Příčina může být primární (klonální myeloproliferativní onemocnění), nebo častěji reaktivní/sekundární. V rámci hledání sekundární příčiny, známek myeloproliferace nebo lymfoproliferace a zhodnocení případného orgánového poškození je potřeba komplexní přístup zahrnující podrobnou anamnézu, klinické vyšetření, mikrobiologická, serologická, zobrazovací, hematologická a další vyšetření (2, 3, 5, 6).

V prvé řadě je potřeba pátrat po možné sekundární příčině. Nejčastější bývá sekundární eozinofilie při parazitárních infekcích, alergických reakcích, autoimunitních zánětech, plicních nemocech nebo

také paraneoplasticky (např. u T lymfomů, Hodgkinova lymfomu, ale i solidních tumorů) (3, 5, 6).

Po vyloučení sekundárních příčin eozinofilie je potřeba se zaměřit na došetření možného klonálního hematologického onemocnění s eozinofilii. Je indikováno vyšetření kostní dřeně včetně onkogenetického vyšetření. WHO klasifikace specificky rozeznává kategorii myeloidních a lymfoidních malignit s eozinofilii a abnormalitami genů PDGFRA, PDGFRB a FGFR1. Chronická eozinofilní leukemie je definována eozinofilii a přítomností 2–20 % blastů v periferní krvi nebo 5–20 % v kostní dřeni, a/nebo eozinofilii s klonální cytogenetickou/molekulární abnormalitou nedefinující jiné onemocnění ve WHO klasifikaci. Dále může eozinofilie provázet myeloproliferativní nemoci, zejména CML, CMML a systémovou mastocytózu. Akutní myeloidní leukemie s fúzním genem CBF-MYH11 (cytogeneticky: inv(16)(p13.1q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22)) může být také doprovázena hypereozinofilii (3, 5, 6).

V případě, že není prokázáno klonální hematologické onemocnění ani sekundární příčina hypereozinofilie a trvají počty eozinofilů přes 1,5 tis./ μl po dobu víc než ½ roku, jedná se o idiopatickou hypereozinofilii. Jsou-li přítomny i známky orgánového poškození, nemoc je klasifikována jako hypereozinofilní syndrom (3, 5, 6) (Přehled příčin eozinofilie – tabulka 3).

Bazofilie je v praxi raritní nález, zejména přítomna izolovaně. Reaktivní bazofilie je vzácná, příčinou může být například atopie, alergické reakce, některé chronické infekce. Reaktivní bazofilie bývá přechodná. V případě trvající bazofilie, extrémních hodnot nad $1 \times 10^9/l$ a jiných známek myeloproliferace klinicky (hepatomegalie, splenomegalie, trombóza a jiné) nebo v krevním obraze (neutrofilie, posun doleva, polyglobulie, trombocytóza) je potřeba došetřit případné myeloproliferativní onemocnění, zejména CML (1, 4, 9, 11).

Monocytóza je definována počtem nad $1 \times 10^9/l$. Ve většině případů je reaktivního původu, bývá asociována s chronickými infekcemi, autoimunitními nemocemi, různými malignitami (karcinomy, lymfomy, myelom), po splenektomii, případně i v rámci lékových reakcí. Dále možno monocytózu pozorovat při obnově krvetvorby po chemoterapii nebo transplantaci krvetvorných buněk. V případě, že monocytóza je setrvalá a není zjevná vysvětlující příčina, v rámci došetření přichází v úvahu několik možných hematologických nemocí s monocytózou. Chronická myelomonocytární leukemie (CMML) je nemocí na pomezí myeloproliferace a myelodysplázie, typicky se vyskytující v starší po-

Tab. 3. Příčiny hypereozinofilie

Reaktivní a sekundární příčiny	Hematoonkologické příčiny
Invazivní parazitární infekce	Myeloproliferace/lymfoproliferace s abnormalitami genů PDGFRA, PDGFRB a FGFR1
Alergická reakce, atopie	Chronická eozinofilní leukemie
Dekompenzované astma bronchiale	Chronická myeloidní leukemie
Autoimunitní a reumatologické nemoci, vaskulitidy, Churg-Straussův syndrom	PH negativní myeloproliferace
Maligní tumory a lymfomy – paraneoplasticky	Systémová mastocytóza
Plicní nemoci – Löfflerův syndrom, sarkoidóza	Chronická myelomonocytární leukemie
Primární gastrointestinální eozinofilní záněty	
Kožní syndromy s eozinofilii	
Lékové reakce	
Idiopatická hypereozinofilie a hypereozinofilní syndrom	

populaci pacientů. V krevním obrazu je perzistentní monocytóza (nad $1 \times 10^9/l$, nad 10 %), přítomnost anemie a/nebo trombocytopenie, známky dysplazie v jedné nebo více řadách při vyšetření kostní dřeně a počet myeloidních blastů do 20 %. Pro diagnózu je potřeba vyloučit jiné myeloproliferativní nemoci, zejména CML (negativní vyšetření fúzního genu BCR-ABL) (10). Z hematologických malignit může být dále přítomna monocytóza při některých podtypech akutní myeloidní leukemie, juvenilní myelomonocytární leukemii a někdy i v případě CML nebo PH negativních myeloproliferací. V praxi je potřeba monocytózu ověřovat mikroskopickým vyšetřením nátěrů krve. Při vyšetření automatickým přístrojem může docházet k zařazení blastických elementů pod monocyty, přičemž se může jednat o akutní leukemii (1, 7).

Lymfocytóza je definována počtem lymfocytů nad $4 \times 10^9/l$ v dospělé populaci. V rámci došetření v anamnéze pátráme po možných příčinách reaktivní lymfocytózy, jako recentně prodělaná virová infekce, mononukleóza, pertuse, očkování, známé autoimunitní onemocnění a podobně. Reaktivní lymfocytóza jen málokdy přesáhne počtu $30 \times 10^9/l$ a má přechodný charakter. Dále se soustředíme na případné známky lymfoproliferativního onemocnění jako B symptomy (horečka nezpůsobená infekcí, noční pocení, hubnutí), přítomnost lymfadenopatie, splenomegalie, v případě T-lymfoproliferací kožní změny a infiltrace. Důležitou informaci pro diferenciální diagnostiku lymfocytózy nám poskytne morfologické vyšetření krevního obrazu. Lymfocytóza může mít monomorfní nebo polymorfní charakter. V případě monomorfní populace je podezření na lymfoproliferativní onemocnění, kdyžto reaktivní lymfocytóza má spíše polymorfní charakter. V případě monomorfní lymfocytózy dále v rámci morfologického vyšetření zkoumáme velikost a tvar lymfocytů, tvar jádra, přítomnost jadérka, granulace a zbarvení cytoplazmy. Klíčové v rámci diferenciální diagnostiky je vyšetření průtokovou flowcytometrií, která nám v případě maligní lymfoproliferace potvrdí klonální charakter populace lymfocytů a určí podtyp zmnožených lymfocytů. Pro chronickou lymfocytární leukemii a některé další lymfoproliferace je imunofenotypizace také diagnostická (1, 2).

Nejčastější leukémií dospělého věku je chronická lymfocytární leukemie (CLL). Typická je monomorfní lymfocytóza s malými lymfocyty s okrouhlým jádrem, ale mohou být přítomny i prolymfocyty (do 55 %). Počty lymfocytů pro stanovení diagnózy přesahují $5 \times 10^9/l$ a často dosahují extrémních počtů přes $200 \times 10^9/l$. Buňky jsou však drobné a uzpůsobené cirkulaci (na rozdíl od blastů akutní leukemie), nebývají tedy známky leukostázy. Nemoc má chronický charakter a v počátečních stadiích většinou asymptomatický průběh, velká část pacientů je s CLL diagnostikována náhodným nálezem lymfocytózy při odběrech krevního obrazu z jiného důvodu. Mimo lymfocytózu mohou mít pacienti různě objemnou lymfadenopatii, splenomegalii a v pokročilých stadiích anemii a trombocytopenii. Přítomny někdy bývají i B symptomy a mohou se objevit i autoimunitní fenomény, zejména imunitní hemolytická anemie nebo imunitní trombocytopenie. Diagnóza se potvrdí flowcytometrickým vyšetřením s nálezem typického imunofenotypu s koexpresí znaků CD5, CD19, CD23. V případě, že dominuje lymfadenopatie bez lymfocytózy a diagnóza se prokáže

histologickým vyšetřením, je nemoc označována jako lymfom z malých lymfocytů (SLL) (12).

Ostatní lymfoproliferace mívají většinou odlišný morfologický charakter lymfocytů a mají jiný imunofenotyp než CLL.

Z lymfomů se nejčastěji projevuje lymfocytózou mantle cell lymfom, buňky bývají větší než CLL a mívají členitější nebo naštípnuté jádro. Folikulární lymfom a jiné indolentní B lymfomy bývají leukemizované jen zřídka. Agresivní leukemizované lymfomy jako Burkittův lymfom nebo difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) mají charakter větších buněk až blastického vzhledu, klinické příznaky pacientů jsou závažné a rychle progredující (lymfadenopatie, B symptomy, orgánové infiltrace, CNS postižení) a pacienti vyžadují akutně došetření a léčbu. Patologickou lymfocytózu můžeme nacházet i u T-lymfomů a Sézaryho syndromu. V případě nálezu buněk lymfomu v periferní krvi dle flowcytometrie je v rámci došetření a stanovení přesné diagnózy lymfomu standardně potřeba pátrat po patologické lymfadenopatii, klinicky a pomocí zobrazovacích metod (ideálně vyšetření PET/CT), s následným histologickým vyšetřením lymfatické uzliny (je-li přítomna patologická lymfadenopatie) a též provedením trepanobiopsie s histologickým vyšetřením kostní dřeně (3).

Ze vzácných lymfoproliferací se významnou lymfocytózou projevuje prolymfocytární leukemie (PLL), která může být B-buněčná nebo T-buněčná. B-PLL je definována přítomností přes 55 % prolymfocytů v periferní krvi s odpovídajícím B-buněčným imunofenotypem. Morfologicky jsou prolymfocyty asi 2x větší než lymfocyty, mají kulaté jádro se středně kondenzovaným chromatinem s přítomným jadérkem a neobjemnou cytoplazmou. U většiny případů nacházíme významné změny karyotypu s aberacemi zahrnujícími MYC onkogen a delece genu TP53. Nemoc má agresivní průběh a nepříznivou prognózu. T-PLL je vzácná nemoc projevující se leukocytózou, postižením sleziny, uzlin a často kožní infiltrací. Diagnostika je založena na kombinaci klinických vyšetření, hodnocení krevních nátěrů, vyšetření imunofenotypu, cytogenetiky a molekulární biologie (3). V periferní krvi můžeme dále prokázat atypické lymfocyty s výběžky cytoplazmy u vlasatobuněčné leukemie nebo splenického lymfomu z B-buněk marginální zóny (atypická/variantní vlasatobuněčná leukemie), většinou však nebývá absolutní zmnožení lymfocytů u těchto pacientů a typickými projevy jsou cytopenie, splenomegalie a infekční komplikace. Vlasatobuněčná leukemie je indolentní lymfoproliferací s příznivou prognózou, diagnostika je postavena na morfologickém vyšetření nátěru krve, typickém imunofenotypu a vyšetření mutace BRAF V600E. U variantní formy není přítomna mutace BRAF V600E, je mírně odlišný imunofenotyp a bývá častěji leukocytóza. Z dalších vzácných lymfoproliferací se mohou v periferní krvi nalézt například buňky leukemie z velkých granulárních lymfocytů (LGL) nebo buňky lymfoplazmocelulárního lymfomu (1, 3) (Přehled příčin lymfocytózy – tabulka 4).

Tab. 4. Příčiny lymfocytózy

Reaktivní a sekundární příčiny	Hematoonkologické příčiny
Virové infekce, pertuse Autoimunitní záněty Stav po vakcinaci	Chronická lymfocytární leukemie Leukemizované lymfomy Vzácné lymfoproliferace LGL leukemie

Leukopenie

Leukopenie je definována poklesem celkového počtu leukocytů pod $4 \times 10^9/l$. V klinickém kontextu se pod leukopenií rozumí zejména neutropenie. Je tedy podstatné hodnocení absolutního počtu neutrofilních granulocytů v diferenciálním rozpočtu, jelikož normální nebo i zvýšený počet celkových leukocytů nevylučuje klinicky závažnou neutropenii. Za neutropenii označujeme hodnoty pod $2 \times 10^9/l$ v kavkazské populaci (v africké populaci pod $1,5 \times 10^9/l$). Oportunními infekcemi jsou výrazně ohroženi pacienti při hodnotách pod $0,5 \times 10^9/l$. Lymfopenie je definována hodnotami pod $0,8 \times 10^9/l$ a taktéž se jedná o stav klinicky významné imunokompromitace pro pacienta. Odchytky ostatních řad leukocytů většinou doprovázejí klinické stavy a nemoci s pancytopenií, izolovaný pokles absolutního počtu eozinofilů, bazofilů a monocytů nemá pro běžnou klinickou praxi podstatný význam.

Neutropenie je v klinické praxi častým stavem, může se jednat o izolovanou patologii nebo přítomnou v kombinaci s dalšími cytopeniemi. Funkcí neutrofilních granulocytů je obrana organismu před infekcemi (zejména bakteriálními a houbovými) a reakce na poškození tkáně. Neutropeničtí pacienti jsou tedy ohroženi častějšími infekcemi se závažnějším průběhem a též oportunními infekcemi netypickými patogeny (např. systémové plísňové infekce, pneumonie vyvolané *Pneumocytis Jirovecii* a další). Počet neutrofilů v krvi je závislý na rovnováze tvorby, uložení v marginálním poolu a migraci do tkání. V cirkulující krvi je přítomno jen asi 5 % všech neutrofilních granulocytů, zbytek představují dozrávající granulocyty v kostní dřeni a marginální pool. V důsledku poruchy jednoho nebo kombinace těchto procesů dochází k neutropenii. Patofyziologicky lze příčiny neutropenie dělit na podmíněně sníženou kapacitu myelopoézy v kostní dřeni a příčiny s normální myelopoézou, přičemž snížená kapacita kostní dřene může být způsobena primární (vrozenou) poruchou myelopoézy, nebo sekundárně, potlačením normální myelopoézy (např. infiltrace dřene hematologickou malignitou) (16).

Klinický obraz pacientů s neutropenií je závislý na příčině neutropenie a přítomnosti infekčních komplikací. Izolovaná neutropenie bez přítomnosti infekce je zpravidla asymptomatická. Ve vyšetření je důležitá anamnéza pacienta, zhodnocení aktuálních potíží, dotazy na četnost infekčních onemocnění, zhodnocení komorbidit, pečlivá léková anamnéza, dále přínosné bývá dohledání starších výsledků krevního obrazu k zhodnocení dynamiky. Z laboratorních vyšetření je klíčové

samořejmě vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů a mikroskopické vyšetření nátěru krve. Hodnotíme závažnost neutropenie a přítomnost cytopenie v ostatních řadách. Přítomnost patologických buněk jako blastů či patologických lymfocytů může nasměrovat k diagnóze hematologické malignity, dysplastické rysy buněk k MDS, makrocytóza k deficitu vitamínu B12 nebo kyseliny listové. Flowcytometrická analýza periferní krve může odhalit patologický klon lymfocytů, nebo klon paroxyzmální noční hemoglobinurie. Přítomnost antileukocytárních protilátek podporuje autoimunitní původ neutropenie, nicméně je to poměrně nespecifické vyšetření, které nevylučuje jinou příčinu neutropenie. Pro došetření příčiny je téměř vždy potřeba vyšetření kostní dřene. Základem je mikroskopické hodnocení nátěrů z aspirace kostní dřene (myelogramu) s posouzením granulopoézy stran produkce, vyžrávání a přítomnosti dyplastických změn. Dále hodnotíme v myelogramu i změny v ostatních liniích a případné známky patologické infiltrace. Z aspirátu kostní dřene se dále provádí flowcytometrické, cytogenetické a molekulárně genetické vyšetření dle indikace hematologa, v rámci došetření klonálních hematologických nemocí. Často je v rámci diagnostiky zapotřebí také histologické vyšetření kostní dřene provedením trepanobiopsie k posouzení struktury, celularity a poškození kostní dřene u některých diagnóz, nebo například v případě nemožnosti aspirovat kostní dřeň (suchá punkce) (2, 8, 16).

Přehled příčin neutropenie

Neutropenie s primární (vrozenou) poruchou myelopoézy jsou skupinou vzácných vrozených nemocí, podmíněných mutací genů potřebných pro normální myelopoézu, které mimo neutropenii pacienta ohrožují vysokým rizikem vzniku hematologické malignity. Nemoci se projeví zpravidla v dětství nebo v časně dospělosti. Do této skupiny nemocí řadíme cyklickou neutropenii podmíněnou mutací genu ELANE kódujícího neutrofilní esterázu. Pacienti mívají v několika týdenních cyklech se opakující neutropenie vázané zejména na přítomnost infekce. Dále neutropenie s poruchou myelopoézy bývá součástí vrozených syndromů, například Kostmanův syndrom, Shwachman-Diamondův syndrom, GATA-2 syndrom, Chediak-Higashi syndrom, Fanconiho anemie. Diagnostika vrozené neutropenie je založena na rodinné anamnéze a rozsáhlém molekulárně genetickém vyšetření, používá se celoxomové sekvenování (WES) a masivní paralelní sekvenování (MPS) (16, 17).

Tab. 5. Příčiny neutropenie

Primární porucha myelopoézy	Sekundární porucha myelopoézy	Bez poruchy myelopoézy
Cyklická neutropenie	Akutní leukemie	Infekce
Kostmanův syndrom	Infiltrace lymfoproliferací (LGL, HCL, lymfomy, CLL)	Autoimunitní neutropenie
Shwachman-Diamondův syndrom	Infiltrace solidním tumorem	Autoimunitní neutropenie novorozence
GATA-2 syndrom	MDS	Hypersplenismus
Chediak-Higashi syndrom	Myelofibróza primární/sekundární, mastocytóza	Benigní etnická neutropenie
Fanconiho anemie	Aplastická anemie	
	Autoimunitní agranulocytóza	
	Léky – myelotoxicita	
	Léky – idiosynkratické reakce	
	Infekce kostní dřene	
	Strádatvé nemoci	
Nutriční deficit		

Neutropenie se sekundární (získanou) poruchou myelopoézy.

Ve většině případů je postižena hematopoéza ve vícečetných vývojových liniích a pacienti se prezentují s pancytopenií. Z hematologických příčin bývá neutropenie nebo pancytopenie přítomna při infiltraci dřene akutní leukemií, lymfoproliferacemi (CLL, LGL, vlasatobuněčná leukemie, lymfomy, myelom), systémovou mastocytózou, nebo u myelofibrózy (3). Agresivní nehematologické malignity jako nediferencované karcinomy nebo melanom mohou někdy infiltrovat kostní dřeň s následnou pancytopenií. V diagnostice maligní infiltrace má klíčové postavení vyšetření nátěrů a histologie kostní dřene. Myelodysplastický syndrom (MDS) je častou příčinou neutropenie hlavně u starších pacientů a pacientů s anamnézou předchozí onkologické léčby chemoterapií. Diagnóza MDS je stanovena na základě cytopenie v periferní krvi a přítomnosti dysplastických změn při vyšetření kostní dřene, diagnózu podpoří nebo upřesní průkaz klonálních cytogenetických abnormalit nebo mutací. (3, 19) Získaná aplastická anemie je podmíněna imunitní destrukcí krvetvorby s těžkou pancytopenií, diagnóza se stanovuje per exclusionem vyloučením ostatních příčin pancytopenie, náročné je zejména odlišení od hypoplastické formy MDS (18).

V klinické praxi bývá častá zejména iatrogenní neutropenie, v důsledku myelotoxicity léků, zejména cytostatik, některých cílených onkologických léků a cytostatiky působících imunosupresiv (např. methotrexát, mykofenolát). Přímou myelotoxicitu pozorujeme i u jiných léků, například některých antivirotik (zidovudin, ganciclovir). Dávkově závislé idiosynkratické reakce projevující se neutropenií nebo aplázií ve vícečetných krevních řadách byly pozorovány například po chloramfenikolu, solích zlata, thyreostatikách, nesteroidních antiflogistikách (indometacinu, acetaminofenu), tricyklických antidepresivech, phenothiazinech (2). Dalším možným mechanismem lékové toxicity způsobující neutropenii jsou imunoalergické, dávkově nezávislé reakce. Ty mohou být vyvolány teoreticky jakýmkoliv léčivem, popsány jsou například po sulfonamidech, betalaktamech, ticlopinech. Přerušování užívání léku vede k normalizaci počtu leukocytů (2). V rámci diagnostiky polékové neutropenie je potřeba prokázat jednoznačnou časovou souvislost s užíváním léku a vyloučit jinou příčinu neutropenie.

Z nemaligních příčin může být kostní dřeň postižena také u některých infekcí (parvovirus B19, leishmanióza a jiné) nebo i střádavých nemocí (Gaucherova nemoc). Nutriční deficit, zejména těžká megaloblastická anemie při deficitu vitamínu B12, se projeví pancytopenií včetně neutropenie, s typickým nálezem makrocytů.

LITERATURA

1. Chabot-Richrds DS, George TI. Leukocytosis. *Int J Lab Hem.* 2014;36:279-288.
2. Hillman RS et al. *Hematology in clinical practice*, 5. edition, McGraw-Hill: 2010. ISBN 978-0-07-176653-1
3. Doubek M, Mayer J et al. Léčebné postupy v hematologii 2020. Doporučení ČHS ČLS JEP. ČLS JEP: 2020. ISBN 978-80-270-8240-7
4. Feriel J, Depasse F et al. How I investigate basophilia in daily practice. *Int J Lab Hematol.* 2020;42:237-245.
5. Larsen R.L., Savage N.M. How I investigate Eosinophilia. *Int J Lab Hem.* 2019;41:153-161.
6. Novotný J. Hypereozinofilie. *Transfuze a hematologie dnes* 2021; 27(4):278-282.
7. Lynch DT et al. How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hem.* 2018;40:107-114.
8. Stiene-Martin A. Nonmalignant Leukocyte Disorders. In: Rodak BF et al. *Hematology: Clinical Principles and Applications* (4th edn.). St. Louise. Elsevier: 2012. 408-426. ISBN 978-1-4377-0692-5

Neutropenie bez poruchy myelopoézy je podmíněna zvýšenou spotřebou neutrofilních granulocytů. Typickou příčinou jsou těžké infekce se septickým průběhem, kdy excesivní přesun neutrofilů do zanícených tkání nestíhá kompenzovat myelopoéza. Autoimunitní neutropenie bývá pozorována v případě systémových onemocnění pojiva (systémový lupus), vaskulitid nebo u reumatoidní artritidy (Feltyho syndrom), bývají přítomny antileukocytární protilátky. Neutropenie s přítomností antileukocytárních protilátek se přechodně může objevit i v návaznosti na prodělanou virovou nebo bakteriální infekci. Neutropenie může být způsobena také splenomegalií s hypersplenismem (2, 8). Benigní etnická neutropenie je klinicky asymptomatické snížení počtu neutrofilů u příslušníků některých etnik v Africe, Arabů, Židů a dalších, bez potřeby léčebné intervence (17).

Lymfopenie

Lymfopenie je definována hodnotami pod $0,8 \times 10^9/l$, podmíněna může být jak primárním vrozeným imunodeficitem, tak získanými příčinami. Lymfopenie vede k poruchám adaptivní imunity v buněčné i humorální složce. Pacienti jsou ohroženi širokým spektrem oportunních infekcí (například herpetickými viry) a těžkým průběhem běžných infekcí. Získané příčiny lymfopenie jsou nejčastěji iatrogenní, typicky léčba imunosupresivy, kortikoidy, onkologická léčba zejména lymfoproliferací (chemoterapie, anti CD protilátky, inhibitory B buněčné signalizace a další). Lymfopenii možno pozorovat i v případě některých akutních infekcí, například při těžkém průběhu infekce způsobené koronavirem SARS-CoV-19. Další příčinou může být infekce virem HIV. V přístupu k pacientovi je potřeba dříve zhodnotit případnou zjevnou příčinu jako imunosupresiva, kortikoidy, chemoterapie nebo akutní infekce. V případě dlouhodobého trvání lymfopenie dopátrat anamnézu stran rizikového chování s ohledem na HIV infekci, provést testování na HIV. V případě podezření na primární (vrozený) imunodeficit doplnit flowcytometrii s imunofenotypizací lymfocytů a vyšetření imunologem (8).

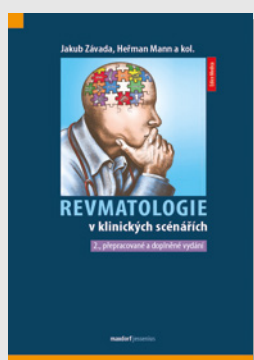
Závěr

Diferenciální diagnostika leukocytózy a leukopenie je častým úkolem lékařů napříč všemi specializacemi. Adekvátní zhodnocení stavu a rozhodnutí o dalším postupu je klíčové, s ohledem na možná závažná onemocnění skrytá za laboratorní hodnotou počtu leukocytů.

9. Guglielmelli P, Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia, *Blood Reviews* 2020; (42) 100714. ISSN 0268-960X. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100714>.
10. Patnaik, MM, Tefferi, A. Chronic Myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:97-115.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020; 95(6):691-709.
12. Smolej L, Špaček M, Pospíšilová Š et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie 2021. *Transfuze a hematologie dnes* 2021;27(1):91-106.
13. Döhner H, Estey E et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
14. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal* 2017; (7), e577; doi:10.1038/bcj.2017.53

15. Narayanan D., Weinberg O.K. How I investigate acute myeloid leukemia, *Int J Lab Hematol.* 2020;42:3-15.
16. Frater JL. How I investigate neutropenie, *Int J Lab Hematol.* 2020;42(Suppl. 1):121-132.
17. Staňo Kozubík K, Vrzalová Z et al. Kongenitální neutropenie u dětí a dospělých, *Transfúze a hematologie dnes* 2021;27(4):297-303.
18. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129(11):1428-1436.
19. Garcia-Manero G, Chien KS, Montalban-Bravo G. Myelodysplastic syndromes: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:1399-1420.
20. Doporučení ČHS ČLS JEP, Referenční meze krevního obrazu, retikulocytů, normoblastů a diferenciálního počtu leukocytů dospělých, verze: 2., revize: 2., platnost od: 18. 6. 2021

KNIŽNÍ NOVINKY



Revmatologie v klinických scénářích

2. přepracované a doplněné vydání

Jakub Závada, Heřman Mann a kol.

Cílem této knihy je představit způsob uvažování revmatologa nad pacientem, který přichází s kombinací symptomů a objektivních nálezů svědčících pro možnou přítomnost zánětlivého revmatického onemocnění. Na typických scénářích z klinické praxe se pokusíme provést čtenáře cestou od syndromu ke specifické diagnóze a tam kde je to relevantní i základní rozvahou o strategii a cílech léčby. Struktura knihy je postavena na případových studiích, které ilustrují buď diferenciální diagnostiku konkrétního syndromu, nebo diagnostické a terapeutické úvahy v rámci již předpokládané konkrétní diagnózy. Nejde o vyčerpávající přehled celé revmatologie, text je zaměřen na zánětlivé revmatické choroby a systémová onemocnění pojiva s důrazem na některé aspekty v klinickém uvažování revmatologa, které autoři na základě svých zkušeností považují za podstatné a užitečné i pro širší lékařskou obec. Kniha je učena především praktickým lékařům, obecným internistům a specialistům z jiných oborů, ale i studentům medicíny nebo začínajícím revmatologům, kteří se chtějí čtivou formou seznámit se základními principy praktické revmatologie.

Maxdorf 2022, 328 str., barevné ilustrace, edice Jessenius

ISBN: 978-80-7345-738-9

Cena: 495 Kč

Formát: 156x232 mm, pevná



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 žánrná monografie 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: 156x232 mm, pevná

Telemedicine, Innovative Technologies and Digital Health Working Group

Pracovní skupina EFIM (Evropské federace interní medicíny) pro telemedicínu, inovativní technologie a digitální zdraví byla založena v roce 2021 pod vedením prof. Filomeny Pietrantonio. Hlavním účelem pracovní skupiny je usnadnění rozvoje a zavádění telemedicínských postupů do interní praxe v evropských zemích.

Telemedicína jako součást eHealth/Digital Health zahrnuje velmi širokou škálu digitálních nástrojů, komunikačních platforem a dalších možností distanční interakce mezi pacientem a poskytovatelem zdravotní péče. Přináší tak nejen lepší dostupnost medicínské péče nezávislé na geografických poměrech i vyšší kapacitu. Každá země postupuje v implementaci telemedicínských nástrojů odlišně – je to dáno nejen legislativními omezeními, celkovou motivací, ale i finančními možnostmi.

Prvním krokem pracovní skupiny je proto nastavení společného „telemedicínského jazyka“ a harmonizace hlavních cílů telemedicíny. V dalším kroku probíhá vytipování úspěšných telemedicínských postupů/nástrojů v oblasti vnitřního lékařství využívaných v Evropě či ve světě a jejich rozšíření mezi dalšími evropskými zeměmi. Častou brzdou v rozvoji telemedicíny je absence adekvátní legislativy a nedostatečné zabezpečení dat. Úkolem pracovní skupiny proto bude i příprava obecného legislativního rámce pro využití telemedicínských postupů v interně.

Pracovní skupina pro telemedicínu organizovala v loňském roce úspěšný webinář popisující aktuální situaci v Evropě, a na letošním internistickém kongresu v Malaze pak dvě sekce o Digital Health, mj. i ve spolupráci s American College of Physicians.

Koncem letošního roku by měl vzniknout oficiální „EFIM Position Statement on Telemedicine“, tedy dokument shrnující hlavní benefity i potenciální rizika telemedicíny ve vnitřním lékařství. Věřím, že to pro nás bude další opěrný bod pro rozvoj telemedicíny v České republice.

*MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.
jan.skrha2@ef1.cuni.cz*



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 
moved by you

 **GEDEON RICHTER**
Health is our mission

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., Lazecká 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 Jíša, 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 krátiť
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 Českoslovac, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

Komunikujeme
s lékaři všemi
směry

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz