

Vnitřní lékařství

8

2022
ROČNÍK 68

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA: HEMATOLOGIE

Současné možnosti zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin

Dnešní pohled na dědičné trombofilie

Venózní tromboembolismus u antifosfolipidového syndromu

Vybrané závažné „hematologické“ syndromy u dospělých pacientů v intenzivní péči

Vývoj léčby žilní trombózy od pijavic k mechanické trombektomii

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Tradiční a nové biomarkery kongesce u srdečního selhání

Alergenová imunoterapie v léčbě alergického eozinofilního astmatu

Plicní strádání

Porucha kognitivních funkcí a hrozba pandemie demence aneb cesta hypertoniků k nesoběstačnosti

VE ZKRATCE

Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie

KOMENTÁŘ

Jak dobře jsme léčili hypertenzi v posledních 25 letech?



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Novalgin® 500 mg

monohydrát solné soli metamizolu

VÍTĚZ PROTI BOLESTI



ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: Novalgin 500 mg/ml injekční roztok, Novalgin 500 mg potahované tablety. **Léčivá látka:** metamizolum natriicum monohydricum 500 mg v 1 ml inj. roztoku nebo v 1 potah. tbl. **Indikace:** Silná akutní nebo chronická bolest. Horečka nereflektující na jinou léčbu. **Dávkování a způsob podání:** Je nezbytné zvolit nejnižší dávku, která dostatečně ke kontrole bolesti a horečky. P.o. podání obvykle dostatečně k dosažení uspokojivé analgezie. Je nutné vzít v úvahu, že parenterální podání je spojeno s vysokým rizikem anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. **Dospělí a mladiství od 15 let (> 53 kg)** mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4x denně v intervalech 6–8 hodin; i.v. podání - jednotlivá dávka 1–5 ml, max. denní dávka 10 ml. **Mladiství 46–53 kg (13–14 let):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,8–1,8 ml, max. denní dávka 3,2–7,2 ml. **Děti 31–45 kg (10–12 let):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,5–1,4 ml, max. denní dávka 2,0–5,6 ml. **Děti 24–30 kg (7–9 let):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,4–1 ml, max. denní dávka 1,6–4,0 ml. **Děti 16–23 kg (4–6 let):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,3–0,8 ml, max. denní dávka 1,2–3,2 ml. **Děti 9–15 kg (1–3 roky):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,2–0,5 ml, max. denní dávka 0,8–2,0 ml. **Kojenci 5–8 kg (3–11 měsíců):** i.v. a i.m. podání - jednotlivá dávka 0,1–0,2 ml, max. denní dávka: 0,4–0,8 ml. Porucha funkce jater a ledvin: Vzhledem k tomu, že při poruše funkce ledvin nebo jater je míra eliminace snížena, je třeba se vyhnout opakovaným vys. dávkám. Při krátkodobém užívání není třeba snížit dávku. U starších pac. a pac. v celkové špatném zdravot. stavu nutno počítat s možným zhoršením funkcí ledvin a jater. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. **Pediatrická populace:** Novalgin tablety se nedoporučuje podávat dětem < 15 let vzhledem k danému množství 500 mg metamizolu obsaženého v 1 tbl. Parent. podání je spojeno s vyšším rizikem anafylakticko/anafylaktoidních reakcí, je nezbytné zajistit, aby pac. zůstal ležet a byl pod přísným lék. dohledem. Metamizol nesmí být podán parenterálně pac. s hypotenzií nebo hemodynamicky nestabilním. **Kontraindikace:** Alergie na metamizol nebo jiné pyrazolony nebo pyrazolidiny (i s anamnézou agranulocytózy po podání některé z těchto látek), porucha funkce kostní dřeně nebo porucha hematopoézy, analgetické astma nebo analgetická intolerance typu urtikarie-angioedém, tj. pac. se známým vznikem bronchospasmu nebo jiných anafylaktoidních reakcí po podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, alergie na kteroukoliv pomoc. látku přípravku, akut. intermitentní hepatická porfyrie, vrozený defekt glukózo-6-fosfát dehydrogenázy, třetí trimestr těhotenství. **Zvláštní upozornění:** V případě neutropenie a pancytopenie musí být léčba metamizolem ihned ukončena a musí být monitorován kompletní krevní obraz, dokud se neupraví. Okamžitě vyhledat lékaře, pokud se během léčby objeví příznaky svědčící o poruchách krve (např. slabost, infekce, horečka, vznik modřin, krvácení, bledost). Opatrnost u astmat. nebo atop. pac., pac. s urtikárií, přecitlivělostí na alkohol, na barviva a konzervační látky (možný výskyt anafylakt. šoku). Byly hlášeny zraňující kožní nežád. účinky (SCARS), vč. Stenvenova-Johnsonova sy. (SJS), tox. epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systém. příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující či fatální. Objeví-li se příznaky SJS, TEN či DRESS, léčbu okamžitě ukončit a již nikdy znovu nezahajovat. Podání metamizolu může vyvolat izolovanou hypotenzní reakce (zejména závisící na dávce a pravděpodobněji po parenterálním podání). Pokud je absolutně nezbytné vyhnout se snížení tlaku krve, smí se metamizol podávat pouze za přísného sledování oběh. funkcí. U pac. s poškozením ledvin nebo jater je doporučeno vyhnout se vys. dávkám metamizolu, protože je v těchto pac. sníženo jeho vylučování. Byly hlášeny případy akut. hepatitidy převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Metamizol nesmí být znovu nasazen pac. s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Metamizol může indukovat metabolizující enzymy včetně CYP2B6 a CYP3A4. Současné podávání s propionem, efavirenzem, metadonem, valproátem, cyklosporinem, takrolimem nebo sertralinem může způsobit snížení plazm. koncentrací těchto léků s možným snížením klin. účinnosti. Přidáním k metotrexátu se může zvýšit hematotoxicita metotrexátu (především u starších pacientů), ne podávat tuto kombinaci. Současné podání metamizolu a kys. acetylsalicylové může snížit účinnost na agregaci krev. destiček. Možná interference s výsledky některých lab. testů. **Těhotenství a kojení:** Metamizol prochází placentární bariérou. Užívání metamizolu se během 1. a 2. trimestru nedoporučuje. Použití během 3. trimestru je kontraindikováno. Je nezbytné vyhnout se zejm. opakovanému použití metamizolu během kojení. V případě jednorázového podání se doporučuje, aby matky shromažďovaly a likvidovaly mateřské mléko 48 h po podání dávky. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** V doporučených dávkách nemá metamizol vliv na schopnost reagovat a soustředit se. **Nežádoucí účinky** (zpravidla vzácné nebo jejich frekvenci z dostupných údajů nelze určit): Aplast. anemie, agranulocytóza, pancytopenie, anafylaktický šok, anafylaktické/anafylaktoidní reakce, Kounisův sy., izolované hypotenzní reakce, vyrážka, fix. lékový exantém, SJS nebo Lyellův sy., DRESS, zhoršení ledvinové nedostatečnosti (velmi vzácně akut. selhání ledvin, intersticiální nefritida), bolest a lokální reakce (někdy zahrnující i flebitidu). **Předávkování:** Projevu se těmito příznaky: nauzea, zvracení, abdominální bolesti, zhoršení funkce ledvin/akut. selhání ledvin a vzácněji centrálné nervové příznaky (závrť, somnolence, kóma, křeče) a pokles tlaku krve (někdy progresující do šoku), také srdeční arytmie. Specif. antidotum neexistuje, pro omezení systém. absorpce lze použít výplach žaludku nebo aktivní uhlí. Hlavní metabolit metamizolu může být odstraněn hemodialýzou, hemofiltrací, hemoperfuzí nebo plazmat. filtrací. **Podmínky uchování:** Novalgin inj. roztok - přípravek nevyžaduje žádné zvláš. podmínky uchování, Novalgin tablety - uchovávat při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a obsah balení:** Novalgin inj. roztok - ampulky z hnědého skla, vložka z plastické hmoty, krabička; velikost balení 5x5 ml, 10x2 ml; Novalgin tablety - AL/PVC blistr, krabička; velikost balení 20, 50 potahovaných tablet. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Opella Healthcare Czech s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika. **Registrační čísla:** injekce 07/448/00-C, tablety: 07/447/00-C. **Datum poslední revize textu:** 21. 3. 2022. **Výdej:** Novalgin 500 mg/ml inj. roztok a Novalgin 500 mg potah. tbl. je vázán na lékař. předpis. Novalgin inj. roztok balení 5x5 ml je plně hrazen, balení 10x2 ml je částečně hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Novalgin tbl. není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

Určeno pro odbornou veřejnost.
MAT-CZ-2200208 - 2.0 - 04/2022

www.sanofi.cz

Evropská 846/176a
160 00 Praha 6, Česká republika

Tel.: (+420) 233 086 111
E-mail: cz-info@sanofi.com

sanofi

Hlavní téma – Hematologie

V předloženém vydání časopisu Vnitřního lékařství se dostalo příležitosti prezentovat některé hematologické problémové okruhy, které byly sestaveny do pětky sdělení, jež by měla přiblížit, kam se dnes hematologie také ubírá. Hematologie, podobně jako i mnohé další obory, řeší klinické a laboratorní aspekty přesahující rámec vlastní specializace. Dalo by se nadneseně říci, že je to pochopitelné u oboru zabývajícího se krví.

Celý soubor obsahuje práce, jejichž pojitkem je klinický problém trombózy, a jejich autory jsou významní čeští odborníci, kteří se opírají o vlastní bohaté zkušenosti. Jednotlivé zde publikované příspěvky by měly přispět k prohloubení rozhledu především ve významném klinickém fenoménu trombózy, ale, jak bude patrné, nejen v ní. A nyní stručná charakteristika jednotlivých příspěvků.

Dnešní pohled na dědičné trombofilie přináší nejnovější poznatky, které se dotýkají detekce vrozeného sklonu k trombóze, jeho významu, tíže a odrazu v klinickém obraze. Velmi významná je kapitola o nejmodernějších genetických možnostech a závěrech vyplývajících z dosavadních studií a jejich hodnocení za pomoci matematických výpočtů. Kromě genetických predispozic do nich mohou být zahrnuty i získané dispozice. V souvislosti se studiem polymorfismů jsou do hodnocení zahrnuty i nové polymorfismy (fibrinogen gama a FXI), které při zahrnutí do hodnoceného spektra mohou odhalovat i ty jedince, u nichž by dispozice odhalena být nemusela. Tak jako ve všech případech nových odhalení je však nezbytná opatrnost při jejich využívání v klinické praxi.

Vývoj léčby žilní trombózy od pijavic k mechanické tromboektomii poskytuje souhrnný přehled možností léčby žilní trombózy od konzervativních postupů po invazivní zákroky, které v medicíně zaznamenávají značnou progresi. Jejich účinnost je rychlá, předchází většímu poškození cévního systému a chronickým změnám se svými mnohdy trvalými komplikacemi. Mnohá pracoviště disponují arzenálem, který umožňuje tyto výkony provádět, ale je třeba vědět o těchto alternativách, protože k jejich úspěšnému výsledku přispívá co nejčasnější převzetí péče specializovaným pracovištěm.

Venózní tromboembolismus u antifosfolipidového syndromu poskytuje podrobnosti týkající se významné symptomatologie syndromu, který sám prolíná řadou oborů. Jedná se o diagnosticky ne zcela jednoduchou entitu a již samotnou exaktní diagnózu mohou stanovovat

jen specializovaná pracoviště. Léčba onemocnění předpokládá detailní znalosti konkrétního případu a opírá se o současná doporučení, která se vybrušují dle nových poznatků. K léčbě se využívají jak klasické, tak i nové způsoby léčby, studují se její perspektivy a akcentuje se komplexní péče řady oborů od diagnostiky po terapii.

Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie je z hlediska antitrombotické medikace specifickou kapitolou, zvláště u perorálně podávaných léků. Gastrointestinální trakt patří k nejčastějším lokalitám krvácivých projevů antitrombotické léčby, a proto je nezbytné zachovávat zásady, které zohledňují jak nebezpečí krvácení, tak i hrozbu trombotické události, kterou má právě podávaná antitrombotická léčba/prevence řešit. Eufemisticky, i když samozřejmě dosti nadneseně, řečeno – obáváme se spíše trombotických než krvácivých komplikací a vždy je nutná úzká a takřikající kontinuální spolupráce.

Nejzávažnější „hematologické“ syndromy dospělých pacientů v intenzivní péči se zabývají hemofagocytárním syndromem, difúzní alveolární hemoragií, katastrofickým antifosfolipidovým syndromem a trombotickými mikroangiopatiemi. Tyto syndromy spojuje zřídka výskyt, a tím i méně naléhavá výzva na ně pomyslet, ne zcela jednoduchá diagnostika se stále ne zcela úspěšnou léčbou. Na druhou stranu jsou k dispozici nové metody diagnostiky, nové léky či léčebné postupy, které umožňují významně lepší ovlivnění průběhu zmíněných patologických stavů. Nepřekvapí proto, že cílem tohoto sdělení je zvýšení povědomí o jejich výskytu a nastínění základních kroků diagnostiky a léčby. Navíc jsou i tato onemocnění příkladem mezioborové, tentokrát především intenzivní péče.

Předložených pět prezentací ukazuje, kam řešení problematiky krevního srážení, ale vůbec hematologie v mezioborovém pojetí pokročilo a jak je mezioborová spolupráce stále důležitější.

To je koneckonců premisa, která je základním dogmatem České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH), v jejíž garanci byl soubor příspěvků připraven.

Doufáme, že citované články vzbudí zaslouženou pozornost a zájem o další prohlubování již i tak široce probíhající spolupráce a že se stanou námětem pro další práci, studie i náměty k vědecko-výzkumným aktivitám.

prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – Hematologie

Main topic – Hematology - - - - - 483

HLAVNÍ TÉMA: HEMATOLOGIE / MAIN TOPIC: HEMATOLOGY

Dnešní pohled na dědičné trombofilie

Today's view of hereditary thrombophilia

Jan Kvasnička, Zuzana Kovářová-Kudrnová, Zuzana Zenáhlíková, Radka Brzežková, Sylvie Šťastná,
Petra Bobčíková, Tomáš Kvasnička - - - - - 488

Venózní tromboembolismus u antifosfolipidového syndromu

Venous thromboembolism in antiphospholipid syndrome

Alena Buliková, Miroslav Penka - - - - - 493

Vybrané závažné „hematologické“ syndromy u dospělých pacientů v intenzivní péči

Selected severe „haematological“ syndromes in adult intensive care patients

Jaromír Gumulec, Ivo Demel, Klára Lančová, Eva Drbohlavová, Alicia Piegzová, Zdeněk Kořístek,
Milan Navrátil, Vladimír Černý - - - - - 498

Vývoj léčby žilní trombózy od pijavic k mechanické trombektomii

Evolution of deep vein thrombosis treatment from leeches to mechanical thrombectomy

Jan Raupach, Jan Mašek, Vendelín Chovanec, Radovan Malý - - - - - 508

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Tradiční a nové biomarkery kongesce u srdečního selhání

Traditional and new biomarkers of congestion in heart failure

Táňa Andreasová, Filip Málek - - - - - 514

Alergenová imunoterapie v léčbě alergického eozinofilního astmatu

Allergen immunotherapy in treating allergic eosinophilic asthma

Irena Krčmová, Jakub Novosad - - - - - 517

Plicní střezení

Pulmonary storage

Martina Šterclová - - - - - 525

Porucha kognitivních funkcí a hrozba pandemie demence aneb cesta hypertoniků k nesoběstačnosti

Cognitive impairment and the threat of dementia pandemic or the journey of hypertensive patients to self-care deficit

Peter Wohlfahrt - - - - - 532



Sklerotizace cystických uzlů štítné žlázy absolutním alkoholem v České republice

Ethanol ablation of recurrent symptomatic thyroid cystic nodules in the Czech Republic

Hana Munteanu, Milan Halenka



Liddleův syndrom

Liddle syndrome

Štěpán Mareš, Jan Filipovský



1. diabetologie pro praxi

26. 1. 2023
HOTEL FLORA, OLOMOUC

AKCE SE USKUTEČNÍ

- prezenčně v Hotelu Flora Olomouc

ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

POŘADATEL

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

REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 2022: 600 Kč
- při registraci od 1. 12. 2022: **800 Kč**
- na místě: **1 000 Kč**

- Předplatitelé časopisů **Vnitřní lékařství** a **Medicína pro praxi** na rok 2023 mají nárok na **50% slevu** z registračního poplatku.

Účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena 6 kredity pro lékaře.



Diabetologové, pozor!

Na konec ledna pro vás chystáme úplně novou vzdělávací akci. Protože víme, že diabetes mellitus je komplexní onemocnění, podíváme se na něj z mezioborového pohledu.

A i když se kongres uskuteční v Olomouci, nepůjde o typicky lokální akci – přednášet budou vynikající odborníci z různých pracovišť po celé České republice.

Nezapomeňte si tedy v diáři poznačit datum 26. 1. a včas se zaregistrovat.

Těšíme se na vás.

TEMATICKÉ BLOKY

DIABETES MELLITUS

... a **kardiologie** – prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

... a **jaterní poškození** – prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

... a **uro-gynekologická problematika** – doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

... jako **psychosomatický problém** – prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

DISKUZNÍ PANEL

Obezita (mezioborová diskuze) – doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

Vše podstatné
najdete na webu:
www.diabetologiepropraxi.cz





1.

diabetologie pro praxi

26. 1. 2023
HOTEL FLORA, OLMOUC

ODBORNÝ PROGRAM

9.00–9.05 **Zahájení kongresu**

9.05–10.15 **Diabetes mellitus a kardiologie**

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Diabetes a kardiovaskulární riziko** – Karásek D.
- **Nukleární zobrazování u diabetických pacientů** – Kamínek M.
- **Diabetes a sport** – Rušavý Z.

10.15–10.45 **Diabetes mellitus a jaterní poškození**

prof. MUDr. Petr Husa, CSc.

10.45–11.05 **Přestávka**

11.05–12.15 **Diabetes mellitus a uro-gynekologická problematika**

doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.

- **Diabetik v urologické ambulanci** – Hartman I.
- **Diabetes a těhotenství** – Šinská A.
- **Diabetik z pohledu androloga** – Šrámková T.

12.15–12.45 **Poruchy absorpce tyroxinu u diabetiků a možnosti jejich řešení**

MUDr. Michal Krčma, Ph.D.

(přednáška sponzorovaná společností IBSA)

12.45–13.30 **Polední přestávka**

13.30–14.40 **Diabetes mellitus jako psychosomatický problém**

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

- **Dopad diabetu na psychiku** – Štechová K.
- **Dopad psychiky na diabetes** – Krolllová P.
- **Jak diabetologům pomáhá spolupráce s psychologem** – Maková T.

14.40–15.10 **Název přednášky bude doplněn**

(přednáška sponzorovaná společností PharmaSwiss Czech Republic)

15.10–15.30 **Přestávka**

15.30–17.00 **DISKUZNÍ PANEL**

Obezita (mezioborová diskuze)

doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

- **Proč se pacientům nedaří redukovat hmotnost** – Cibičková Ľ.
- **Nízkosacharidová strava** – Dohnal R.
- **Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů** – Genzor S.
- **Spektrum bariatrických operací** – Dočkal J.

HLAVNÍ PARTNER




Caring Innovation



Aktuální program sledujte na
www.diabetologiepropraxi.cz

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

-  **Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie**
How to convince a patient refusing colonoscopy – a qualitative study
Jan Brož, Tímea Debnárová, Svatava Krejčová, Alexandra Romanová, Jana Urbanová, Lucie Samková,
Barbora Pelechová, Barbora Prýmková, Ondřej Hloch, Pavlína Krollová, Ludmila Brunerová, Veronika
Vejtasová, Anna Frühaufová, Juraj Michalec, Iva Hoffmanová, Dita Pichlerová, Jan Šťovíček, Radan Keil


VE ZKRATCE / IN BRIEF

- Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie**
Antithrombotic therapy and digestive endoscopy
Jiří Cyrany, Radovan Malý, Stanislav Rejchrt, Ilja Tachecí - - - - - 538


KOMENTÁŘ / COMMENTARY

- Jak dobře jsme léčili hypertenzi v posledních 25 letech?**
How well have we treated hypertension in the last 25 years?
Arian Taniwall, Jan Brož, Barbora Prýmková, Lucie Samková, Veronika Vejtasová, Michala Lustigová,
Ludmila Brunerová, Jana Urbanová - - - - - 545




KAZUISTIKY / CASE REPORTS

-  **Vzácná příčina obstrukčního ikteru u mladého pacienta**
Rare cause of obstructive icterus in a young patient
Marie Kundratová

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 hyponatremie a hypernatremie**
Differential diagnosis of hyponatremia and hypernatremia
Otakar Pšenička, Jarmila Křížová

INFORMACE / INFORMATION

-  **Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.**
Jiří Vítovec
-  **70 let prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA**
Jan Škrha
-  **Zemřel profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.**
Michael Aschermann

Dnešní pohled na dědičné trombofilie

Jan Kvasnička^{1,2}, Zuzana Kovářová-Kudrnová¹, Zuzana Zenáhlíková¹, Radka Brzežková¹, Sylvie Šťastná¹,
Petra Bobčíková¹, Tomáš Kvasnička¹

¹Trombotické centrum Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky, Praha

²1. interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Žilní tromboembolismus (ŽTE) představuje stále závažný medicínský problém s neklesajícím výskytem nových případů i přes prováděnou profylaxi v rizikových situacích. Jedná se o multifaktoriální onemocnění, na kterém se výrazně podílí i dědičná složka. Cílem stávajícího výzkumu je vyhledávání nových polymorfismů, které se mimo klasických trombofilii (deficitu přirozených inhibitorů koagulace a mutací FVL a FII protrombinu) podílejí na trombogenezi. V článku je podán přehled o výsledcích již provedených celogenomových asociačních studií ŽTE a jejich použití pro výpočet tzv. polygenního skóre rizika, které by po standardizaci metody mohlo být používáno pro individualizovanou prevenci ŽTE.

Klíčová slova: žilní tromboembolismus, trombofilie, celogenomové asociační studie, polygenní skóre rizika, individualizovaná prevence.

Today's view of hereditary thrombophilia

Venous thromboembolism (VTE) is still a serious medical problem with the non-decreasing incidence of new cases despite prophylaxis in risky situations. It is a multifactorial disease, in which the hereditary component is also significantly involved. The aim of the current research is to search for new polymorphisms that are involved in thrombogenesis in addition to classical thrombophilia (deficiency of natural coagulation inhibitors and FVL and FII prothrombin mutations). The article provides an overview of the results of already performed genome-wide association studies of VTE and their use for the calculation of the so-called polygenic risk score, which could be used for individualized prevention of VTE after standardization of the method.

Key words: venous thromboembolism, thrombophilia, genome-wide association studies, polygenic risk score, individualized prevention.

Úvod

Přibližně 500 000 lidí každoročně v Evropě umírá na komplikace žilního tromboembolismu (ŽTE), a to navzdory skutečnosti, že této poruše lze zabránit vhodnou profylaxi. Výskyt ŽTE je stále poměrně vysoký, se 148 případy žilní trombózy a 95 případy plicní embolie na 100 000 jedinců, které se vyskytují každý rok (1). Je to 3. nejvíce se vyskytující onemocnění cévního systému a nejčastější příčina smrti (2). Incidence nových případů žilního tromboembolismu (TEN) je asi 0,75–2,69, ale u starších osob (≥ 70 let) již 2–7 na 1000 obyvatel za 1 rok (3). Celoživotní riziko ŽTE je také poměrně vysoké (4) a odhaduje se, že v průběhu života postihne v různých formách své manifestace až 9 % populace (5). Přes publikovaná doporučení k profylaxi ŽTE a jejich

provádění se však zatím incidence ŽTE významně nezměnila. Souvisí to pravděpodobně se zvyšováním výskytu obezity, rakoviny a se stárnutím populace (6). Uvedená data o incidenci ŽTE však ještě určitě změní k horšímu současná celosvětová epidemie virovou infekcí SARS-CoV-2, s vysokým počtem komplikací ŽTE u hospitalizovaných nemocných osob. Jejich výskyt zde neovlivnila ani používaná vakcinace. Zjištěné 90denní absolutní riziko žilní tromboembolie bylo 9,5 % (95 % CI, 9,2 %–9,7 %) u pacientů s covidem-19 před dostupností vakcíny a 10,9 % (95 % CI, 10,6 %–11,1 %) v době dostupnosti vakcíny, tedy stejné (7). ŽTE byla u nemocných s covidem-19 také spojená až s 23% mortalitou (8). Průběh ŽTE však není stacionární a její dynamiku nemusí ovlivnit ani podaná antikoagulační terapie. Po akutní žilní trombóze dochází

u mnoha pacientů k tzv. potrombotickému syndromu, který se klinicky projevuje různým stupněm chronické žilní nedostatečnosti. Její hlavní příčinou je kombinace přetrvávající žilní obstrukce a insuficience žilních chlopní. Nejzávažnější komplikací akutního stadia žilní trombózy je však plicní embolizace. Její udávaná incidence je přibližně 100 na 100 000 obyvatel za rok. Symptomatických nefatálních plicních embolizací se vyskytuje přibližně 20 na 100 000 obyvatel/rok. Fatální embolizace, které byly prokázány při sekci, jsou uváděny v počtu 5 případů na 100 000 osob. Další velmi závažnou komplikací proběhlé embolizace do plicního řečiště je tzv. chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH), ke které dochází s určitým časovým odstupem u 2–4 % pacientů postižených akutní plicní embolií. Udávaná incidence CTEPH v populaci je asi 2–6 případů a prevalence 26–38 případů na milion obyvatel za rok. Bez léčby je prognóza CTEPH závažná, kdy podle historických údajů dosahuje po 5 letech úmrtnosti až v 70–90 % (9–11). Ke komplikacím plicní embolizace se nyní ještě řadí tzv. postpulmonální syndrom, projevující se po skončení antikoagulační léčby jako nová, nebo progresivní dyspnoe a intolerance fyzické zátěže během cvičení. Není vyloučeno, že za perzistenci trombotických reziduí v plicních cévách zde opět odpovídá opakovaná, klinicky němá trombotická embolizace (12). Po prvé epizodě ŽTE dochází totiž až v 31 % k jejímu opakování (13). Po skončení antikoagulační léčby se pak vyšší počet rekurencí pozoruje po tzv. nevyprovokovaných ŽTE (14), což zde vede k tendenci prodlužovat antikoagulační léčbu (15). Důvodem je i zvýšení mortality (až o 34 %) pozorované u nemocných s recidivou ŽTE (17).

Cílem účinné taktiky ke snížení incidence a komplikací ŽTE, včetně její rekurence, může být do budoucna jen individualizovaná prevence. Samotné onemocnění je však považováno za onemocnění multifaktoriální (18) s mnoha získanými, ale také s dědičnými rizikovými faktory (19) a s rozdílným výskytem mezi jednotlivými etniky (20). Familiární výskyt ŽTE byl sice popsán již v roce 1905 Briggsem, ale teprve když Dahlbäck v roce 1993 popsal rodinný výskyt rezistence na aktivovaný protein C bylo jasné, že mezi rizikové faktory ŽTE budou rovněž řazeny i genetické faktory (citováno dle 19). Cílem tohoto článku je podat přehled o vývoji poznatků o dědičných trombofilích v evropské populaci, které se podílejí v etiopatogenezi ŽTE a jejich využití v klinické praxi.

Klasické trombofilie

Trombofilie je definována jako získaná nebo dědičná dispozice k hyperkoagulaci, která vede ke zvýšenému riziku trombogeneze. Mannucci a spol. (20) mezi tzv. klasické trombofilie zahrnují dědičný deficit, nebo dysfunkci přirozených inhibitorů koagulace antitrombinu, proteinu C a proteinu S, rezistenci na aktivovaný protein C při mutaci faktoru V Leiden (rs6025) a mutaci faktoru II protrombinu (protrombin G20210A, rs1799963). K nim jsou zařazeny i krevní skupiny ABO systému, kde osoby s nálezem antigenu A nebo B, jejichž skupina je označována jako „non O“, mají vyšší hladinu von Willebrandova faktoru (vWF) a F VIII než osoby s krevní skupinou O.

1. Deficit nebo dysfunkce antitrombinu (dále AT)

Dědičný deficit AT byl popsán Egebergem již v roce 1965 (21). Nevyskytuje se často, v populaci jen asi u 0,02 % osob, ale výše rizika

vzniku ŽTE je zde vysoká. Odhadem je toto riziko u osob s deficitem AT asi 10x vyšší než u osob s jeho normální hladinou. U pacientů s hlubokou žilní trombózou je pak deficit AT nacházen asi v 1 % případů. Rozeznávají se 2 typy: Deficit AT I. typu s redukcí funkce i antigenu AT a deficit AT II. typu, kde je prokazován jen funkční defekt. Tento II. typ deficitu AT se pak dále dělí do 3 podskupin. Na tzv. RS typ s mutacemi, které vedou k jeho dysfunkci v reaktivním místě (RS), HBS typ s mutacemi, které způsobí dysfunkci vazby AT s heparinem (HBS) a PE typ s mutacemi vyvolávající pleiotropní efekt. Gen AT (SERPINC1) je lokalizován na 1. chromozomu (q23–25), má 7 exonů a 6 intronů. Dosud bylo popsáno asi 90 mutací AT.

2. Deficit nebo dysfunkce proteinu C (dále PC)

Kongenitální deficit PC byl u nemocných s ŽTE byl poprvé popsán Griffinem a spol. v r. 1981 (22). Zatím je známo asi 160 mutací genu PC (PROC), z nichž některé mohou být i klinicky němé. U osob s deficitem PC má být riziko žilní trombózy opět asi 10x zvýšeno. V populaci je deficit PC nalézán u asi 0,2–0,4 % osob a u 3 % nemocných s ŽTE. V počátku léčby dikumarolovými antikoagulancii se může projevit paradoxní trombotizací, která je spojena s ischemickou nekrózou kůže (tzv. dikumarolová nekróza).

3. Deficit, nebo dysfunkce proteinu S (dále PS)

Dědičný deficit PS byl poprvé popsán v Schwarzem a spol. v roce 1984 (23). Je nalézán u asi 1–5 % nemocných se žilní trombózou. PS se účastní inhibice koagulace jako neenzymatický kofaktor v systému aktivovaného PC (APC), kde zvyšuje jeho schopnost degradovat aktivované F Va a F VIIIa. Inhibice F VIIIa s APC však vyžaduje nejen zapojení aktivovaného PS, ale i funkčnost FV, který zde de facto spolupůsobí jako kofaktor APC. Za normálních okolností se v plazmě 70 % PS vyskytuje ve vázané formě s bílkovinným nosičem C4 složky komplementu (C4BP). Deficit PS je možné dělit na 3 různé subtypy. I. typ deficitu PS je charakterizován poklesem jak antigenu PS, tak funkční aktivity. II. typ deficitu PS způsobí dysfunkci inhibice koagulace, ale hladinu antigenu PS má normální. III. typ deficitu PS je spojen jen s nižší hladinou volného PS v krevní plazmě. Relativně často se ještě vyskytuje varianta zvaná PS Heerlen (S460P), která je vyvolána mutací genu PS (PROS 1). Ta způsobí, že nedochází ke glykosylaci v místě 458 N-konce molekuly PS. Je řazena k III. typu deficiencie PS a v populaci se vyskytuje u asi 0,5–0,8 % osob. Způsobí pokles hladiny volného PS, danou vyšší afinitou PS Heerlen k C4BP (24).

4. Mutace FV Leiden (dále FVL)

Poprvé byla popsána v roce Bertinou a spol. v r. 1994 (25). Vyvolává rezistenci na aktivovaný protein C a podle místa objevu se nazývá Leidenská. Při syntéze FV zde dochází k záměně aminokyseliny argininu v pozici 506 za glutamin (rs 6025), která způsobí, že FVL je rezistentní vůči štěpení aktivovaným proteinem C. K trombofilii přispívá i to, že tato mutace FVL není způsobitelná podílet se spolu s PS na inaktivaci aktivovaného F VIIIa. K dalším genetickým mutacím FV se také řadí tzv. haplotyp HR2. Je způsoben mutací A4070G v exonu 13 genu FV, který způsobí záměnu His (R1 alela) za Arg (R2 alela) v místě 1299 B

domény. Tato záměna je odpovědná za snížení hladiny FV, kdy pokles k 20 % normálu způsobí mimo jiné i rezistenci na aktivovaný protein C. Syndrom APC rezistence se projevuje sklonem k žilním, méně často k arteriálním trombózám. U nositelů FVL sice vzniká až 7× vyšší riziko hluboké žilní trombózy a 4–5× větší riziko její rekurence, ale u osob s heterozygotní formou dochází k trombózám patrně jen tehdy, když se k tomuto defektu přidruží i další rizika. Těmi jsou např. pooperační stav, léčba estrogény, patologické těhotenství, obezita, imobilizace aj. Vzniklé žilní trombózy zde také většinou nejsou provázány plicní embolií (tzv. FV Leiden paradox).

5. Mutace genu protrombinu F2 20210 G→A (dále mFII)

Způsobí ji bodová mutace v 3–UTR (v nepřepisované oblasti) mRNA protrombinu (26), která u postižených jedinců vyvolá zvýšení produkce protrombinu (> 130 %), a tím i dispoziční ke srážení krve. Výskyt mFII (rs1799963) se v populaci pohybuje mezi 1–2 %. U nemocných s již vzniklou žilní trombózou je pak mutace protrombinu zjišťována asi v 6 %. U heterozygotních nositelů mFII se riziko vzniku žilní trombózy zvyšuje asi 2–3krát.

Podle výše rizika ŽTE byly dosud osoby s nálezy deficitů AT, PC nebo PS řazeny do skupiny trombofilii s vysokým rizikem a nosiči FVL nebo mFII do skupiny trombofilii s nízkým rizikem ŽTE (9). Původní odhady o vysokém, až 5–10. násobném zvýšení rizika ŽTE u deficitů AT, PC a PS však byly zjištěny v rodinných studiích u osob se sníženou hladinou v krevní plazmě. Podle Manderstena a spol. (27) je ale jejich genetické riziko ŽTE mnohem nižší. V kohortě 29 387 dospělých osob (60 % žen) středního až staršího věku (od 41 do 73 let) provedli sekvenaci jejich exomů a zjistili, že genetické riziko 68 variant genů PROC, PROS1 a SERPINC1 dosahovalo úrovně ohrožení ŽTE (hazard ratio, dále HR) 1,6. To se již příliš nelišilo od nálezu u nosičů heterozygotní varianty FVL (HR 1,8) a mFII (HR 1,6). Dalším zajímavým nálezem bylo, že výskyt klasických trombofilii představuje riziko vzniku ŽTE i pro lidi starší nebo středního věku.

Celogenomové asociační studie (dále GWAS, z angl. genome-wide association study)

Od roku 2008 začaly být nově publikovány výsledky studií, které již zahrnovaly vyšetření desítek až stovek tisíc známých jednonukleotidových polymorfismů (dále SNP, z angl. single nucleotide polymorphism) v kohortách několika tisíců jedinců, kteří prodělali ŽTE, a kontrolních osob, které ŽTE neměly. K tomuto účelu již byla použita nová vyšetřova-

vací technologie, nazvaná DNA microarray, nebo také analýza genové exprese s DNA čipy (28). V současnosti jsou tyto DNA čipy vyráběny již průmyslově různými firmami jako Agilent Technologies™, Illumina™ aj. Pro grafický výstup GWAS je po statistickém vyhodnocení vytvářen tzv. „Manhattanský graf“, kde každá tečka představuje SNP, osa x ukazuje chromozomy, kde se nachází každý SNP, a osa y ukazuje hodnotu SNP, který se váže k ŽTE. Přitom je pro korekci zvolena prahová hodnota významnosti (většinou odpovídající $p < 5 \times 10^{-8}$), která pak vydělí oblasti, kde se vyskytují důležité kauzální geny. Zároveň bývá v grafu barevně odlišen nově identifikovaný lokus, který je významně spjat s rizikem onemocnění. Prvá GWAS, analyzující spojitost více než 19 682 SNP ovlivňujících tvorbu koagulačních faktorů s ŽTE (29), byla publikována po sloučení výsledků studií provedených v různých evropských oblastech. Byly to studie LETS (vyšetření 443 osob s ŽTE a 453 kontrol v Holandsku) se studiem MEGA-1 (vyšetření souboru 1 398 pacientů s ŽTE a 1 757 kontrol) a MEGA-2 (vyšetření 1 314 pacientů s ŽTE a 2 877 kontrol) které byly provedeny ve Francii. Jejich výsledky byly v následných letech ještě potvrzovány s dalšími GWAS (30), které ale nepotvrdily dříve nalezenou spojitost ŽTE s některými SNP (GP6, CYP4V2 aj.). Při postupném zvyšování počtu detekovaných SNP a účastníků v nových GWAS (31) pak byly objeveny ještě další významné genetické asociace s ŽTE. Kritériem jejich výběru však již byl požadavek, aby alely spojované s ŽTE dosáhly při provedení GWAS statistické významnosti OR $\geq 1,2$ (OR, odds ratio, poměr šancí). To mimo FVL, mFII a polymorfismů ABO („non O“) splnily jen další nově objevené polymorfismy genu fibrinogenu gama (FGG) a genu F11 (31). Frekvenci uvedených rizikových alel spojených s výskytem ŽTE a jejich O.R., které byly zjištěny v registru Trombotického centra VFN Praha, uvádíme v tabulce č. 1.

V roce 2019 pak byly publikovány ještě další dvě velké studie GWAS. Lindstrom a spol. (32) zde meta-analyzovali nálezy 12 923 718 SNP u 30 234 pacientů s ŽTE a u 172 122 kontrol a celkem zjistili 34 nezávislých genetických asociací s ŽTE, z nichž 14 bylo popsáno nově. Klarin et al. (33) testovali s využitím dat z rozsáhlých studií Million Veteran Program a UK Biobank také asi 13 milionů variant sekvencí DNA v souboru 26 066 osob s ŽTE a u 624 053 kontrol a tyto nálezy dále ještě konfirmovali u 17 672 osob s ŽTE a u 167 295 kontrol. Identifikovali zde 22 nových replikovaných lokusů spojených s ŽTE a navíc prokázali i jejich určité spojitosti s arteriální trombogenezou. Další prováděná GWAS pak měla za cíl zjistit genetické vazby ŽTE nejen s polymorfismy genů koagulačních faktorů, ale také s geny dalších systémů, které se podílejí na trombogenezě. To je krevních destiček, zánětu, erytrocytů aj.

Tab. 1. Frekvence rizikových alel spojených s výskytem ŽTE u osob z registru Trombotického centra VFN Praha

Polymorfismus	Databáze SNP (ID)	Riziková alela	Kontrolní soubor (n = 2 637)	Pacienti s ŽTE (n = 2 630)	Statistická významnost (χ -test)	OR
			Frekvence rizikové alely		p hodnota	
FV Leiden Arg534GNL	(rs6025)	A	0,042	0,188	< 0,001	5,3011
Mutace protrombinu 20210 G > T	(rs1799963)	A	0,012	0,043	< 0,001	3,8012
Mutace FGG 10043 C > T	(rs2066865)	T	0,245	0,305	0,0019	1,3500
Mutace FXI 22771 C > T	(rs2289252)	T	0,396	0,472	< 0,001	1,3636
ABO („non O“) c.261 del G	(rs8176719)	G	0,412	0,565	< 0,001	1,8570

Jejich přehled je uveden B. Zöllerem et al. (34). Vedle GWAS prezentují i výsledky některých dalších genetických metod použitých k důkazu dědičnosti ŽTE, jako jsou transkriptomové asociační studie (TWAS) nebo sekvenování celého exomu (whole-exome sequencing, WES) aj. Zmiňují zde i význam použití nových metod jako sekvenace nové generace (NGS) nebo techniky HighThroughput Nucleotide Sequencing (HTS), kterou nyní použili i olomoučtí výzkumníci Vrtel, Slavík et al. (35). Ty by totiž měly v blízké budoucnosti nabízet přesné genomické informace získané rychle a levně. Stávající GWAS totiž i přes zařazení milionů dalších SNP a zvyšování souboru vyšetřovaných osob zachycují mimo nálezu polymorfismů *F2, F5, F11, FGG* a v ABO („non O“) již jen většinou varianty s omezenou prediktivní silou.

Polygenní skóre rizika ŽTE

Prokázat prediktivní význam i těch „méně významných“ variant se však nakonec může podařit při statistickém výpočtu tzv. polygenního rizikového skóre (PRS). Prvé sdělení o komplexním využití zjištěných polymorfismů z GWAS k předpovědi rizika vzniku ŽTE publikovali de Haan HG et al. (35). Provedli poměrně jednoduchý výpočet, kdy k vytvoření rizikového skóre použili data z GWAS MARTHA, FARIVE a LETS. Dokázali, že čím více bylo nalezeno „rizikových“ SNP spojených s ŽTE, tím vyšší bylo skóre rizika vzniku žilní trombózy. Došli až k nálezu více než 20násobného rozdílu mezi jedinci, u kterých nebyla zjištěna ani jedna riziková alela, a těmi, u kterých bylo zjištěno všech 31 rizikových alel. Rozhodování o výši rizika zde pak ještě zkombinovali doplněním o tzv. negenetické rizikové skóre, které vytvořili na základě zjištění známých rizikových faktorů (chirurgický zákrok, hormonální kontracepce, těhotenství, hospitalizace a cestování). Tím odhad pravděpodobnosti vzniku ŽTE ještě navýšili. K podobným výsledkům však místo vyšetření všech uvedených 31 SNP nakonec docházejí i při použití 5 nejdůležitějších z nich, to je polymorfismů *F2, F5, F11, FGG* a ABO. Stanovení těchto 5 nejdůležitějších polymorfismů se pak ještě osvědčilo při stanovení skóre rizika rekurence ŽTE (36). V případě nálezu 5 mutací bylo zjištěno, že po prodělané HŽT může během dalších 6 let dojít k opakování ŽTE u až 20,3 % vyšetřených osob.

V současné době se však ke kombinovanému výpočtu PRS používají již mnohem složitější statistické metody, zejména Coxův

regresní model proporcionálních rizik. Ten k výpočtu PRS použili i Kolin et al. (37), kdy hodnotili výši rizika ŽTE z nálezu 36 rizikových SNP. Mezi ně zařadili i „méně významné“ varianty získané po provedení GWAS, ve které použili genetická data a údaje o výskytu klinických rizikových faktorů (vyšší věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rakovina, kouření a zlomeniny končetin), která převzali z database UK Biobank (ta zahrnuje 502 536 účastníků). Účastníci studie měli signifikantně zvýšené riziko ŽTE, pokud byli vystaveni jak vysokému klinickému riziku ŽTE (vypočtený poměr proporciální úrovně ohrožení, subhazard ratio (SHR) byl 4,37), tak i vysokému genetickému riziku ŽTE (SHR 3,02). Kombinovaný model, skládající se jak z klinických, tak i genetických složek pak pravděpodobnost určení rizika ŽTE ještě zvýšil. Autoři studie z toho vyvozují, že PRS mohou v populaci identifikovat ještě další jedince s rizikem vzniku ŽTE na které by se nepřišlo, pokud by k odhadu rizika byly použity pouze výsledky stanovení mutací s nálezu vyššího OR a mohou být použita k individualizované prevenci.

Závěr

Lákavé příležitosti stanovit PRS po genetickém vyšetření více mutací najednou se však dnes bohužel ujímají i některé komerčně zaměřené genetické laboratoře a za úplatu slibují jeho výpočet pro určení rizika dispozice k různým závažným chorobám, včetně ŽTE. Domníváme se však, že mnohačetné stanovení i „méně rizikových“ SNP a poté výpočet PRS k volbě individualizované prevence ŽTE je zatím třeba posuzovat mnohem strážlivěji. Byly totiž již popsány rozdílné závěry z PRS stanovených po vyšetření osob s několika závažnými chorobami (s rakovinou prsu, hypertenzí nebo s demencí), a to i přes použití kontrolovaných dat z uváděné UK Biobanky (38). Důvodem k opatrné skepsi je také kritizovaná nejednotnost matematických modelů používaných k výpočtu PRS a nedostatek jejich standardizace a kontroly (39). Do jejich dořešení by tedy mělo být vyšetřování velkého množství SNP najednou a stanovení PRS stále jen předmětem vědeckého výzkumu.

Vypracováno za podpory vědeckých projektů Ministerstva zdravotnictví ČR No.: NT 11176-5 a RVO VFN 64 165 a zkráceně předneseno jako Čepeláková přednáška dne 18. 11. 2021 na 8. národním kongresu ČSTH, Praha.

LITERATURA

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):3-14.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1580-90.
- Bell EJ, Lutsey PL, Basu S et al. Lifetime risk of venous thromboembolism in two cohort studies. *Am J Med*. 2016;129 339: e19-e26
- Arnesen, CAL, Veres K, Horváth-Puhó E et al. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol*. 2022;37:195-203.
- Heit JA, Ashrani A, Crusan DJ et al. Reasons for the persistent incidence of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117(2):390-400.
- Lo Re V 3rd, Dutcher SK, Connolly JG et al. Association of COVID-19 vs influenza with risk of arterial and venous thrombotic events among hospitalized patients. *JAMA* 2022; 328(7):637-651.
- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2020;29:100639.
- Hirnerová J, Karetová D, Malý R et al. Akutní žilní trombóza: současný stav prevence, diagnostiky a léčby (aktualizovaná verze 2020). Doporučený postup České angiologické společnosti. Available from: <http://www.angiology.cz>.
- Rokyta R, Hutýra M, Jansa P. Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu akutní plicní embolie, verze 2019. Stručný přehled vypracovaný Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*. 2020;62:154-182.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; DOI:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Klok FA, Ageno W, Ay C et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-189.

13. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(12):2402-2409.
14. Jiménez D, Díaz G, Marín E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2006;95(3):562-566.
15. Kearon C. Extended anticoagulation for unprovoked venous thromboembolism: a majority of patients should be treated. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(3):295-300.
16. Barco S, Corti M, Trinchero A et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1436-1442.
17. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet.* 1999;353:1167-1173.
18. Margaglione M, Grandone E. Population genetics of venous thromboembolism. A narrative review. *Thromb Haemost.* 2011;105(2):221-31.
19. Zöller B, Li X, Ohlsson H et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):890-900.
20. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):885-9.
21. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath. Haemorrh.* 1965;13:516-530.
22. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68:1370-1373.
23. Schwartz HP, Fisher M, Hopmeier P et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood.* 1984;64:1297-1300.
24. Giri TK, Yamazaki T, Sala N et al. Deficient APC-cofactor activity of protein S Heerlen in degradation of factor Va Leiden: a possible mechanism of synergism between thrombophilic risk factors. *Blood.* 2000;96:523-531.
25. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64-67.
26. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698-3703.
27. Manderstedt E, Lind-Halldén C, Halldén C et al. Classic thrombophilias and thrombotic risk among middle-aged and older adults: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(4):e023018. DOI: 10.1161/JAHA.121.023018.

28. Manolio TA: Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010;363:166-76.
29. Bezemer ID, Bare LA, Doggen CJ et al. Gene variants associated with deep vein thrombosis. *JAMA.* 2008; 299:1306-1314.
30. Trégouët DA, Heath S, Saut N et al. Common susceptibility alleles are unlikely to contribute as strongly as the FV and ABO loci to VTE risk: results from a GWAS approach. *Blood.* 2009;113(21):5298-5303.
31. Tang W, Teichert M, Chasman DI et al. A genome-wide association study for venous thromboembolism: the extended cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology (CHARGE) consortium. *Genet Epidemiol.* 2013;37(5):512-521.
32. Lindström S, Wang L, Smith EN et al. Genomic and transcriptomic association studies identify 16 novel susceptibility loci for venous thromboembolism. *Blood.* 2019;134(19):1645-1657.
33. Klarin D, Busenell E, Judy R et al. Genome-wide association analysis of venous thromboembolism identifies new risk loci and genetic overlap with arterial vascular disease. *Nat Genet.* 2019;51(11):1574-1579.
34. Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(9):971-981.
35. Vrtel P, Slavik L, Vodicka R et al. Detection of unknown and rare pathogenic variants in antithrombin, protein C and protein S deficiency using high-throughput targeted sequencing. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(5):1060. DOI: 10.3390/diagnostics12051060.
36. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120(3):656-663.
37. van Hylckama Vlieg A, Flinterman LE, Bare LA et al. Genetic variations associated with recurrent venous thrombosis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(6):806-13.
38. Kolin DA, Kulm S, Elemento O. Prediction of primary venous thromboembolism based on clinical and genetic factors within the U.K. Biobank. *Sci Rep.* 2021;11(1):21340. Erratum in: *Sci Rep.* 2021;11(1):23364.
39. Clifton L, Collister JA, Liu X et al. Assessing agreement between different polygenic risk scores in the UK Biobank. *Sci Rep.* 2022;12(1):12812.
40. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020;15(9):2759-2772.

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok



ROZŠÍŘENÁ E-VERZE

na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ PUBLIKACE

Už máte předplaceno?



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



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



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

Venózní tromboembolismus u antifosfolipidového syndromu

Alena Buliková, Miroslav Penka

Oddělení klinické hematologie Fakultní nemocnice Brno

Interní hematologická a onkologická klinika Masarykovy univerzity v Brně

Antifosfolipidový syndrom (APS) je definován přítomností klinických a laboratorních kritérií, tj. přítomností antifosfolipidových protilátek. Venózní tromboembolismus patří k nejčastějším klinickým manifestacím tohoto syndromu. Jsou shrnuty základní patofyziologické mechanismy vzniku žilní trombózy a plicní embolie, epidemiologie APS, resp. i situace, kdy má být tento syndrom zvažován. Jsou zmíněna možná úskalí laboratorní diagnostiky a dopad na léčbu.

Klíčová slova: antifosfolipidový syndrom, diagnostika, léčba.

Venous thromboembolism in antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined by the presence of clinical and laboratory criteria, it means by presence of antiphospholipid antibodies. Venous thromboembolism belongs to the most frequent clinical manifestation of this syndrome. Here we summarised basic pathophysiological mechanisms of venous thrombosis and lung embolism development, epidemiology of APS, and also the situations when this syndrome should be considered. The possible difficulties of laboratory diagnosis and their therapy involvement are mentioned.

Key words: antiphospholipid syndrome, diagnose, treatment.

Úvod

Antifosfolipidový syndrom (APS) je klinicko-patologickou jednotkou, která je charakterizována přesně definovanými klinickými nálezy v přítomnosti antifosfolipidových protilátek. Byl popsán Hughesem v roce 1983, proto je taktéž nazýván jako Hughesův syndrom. Kritéria pro definici tohoto syndromu od svého prvního popisu doznala řadu změn. V současné době však stále platí mezinárodní konsenzus kritérií definitivní diagnózy APS, který byl ustanoven pracovní skupinou na workshopu, který předcházel 11. kongresu o antifosfolipidových protilátkách v Sydney v roce 2005. Tento konsenzus byl publikován krátce na to, na začátku roku 2006 (1) a jeho hlavní principy shrnuje tabulka 1. Nicméně nárůst poznatků o problematice v patofyziologii, klinické manifestaci a zejména v laboratorní diagnostice se vynutil mezioborovou a mezinárodní spoluprací nad tvorbou nových kritérií, přičemž toho úsilí probíhá koordinovaně již od roku 2013. Nová diagnostická a klasifikační kritéria měla původně být sumarizována v letošním roce. Nicméně proběhlá pandemie covidu-19 zamíchala se záměry odborníků

pro hemostázu nevídanou silou, včetně nevyjasněného vztahu této infekce k antifosfolipidovým protilátkám, které se zdály být v jisté fázi vývoje poznatků jednou z příčin neobvykle vysoké manifestace žilního tromboembolismu. Proto se zdá, že i předpokládaná doba ukončení práce na nových kritériích APS v organizaci Evropské ligy proti revmatismu (EULAR) by mohla být zpožděna. To nás nutí vycházet z aktuálních informací dle literatury a nedržet se striktně řadu let starých diagnostických schémat (2).

Patofyziologie trombotických komplikací v přítomnosti antifosfolipidových protilátek

V první řadě je nutno připomenout známou skutečnost, že klinická manifestace venózního tromboembolismu je multifaktoriální geneze a že průkaz antifosfolipidových protilátek (APA) u klinické manifestace žilní trombózy a/nebo plicní embolie je jen jedním z kamínek složité mozaiky ovlivnění klasické Virchovy triády. Jak mohou APA ovlivňovat hemostázu ve smyslu zvýšení trombotické tendence, je shrnuto velmi

Tab. 1. Diagnostická kritéria antifosfolipidového syndromu

Klinická kritéria	Definice
trombóza	jedna či více klinických manifestací arteriální nebo venózní trombózy, případně trombózy malé cévy v kterékoli tkáni či orgánu; je prokázána objektivními validovanými kritérii, v případě histopatologického průkazu bez známek zánětu v cévní stěně
porucha těhotenství	a) jedno či více nevysvětlitelných úmrtí morfologicky normálního plodu v nebo po 10. týdnu těhotenství s potvrzením normální morfologie plodu ultrasonograficky či přímým vyšetřením b) jedno či více předčasných narození morfologicky normálního novorozence před 34. týdnem těhotenství z důvodu eklampsie či těžké preeklampsie podle standardní definice nebo při prokázání známek placentární insuficience c) tři a více nevysvětlitelných následných spontánních potratů před 10. týdnem těhotenství po vyloučení anatomických či hormonálních abnormalit matky a po vyloučení chromozomálních abnormalit rodičů
Laboratorní kritéria	Definice
LA	je prokázán v plazmě dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů je detekován podle doporučení Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu
ACLA	jsou prokázány v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu, ve středním a vysokém titru (tj. 40 GPL či MPL, nebo > 99. percentil), jsou prokázány dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů, jsou detekovány standardizovaným typem ELISA metody
antiβ2-GP I	jsou prokázány v séru či plazmě, IgG či IgM izotopu (titr > 99. percentil), jsou prokázány dva- a vícekrát v časovém odstupu 12 a více týdnů standardizovaným typem ELISA podle doporučeného postupu

Pro diagnózu je nutné splnění nejméně jednoho klinického a jednoho laboratorního kritéria

LA – lupus antikoagulant, ACLA – antikardiolipinové protilátky, antiβ2-GP I – protilátky proti iβ2-glykoproteinu I, GPL-fosfolipidové jednotky ve třídě IgG, MPL – fosfolipidové jednotky ve třídě IgM

Tab. 2. Protrombotické působení antifosfolipidových protilátek

zásah do hemostázy	
ovlivnění buněk	endotel: nastavení protrombotického a proinflatorního fenotypu, zvýšené uvolnění vWF, snížení funkce eNOS.. trombocyty: zvýšení proagregační a protrombotické funkce, tvorba destičkových mikropartikulí ... neutrofilů: zvýšená tvorba extracelulárních neutrofilových pastí monocyty: zvýšená exprese tkáňového faktoru, prozánětlivých cytokinů, zvýšení oxidativního stresu ...
ovlivnění plazmatických faktorů a fibrinolýzy	zásah do normální funkce přirozených inhibitorů hemostázy tj. antitrombinu, proteinu C, proteinu S, inhibitoru zevní cesty aktivace tkáňového faktoru a trombomodulinu, možný je zásah do normálních funkcí beta2-glykoproteinu I a annexinu V
další vlivy	ovlivnění oxidativního stresu, ovlivnění systému komplementu, ovlivnění procesů odbourávání vzniklého koagula – fibrinolýzy

vWF – von Willebrandův faktor, eNOS – endoteliální syntáza oxidu dusíku

rámcově v tabulce 2. Kromě zvýšené protrombotické tendence mohou APA působit na buněčné úrovni na celou řadu tkání (mimo jiné přímá aktivace neuronu, přímé ovlivnění syncycio-trofoblastu, ovlivnění destičkových glykoproteinů a další), což se může podílet na pestré klinické manifestaci nemocných s nálezem APA, resp. s diagnózou APS. Nutné informace v péči nemocné s venózním tromboembolismem (VTE) se dále jiné opírají o zjištění, zda jde o neprovokovanou či provokovanou příhodu, případně zda jsou přítomny další choroby, které mohou samy o sobě, nebo jejich léčba, zvyšovat riziko tromboembolismu.

Asi v polovině případů je důvod ke tvorbě antifosfolipidových protilátek nejasný. Mohou se však vyskytovat i u zdravých osob běžné populace a jejich nárůst, resp. procento výskytu je závislé na rase a zejména věku jejich nositele; tak jako u jiných autoprottilátek jejich výskyt ve stáří narůstá, ale častý je jejich transientní, a v tomto případě většinou neškodný, výskyt i v dětském věku (3). Nicméně v řadě případů lze identifikovat, proč tyto protilátky, a v některých případech s malou klinickou významností a/nebo s přechodným působením, vznikly.

Kromě systémových a revmatických procesů, kdy tyto nemocní APA mohou exprimovat ve 30–40 % případů, je tento typ autoprottilátek popisován u nádorových onemocnění, ať již solidních či hemo- či lymfopoetických.

APA mohou být indukovány řadou infekčních agens, kdy tyto nálezy většinou jsou, ale ne výlučně, transientní a nesymptomatické, nicméně jsou popisovány i situace spojené s tromboembolickými komplikacemi (popisy případů u HIV, lepra, ricketsiáza a Q horečka), nebo mohou asoci-

ovány se spuštěním katastrofické varianty APS (CAPS – bezmála polovina těchto komplikací je takto indukována). Přehled přináší tabulka 3 (4). Hodně diskuzí o detekci APA u virových onemocnění rozvířila pandemie covidu-19, kdy u akutně nemocných hospitalizovaných případů byla tato pozitivita, zejména LA, popisována u poloviny nemocných. Nicméně meta-analýza těchto případů neprokázala vyšší incidenci venózního tromboembolismu u hospitalizovaných pacientů s covidem-19 při porovnání APA pozitivních a negativních nemocných (5).

APA mohou být taktéž spojeny s celou řadou léků. Přehled přináší tabulka 4. Role takto indukovaných protilátek je sporná. V řadě případů je poléková indukce APA přechodná, tudíž z klinického pohledu málo zajímavá (6). Více trombotických komplikací je spojeno s medikací antipsychotik (7) či inhibitorů TNFα. Nicméně v těchto případech může být trombotická tendence způsobena více základním onemocněním, pro něž je léčba zaváděna, než vlastní medikací.

Klinická manifestace APA

APA mohou být u svých nositelů klinicky zcela němé u 1–10% případů, kdy tato prevalence byla obvykle stanovena na relativně zdravé populaci, většinou u dárců krve či těhotných ženách s normálním průběhem gravidity. Pozitivita záleží na věku (vyšší u starších jedinců), rase (vyšší u černošské populace) a typu detekované autoprottilátky (vyšší u sérologických nálezů zejména třídy IgM v porovnání s detekcí lupus antikoagulant). Incidence klinicky zjevného APS je odhadována na 2,1 na 100 000 ročně, prevalence 50 na 100 000 obyvatel (8).

Tab. 3. Infekční agens spojená s výskytem antifosfolipidových protilátek

infekční agens	
viry	HCV, HBV, HIV , CMV, EBV, akutní varicela, parvovirus B19, adenoviry, HLTV1, H1N1 , HSV , SARS-CoV2
bakterie	streptokoky skupiny A, zlatý stafylokok, <i>E. coli</i> , Klebsiela, <i>H. pylori</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. tuberculosis</i> , atypická mykobakteria, <i>Treponema pallidum</i> , rickettsiáza a Q horečka , leptospiróza, Lymeská nemoc, legionářská nemoc, středomořská skvrnitá horečka
parasité	malárie, Kalla-azar

HCV – virus hepatitidy C, HBV – virus hepatitidy B, CMV – cytomegalovirus, EBV – virus Ebstein-Barrové, HLTV1 – virus lidské T leukemie, H1N1 – typ virus chřipky, HSV – virus herpes-simplex-varicella, SARS-CoV2 – virus indukující onemocnění covid-19, E – escherichia, H – helicobacter, M – mykobakterium
 tučně uvedené agens jsou zmiňována s asociací s venózním tromboembolismem a/nebo s indukci katastrofického antifosfolipidového syndromu

Trvalá pozitivita antifosfolipidových protilátek v případě venózního tromboembolismu se nezdá být dramaticky vyšší než v běžné populaci a i u relativně mladých lidí a neprovokované příhodě je udávána v 9,0 % (9). Nicméně z pohledu diagnostiky a sledování nemocných s antifosfolipidovým syndromem, je žilní tromboembolismus nejčastější klinickou manifestací. Ve studii „Euro-phospholipid project“, na níž participuje 13 evropských zemích, je sledováno dlouhodobě 1000 pacientů s jasně naplněnou diagnózou antifosfolipidového syndromu (10). V tomto projektu mělo při vstupu do sledování hlubokou žilní trombózu (DVT) 38,9% nemocných a plicní embolii (PE) 14,1 %. Pro srovnání – cévní mozkovou příhodu mělo 19,8 % a transitorní ischemickou ataku 11,1 % zařazených jedinců. Nutno připomenout, že jde o klinická kritéria pro stanovení vlastní diagnózy APS, proto jde o čísla vyšší, než jsou očekávána v běžné populaci, resp. i u nemocných s VTE. V desetiletém sledování došlo k další klinické manifestaci DVT u 4,3 %, resp. i EP u 3,5 %, nemocných. Tato čísla jasně dokládají skutečnost, že přestože není vyšetření APA indikováno ve všech případech VTE, může mít toto vyšetření zásadní dopad v přesně vymezených klinických situacích. Navíc rozhodně hraje roli i skutečnost, zda byla některá z antifosfolipidových protilátek detekována jako izolovaný laboratorní nález, či zda jde o vícenásobný průkaz různých APA. U nemocných, kde byla prokázána trojnásobná pozitivita těchto autoprotiátek, tzv. „triple pozitivita“, což značí současný výskyt inhibitoru lupus antikoagulant (LA), vysoké titry protilátek proti kardiolipinu a protilátek proti beta-2glykoproteinu I ve stejné třídě imunoglobulinu (tedy buď IgG nebo IgM), je zřetelně vyšší riziko rekurence tromboembolismu; kumulativně 12,2 % po roce sledování, 26,1 % po 5 letech a 44,2 % po 10 letech (11).

Kromě žilního tromboembolismu se mohou APA projevat celou řadou symptomů, jejichž přehled přináší tabulka 5. Z ní jednoznačně vyplývá, že APS je systémové onemocnění.

Limitace standardní akutní léčby VTE u APS/ APA

U pacientů se známou „triple“ pozitivitou antifosfolipidových protilátek a s první neprovokovanou příhodou VTE by neměla být léčba zahajována přímými orálními antitrombotiky (DOAC), byť v jiných případech

Tab. 4. Léky, které mohou být spojovány s indukci antifosfolipidových protilátek

zařazení	preparáty
antipsychotika	1. generace: chlorpromazin, perfenazin, fluferazin, haloperidol 2. generace: risperidon, klozapin, olazapin
antidepresiva	doxepin
antiarytmika	prokainamid, quinidin
antiepileptika	fenytoin, valproát
antibiotika	pencilin, amoxycilin, streptomycin (a další u nás nepoužívaná)
antihypertenziva	hydralazin, propanonol, acebutol
imunoterapeutika	interferon α , interleukin 2
imunosupresiva	etanercept, infliximab, adalimumab
jiné zaměření	sulfasalazin, propylthioouracil, akrylamid, kokain

vzniku DVT či PE je tato léčba po vyhodnocení klinické závažnosti stavu upřednostňována. DOAC nejsou lékem první volby ani u nemocných s APA, kteří mají v anamnéze trombózu tepennou, postižení malých cév, s APA asociovanou chorobou srdečních chlopní (1, podrobně viz tabulka 5), ale ani u nemocných, kterým selhala léčba kumariny, případně u těch, kteří nejsou adherentní k léčbě Warfarinem (12, 13).

V případech, kdy je nutné při těžším průběhu léčby plicní embolie použít přechodně nefrakcionovaný heparin, musíme počítat s tím, že nelze využít aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT) k monitorování této léčby u nemocných, kteří mají LA. Aktuální hodnota testu je tímto inhibitorem ovlivněna, a to nepředvídatelným způsobem, takže neodráží vlastní vliv heparinu. V těchto případech je nezbytná kontrola stanovením anti-Xa aktivity, která je kalibrována na nefrakcionovaný heparin s cílovou terapeutickou hodnotou 0,3–0,7 U/ml.

Jinou limitací akutní léčby VTE u APS může být trombocytopenie. Tato je u nemocných s APS relativně častá, provází 20–25 % případů v případě primárního APS, resp. až 30–40 % sekundárního APS, tedy tam, kde nález APA provází systémová onemocnění. V „Euro-phospholipid-project“ byl pokles trombocytů vstupně zjištěn 29,6 % zařazených jedinců a u dalších 8,7 % nemocných tento nález vznikl v desetiletém sledování (10). Trombocytopenie však naštěstí bývá nejčastěji lehká nebo středně významná (obvykle vyšší než $50 \times 10^9/l$), takže antitrombotickou medikací je obvykle možné zavést, nicméně část nemocných vyžaduje přechodnou nebo trvalou imunosupresi, případně jinou léčbu k udržení náležitého počtu destiček.

Krvácivé komplikace u APS mohou vznikat i z jiných důvodů, jako jsou sekundární hypoprotrombinemie navozená lupus antikoagulant, trombocytopenie navozená vazbou APA na destičkové glykoproteiny, resp. i velmi obávaná difusní alveolární hemoragie. Řešení trombohemoragické klinické manifestace těchto stavů si již obvykle vyžaduje multioborovou spolupráci.

Sekundární profylaxe VTE u APS

V případě neprovokované příhody VTE u APS jsou lékem volby antagonisté vitamínu K, kumariny, s cílovým INR 2–3 (12), a to podávané doživotně. U trombózy či plicní embolie provokované je příhoda řešena stejně dlouho, jak to určují běžná národní či mezinárodní doporučení

Tab. 5. Spektrum klinické manifestace spojené s trvalou přítomností antifosfolipidových protilátek (opakovaný průkaz v časovém odstupu 12 a více týdnů)

Asymptomatická pozitivita protilátek
Antifosfolipidový syndrom s cévními projevy <ul style="list-style-type: none"> ■ žilní tromboembolismus ■ tepenná trombóza ■ trombóza v jakékoli lokalizaci ■ okluze v mikrocirkulaci, postižení je možné v jakémkoli orgánu – parenchymatózní, smyslové, kůže, endokrinní žlázy či syndrom X v kardiologii patří k nejčastějším
Antifosfolipidový syndrom s poruchami těhotenství <ul style="list-style-type: none"> ■ opakované časné reprodukční ztráty ■ pozdní reprodukční ztráty ■ dle některých studií častější výskyt preeklampsie/eklampsie, HELLP syndromu, intrauterinní růstové retardace, diskutována možnost infertility
Projevy antifosfolipidových protilátek nezahnuté do diagnostických kritérií <ul style="list-style-type: none"> ■ APA spojené s trombocytopenií (tj. méně než $100 \times 10^9/l$ trombocytů zjištěné opakovaně v časovém odstupu 12 týdnů) ■ APA spojené s chorobou srdečních chlopní detekovanou echokardiografií tj. postižení mitrální a/nebo aortální chlopně regurgitací a/nebo stenózou s průkazem ztlustění chlopně > 3 mm a lokalizací v proximální nebo střední části, případně s nepravidelnými nodulacemi na síňové straně mitrální chlopně a na vaskulární straně aortální chlopně ■ APA spojené s livedo reticularis, resp. livedo racemosa, k dalším kožním projevům patří arhropie blanche, kožní ulcerace, či pseudovaskulitické léze ■ APA spojené s postižením ledvin charakteru trombotické mikroangiopatie zahrnující arterioly a glomerulární kapiláry a/nebo fibrózní intimální hyperplazie s tromby s nebo bez rekanalizace případně fibrózní a/nebo fibrocelulární okluze arterií a arteriol; možná je i fokální kortikální atrofie či tubulární thyroidizace; průkaz je založen na histologickém nálezu při renální biopsii, v klinickém obraze je nejčastějším nálezem proteinurie a hypertenze ■ APA spojené s plicní hypertenzí (zde vyloučit stavy po proběhlé plicní embolii) ■ APA spojené s avaskulární kostní nekrotizací ■ APA spojené s difusní alveolární hemoragií ■ APA spojené s neurologickými projevy s nejasným či nepravděpodobným vztahem k trombóze (chorea, epilepsie, migrény, sclerosis multiplex-like syndrom) ■ APA spojené s leukopenií (obvykle s neutropenií) ■ APA spojené s hemolytickou anémií
Katastrofický antifosfolipidový syndrom (definitivní kritéria při trvalé pozitivitě APA) <ul style="list-style-type: none"> ■ postižení tří orgánů, systémů či tkání ■ vývoj klinické manifestace současně v intervalu 1 týdne a méně ■ histopatologické ověření okluze malé cévy nejméně v jednom orgánu/tkání ■ většinou projevy okluze v mikrocirkulaci, trombóza velkých cév okolo 1/5 nemocných, postižení ledvin 73 %, postižení plic 58,5 %; postižení CNS 55,9 (včetně akutní encefalopatie, křečí, iCMP), kardiální postižení 49,7 % (monitorovat troponin, nezávislý prediktor mortality) postižení kůže 45,4 %, hematologické nálezy: AIHA 32 %, trombocytopenie 63 %, DIC 21 %, průkaz schistocytů 12 %
Další možné jednotky <ul style="list-style-type: none"> ■ séronegativní antifosfolipidový syndrom (stejná klinická manifestace, event. včetně ne-kritéria manifestací, ale neprokázány protilátky zahrnuté do diagnostických kritérií, často prokázány protilátky s APS asociované, ale nedagnostické) ■ rychle probíhající antifosfolipidový syndrom ■ antifosfolipidový syndrom s trombotickou mikroangiopatií

HELLP – syndrom spojený s hemolýzou, zvýšením jaterních enzymů a poklesem trombocytů (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet), APA – antifosfolipidové protilátky, iCMP – ischemická cévní mozková příhoda, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie, DIC – diseminovaná intravaskulární koagulace

s tím, že před jejím ukončením musí být uváženo, zda byly odstraněny vyvolávající rizikové faktory, resp. zda byl či nebyl zjištěn vysoce rizikový profil APA. Toto posouzení může vyústit v protrahování antitrombotické medikace (12).

O použití DOAC u nemocných s APS jsou stále vedeny diskuze. Ty otevřela zejména studie TRAPS (14), která srovnávala léčbu trombotických projevů APS rivaroxabanem a warfarinem u nemocných s vysoce rizikovým profilem APA, tedy s „triple“ pozitivitou a byla předčasně ukončena pro nesrovnatelně vyšší výskyt trombóz zejména v arteriálním řečišti u pacientů na standardních dávkách Xarelta. Taktéž studie ASTRO-APS, která srovnávala použití apixabanu v porovnání s warfarinem při trombotických projevech APS, a přes různé změny dávkování, limitace zařazených pacientů atd. byla taktéž předčasně ukončena pro vyšší výskyt ischemických cévních mozkových příhod ve skupině nemocných s Eliquisem. Bylo provedeno několik meta-analýz publikovaných případů a žádná z nich nevyzněla ve prospěch DOAC. Proto taktéž Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) a Americká hematologická společnost (American Society of Hematology – ASH) vydaly doporučení, že DOAC nemají

být používány u všech nemocných s APS (16). Jisté zvážení těchto léků připouští EULAR (12), mezinárodní společnost pro trombózu a hemostázu (International Society of Thrombosis and Haemostasis – ISTH) (13), resp. i Britská hematologická společnost (BSH). Obvykle jde o nemocné, kteří nemají vysoký rizikový profil APA zejména přítomnost LA, jsou dlouhodobě stabilní na zavedené léčbě DOAC pro žilní trombózu a byli náležitě informováni o možných rizicích tepenné trombózy přes zavedenou medikaci (13).

Existuje řada teoreticky zvažovaných možných dalších léčebných postupů, které jsou brány v úvahu v případech, kdy běžná antitrombotická medikace pacientům nepomáhá. Kromě vyššího dávkování kumarinů s cílovým INR 2,5–3,5 jsou jako přídatná medikace k antitrombotickým postupům nejčastěji používány hydroxychloroquin, statiny, vitamin D, je taktéž používána léčba biologická, zde nejčastěji rituximab, belimumab či blokáce TNF α . Blokáce komplementu – eculizumab – byla rovněž použita, a to jak na trombotické, porodnické, ale i na mikrovaskulární klinické projevy. Je zmiňována i koenzym Q10, resp. po té, co byla zjištěna role extracelulárních neutrofilových pastí, tedy základního mechanismu působení periferních neutrofilů k zachycení

různých patogenů, i v patofyziologii APS, uvažuje se i posílení role adenosinu či použití agonistů adenosinových receptorů, což protrombotické nastavení u pacientů s APA může ovlivňovat (17).

Vyšetřování antifosfolipidových protilátek u nemocných s žilním tromboembolismem

Plošná screeningová vyšetření výskytu APA u každé DVT či EP jsou vysoce nedoporučována (18). Zejména u starších jedinců, u nichž je častý nález nepatogenních APA, resp. u nemocných v akutním stavu, kdy může být pozitivita APA tranzitní nebo „falešně pozitivní“, může být aktuální stanovení APA zavádějící a vést k nesprávnému léčebnému rozhodnutí. Souhrn indikací k vyšetření APA u DVT či EP se pokouší shrnout tabulka 6. Výše uvedené však neupozorňuje na limitace a nutné procesy. Jedním se základů diagnostického schématu je podmínka, že pro diagnózu APS je nezbytné nutné opakované stanovení APA v časovém úseku 12 a více týdnů. Toto je „sine qua non“ diagnostiky APS a tím respektování výše uvedených léčebných doporučení.

Nicméně diagnostika zejména lupus antikoagulant (LA) není jednoduchá a v případě akutní manifestace VTE není vůbec doporučena, neboť celá řada vlivů, jako je vyšší CRP, použití katecholaminů, anti-trombotická medikace, zánětlivé procesy a jiné situace, mohou být provázeny falešnou pozitivitou i negativitou testování (19). Průkaz APA může být problematický zejména v graviditě, kdy vysoká hladina faktoru VIII navozená těhotenstvím může limitovat průkaz LA, ale i vazba jiných APA na cílové struktury může titry APA snižovat, což se projeví ve falešné negativitě jejich průkazu.

I testování LA na jakékoli antitrombotické léčbě (ať již se jedná o testování na nefrakcionovaném heparinu, nízkomolekulárním heparinu, při léčbě pentasacharidem, na kumarinech či DOAC) může být potenciálně ovlivněno. Proto je nutná úzká spolupráce kliniků

LITERATURA

- Miyakis S, Lockshin D, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *NEJM.* 2018;378:2010-2021.
- Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome in childhood: A review. *Blood Cells Mol, DiS.* 2017;67:34-40.
- Rauch et al. Origin of antiphospholipid antibodies. In Ercan G, Loschin MD. *Antiphospholipid syndrome. Current research highlights and clinical insights.* Springer international publishing 2017; pp 29-52. DOI: 1007/978-319-55442-6.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open* 2021;7:e001580.
- Risse J, Viera M, Beuret F et al. Reversible drug-induced antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27:333-33.
- Malý R, Masopust J, Hosák L, Konupčíková K. Assessment of a risk of a venous thromboembolism and its possible prevention in psychiatric patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;62:3-8
- Duarte-Garcia A, Pham MM, Crowson CS et al. The epidemiology of antiphospholipid syndrome: A population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:1545-1552
- Miranda S, Park J, Le Gal G et al. Prevalence of confirmed antiphospholipid syndrome in 18-50 years unselected patients with first unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2020;18:916-930.
- Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GI et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheumat, DiS.* 2015;74:1011-1018.

Tab. 6. Indikace pro vyšetření antifosfolipidových protilátek u VTE

míra indikace	příznaky, klinické projevy
vysoká	neprovokovaná VTE u jedinců do 50ti let (zejména u žen okolo 40ti let věku) VTE spojená s předchozí anamnézou pozdní reprodukční ztráty či s anamnézou 3 a více následných ztrát reprodukčních (viz dg. APS), resp. s dalšími komplikacemi gravidity (viz tabulka 5) VTE spojená s jakýmkoli autoimunitním onemocněním VTE spojená s jakýmkoli možnými projevy APS (viz tabulka 5) nejčastěji s trombocytopenií, současným prodloužením aPTT, ale i s celou řadou systémových projevů
ke zvážení	náhodně zjištěné prodloužení aPTT, které není spojeno ani s trombotickými ani krvácivými komplikacemi, či je provázeno provokovanou VTE VTE spojená s méně než 3 časnými reprodukčními ztrátami v anamnéze

s hemostazeologickou laboratoří, která by měla mít nastaven systém limitních nálezů (cut off) pro určení pozitivních a negativních výsledků v jednotlivých situacích včetně limitací terapeutickým ovlivněním. Je doporučena řada postupů, jak eliminovat vliv DOAC na stanovení přítomnosti LA, žádná z nich nefunguje na 100 %.

Závěr

Antifosfolipidové protilátky mohou být kauzální příčinou vzniku žilního tromboembolismu a jejich průkaz je v tom případě součástí diagnózy APS, která u nemocného může být důvodem ke změně léčebné strategie. Nicméně průkaz APA je u těchto nemocných relativně řídký a vyloučení APS u nemocných s klinickou manifestací žilní trombózy/a nebo plicní embolizace je nutno uvážit dle řady dalších klinických a laboratorních nálezů.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)

- Pengo V, Ruffatti A, Lenani C et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2009;8:237-242.
- Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum, DiS.* 2019;78:1296-1304.
- Zuily S, Cohen H, Isenberger D et al. Use of direct oral anticoagulants in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome: Guidance from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2126-2137.
- Pengo V, Denas D, Zopplellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018. doi: 10.1182/Blood-2018-04-848333.
- ASTRO-APS investigators. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Advances* 2021. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808/1829277
- Pastori D, Menichelli D, Cammisotto V, Pignatelli P. Use of direct oral anticoagulants in patients with antiphospholipid syndrome: A systematic review and comparison of the international Guidelines. *Front Cardiovasc Med.* 2021; doi: 10.3389/fcvm.2021. 715878.
- Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D et al. 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force report on antiphospholipid antibodies treatment trends. *Lupus.* 2020;29:1571-1593.
- Keeling D, Mackie I, Moore GW et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *BJH* 2012;157:47-58.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G et al. Up-date of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost.* 2009;7:1737-1740.

Vybrané závažné „hematologické“ syndromy u dospělých pacientů v intenzivní péči

Jaromír Gumulec^{1,4}, Ivo Demel¹, Klára Lančová¹, Eva Drbohlavová², Alicia Piegzoová³, Zdeněk Kořístek^{1,4}, Milan Navrátil^{1,4}, Vladimír Černý⁵

¹Klinika hematologie Fakultní nemocnice Ostrava

²Klinická hematologie Krajské nemocnice Liberec, a. s.

³Gynekologicko-porodnická klinika Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Lékařská fakulta Ostravské univerzity

⁵Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a různé typy trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Společným rysem bývá pozdní stanovení diagnózy, což může ovlivnit úspěšnost léčby. Cílem přehledného článku je shrnutí základních diagnostických a léčebných kroků předmětné subpopulace kriticky nemocných.

Klíčová slova: hemofagocytární syndrom, hemofagocytární lymfohistiocytóza, HLH, syndrom z aktivace makrofágů, syndrom z uvolnění cytokinů, difúzní alveolární hemoragie, vaskulitida, trombóza, antifosfolipidový syndrom, katastrofický antifosfolipidový syndrom, trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura, hemolyticko-uremický syndrom, imunosupresivní terapie, etopozid, rituximab, výměnná plazmaferéza, rekombinantní aktivovaný FVII, kaplacizumab, eculizumab, ravulizumab.

Selected severe „haematological“ syndromes in adult intensive care patients

Haemophagocytic syndrome, diffuse alveolar haemorrhage, catastrophic antiphospholipid syndrome and various types of thrombotic microangiopathies are rare conditions with significant morbidity and mortality. A common feature is late diagnosis, which can affect the success of treatment. The aim of this review article is to summarize the basic diagnostic and therapeutic steps of the present subpopulation of critically ill patients.

Key words: hemophagocytic syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, macrophage activation syndrome, cytokine storm syndrome, diffuse alveolar haemorrhage, vasculitis, thrombosis, antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, haemolytic-uremic syndrome, immunosuppressive therapy, etoposide, rituximab, plasma exchange, recombinant factor VIIa, caplacizumab, eculizumab, ravulizumab.

Úvod

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a různé typy trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Protože se

vyskytují vzácně, často unikají pozornosti lékařů a bývají diagnostikovaná pozdě. Navíc zpravidla chybí data o léčbě z randomizovaných klinických studií. Publikované zkušenosti obvykle pocházejí z jednotlivých kazuistických sdělení nebo z malých souborů pacientů, jen výjimečně z klinických

registru. Cílem přehledu je shrnout základní pravidla včasné diagnostiky a iniciační léčby pacientů s těmito chorobami.

Hemofagocytární syndrom

Stručný popis případu: 63letý polymorbidní muž s prohlubující s trombocytopenií ($71 \times 10^9/L$) a leukopenií ($1,7 \times 10^9/L$) zjištěnou přibližně dva měsíce před plánovanou implantací mechanické náhrady aortální chlopně. Po operaci došlo k rozvoji sepse komplikované těžkým krvácením díky trombocytopenii a antikoagulací warfarinem. Laboratorně dominovala leukopenie ($0,16 \times 10^9/L$), trombocytopenie ($14 \times 10^9/L$), anémie (koncentrace hemoglobinu po masivní substituci 98 g/L), hyperferitinemie (4116,8 ug/L), elevace aktivity transamináz a laktátdehydrogenázy (LDH 5,07 ukat/L), hyperbilirubinemie (29,4 umol/L) a zvýšení koncentrace CRP (77 mg/L). Na CT byla popsána splenomegalie. Pacient byl zajištěn empiricky antibiotiky (mikrobiologicky jen PCR pozitivita viru Epstein-Barrové (EBV) a pro riziko krvácení kontinuální aplikací profylaktické dávky LMWH.

Vzhledem k anamnéze užívání mesalazinu pro Crohnovu nemoc byl zvažován polékový útlum krvetvorby. Postupně byly vyloučeny heparinem indukovaná trombocytopenie, trombotická mikroangiopatie, paroxysmální noční hemoglobinurie, systémová autoimunitní onemocnění. V aspirátu kostní dřeně byla těžká hypocelularita bez zmožení blastů, mírné dysplastické změny, četnější histiocyty, ojediněle fagocytóza normoblastů a cytogeneticky delece genu ETV6. Diferenciálně diagnosticky byla proto nově zvažována hemo-

fagocytóza, hypoplastická forma myelodysplastického syndromu a aplastická anémie.

V dalším průběhu se rozvinula hypofibrinogenemie (1,1 g/L), zvýraznila hyperferitinemie (14357,1 ug/L), prokázali jsme hypertricylglycerolemii (3,97 mmol/L) a trval febrilní stav. Teprve výsledek druhého čtení histologie z trepanobiopsie potvrdil přítomnost makrofágů s fagocytovanými krevními elementy a zásadně přispěl k závěru hemofagocytární lymfohistiocytóza (dohromady naplněno 6 z 8 kritérií HLH-24, resp. HScore 249 bodů). Léčba dexametazonem a etopozidem podle protokolu HLH-94 měla jen dílčí a přechodný účinek bez úpravy cytopenie. Přidaly se nové infekční komplikace a difúzní hemoragická kolitida refrakterní na i.v. imunoglobuliny a podpůrnou péči. K úpravě nedošlo ani po léčbě alemtuzumabem a pacient zemřel pod obrazem multiorgánového selhání.

Hemofagocytární syndrom (hemofagocytární lymfohistiocytóza, HLH) je vzácné onemocnění s významným uvolněním cytokinů, aktivací makrofágů, cytotoxických T lymfocytů a NK buněk vedoucí k multiorgánovému selhání (MODS) a smrti (1, 2). Mortalita dospělých pacientů se pohybuje v rozmezí od 26,4 do 74,8 % (1).

HLH se dělí na primární a sekundární. Primární HLH se nejčastěji objevuje u dětí s genetickou predispozicí, sekundární u dospělých v souvislosti s infekcí, malignitami a autoimunitními nemocemi. V patogenezi HLH dospělých pacientů hraje významnější roli neadekvátní odpověď na spouštěcí faktory spíše než vrozená vloha. Spouštěče HLH je nutné aktivně vyhledávat, protože nepoznané a neléčené mohou udržovat aktivitu nebo rekurenci HLH (viz Tab. 1) (2).

Tab. 1. Příčiny primární a sekundární HLH (volně podle La Rosée P et al. Blood 2019)

Primární/familiární HLH – geneticky podmíněná	
Porucha cytolytických mechanismů cytotoxických T lymfocytů a/nebo NK buněk	
Porucha regulace inflamazomu	
Sekundární HLH	
HLH při infekcích	Virové infekce: EBV 43 %, CMV 9 %, dále HIV, Dengue, chřipka, HSV, VZS, parvovirus B19, hepatitidy Bakteriální infekce: nejčastěji <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (vysoká mortalita), dále rickettsie, brucella, coxiela, ehrlichia Houby a paraziti: zpravidla u imunokompromitovaných pacientů, nejčastěji histoplazma, candida a cryptococcus, z parazitů leishmanie a plasmodia
HLH asociovaná s nádory	T a NK/T lymfomy (35 %), B lymfomy (32 %), leukemie (6 %), Hodgkinův lymfom (6 %), jiné hematologické malignity (14 %), solidní nádory (3 %), jiné blíže nespecifikované malignity (3 %) Průkaz lymfomu může být ovlivněn aktivní atakou HLH – doporučuje se provést PET/CT, event. opakované biopsie a konzultace zkušeného patologa
HLH asociované se systémovými zánětlivými a autoimunitními nemocemi – MAS-HLH	Nejčastěji SLE (prevalence 4 %) a Stillova nemoc (12 %)
Polékové HLH	Immune check point inhibitory (nivolumab, pembrolizumab, ipilizumab), pravděpodobně prostřednictvím zvýhodnění diferenciacie Tregs a indukce T tolerance podporou dráhy indoleamine-pyrrol 2,3 dioxygenázy
Imunitně podmíněné HLH	
HLH asociovaná s transplantací krvetvorných buněk nebo orgánů	Zvláště transplantace krvetvorných buněk (spíše než umbilikálních buněk a autologní nebo alogenní transplantace) U transplantací ledvin nebo jater zpravidla ve spojení s oportunními infekcemi (herpetickými, TBC, toxoplazma, bartonela, <i>Peumocystis jiroveci</i>) a potrasplantačními lymfoproliferacemi
HLH asociovaná s graviditou	HLH asociované s graviditou se manifestace většinou před porodem (88 %), menší část po porodu (12 %) – mortalita je 16 % (50 % u ostatních dospělých HLH) – diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit těžkou preeklampsií, HELLP syndrom, postpartální atypický hemolyticko-uremický syndrom a akutní steatózu jater v graviditě
HLH NOS (jinak nespecifikovaná)	Pacienti s HLH bez genetické mutace nebo s mutací nejasného významu, familiární HLH může být spouštěná infekcemi, proto HLH při infekci má být také označována také jako HLH NOS
Idiopatická HLH	Případy HLH u dospělých pacientů bez zřejmého spouštěče

NK – natural killers, EBV – Epstein-Barr Virus, CMV – cytomegalovirus, HIV – Human Immunodeficiency Virus, HSV – herpes simplex virus, VZS – varicela zoster virus, PET/CT – Positron Emission Tomography/Computerized Tomography, HELLP – Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets, NOS – not otherwise specified

U řady dospělých pacientů se HLH manifestuje triádou horečka + bicytopenie s krvácivými projevy + splenomegalie. Kromě toho mohou HLH pacienti mít kožní exantém, bolesti kloubů, hepatomegalii a lymfadenopatii, v rozvinutém stavu otoky, dušnost, průjem, obraz napodobující sepsi (2). V diagnostice se využívají kritéria HLH-2004 (viz Tab. 2) (2) nebo tzv. HScore (HLH-probability calculator dostupný na <https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome> – viz Tab. 2). Ve srovnání s HLH-2004 má HScore u dospělých HLH pacientů vyšší sensitivitu (100 %, resp. 90 %) a specifitu (80 %, resp. 79 %) (3).

Na rozdíl od dětských pacientů není u dospělých všeobecně vyžadováno funkční vyšetření cytotoxicity lymfocytů nebo molekulárně genetické vyšetření. Tyto testy se doporučuje provádět u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou HLH, s albinismem, s relabujícím onemocněním, u mladých mužů s lymfoproliferací asociovanou s infekcí EBV a v případech bez jasného spouštěče (2).

V terapii dospělých pacientů s HLH je doporučován tzv. protokol HLH-94 s event. intratekální aplikací etopozidu (trvá-li neurologická symptomatologie nebo patologický nálezy v mozkomíšním moku) nebo alogenní transplantaci krvetvorných buněk (AlloTx – primární nebo relabující HLH, HLH u vybraných hematologických malignit). Vzhledem k heterogenitě HLH u dospělých pacientů je doporučováno vést léčbu individuálně a zohlednit charakter základního onemocnění (infekce, nádory, autoimunitní nemoci...) – viz tabulka 3 (2).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlená cytopenie v jedné nebo více řadách u pacienta s projevy systémové zánětlivé odpovědi, splenomegalii, hyperferitinemií, hypofibrinogenemií nereagující na antibiotickou léčbu a progredující do MODS má vést k podezření na HLH.**

Difúzní alveolární hemoragie

Difúzní alveolární hemoragie (DAH) je vzácný život ohrožující klinický syndrom manifestovaný difúzním krvácením z acinární části plic, nově vzniklými plicními infiltráty na rentgenovém snímku plic a anemií (4).

Mortalita hospitalizovaných pacientů kolísá mezi 20 a 50 %, je zvýšena u pacientů s hemoragickým šokem, vysokou aktivitou LDH, akutní poruchou funkce ledvin, ve skupině imunitně podmíněných DAH a je-li diagnostikována pozdě (5). I po zvládnutí akutní fáze zůstává úmrtnost vysoká (kolem 16 %).

DAH syndromy se dělí do čtyř skupin: 1) imunitně podmíněná DAH, 2) DAH při městnavém srdečním selhání, 3) heterogenní skupina DAH různého původu a 4) idiopatická DAH – viz tabulka 4 (6).

Hlavní patologické nálezy u DAH jsou protilátkami zprostředkovaná plicní kapilaritida, difúzní alveolární poškození a alveolární krvácení – viz tabulka 5 (7, 8).

Vedle klasické triády provází DAH nespecifické projevy jako kašel, dušnost a horečka. Asi u 30–40 % nemocných se hemoptýza objevovat nemusí (9). Pacienti s imunitně podmíněnou DAH mívají častěji postižení kůže, kloubů, oblasti nosu a hrtanu a/nebo ledvin (9). DAH různého původu a DAH u systémového lupus erythematos (SLE) se rozvíjí prudce, u ostatních imunitně podmíněných DAH je rozvoj obvykle subakutní (9). S prudkým rozvojem souvisí méně častý nálezy siderofágů při bronchoalveolární laváži (BAL) (8). Naproti tomu pacienti s idiopatickou DAH mívají BAL na siderofágy bohatou, což může být důsledek chronického onemocnění.

Diferenciální diagnostika DAH je široká – viz tabulka 4. Pro potvrzení diagnózy DAH a vyloučení jiné příčiny krvácení je rozhodující vyšetření BAL provedené během prvních 48 hodin (7). Podíl siderofágů v BAL ≥

Tab. 2. Diagnostická kritéria HLH-2004 a HScore

Diagnostická kritéria HLH-2004	HScore	
	Sledovaný parametr	Body
1. Molekulárně-genetická diagnóza v souladu s HLH		
2. Diagnostická kritéria HLH (5 z 8 níže uvedených)	Známy imunodeficit *	0 (ne) nebo 18 (ano)
■ Horečka	Teplota (°C)	0 (< 38,4) nebo 33 (38,4–39,4) nebo 49 (> 39,4)
■ Splenomegalie	Organomegalie	0 (ne) nebo 23 (hepatomegalie nebo splenomegalie) nebo 38 (současné hepatomegalie i splenomegalie)
■ Cytopenie postihující ≥ 2 ze 3 linií periferní krve	Počet cytopenií †	0 (1 linie) nebo 24 (2 linie) nebo 34 (3 linie)
■ Hemoglobin < 90 g/L	Feritin (ug/L)	0 (< 2000) nebo 35 (2000–6000) nebo 50 (> 6000)
■ Počet destiček < 10 × 10 ⁹ /L	Triglyceridy (mmol/L)	0 (< 1,5) nebo 44 (1,5–4) nebo 64 (> 4)
■ Počet neutrofilů < 1,0 × 10 ⁹ /L	Fibrinogen (g/L)	0 (> 2,5) nebo 30 (≤ 2,5)
■ Hypertriglyceridemie a/nebo hypofibrinogenemie	Aspartátaminotransferáza (ukat/L)	0 (< 0,51) nebo 19 (≥ 0,51)
■ Triglyceridy nalačno ≥ 3,0 mmol/L	Hemofagocytóza v kostní dřeni	0 (ne) nebo 35 (ano)
■ Fibrinogen ≤ 1,5 g/L		
■ Hemofagocytóza v kostní dřeni nebo slezině nebo lymfatických uzlinách		
■ Snížená nebo chybějící aktivita NK buněk (podle referenčního rozmezí lokální laboratoře)		
■ Feritin ≥ 500 µg/L		
■ sCD25 (tj. solubilní IL-2 receptor) ≥ 2400 U/mL		
Pro diagnózu HLH je třeba naplnění kritérií 1 nebo 2. Izolované zvýšení koncentrace D-dimerů beze změn protrombinového času, aktivovaného parciálního trombotoplastinového času a fibrinogenu umožní odlišení od septického šoku.	viz https://www.mdcalc.com/hscore-reactive-hemophagocytic-syndrome * HIV nebo dlouhodobá imunosupresivní terapie (glukokortikoidy, cyklosporin A, azathioprin...) † definováno jako hemoglobin pod 9,2 g/L a/nebo počet leukocytů ≤ 5 × 10 ⁹ /L a/nebo počet destiček ≤ 110 × 10 ⁹ /L	

Nálezy podporující diagnózu HLH: pleocytóza (mononukleární) a/nebo zvýšení bílkoviny v liquoru, histologický obraz chronické hepatitidy, resp. cerebrální meningitidy, lymfadenomegalie, žloutenka a/nebo elevace aktivity transamináz, laktátdehydrogenázy, otoky, kožní exantém, hypoproteinemie, hyponatremie, zvýšení poměru VLDL/HDL.

Morfologický průkaz hemofagocytózy je nespecifický, lze jej najít u dalších kriticky nemocných pacientů bez HLH a pomůže jen v případech se silným klinickým podezřením. Nicméně závěr HLH bez morfologického nálezu hemofagocytózy je třeba dělat opatrně a event. odběr materiálu opakovat. Prevalence morfologického nálezu hemofagocytózy v aspirátu kostní dřeni osciluje mezi 25 a 100 %

Tab. 3. Algoritmus léčby HLH u dospělých pacientů (volně podle La Rosée P et al. Blood 2019)

Prokázaná nebo možná HLH u dospělých pacientů								
Klinicky stabilní pacient: nutno identifikovat a léčit spouštěče HLH → Přechodný HLH odpovídající na léčbu základního onemocnění Progresivně se zhoršující / nestabilní pacient: CS +/- IVIG →								
Primární HLH	Sekundární HLH							
Často těžký průběh	↓		↓		↓	↓	↓	
	HLH spojená s infekcí			HLH u nádoru		MAS-HLH	Poléková HLH **	Ostatní
Na zvážení v případech: pozitivní RA albinismu izolované CNS postižení mladý muž EBV+ ↓ HLH-94 individuální úprava ↓ Jasná genetická příčina Pozitivní RA Refrakterní onemocnění Rekurentní onemocnění ↓	↓ EBV nebo jiné viry	↓ Leishmanie	↓ CS +/- IVIG Podle základního onemocnění	↓ Během léčby	↓ Provokované nádorem	↓ HD methylprednisolon Cyklosporin A αIL-1R (anakinra) Podle základního onemocnění ↓ Nedostatečná odpověď CNS postižení ↓ Etopozid	↓ αIL-1R (tocilizumab) CS Podle základního onemocnění ↓ Nedostatečná odpověď po 48 hodinách ↓ Zvážit etopozid	↓ CS +/- IVIG Etopozid Podle základního onemocnění ↓
	↓ CS +/- IVIG virostatika +/- HLH 94 (rituximab)* ↓	↓ LipAmphB	↓ CS +/- IVIG Podle základního onemocnění	↓ CS +/- IVIG Etopozid „Přefáze“ kauzální léčby ↓ auto/alloTx Podle základního onemocnění				
	Záchranná léčba R/R HLH							
	Alemtuzumab / DEP / ruxolitinib / emapalumab /CHOP-like + etopozid							
	Výměnná plazmaferéza / absorpce cytokinů							
	Splenektomie u pacientů se splenomnegalií							
	↓							
	AlloTx							

Legenda: Off-label indikace rituximabu – ** bispecifické monoklonální protilátky (BiTE), T lymfocyty s chimerickým antigenním receptorem (CART), checkpoint inhibitory... – CS kortikosteroidy – IVIG i.v. imunoglobuliny – LipAmphB liposomal amphotericin B – CNS centrální nervová soustava – DEP doxorubicin, etopozid, methylprednisolon – CHOP cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison

Tab. 4. Etiologie a diagnostika DAH

Imunitně podmíněná DAH	ANCA vaskulitidy – mikroskopická polyangiitida, Wegenerova granulomatóza, Churgův-Straussův syndrom... Goodpastureův syndrom (IgG protilátky proti bazální membráně glomerulů a alveolárních kapilár) Systémová onemocnění pojiva – systémový lupus erythematos, revmatoidní artritida, smíšené onemocnění pojiva, Behcetova nemoc... Antifosfolipidový syndrom Henoch-Schönleinova purpura IgA nefropatie Kryoglobulinemie Komplementopatie (urtikariální anti-C1q vaskulitida) Polékové vaskulitidy Rejckce štetpu po transplantaci plic	Průkaz ANCA snižuje potřebu biopsie plic/ledvin, přestože histologie potvrdí diagnózu, biopsie ledvin je indikována při prohlubování selhání a hematurii/proteinurii, biopsie plic při nejasné diagnóze není-li možné potvrdit diagnózu snáze Průkaz anti-GBM nebo průkaz lineárních deposit imunoglobulinu v glomerulech ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-histony, RF Lupus antikoagulans, ACLA, anti-B2GPI Depozita IgA v kapilárách a venulách, leukocytoklastická vaskulitida v biopsii kůže Výhradní nebo převládající difúzní depozita IgA v mesangiu glomerulů Průkaz kryoglobulinu, zpravidla typu II nebo III dle Brouetovy klasifikace Histologický průkaz leukocytoklastické vaskulitidy v kapilárách a venulách kůže u pacienta s dlouhotrvající kopřivkou špatně reagující na antihistaminika
DAH při městnavém srdečním selhání	Systolická dysfunkce levé srdeční komory Diastolická dysfunkce levé srdeční komory Chlopenní vady (mitrální stenóza, aortální stenóza...) Myxom	46 až 85 % všech neimunních příčin – klinický a rentgenologický obraz DAH + průkaz zvýšení tlaku v levé síni (ECHO...)

Tab. 4. Etiologie a diagnostika DAH – pokračování

DAH různého původu	<p>Infekce – <i>Staphylococcus aureus</i> včetně meticilin rezistentních forem a forem produkujících Pantonův-Valentinův leukocidin, leptospiróza, anaerobní bakterie, <i>Dirofilaria immitis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Aspergillus spp</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, legionella, cytomegalovirus, herpesviry, chřipka typu A, dengue, malárie...)</p> <p>Barotrauma</p> <p>Krvácivé choroby – trombocytopenie, antikoagulační nebo protidestičková léčba...</p> <p>Nádorová onemocnění</p> <p>Idiopatická plicní hemosideróza</p> <p>Toxická poškození (ozařování, cytostatika, kanabis...)</p> <p>Transplantace krvevorných buněk (HSCT)</p> <p>Syndrom akutní dechové tísně (ARDS)</p> <p>Polékové DAH (amiodaron, fenytoin, klomifen citrát...)</p> <p>Tuková embolie</p>	DAH se objevuje většinou časně po celkové anestezii Průkaz siderofágů v alveolech bez jiných známek vaskulitidy nebo depozit imunokomplexů
Idiopatická DAH	DAH bez průkazu výše uvedených onemocnění a patologických stavů	

Legenda: ANCA – anti-neutrophil cytoplasmic antibody, IgG – imunoglobulin G, anti-GBM – protilátky proti basální membráně glomerulů, ANA – antinukleární protilátky, anti-dsDNA – protilátky proti dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině, anti-Sm – protilátky proti Sm (Smith) antigenu, RF – revmatoidní faktor, ACLA – antikardiolipinové protilátky, anti-B2GPI – protilátky proti B2 glykoproteinu I, anti-C1q – protilátky proti složce komplementu Iq, ECHO – echokardiografie

Tab. 5. Hlavní patologické nálezy u DAH

Protilátkami zprostředkovaná plicní kapilaritida	
Neutrofilní infiltrace perivaskulárního intersticia kapilár, endoteliální edém a poškození, resp. fibrinoidní nekróza Průměrně 24–48 hodin po prvotním postižení cév se v okolí akumulují siderofágy	Objevuje se u systémových vaskulitid, systémových onemocnění pojiva, imunokomplexových chorob, potransplantačních krvácení a imunosupresivní terapie je v těchto případech DAH efektivní
Mírné alveolární krvácení	
Nemusí být spojeno se zánětem nebo destrukcí alveolární mikrocirkulace, ale s únikem erytrocytů do alveolů	Objevuje se u polékových DAH, při systémovém lupus erythematoses (SLE), u diseminované intravaskulární koagulace (DIC), DAH kardiálního původu a u infekcí včetně infekční endokarditidy
Difúzní alveolární poškození	
Intersticiální a intra-alveolární edém, kapilární kongesce, mikrotromby, epiteliální nekróza, přítomnost fibrinových exsudátů v alveolárním prostoru a formace hyalinních membrán	Objevuje se u ARDS, po použití cytotoxických léků, ozáření, u SLE a po inhalaci kokainu

20 % je pro DAH diagnostický. Role transbronchiální biopsie je vzhledem k nerovnoměrnému rozložení postižených úseků nejistá, proto je u všech pacientů s DAH nejasného původu doporučováno provedení plicní biopsie (10). Na rentgenovém snímku srdce a plic bývají fokální nebo difúzní bilaterální alveolární opacities nebo konsolidace především bazálně. Rekurentní epizody mohou vést k fibróze s retikulární intersticiální kresbou. U 20–50 % případů akutní DAH může být RTG obraz negativní. Počítačová tomografie (CT) hrudníku ozřejmí detaily a zpřesní diferenciální diagnostiku. Echokardiografie srdce (ECHO) přispěje k vyloučení onemocnění srdce (mitrální stenóza).

Kromě obecných postupů orgánové podpory (podpora oběhu, umělá plicní ventilace apod.) je součástí léčby podání imunosupresiv ke kontrole aktivity základního onemocnění, výměnná plazmaferéza (PEX) k odstranění autoprotilátek a lokální hemostáza rekombinantním aktivovaným FVII (rFVIIa). Je-li DAH projevem systémového onemocnění, může včasné zahájení cílené terapie kortikosteroidy zabránit rozvoji postižení ledvin (5). U pacientů s neimunními typy DAH (kardiální příčiny, infekce) není imunosupresivní terapie indikována (9).

Ke kontrole zánětlivé aktivity jsou indikovány vysoké dávky kortikosteroidů co nejdříve od stanovení diagnózy (10). Methylprednisolon i.v. 500 mg až 2 g/den nebo 30 mg/kg/den po dobu 3–5 dní s postupným vysazováním během čtyřech týdnů. Přes tuto terapii umírá v akutní fázi více než 50 %

nemocných. Nízce dávkovaný methylprednisolon (< 250 mg/den) má významně menší mortalitu v akutní fázi bez vlivu na celkovou úmrtnost.

Výměnná plazmaferéza je užitečná k odstranění autoprotilátek et cetera u vybraných onemocnění – anti-GBM u Goodpastureova syndromu, ANCA u ANCA vaskulitidy a nejrůznějších protilátek u SLE (11). Podle americké společnosti pro aferézu je u ANCA-DAH PEX indikována při hypoxemické respirační insuficienci vyžadující high-flow oxygenaci nebo mechanickou ventilaci (12).

Rituximab je efektivní u DAH provázející autoimunitní onemocnění. U těžké ANCA vaskulitidy je rituximab srovnatelně účinný jako cyklofosfamid, nicméně efektivněji snižuje rekurenci, rozvoj terminální renální insuficience nebo alveolární hemoragie (13). Rituximab má lepší dlouhodobý efekt než udržovací azathioprin.

Podmínkou rychlé a funkční hemostázy je úprava trombocytopenie a koagulopatie. K dispozici jsou destičkové transfúzní přípravky, plazma nebo Octaplas LG®, tranexamová kyselina i.v. a/nebo intrapulmonálně i jako aerosol a rFVIIa. Pro dosažení účinné dávky rFVIIa v alveolárním prostoru je nutné udržovat vysokou koncentraci v systémové cirkulaci, což může zvýšit riziko trombotických komplikací (14). Intrapulmonálně aplikovaný rFVIIa je účinný i v menší dávce (50 ug/kg) a nižší frekvenci aplikací (14). Podle publikovaných zkušeností lze použít i.v. aplikace 35–200 ug/kg jednorázově nebo opakovaně v intervalu 2–4 hodin, resp. intrapulmonální aplikace v rámci bronchoskopie s celkovou dávkou

50–90 ug/kg rFVIIa ředěného ve fyziologickém roztoku jednorázově nebo při opakovaném krvácení opakovaně po 24 hodinách (14).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlená hemoptýza s nově vzniklými plicními infiltráty na snímku plic při současném zhoršování klinického stavu má vést k podezření na DAH.**

Katastrofický antifosfolipidový syndrom

Stručný popis případu: 36letý muž po ischemické mozkové příhodě užíval protidestičkovou léčbu acetylsalicylovou kyselinou (ASA) a pro hypertenzi telmisartan. Vyšetřením byl prokázán lupus antikoagulans, vysoký titr antifosfolipidových protilátek (antikardiolipinové protilátky IgG 467 GPL/mL, anti-B2GPI IgG nad 532 U/mL) a trombocytopenie kolem $100 \times 10^9/L$. Pro vysoké riziko byl k ASA přidán warfarin s cílovým rozmezím 2,0–3,0 INR (International Normalized Ratio). Po měsíci léčby se po úderu do hlavy při INR 3,9 rozvinul subdurální hematom s nutnou kraniotomií a evakuací hematomu. Týden po operaci došlo ke zhoršení stavu s progresí trombocytopenie $90 \times 10^9/L$, rozvojem poruchy funkce ledvin (koncentrace kreatininu 170 $\mu\text{mol/L}$) a systémové zánětlivé odpovědi (C reaktivní protein 183 mg/L). Laboratorním vyšetřením byla mj. vyloučena heparinem indukovaná trombocytopenie. V následujících dnech se rozvinula mikroangiopatická hemolytická anémie a hepatorenální insuficience (kreatinin 262 $\mu\text{mol/L}$, ALT 7,54 $\mu\text{kat/L}$, AST 5,56 $\mu\text{kat/L}$, GMT 15,5 $\mu\text{kat/L}$). Pro uvažovaný katastrofický antifosfolipidový syndrom (CAPS) byla zahájena série PEX a léčba kombinací prednisonu (1 mg/kg/den) s cyklofosfamidem (50–100 mg/den). Série čtyř aferéz s podáním celkem 100 balení Octaplas LG® byla ukončena po vzestupu počtu destiček na $148 \times 10^9/l$, odeznění hemolýzy, poklesu koncentrace kreatininu na 149 $\mu\text{mol/l}$ a normalizaci aktivity transamináz. V antitrombotické profylaxi bylo pokračováno kombinací ASA a vyšší profylaktické dávky nízkomolekulárního heparinu (LMWH). Cyklofosfamid byl vysazen pro jaterní toxicitu a postupně byl vysazován prednison. Po ukončení imunosuprese je léčen kombinací ASA 100 mg/den s enoxaparinem 0,4 mL/den. Klinicky i laboratorně je bez známek trombotické mikroangiopatie, hepatopatie a nefropatie, trvá přítomnost antifosfolipidových protilátek (lupus antikoagulans, ACLA IgG 317 GPL/mL, anti-B2GPI IgG nad 499 U/mL). V průběhu léčby CAPS se stal otcem a těší se ze svého syna.

Antifosfolipidový syndrom (APS) je heterogenní autoimunitní onemocnění charakterizované současnou přítomností antifosfolipidových protilátek a žilních nebo tepenných trombotických příhod nebo porodnických komplikací (15). Katastrofický antifosfolipidový syndrom je život ohrožující manifestace APS s prudkým rozvojem trombotického postižení predominantně drobných cév u současně třech a více orgánů nebo tkání během jednoho týdne s možným rozvojem MODS, typicky bez trombóz velkých cév a mortalitou až 50 % (16). Objevuje se u 1 % pacientů s APS a až ve 40 % případů může být jeho první manifestací.

Antifosfolipidové protilátky, obzvláště anti-B2GPI mohou vést k protrombotickému nastavení různými cestami – aktivací endotelu, destiček, monocytů, neutrofilů, systému adhezivních molekul a/nebo prozánětlivých cytokinů, spotřebou oxidu dusného, zásahem do dráhy tkáňového faktoru, fibrinolýzy, aktivací komplementu nebo NETózy. CAPS může být spouštěn infekcí, graviditou, operacemi, malignitami nebo jiným

autoimunitním onemocněním, které mohou vést k poškození endotelu a/nebo CRS a/nebo k syndromu systémové zánětlivé odpovědi.

Kombinace antikoagulační léčby (nízkomolekulární heparin s cílovým rozmezím 0,6–1,0 IU/mL nebo nefrakcionovaný heparin s cílovým anti-Xa 0,3–0,7 IU/mL) s intravenózně podávanými kortikosteroidy (methylprednisolon 500–100 mg/den po dobu 3–5 dní), výměnnou plazmaferézou (start při podezření na CAPS, podle léčebné odpovědi nejméně 5 dní po sobě) a/nebo intravenózně podávanými imunoglobuliny (IVIg – 1 g/kg/den po dobu až třech dnů) je spojována s přežitím 69–78 % pacientů.

Pro pacienty s CAPS při SLE je doporučován cyklofosfamid 750 mg/m² v měsíčních intervalech po dobu aktivity nemoci nebo do neakceptovatelné toxicity. Hydroxychloroquin, sirolimus, rituximab nebo eculizumab jsou indikovány u refrakterní choroby. Návrh terapeutického algoritmu je uveden v tabulce číslo 6 (17).

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Nevysvětlený rychlý rozvoj (multi)orgánového selhání, zvláště u pacientů s anamnézou žilních nebo tepenných trombóz a/nebo se známou přítomností antifosfolipidových protilátek má vést k podezření na CAPS.**

Trombotické mikroangiopatie

Stručný popis případu: 39letá těhotná byla přijata na porodnici ve 37. týdnu těhotenství s gestační hypertenzí a známkami intrauterinní restrikce růstu plodu s vysokým poměrem sFIT-1/PIGF 137. Uzavřeno jako gestační hypertenze a těhotenství bylo ukončeno akutním císařským řezem pro hrozící hypoxii plodu a abrupci placenty. Přibližně čtyři hodiny po nekomplikovaném císařském řezu se u pacientky prudce rozvinul syndrom akutní respirační tísně, těžká porucha vědomí, anurická akutní poškození ledvin, trombocytopenie (trombocyty $33 \times 10^9/L$) a mikroangiopatická hemolytická anémie (hemoglobin 79 g/L, LDH 55,27 $\mu\text{kat/L}$, počet schistocytů 0,048 a přímý antiglobulinový test negativní). Po vyloučení plicní embolie byl stav uzavřen jako možná ataka postpartálního hemolyticko-uremického syndromu (CM-HUS). V té době byla aktivita ADAMTS13 34 %, exprese CD46 (membránový kofaktorový protein) na granulocytech byla 13,3 (referenční rozmezí 16,5–22,6 MFI) a C3 složka komplementu 0,62 g/L (referenční rozmezí 0,90–1,80 g/L). Pro těžkou hemodynamickou nestabilitu byla místo série výměnných plazmaferéz bezprostředně zahájena léčba eculizumabem a komplexní podpůrná péče včetně kontinuální hemodialýzy. I přesto se u pacientky rozvinulo terminální renální selhání. Celková délka pobytu na jednotce intenzivní léčby trvala 26 dní, celková hospitalizace 55 dní. Dvacet dva měsíců po porodu pacientka podstoupila úspěšnou transplantaci ledviny. Genetické testování odhalilo „pouze“ takzvané modifikátory, které sice zvyšují penetraci a/nebo závažnost CM-HUS, ale samostatně bez jiné patogenní mutace nebo silného provokačního momentu nemusí vyústit v CM-HUS. Žádná patogenní varianta genů C3, CD46, CFB, CFH, CFHR5, CFI, THBD, VTN and / or DGKE prokázána nebyla. Opakovaným testováním byl vyloučen antifosfolipidový syndrom.

Trombotické mikroangiopatie (TMA) jsou vzácné patologické stavy s vysokým rizikem závažného průběhu a smrti. Hlavním patogenetickým mechanismem orgánového selhání je porucha mikrocirkulace, mikroangiopatická hemolytická anémie a trombocytopenie.

Tab. 6. Návrh terapeutického algoritmu (volně podle Mesa CJ et al. Clin Rheumatol 2020)

CAPS	
↓	
Léčba přidružených onemocnění (např. infekce)	
↓	↓
Možný nebo prokázáný SLE	Akutní terapie
Přidat cyklofosfamid	Antikoagulační hepariny – LMWH (nebo UFH) Methylprednisolon 500–100 mg/den po dobu 3–5 dní Výměnná plazmaferéza bezodkladně při podezření na CAPS Na zvažení je IVIG
↓	↓
Propuštění z nemocnice	Bez léčebné odpovědi
Prednisolon 1 mg/kg s postupným vysazováním během 6 týdnů Warfarin nebo LMWH Přidat hydroxychloroquin	Rituximab nebo eculizumab
↓	↓
Šest měsíců od diagnózy	
Po stabilizaci stavu u pacientů s vymizením APA lze zvážit ukončení antikoagulační * a pokračovat protidestičkovou terapií s acetylsalicylovou kyselinou **	V případě rekurence pokračování v antikoagulační léčbě

Legenda:

LMWH terapeutické rozmezí 0,6–1,0 IU/mL nebo UFH s léčebným rozmezím anti-Xa 0,3–0,7 IU/mL

* přerušování antikoagulační léčby je spojeno rizikem nových trombóz zvláště trvá-li přítomnost APA (především triple/double pozitivita, lupus antikoagulační, perzistující vysoký titr ACLA/anti-B2GPI) a častěji u mužů

** léčba acetylsalicylovou kyselinou a/ nebo vymizení APA je spojeno s nízkým rizikem relapsu

Za normálních okolností destičky, leukocyty i erytrocyty nerušeně cirkulují v neporušené cévě spolu s plazmatickým von Willebrandovým faktorem (vWF) uvolňovaným z endotelových buněk. ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) štěpí ULM-vWF na menší a méně trombogenní části. Pokud ADAMTS13 chybí nebo je-li díky excesivnímu uvolňování multimerů vWF (ULM-vWF) překročena jeho kapacita štěpit ULM-vWF, mohou se v prostředí zvýšeného stříhového napětí multimerů vWF navazovat na endotel arteriol a kapilár v podobě dlouhých vláken, která účinně vážou destičky. Výsledkem je vaskulární mikrotrombotický syndrom manifestovaný neimunní mikroangiopatickou hemolytickou anémií (MAHA), konsumpční trombocytopenií a ischemickým poškozením tkání a orgánů, tzn. TMA (18).

Nejcitovanější formy TMA jsou trombotická trombocytopenická purpura (TTP) a hemolyticko-uremický syndrom (HUS). Všechny typy TMA spojuje vysoké riziko smrti zejména při pozdní nebo neadekvátní léčbě (19). Mortalita neléčené TTP je 90% a k polovině úmrtí dochází během prvních 24 hodin. Včasná PEX snižuje mortalitu na 10 až 20 % (20). U CM-HUS vede PEX ke kompletní odpovědi jen v 50 % případů, nicméně pomůže zvládnout fulminantní průběh, minimalizovat poškození orgánů a snížit rekurenci (21).

Vedle TTP a HUS existuje řada sekundárních TMA provázejících infekční, nádorová nebo autoimunitní onemocnění, transplantace krvetvorných buněk nebo orgánů, těhotenství a postpartální období nebo jsou nežádoucím účinkem léků – přehled dominantních patofyziologických dějů je v tabulce 7.

Diagnostický závěr TMA představuje průkaz MAHA s rozvinutou nebo rozvíjející se trombocytopenií u pacienta s dynamicky se měnícím klinickým a laboratorním obrazem postižení nejméně jednoho orgánového systému. Diagnostický algoritmus je jednoduchý a realizovatelný kdekoli a kdykoli během 3–6 hodin – viz tabulka 8 (22–25). V krevním obraze nacházíme trombocytopenii, anémii a známky hemolýzy. Biochemické testy upozorní na postižení ledvin nebo jater. Základní

koagulační testy mohou být v úvodu v referenčním rozmezí, později se může rozvíjet obraz diseminované intravaskulární koagulopatie. V uvedených případech je třeba vždy indikovat stanovení aktivity LDH, vyšetření počtu schistocytů a přímý antiglobulinový test (PAT). Velmi výrazně zvýšená aktivita LDH je projevem hemolýzy a ischemického poškození tkání a orgánů. Zvýšení počtu schistocytů nad 1 % je typická pro MAHA u TTP. Počet schistocytů může ale být u různých typů TMA v různých fázích nemoci různý. Negativní PAT je důkazem neimunní podstaty hemolýzy (22, 26, 27).

Vysoká mortalita a morbidita neléčené TMA znamená, že je nezbytné zahájit adekvátní léčbu bezprostředně po průkazu TMA, ideálně během prvních 4–8 hodin od prvního kontaktu s pacientem kombinací kortikoterapie a PEX. Není-li to v daném zařízení možné, je nezbytný transport na pracoviště, kde PEX provádět lze. Před zahájením PEX (event. před podáním plazmy) je třeba nabrat krev k vyšetření aktivity ADAMTS13, specifických anti-ADAMTS13 a k archivaci materiálu pro detailnější vyšetření, která by mohla být zavedenou léčbou zkrácena. Přehled pravidel léčby vybraných typů TMA viz tabulka 7.

Zásadní informace pro klinickou praxi: **Prudký rozvoj trombocytopenie a hemolytické anemie u pacienta s rozvíjející se poruchou orgánových funkcí (především mozek a ledviny) má vést k podezření na TMA.**

Závěry

Hemofagocytární syndrom, difúzní alveolární hemoragie, katastrofický antifosfolipidový syndrom a skupina trombotických mikroangiopatií patří mezi vzácné stavy s významnou morbiditou a mortalitou. Na možnou přítomnost některého z uvedených onemocnění je nutno myslet vždy při výskytu jednoho nebo více nejčastějších klinických či laboratorních příznaků (syndrom dechové tísně, akutní selhání ledvin, splenomegalie, hemoptýza, cytopenie), které nelze vysvětlit jinou, v aktuálním klinickém kontextu více pravděpodobnou příčinou. Klíčovou podmínkou klinického úspěš-

chu je včasná diagnostika a včasné zahájení léčby, přestože názory na optimální léčebný postup nejsou vždy jednotné ani v odborné literatuře. Konziliární role hematologa je pro stanovení přesného

diagnosticko-léčebného postupu na nehematologických pracovištích intenzivní péče zásadní.

Kompletní seznam odkazů na literaturu je dostupný u prvního autora

Tab. 7. Přehled hlavních patofyziologických rysů, diagnostických kritérií a pravidel léčby vybraných typů TMA

Patofyziologie	Diagnostika	Terapie
Trombotická trombocytopenická purpura		
Získaný nebo vrozený (autozomálně recesivně podmíněný) deficit ADAMTS13 ULM-vWF nemohou být štěpeny na menší části a velmi aktivně vážou destičky i leukocyty	Pravděpodobnost významného deficitu ADAMTS13 (pod 10 %) je při PLASMIC skóre 6–7 bodů a French skóre 2 body	Akutní ataka iTTP: včasné zahájení terapie kombinací PEX + kortikosteroidy + kaplacizumab +/- rituximab Kaplacizumab zrychluje uvolnění mikrocirkulace a snižuje riziko orgánového poškození – v případech s vysokým PLASMIC nebo French skóre je na zvážení bezprostřední zahájení léčby caplacizumabem (bude-li výsledek ADAMTS13 dostupný do 72 hodin) Přidání rituximabu zvyšuje pravděpodobnost rychlé eradikace anti-ADAMTS13
Výsledkem jsou agregáty ULM-vWF s destičkami, které uzavírají mikrocirkulaci a vedou k MAHA, trombocytopenii a ischemickému poškození tkání a orgánů	Potvrzení iTTP je aktivita ADAMTS13 pod 10 % + průkaz anti-ADAMTS13 ze vzorku krve odebrané před zahájením léčby	
Nejvýrazněji je postižena cirkulace mozku a ledvin	Pro cTTP je diagnostický pokles aktivity ADAMTS13 bez anti-ADAMTS13 s pozitivní RA – první manifestace v dětství nebo v graviditě	cTTP: zpravidla stačí opakované infuze plazmy, ke snížení výskytu alergických reakcí nejlépe solvent detergent treated plasma
Kompletem mediovaný hemolyticko-uremický syndrom		
Příčinou CM-HUS je poškození endotelu dysregulací komplementu u pacientů s mutacemi genů CFH, MCP, CFI, CFB, C3 nebo z anti-CFH Patogenní mutaci lze prokázat u asi 60 % a anti-CFH u 5–10 % pacientů Etiologie bývá multifaktoriální = heterogenita klinického a laboratorního obrazu i prognózy Překrývání příčin lze identifikovat u 86 % HUS asociovaných s graviditou	Pro CM-HUS neexistuje specifický test – nutné je při akutní atace TMA vyloučit TTP, IA-HUS, resp. sekundární typy TMA	PEX na 5–7 dní umožní zvládnout fulminantní průběh nemoci a snížit riziko poškození tkání a orgánů (účinnost ovlivňuje typ přítomné mutace Včasné zahájení léčby eculizumabem vede k lepším léčebným výsledkům včetně úpravy poškození ledvin Terapie ravulizumabem poskytuje efektivní odpověď i při podávání v intervalu 8 týdnů U pacientů s vysokým titrem anti-CFH protilátek je na zvážení přidání imunosupresivní terapií Přerušování léčby je možné po 6 až 12 měsících léčby po alespoň 3 měsíce trvající normalizaci renálních funkcí nebo stabilizaci chronického renálního onemocnění, při relapsu je indikovány včasné restart léčby
Hemolyticko-uremický syndrom asociovaný s infekcí		
V případě STEC-HUS je příčinou je přímé poškození endotelu Shiga toxinem s uvolňováním ULM-vWF, adhezí a aktivací destiček a rozvojem TMA – postiženy jsou především endotelové buňky střeva, glomerulů a mozku – Shiga toxin může aktivovat i komplement, snižovat expresi CD59 na epitelu renálních tubulů a inhibovat CFH	Bolesti břicha s krvavými průjmy a obraz TMA s postižením ledvin 5. až 7., resp. 10. den po prvních projevech infekce – u 30 % pacientů neurologické projevy a terminální renální selhání s mortalitou 1–5 % Příčinou je typicky Shiga toxin produkující <i>Escherichia coli</i> O157:H7 (STEC-HUS), mohou se ale uplatnit další subtypy <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> a <i>Campylobacter</i> Kultivační vyšetření stolice: STEC kultivace (MacConkey na <i>E. coli</i> O157:H7 resp. O26, O111, O103, O145, event. O104:H4)	Léčba STEC-HUS je symptomatická, série TPEX je na zvážení u pacientů s těžkými neurologické projevy pro vysokou mortalitu v této skupině pacientů PEX může zajistit rychlejší úpravu stavu, nicméně žádná jiná práce nepotvrdila, že by kortikoterapie, PEX samostatně nebo s eculizumabem měla lepší efekt než komplexní podpůrná péče
Příčinou SPA-HUS (HUS při infekci <i>Streptococcus pneumoniae</i>) je přímé poškození endotelu, hemolýza erytrocytů a destrukce destiček navozená aktivací komplementu – bakteriální neuraminidáza umožní odkrytí Thomsen-Friedenrechova antigenu, vazbu protilátek, aglutinaci erytrocytů a nekontrolovanou aktivaci komplementu	SPA-HUS je typicky onemocnění dětí s pneumonií do dvou let věku s mortalitou až 50 % – u dospělých mohou být těžké poruchy mikrocirkulace dolních končetin – průkaz pneumokokového antigenu v moči +/- PCR průkaz pneumokoka v krvi nebo mozkomíšním moku	Léčebnou strategií je komplexní podpůrná péče a snaha vyhnout se aplikaci plazmy (zdroj anti-TF IgM) – jsou-li indikovány, mají být podávány promyté transfuzní přípravky – indikace PEX je nejistá

Tab. 7. Přehled hlavních patofyziologických rysů, diagnostických kritérií a pravidel léčby vybraných typů TMA – pokračování

Trombotické mikroangiopatie v graviditě		
TMA spouštěné graviditou (TTP, CM-HUS)	TTP obvykle v průběhu gravidity ■ podezření potvrdí ADAMTS13 pod 10 %	Akutní ataky iTTP: včasný start série PEX v kombinaci s kortikosteroidy – u žen s ADAMTS13 pod 10 až 30 % bez jiných známek TMA zvážit PEX s kortikosteroidy (nebo azathioprinem) profylakticky – těhotné s cTTP: infuze plazmy (interval 1–2 týdny) nebo pravidelné PEX – indukce porodu obvykle po dosažení 36. nebo 37. gestačního týdne
TMA specifické pro graviditu – PE a HELLP syndrom ■ Příčinou PE je aberantní placentace a angiogeneze s ischemií placenty, s uvolňováním bioaktivních mediátorů aktivujících a poškozujících mateřský endotel s následným rozvojem TMA ■ Příčinou HELLP syndromu není úplně jasná, nepochybně multifaktoriální a koresponduje s patogenezi PE	PE definuje de novo vzniklá hypertenze a proteinurie ve druhé polovině gravidity – riziko predikuje zvýšený poměr sFIT1/PIGF ■ pravděpodobnost rozvoje časné PE: nízká pod 38, vysoká 38–85, velmi vysoká nad 85	V prevenci PE se u žen se zvýšeným rizikem doporučuje podávání acetylsalicylové kyseliny v denní dávce 150 mg do ukončení 36. gestačního týdne Hodnoty sFIT1/PIGF nad 655 do 34., resp. nad 201 po 34. gestačním týdnu indikují ukončení gravidity do 48 hodin
PTMS: refrakterní HELLP syndrom refrakterní k terapii kortikosteroidy s nebo bez současného poškození ledvin – netypicky načasovaná TTP – postpartální CM-HUS – APS – jiné mikroangiopatie	HELLP syndrom definuje MAHA, zvýšená aktivita transamináz a trombocytopenie zpravidla u žen s preeklampsií po 20. gestačním týdnu, resp. do 48–72 hodin po porodu – klinicky se projevuje bolestí v epigastriu nebo pod pravým obloukem, nauzeou, zvracením, bolestmi hlavy, poruchami vidění... Progrese nebo nový rozvoj klinické a laboratorní symptomatologie TMA 48–72 hodin po porodu s rozvojem multiorganového selhání	V léčbě je zásadní ukončení gravidity, léčba kortikoidy, aplikace hořčiku a kontrola hypertenze Pacientky s „HELLP syndromem“ komplikovaným během 48–72 hodin rozvojem orgánové symptomatologie (ledviny, CNS, plíce...) a progresí MAHA, resp. trombocytopenie mohou mít PTMS Nedojde-li během 48–72 hodin po porodu k úpravě stavu nebo naopak přes veškerou podpůrnou péči progreduje orgánové selhávání, je nezbytné zvážit bezprostřední zahájení série 5 až 7 PEX. Pokud tento přístup selhává (zhruba 50 % případů) a progreduje porucha funkce ledvin, může jít o CM-HUS a je na zvážení zahájení léčby eculizumabem

Legenda: RA – rodinná anamnéza, CFH – komplement faktor H, MCP – membránový kofaktorový protein, CFI – komplement faktor I, CFB – komplement faktor B, anti-CFH – protilátka proti CFH, STEC – Shiga toxin produkující *E. coli*, PE – preeklampsie, HELLP – Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count, APS – antifosfolipidový syndrom, sFIT1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1, PIGF – placenta growth factor, PTMS – postpartální trombotický mikroangiopatický syndrom

Tab. 8. Algoritmus základní diagnostiky a iniciální léčby TMA

Trombocytopenie pod $150 \times 10^9/l$ nebo pokles počtu destiček o více než 25 %				Mikroangiopatická hemolytická anémie			
Neurologické projevy		Postižení ledvin		Postižení GIT	Postižení srdce a cév	Postižení plic	Postižení zraku
Základní vyšetření nezbytná pro rozlišení různých typů TMA + archivace materiálu							
Všechny odběry krve je třeba provést před podáním plazmy, plazmaferézou, event. jinou eliminační metodou							
ADAMTS13 aktivita ± protilátka proti ADAMTS13		Shiga toxin + kultivace stolice na Shiga toxin <i>E. Coli</i> , event. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , virus chřipky A H1N1...		Pátrání po poruše regulace komplementu		Pátrání po jiném onemocnění nebo patologickém stavu	
Zahájení série výměnných plazmaferéz co nejdříve při podezření na TMA bez čekání na výsledky laboratorních testů – preferenčně během 4 až 8 hodin							
Kyselina listová (5 mg/den) a není-li kontraindikace imunosupresivní léčba (iniciálně i.v. methylprednisolon 1 g/den během 3 dnů spíše než prednison 1 mg/kg/den)							
Transfuze destičkových přípravků jsou kontraindikované – indikace je omezena na případy s život ohrožujícím krvácením							
PLASMIC skóre 6–7 nebo French skóre 2 body ADAMTS13 pod 10 %				PLASMIC skóre méně než 6 bodů nebo French skóre méně než 2 body ADAMTS13 nad 10 %			
Přítomné protilátky	Nepřítomnost protilátek	Průkaz kauzální infekce				Průkaz jiného onemocnění nebo patologickém stavu	
↓	↓	↓		↓		↓	
Získaná TTP (iTTP) + kaplacizumab* +/- rituximab**	Vrozená TTP (cTTP)	IA-HUS Symptomatická a podpůrná péče		CM-HUS Nejde o TTP, IA-HUS nebo neřešitelnou příčinu sekundární TMA (generalizovaný tumor...) a trvá významné podezření na CM-HUS		TMA při jiném onemocnění nebo patologickém stavu Léčba základního onemocnění	

Tab. 8. Igoritmus základní diagnostiky a iniciální léčby TMA – pokračování

	Pokračování v sérii PEX + symptomatická a podpůrná péče	Přehodnocení diagnostického závěru, pokud chybí odpověď na podpůrnou péči (infekci spuštěný CM-HUS nebo jiný typ TMA)	Doplnění testů k potvrzení poruchy regulace komplementu Start terapie inhibitory komplementu bez čekání na výsledky konfirmačních testů***	Symptomatická a podpůrná péče, PEX podle etiologie
Při dosažení hematologické odpovědi zvážit zahájení farmakologické tromboprofylaxe LMWH				
<i>Legenda: GIT – gastrointestinální trakt, iTTP – immune-mediated TTP, cTTP – congenital TTP, IA-HUS – infection-associated HUS, CM-HUS – complement-mediated HUS (dříve tzv. atypický HUS), * v případech s vysokým PLASMIC nebo French skóre je na zvážení bezprostřední zahájení léčby caplacizumabem (zastavení terapie při ADAMTS13 nad 20 %), ** rituximab může být podán na startu léčby s PEX, kortikosteroidy a kaplacizumabem nebo přidán při nedostatečné ADAMTS13 odpovědi, *** před zahájením léčby inhibitory komplementu musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci a/nebo léčení vhodnými profylaktickými antibiotiky</i>				
PLASMIC a French skóre				
Parametr	French skóre	PLASMIC skóre		
Počet destiček	< 30 × 10 ⁹ /L (+1)	< 30 × 10 ⁹ /L (+1)		
Kreatinin v séru	< 177 umol/L (+1)	< 177 umol/L (+1)		
Hemolýza	-	+1		
Žádný nádor v posledním roce	-	+1		
Žádná transplantace orgánů nebo krevetvorných buněk	-	+1		
INR < 1,5	-	+1		
MCV < 90 fl	-	+1		
Pravděpodobnost významného deficitu ADAMTS13 (pod 10 %)	0 bodů = 2 % 1 bod = 70 % 2 body 94 %	0–4 body = 0–4 % 5 bodů = 5–24 % 6–7 bodů = 62–82 %		

LITERATURA

- Yildiz H, Van Den Neste E, Defour JP, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a Review. QJM: monthly journal of the Association of Physicians. 2020 Jan 14. eng. Epub 2020/01/17. doi:10.1093/qjmed/hcaa011. Cited in: Pubmed; PMID 31943120.
- La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, Birndt S, Gil-Herrera J, Girschikofsky M, Jordan MB, Kumar A, van Laar JAM, Lachmann G, Nichols KE, Ramanan AV, Wang Y, Wang Z, Janka G, Henter JI. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Blood. 2019 Jun 6;133(23):2465-2477. eng. Epub 2019/04/18. doi:10.1182/blood.2018894618. Cited in: Pubmed; PMID 30992265.
- Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. Am J Clin Pathol. 2016 Jun;145(6):862-70. eng. Epub 2016/06/15. doi:10.1093/ajcp/aqw076. Cited in: Pubmed; PMID 27298397.
- Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Clinics in chest medicine. 2004 Sep;25(3):583-92, vii. eng. Epub 2004/08/28. doi:10.1016/j.ccm.2004.04.007. Cited in: Pubmed; PMID 15331194.
- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Annals of internal medicine. 2001 Jun 5;134(11):1033-42. eng. doi:10.7326/0003-4819-134-11-200106050-00009. Cited in: Pubmed; PMID 11388816.
- Alexandre AT, Vale A, Gomes T. Diffuse alveolar hemorrhage: how relevant is etiology? Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2019;36(1):47-52. eng. Epub 2019/01/01. doi:10.36141/svld.v36i1.7160. Cited in: Pubmed; PMID 32476936.
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest. 2010 May;137(5):1164-71. eng. Epub 2010/05/06. doi:10.1378/chest.08-2084. Cited in: Pubmed; PMID 20442117.
- Maldonado F, Pambal JG, Yi ES, Decker PA, Ryu JH. Haemosiderin-laden macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse alveolar damage. Eur Respir J. 2009 Jun;33(6):1361-6. eng. Epub 2009/01/09. doi:10.1183/09031936.00119108. Cited in: Pubmed; PMID 19129275.
- de Prost N, Parrot A, Cuquemelle E, Picard C, Antoine M, Fleury-Feith J, Mayaud C, Boffa JJ, Fartoukh M, Cadranet J. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: etiologies and prognosis revisited. Respir Med. 2012 Jul;106(7):1021-32. eng. Epub 2012/05/01. doi:10.1016/j.rmed.2012.03.015. Cited in: Pubmed; PMID 22541718.
- Newsome BR, Morales JE. Diffuse alveolar hemorrhage. South Med J. 2011 Apr;104(4):269-74. eng. Epub 2011/05/25. doi:10.1097/SMJ.0b013e3182126d3b. Cited in: Pubmed; PMID 21606695.
- Park JA. Treatment of Diffuse Alveolar Hemorrhage: Controlling Inflammation and Obtaining Rapid and Effective Hemostasis. International journal of molecular sciences. 2021 Jan 14;22(2). eng. Epub 2021/01/21. doi:10.3390/ijms22020793. Cited in: Pubmed; PMID 33466873.
- Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, Kim HC, Linenberger ML, Marques MB, Sarode R, Schwartz J, Weinstein R, Shaz BH. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. J Clin Apher. 2010;25(3):83-177. eng. Epub 2010/06/23. doi:10.1002/jca.20240. Cited in: Pubmed; PMID 20568098.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejsimundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):221-32. eng. Epub 2010/07/22. doi:10.1056/NEJMoa0909905. Cited in: Pubmed; PMID 20647199.
- Park JA, Kim BJ. Intrapulmonary recombinant factor VIIa for diffuse alveolar hemorrhage in children. Pediatrics. 2015 Jan;135(1):e216-20. eng. Epub 2014/12/31. doi:10.1542/peds.2014-1782. Cited in: Pubmed; PMID 25548333.
- Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018 May 24;378(21):2010-2021. eng. doi:10.1056/NEJMra1705454. Cited in: Pubmed; PMID 29791828.
- Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1992 Apr;19(4):508-12. eng. Epub 1992/04/01. Cited in: Pubmed; PMID 1593568.
- Mesa CJ, Rife EC, Espinoza LR. Catastrophic antiphospholipid syndrome: is life-long anticoagulation therapy required? Clin Rheumatol. 2020 Jul;39(7):2115-2119. eng. Epub 2020/02/29. doi:10.1007/s10067-020-04997-6. Cited in: Pubmed; PMID 32107665.
- Chang JC. TTP-like syndrome: novel concept and molecular pathogenesis of endotheliopathy-associated vascular microthrombotic disease. Thromb J. 2018;16:20. doi:10.1186/s12959-018-0174-4. Cited in: Pubmed; PMID 30127669.
- Tsai HM, Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1998 Nov 26;339(22):1585-94. doi:10.1056/NEJM199811263392203. Cited in: Pubmed; PMID 9828246.
- Sarode R, Bandarenko N, Brecher ME, Kiss JE, Marques MB, Szczepiorkowski ZM, Winters JL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: 2012 American Society for Apheresis (ASFA) consensus conference on classification, diagnosis, management, and future research. J Clin Apher. 2014 Jun;29(3):148-67. doi:10.1002/jca.21302. Cited in: Pubmed; PMID 24136342.
- Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T. Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2010 Sep;36(6):673-81. doi:10.1055/s-0030-1262890. Cited in: Pubmed; PMID 20865645.

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vývoj léčby žilní trombózy od pijavic k mechanické trombektomii

Jan Raupach¹, Jan Mašek¹, Vendelín Chovanec¹, Radovan Malý²

¹Radiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

²I. interní kardiologická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Hluboká žilní trombóza (DVT) patří v rozvinutých zemích k nejčastějším onemocněním s významnými socioekonomickými dopady. Závažnost DVT spočívá v možnosti vzniku život ohrožující plicní embolie a k rozvoji chronické žilní insuficience označované jako post-trombotický syndrom. K pochopení patofyziologických jevů, které vedou k trombóze, přispěl Virchow popsáním tří základních rizikových mechanismů. K prvním léčebným pokusům patřily v 17. století žilní venepunkce a přikládání pijavic. Prvním antikoagulačním lékem byl heparin, který se dostal do klinické praxe po roce 1935. Následná komercializace perorálních antagonistů vitamínu K (warfarin) a příchod nízkomolekulárního heparinu spolu s kompresní terapií umožnilo rozšíření ambulantní léčby DVT. V poslední době dochází k uplatnění nových perorálních antikoagulantů, které vedou ke zvýšení bezpečnosti pro nižší riziko krvácivých komplikací a zjednodušení léčebného postupu. Dalším krokem ve vývoji terapeutických možností jsou invazivní metody časného odstranění trombu, které celý proces významně zkracují a mají cíl omezit vznik pozdních komplikací. Mezi tyto metody patří lokální katétrem řízená trombolýza s použitím tkáňového aktivátoru plazminogenu, mechanická trombektomie a jejich kombinace v podobě farmako-mechanické trombektomie. Tato se v současnosti uplatňuje u pacientů s akutní vysokou ilio-femorální DVT.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, trombolýza, trombektomie.

Evolution of deep vein thrombosis treatment from leeches to mechanical thrombectomy

Deep vein thrombosis (DVT) is one of the most common diseases in developed countries with significant socioeconomic consequences. The severity of DVT lies in the potential for life-threatening pulmonary embolism and the development of chronic venous insufficiency, referred to as post-thrombotic syndrome. Virchow contributed to the understanding of the pathophysiological events that lead to thrombosis by describing three basic risk mechanisms. The first therapeutic attempts in the 17th century included venepuncture and the application of leeches. The first anticoagulant drug was heparin, which entered clinical practice after 1935. Subsequent commercialization of oral vitamin K antagonists (warfarin) and the advent of low molecular weight heparin along with compression therapy allowed the expansion of outpatient treatment of DVT. Recently, new oral anticoagulants have been introduced, leading to improved safety due to lower risk of bleeding complications and simplification of the treatment process. The next step in the development of therapeutic options are invasive methods of early thrombus removal, which significantly shorten the process and aim to reduce the occurrence of late complications. These methods include local catheter-directed thrombolysis using tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy and their combination called pharmaco-mechanical thrombectomy. The latter is currently used in patients with acute ilio-femoral DVT.

Key words: deep vein thrombosis, thrombolysis, thrombectomy.

Úvod

Trombóza hlubokého žilního systému je vážným a poměrně častým onemocněním se závažnými socioekonomickými dopady. Společně s infarktem myokardu a cévní mozkovou příhodou patří k nejčastějším postižením kardiovaskulárního systému. Většinou vzniká v žilním systému dolních končetin a pánve, méně častěji pak postihuje horní končetiny. Postižená končetina je pak v akutní fázi bolestivě oteklá s lividním zbarvením a zvýrazněním povrchových žil. Prevalence DVT je v rozvinutých zemích okolo 2 % obyvatel a výskyt klinicky diagnostikované trombózy v České republice je až 25 000 nemocných za jeden rok (1). Závažnost DVT spočívá v možnosti vzniku život ohrožující plicní embolie (PE) a k rozvoji chronické žilní insuficience (otok, ekzém, varixy) označované jako post-trombotický syndrom (PTS) s invalidizujícím žilním vředem. Celý komplex dysfunkcí a komplikací, které žilní trombóza způsobuje, je pak označován jako žilní trombembolismus (VTE) (1).

Historie VTE je velmi dlouhá a provází lidskou společnost od starověku. Teprve však v posledních 150 letech došlo k porozumění jeho příčiny a k rozvoji léčebných metod a opatření. K pochopení patofyziologických jevů, které vedou k trombóze a následně k plicní embolii přispěl Virchow (1856) (2), který postuloval tři základní rizikové mechanismy: stázu krve, porušení cévní stěny a hyperkoagulační stav. Obavy z možnosti migrace trombu vedly na konci 19. století k zavedení striktní imobilizace pacienta na lůžku a toto dogma pak přetrvávalo v myslí lékařů až do moderní doby. K prvním léčebným pokusům patřily v 17. století žilní venepunkce a přikládání pijavic, které měly, jak se později vědecky potvrdilo, skutečné protisrážlivé účinky v důsledku přítomnosti hirudinu v jejich slinách (3). Prvním skutečným antikoagulačním lékem však byl až heparin, který se dostal do klinické praxe po roce 1935 (4). Vzhledem k jeho jedinečnosti tak vedl k rychlému rozšíření účinné léčby VTE. Intravenózní způsob aplikace heparinu však omezoval délku léčby a teprve komercializace perorálních antagonistů vitamínu K (warfarin) po roce 1954 tak umožnila prodloužit léčbu VTE a nastartovala možnosti ambulantní léčby (5).

Potvrzení účinnosti a bezpečnosti ambulantní léčby pak přineslo zavedení nízkomolekulárního heparinu (LWMH), jehož aplikace nemusí být ve většině případů monitorována a zjednodušuje tak antikoagulační terapii. Studie prokazující efektivitu LWMH se zahájením časně mobilizace a přechodu léčby do ambulantního sektoru v kombinaci s kompresivními punčochami (1996–2000) znamenaly konec dogmatu klidového režimu (6, 7). V současné době dochází k velkým změnám léčby VTE z důvodu uplatnění přímých orálních antikoagulancií (DOAK), které vedou ke zvýšení bezpečnosti pro nižší riziko krvácivých komplikací a zjednodušení celého procesu (8).

Diagnostika a invazivní léčba VTE

Významným přínosem byla také možnost skutečné diagnostiky VTE, která se v 70. letech minulého století prováděla pomocí venografie a plicní angiografie z přímého vpichu žilního systému a následnou aplikací kontrastní látky. Od 80. let se pak začal využívat ultrazvuk a přechod spirální CT technologie (po roce 2001) pak znamenal možnost neinvazivní diagnostiky plicní embolie (9).

Operační léčba VTE a prevence PE

První dokumentovanou operační léčbou byla ligace žíly nad místem trombózy, kterou provedl Hunter v roce 1784 (10). Vzhledem k absenci účinné léčby se technika ligace rozšířila na oblast pánevních žil, a dokonce dolní duté žíly (IVC) s cílem zabránit šíření trombózy a snížit výskyt PE. Techniky permanentní, přechodné či částečné ligace IVC se udržely až do poloviny 20. století (11). Pro snížení invazivity operační léčby a rizika trombózy IVC tak vývoj vedl k objevu kaválních filtrů. Jejich cílem je filtrovat žilní krev a zachytávat migrující emboly v průběhu IVC a tím předcházet PE. Prvním perkutánním filtrem, který byl zaváděn v lokální anestezii z pouhé punkce, byl Greenfieldův filtr v roce 1981 (12). K rozšíření indikací a nárůstu počtů implantací IVC filtrů pak dochází po zavedení odstranitelných filtrů, které jsou zaváděny na přechodnou dobu v rizikové akutní fázi DVT a následně jsou endovaskulární technikou vytaženy z žilního systému (13). Uplatnění permanentních filtrů u pacientů, kteří nemají rizika pro dlouhodobou antikoagulační léčbu, bylo zpochybněno v roce 1998 studií PREPIC (14, 15). Průkaz vyšší incidence trombózy dolní duté žíly ve skupině pacientů se zavedenými filtry tak vedl k racionalizaci jejich užití a k vytvoření striktních doporučených postupů (16).

Vlastní operační techniky odstranění trombu s cílem rychlé rekanalizace se zachováním funkce žilního systému se rozvíjely od roku 1953 (17). I přes postupný progres chirurgických metod, jako bylo zavedení Fogartyho balonku (1963) nebo provedení přechodné arterio-venózní spojky (1974), se operační techniky pro svoji invazivitu, velké krevní ztráty a špatnou dlouhodobou průchodnost v klinické praxi neudržely (18). V současnosti se využívá k časnému odstranění trombu farmakologické trombolytické léčby.

Trombolytická a endovaskulární léčba DVT

I když fibrinolytické účinky lidské moče jsou známé již od roku 1861 (Von Brucke), čistou streptokinázu se podařilo připravit až v roce 1947 (Christensen) (19). Pro její toxicitu se začala využívat nejprve lokálně v pneumologických indikacích (rozpuštění pozánětlivých sept a srůstů). Systémový účinek fibrinolytik (streptokináza, plazmin) k léčbě DVT byl zkoumán v 60. letech minulého století, avšak velké množství krvácivých komplikací zabránilo jejich dalšímu využívání (20).

Moderní léčbou k časnému odstranění žilního trombu je dnes lokální katérem řízená trombolýza (CDT), při které je aplikováno trombolitikum, nejčastěji tkáňový aktivátor plazminogenu (rt-PA) přímo do trombu. Tato léčba je prováděna z perkutánního přístupu do žilního systému, kdy se zavede katétr do místa trombogenního uzávěru. Lokální aplikace vede ke snížení celkové dávky fibrinolytika a tím ke snížení krvácivých komplikací. Po rozpuštění trombu se v žilním systému obvykle demaskuje stenóza, která byla příčinou uzávěru. Žilní stenózy jsou dilatovány pomocí perkutánní angioplastiky (PTA) a implantace speciálních stentů (21). Tento agresivní způsob léčby žilní trombózy byl představen Sembou a Dakem v roce 1994 (22). Bezpečnost a efektivitu lokální trombolýzy prokázal multicentrický registr v roce 1999 (Mewissen) (23). Randomizovaná studie CaVenT (2006–2014) porovnávala účinnost CTD a následné antikoagulace oproti samotné antikoagulační léčbě u pacientů s proximální DVT dolních končetin. V 5letém sledování

prokázala snížení rizika výskytu PTS v intervenované skupině o 28 % (43 % oproti 71 %) (24).

Dalším zdokonalením intervenční léčby bylo zavedení perkutánní mechanické trombektomie (MT), tedy aktivní fragmentace trombu a jejich odsátí pomocí speciálních katétrů. Trombektomie se kombinuje zároveň s lokální trombolýzou ke zvýšení efektivity léčby. Farmako-mechanická trombektomie (PMT) je označení způsobu léčby, kdy nejprve katétr pulzně vstříkne do místa uzávěru trombolýtikum (Power Pulse) a provádí se tak akcelerovaná lokální trombolýza. Po natrávení trombu se s odstupem 30 minut přepne katétr na odsávání a natrávený trombus je aktivně aspirován do rezervoáru (25). Kromě zefektivnění zákroku a zkrácení doby léčby je předpoklad nižší incidence dlouhodobých komplikací a potenciální snížení celkových nákladů léčby VTE. V současnosti je PMT indikována u pacientů s akutní vysokou ilio-femorální DVT, u které je vyšší riziko vzniku PS.

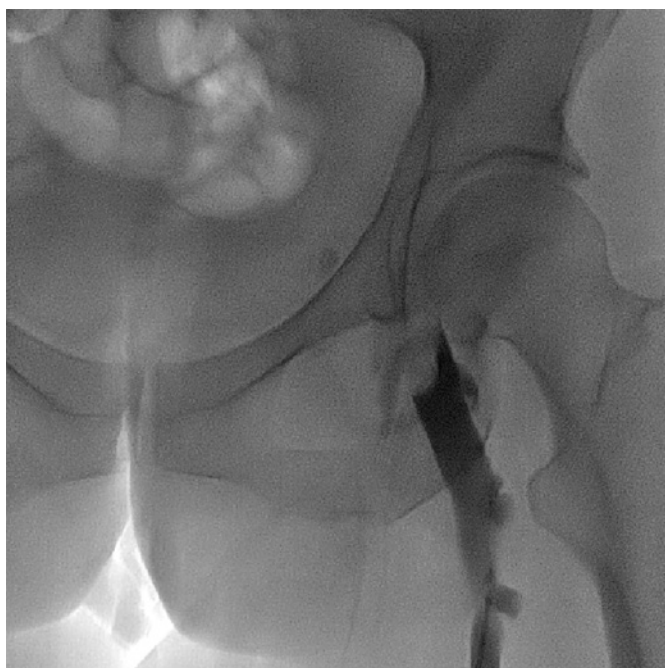
Randomizovaná studie ATTRACT (2009–2014) porovnávala léčbu PMT a následně antikoagulační léčby oproti antikoagulační léčbě samotné a prokázala nižší výskyt závažného PTS v podskupině pacientů s ilio-femorální DVT (18 % v intervenované skupině oproti 24 % ve skupině s konzervativní léčbou). Nevýhodou v této studii byl malý počet nemocných s DVT v pánevní oblasti a mírně vyšší výskyt závažných krvácivých komplikací v intervenované skupině (1,7 % oproti 0,3 %). Studie byla také zatížena rozdílností v technice trombektomie při použití různých typů katétrů. Dostupné metaanalýzy porovnávající PMT léčbu pomocí systému AngioJet (Boston Scientific, USA) u DVT oproti standardní CDT terapii pak přinesly průkaz snížení celkové dávky trombolýtika, snížení rizika krvácení, zkrácení délky celkové léčby a hospitalizace a vyšší primární průchodnost za 6 měsíců po zákroku u pacientů léčených PMT. Data o incidenci PTS zůstávají nejednoznačná (26, 27). Nevýhodou agresivnější PMT je pak riziko renální insuficience, proto by měla být indikována přísně individuálně u pacientů s dobrými renálními funkcemi. V oblasti MT probíhá rychlý rozvoj, je například

zkoumán přínos ultrazvuku na akceleraci lokální trombolýzy a probíhá také vývoj speciálních katétrů k aktivní léčbě masivní PE.

Léčba DVT pomocí PMT v Hradci Králové

K akcelerované léčbě DVT v našem centru používáme systém PMT AngioJet (Boston Scientific, USA), který se skládá z katétru zaváděného do pacienta a konzole, která obsahuje mechanickou pumpu. Léčba je indikována individuálně u pacientů s vysokou proximální ilio-femorální žilní trombózou. K léčbě jsou indikováni i pacienti s přesahem trombózy do IVC. Po stanovení diagnózy DVT zahajujeme antikoagulační terapii LWMH dle standardů našeho centra. Endovaskulární léčba je prováděna na angiografickém sále v lokální anestezii a nitrožilní sedaci za polohy pacienta na břiše. Pod ultrazvukovou navigací z vpichu popliteální žíly se zavede vodič přes trombotický uzávěr až do IVC (Obr. 1). Následně se pomocí speciálního 8 F katétru ZelanteDVT (Boston Scientific, USA) pulzně aplikuje rt-PA (Actilyse, Boehringer Ingelheim, Francie) do trombu. Instalace trombolýtika probíhá od periferní části uzávěru centrálně, proximální přechodovou zónu (v délce 10 mm) mezi uzávěrem a průchodnou IVC zachováváme intaktní ke snížení rizika PE. Maximální množství podaného trombolýtika je v iniciální fázi 20 mg rt-PA. Po 30 minutách působení se přepne přístroj do modu pro trombektomii a provádíme stejným katétre aspiraci natrávených trombotických hmot (Obr. 2). Aspirovaný materiál je odsáván do plastického rezervoáru. V případě zjištění žilní stenózy provádíme její dilataci pomocí PTA balonku (Obr. 3). Při potvrzení pánevního kompresivního syndromu zavádíme následně žilní stent (Obr. 4). Pokud po primární PMT přetrvávají významné nástěnné tromby s pomalým tokem, pokračujeme v CDT a provádíme kontrolu po 12 hodinách. Současně s trombolýzou probíhá antikoagulační terapie. Po ukončení případné trombolýzy pokračujeme v léčbě pomocí LWMH po dobu 2 dnů s následným přechodem na DOAK. Jako technicky úspěšnou léčbu hodnotíme, pokud dojde k rekanalizaci uzavřeného žilního systému a k obnovení žilního toku.

Obr. 1A. Trombotický uzávěr levostranných pánevních žil



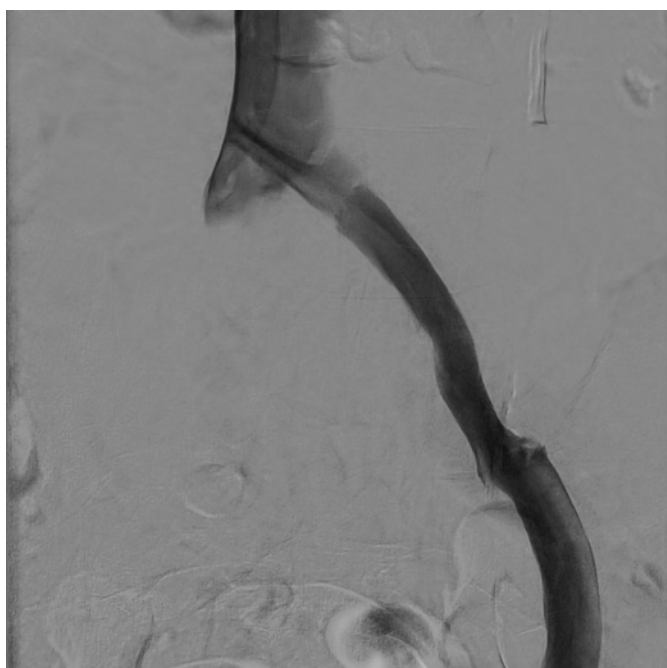
Obr. 1B. Průnik trombotickým uzávěrem do IVC, která je volně průchodná



Obr. 2. Aspirace natrávených trombotických hmot speciálním katétrelem po lokálním působení aplikovaného trombolytika (farmako-mechanická tromboektomie)



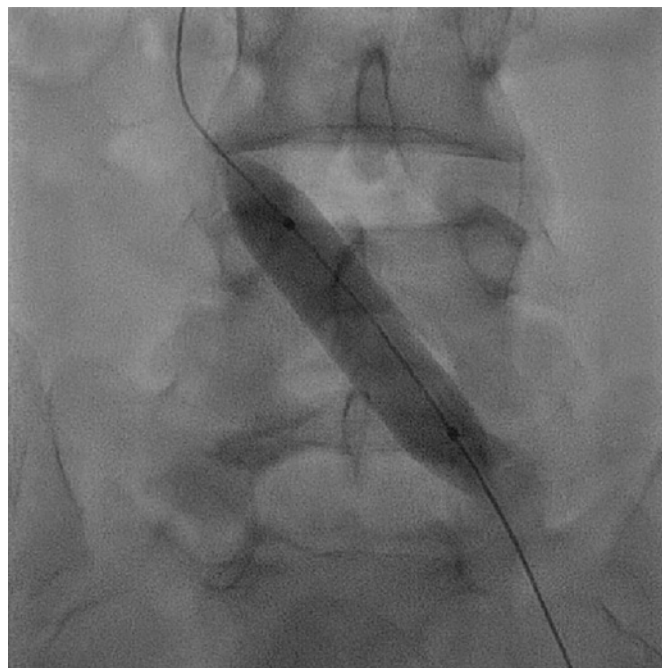
Obr. 4A. Po aspiraci trombotických hmot a balonkové dilataci je žilní systém průchodný, ale přetrvává významná stenóza proximálního úseku společné ilické žíly



Samozřejmou součástí následné terapie je kompresivní léčba pomocí punčoch a časná mobilizace pacienta. Průchodnost rekanalizovaného žilního úseku je u našich pacientů kontrolována pomocí ultrazvuku před dimisí a následně 1 měsíc od výkonu.

V období prosince 2018 až prosince 2021 bylo v našem centru léčeno pomocí PMT systému AngioJet celkem 20 pacientů. Jednalo se o 9 mužů a 11 žen, průměrného věku 40 roků (16–67 let). K léčbě byli indikováni pacienti s akutní ilio-femorální DVT se vznikem obtíží ≤ 14 dnů. Pacienti

Obr. 3. Dilatace postiženého úseku pomocí PTA balonku



Obr. 4B. Po zavedení žilního stentu je oblast pánevních žil volně průchodná



s vysokým rizikem krvácení, nemocní s významnou renální insuficiencí a polymorbidní pacienti s krátkou životní expektancí byli kontraindikováni. Ze závažných komplikací jsme zaznamenali krvácení do hrudní stěny po neúspěšné kanylaci v. subclavia. U jednoho pacienta došlo k menší infekci hematomu v podkolenní jamce v místě vpichu, která si vyžádala týdenní antibiotickou léčbu. V dalším případě se krátce po ukončení výkonu objevila třesavka, tachykardie a hypertenze, které spontánně ustoupily. Zákrok byl technicky úspěšný u všech pacientů, krátkodobá 30denní primární průchodnost rekanalizovaného úseku byla zachována v 18/20 případech. Jeden pacient byl z důvodu časného uzávěru úspěšně opakovaně intervenován 4. den po léčbě.

Dlouhodobý přínos léčby pomocí PMT, vliv na incidenci pozdních komplikací, zejména PTS, a srovnání s ostatními metodami bude nutné ověřit v dalších studiích.

Závěr

Vývoj léčby DVT zaznamenal v posledních 50 letech velké změny a vedl k uplatnění farmakologické antikoagulační terapie a kompresivní léčby. Vedle LWMH velký přínos a zvýšení bezpečnosti terapie přinesly DOAK přípravky, které obvykle nevyžadují nutnost pravidelné labora-

torní monitorace a vedly ke snížení závažných krvácivých komplikací až o 30 % (8).

K urychlení rozpuštění rozsáhlé žilní trombózy k obnovení průchodnosti žil a záchraně chlopenního aparátu se v současné době využívá lokální trombolýza pomocí CDT nebo PMT. Právě akcelerovaná trombektomie pomocí PMT systému AngioJet je v našem centru preferovanou léčbou u pacientů s rozsáhlou ilio-femorální DVT. Krátkodobé výsledky prokazují vysokou bezpečnost a efektivitu PMT léčby, dlouhodobý přínos bude nutné ověřit v dalších studiích.

Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblasti DIAG.

LITERATURA

- Krajina A, Peregrin J. Intervenční radiologie-miniinvazivní terapie. Hradec Králové: Olga Čermáková. 2005;211-23.
- Tibbitt DA, Chesterman CN. Pulmonary embolism: current therapeutic concepts. *Drugs*. 1976;11(3):161-92.
- Galanud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2013;11(3):402-11.
- Charles AF, Scott DA. Studies on heparin: Observations on the chemistry of heparin. *Biochem J*. 1936;30(10):1927-33.
- Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation*. 1994;89(1):432-49.
- Boccalon H, Elias A, Chale JJ, Cadene A, Gabriel S. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin: the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1769-73.
- Hyers TM. Management of venous thromboembolism: past, present, and future. *Arch Intern Med*. 2003;163(7):759-68.
- Baglin T. Prevention of post-thrombotic syndrome: a case for new oral anticoagulant drugs or for heparins? *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1702-3.
- Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P. Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2004;109(18):2160-7.
- Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(5-6):209-12.
- Moretz WH, Rhode CM, Shepherd MH. Prevention of pulmonary emboli by partial occlusion of the inferior vena cava. *Am Surg*. 1959;25:617-26.
- Greenfield LJ. Historical reminiscence: origin of the Greenfield filter. *Am Surg*. 2010;76(12):1319-20.
- Barral FG. Vena cava filters: why, when, what and how? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2008;49(1):35-49.
- Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(7):409-15.
- Greenfield LJ. The PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Randomized Study. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2006;18(2):187-8.
- Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, Cuschieri J, Eberhardt RT, Johnson MS, et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(10):1529-44.
- Hoyt HS, Smith C. The use of the cystoscopic clot aspirator in thrombectomy and embolectomy. *Am J Surg*. 1953;86(2):206-7.
- Fogarty TJ, Krippaehne WW. Catheter Technique for Venous Thrombectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1965;121:362-4.
- Christensen LR. PROTAMINE PURIFICATION OF STREPTOKINASE AND EFFECT OF pH AND TEMPERATURE ON REVERSIBLE INACTIVATION. *J Gen Physiol*. 1947;30(6):465-73.
- Sherry S. The origin of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):1085-92.
- Enden T, Haig Y, Klow NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-8.
- Semba CP, Dake MD. Iliofemoral deep venous thrombosis: aggressive therapy with catheter-directed thrombolysis. *Radiology*. 1994;191(2):487-94.
- Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Houghton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology*. 1999;211(1):39-49.
- Haig Y, Enden T, Grotta O, Klow NE, Slagsvold CE, Ghanima W, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(2):e64-71.
- Bucker A, Schmitz-Rode T, Vorwerk D, Gunther RW. Comparative in vitro study of two percutaneous hydrodynamic thrombectomy systems. *J Vasc Interv Radiol*. 1996;7(3):445-9.
- Li GQ, Wang L, Zhang XC. AngioJet Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Meta-Analysis of Clinical Trials. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211005548.
- Lichtenberg MKW, Stahlhoff S, Mlynczak K, Golicki D, Gagne P, Razavi MK, et al. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis – a systematic review and meta-analysis. *Vasa*. 2021;50(1):59-67.



18.

Interní medicína pro praxi

9.–10. 3. 2023
OLOMOUC



MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,
Jeremenkova 36



MÍSTO KONÁNÍ

- **prezenčně** – Clarion Congress Hotel Olomouc
- nebo **pouze on-line** na www.kongresinterna.cz

AKREDITACE

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

CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

REGISTRAČNÍ POPLATEK

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

POŘADATEL

- společnost SOLEN, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinkou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou, FN Olomouc

Již 18. ročník konference Interní medicína pro praxi se uskuteční začátkem března. Stejně jako v předchozích letech připravujeme spoustu zajímavých přednášek vybraných podle přání účastníků vyjádřených v anketách. Jednotlivé bloky sestavujeme s ohledem na využití poznatků v praxi (nejen ambulantních) internistů. Samozřejmostí jsou vynikající přednášející z pracovišť po celé České republice a prostor pro diskuse s nimi.

Těšíme se na vás v Olomouci

TEMATICKÉ BLOKY

- Geriatrie
- Endokrinologie
- Hepatologie
- Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství
- Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

■ Blok mladých internistů

K aktivní účasti se hlase 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



Tradiční a nové biomarkery kongesce u srdečního selhání

Táňa Andreasová¹, Filip Málek^{1,2}

¹Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

²Interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Přítomnost plicní a systémové kongesce je hlavní příčinou špatné prognózy pacientů se srdečním selháním. Stupeň kongesce je navzdory řadě nástrojů, které má moderní medicína k dispozici, obtížné zhodnotit. Mezi nástroje, kterými je možné stupeň kongesce stanovit, patří klinické, zobrazovací a laboratorní metody.

Klíčová slova: kongesce, biomarkery, srdeční selhání.

Traditional and new biomarkers of congestion in heart failure

The presence of pulmonary and systemic congestion is the main cause of the poor outcome of the patients with heart failure. Despite of the availability of several tools of the modern medicine, the degree of congestion is usually difficult to evaluate. The clinical, imaging and laboratory methods are the tools, which can estimate the degree of congestion.

Key words: congestion, biomarkers, heart failure.

Úvod

Hodnocení stupně kongesce má význam v posouzení pokročilosti onemocnění, v indikaci léčebných opatření a v prevenci hospitalizace pro dekompenzaci pacientů s chronickým srdečním selháním (1). K hodnocení stupně kongesce je možné využít fyzikální, zobrazovací a laboratorní metody. Jejich kombinací bylo také vytvořeno několik numerických skórovacích systémů. Přehledový článek se soustředí na laboratorní metody hodnocení kongesce a využití některých nových biomarkerů.

Laboratorní ukazatele kongesce

Natriuretické peptidy (NP) jsou nejvíce studovanými a používanými biomarkery srdečního selhání. Historicky byl výzkum této skupiny peptidů zaměřen na atriální NP a B-natriuretický peptid BNP. V klinické praxi se nyní nejvíce používá N-terminální fragment prohormonu BNP (NT-proBNP) (2). NP jsou doporučeny jako pomocné nástroje v diagnostice akutního srdečního selhání (ASS) a v prognostické stratifikaci pacientů po hospitalizaci a u chronického srdečního selhání (CHSS) (3, 4). NP jsou jako jediné laboratorní parametry používány například u Gheorgiadeho

skóre při hodnocení kongesce u ASS a akutní dekompenzace CHSS (5). V tomto numerickém skóre je nejvyšší bodovou hodnotou ohodnocena koncentrace NT-proBNP > 3000 pg/ml.

Mezi další laboratorní ukazatele kongesce a dekongesce, které mají vztah k výskytu kardiovaskulárních příhod u pacientů se srdečním selháním, patří například: sérová koncentrace celkové bílkoviny, albuminu, hemoglobinu a hematokrit (6, 7). K monitoraci akutní a chronické kongesce, případně dekongesce, bylo vytvořeno několik rovnic k nepřímému odhadu plazmatického volumu s použitím koncentrace hemoglobinu a stanovením hematokritu (8). Je to například Straussova rovnice nebo Duarteova rovnice (Tab. 1 a Tab. 2).

Duarteova rovnice byla použita v subanalýze studie EPHEBUS (8, 9). Tato rovnice umožňuje odhad plazmatického volumu bez předchozí znalosti hemoglobinu a hematokritu. Okamžitá hodnota odhadu plazmatického objemu (ePVS – estimated plasma volume status) v jednom měsíci měla ve studii EPHEBUS u pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu větší prediktivní hodnotu pro výskyt kardiovaskulárních příhod než změna ePVS (Δ ePVS – Straussova rovnice).

Hodnocení renálních a jaterních funkcí

Parametry renálních funkcí jsou součástí standardního vyšetření u pacientů s ASS. Zhoršení renálních parametrů může znamenat jak zhoršení kongesce, tak dehydrataci následkem intenzivní dekongesce. Pro odlišení je možné použít další diagnostické nástroje, zvýšení žilního tlaku a venózní kongesce jsou hlavními hemodynamickými faktory zhoršení renálních parametrů u akutní dekompenzace CHSS (10). Zhoršení renálních parametrů však může být způsobeno dalšími faktory: latentní renální poškození (nefroskleróza, diabetická nefropatie), nežádoucí účinky léků nebo renální poškození následkem kontrastní látky při zobrazovacích vyšetřeních. Stanovení parametrů renálních funkcí u ASS včetně akutní dekompenzace CHSS na začátku a průběhu hospitalizace má spíše prognostický než diagnostický význam. Užitečným nástrojem se ukázal být poměr koncentrace urey a kreatininu (BUN/Cr). Hodnota poměru ≥ 20 při přijetí do nemocnice identifikovala pacienty s vysokým rizikem zhoršení renálních parametrů během hospitalizace (odds ratio OR, 1,5 pro vzestup o 10; 95% confidence interval [CI], 1,3–1,8; $P < 0,001$) i po propuštění z nemocnice (odds ratio, 1,4; 95% CI, 1,1–1,8; $P = 0,011$) a nemocné s vysokým rizikem úmrtí při eGFR < 45 ml/min (hazard ratio, 2,2; 95% CI, 1,6–3,1; $P < 0,001$) (11).

Hodnocení jaterních testů je někdy považováno za možný ukazatel kongesce. Zvýšení centrálního žilního tlaku u srdečního selhání je spojeno s poškozením jaterních funkcí a zvýšením především cholestatických enzymů. Jako možné biomarkery kongesce byly identifikovány například bilirubin a gamaglutamyltransferáza (12). Spíše než diagnostický mají změny jaterních testů u srdečního selhání význam prognostický. Problematika jaterního poškození u srdečního selhání je známa již od 50. let minulého století. V práci Feldera autoři zjistili mimo jiné zvýšení koncentrace bilirubinu u 52 % ze 135 pacientů se srdečním selháním, alkalická fosfatáza ALP byla zvýšena u 46 % (z toho u 83 % s autoptickým průkazem cirhózy), koncentrace albuminu byla snížena u 26 %, a to v závislosti na stavu výživy a přítomnosti jaterní cirhózy. Nejnižší hodnotu albuminu měli pacienti s horším stavem nutrice a pacienti s kardiální cirhózou, která byla prokázána autopsií po úmrtí nemocných (13).

Nové potenciální biomarkery kongesce

Dva základní mechanismy jsou odpovědné za rozvoj kongesce u ASS včetně akutní dekompenzace CHSS: je to akumulace a redistribuce tekutin. Příčinou akumulace a redistribuce tekutin při poškození srdeční funkce je zvýšená aktivace řady systémů, jejichž cílem je udržet srdeční výdej na přijatelné úrovni. Hlavní odpovědné neurohormonální systémy jsou známy: vasokonstriční systémy sympatoadrenální, systém renin-angiotenzin-aldosteron, systém arginin-vasopresin a dále natriu-

retické a vasodilatační systémy (natriuretické peptidy, oxid dusnatý, prostaglandiny a bradykinin) (14, 15). Následkem aktivace vasokonstričních systémů dochází ke zvýšení žilního tlaku a tato změna předchází rozvoji klinických známek dekompenzace srdečního selhání i řadu týdnů (16, 17). S cílem identifikovat pacienty s rizikem akutní dekompenzace byla zkoumána celá řada nových potencionálních biomarkerů kongesce, které by mohly sloužit jako ukazatele hrožící klinické deteriorace.

Jedním z nových slibných biomarkerů kongesce je Carbohydrate antigen CA 125. Tento glykoprotein je v klinické praxi používán jako onkomarker u karcinomu ovaria. CA125 byl testován jako potenciální biomarker monitorace a vedení terapie srdečního selhání: koncentrace CA125 korelovaly s nadbytkem tělesných tekutin, zvýšením tlaku v pravé síni a plicnici, dysfunkcí pravé komory a s rizikem nežádoucích příhod (18). CA125 je exprimován na povrchu buněk pleury, perikardu a peritonea. Při nadprodukci se tento protein dostává do krve, případně pleurální nebo ascitické tekutiny, kde může být změřen. U srdečního selhání jsou hlavními stimulatory nadprodukce: zvýšený hydrostatický tlak a aktivace zánětlivých cytokinů (interleukin-1 a tumor necrosis factor α) (19). Změny CA125 u pacientů s akutní dekompenzací srdečního selhání korelovaly s klinickým stavem a prognózou a byly schopny předpovědět riziko úmrtí z jakékoli příčiny po propuštění z nemocnice (20). U pacientů s ASS, byla terapie řízená podle dosažené koncentrace CA125 spojena s nižším rizikem rehospitalizace a úmrtí v jednom roce díky častější modifikaci diuretické terapie ve srovnání se standardní péčí (21). Podobně léčba ASS u pacientů s renální insuficiencí řízená podle koncentrace CA125 byla spojena se zlepšením glomerulární filtrace a dalších renálních parametrů ve srovnání se standardní léčbou během 72 hodin terapie (22). Subanalýza studie BIOSAT-CHF (Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) u pacientů se zhoršujícím se srdečním selháním s HFrEF (EF LK ≤ 40 %) a NT-proBNP > 2000 pg/ml ukázala, že koncentrace CA125 měla vztah ke stupni kongesce a korelovala s dalšími biomarkery kongesce (NT-proBNP, adrenomedullin) a zánětu (IL-1, GDF-15 – growth differential factor-15). CA125 měl významnou předpovědní hodnotu pro riziko úmrtí a kombinace úmrtí/hospitalizace v jednom roce (23).

Mezi další potenciální biomarkery kongesce je nutné uvést soluble melanoma cell adhesion molecule sMCAM/sCD146. Solubilní CD146 je ukazatel endoteliální funkce a u pacientů s akutním srdečním selháním jeho koncentrace korelovala se stupněm plicní kongesce, která byla hodnocena ultrasonografií a rentgenovým vyšetřením. U pacientů s akutní dušností měla koncentrace sCD146 vztah k funkci levé komory a stupni kongesce a u pacientů s akutním koronárním syndromem byla hodnota sCD146 nezávislá na koncentraci troponinu TnT (24–26).

Adrenomedulin je peptid s podobnými vasodilatačními a natriuretickými účinky, jako mají NP. Byl izolován v celé řadě tkání a má systémový i lokální účinek. Byl testován u akutního i chronického srdečního selhání (27). Pro laboratorní diagnostiku je používán fragment midregionální proadrenomedulin (MR-proADM). Ve studii BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure trial) měly koncentrace MR-proADM u pacientů s ASS větší prediktivní hodnotu pro 14–denní mortalitu než koncentrace BNP/NT-proBNP a aditivní hodnotu ke koncentraci NP v predikci 90–denní

Tab. 1. Straussova rovnice – změna objemu plazmy před a po terapii

% změna objemu plazmy =
$100 \times [\text{hemoglobin (před)}/\text{hemoglobin(po)}] \times [1 - \text{hematokrit (po)}/1 - \text{hematokrit (před)}] - 100$

Tab. 2. Duarteho rovnice – odhad plazmatického volumu

ePVS =	$[(1 - \text{hematokrit})] / [\text{hemoglobin (g/dl)}] \times 100$
--------	---

mortality (28). U experimentálního srdečního selhání měla koncentrace MR-proADM vztah ke stupni plicní kongesce (29).

Závěry

Celá řada laboratorních biomarkerů byla testována u pacientů s akutním i chronickým srdečním selháním. Dosud neexistuje univerzální laboratorní biomarker kongesce. Některé biomarkery reflektují spíše stupeň orgánového poškození než stupeň kongesce.

Pro hodnocení kongesce a dekongesce v průběhu léčby je možné použít odhad plazmatického objemu. Odhad plazmatického objemu se ukázal být významným a nezávislým prediktorem úmrtí pacientů po akutní dekompenzaci chronického srdečního selhání (30, 31). Většina laboratorních biomarkerů má tak spíše prognostický než diagnostický význam, zejména pokud jsou stanoveny s dalšími parametry. Je užitečné hodnotit biomarkery v kontextu dalších ukazatelů kongesce,

jako jsou klinické známky a parametry získané pomocí neinvazivních zobrazovacích metod (echokardiografie, ultrasonografie, radiologie). Pro přesné hodnocení stavu volemie a stupně kongesce pak zůstávají invazivní metody (hemodynamické vyšetření). Probíhá výzkum ke klinickému využití nových metod k monitoraci stupně plicní a systémové kongesce (hrudní impedance, monitorace tlaku v plicnici-CardioMEMS, monitorace kolapsibility dolní duté žíly – FIRE system).

Zlatým standardem v diagnostice chronického srdečního selhání zatím zůstává z laboratorních parametrů stanovení natriuretických peptidů. Jejich vyšetření slouží k neinvazivní diagnostice, posouzení pokročilosti onemocnění a v hodnocení efektu terapie. Stanovení dalších laboratorních biomarkerů má u srdečního selhání zatím pouze omezenou hodnotu.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502.

LITERATURA

- Girerd N, Seronde MF, Coiro S et al. Integrative assessment of congestion in heart failure throughout the patient journey. *JACC Heart Failure*. 2018; 6(4):273-285.
- Lassus J, Gayat E, Mueller C, et al. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*. 2013;168:2186-94.
- Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC*. 2021; 77(6):772-810.
- Špinar J, Málek F, Špinarová L et al. Úprava guidelines ACC pro léčbu srdečního selhání v roce 2021. *Cor Vasa*. 2021;62:264-270.
- Gheorghiadu M, Follath F, Ponikowski P et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail* 2010;12:423-33.
- Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP et al. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:471-82.
- Beneš J, Kotrč M, Conrad MJ, et al. Exercise dynamics of cardiac biomarkers and hemoconcentration in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2020;26(12):1100-1105.
- Duarte K, Monnez JM, Albuissin E et al. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. HF. 2015;3:886-93.
- Pitt B, Remme W, Zannad F et al. For the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Mullens W, Abrahams Z, Francis GS et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:589-96.
- Brisco MA, Coca SG, Chen J et al. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:233-9.
- Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J*. 2008;72:364-9.
- Felder L, Mund A, Parker JG. Liver Function Test in Chronic Congestive Heart Failure. *Circulation* 1950;2(2):286-297.
- Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4: 2013-2026.
- Cadnapaphornchai MA, Gurevich AK, Weinberger HD, Schrier RW. Pathophysiology of sodium and water retention in heart failure. *Cardiology* 2001;96:122-131.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 2007;116:1549-1554.
- Zile MR, Bennett TD, St. John Sutton M et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118:1433-1441.
- Núñez J, Miñana G, Nuñez E et al. Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19:575-584.
- Fudim M, Felker M. Biomarkers of Congestion. Emerging Tools in the Management of Heart Failure? *JACC Heart Failure*. 2020;8(5):398-400.
- Núñez J, Nunez E, Sanchis J et al. Antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide serial measurements for risk stratification following an episode of acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;159:21-8.
- Núñez J, Llacer P, Bertomeu-Gonzalez V et al. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: a randomized study. *J Am Coll Cardiol HF*. 2016;4:833-43.
- Núñez J, Llacer P, Garcia-Blas S et al. CA125- Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med*. 2020;133:370-80.e4.
- Núñez J, Bayés-Genís A, Revuelta-López E et al. Clinical role of CA125 in worsening heart failure: a BIOSTAT-CHF study subanalysis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2020;8:386-97.
- Arrigo M, Truong QA, Onat D et al. Soluble CD146 is a novel marker of systemic congestion in heart failure patients: an experimental mechanistic and transcardiac clinical study. *Clin Chem*. 2017;63:386-393.
- Gayat E, Caillard A, Laribi S. et al. Soluble CD146, a new endothelial biomarker of acutely decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2015;199:241-247.
- Kubena P, Arrigo M, Parenica J et al. Plasma levels of soluble CD146 reflect the severity of pulmonary congestion better than brain natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Ann Lab Med*. 2016;36:300-305.
- Peacock WF. Novel biomarkers in acute heart failure: MR-pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1433-1435.
- Maisel A, Mueller C, Nowak RM et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1057-1067
- Willenbrock R, Langenickel T, Knecht M, et al. Regulation of cardiac adrenomedullin-mRNA in different stages of experimental heart failure. *Life Sci*. 1999;65:2241-2249.
- Fudim M, Lerman JB, Page C et al. Plasma Volume Status and Its Association With In-Hospital and Postdischarge Outcomes in Decompensated Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2021;27(3):297-308.
- Tamaki S, Yamada T, Morita T et al. Comparison of the prognostic values of formulas for the estimation of plasma volume in patients admitted for acute decompensated heart failure: a prospective study. *Eur Heart J Suppl*. 2018, ehy565.P2820

Alergenová imunoterapie v léčbě alergického eozinofilního astmatu

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Přístup k astmatickému pacientovi je dnes projevem personalizované medicíny, kdy na podkladě typu astmatického zánětu a dalších komorbidit doprovázejících astma se rozhodujeme o léčebné cestě. Jednou z terapeutických modalit je pro alergického astmatika alergenová imunoterapie (dále AIT), která má „chorobu modifikující účinek“ a potenciál zabránit další progresi alergických projevů. Jedná se o účinnou léčbu, která na rozdíl od farmakoterapie modifikuje průběh alergických respiračních onemocnění a navozuje vznik alergen-specifické imunologické tolerance přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Terapeutické alergeny s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností dle evropských regulačních autorit jsou nezastupitelnou součástí léčby respiračních alergií. Jedná se o terapii bezpečnou, která dosud jako jediná zůstává imuno-modulační kauzální léčbou eozinofilního alergického astmatu.

Klíčová slova: alergenová imunoterapie, chorobu modifikující účinek, alergické eozinofilní astma.

Allergen immunotherapy in treating allergic eosinophilic asthma

Currently, the approach to a patient with asthma is in accordance with personalized medicine wherein the decision on the treatment pathway is based on the type of asthmatic inflammation and other comorbidities that accompany asthma. For an allergic asthma patient, allergen immunotherapy (AIT), which has a disease-modifying effect and the potential to prevent further progression of allergic symptoms, is one of the treatment modalities. It is an effective treatment that, unlike pharmacotherapy, modifies the course of allergic respiratory diseases and induces allergen specific immune tolerance that persists for up to several years after treatment cessation. Therapeutic allergens of high quality, efficacy, and safety according to European regulatory authorities are an integral part of the treatment of respiratory allergies. It is a safe treatment option which still remains the only causal immunomodulatory therapy for allergic eosinophilic asthma.

Key words: allergen immunotherapy, disease-modifying effect, allergic eosinophilic asthma.

Úvod

Bronchiální astma nepovažujeme za jednotné onemocnění, ale spíše za syndrom odpovídající různým patofyziologickým cestám. Jeho patogenetickou podstatou je chronický zánět průdušek spojený s jejich remodelací a bronchiální hyperreaktivitou a variabilní, často reverzibilní, obstrukcí. Cílem terapeutického úsilí je nejen odstranění symptomů a exacerbací, ale i omezení rozvoje zánětu, bronchiální hyperreaktivitu a nevratných remodelačních změn. Současně je potřeba trvale usilovat i o minimalizaci nutné farmakoterapie (1, 2).

Dle literárních údajů z celkové populace astmatiků je naprosto převažující eozinofilní fenotyp astmatu, který v sobě zahrnuje jak eo-

sinofilní nealergickou, tak eozinofilní alergickou patogenezi. V ČR probíhala v letech 2016/17 studie FOSCA (Four Seasons of Czech Asthma) organizovaná Českou iniciativou pro astma (ČIPA) ve spolupráci dvou odborných společností (ČPFS, ČSAKI) která zahrnovala data od 4557 dospělých pacientů s astmatem z ordinací 114 alergologů a pneumologů. Dle fenotypizace astmatu v této observační studii bylo 71 % astmatiků fenotypu eozinofilního alergického, 10 % eozinofilního nealergického a 19 % neeozinofilního nealergického (3).

Základní terapeutickou snahou v léčbě astmatu je dosažení **kontroly nad chorobou**. Lékař posuzuje tíži astmatu, odvozenou od minimálního stupně farmakoterapie potřebné k dosažení plné kontroly. Tíže astmatu

se v průběhu života astmatika může měnit a s ohledem na narůstající možnosti specifické léčby je zásadní určovat základní **fenotyp**, který vychází z alergologického vyšetření a přítomnosti eozinofilie. Pokud propojíme tyto jednoduché parametry s klinickým hodnocením (doba vzniku astmatu, přítomnost alergického terénu), můžeme eozinofilní astma (charakter zánětu „type-2 high“) rozdělit na 2 základní fenotypy – **eozinofilní alergické astma** (tzv. typ zánětu „Th2-high“) a eozinofilní astma nealergické (tzv. typ zánětu „ILC2-high“). Tzv. astma „type-2 low“ je daleko méně charakterizováno. Choroba je spojena s neutrofilii dýchacích cest a fixovanou obstrukcí s převahou kortikorezistentní (2, 4).

V heterogenní skupině „type-2 high“ astmatu z hlediska patogeneze odlišujeme vývoj na podkladě získané, specifické imunity cestou alergické senzibilizace (zánět „Th2-high“ u alergického astmatu) a vývoj na podkladě vrozené nespecifické imunity, ve kterém hrají podstatnou roli tzv. „innate lymphoid cells“ 2. typu – ILC2. Lymfoidní buňky (ILC2) nemají antigenně specifický receptor, a na rozdíl od Th2 lymfocytů k jejich aktivaci nevede a není nezbytný antigenní (alergenní) podnět. Aktivovány jsou převážně epiteliálními cytokiny interleukinem 25 (IL-25), interleukinem 33 (IL-33) a thymickým stromálním lymfopoetinem (TSLP). Obě tyto cesty, které se vzájemně prolínají a vedou ke zvýšení počtu a k aktivaci eozinofilů v dýchacích cestách. Cytokiny produkované Th2 lymfocyty zahrnují interleukin (IL)-4, IL-5 a IL-13 (5, 6).

Eozinofily infiltrují plicní tkáň a podílejí se na jejím poškození jak prostřednictvím svých cytokinů, tak tvorbou zejména lipidových mediátorů a cytotoxických proteinů (bazický protein – MBP, eozinofilní kationový proteinů – ECP, eozinofilní peroxidáza – EPO). Uvedené cytotoxické proteiny nepříznivě působí na proteiny extracelulární matrice (ECM) v retikulární bazální membráně (7, 8).

Třetí fenotyp **non-eozinofilního, nealergického astmatu („type-2 low“ astma)** bývá spojen s nadváhou, jinými komorbiditami a ženským pohlavím. U těchto astmatiků **chybí jak přítomnost eozinofilie, tak klinicky významné alergie**, je však přítomna bronchiální hyperreaktivita a typické příznaky astmatu, začíná s převahou v dospělosti. Proces zánětu etiopatogeneticky zahrnuje subpopulaci Th1 a Th17 lymfocytů, které stimulují buňky dýchacích cest k vylučování chemoatraktantů (9).

Dělení zánětu (potažmo fenotypů / endotypů) astmatu není v běžné praxi však černobílé, typy zánětu se jednotlivě prolínají a v následném vývoji budeme určitě svědky dalších snah o určení etiopatogenetických podjednotek respiračního zánětu (viz Obr. 1).

Přístup k astmatickému pacientovi by měl dnes být projevem personalizované medicíny, kdy na podkladě typu astmatického zánětu a dalších doprovodných komorbidit se rozhodujeme o léčebné cestě.

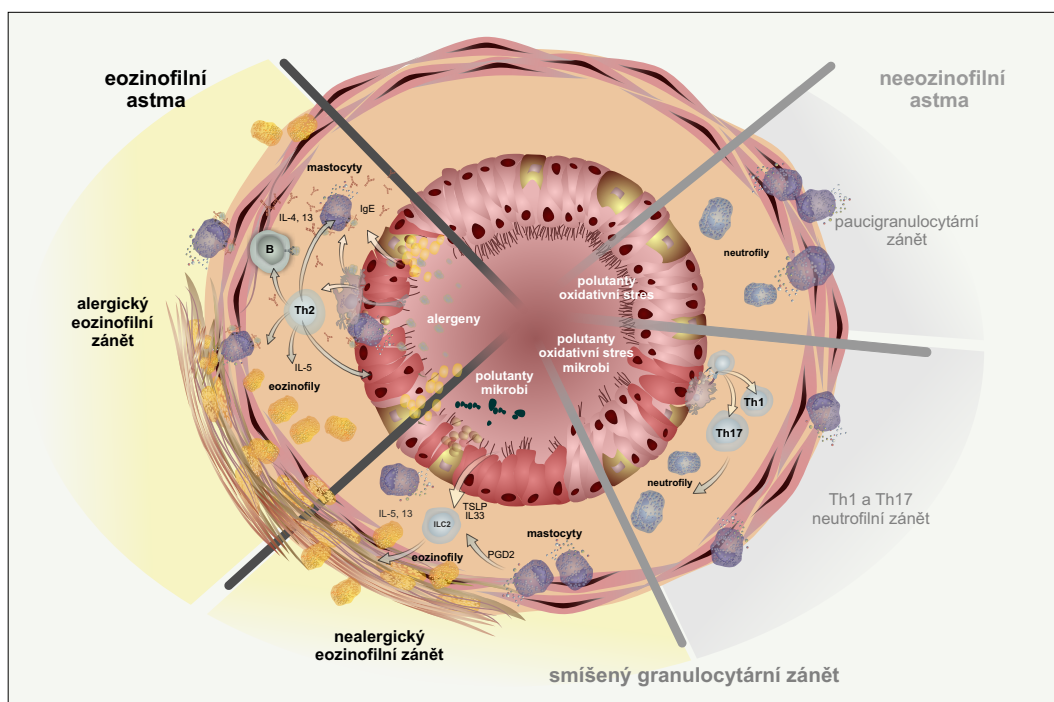
Jednou z léčebných modalit je pro alergického astmatika alergenová imunoterapie (dále AIT), která má „chorobu modifikující účinek“ a potenciál zabránit další progresi alergických projevů.

Jednou z léčebných modalit je pro alergického astmatika alergenová imunoterapie (dále AIT), která má „chorobu modifikující účinek“ a potenciál zabránit další progresi alergických projevů.

Imunomodulační vliv alergenové imunoterapie

Od doby, kdy poprvé britský lékař Leonard Noon v roce 1911 publikoval v časopise The Lancet své první zkušenosti s inovativním způsobem, jak pacienta zbavit příznaků alergické rýmy pomocí inokulace alergenového extraktu pylu trav, ušla alergenová imunoterapie velký kus cesty. Již v roce 1930 existoval první využitelný léčebný protokol a v roce 1954 byla publikována první kontrolovaná studie. Pochopení mechanismu účinku této léčebné modality by však nebylo možné bez objevu páté a poslední třídy imunoglobulinu – IgE v roce 1968. V 80. letech začaly probíhat rozsáhlé randomizované, placebem kontrolované klinické studie, které si vytýčily za cíl prokázat účinnost imunoterapie aplikované jak konvenčně, subkutánně (SCIT) a sublingválně (SLIT), ale i orálně (OIT). Léčebné cesty alergenu nazálně, bronchiálně, s podáním intralymfaticky či epikutánně nepostoupily do klinické praxe. Díky těmto studiím jsme získali množství důkazů o účinnosti a bezpečnosti

Obr. 1. Fenotypy astmatického zánětu



AIT, a ta byla oficiálně akceptována WHO v roce 1989. V roce 2017 byl publikován Evropskou akademií pro alergologii a klinickou imunologii (EAACI) zásadní dokument vyjadřující se k úloze AIT v léčbě alergické rhinokonjunktivitidy a astmatu (10). Soustavný nárůst informací o efektivitě a bezpečnosti zejména sublingvální formy AIT (SLIT) vedl v roce 2017 k posunu v dokumentu Globální iniciativy pro astma (GINA), v němž byla nově SLIT s obsahem alergenů roztočů domácího prachu doporučena jako imunomodulační terapie v léčbě alergických forem astmatu, a to i ve vyšší tíži, v krocích 3 a 4 (středně těžké až těžké astma) (11). Tento posun byl reflektován i v doporučení EAACI z roku 2019 (12).

Alergenová imunoterapie je akceptována jako imunomodulační terapie IgE-zprostředkovaných alergických onemocnění a představuje kauzální léčebnou cestu zejména v oblasti inhalačních alergických chorob, včetně alergického eozinofilního astmatu. Na rozdíl od farmakoterapie AIT navozuje alergenovou toleranci, jejímž výsledkem je dlouhotrvající ústup příznaků přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Kromě zmírnění příznaků a snížení spotřeby medikace přináší AIT i tolik žádaný „účinek modifikující chorobu“ (13, 14).

Detailní mechanismy odpovědné za prospěšný efekt AIT jsou stále záležitostí odborných diskuzí.

Různé typy inducibilních Treg lymfocytů kontrolují řadu aspektů alergického zánětu. Přirozeně se vyskytující Treg buňky FoxP3+CD4+CD25+ a inducibilní Treg lymfocyty typu 1 (Tr1) přispívají k řízení alergen-specifické imunitní odpovědi několika hlavními způsoby, které lze shrnout jako potlačení aktivity dendritických buněk; potlačení efektorových buněk – zejména Th2; potlačení alergen-specifického IgE a indukce IgG4, IgG1; potlačení aktivity mastocytů, bazofilů a eozinofilů a potlačení migrace efektorových buněk do tkání. AIT navozuje snížení podílu buněk Th2 sekretujících IL-4 ve prospěch Treg lymfocytů s indukcí tvorby IL-10 specifických pro stejný alergenní epitop, se zvýšením jejich počtu a aktivity. V recentní literatuře je věnována pozornost buňkám prezentujícím antigen především monocytomakrofágové linie, týká se zpracování alergenu a jeho předkládání T lymfocytům při pravidelné a dlouhodobé aplikaci. Systémové změny imunitní odpovědi vedou ke snížení četnosti a aktivace efektorových buněk včetně eozinofilů v cílových tkáních. Popsaný imunomodulační proces omezuje rozvoj alergického zánětu, se kterým vždy souvisí možnost tkáňového poškození. AIT může být

definována jako navození dlouhodobé klinické tolerance vůči alergenům, což imunologicky znamená změny paměťových alergen-specifických T a B lymfocytů, jakož i navýšení prahových hodnot aktivace žírných buněk a bazofilů, které již nenavozují alergické příznaky (15).

Řada dalších imunitních podnětů v průběhu AIT je diskutována a vede k dalšímu výzkumu a vývoji terapeutických alergenů, které by byly schopny imunizace s redukcí alergizace v průběhu AIT.

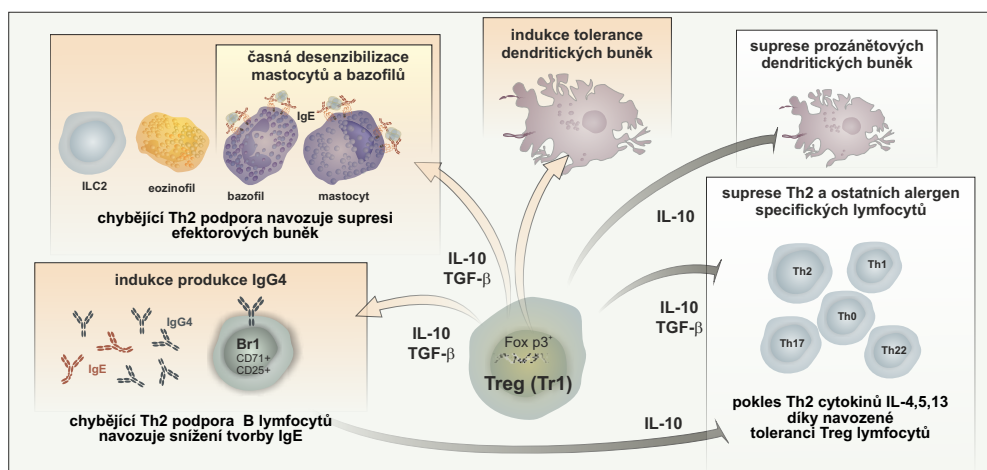
Alergenová imunoterapie u bronchiálního astmatu

V roce 2002 byla publikována velmi citovaná klinická studie PAT (Preventive Allergy Treatment), která u 205 dětí s alergickou rýmou ve věku 6–14 let prokázala, že SCIT (namířená proti pylu stromů, preparátem Alutard SQ) zvyšuje významně šanci neprogredovat do bronchiálního astmatu v průběhu tří let léčby (OR = 2,52). Sledování těchto dětí bylo následně extendováno na dobu pěti a desíti let (včetně tříletého období léčby) a po celé toto dlouhé období přetrvávala snížená šance vyvinout astma v aktivní větví s AIT. Tento výsledek vedl k otázce, zda má SCIT skutečně chorobu-modifikující účinek. Této interpretaci výsledků bránila určitá limitace, nejednalo se o zaslepenou a placebem kontrolovanou studii (16).

Průlomovou studií v historii alergenové imunoterapie byla studie GAP (GrazaX Asthma Prevention). Jedná se dosud o nejrozsáhlejší pediatrickou studii s vazbou na AIT a je první velkou klinickou dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studií, která hodnotila prevenci astmatu při sublingvální tabletové alergenové imunoterapii (3, 6, 7). Studie zahrnovala 3 roky kontinuální sublingvální imunoterapie preparátem GRAZAX® 75 000 SQ-T s následným dvouletým sledováním. Preparát GRAZAX® je perorální lyofilizát standardizovaného alergenového extraktu z travního pylu bojínku lučního.

Do studie bylo zařazeno 812 dětí (5–12 let) s relevantní historií alergické rinokonjunktivitidy s vazbou na pyl trav a bez anamnézy nebo příznaků astmatu. Jednalo se o pětiletou studii, kdy **léčba SLIT tabletou GRAZAX® probíhala s tříletým kontinuálním podáváním a následným dvouletým sledováním**. Ve skupině dětských alergiků léčených sublingvální imunoterapií bylo prokázáno signifikantní snížení příznaků astmatu, užívání léků na astma již od druhého roku aktivní

Obr. 2. Předpokládaný imunomodulační vliv AIT



léčby i následně v dvouletém sledování již bez imunoterapie. Z hlediska alergické rinokonjunktivitidy byla signifikantně snížena potřeba farmakoterapie vůči placebo. **Studie prokázala modifikující vliv AIT na přirozený průběh choroby, imunomodulační efekt léčby přetrvával i po ukončení SLIT** (17, 18, 19, 20).

Dalším **zásadním pokrokem v léčbě alergického astmatu bylo zařazení sublingválních tablet s obsahem roztočů domácího prachu do léčby dospělých astmatiků s roztočovou alergií.** (21, 22, 23, 24, 25).

Roztočová alergie je ve střední Evropě nejzávažnější formou nesezónní inhalační alergie. Dominantním zdrojem alergenů bytového prachu jsou roztoči, alergologicky důležité rody jsou v našich podmínkách téměř výlučně *Dermatophagoides pteronyssinus* a *D. farinae*. Astmatologické studie ukazují 20–50% senzibilizaci na alergeny roztočů v astmatické populaci. Vnímaví jedinci vytvářejí specifické IgE protilátky už při množství 2 µg Der p 1 / 1 g prachu. Účinek roztočů na lidský organismus je komplexní. Roztoči přenášejí také mikrobiální a plísňové antigeny, bakteriální lipopolysacharidy, respektive patogenní molekulární vzory (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), čímž významně vstupují do mechanismů přirozené imunity. Mnohé roztočové molekuly jsou účinné proteázy, které působí destruktivně na epitel dýchacích cest (štěpí mezibuněčné spoje), a tak umožňují hlubší průnik alergenů a infekčních agens do makroorganismu. Včasná senzibilizace roztočovými alergeny způsobuje vyšší pravděpodobnost vzniku AB než jiné druhy senzibilizace.

Alergie na roztoče je obecně poddiagnostikovaná, řada pacientů ji považuje za „trvalé nachlazení“, na obturaci nosu, zahlenění a pokašlávání se postupně adaptují. Pro roztočovou alergii je charakteristický víceméně celoroční průběh. Podle aktuálních dat má 30–35 % našich pacientů alergii na roztoče, ale jen 8 % je léčeno AIT (26, 27).

Studie, které vedly k zařazení roztočové AIT jako léčebné modality v alergickém astmatu, byly provedeny se sublingválními tabletami, které obsahují extrakt stejného poměru hlavních složek *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p1, Der p2) a *Dermatophagoides farinae* (Der f1 a Der f2).

Kvalitní data ze studií s roztočovou SLIT (MT02,– 04, MITRA) s použitím rychle rozpustných sublingválních tablet přinášejí poznatky o významném zlepšení symptomů a ovlivnění času do první exacerbace u perzistujícího astmatu, za současné výrazné redukce až vysazení terapie inhalačními steroidy u astmatu (4, 5, 13, 16). Zlepšení symptomů bylo pozorováno ve studiích po 8–14 týdnech léčby, signifikantní účinnost byla dokladována u 70 % léčených. Překvapivě bylo dokladováno, že léčba byla více účinná u pacientů s perzistujícími, závažnějšími příznaky alergické rinitidy a/nebo astmatu (v. s. pravděpodobně z důvodů výchozích parametrů). I to je důvod, proč je recentně zařazena indikace roztočové tabletové SLIT nejen v lehčích stadiích astmatu, ale také u astmatu středně těžkého – těžkého.

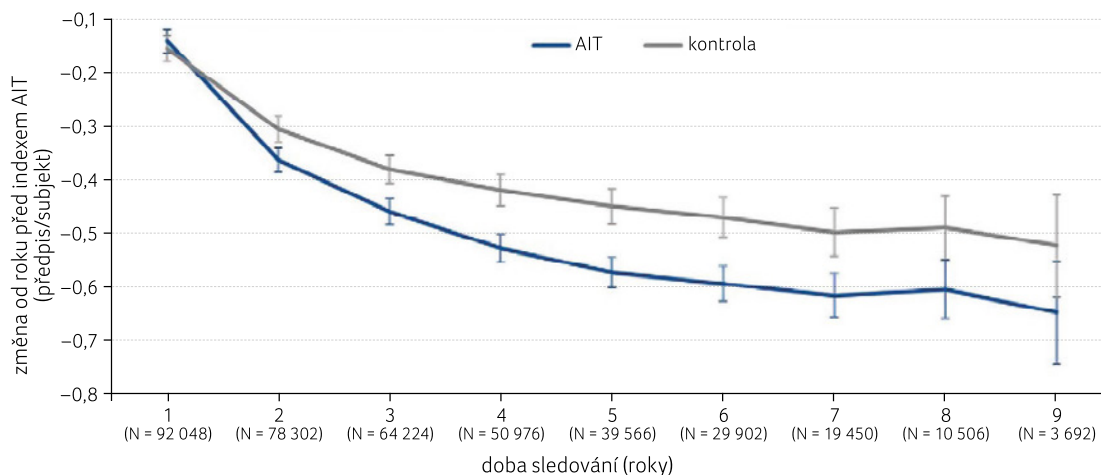
Díky přesvědčivým výsledkům kontrolovaných studií byla roku 2017 zařazena indikace roztočové tabletové SLIT v dokumentu GINA jako podpůrná terapie nejen u lehčích forem astmatu, ale také u astmatu středně těžkého až těžkého (léčba na stupni 3 a 4, tj. středně vysokými dávkami inhalačních kortikosteroidů, ideálně

je-li astma spojeno současně s alergickou rinitidou s prokázanou dominující alergickou vazbou na roztoče). Onemocnění by mělo být zároveň alespoň pod částečnou kontrolou a hodnota FEV1 by měla dosahovat minimálně 70 % náležitých hodnot (1). EAACI ve své meta-analýze klinických studií shrnuje, že alergenová imunoterapie umožňuje redukcii terapie astmatu. Pokud se jedná o alergickou formu astmatu s vazbou na roztoče, pak u jeho kontrolovaných forem jednoznačně doporučuje nasazení SLIT proti roztočům v tabletové formě, u dětských pacientů připouští i použití kapek. V případě částečně kontrolovaného či nekontrolovaného astmatu je tato léčba podmíněna dosažením kontroly choroby v době zahájení terapie, FEV1 překračujícím 70 % náležitých hodnot a absencí těžké exacerbace v posledním roce (12, 28).

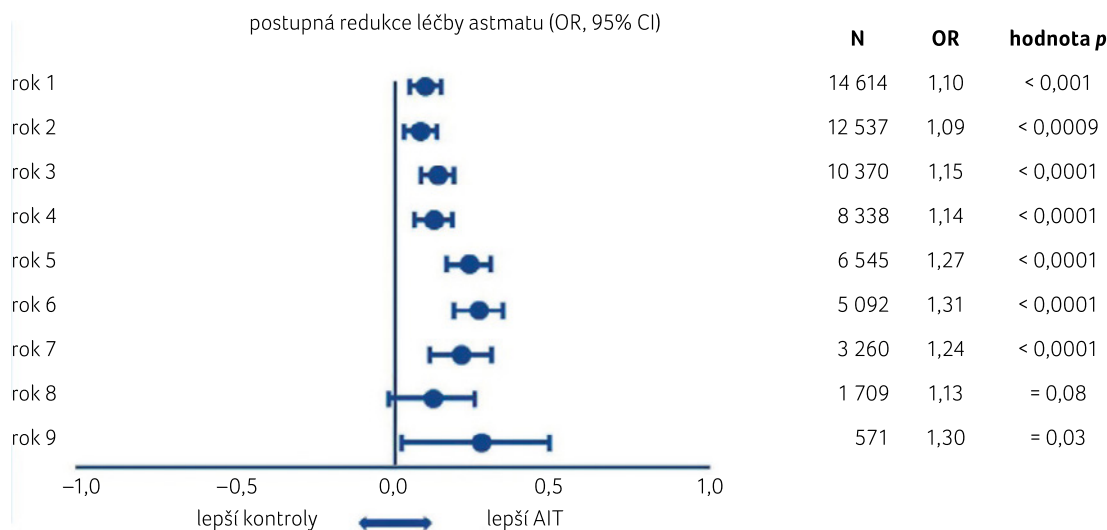
V současnosti je obecně uznáváno, že alergenová imunoterapie zůstává jedinou kauzální léčbou respiračních alergií. Dlouhodobá efektivita AIT v reálné klinické praxi je však nadále diskutována. Výsledky z klinických randomizovaných kontrolovaných studií nelze plně zobecnit na širokou populaci pro přísná kritéria vstupu do studií. Proto jsou následná sledování velkých souborů pacientů velmi potřebná v rutinní klinické praxi. Cenné jsou dobře postavené **studie typu RWE (real-world evidence)**, která užívají data z reálného života a přinášejí důkazy nad rámec výsledků z randomizovaných kontrolovaných studií. Důkazy získané z RWE studií hrají v současnosti významnější roli při rozhodování o zdravotní péči, přispívají ke sledování postmarketingové bezpečnosti a jsou důležitá pro přijímání regulačních rozhodnutí.

Sledování léčby s AIT založené na rozsáhlé německé longitudinální předpisové databázi publikované v r. 2018 prokázalo, že pylové tablety SLIT („5 grass tablet 300 IR, single grass tablet SQ“) mají preventivní účinek při progresi z alergické rýmy na astma (18). Studie zahrnovala 2 robustní kohorty pacientů, jednu léčenou pouze farmakoterapií (n = 71 275) a druhou se SLIT (n = 2 851). Bylo doloženo celkové snížení o téměř 19 % v užívání symptomatické léčby ve skupině SLIT. Sekundárním cílem byl nový vznik astmatu během léčby a po jejím ukončení. Léčba pomocí SLIT v klinické praxi snížila množství předepsaných anti-astmatických léků téměř o 21 % a v následném sledování trvalo celkové snížení o 16,7 %. Studie měla výhodu velkých kohort s možností sledování šestileté preskripce farmakoterapie a významně doložila dlouhodobou účinnost SLIT v reálném životě (29).

Recentní studie publikovaná v r. 2022 pod názvem REACT (Real world Effective) se zabývala dlouhodobou účinností alergenové imunoterapie u pacientů s respirační alergií. Jedná se o retrospektivní kohortovou studii využívající data v období let 2007 až 2017. Indikací pro zařazení do sledování byla diagnóza alergické rýmy (AR) s nebo bez astmatu a s léčbou či bez léčby AIT. Pro zajištění srovnatelných skupin byl soubor pacientů léčených AIT srovnán s kontrolní skupinou v poměru 1 : 1 s odpovídajícími charakteristikami. Výsledky byly analyzovány během 9 let sledování. Sledovaná data 46 024 subjektů léčených AIT bylo porovnáno s kontrolními subjekty a 14 614 z nich bylo zahrnuto do astmatické kohorty. Dle výsledků při srovnání s rokem před indexem AIT bylo zjištěno konzistentní snížení předepsané farmakoterapie pro alergickou rýmu a astma ve srovnání s kontrolními subjekty. Navíc skupina AIT měla významně vyšší pravděpodobnost ukončení léčby

Graf 1. Dlouhodobá setrvalá redukce preskripce AR v kohortě AIT v průběhu devíti let ve studii REACT; podle (13) – Fritzsching, et al., 2021

AIT – alergenová imunoterapie; AR – alergická rýma; N – počet pacientů

Graf 2. Signifikantní snížení preskripce antiastmatických léků v kohortě AIT v průběhu devíti let ve studii REACT; podle (13) – Fritzsching, et al., 2021

AIT – alergenová imunoterapie; CI – interval spolehlivosti, confidence interval; N – počet pacientů; OR – poměr šancí, odds ratio

astmatu ($P < 0,0001$). Kromě redukce léčby astmatu v skupině AIT bylo prokázáno významnější snížení těžkých exacerbací astmatu ($P < 0,05$) (viz grafy 1, 2). Zajímavým nálezem bylo snížení respiračních infekcí ve prospěch kohorty s AIT – snížení výskytu pneumonie se spotřebou ATB, četností a délkou hospitalizací. Studie REACT díky přísné metodologii, velkému vzorku a dlouhodobému sledování podpořila existující důkazy a přidala nové informace o účincích AIT nad rámec omezeného časového sledování z randomizovaných kontrolních studií (30).

Praktické aspekty alergenové imunoterapie

Alergenová imunoterapie spočívá v opakované aplikaci alergenů alergikovi v pravidelných intervalech, což vede k modulaci imunitní odpovědi se snížením symptomů a snížení farmakoterapie a k předcházení vzniku nových alergií a astmatu (adaptováno dle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA)). Perspektivní přínos AIT z hlediska „disease-modifying effect“ (chorobu modifikující účinek) byl prokázán pouze u tříleté kontinuální AIT (studie GAP).

V současné době jsou užívány dvě cesty aplikace terapeutického alergenu:

- **subkutánní imunoterapie (SCIT):** forma AIT, kdy se alergen podává jako podkožní injekce,
- **sublingvální imunoterapie (SLIT):** forma AIT, kdy je alergen podáván pod jazyk v kapkové (alergen v roztoku) či tabletové formě.

Sublingvální forma imunoterapie je rovnocennou alternativou léčby subkutánní. Alergeny pronikají do ústní sliznice během 15 až 30 minut, jsou zpracovány pomocí dendritických buněk na malé peptidy, předkládány imunokompetentním buňkám a prostřednictvím lymfatického systému je postupně tvořena systémová imunitní odpověď.

V naší zemi máme k dispozici standardizované terapeutické alergeny tří kvalitních výrobců (Stallergenes Greer, ALK, Allergy Therapeutics – pouze injekční forma). Bohužel pro některé alergeny, jako jsou například plísňe, existují problémy s variabilitou a stabilitou alergenů. Je doporučeno, aby v klinické praxi byly použity jen produkty AIT s důkazem účinnosti.

Pro indikaci k AIT by pacienti měli mít jasné klinické příznaky s vazbou na expozici aeroalergenům s důkazy alergen specifické IgE-senzibilizace (pozitivní kožní prick testy a/nebo sérové specifické IgE). Rozhodnutí o AIT není vždy jednoduché. Dle epidemiologických studií je většina pacientů polysenzibilizovaná dle prick testů a laboratorního vyšetření (spec. IgE), klinicky však může alergik reagovat jen na některé alergické vazby. **Je třeba zvážit, zda pacient je: klinicky monoalergický a polysenzibilizovaný; nebo má alergik překryvné příznaky na více alergenů (klinicky polyalergický) a polysenzibilizovaný.** Imunoterapie s jediným alergenovým extraktem bude pravděpodobně účinná v prvním případě, přesto i u polysenzibilizovaných alergiků bychom se měli snažit určit dominantní alergen, který je v životě pacienta nejvíce obtěžující (15).

Významným přínosem je **komponentová (či molekulární) diagnostika**, neboť pomáhá určit primární zdroje senzibilizace. Uvádíme druhové alergeny potenciálně významné pro indikaci AIT, vůči kterým je důležité vyšetřit specifické IgE před zahájením AIT indikovanou pro respirační alergie:

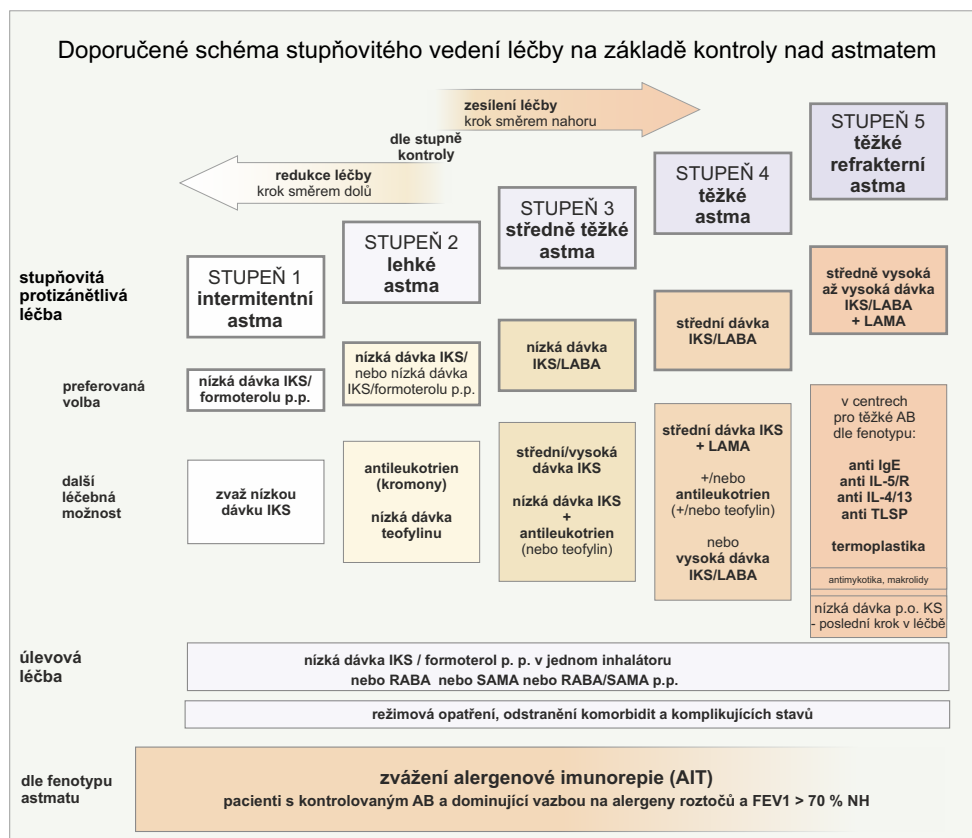
- pyly trav – Phl p 1, Phl 5 p,
- pyly břizovitých stromů – Bet v 1,
- ambrózie – Amb a 1, Amb a 4,
- roztoči bytového prachu – Der f 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2, Der p 23,
- zvířecí alergeny (kočka, pes) – Fel d 1, Can f 1, Can f 5,
- plísně – Alt a 1

Musíme však přiznat, že bohužel, neexistují dosud žádné ověřené a obecně přijímané kandidátní biomarkery, které jsou prediktivní nebo indikativní v klinické odpovědi na AIT.

Z hlediska klinických diagnóz a indikace AIT nastávají tři základní situace.

1. **AIT indikujeme u alergiků se středně závažnou až závažnou alergickou rýmou**, z nichž mnoho pacientů trpí taktéž koexistujícím astmatem. Jedná se o nejčastější indikaci v rutinní praxi.
2. Cenná je **indikace AIT i u lehčích alergiků s méně závažnými příznaky alergické rýmy a u těchto pacientů zvažujeme delší horizont a využíváme dlouhodobého preventivního účinku AIT s cílem zabránit vzniku či nárůstu alergického astmatu**. Jedná se o preventivní cíl imunomodulace, kterého nejsme schopni dosáhnout pomocí farmakoterapie. Osobní motivace pro alergika je v této fázi obtížná, neboť je schopen zvládat své příznaky vhodnou farmakoterapií. Je nezbytné pacienta dobře edukovat o cílech AIT.
3. Pokud indikujeme **AIT u již diagnostikovaných astmatiků**, tak je tato léčba podmíněna dosažením plné kontroly choroby v době zahájení terapie, FEV1 překračující 70 % náležitých hodnot a absencí těžké exacerbace v posledním roce (jak již bylo výše uvedeno). Nemůžeme však říci, že částečně kontrolované či nekontrolované astma je trvalou kontraindikací AIT. Pokud astmatik po úpravě terapie dosáhne déletrvající plné kontroly nad chorobou, je vhodné si otázku AIT v péči o astmatika opětně položit (viz Obr. 3).

Obr. 3. Zařazení AIT do léčby bronchiálního astmatu



Staloral®

ZLEPŠETE VYHLÍDKY
VAŠICH PACIENTŮ
NA KVALITNĚJŠÍ ŽIVOT
S PERSONALIZOVANOU
LÉČBOU

STALORAL® 300

- ALERGENOVÁ IMUNOTERAPIE
PRO DĚTI JIŽ OD 5 LET
A DOSPĚLÉ¹

FLEXIBILITA DÁVKOVÁNÍ²⁻⁴

SNÁŠELNIVOST²⁻⁴

ADHERENCE²⁻⁴

ÚČINNOST²⁻⁴

STALLERGENES  GREER

REFERENCE: 1. SPC přípravek Staloral® 300. 2. Worm M, et al. Clin Trans Allergy 2014;4:7. 3. Karagiannis E, et al. Allergy 2015;70 (Suppl 101):1118. 4. Mosges R, et al. Paed Allergy Immunol 2010;21:1135–8.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Staloral 300 sublingvální roztok SLOŽENÍ Jedna lahvička obsahuje 10 nebo 300 IR/ml (standardizovaný extrakt alergenů) jednoho extraktu alergenu nebo směsi různých extraktů alergenů (seznam extraktů alergenů je uveden níže). Léčivé látky jsou ve formě alergenového extraktu s mannitolem sušeného mrazem nebo glycerinového roztoku alergenového extraktu s mannitolem. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1. **3. LÉKOVÁ FORMA** Sublingvální roztok. Popis přípravku: bezbarvý až nažehlý roztok podle koncentrace alergenu. **4. KLINICKÉ ÚDAJE** **4.1. Terapeutické indikace** Alergie 1. typu (podle Gellovy a Coombsovy klasifikace) manifestující se především rýmou, konjunktivitidou, rinokonjunktivitidou nebo astmatem (mimě až střední intenzity) sezónní nebo celoroční povahy. Specifická imunoterapie působí prevencí vzniku klinických projevů alergické reakce, navozené kontaktem senzibilizovaného organismu s alergenem. **4.2. Dávkování a způsob podání** Je třeba uvážit výhody časného zahájení alergenové imunoterapie při rozvoji onemocnění. Alergenová imunoterapie není doporučena pro děti do 5 let. Dávkování musí být přizpůsobeno snášenlivosti léčby a výskytu přidružených onemocnění (např. respirační infekce). U sezónních alergií je doporučeno zahájit léčbu před očekávaným nástupem pylové sezóny a měla by pokračovat až do konce pylové sezóny. U celoročních alergií je doporučena udržovací léčba po celý rok. Léčba je rozdělena do dvou fází: iniciační léčba, ve které je dávka alergenového extraktu postupně zvyšována a udržovací léčba, ve které je používána konstantní dávka. **1. Iniciační léčba: vzestupné dávky** Dávka se zvyšuje každý den až do dosažení optimální dávky (udržovací dávka). **Příklad režimu léčby je v příloze SPC. Udržovací léčba: konstantní dávky** Po ukončení iniciační fáze je používána udržovací dávka: buď denně: 120 až 240 IR odpovídajících 2 až 4 dílčím dávkám roztoku s koncentrací 300 IR/ml nebo 3x týdně: 240 IR odpovídajících 4 dílčím dávkám roztoku s koncentrací 300 IR/ml. Obecně pacientům denní používání vyhovuje více než používání 3x týdně, proto je doporučeno. Klinické studie s přípravkem Staloral 300 potvrdily, že denní dávky 300 IR jsou dobře snášeny. **Doba léčby** Alergenová imunoterapie by měla pokračovat po dobu 3–5 let. Pokud se neprojevoje významné zlepšení příznaků, léčba by měla být přehodnocena po 1 roce (u celoroční alergie) nebo po první pylové sezóně (u sezónní alergie). **Dočasné přerušení léčby** Při přerušení léčby na dobu kratší než 1 týden je doporučeno pokračovat poslední dávkou. Při přerušení léčby na dobu delší než 1 týden je doporučeno znovu zahájit léčbu a dávku zvyšovat podle iniciačního schématu až do dosažení udržovací dávky. **Způsob podání** Je doporučeno používat dávku během dne, s prázdnými ústy, bez jídla a nápojů. Roztok se aplikuje přímo pod jazyk a nechá se tam 2 minuty, pak se spolkně. Při používání dětmi je třeba dohled dospělé osoby. V případě podávání přípravku připraveného pro konkrétního pacienta je třeba před použitím přípravku vždy zkontrolovat jméno pacienta, složení, koncentraci a dobu použitelnosti. Před každým použitím léku tak zkontrolujte: datum spotřeby zda lahvička odpovídá Vašemu předpisu (složení, jméno pacienta, koncentrace, dávkování). Informace k prvnímu použití: Z bezpečnostních důvodů, pro zajištění neporušenosti obalu, jsou lahvičky hermeticky uzavřené. Při prvním použití přípravku z lahvičky postupujte následovně: Sejměte barevnou plastovou část. Zatáhněte za kovový proužek a odstraňte hliníkový kryt. Sejměte šedou zátku. Vyjměte pumpičku z ochranného obalu. Umístěte lahvičku na rovný povrch a pevně ji jednou rukou držte. Druhou rukou silně zatlačte pumpičku směrem dolů na lahvičku, a tak ji upevníte. Odstraňte bezpečnostní kroužek. Před prvním použitím naplňte pumpičku silným stlačením až do nejvyšší polohy, a to nejméně 5x. Veškerý takto získaný roztok zlikvidujte. Po naplnění pumpičky pěti stlačením už pumpička dávákuje vždy plnou dávku. Vložte špičku pumpičky do úst a nasměrujte pod jazyk. Silně zatlačte na dávkovací pumpičku až do nejvyšší polohy. Pro vyvinutí největšího tlaku na pumpičku použijte prst, se kterým je tento pohyb nejsnazší. Uvolněte pumpičku a nechte ji vrátit se do původní polohy. Před každým dalším stlačením pumpičky vyčkejte alespoň 2 sekundy. Zatlačení opakujte podle požadované dávky, kterou Vám lékař předepsal. Roztok nechte pod jazykem 2 minuty a poté jej spolkněte. Po použití špičku pumpičky otřete a bezpečnostní kroužek vraťte zpět na místo. Při dalším použití odstraňte bezpečnostní kroužek a opakujte postup od bodu 7. **4.3. Kontraindikace** Hypersenzitivita na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.; Onemocnění z imunitního deficitu nebo aktivní formy autoimunitní poruchy; Maligntní onemocnění; Nekontrolované nebo závažné astma (FEV1 < 70 % náležité hodnoty); Zářetý v ústní dutině, jako lichen planus, vředy v ústní dutině nebo orální mykóza. **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití** Před zahájením léčby by měly být v případě nutnosti příznaky alergie stabilizovány vhodnou symptomatikou léčbou. Iniciační léčba by měla být odložena v případě výskytu významných klinických příznaků alergického onemocnění. V souvislosti se sublingvální imunoterapií byla hlášena eozinofilní ezofagitida. Pokud se během léčby přípravkem Staloral 300 vyskytnou závažné nebo přetrvávající gastroezofageální příznaky, včetně dysfagie nebo bolesti na hrudi, léčba musí být přerušena a pacient vyšetřen svým lékařem. Léčba může být obnovena pouze podle pokynů lékaře. Při výskytu alergenem vyvolaných příznaků je nutné použít léčbu, např. kortikosteroidy, H1-antihistaminiky a beta-2-mimetiky. Alergenová imunoterapie u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) musí být pečlivě zvažována. V případech mykózy, aftů, lézí na sliznici, ztráty zubu nebo chirurgického zákroku v dutině ústní, včetně vytrhnutí zubu, musí být léčba přípravkem Staloral 300 zastavena až do úplného zhojení. Pacienti užívající beta-adrenergní blokátory nemusejí odpovídat na běžné dávky adrenalinu používané k léčbě závažných systémových reakcí, včetně anafylaxe. Beta-adrenergní blokátory antagonizují kardiostimulační a bronchodilatační účinky adrenalinu. Tento přípravek obsahuje 590 mg chloridu sodného v lahvičce (v 10 ml roztoku). To musí být vzato v úvahu u pacientů dodržujících dietu s přísným omezením sodíku, především u dětí. Pacienti musí informovat lékaře o každém nedávném přidruženém onemocnění a jakémkoli zhoršení alergického onemocnění. **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. V klinických studiích s přípravkem Staloral 300 nebyly žádné interakce hlášeny. Při závažných alergických reakcích může být nutné použití adrenalinu. Riziko nežádoucích účinků adrenalinu může u pacientů léčených tricyklickými antidepresivy a inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) být zvýšeno s možnými smrtelnými následky. Před zahájením léčby je toto riziko nutné brát do úvahy. Klinické zkušenosti se současnou vakcinací při léčbě přípravkem Staloral 300 nejsou dostupné. Vakcinace by měla proběhnout bez přerušování léčby přípravkem Staloral 300 po lékařském zhodnocení celkového stavu pacienta. **4.6. Fertilita, těhotenství a kojení** **Těhotenství** Klinické údaje o používání přípravku Staloral 300 u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech reprodukční toxicitu nenaznačují. Jako preventivní opatření je vhodné vyhnout se zahájení léčby přípravkem Staloral 300 v těhotenství. Jestliže dojde během léčby k otěhotnění, lze pokračovat v léčbě za pečlivého dohledu. **Kojení** Není známo, zda se přípravek Staloral 300 vylučuje do mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech zkoumající vylučování přípravku Staloral 300 do mléka. Riziko u novorozence/kojence nemůže být vyloučeno. Na základě posouzení prospěšnosti léčby pro matku a prospěšnosti kojení pro dítě musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo léčbu přípravkem Staloral 300. **Fertilita** S přípravkem Staloral 300 nebyly provedeny žádné studie fertility na zvířatech. Nicméně histopatologická vyšetření samičích a samičích reprodukčních orgánů ve studiích toxicity po opakovaných dávkách extraktů alergenů při přípravku Staloral 300 neukázala žádné nežádoucí účinky. **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje** Staloral 300 nemá žádný vliv na schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje. **4.8. Nežádoucí účinky** Při léčbě jsou pacienti vystaveni alergenům, které mohou vyvolat reakci okamžitě po požití nebo opožděnou. Tak jako u každé alergenové imunoterapie se mohou objevit závažné alergické reakce včetně závažné laryngofaryngeální poruchy (např. dysfonie, orofaryngeální diskomfort a otok faryngu) a systémových alergických reakcí (např. náhlé vzplanutí onemocnění postihujícího pokožku, sliznice nebo obojí, útlum dýchání, přetrvávající trávicí potíže jako bolest břicha nebo zvracení nebo snížený krevní tlak a/nebo související příznaky jako hypotonie nebo synkopa). Informujte pacienta o možných souvisejících známkách a příznacích a poučte jej o nutnosti okamžitě vyhledat lékařskou pomoc a přerušit léčbu při jejich výskytu. Léčba lze znovu zahájit pouze na radu lékaře. Snášenlivost požití dávky se může u pacienta lišit v závislosti na jeho stavu a prostředí. Předchozí léčba antialergiky (např. antihistaminiky) může snížit výskyt a závažnost nežádoucích účinků. Při výskytu nežádoucích účinků je třeba přehodnotit léčebný režim. **Hlášení podezření na nežádoucí účinky** Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosu a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlazit-nezadoucni-ucinek. **4.9. Předávkování** Jestliže jsou používány vyšší než doporučené denní dávky, zvyšuje se riziko nežádoucích účinků a jejich závažnost. **Farmakodynamické vlastnosti** Farmakoterapeutická skupina: extrakt alergenů ATC klasifikace: skupina V01AA. **5.2. Farmakokinetické vlastnosti** Většina alergenů u přípravku Staloral 300 je směsí proteinů a glykoproteinů. Intaktní alergeny nejsou v krvi po sublingválním podání přímo biologicky dostupné. Proto nebyly provedeny žádné farmakokinetické studie u zvířat ani u člověka pro zjištění farmakokinetického profilu a metabolismu extraktů alergenů. **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti** Neklinické údaje se extraktů alergenů obsažených v přípravku Staloral 300 získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázové dávce, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční toxicitě a toxicitě pro embryofetální vývoj neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE** **6.1. Seznam pomocných látek** Chlóríd sodný, glycerol, mannitol, voda pro injekci. **6.2. Inkompatibilita** Neuplatňuje se. **6.3. Doba použitelnosti** 36 měsíců před prvním otevřením, 30 dní po otevření. **6.4. Zvláštní opatření pro uchování** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Při přenesení lahvičky musí být lahvička vždy udržována ve svislé poloze. Při transportu lahvičky Staloral 300 s nasazenou dávkovací pumpičkou je třeba lahvičku uložit zpět do plastové krabičky a zajistit bezpečnostním kroužkem. Při cestování letadlem nenechávejte lahvičky Staloral 300 s nasazenou dávkovací pumpičkou zavazadlovým prostorem. **6.5. Druh obalu a obsah balení** Hnědá skleněná lahvička typu I, pryžová zátká, hliníkový uzávěr „tear-off“ s barevně odlišeným plastickým víčkem: modrým pro koncentraci 10 IR/ml, fialovým pro koncentraci 300 IR/ml. Balení obsahuje dávkovací pumpičku (jednu pro každou lahvičku), příbalovou informaci. **Velikost balení:** Iniciační léčba: 1 lahvička s modrým víčkem (10 IR/ml) 2 lahvičky s fialovým víčkem (300 IR/ml) 3x1 dávkovací pumpička. Udržovací léčba: 2 lahvičky s fialovým víčkem (300 IR/ml) 2x1 dávkovací pumpička. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení. **6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku** Žádné zvláštní požadavky na likvidaci. **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI** Stallergenes G, Rue Alexis de Torqueville 92160 Antony Francie. **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)** 59/334/03-C9. **DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE** Datum první registrace: 30.10.2003 / 4.2.2015. **10. DATUM REVIZE TEXTU** 13. 7. 2022 Úplnou informaci o léčivém přípravku získáte v SPC. Výdej léku je vázán na lékařský předpis. Lék je částečně hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobnější informace získáte na adrese: Stallergenes CZ s.r.o., Evropská 859/115a, 16000 Praha 6, tel.: 222515342. www.stallergenesgr.cz, cz.info@stallergenesgr.com

Doporučení EAACI z r. 2017 považuje za velmi důležité hodnotit nejen snížení alergických příznaků v průběhu AIT, ale zejména následně. Byly vytvořeny 2 termíny ohledně účinku AIT z hlediska prevence: **krátkodobý preventivní účinek v průběhu dvouletého období po ukončení AIT a dlouhodobý preventivní účinek přetrvávající nejméně dva roky a více od ukončení AIT** (10, 12).

V průběhu AIT dochází postupně k indukci specifických protilátek IgG4, tento biomarker může být sledován pro kontrolu řádně prováděné AIT a compliance s léčbou, základním klinickým markerem však nadále zůstává monitoring symptomového skóre a snižování farmakoterapie.

Zásadní kontraindikací pro AIT je nekontrolované astma, aktivní systémové autoimunity (nereagující na léčbu), aktivní maligní onemocnění a iniciace AIT v průběhu gravidity. Ačkoliv zahájení AIT je kontraindikováno během těhotenství, probíhající AIT je přípustná, pokud byla pacientkou dosud dobře snášena. Důkazy o účinnosti AIT jsou omezené u dětí mladších pěti let.

Závěr

Alergenová imunoterapie je exkluzivní imunomodulační postup prováděný specialisty oboru alergologie a klinická imunologie a splňující charakter biologické a vysoce personalizované medicíny.

Jedná se o účinnou kauzální léčbu, která na rozdíl od farmakoterapie modifikuje přirozený průběh alergických onemocnění a navozuje vznik

alergen-specifické imunologické tolerance přetrvávající až několik let po jejím ukončení. Terapeutické alergeny s prokázanou kvalitou, účinností a bezpečností dle evropských regulačních autorit jsou nezastupitelnou součástí léčby respiračních alergií. Jedná se o léčbu velmi bezpečnou, s minimem nežádoucích účinků (31).

Pro kterého astmatika bychom tedy zvolili AIT jako léčebnou modalitu? Mělo by se přednostně jednat o astmatika s alergickým eozinofilním fenotypem trpícího současně alergickou rinitidou a s prokázanou dominující alergickou vazbou (SLIT s obsahem roztočů je součástí doporučení GINA). Průběh astmatu by měl být pod kontrolou, nekontrolované astma je kontraindikací AIT. Současně by pacient měl mít FEV1 \geq 70 % náležitých hodnot. Pro spolupráci je důležité zvolit motivovaného pacienta, který neočekává okamžitou úlevu od alergických symptomů a je srozuměn s delším časovým horizontem a s dlouhodobou adhezí k léčbě. V případě příznivého průběhu AIT a stabilizace astmatu by měl lékař zkusit jít ve farmakoterapii o krok níže a využít tak imunomodulační efekt AIT.

Alergenová imunoterapie je sice rutinně doporučována preferenčně v indikacích alergické rýmy. Pokud však pohlédneme na alergický zánět horních cest dýchacích jako na významný rizikový faktor v rozvoji bronchiálního astmatu, tak i tato indikace je v jasném kontextu léčby alergického eozinofilního astmatu, respektive zánětu „Th2-high“.

LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 Update) <https://ginasthma.org/gina-reports>.
2. Terl M, Sedlak V, Cap P et al. Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy. *Allergy*. 2017;72: 1279-1287. <https://doi.org/10.1111/all.13165>
3. Terl M, Pohunek P, Kuhn M, Bystron J. Four seasons of Czech asthma study: asthma characteristics and management reality in the Czech Republic. *J Asthma*. 2020;57(8):898-910.
4. Novosad J, Krčmová I. Interpretujeme správně počty eozinofilů v periferní krvi u pacientů s bronchiálním astmatem? *Alergie*. 2021;2:115-124.
5. Holguin F, Cardet JC, Chung KF et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jan 2;55(1):1900588. doi: 10.1183/13993003.00588-2019. PMID: 31558662.
6. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, Ortega H, Bates S, Bleecker ER et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:1509-18. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.005.
7. Lim HF, Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018; 9(1):56-63.
8. Krčmová I, Novosad J. Cílená biologická léčba bronchiálního astmatu. *Farmakoterapie*. 2018;14(1):94-103.
9. Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1294-1302.
10. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73:765-798.
11. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016. <http://www.ginaasthma.org>. Accessed 16 Aug 2016.
12. Agache I, Lau S, Akdis CA et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust-mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019;74:855-873.
13. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:18-29.
14. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-specific immunotherapy in 2017. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18:168-176.
15. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. 3. přepracované vydání. *Tigis* 2021, 978-80-87323-18-2.
16. Niggemann B, L Jacobsen L, Dreborg S. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006 Jul;61(7):855-9.
17. Durham SR, Emminger W, Kapp A et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25. e5.
18. Dahl R, Roberts G, de Blic, J et al. SQ grass sublingual allergy immunotherapy tablet for disease-modifying treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:92-104.
19. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass SLIT-tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy and Clinical Immunology*. 10.1016/j.jaci.2017.06.014
20. Wahn U. Preventing new sensitization and asthma onset by allergen immunotherapy: The current evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:443-446.
21. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568-75. e7.
22. De Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ-HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma - post hoc results from a randomised *Respir Med*. 2014;108:1430-1437.
23. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(16):1715-25.
24. Demoly P, Emminger W, Rehm D et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):444-451.
25. Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. SQ-HDM SLIT-tablet is effective in the treatment of allergic asthma: results from a DBPC phase III trial (MITRA). *JAMA*. 2016;315:1715-1725.
26. Calderón MA, Linneberg A, Kleine-Tebbe J et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(1):38-48.
27. Hrubíško M., Krčmová I. Roztočová alergie – lze léčit lépe? *Alergie*. 2019;4:245-253.
28. Caimmi D, Demoly P. A review of allergen immunotherapy in asthma. *Allergy Asthma Proc* 43:310-313, 2022; doi: 10.2500/aap.2022. 43. 210113)
29. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-77.
30. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*, February 2022; Volume 13:100275-100283, <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>
31. Krčmová I, Čáp P, Kučera P et al. Stanovisko ČSAKI k sublinguální alergenové imunoterapii v léčbě inhalačních alergií. *Alergie*. 2022;2:138-142.

Plicní střádání

Martina Šterclová

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Intersticiální plicní procesy (IPP) nejsou jen otázkou jizvení nebo zánětu v plicní tkáni. Plíce mohou sloužit také jako úložiště produktů, které mohou v lidském organismu v důsledku onemocnění vznikat v nadměrném množství.

Za střádavá onemocnění sensu stricto jsou považována geneticky podmíněná onemocnění, která spočívají v dysfunkci lysozomálních enzymů, která vede k poruše degradace a transportu různých makromolekul z lysozomů. S intersticiálním plicním postižením se můžeme setkat u nemocných s Gaucherovou nemocí, Niemann-Pickovou nemocí a Fabryho nemocí. V širším kontextu se ale s hromaděním různých látek v plicní tkáni setkáváme i v případech dětské plicní intersticiální glykogenózy (PIG), alveolární lipoproteinózy nebo plicní amyloidózy.

Příčina PIG není objasněna. Onemocnění bylo popsáno poprvé v roce 2002 a ke stanovení této diagnózy je nutný odběr vzorku plicní tkáně. I když v dětském věku probíhá PIG obvykle příznivě a obtíže nemocných spontánně v čase ustupují, dlouhodobá prognóza nemocných není známa.

Alveolární lipoproteinózy mohou být získané (např. po masivní expozici křemičitému prachu), autoimunitní, ale i geneticky podmíněné. Na rozdíl od lysozomálních střádavých nemocí v případě plicní alveolární lipoproteinózy dochází k hromaděním abnormálních makromolekul pouze v plicích postižených jedinců. Obdobně amyloidóza není jednou nemocí, ale skupinou chorob s různou etiopatogenezí, v jejichž důsledku vzniká amyloid – skupina různých proteinů s porušenou konformací, která se mohou ukládat v různých orgánech včetně plic. Diagnostika plicní alveolární lipoproteinózy je založena na typickém vzhledu a biochemickém složení tekutiny získané bronchoalveolární laváží, diagnostika amyloidózy je histologická.

Klíčová slova: lysozomální střádavé nemoci, amyloidóza, plicní alveolární proteinóza, plicní intersticiální glykogenóza.

Pulmonary storage

Interstitial lung diseases (ILDs) are not just a matter of scarring or inflammation in the lung tissue. The lungs can also serve as a repository for products that can be produced in excessive amounts in the human body as a result of disease.

Genetically based dysfunctions of lysosomal enzymes, which leads to an inefficient degradation and transport of various macromolecules from lysosomes, are considered to be storage diseases sensu stricto. ILDs were described in patients with Gaucher disease, Niemann-Pick disease and Fabry disease. In a broader context, however, the accumulation of various substances in the lung tissue is also encountered in cases of pediatric pulmonary interstitial glycogenosis (PIG), alveolar lipoproteinosis or pulmonary amyloidosis.

The cause of PIG is not clear. The disease was first described in 2002 and a lung tissue sample is required to establish this diagnosis. Even though PIG usually goes well in childhood and the patients' difficulties spontaneously subside over time, the long-term prognosis of the patients is unknown.

Alveolar lipoproteinosis can be acquired (e.g. after massive exposure to silica dust), autoimmune, but also genetically determined. Unlike lysosomal storage diseases, in the case of pulmonary alveolar lipoproteinosis, accumulation of abnormal macromolecules occurs only in the lungs of affected individuals. Similarly, amyloidosis is not a single disease, but a group of diseases with different etiopathogenesis, as a result of which amyloid – a group of different proteins with a distinctive conformation, which can be deposited in various organs, including the lungs – is formed. The diagnosis of pulmonary alveolar

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: doc. MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., martina.sterclova@ftn.cz

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4 – Krč

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2022;68(8):525-531

Článek přijat redakcí: 12. 9. 2022

Článek přijat po recenzích: 26. 10. 2022

lipoproteinosis is based on the typical appearance and biochemical composition of the fluid obtained by bronchoalveolar lavage, the diagnosis of amyloidosis is histological.

Key words: lysosomal storage diseases, amyloidosis, pulmonary alveolar proteinosis, pulmonary interstitial glycogenosis.

Úvod

Střádavá nemoc je termín historicky vyhrazený pro skupinu nemocí, jejichž příčinou je deficit/absence enzymů sloužících k degradaci zejména lipidů s jejich následným hromaděním v lysozomech. K hromadění, tedy střádání, dochází v oblasti plic i při dalších chorobách, pro které je typické hromadění proteinů nebo lipoproteinů. Přehled nemocí, pro které je charakteristické střádání tělu vlastních látek v plicní tkáni, přináší tabulka 1.

Patogeneze plicního poškození při střádavých nemocech

Lysozomální střádavé nemoci

Pro Gaucherovu chorobu je typická infiltrace interalveolárních sept Gaucherovými buňkami (makrofágy, v jejichž lysozomech jsou nahromaděny glykolipidy). Gaucherovy buňky mohou obturovat i lumen cév, což může vést k rozvoji plicní hypertenze (1). U pacientů s tímto onemocněním se na rozvoji choroby podílí ale také dysfunkční autofagie a narušení autofagických mechanismů je způsobeno především abnormálním obsahem lysozomů (2). Niemann-Pickovy buňky (makrofágy, jejichž lysozomy jsou vyplněny sfingomyelinem a cholesterolem), obdobně infiltrují interalveolární septa a stěnu bronchů u nemocných s Niemann-Pickovou chorobou. U nemocných s Fabryho nemocí se

v patogenezi plicního postižení podílí i aktivace imunitního systému v reakci na akumulovaný materiál, s produkcí prozánětlivých a profibrotických cytokinů, kyslíkových radikálů a dalších látek, které mohou spustit proces fibrotizace plicní tkáně (3).

Amyloidóza

Amyloid je tvořen dlouhými proteinovými vlákny nebo fibrilami, které jsou obvykle uspořádány do struktury beta skládaného listu. Není jasné, proč původní protein změní konformaci a vytvoří vlákna, která jsou základem struktury amyloidu. Například u amyloidózy z lehkých řetězců dochází k rozbalení proteinů, jejich dimerizaci a oligomerizaci s následnou tvorbou beta skládaných listů. Dosud není známo, zda ke změně konformace proteinů dochází v krevním řečišti, nebo přímo v postižených orgánech. Cytotoxicita amyloidu nespočívá pouze v ukládání nerozpustných fibril extracelulárně v postižených tkáních. Cytotoxické jsou velmi pravděpodobně i oligomery proteinů, které mohou negativně ovlivňovat integritu buněčných membrán. Fibrily brání správnému kontaktu buněk, ovlivňují růst a buněčné dělení a rozbalené proteiny podporují apoptózu postižených buněk (4).

K fibrilám tvořícím amyloid bývají navázány i další proteiny, vždy je přítomen např. heparan sulfát proteoglykan (HSPG) a sérová amyloidová P-komponenta (SAP) totožná prakticky s plazmatickým proteinem sérovým amyloidem P. Tento konkrétní protein brání degradaci fibril.

Tab. 1. Nemoci provázené střádáním tělu vlastních substancí v plicní tkáni

Střádaný materiál	Choroba	Příčina
Lipidy – sfingomyelin, cholesterol	Niemann-Pickova nemoc (ASMD – acid sphingomyelinase deficiency)	Typ A, B mutace genu SMPD1 – deficit kyselých sfingomyelináz Typ C mutace genů NPC1, NPC2 – porucha transportu LDL cholesterolu
Glukosylceramid, glukosylsfingosin	Gaucherova nemoc	Mutace genu GBA1 – redukce aktivity kyselých β-glukosidáz
Glykosfingolipidy – globotriaosylceramid, globotriaosylsfingosin	Fabryho nemoc	Deficit α-galaktosidázy A
Amyloid tvořený lehkými/těžkými řetězci imunoglobulinů	AL/AH amyloidóza	Nadměrná tvorba a vznik fibril – získaná, i dědičná
Amyloid tvořený transthyretinem	Transthyretinová amyloidóza – wild type, familiární forma	Věkem podmíněné rozvolnění vazeb monomerů transthyretinu, nesprávné sbalení monomerů a tvorba fibril; u familiární formy geneticky podmíněná porucha tvorby tetramerů s následným vznikem fibril
Apo sérový amyloid A	AA amyloidóza	Akumulace sérového amyloidu A
Amyloid tvořený variantou apolipoproteinu AI	AApoAIV	Projev stárnutí, wild type – hereditární
Amyloid tvořený variantou β2 mikroglobulinu	Aβ2M	Hereditární
Lipoproteiny	Plicní alveolární lipoproteinóza	Primární – přítomnost protilátek proti GM-CSF, mutace GM-CSF receptoru Sekundární – kongenitální – mutace SFTPC (SF-B, SF-C), mutace ABCA3, mutace TTF1
Glykogen	Plicní intersticiální glykogenóza	Pravděpodobně defekt maturace mesenchymálních buněk

SMPD1 – sfingomyelin fosfodiesteráza 1; NPC – Niemann Pick typ C; LDL lipoproteiny s nízkou densitou; GBA – kyselá β-glukosidáza; AL – amyloidóza s lehkými řetězci; AH – amyloidóza s těžkými řetězci; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; SFTPC – surfaktantový protein C; SF-B surfaktant B; SF-C surfaktant C; ABCA3 – ATB-binding cassette subfamily A member 3; TTF1 – thyroid transcription factor 1

Plicní alveolární proteinóza

Proteinem, který se hromadí v oblasti plicních sklípků u nemocných s alveolární proteinózou, je surfaktant. Nemoc může být způsobena tvorbou abnormálního surfaktantu nebo vadnou clearance surfaktantu, obojí vede k akumulaci surfaktantových proteinů v pneumocytech II typu a k jejich poškození (5). Rozdělení plicních alveolárních proteinóz (PAP) je shrnuto v tabulce 2.

Plicní intersticiální glykogenóza

Plicní intersticiální glykogenóza (PIG) je onemocnění manifestující se nejčastěji u novorozenců a charakteristickým nálezem u dětí s touto nemocí je rozšíření plicního intersticia dané přítomností vřetenitých buněk vyplněných glykogenem. Zda se jedná o reakci na dosud neidentifikované poškození, či zda se jedná o specifickou poruchu maturace není známo. Pro druhou zmíněnou teorii svědčí paralelně často zjištěná porucha růstu alveolů, mimoplicní postižení nejčastěji v podobě vrozených srdečních vad a spontánní regrese v čase. Byla však popsána i asociace PIG s mukopolysacharidózami a někteří autoři se přiklánějí k tomu, že PIG může být u části pacientů první manifestací mukopolysacharidóz (které jinak ale plíce prakticky nepostihují).

Klinický obraz onemocnění

Lysozomální stádavé nemoci

Stádavé choroby nepostihují izolovaně plicní tkáň, plicní postižení bývá obvykle jedním z mnoha, která onemocnění provázejí. Pro Gaucherovu nemoc 1. typu (bez neurologického postižení) bývá typické postižení kostí, hepatosplenomegalie, trombocytopenie a anémie, u těchto nemocných se můžeme setkat i s plicním postižením. Intersticiální plicní postižení může být také součástí obrazu Niemann-Pickovy choroby B, společně s hepatomegalií, hyperlipidemií a trombocytopenií, případně neurologickým postižením (1/3 nemocných). Nemoc se může manifestovat v dětství, ale i v dospělosti, diagnóza IPP někdy dokonce předchází diagnózu Niemann-Pickovy nemoci. Přestože Fabryho nemoc také představuje multisystémovou chorobu, nejčastějším projevem bývá hypertrofická kardiomyopatie. Plicní posti-

žení připomíná chronickou obstrukční plicní nemoc, intersticiální plicní proces nebývá častým (7).

Amyloidóza

Mezi časté projevy u nemocných s plicním postižením v důsledky amyloidózy patří námahová dušnost, kašel, hubnutí a bolesti hrudníku. Vzhledem k tomu, že plíce bývají jedním z postižených orgánů, kromě výše uvedeného může podezření na amyloidózu vyvolat i nefrotický syndrom (u nediabetiků), srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, nevysvětlitelné zážvací obtíže a/nebo hepatomegalie. Pozornost je třeba věnovat také pacientům s recidivujícím pleurálním výpotkem nejasné etiologie a anamnézou syndromu karpálního tunelu nebo periferní neuropatie (8). Tracheobronchiální depozita amyloidu mohou vést k rozvoji fixované obstrukce dýchacích cest a hemoptýze. Příznaky AA amyloidózy navíc zahrnují příznaky základního onemocnění, které k rozvoji choroby vedlo. Kromě nedostatečně léčených infekčních chorob, systémových nemocí pojiva, nádorových nemocí a idiopatických střevních zánětů bývají AA amyloidózou komplikovány i neléčené autoinflamatorní procesy, zejména hereditární středomořská horečka.

Plicní alveolární proteinóza

Manifestace PAP souvisí s jejich patogenezi. Nejčastější jsou pravděpodobně autoimunitní PAP, s mediánem stanovení diagnózy v 5. dekádě, k manifestaci může ale dojít kdykoliv od kojeneckého věku do senia. Třetina nemocných může být asymptomatických, u třetiny postižených dominuje dušnost a u pětiny kašel. Sekundární PAP často provází kromě výše uvedeného horečka. Geneticky podmíněná PAP má variabilní dědičnost a penetranci a k prvním projevům nemoci může dojít jak v časném dětství, tak v dospělosti (9).

Plicní intersticiální glykogenóza

PIG se manifestuje nejčastěji hned po porodu, i když byly zaznamenány i případy, kdy se projevy onemocnění rozvinuly až několik týdnů po narození. U nemocných dominuje tachypnoe, hypoxémie, zatahování a inspirační chrůpky. U většiny dětí s PIG se v průběhu prvních let života

Tab. 2. Plicní alveolární proteinózy – klasifikace

Autoimunitní PAP	Protilátky proti GM-CSF	Dysfunkce alveolárních makrofágů – nedostatečná clearance surfaktantu, nedostatečná antiinfekční obrana Funkční modifikace neutrofilů a lymfocytů
Geneticky podmíněná PAP	Tvorba abnormálního surfaktantu Geneticky podmíněný defekt receptoru pro GM-CSF Nesnášenlivost lysinurických proteinů způsobená defektním transportem kationických aminokyselin membránou	Mutace genů SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2-1, hyperplazie alveolárních epitelů II. typu Dysfunkce alveolárních makrofágů – nedostatečná clearance surfaktantu, nedostatečná antiinfekční obrana Funkční modifikace neutrofilů a lymfocytů Mutace genu SLC7A7, exprese tohoto genu je řízena GM-CSF
Sekundární PAP	Asociace s imunodeficity, vzácně se systémovými chorobami pojiva Asociace s malignitami včetně hematologických Inhalace toxických látek (křemík, talek, cement, kaolín, aluminium, titan, indium, celulóza)	V důsledku imunodeficitu/choroby/expozice dochází k poruše funkce alveolárních makrofágů vedoucí k nedostatečné clearance surfaktantu

PAP – plicní alveolární proteinóza; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; SFTPB – surfaktantový protein B; SFTPC – surfaktantový protein C; ABCA3 – ATB-binding cassette subfamily A member 3; NKX2-1 – NK2 homeobox 1

situace upravuje, u některých ale může dlouhodobě přetrvávat nižší tolerance fyzické zátěže (10).

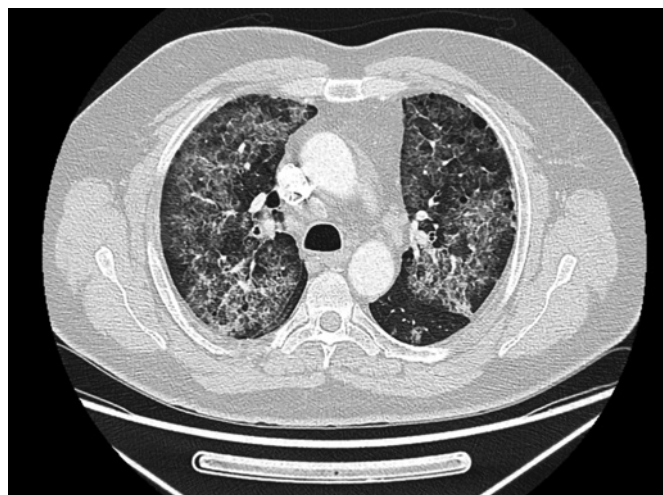
Diagnostika

Tabulka 3 zahrnuje typický radiologický obraz nemocí s plicním střádáním a diagnostické metody. Níže je uvedeno několik poznámek k diagnostice.

Lysozomální střádavé nemoci

V tekutině získané bronchoalveolární laváží u nemocných s Gaucherovou nemocí nacházíme pěnovité makrofágy s obsahem lipidů, u Niemann-Pickovy choroby pak histiocyty s mnoha vakuolami a granuly, které se při barvení podle May-Grunwald-Giemsy barví jasně modře.

Obr. 1. Sekundární plicní alveolární proteinóza po masivní expozici křemíku



Obr. 2. Počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností u pacienta s hereditární plicní alveolární proteinózou



Tab. 3. Typický radiologický obraz a další diagnostické metody u chorob s plicním střádáním

Nemoc	HRCT obraz	Další dg. Metody
Gaucherova nemoc	Retikulace, opacity mléčného skla, bronchiektázie	Aktivita glukocerebrosidázy < 15 % Nízká aktivita kyselých sfingomyelinázy v leukocytech, genetické vyšetření
Niemann-Pickova nemoc	Zesílení interlobulárních sept, opacity mléčného skla, „crazy paving“	Nízká aktivita α -galaktosidázy A u mužů, genotypizace GLA u žen
Fabryho nemoc	Mozaiková perfúze, opacity mléčného skla	Histologický průkaz depozit amyloidu
Amyloidózy	Bilaterální noduly (< 5 mm), kalcifikované granulomy, pleurální výpotek, opacity mléčného skla, retikulace, kondenzace	Histologický průkaz a typizace amyloidu (obvykle AL/AH)
Nodulární amyloidóza	Jeden nebo více nodulů	Histologický průkaz a typizace amyloidu
Tracheobronchiální amyloidóza	Zesílení stěny trachey a bronchů, s kalcifikacemi (šetří zadní stěnu trachey), atelektázy, stenózy bronchů	Stanovení anti-GM-CSF autoprotilátek
Autoimunitní PAP	„Crazy paving“ – retikulace v terénu opacit mléčného skla	Genetické vyšetření
Sekundární PAP	„Crazy paving, retikulace (Obrázek 1)	Genetické vyšetření, vysoká sérová koncentrace GM-CSF
PAP při mutaci genu pro surfaktant	Opacity mléčného skla a cysty (Obrázek 2)	Vysoká koncentrace dibazických aminokyselin v moči (arginin, lysin, ornithin)
PAP při mutaci genu pro GM-CSF	„Crazy paving“ – jako autoimunitní PAP	
PAP při mutaci lysinurických proteinů	„Crazy paving“ – jako autoimunitní PAP	
PIG	Opacity mléčného skla, kondenzace parenchymu, lineární opacity, mozaiková perfúze, zesílení sept v horních plicních lalocích	Histologický průkaz vřetenobuněčných elementů (lipofibroblasty) vyplněných PAS pozitivní hmotou odpovídající glykogenu

HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností; GLA – α -galaktosidáza; AL – amyloid z lehkých řetězců imunoglobulinů; AH – amyloid z těžkých řetězců imunoglobulinů; PAP – plicní alveolární proteinóza; GM-CSF – kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy; PIG – plicní intersticiální glykogenóza; PAS – periodic acid-Schiff

sanofi

VÁŠ PARTNER V DIAGNOSTICE GAUCHEROVY NEMOCI

Diagnostikujte nebo vylučte Gaucherovu nemoc pomocí jednoduchého enzymatického testu.¹ Screeningové sady pro vyšetření pomocí metody suché krevní kapky si můžete objednat prostřednictvím webové stránky www.spravnadiagnoza.cz

Splenomegalie a/nebo
trombocytopenie?²

ANO

Hematologické onemocnění?³

NE

Gaucherova nemoc/ASMD?



Pomocí jednoho testu vylučte také ASMD
(dříve Niemann-Pickova choroba), která má stejné
nebo velmi podobné příznaky jako Gaucherova nemoc.⁴

Literatura: 1. Mistry PK, Sadan S, Yang R et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among hematologists/oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82(8):697-701. 2. Gaucher registry annual report, Genzyme Corp, 2006. 3. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011;86(1):110-115. 4. McGovern MM, et al. Consensus recommendation for a diagnostic guideline for acid sphingomyelinase deficiency. *Genetics in Medicine* 2017;9(19):967-974

sanofi

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com

MAT-CZ-2200852-1.0-10/2022
Určeno pro odbornou veřejnost.

**GAUCHEROVA
nemoc**

TESTUJTE

Amyloidóza

U nemocných s amyloidózou je diagnostika založena na histologickém vyšetření tkáně s průkazem tkáňových depozit amyloidu. U nemocných s transthyretinovou amyloidózou může v diagnostice pomoci také pyrofosfátový sken – scintigrafické vyšetření s využitím technecium 99 m-pyrofosfátu (99mTc-PYP). U nemocných s hematologickými malignitami a s AL/AH amyloidózou může na onemocnění upozornit přítomnost paraproteinu (v riziku jsou pacienti s monoklonální gamapatií nejasného významu, mnohočetným myelomem a dalšími dyskraziemi plazmatických buněk). Standardním barvením, které se používá k vizualizaci depozit amyloidu ve vzorku tkáně, je barvení konžskou červení s následným vyšetřením preparátů v polarizovaném světle. Patolog by měl kromě identifikace amyloidu popsat, zda jsou depozita amyloidu lokalizovaná stromálně, nebo vaskulárně. Dalším krokem, který je klíčovým pro specifikaci amyloidu, je imunofluorescenční vyšetření nativního vzorku nebo imunohistochemické vyšetření parafinem konzervovaného vzorku. V některých laboratořích lze k typizaci amyloidu využít také hmotnostní spektrometrie.

Plicní alveolární proteinóza

Diagnostickou metodou pro PAP je bronchoskopie s bronchoalveolární laváží. CAVE: pokud je laváž prováděna z málo postižené oblasti, získaná tekutina nemusí mít učebnicový mléčný charakter. Cytologicky bývá zachycena lymfocytóza a mandatorní při podezření na PAP je barvení PAS (periodic acid-Schiff).

Léčba

Lysozomální střádavé nemoci

Gaucherova nemoc byla první lysozomální střádavou chorobou, kterou lze kauzálně léčit. Symptomatictí pacienti s Gaucherovou nemocí 1. typu mohou být kandidáty substituční léčby (ERT, enzyme replacement therapy, používají se imigluceráza, velagluceráza, taligluceráza), která má výborný efekt při organomegalii a abnormalitách krevního obrazu, efekt na intersticiální plicní postižení nebo plicní hypertenzi, která tuto chorobu také může provázet, je sporný (11). ERT olipudázou alfa je od roku 2021 možností léčby pro pacienty s Niemann-Pickovou nemocí (12). ERT (agalsidase alfa, agalsidase beta) lze nabídnout i nemocným s Fabryho chorobou, efekt na

plicní postižení bývá ale minimální. Migalastat (chaperon) plicní postižení pravděpodobně též zásadně neovlivňuje (13).

Amyloidóza

Nodulární plicní amyloidóza (obvykle se jedná o depozita AL/AH amyloidu) při absenci postižení jiných orgánů může být řešena excizí ložiska bez nutnosti další systémové léčby. Tracheobronchiální amyloidóza také obvykle spočívá v depozitech AL amyloidu, velmi často bez příznaků systémové nemoci nebo dalšího mimoplicního postižení. V léčbě mohou být použity endobronchiální intervenční metody s cílem desobliterovat dýchací cesty, u nemocných s progresivním charakterem onemocnění byla využita i systémová léčba. Blíže se léčbě amyloidóz věnuje tabulka č. 4 (14–16).

Plicní alveolární proteinóza

Léčba PAP se opírá o laváž celých plic v celkové anestezii. U autoimunitní PAP je alternativou celoplicní laváže podání GM-CSF buď subkutánně, nebo inhalačně. U vybraných nemocných s autoimunitní PAP může mít příznivý efekt podání rituximabu nebo plazmaferéza. Geneticky podmíněná PAP při mutacích genů pro surfaktant může odpovídat dobře na systémovou kortikoterapii případně azitromycin a hydroxychlorochin. Léčba intolerance lysinurických proteinů se opírá o nízkoproteinovou dietu a podávání citrulinu, v případě manifestace PAP je doporučována laváž celých plic a nebulizace GM-CSF. Vzhledem k tomu, že prognózu nemocných s PAP ovlivňují také oportunní infekce, za kterými stojí dysfunkce makrofágů, je ke zvažování dlouhodobá antibiotická profylaxe (17).

Plicní intersticiální glykogenóza

Léčba PIG je založena na podávání systémových glukokortikosteroidů s obvykle dobrým efektem, který je přičítán efektu této léčby na maturaci lipofibroblastů.

Závěr

Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů nebyla nikdy jednoduchá a vždy vyžadovala a vyžaduje multidisciplinární přístup. Pro správné rozhodnutí jsou ale klíčovým momentem kvalitní vstupní data. Ošetřující lékař pacienta musí vždy řešit pacienta jako celek a nebagatelizovat mimoplicní postižení. Právě kombinace mimoplicního postižení a intersticiálního plicního procesu jsou typickým znakem některých vzácnějších

Tab. 4. Léčba amyloidóz

Typ amyloidózy	Terapie
AL amyloidóza	nodulární a tracheobronchiální postižení – excize, desobliterace difuzní plicní postižení – léčba kopíruje léčbu mnohočetného myelomu (melfalan/cyklofosamid, dexamethason, bortezomib), recentně daratumumab (anti CD38), transplantace autologních kmenových buněk, inhibitory proteazomu 2. linie – carfilzomib, ixazomib
AA amyloidóza	Léčba základního onemocnění – u chorob, kde se v patogenezi podílí perzistující neinfekční zánět mediovaný IL-1 (autoinflamatorní syndromy), IL-6 (systémové choroby pojiva) nebo TNF- α (idiopatické střešní záněty), může vést cílená léčba i k regresi depozit amyloidu
Transthyretinová amyloidóza	Transplantace jater (sníží produkci variant transthyretinu) – obvykle u specifických forem primárně postihujících srdce, tyto formy se plicním postižením nemanifestují Stabilizátory transthyretinu – diflunisal, tafamidis Látky vážící tetramery transthyretinu, antisense oligonukleotidy, silencing RNA – v klinických studiích
Hereditární amyloidóza způsobená variantou β2 mikroglobulinu (Aβ2M)	Inhibitory agregace amyloidových fibril – doxycyklin

AL – amyloidóza z lehkých řetězců; IL-1 – interleukin 1; IL-6 – interleukin 6; TNF- α – transformující růstový faktor alfa; RNA – ribonukleová kyselina

nozologických jednotek včetně lysozomálních střeďavých nemocí nebo amyloidózy. Vzhledem k tomu, že u řady těchto procesů byla prokázána genetická predispozice a dědičnost, je potřeba vždy důkladně odebrat také rodinnou anamnézu, někdy i v širších souvislostech. U celé řady těchto

vzácných onemocnění je k dispozici specifická léčba, která modifikuje průběh choroby a zlepšuje prognózu pacienta. Bez správné diagnózy však dveře k těmto moderním postupům zůstávají zavřené.

Anotace: RVO FN Motol 00064203.

LITERATURA

- Ramaswami U, Mengel E, Berrah et al. Throwing a spotlight on under-recognized manifestations of Gaucher disease: Pulmonary involvement, lymphadenopathy and Gaucheroma. *Mol Genet Metab.* 2021;133(4):335-344.
- Myerowitz R, Puertollano R, Raben N. Impaired autophagy: The collateral damage of lysosomal storage disorders. *EBioMedicine.* 2021;63:103166.
- Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, Gasperini S, Motta S, Canonico F, Pieruzzi F, Monzani A, Pesci A, Biondi A. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):327.
- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2020;27(4):217-222.
- Iftikhar H, Nair GB, Kumar A. Update on Diagnosis and Treatment of Adult Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:701-710.
- Liptzin DR, Baker CD, Darst JR, Weinman JP, Dishop MK, Galambos C, Brinton JT, Deterding RR. Pulmonary interstitial glycogenesis: Diagnostic evaluation and clinical course. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1651-1658.
- Borie R, Crestani B, Guyard A, Lidove O. Interstitial lung disease in lysosomal storage disorders. *Eur Respir Rev.* 2021;30(160):200363.
- Baker KR, Rice L. The amyloidoses: clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2012;8(3):3-7.
- Salvatera E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018.
- Seidl E, Carlens J, Reu S, et al. Pulmonary interstitial glycogenesis - A systematic analysis of new cases. *Respir Med.* 2018;140:11-20.
- Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2018 Jun 21]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Thurberg BL, Diaz GA, Lachmann RH, Schiano T, Wasserstein MP, Ji AJ, Zaher A, Peterschmitt MJ. Long-term efficacy of olipudase alfa in adults with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD): Further clearance of hepatic sphingomyelin is associated with additional improvements in pro- and anti-atherogenic lipid profiles after 42 months of treatment. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):245-252.
- Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Ståhl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, Nicholls K, Niu DM, Pintos-Morell G, Reisin R, West ML, Schenk J, Anagnostopoulou C, Botha J, Giugliani R. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):238.
- Moy LN, Mirza M, Moskal B, Asado N, Shah B, Bitran J. Pulmonary AL amyloidosis: A review and update on treatment options. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:104060.
- Raimondi S, Porcari R, Mangione PP et al. A specific nanobody prevents amyloidogenesis of D76N β 2-microglobulin in vitro and modifies its tissue distribution in vivo. *Sci Rep.* 2017;7:46711.
- Nevone A, Merlini G, Nuvolone M. Treating Protein Misfolding Diseases: Therapeutic Successes Against Systemic Amyloidoses. *Front Pharmacol.* 2020;11:1024.
- Ataya A, Knight V, Carey BC, Lee E, Tarling EJ, Wang T. The Role of GM-CSF Autoantibodies in Infection and Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Concise Review. *Front Immunol.* 2021;12:752856.

Vzdělávejte se on-line a získajte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 3**



PŘEDNÁŠKY

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

Registrace je **ZDARMA**

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

Počet kreditů **3**

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

TERMÍN:

březen až prosinec 2022
dostupný na online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT:

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

DÉLKA KURZU:

135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

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

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Porucha kognitivních funkcí a hrozba pandemie demence aneb cesta hypertoniků k nesoběstačnosti

Peter Wohlfahrt

Pracoviště preventivní kardiologie, IKEM, Praha

V České republice vlivem stárnutí populace dochází k nárůstu prevalence kognitivní dysfunkce. Odhaduje se, že do roku 2050 se počet pacientů s demencí v ČR více než zdvojnásobí. Protože demenci není možné vyléčit, je důležité ovlivněním modifikovatelných rizikových faktorů předcházet rozvoji kognitivní dysfunkce. Arteriální hypertenze (AH) je jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje kognitivní dysfunkce a demence. Zvýšené hodnoty krevního tlaku v mládí jsou spojeny s vyšším rizikem poklesu kognitivních funkcí ve středním věku a rozvojem demence ve stáří. Důsledná kontrola AH u nízkorizikových pacientů s hypertenzí I. stupně snižuje riziko rozvoje demence, a to včetně Alzheimerovy choroby. K ovlivnění nastupující pandemie kognitivní dysfunkce proto bude zapotřebí zlepšit kontrolu AH v populaci již od mládí.

Klíčová slova: arteriální hypertenze, kognitivní dysfunkce, demence, kontrola tlaku, prevence.

Cognitive impairment and the threat of dementia pandemic or the journey of hypertensive patients to self-care deficit

In the Czech Republic, due to the population aging, the prevalence of cognitive dysfunction is increasing. Researchers estimate that by 2050 the number of patients with dementia in the Czech Republic will more than double. Since dementia cannot be cured, it is important to prevent the cognitive dysfunction development by influencing modifiable risk factors. Arterial hypertension (AH) is one of the main risk factors for the development of cognitive dysfunction and dementia. Elevated blood pressure values in youth are associated with a higher risk of cognitive decline in middle age and with the development of dementia in old age. Blood pressure control in low-risk patients with stage I hypertension reduces the risk of dementia development, including Alzheimer's disease. Therefore, improving the AH control in the population since youth will be needed to influence the emerging cognitive dysfunction pandemic.

Key words: arterial hypertension, cognitive dysfunction, dementia, blood pressure control, prevention.

Úvod

S prodlužující se průměrnou délkou života dochází k nárůstu počtu osob s kognitivním deficitem v populaci. Lehká kognitivní porucha (MCI – mild cognitive impairment) je mezistupeň mezi normálním stárnutím a demencí. Při MCI dochází k objektivní poruše paměti (amnestická forma), nebo k poruše jiných kognitivních funkcí mimo paměť, kdy je postížena například oblast používání nebo chápání řeči a jazyka, zrakově-prostorových dovedností, konstrukčních a praktických dovedností, schopnosti plánovat a organizovat složitější činnosti

(neamnestická forma). Na rozdíl od demence při MCI nejsou narušeny aktivity denního života. Ve srovnání s osobami s normální kognitivní funkcí je MCI spojena s 3 až 5x vyšším rizikem progresu do demence. V průběhu jednoho roku u 12–20 % osob s MCI dojde k progresi do demence. Vzhledem k možným terapeutickým intervencím, které zabrání progresi do demence, je důležité provádět screening MCI v rizikové populaci. Demence je jedním z hlavních determinantů ztráty autonomie v činnostech každodenního života, hlavním důvodem institucionalizace starších lidí a pátou nejčastější příčinou úmrtí ve světě.

Prevalence MCI je ve věkové skupině 60–64 let 6,7 % a stoupá až na 25,2 % ve věkové skupině 80–84 let (1). V současnosti se v ČR léčí s demencí přibližně 140 tisíc osob, z toho 60 % má demenci Alzheimerova typu. Druhým nejčastějším typem je vaskulární demence. Oba uvedené typy se ale často překrývají do smíšené formy demence. Předpokládá se, že v následujících letech prevalence demence v ČR stoupne více než dvojnásobně, s odhadovanou prevalencí v roce 2050 300 tisíc osob. Ve světě každé 3–4 sekundy přibude jeden nový pacient s demencí.

Vzhledem k hrozcí pandemii kognitivních poruch je důležité aktivně ovlivňovat modifikovatelné rizikové faktory. V ČR vznikl Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a obdobná onemocnění pro roky 2020–2030, který si dává za cíl podporovat osvětu, prevenci, zvyšovat dostupnost včasné diagnostiky a následné zdravotní i sociální podpory. V rámci prevence je důležitá znalost ovlivnitelných rizikových faktorů pro vznik kognitivní dysfunkce. Podle expertní komise Lancet, 40 % případů demence souvisí s přítomností 12 modifikovatelných rizikových faktorů (Tab. 1) (2). Arteriální hypertenze (AH) je jedním z hlavních modifikovatelných faktorů rozvoje kognitivní dysfunkce. I když komise Lancet považuje za rizikovou AH pouze ve středním věku, recentní evidence poukazuje na důležitost ovlivnění AH již od mládí. Cílem předkládaného článku je popsat recentní evidenci o vlivu arteriální hypertenze na poškození mozku a rozvoj kognitivního deficitu. Současně diskutujeme evidenci o vlivu kontroly krevního tlaku (TK) na progresi kognitivního deficitu.

Hypertenze a strukturální změny mozku

Vzhledem k nízké vaskulární rezistenci je mozek jedním z hlavních cílových orgánů poškození AH. Mozek bývá jediným orgánem s hypertenzí mediovaným orgánovým poškozením až u 30 % osob s AH. Toto poškození ale bývá často nepoznané, protože zobrazovací metody mozku a hodnocení kognitivních testů se běžně u pacientů s AH neprovádí.

Existuje několik možných mechanismů poškození mozku vlivem AH. Přehled možných mechanismů zobrazuje obrázek 1. Zprvu, AH

zvyšuje aortální tuhost. Ztráta pružnickové funkce aorty vede k transmisí pulzatilního tlaku a průtoku do periferie mozku. Zadruhé, AH je jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje aterosklerózy, která ovlivňuje mozkovou perfuzi i mikroembolizaci do periferie. Zatřetí, v mozkových tepnách středního kalibru AH vede k hypertrofii hladkosvalových buněk, redukcí lumina a následné ischemii. Začtvrté, v cévách malého kalibru AH způsobuje lipohyalózu (ztrátu hladkosvalových buněk, které jsou nahrazeny fibro-hyalinním materiálem), s následnou redukcí lumina. Při pokročilejších formách lipohyalózy dochází k fibroidní nekróze cévní stěny s následnou rupturou stěny a krvácením. Důsledkem uvedených cévních změn je subklinické poškození mozku, které se na zobrazovacích metodách projevuje jako léze bílé hmoty, lakunární infarkt, mikrokrvácení, tichá mozková mrtvice a atrofie mozku (3). Spolu s cévní mozkovou mrtvicí jsou uvedené subklinické strukturální změny mozku úzce spojené s rizikem rozvoje kognitivního deficitu.

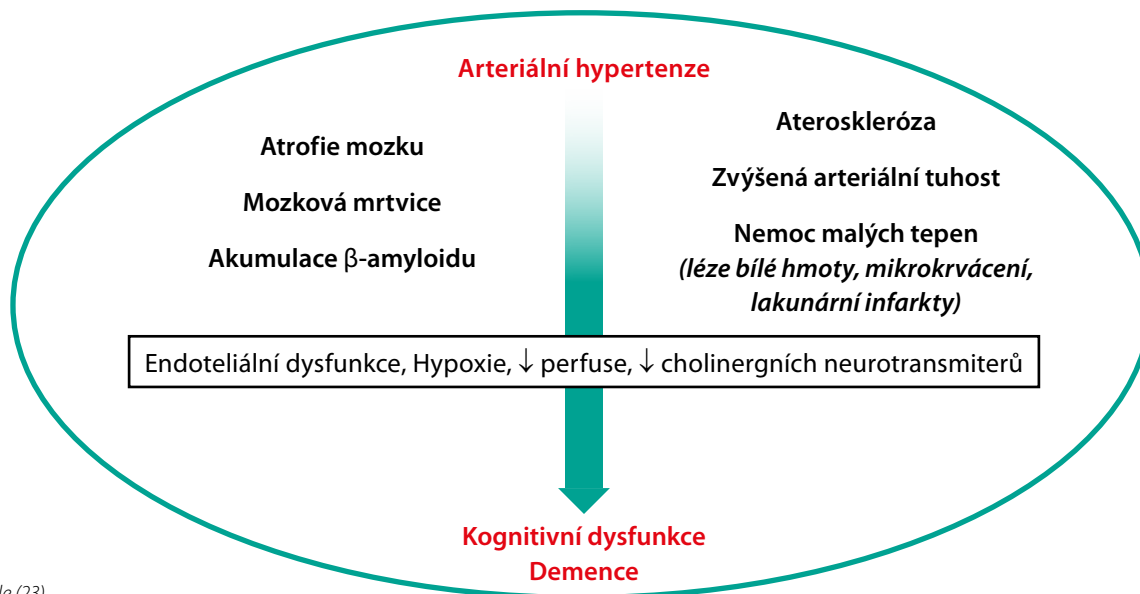
Donedávna jsme se domnívali, že k poškození mozku AH je nutné dlouhodobé působení vysokých hodnot tlaku. Nedávná analýza zdravých osob ve věku 19 až 40 let ale ukázala, že již hodnoty TK $\geq 120/80$ mm Hg jsou spojeny s redukcí objemu šedé hmoty mozku hodnocené pomocí magnetické rezonance (4). To dokazuje, že k poškození mozku stačí relativně krátkodobé působení i lehce zvýšených hodnot tlaku. K podobnému závěru dospěla i britská studie 5 362 osob

Tab. 1. Dvanáct modifikovatelných rizikových faktorů pro rozvoj demence

- Arteriální hypertenze ve středním věku
- Diabetes mellitus
- Obezita ve středním věku
- Kouření
- Fyzická inaktivita
- Deprese
- Ztráta sluchu
- Nízká úroveň vzdělání
- Sociální izolace
- Nadměrná konzumace alkoholu
- Traumatické poškození mozku
- Znečištění ovzduší

Upraveno dle (2)

Obr. 1. Možné mechanismy vzniku kognitivní dysfunkce/demence u pacientů s arteriální hypertenzí



Upraveno dle (23)

narozených v jednom týdnu v roce 1946, která sledovala vztah mezi hodnotou TK v různých věkových kategoriích s poškozením mozku ve stáří. Ukázalo se, že vyšší hodnoty TK v rané dospělosti a středním věku jsou spojeny s nižším objemem a mikrovaskulárním poškozením mozku ve stáří (5). V recentní analýze 22 798 osob z UK BIOBANK autoři zjistili, že časný vznik AH před 35. rokem je spojen s nižším objemem šedé i bílé hmoty mozku ve věku kolem 50 let (6). U mladých zdravých osob z Framingham Heart Study průměrného věku 45 let byla zvýšená arteriální tuhost (projev subklinického poškození cévní stěny) spojena s poškozením mozku v oblastech, které jsou odpovědné za kognitivní funkce a vznik Alzheimerovy nemoci (7).

Vliv hypertenze na kognitivní funkce

Negativní vliv AH na kognitivní funkce je znám již od 60. let 20. století, kdy studie u pilotů a řídicích letového provozu prokázala nižší psychometrickou rychlost u osob s AH. Další studie prokázaly, že z kognitivních funkcí AH ovlivňuje hlavně exekutivní funkce a rychlost zpracování.

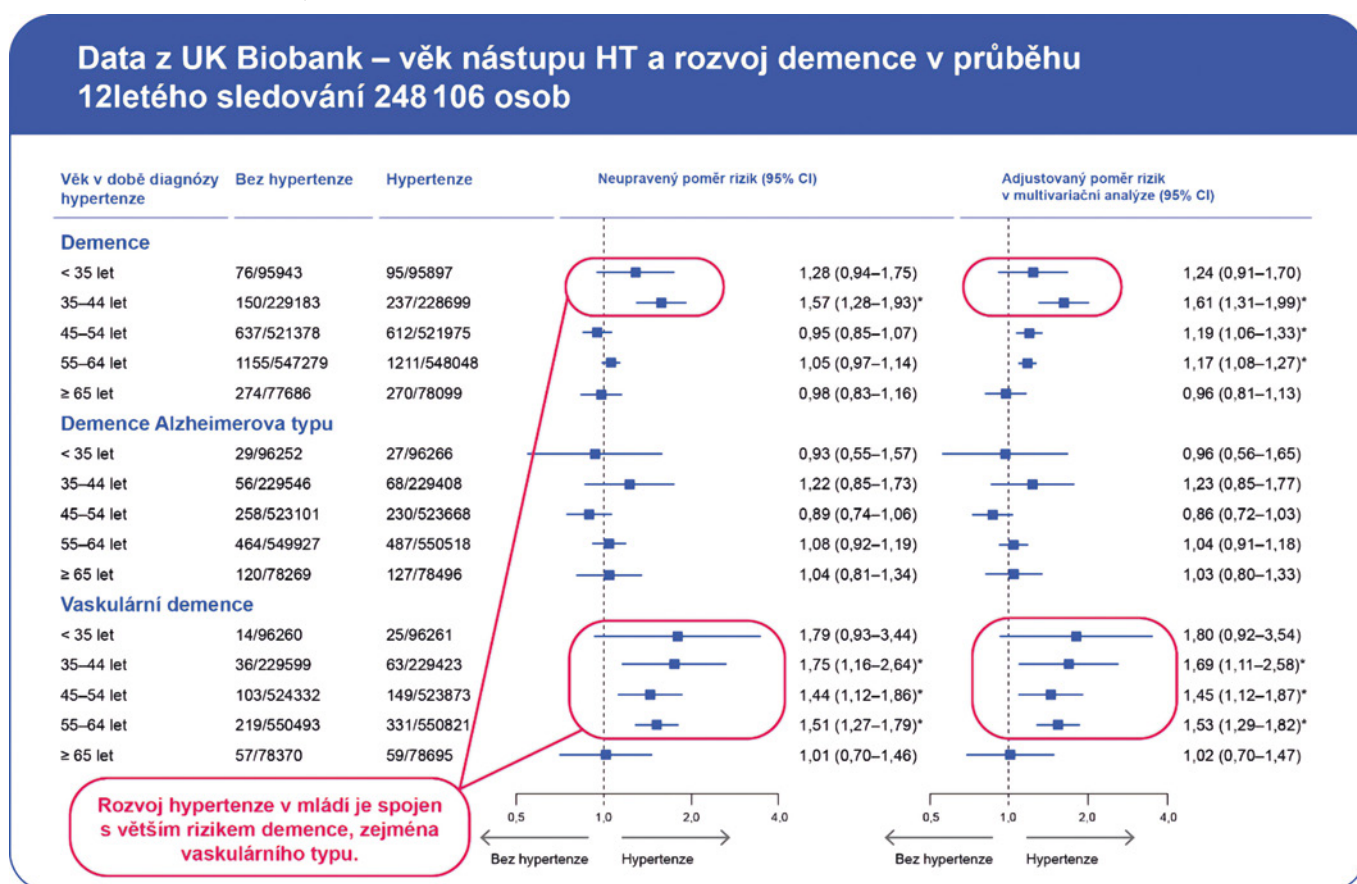
Recentní data prokazují, že vznik AH v mládí vede brzy k úbytku kognitivních funkcí. Studie CARDIA sledovala po dobu až 30 let mladé osoby ve věku 18–30 let na začátku studie. Osoby s časným rozvojem AH nastupující před 35. rokem věku měly horší kognitivní funkce (sluchová paměť, exekutivní funkce a rychlost zpracování) ve věku 55 let než osoby bez AH (8). Výsledky studie CARDIA naznačují, že v rámci prevence kognitivní dysfunkce je důležitá kontrola TK již od mládí.

Řada dalších studií prokázala vztah mezi hodnotou TK ve středním věku a horší kognitivní funkcí a demencí ve stáří (9–11). Například u žen středního věku vyšetřených v rámci Women's Health and Aging Project již vyšší normální TK (120–139/80–89 mm Hg) byl spojen s horší slovní pamětí a rychlostí zpracování v odstavu 10 let (12). V analýze dat z UK Biobank osoby s nástupem AH do 44. roku měly vyšší riziko rozvoje demence ve stáří (Obr. 2) (6).

Naopak existují rozporuplná data o vztahu mezi AH ve vyšším věku a kognitivní dysfunkcí/demencí. Zatímco v některých studiích nebyl žádný vztah mezi TK a kognitivní funkcí (13, 14), jiné studie prokázaly U-křivku nebo vyšší riziko poklesu kognitivních funkcí u starších pacientů s nižším TK (15, 16). Tento paradox lze vysvětlit pozorováním, že vzniku demence předchází pokles TK (17, 18). Prospektivní sledování v průběhu 24 let v rámci studie ARIC ukázalo, že nejvyšší riziko vzniku demence mají osoby s AH ve středním věku a hypotenzí ve vyšším věku (19). Hodnocení samotných hodnot TK ve vyšším věku bez přihlednutí k hodnotám TK v mládí a středním věku proto může zkreslit vztah mezi TK a kognitivní dysfunkcí ve stáří. Jednou z možných příčin poklesu TK ve vyšším věku u pacientů s předchozí anamnézou AH je porucha autoregulace TK vlivem neurodegenerace, která předchází rozvoji demence.

Kognitivní dysfunkce jako častý projev hypertenzí mediovaného orgánového poškození bývá často nepoznána. Proto expertní skupina Evropské společnosti pro hypertenzi a Evropské společnosti geriatrické medicíny vypracovala doporučení provádět periodická screeningová vyšetření kognitivních funkcí u pacientů s AH nad 65 let. V případě výsledku MMSE (Mini-

Obr. 2. Věk nástupu arteriální hypertenze a riziko rozvoje demence ve stáří



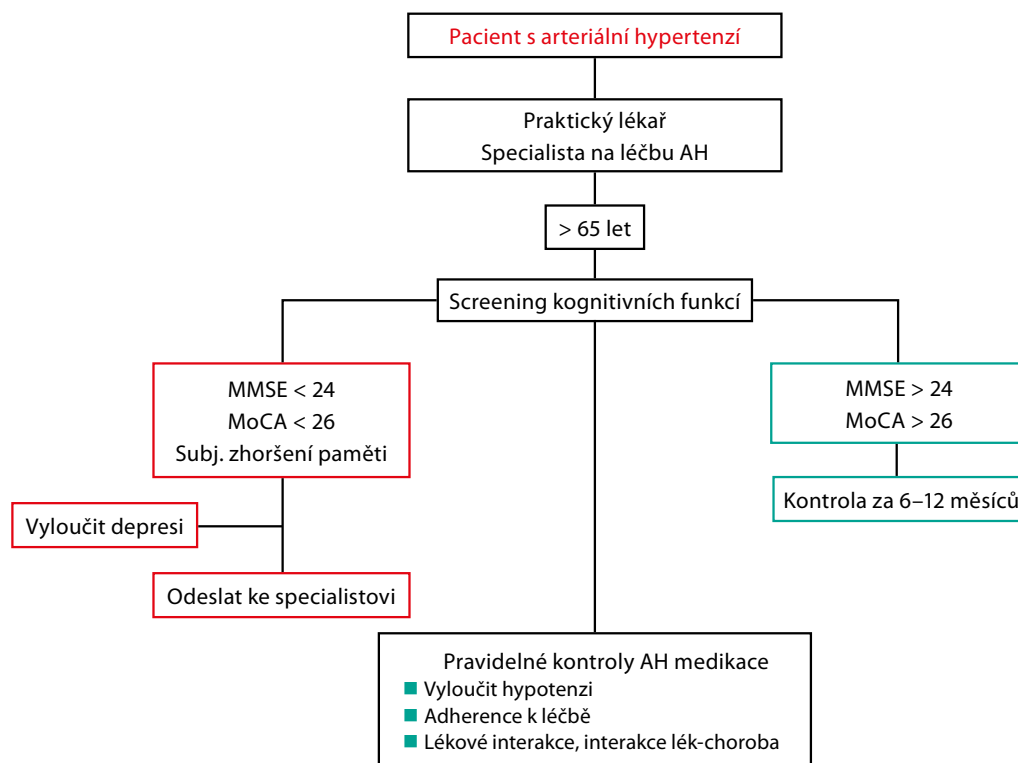
Upraveno dle (6)

Mental State Examination) < 24 a MoCA (Montreal Cognitive Assessment) < 26 autoři doporučují neurologické vyšetření (Obr. 3) (20). V ČR v rámci preventivních vyšetření praktickým lékařem se provádí screening demence u osob ve věku 65–80 let. Screening kognitivních funkcí i u mladších pacientů s AH by mohl zlepšit záchyt časných stadií kognitivní dysfunkce a identifikovat osoby ve zvýšeném kardiovaskulárním riziku.

Antihypertenzní terapie ovlivňuje pokles kognitivních funkcí

Výsledky randomizovaných intervenčních studií hodnotících vliv antihypertenzní terapie na kognitivní funkce u starších osob a osob po cévní mozkové příhodě jsou rozporuplné. Studie SHEP, MOSES, HYVET-COG a PROFESS neprokázaly žádný vliv antihypertenzní terapie na kognitivní

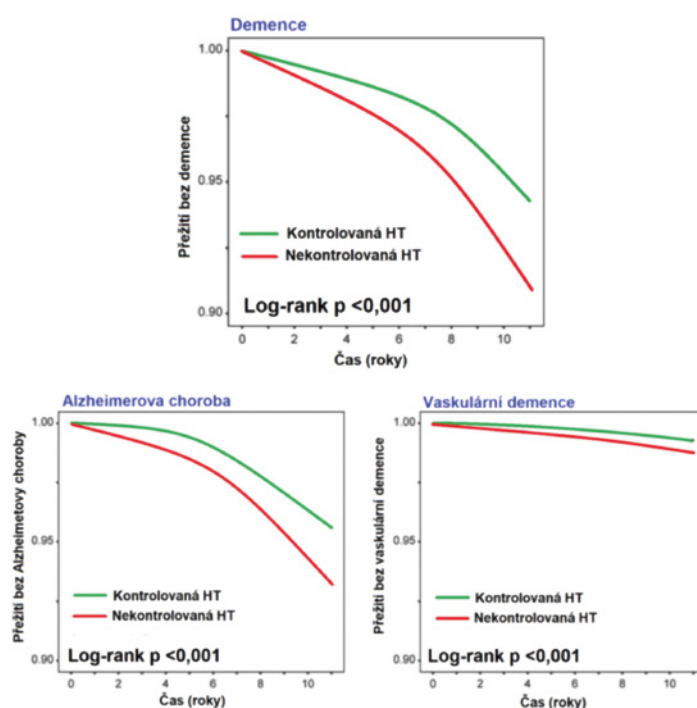
Obr. 3. Algoritmus pro screening kognitivní dysfunkce u pacientů s arteriální hypertenzí



Upraveno dle (20)

MMSE – Mini–Mental State Examination; MoCA – Montreal Cognitive Assessment

Obr. 4. Vliv kontroly arteriální hypertenze (HT) na výskyt demence u osob v nízkém kardiovaskulárním riziku s HT I. stupně



Upraveno dle (21)

funkce. Naopak ve studii Syst-Eur u starších osob s izolovanou systolickou hypertenzí antihypertenzní terapie snížila riziko demence o 50 % ve srovnání s placebem. Uvedené rozdíly lze vysvětlit krátkým trváním studií, použitím málo senzitivních nástrojů pro detekci kognitivní dysfunkce (většina studií používala MMSE test) jako i nízkou senzitivitou a statistickou silou (vliv na kognitivní funkce byl sekundárním sledovaným cílem). Dalším problémem může být pozdní nasazení antihypertenzní terapie v době rozvinutých ireverzibilních strukturálních změn mozku. Kontrola TK od mládí má větší potenciál zamezit rozvoji strukturálních změn mozku a poklesu kognitivních funkcí. V recentní studii nízkorizikových osob s hypertenzí I. stupně (TK 140–159/90–99 mm Hg) osoby s kontrolovanou hypertenzí měly nižší riziko rozvoje demence, a to jak vaskulární, tak i Alzheimerova typu (Obr. 4) (21). V podstudii studie SPRINT (SPRINT MIND) u osob průměrného věku 68 let intenzivní antihypertenzní terapie s cílovým STK 120 mm Hg vedla k 15% redukci kompozitního cíle MCI a demence ve srovnání s konvenční terapií s cílovým STK < 140 mm Hg.

Dalším důležitým faktorem, který ovlivňuje riziko rozvoje demence, je adherence k antihypertenzní terapii. V prospektivní kohortové studii zahrnující 4368 účastníků ve věku alespoň 65 let bylo riziko demence třikrát vyšší u pacientů s horší adherencí k antihypertenzní léčbě ve srovnání se skupinou s dobrou adherencí. Naopak adherence k hypolipidemické terapii neměla vliv na riziko rozvoje demence. To poukazuje na skutečnost, že asociace mezi horší adherencí k antihypertenzní terapii

a demencí nebyla důsledkem horších kognitivních funkcí vedoucích k non-adherenci. Zlepšení adherence k antihypertenzní terapii tedy může být dalším nástrojem boje s epidemií demence.

Zkvalitnění managementu hypertenze by mělo být cílem každého lékaře

Aktuální evropská doporučení uvádějí jako cílovou hodnotu krevního tlaku u osob do 65 let 120–130/70–80 mm Hg (22). Terapie hypertenze má být podle současných doporučení (22) u naprosté většiny pacientů zahájena dvojkombinací antihypertenziv a intenzifikována do tří měsíců na trojkombinaci antihypertenziv, pokud nedojde k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, preferenčně pomocí fixních kombinací.

Závěry

V následujících letech očekáváme výrazný nárůst počtu pacientů s lehkým kognitivním deficitem a demencí v ČR. I když demenci nedokážeme vyléčit, lze jí předcházet. Arteriální hypertenze je významným ovlivnitelným rizikovým faktorem rozvoje kognitivního deficitu. Včasná diagnostika a terapie AH v mládí může zabránit nebo oddálit ireverzibilní poškození mozku a rozvoj kognitivního deficitu. Recentní data naznačují, že u mladých nízkorizikových pacientů s lehce vyšším TK kontrola AH k cílovým hodnotám TK snižuje riziko vzniku demence. Proto je s kontrolou TK nutné začít včas.

LITERATURA

- Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-135.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2016;68(6):e67-e94.
- Schaare HL, Kharabian Masouleh S, Beyer F et al. Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology*. 2019;92(8):e758-e773.
- Lane CA, Barnes J, Nicholas JM et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *The Lancet Neurology*. 2019;18(10):942-952.
- Shang X, Hill E, Zhu Z et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021;78(5):1463-1474.
- Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, et al. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016;47(4):1030-1036.
- Suvila K, Lima JAC, Yano Y, Tan ZS, Cheng S, Niiranen TJ. Early-but Not Late-Onset Hypertension Is Related to Midlife Cognitive Function. *Hypertension*. 2021;77(3):972-979.
- Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*. 1998;29(11):2334-2340.
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA neurology*. 2014;71(10):1218-1227.
- Ermdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1429-1435.
- Chen KH, Henderson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age and ageing*. 2015;44(3):439-445.
- Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*. 2004;62(11):2021-2024.
- Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*. 2004;63(10):1882-1891.
- Lee CJ, Lee JY, Han K et al. Blood Pressure Levels and Risks of Dementia: a Nationwide Study of 4.5 Million People. *Hypertension* (Dallas, Tex : 1979). 2022;79(1):218-229.
- van Dalen JW, Brayne C, Crane PK et al. Association of Systolic Blood Pressure With Dementia Risk and the Role of Age, U-Shaped Associations, and Mortality. *JAMA internal medicine*. 2022;182(2):142-152.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* (London, England). 1996;347(9009):1141-1145.
- Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke*. 2004;35(8):1810-1815.
- Walker KA, Sharrett AR, Wu A et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA*. 2019;322(6):535-545.
- Scuteri A, Benetos A, Sierra C et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how—a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *Journal of hypertension*. 2021;39(1).
- Lee CJ, Hwang J, Kang CY et al. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *Journal of hypertension*. 2021;39(8):1662-1669.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*. 2018; 39(33): 3021-3104.
- Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Jan 31;7:5.



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



Antitrombotická léčba a digestivní endoskopie

Jiří Cyraný¹, Radovan Malý², Stanislav Rejchrt¹, Ilja Tachecí¹

¹II. interní gastroenterologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

²I. interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Antitrombotická léčba zahrnuje léčbu antikoagulační a protidestičkovou. Pacientů léčených různými formami antitrombotické terapie přibývá. Výkony digestivní endoskopie jsou velmi často indikovány praktickými lékaři a specialisty jiných odborností než gastroenterologie. Efektivita a bezpečnost digestivní endoskopie proto vyžaduje v tomto bodě mezioborovou spolupráci a vzájemné porozumění – proto nabízíme stručný přehled zpracovaný dle aktuálních doporučení evropských, britských (1) a severoamerických (2) pro endoskopické výkony, se zohledněním doporučení pro perioperační péči obecně (3).

Vedení antitrombotické terapie u pacientů podstupujících výkon digestivní endoskopie je dáno individuálním vážením rizika krvácení (především odloženého) v souvislosti s výkonem na straně jedné; proti riziku tromboembolické komplikace na straně druhé; nejlépe ve spolupráci s lékařem indukujícím antitrombotickou terapii. Přes veškerou snahu mají nemocní užívající antitrombotickou medikaci v souvislosti s endoskopickým výkonem vyšší riziko krvácení než pacienti bez této terapie – toto by měli ošetřující lékaři akceptovat a pacienti by o tom měli být poučeni. Krvácení po digestivní endoskopii je většinou zvladatelné dalším endoskopickým výkonem. Naproti tomu cerebrální a kardiovaskulární tromboembolické komplikace často ohrožují život a jsou nezřídka invalidizující. Je vhodné vždy zvážit odložení elektivního výkonu u pacienta s dočasnou antitrombotickou terapií (po plicní embolii, po zavedení koronárního stentu).

Základní pravidla podávání antitrombotické terapie v souvislosti s endoskopickým výkonem popisuje tabulka 1. Výkony digestivní endoskopie lze empiricky rozdělit dle rizika krvácení po výkonu (Tab. 2). Riziko postprocedurálního krvácení lze u některých endoskopických procedur snížit (ERCP s balónovou dilatací papily místo sfinkterotomie, mechanické zajištění stopky před nebo po polypektomii apod.).

Kyselina acetylsalicylová podávaná v indikaci sekundární prevence (primárně preventivní indikace jsou v současnosti velmi úzké) nemá být v souvislosti s endoskopickým výkonem vysazována (vysazení je spojeno s přibližně trojnásobným nárůstem trombotických komplikací!). Výjimkou jsou jen procedury s nejvyšším rizikem, kde si vysazení výslovně vyžádá digestivní endoskopista.

Redukci duální antiagregační terapie je vhodné se vyhnout u vysokorizikových pacientů – především časné po implantaci koronárního stentu (Tab. 3) – vždy zvažujeme odložení elektivní procedury.

Přemostění vysazeného warfarinu pomocí nízkomolekulárního heparinu (LMWH) není indikováno rutinně (v některých případech tento postup významně zvyšuje riziko krvácení). Vhodné je přemostění pomocí LMWH u pacientů s vysokým (případně středním) tromboembolickým rizikem (Tab. 5). LMWH navíc přináší specifická rizika zvláště u pacientů s poruchou ledvinných funkcí (Tab. 4) (4). U pacientů s vysokým tromboembolickým rizikem je před elektivním výkonem vždy vhodné vyjádření lékaře indukujícího antikoagulaci.

Terapie přímými orálními antikoagulancii (DOAC) by neměla být podávána v den výkonu ani před procedurami s nízkým rizikem krvácení (např. biopsie), delší vysazení je doporučeno u vysokorizikových procedur (toto vysazení nemá být přemostováno LMWH vzhledem k rychlému nástupu účinku a poločasu eliminace DOAC, Tab. 7) (5).

Znovunasazení antitrombotické terapie po endoskopickém výkonu s vysokým rizikem by měl vždy určit endoskopující lékař, doporučené intervaly nutno považovat za minimální: v případě P2Y₁₂ inhibitorů za 1–2 dny po výkonu, v případě

warfarinu večer v den výkonu udržovací (nikoliv saturační) dávkou, v případě DOAC za 2–3 dny po výkonu a v případě LMWH v terapeutické dávce 48 hodin po výkonu. Dříve lze zvážit podání nižší než terapeutické dávky LMWH (2× denně dle hmotnosti): profylaktickou (jednou denně) nebo vyšší profylaktickou dávkou (jednou denně dle hmotnosti). Obecně by terapeutické úrovně antikoagulace nemělo být dosaženo dříve než za cca 48 hodin od výkonu (Tab. 6).

Pacient by měl být o podávání antitrombotik před a po endoskopickém výkonu řádně poučen včetně písemné formy (kalendář ke stažení on-line – <https://www.cgs-cls.cz/antitromboticka-terapie-a-endoskopicky-vykon/>).

Klíčová slova: antitrombotická terapie, antikoagulační terapie, protidestičková léčba, digestivní endoskopie, přímá orální antikoagulancia, povýkonové krvácení.

Antithrombotic therapy and digestive endoscopy

Antithrombotic therapy comprises anticoagulation and antiplatelet treatment. The number of patients treated with various forms of antithrombotic therapy is growing. Procedures of digestive endoscopy are very frequently indicated by general practitioners and doctors of various specialisations. Interdisciplinary cooperation and mutual understanding are required in order for digestive endoscopy to be effective and safe. Hence, we present an overview based on recent European, British (1), and North American guidelines (2) for endoscopic procedures, with respect to guidelines for perioperative care in general (3).

Antithrombotic therapy management in patients undergoing digestive endoscopy procedures is based on individual consideration of postprocedural bleeding (particularly a delayed one) on one hand, and thromboembolic risk on the other hand, ideally in cooperation with the physician prescribing antithrombotic therapy. Despite all efforts, patients taking antithrombotic medication are at a higher risk of postprocedural bleeding in comparison with those without this risk; this fact should be accepted by attending physicians and patients should be informed of it. Postprocedural bleeding is mostly manageable with a subsequent endoscopic procedure. By contrast, cerebral and cardiovascular thromboembolic complications are often life-threatening and not uncommonly disabling. One should always consider postponing an elective procedure in a patient with temporary antithrombotic therapy (after pulmonary embolism or after coronary stent insertion).

Basic principles of administration of antithrombotic therapy in the context of an endoscopic procedure are described in Table 1. Digestive endoscopy procedures can be categorized according to postprocedural bleeding risk (Table 2). Postprocedural bleeding risk can be specifically reduced in some procedures (ERCP with papillary balloon dilation instead of sphincterotomy, mechanical securing of polypectomy base, etc.).

Acetylsalicylic acid administered as secondary prevention (primary preventive indications are very narrow nowadays) should not be discontinued perioperatively (discontinuation is associated with an approximately threefold increase in thrombotic complications!). The riskiest procedures are the only exception in which discontinuation is explicitly requested by the digestive endoscopist. Reduction of dual antiplatelet therapy is better abandoned in high-risk patients – particularly those with recently implanted coronary stents (Table 3) – and postponement of an elective procedure should always be considered.

Bridging of warfarin with low-molecular-weight heparin (LMWH) is not indicated routinely (in some cases, this practice increases the bleeding risk). Bridging with LMWH is appropriate in patients with high (or moderate) thromboembolic risk (Table 5). Furthermore, LMWH therapy carries specific risks, particularly in patients with renal function impairment (Table 4). In patients with a high thromboembolic risk, a statement of the physician indicating anticoagulation is always appropriate before an elective procedure (Table 6).

Direct oral anticoagulants (DOACs) should not be administered on the day of the procedure, not even in one with a low risk (e.g., biopsy); a longer withdrawal is recommended in high-risk procedures (this cessation should not be bridged with LMWH given the rapid onset and elimination half-time) (Table 7).

Resumption of antithrombotic therapy after a high-risk endoscopic procedure should always be determined by the endoscopist and the recommended intervals should be considered minimal: 1–2 days after the procedure in the case of P2Y12 inhibitors; 2–3 days after the procedure in the case of DOACs; in the evening of the day of the procedure for warfarin with a maintenance (not saturation) dose; and 48 hours after the procedure in the case of LMWH at a therapeutic dose. Earlier administration of a lower-than-therapeutic dose of LMWH (twice a day per weight) can be considered in this context: prophylactic (once a day) or higher prophylactic (once a day per weight) doses. In general, a full anticoagulation effect should not be achieved earlier than approximately 48 hours after the procedure.

The patient should be properly informed of the course of antithrombotic therapy before and after the endoscopic procedure, including a written form (a calendar can be downloaded online for this purpose).

Key words: antithrombotic therapy, anticoagulation therapy, antiplatelet therapy, digestive endoscopy, direct oral anticoagulants, postprocedural bleeding.

Tab. 1. Přehled úprav antitrombotické terapie u pacienta podstupujícího endoskopický výkon

terapie	Riziko procedury	
	nízké	vysoké
ASA	pokračovat	pokračovat ¹
P2Y ₁₂ i	pokračovat (platí pro monoterapii i DAPT)	vysadit 7 dní ² (ponechat ASA v případě DAPT)
warfarin	pokračovat (ověřit v týdnu před výkonem INR < 3)	vysadit 5 dní ³ (zvážit bridging LMWH ⁴) (ověřit den před výkonem INR < 1,5)
LMWH	pokračovat	bridging: začít 2 dny po vysazení warfarinu vysadit 24 h před výkonem ⁵
DOAC	vynechat ranní dávku	vysadit 2 dny (bridging) (dabigatran při GF 30–50 ml/min 4 dny)

¹předpokládaná indikace sekundární prevence; vysazení zvážit jen na žádost endoskopisty 7 dní před výkonem s velmi vysokým rizikem např. ampulektomie; EMR/ESD v horním GIT a rozsáhlé

²cave nemocní s vysokým trombotickým rizikem – viz tabulka 3

³děle u nemocných s vyšším cílovým INR, s velmi nízkou dávkou warfarinu a vysokého věku s komorbiditami

⁴indikace přemostění (bridging) u vysokorizikových nemocných – viz tabulka 5

⁵zvážit prodloužení intervalu u LMWH určeného k podávání jednou denně (FORTE)

Seznam zkratk: ASA – acetylsalicylová kyselina; P2Y₁₂i – inhibitor receptoru P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor); DAPT – duální protidestičková terapie; DOAC – přímá orální antikoagulancia (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran); GF – glomerulární filtrace; INR – international normalized ratio; LMWH – nízkomolekulární heparin; GIT – gastrointestinální trakt

Tab. 2. Empirická stratifikace procedur dle rizika krvácení

Endoskopický výkon (riziko významného krvácení po dobu 30 dnů)	
nízko/středně rizikový (≤ 2%)	vysokorizikový (> 2%)
gastroskopie včetně biopsie	PEG/PEJ
koloskopie včetně biopsie	EMR/ESD/ampulektomie
polypektomie < 1 cm (cold snare)	polypektomie ≥ 1 cm
ERCP bez sfinkterotomie; s balónovou dilatací papily	ERCP se sfinkterotomií
a/nebo zavedením stentu	terapie varixů (včetně ligace)
EUS bez odběru vzorku a bez intervence	EUS s odběrem vzorku nebo terapeutické
zavedení stentu jícnového, enterálního a kolonického	dilatace striktur balónová nebo bužiová
endoskopická hemostáza APC	endoskopická hemostáza (vyjma APC)
všechny typy diagnostické enteroskopie	POEM
značení (včetně klipu, tetováže, elektrokoagulace)	radiofrekvenční, laserová a APC ablace

Zkratky: PEG – perkutánní endoskopická gastrotomie; PEJ – perkutánní endoskopická jejunostomie; EMR – endoskopická slizniční resekce; ESD – endoskopická submukózní disekce; ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopancreatografie; EUS – endoskopická ultrasonografie; APC – argonová plasmakoagulace; POEM – perorální endoskopická myotomie

Upraveno dle: Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the perendoscopic period. Am J Gastroenterol 2022;117:542-558.

Tab. 3. Pacient s vysokým rizikem trombózy při vysazení duální antiagregační terapie

koronární stent* zavedený: → ≤ 3 měsíce stent potažený lékem (drug-eluting stent – DES) ← ≤ 1 měsíc nepotahovaný kovový stent (bare metal stent – BMS)
≤ 1 měsíc po endovaskulární terapii obliterující aterosklerózy periferních nebo viscerálních tepen

*možno zohlednit také počet, délku a lokalizaci stentu

Upraveno dle: Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. Chest 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>

Tab. 4. Podávání nízkomolekulárního heparinu s ohledem na renální funkci

GF (ml/min)	(údaje pro enoxaparin)
< 15	podávání není doporučeno (kromě zajištění hemodialýzy), možno UFH ¹
15–30	podávání jednou denně (profylaxe 2000 IU, terapie 100IU/kg), alternativa UFH ¹
30–0	vhodné monitorování (anti Xa)
> 50	standardní dávkování, monitorování vhodné při extrémní hmotnosti ² a věku ³

¹UFH přerušit 4 hodiny před výkonem, nasadit zpět ≥ 24 hodin po výkonu

²< cca 50 kg, těžká obezita

³děti, > 80 let (terapeutické dávky)

Seznam zkratk: GF – glomerulární filtrace; UFH – nefrakcionovaný heparin, BMI – body mass index

Upraveno dle: SÚKL. Clexane. SPC – Souhrn údajů o přípravku.

Tab. 5. Přemostění (bridging) při vysazení warfarinu pomocí nízkomolekulárního heparinu. Přemostění (bridging) při vysazení warfarinu (nikoliv DOAC) pomocí LMWH je indikováno dle tromboembolického rizika (indikováno u vysokého a neindikováno u nízkého rizika, k individuálnímu zvážení u středního rizika)

indikace k antikoagulaci	Tromboembolické riziko antikoagulovaných pacientů		
	vysoké	střední	nízké
mechanická chlopněná náhrada	mitrální aortální (jiná než dvoulistá) + CMP nebo TIA před < 3 měsíci	aortální dvoulistá s nejméně jedním rizikovým faktorem ¹	aortální dvoulistá bez fibrilace síní nebo jiného rizika ¹ (jakákoliv bioprotéza – xenograf)
fibrilace síní	CHA2DS2VASc \geq 7 (roční riziko iktu > 10%) + CMP nebo TIA před < 3 měsíci + revmatická chlopněná vada + mitrální stenóza	CHA2DS2VASc 5–6 (roční riziko iktu 5–10 %)	CHA2DS2VASc 1–4 (roční riziko iktu < 5 %)
žilní tromboembolismus	VTE < 3 měsíců těžká trombofilie ² VTE při vysazení warfarinu aktivní malignita s vysokým rizikem ⁴	VTE před 3–12 měsíci trombofilie jiná než těžká ³ recidivující VTE aktivní malignita ⁵	VTE před > 12 měsíci bez jiných rizikových faktorů

¹fibrilace síní, anamnéza CMP nebo TIA, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, městnavé srdeční selhání, věk > 75 let

²např. deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, homozygot mutace faktoru V Leiden nebo mutace protrombinového genu nebo smíšený heterozygot těchto mutací, antifosfolipidový syndrom, mnohočetné abnormality

³např. heterozygot mutace faktoru V Leiden nebo protrombinu

⁴karcinom jícnu, žaludku, pankreatu, myeloproliferativní onemocnění a primární mozkový nádor

⁵léčba v posledních 6 měsících nebo paliativní péče (zvláště během aktivní léčby a při metastatickém postižení)

Seznam zkratk: LMWH – nízkomolekulární heparin; DOAC – přímé orální antikoagulans; CMP – cévní mozková příhoda; TIA – tranzitorní ischemická ataka; CHA2D-S2VASc – skóre rizika iktu při fibrilaci síní; VTE – venózní tromboembolismus (žilní trombóza a/nebo plicní embolie)

Upraveno dle: Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the perendoscopic period. Am J Gastroenterol 2022;117:542-558.

Tab. 6. Podávání antitrombotické terapie před a po endoskopickém výkonu s vysokým rizikem krvácení

datum															
den	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6
ASA															
P2Y12i															
warfarin								INR						INR	
LMWH						2								4	
DOAC							5								

Postup po endoskopickém výkonu určuje endoskopista ve spolupráci s odborností indikující antitrombotikum.

Plné antikoagulace by nemělo být dosaženo dříve než za 48 hodin!

¹warfarin v udržovací (nikoli saturační) dávce

²LMWH přemostění warfarinu pouze v případě vysokého tromboembolického rizika

³terapeutická dávka LMWH ne dříve než za 48 h, dříve možno podávat nižší dávku

⁴LMWH podávat do účinného INR

⁵dabigatran při GF 30-50 ml/min vysadit 4 dny

⁶u vybraných pacientů s vysokým trombotickým rizikem možno během prvních 48 hodin použít nízké dávky LMWH

Seznam zkratk: ASA – acetylsalicylová kyselina; P2Y12i – inhibitor receptoru P2Y12 (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor); INR – international normalized ratio; LMWH – nízkomolekulární heparin; DOAC – přímá orální antikoagulancia (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran)

Upraveno dle: Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. Chest 2022, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.08.004>

Tab. 7. Základní farmakodynamické parametry antitrombotik

Antitrombotika	Mechanismus účinku	max. efekt	eliminační poločas
Antikoagulancia			
warfarin	inhibice vitamin K dependentních koagulačních faktorů	5–7 d	2 d
nefrakcionovaný heparin nízkomolekulární heparin	antitrombinem zprostředkovaná inhibice sérových proteáz	0–1 h 3–5 h	0,5–1 h 3–6 h
fondaparinux	antitrombinem zprostředkovaná inhibice faktoru Xa	2 h	17 h
dabigatran	přímý inhibitor IIa	renální eliminace (%) 85	1–3 h
rivaroxaban	přímý inhibitor Xa	33	2–4 h
apixaban		27	1–3 h
edoxaban		37–50	1–2 h
Antiagregancia			
aspirin	ireverzibilní inhibice COX-1 a COX-2	1–4 h	7–10 d
clopidogrel	ireverzibilní inhibice P2Y12 receptoru pro ADP	12 h	3–10 d
prasugrel		0,5 h	7–10 d
ticagrelor	reverzibilní inhibice P2Y12 receptoru pro ADP	2 h	3–5 d
cilostazol	reverzibilní inhibice fosfodiesterázy 3A	4 d	3 d

Upraveno dle: Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Blood 2012;120:4699–4705. Halvorsen S, Mehilli J et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J 2022;43:3826–3924.

Dedikace: Tento výstup vznikl v rámci programu Cooperatio, vědní oblast CARD.

LITERATURA

1. Veitch AM et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: BSG and ESGE guideline update. Endoscopy. 2021;53:947–69.
2. Abraham NS et al. ACG-CAG clinical practice guideline: management of anticoagulants and antiplatelets during acute gastrointestinal bleeding and the periendoscopic period. Am J Gastroenterol. 2022;117:542–558.
3. Douketis JD et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline executive summary. Chest. 2022;162:E207–E243.
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Clexane, SPC – Souhrn údajů o přípravku. <https://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC182993.pdf&type=spc&as=clexane-spc>.
5. Ortel TL. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Blood. 2012;120:4699–4705.
6. Halvorsen S, Mehilli J et al. 2022 ESC guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43:3826–3924.

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

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

PŘEDNÁŠKY

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

ODBOBNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023
dostupný na
online.solen.cz



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



PARTNER


Pierre Fabre
Médicament

Kalendář

vzdělávacích akcí 2023



SOLEN MEDICAL EDUCATION

DATUM AKCE

MÍSTO KONÁNÍ

LEDEN 2023

25.–26. 1.	10. konference Neurologie pro praxi v Plzni	Parkhotel Congress Center Plzeň
26. 1.	1. diabetologie pro praxi	Central Park Flora, Olomouc

ÚNOR 2023

17.–18. 2.	9. kongres Pediatrie pro praxi v Ostravě	Clarion Congress Hotel Ostrava
17.–18. 2.	9. kongres Medicíny pro praxi v Ostravě – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel Ostrava
24.–25. 2.	2. kongres alergologie a klinické imunologie pro praxi	Clarion Congress Hotel Ostrava

BŘEZEN 2023

9.–10. 3.	18. interní medicína pro praxi	Clarion Congress Hotel Olomouc
17.–18. 3.	2. kongres Pediatrie pro praxi v Českých Budějovicích	Clarion Congress Hotel České Budějovice
17.–18. 3.	2. kongres Medicíny pro praxi v Českých Budějovicích – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel České Budějovice

DUBEN 2023

14.–15. 4.	XXXI. Šumperské dny alergologie a klinické imunologie	Hotel Dlouhé Stráně
20. 4.	15. konference Dermatologie pro praxi	Central Park Flora, Olomouc
20.–21. 4.	21. kongres Medicíny pro praxi v Olomouci – kongres praktických lékařů	Clarion Congress Hotel Olomouc
21.–22. 4.	17. kongres Praktického lékárenství	Clarion Congress Hotel Olomouc

KVĚTEN 2023

3.–5. 5.	36. pracovní dny Dědičné metabolické poruchy	Premium Hotel Znojmo
12.–13. 5.	Kongres pediatriů a dětských sester / 39. dny praktické a nemocniční pediatrie	Clarion Congress Hotel Olomouc
12.–13. 5.	22. setkání lékařů ČR a SR v Litomyšli	Smetanův dům, Litomyšl
15.–16. 5.	25. ročník Moravského urologického sympozia	Hotel Sepetná, Ostravice
19.–20. 5.	XI. konference funkčního vyšetření plic	Kongresové centrum + Interhotel Zlín
19.–20. 5.	26. rožnovské alergo-imunologické dny	Hotel Relax, Rožnov pod Radhoštěm
26.–27. 5.	8. kongres Pediatrie pro praxi v Hradci Králové	Nové Adalbertinum, Hradec Králové
26.–27. 5.	8. kongres Medicíny pro praxi v Hradci Králové – kongres praktických lékařů	Nové Adalbertinum, Hradec Králové

ČERVEN 2023

1.–2. 6.	20. sympozium praktické neurologie	Hotel International, Brno
1.–2. 6.	40. dny mladých internistů	Teoretické ústavy FNOL, Olomouc
16.–17. 6.	31. moravský mezikrajský seminář pro pneumology / 9. moravské pneumoonkologické dny	Hotel Atom, Třebíč

ZÁŘÍ 2023

8.–9. 9.	8. kongres Medicíny pro praxi v Brně – kongres praktických lékařů	Hotel International, Brno
8.–9. 9.	1. kongres Farmacie pro praxi	Hotel International, Brno
11.–12. 9.	4. Central European Endoscopic Ear Surgery Course	Teoretické ústavy FNOL, Olomouc
14.–15. 9.	3. dny praktické neurologie	Clarion Congress Hotel Ústí nad Labem

ŘÍJEN 2023

9.–10. 10.	XLIII. Český radiologický kongres	O ₂ Universum, Praha
20.–21. 10.	9. kongres Pediatrie pro praxi v Praze	O ₂ Universum, Praha
20.–21. 10.	20. kongres Medicíny pro praxi v Praze – kongres praktických lékařů	O ₂ Universum, Praha

LISTOPAD 2023

2.–4. 11.	20. česko-slovenský psychiatrický sjezd	Hotel International, Brno
3.–4. 11.	15. valašsko-lašské neurologické sympozium	Hotel Soláň, Karolinka
23.–24. 11.	20. konference Psychiatrie pro praxi	Clarion Congress Hotel Olomouc
24.–25. 11.	10. kongres Pediatrie pro praxi v Plzni	Parkhotel Congress Center Plzeň
24.–25. 11.	9. kongres Medicíny pro praxi v Plzni – kongres praktických lékařů	Parkhotel Congress Center Plzeň



ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Jak dobře jsme léčili hypertenzi v posledních 25 letech?

Arian Taniwall¹, Jan Brož², Barbora Prýmková², Lucie Samková², Veronika Vejtasová³, Michala Lustigová^{4,5}, Ludmila Brunerová¹, Jana Urbanová¹

¹Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

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

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

⁴Státní zdravotní ústav, Praha

⁵PřF UK, Praha

Se zájmem jsme si přečetli článek o významu kontroly arteriální hypertenze pro snížení rizika rozvoje specifických orgánových komplikací s ní souvisejících (1). Autoři v něm komplexně a přehledně shrnuli dopady neléčené hypertenze na organismus a zdůraznili význam její léčby, kdy včasnou a důslednou intervencí lze zabránit nevratným změnám v cévním řečišti a orgánech. V této souvislosti si dovoluujeme v komentáři připojit dostupná data o kontrole hypertenze v ČR v posledních 25 letech, která upozorňují na to, že kontrola hypertenze je stále nedostatečná.

Analýzou časopiseckých zdrojů indexovaných v databázích Scopus/Pubmed/Web of Science v letech 1997/2022 jsme našli devět článků (deset studií) věnovaných kontrole arteriální hypertenze v České republice. Za cílové hodnoty léčby krevního tlaku (TK) jsou v následujícím textu míněny hodnoty systolického TK pod 140 mm Hg a diastolického TK pod 90 mm Hg (2). Výsledky léčby hypertenze v dostupných studiích jsou souhrnně uspořádány v tabulce 1; kde jsou data dostupná, uvádíme výsledky odděleně pro muže a ženy.

Studie zaměřené na osoby ve věku 25–64 let

V roce 1997/1998 a 2000/2001 byly provedeny dvě celostátní průřezové studie sledující kardiovaskulární rizikové faktory v devíti okresech České republiky, každá z nich zahrnovala 1 % náhodný vzorek české populace ve věku 25–64 let. Výsledky těchto studií se statisticky u obou pohlaví nelišily. Ze všech osob léčených pro hypertenzi, dosáhlo cílových hodnot TK v letech 1997/1998 14,2 % mužů a 25,1 % žen, a v období roku 2000/2001 16,4 % mužů a 25,4 % žen (3).

Další podobná průřezová studie (1% náhodný výběr vzorku populace ve věku 25–64 let ze šesti okresů České republiky) byla provedena v období let 2007/2008 v rámci studie post-MONICA. Účinná kontrola hypertenze byla zjištěna u 24,4 % mužů a 24,9 % žen s hypertenzí (4). V rámci studie post-MONICA proběhla další průřezová studie (s ob-

dobným designem v devíti okresech) ještě v období let 2015–2018, kde cílových hodnot TK dosáhlo 32,3 % mužů a 37,4 % žen léčených pro hypertenzi (6).

Informace o efektivitě léčby arteriální hypertenze poskytla také studie EHES provedená v r. 2014 na osobách ve věku 25–64 let. Z ní byly publikovány dva výstupy. V prvním byl soubor rozdělen do dvou věkových skupin 25–44 a 45–64 let. Cílových hodnot dosahovalo v mladší skupině 71,4 % mužů a 79,9 % žen a ve starší skupině 42,9 % mužů a 67,7 % žen (7).

Druhým výstupem byla analýza hodnot TK s cílem porovnat kontrolu arteriální hypertenze v populaci diabetiků (8,2 % respondentů) s nediabetickou studijní populací. Cílových hodnot TK dosáhlo ve skupině diabetiků 47,3 % osob vs. 60,6 % jedinců bez diabetu, rozdíl však nebyl statisticky významný. Doporučené cílové hodnoty TK pro léčbu arteriální hypertenze u pacientů s diabetes mellitus < 130/80 mm Hg, dosáhlo pouze u 29,1 % diabetiků. Při porovnání dosažení cílových hodnot pro diabetiky (< 130/80 mm Hg) a nediabetiky (< 140/90 mm Hg), je rozdíl statisticky signifikantní v neprospěch diabetiků (29,1 % vs. 60,6 % pacientů v cílových hodnotách, $p < 0,001$) (8).

Další vhled do úspěšnosti léčby arteriální hypertenze v uvedeném věkovém rozmezí v Česku přinesla studie srovnávající výsledky léčby hypertenze u pacientů praktických lékařů v letech 2000/2001 (3) s hyperteniky léčenými v roce 2001 na Pracovišti preventivní kardiologie v Institutu klinické a experimentální medicíny (PPK IKEM). Cílových hodnot TK dosáhlo 75,1 % pacientů na PPK IKEM a 38,1 % nemocných v populačním vzorku ($p < 0,001$). Příčinou lepšího výsledku v PPK IKEM pravděpodobně byla agresivnější léčba antihypertenzivy na PPK IKEM (častější užití troj- až čtyř-kombinace antihypertenziv) a vyšší vzdělání osob sledovaných na PPK IKEM (9).

Pohlédneme-li ještě hlouběji do minulosti, je patrné, že se úspěšnost léčby arteriální hypertenze s postupem času zlepšuje, a to u obou

Tab. 1. Jak dobře jsme léčili hypertenzi v posledních 25 letech?

Autor článku, rok provedení studie	Věk populace (roky)	Celkový vzorek	Kontrola hypertenze ve vzorku (%)
Cífková R et al. (3), 1997/98 a 2001/02	25–64	1 538 mužů a 1 670 žen (1997/98) 1 627 mužů a 1 693 žen (2001/02)	14,2 % mužů a 25,1 % žen (1997/98) 16,4 % mužů a 25,4 % žen (2001/02)
Cífková R et al. (4), 2007/08	25–64	1 102 mužů a 1 144 žen (2007/08)	24,4 % mužů a 24,9 % žen (2007/08)
Cífková R et al. (6), 2015–2018	25–64	1 250 mužů a 1 371 žen	32,3 % mužů a 37,4 % žen
Žejglicová K et al. (7), 2014	25–64	485 mužů a 727 žen	Věková skupina 25–44: 71,4 % mužů a 79,9 % žen Věková skupina 45–64: muži 42,9 % a 67,7 % žen
Vejtasová V et al. (8), 2014	25–64	467 mužů a 703 žen	29,1 % diabetiků (< 130/80 mm Hg) vs. 60,6 % nediabetiků (< 140/90 mm Hg)
Jozífová M et al. (9), 2000/01	25–64	622 (hypertonici léčení praktickým lékařem) vs. 691 (hypertonici léčení na PPK IKEM)	38,1 % (hypertonici léčení praktickým lékařem) vs. 75,1 % (hypertonici léčení na PPK IKEM)
Widimský J et al. (11), 2002	45 a více	1 012 mužů a 1 195 žen	18,4 %
Souček M et al. (12), 2010	19–99	19 821 pacientů (53 % ženy, 5842 diabetiků)	48 % pacientů (< 140/90 mm Hg) 11 % diabetiků (< 130/80 mm Hg)

pohlaví. Tři průřezové studie kardiovaskulárních rizikových faktorů provedené v šesti českých okresech v letech 1985 (n = 2570), 1988 (n = 2768) a 1992 (n = 2343) u jednoprocenního vzorku populace ve věku 25–64 let náhodně vybraného z Národního registru obyvatel, stratifikované podle věku a pohlaví (4, 5) prokázaly dostatečnou kontrolu hypertenze u pouhých 2,8 % mužů a 5,2 % žen v roce 1985, 5,2 % mužů a 9,2 % žen v roce 1988 a 2,8 % mužů a 6,1 % žen v roce 1992. Srovnání s výše uvedenými studiemi prokazuje nejen dramatické zlepšení kontroly arteriální hypertenze u obou pohlaví (např. z 2,8 % na 32,3% u mužů a z 5,2 % na 37,4 % u žen v letech 1985 a 2007/2008; p < 0,001), ale také naznačuje účinnější kontrolu hypertenze u žen (4).

Studie zaměřené na osoby ve věku nad 45 let

Studie provedená v roce 2005 analyzovala výskyt a kontrolu hypertenze v ambulancích praktických lékařů. Data pocházela z průzkumu STOP CMP (STanovení rizikových faktORů Pro vznik Cévních Mozkových Příhod) provedeného v roce 2002 u neselektovaných ambulantních pacientů ve věku 45 a více let (10). Průzkumu se účastnilo 150 praktických lékařů, kteří vyšetřili údaje u 15 po sobě přicházejících pacientů v jeden den, bez ohledu na účel jejich návštěvy. Celý vzorek tak tvořilo 2211 osob, z toho 1012 (45,8 %) mužů a 1195 (54,0 %) žen. Výsledky prokázaly účinnou kontrolu arteriální hypertenze u 18,4 % jedinců s hypertenzí. Kontrola hypertenze specificky u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebyla významně vyšší, účinně léčeno bylo pouze 21,3 % z nich. Stejně tomu bylo u pacientů s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky (11).

Data z průzkumu STOP CMP (10) byla v další studii (12) srovnána s daty pocházejících z národního multicentrického neintervenci průřezového registru pro analýzu péče o pacienty s hypertenzí v ordinacích ambulantních specialistů (interních a kardiologických) (33). Cílových hodnot dosáhlo u specialistů 48 % pacientů, což bylo výrazně více než v studii zaměřené na hodnocení kontroly TK u hypertoniců léčených v ordinacích praktických lékařů – 18,4 %. Práce dále analyzovala kontrolu TK u diabetiků s medikamentózně léčenou hypertenzí. Cílových hodnot < 130/80 mm Hg dosáhlo u specialistů 11 % nemocných s diabetes mellitus, zatímco u praktických lékařů to bylo pouze 4,7 % z léčených.

Rámcový pohled na kontrolu hypertenze ve světě

Pro srovnání vybíráme dvě studie. Celosvětová přehledová studie využívající data z registru NCD-RisC (Non-communicable diseases Risk Factor Collaboration), na kterém participovala i Česká republika, představila analýzu dat o léčbě hypertenze z období 1990/2019 (13). Cílových hodnot TK dosahovalo v roce 2019 v průměru 23 % žen a 18 % mužů. V roce 2019 byla míra kontroly hypertenze nejvyšší v Jižní Koreji, Kanadě a na Islandu (> 50 % léčených), následovaly USA, Kostarika, Německo, Portugalsko a Tchaj-wan. Naopak míra kontroly byla nižší než 10 % u žen a mužů v Nepálu, Indonésii a některých zemích subsaharské Afriky a Oceánie a u mužů v některých zemích severní Afriky, střední a jižní Asie a východní Evropy. Kontrola hypertenze se od roku 1990 ve většině zemí zlepšila, s výjimkou velké části zemí subsaharské Afriky a Oceánie, kde došlo jen k malým změnám. K největšímu zlepšení došlo v zemích s vysokými příjmy, ve střední Evropě a v některých zemích s vyššími středními příjmy a v poslední době i v zemích, které se aktuálně posunuly do kategorie vysokopříjmových, včetně Kostariky, Tchaj-wanu, Kazachstánu, Jihoafrické republiky, Brazílie, Chile, Turecka a Íránu.

Studie LEADER zahrnuje 9340 diabetiků 2. typu s průměrným trváním diabetu 12,7 let (SD ± 8,0 let) z 410 center ve 32 zemích světa (14). Tato studie zjistila, že pouze 26 % z nich dosahovalo cílových hodnot TK (< 130/80 mm Hg).

Závěr

Závěrem lze tedy shrnout, že úspěšnost léčby arteriální hypertenze se v České republice za posledních 25 let zlepšila, nicméně stále není dostatečná a zaostává za nejlepšími zeměmi. Vyšší úspěšnost nebyla zaznamenána ani v rizikových podskupinách pacientů s ischemickou chorobou srdeční, cévní mozkovou příhodou či tranzitorní ischemickou atakou nebo diabetem. U pacientů s diabetem je pak dosažení specifických přísnějších cílových hodnot méně časté než u jedinců bez diabetu. Starší studie zároveň naznačují lepší kontrolu hypertenze u pacientů léčených lékaři se specializací než praktickými lékaři.

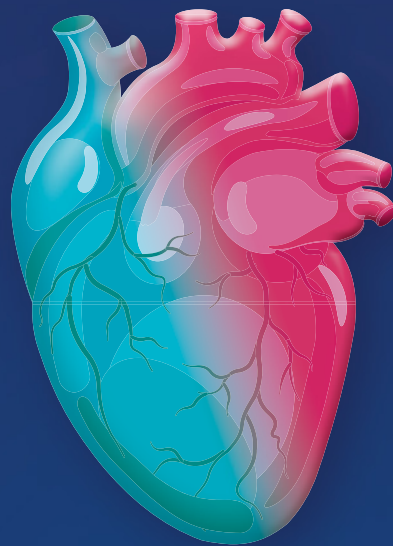
Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg/2,5 mg tablety**; Složení: Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně 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 potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti. Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a 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.

LITERATURA

- Kociánová E. Proč brát vážně orgánové poškození u hypertenze? Vnitř Lek. 2022;68(5):303-308.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), European Heart Journal, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, 3021–3104.
- Cífková R, Škodová Z, Lánská V et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech Republic. Results of two nationwide cross-sectional surveys in 1997/1998 and 2000/2001, Czech Post-MONICA Study. J Hum Hypertens. 2004;18:571-579.
- Cífková R, Škodová Z. Dlouhodobé trendy hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních nemocí v české populaci. Čas Lék Čes. 2004;143:219-225.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M et al. For the WHO MONICA (MONItoring trends and determinants in CArdiovascular disease) Project. Lancet. 1999;353:1547-57.
- Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, Krajčovicová A, Šulc P, Eremiášová L et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015-2018. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa. 2020;62(1):6-16.
- Žejglicová K, Kratěnová J, Lustigová M, Čapková N, Kubínová R. Vybrané ukazatele zdravotního stavu české populace – výsledky studie EHES 2014. Prakt. Lék. 97(3):123-130.
- Vejtasová V, Lustigová M, Urbanová J et al. Prevalence a kontrola arteriální hypertenze v populaci 25-64 let v České republice s ohledem na pacienty s diabetes mellitus. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 2021;70(4):247-252.
- Jozífová M, Cífková R, Škodová Z, Novozámská E, Adámková V, Plášková M et al. Porovnání léčby hypertenze a rizikového profilu hyperteniků v obecné populaci a na specializovaném pracovišti. Cor Vasa. 2003;44(11):533-541.
- Kalita Z, Souček M, Sachová M. Výskyt rizikových faktorů cévní mozkové příhody v populaci České republiky. Průzkum STOP CMP. Prakt Lék. 2003;83:643-646.
- Widimský J, Sachová M, Lánská V, Souček M, Kalita Z. Vysoká prevalence a špatná kontrola hypertenze v ordinacích praktických lékařů. Vnitř Lek. 2005;51(10):1087-1094.
- Souček M, Widimský J, Žižka J, Řiháček I, Fráňa P, Plachý M. Léčba hypertenze v každodenní ambulanci internisty. Interní Med. 2010;12:561-564.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021;11:398(10304):957-980.
- Petrie JR, Marso SP, Bain SC, Franek E, Jacob S, Masmiquel L, Leiter LA, Haluzik M, Satman I, Omar M, Shestakova M, Van Gaal L, Mann JF, Baeres FM, Zinman B, Poulter NR; LEADER investigators. LEADER-4: blood pressure control in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: baseline data from the LEADER randomized trial. J Hypertens. 2016;34(6):1140-50.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

2

PŘEDNÁŠKY

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

POČET
KREDITŮ **2**Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2022
až květen 2023dostupný na
online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Petra Vysočanová
Fakultní nemocnice Brno-Bohunice,
Interní kardiologická klinikaKONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz

PARTNER

SERVIER
moved by you

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

**Vydavatel:**

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

Adresa redakce:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLENE, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

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

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovního 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



TRIPLIXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE***: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podáványmi současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ***: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace**: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE***: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypertenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu** (viz body Upozornění a Interakce). Mimosměrná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ***: **Zvláštní upozornění**: **Dvojnásobná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: dvojnásobná blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokádů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie**: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém**: přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitril/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitril/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jemně blankyřidly. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vsadte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL-aférezí**: před každou aférezou dočasně vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzovaní pacienti**: zvažte použití jiného typu dialyzátu než jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: nezačínávejte užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jatrní kóma**: ukončit léčbu. **Fotosenzitivita**: ukončit léčbu. **Opatření pro použití**: **Renální funkce**: U některých hyperteniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dříve a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku**: riziko náhlé hypertenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávky nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku**: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoliv diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: vyskytí se a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku**: hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetu mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současně užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokádů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Hypokalemie**: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemii, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčičky v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík**. **Hladina vápníku**: hyperkalemie: před vyšetřením funkce příštětných tělísek ukončete léčbu. **Hladina hořčičky**: bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčičky močí, což může mít za následek hypomagnezémii**. **Renovaskulární hypertenze**: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchý kašel**. **Ateroskleróza**: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize**. **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience**: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertroftická kardiomyopatie**: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici**: V případě inzulín-dependenčního diabetu mellitus zahajte léčbu iniciační nižší dávkou pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Černoši**: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie**: přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater**: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatickou nekrózou a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová**: hyperurikemie: zvýšená tendence k zachvatům dny. **Starší pacienti**: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku**: v podstatě bez sodíku. **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem**: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti oka a obvykle se objevují během hodiny až týdnu po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší výsazeni léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Sportovci**: tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE***: **Kontraindikován**: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimosměrná léčba. **Mimosměrná léčba**: lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvin, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), soli draslíku, dantrolen (inuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Výžadující zvláštní opatrnost**: baktolen, nesteroidní antiinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové ve vysokých dávkách), antiidiabetika (inzulín, perorální antiidiabetika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epplerenon, spironolaktol), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amfetolín (soli), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové přední), tetrakosaktid, stimulant lávativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxicitu účinných diuretik), indolany, v těchto případech je nutné sledovat plazmatické hladiny draslíku, hořčičky a EKG a v případě potřeby předhodnotit léčbu), alopurinol (současná léčba s indapamidem může zvýšit výskyt reakcí hypersenzitivní na alopurinol), digoxin, inhibitory CYP3A4, inhibitory CYP3A4, klarithromycin (existuje zvýšené riziko hypotenze). **Výžadující určitou opatrnost**: antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současně podávání s inhibitory ACE), cytotostatika nebo imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, anestetika, diuretika (thiazid nebo kličková diuretika), sympatomimetika, zlato, metformin, jodované kontrastní látky, vápník (soli), cyklosporin, atorvastatin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyklosporin, simvastatin. **Léky vyvolávající hyperkalemii****: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolaktol, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triplixam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současně podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA***: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: otoky. **Časté**: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie**. **Méně časté**: rinítida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynaekomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné**: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy, syndrom nepřiměřené sekrece antiidiuretického hormonu (SIADH)**; hypochloremie**, hypomagnezemie**, zčervenání**, anurie/oligurie**, akutní renální selhání**. **Velmi vzácné**: agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo**: Deplece draslíku s hypokalemii, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze, myopie, rozmanité vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: Nekardiogenní plnicí edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilací podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **VLASTNOSTI***: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretiky. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **BALení***: 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 7. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

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

** všimněte si prosím změny v informaci o léčivém přípravku Triplixam

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginin / indapamid / amlodipin



**NEČEKEJTE,
AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ**

Vnitřní lékařství

E-8

2022
ROČNÍK 68



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Sklerotizace cystických uzlů štítné žlázy absolutním alkoholem v České republice
Liddleův syndrom

PŮVODNÍ PRÁCE

Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie

KAZUISTIKY

Vzácná příčina obstrukčního ikteru u mladého pacienta

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

Diferenciální diagnostika hyponatremie a hypernatremie

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ
ON-LINE

SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ
KONGRESY



Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Sklerotizace cystických uzlů štítné žlázy absolutním alkoholem v České republice

Ethanol ablation of recurrent symptomatic thyroid cystic nodules in the Czech Republic

Hana Munteanu, Milan Halenka - - - - - E4

Liddleův syndrom

Liddle syndrome

Štěpán Mareš, Jan Filipovský - - - - - E8

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie

How to convince a patient refusing colonoscopy – a qualitative study

Jan Brož, Tímea Debnárová, Svatava Krejčová, Alexandra Romanová, Jana Urbanová,
Lucie Samková, Barbora Pelechová, Barbora Prýmková, Ondřej Hloch, Pavlína Krolllová,
Ludmila Brunerová, Veronika Vejtasová, Anna Frühaufová, Juraj Michalec, Iva Hoffmanová,
Dita Pichlerová, Jan Šťovíček, Radan Keil - - - - - E12

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Vzácná příčina obstrukčního ikteru u mladého pacienta

Rare cause of obstructive icterus in a young patient

Marie Kundratová - - - - - E18

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 hyponatremie a hypernatremie

Differential diagnosis of hyponatremia and hypernatremia

Otakar Pšenička, Jarmila Křížová - - - - - E23

INFORMACE / INFORMATION

Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar - - - - - E29

70 let prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA

Jan Škrha - - - - - E31

Zemřel profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.

Michael Aschermann - - - - - E33

Sklerotizace cystických uzlů štítné žlázy absolutním alkoholem v České republice

Hana Munteanu¹, Milan Halenka²

¹Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno-Bohunice

²III. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, FN a LF UP Olomouc

Sklerotizace recidivujících symptomatických cystických uzlů štítné žlázy absolutním alkoholem je miniinvazivní výkon, který lze použít jako alternativu operačního řešení. Metoda je vhodná u polymorbidních pacientů se zvýšeným operačním rizikem. Anebo ji lze nabídnout pacientům, kteří nechtějí podstoupit operační výkon.

Klíčová slova: cystický uzel štítné žlázy, sklerotizace alkoholem.

Ethanol ablation of recurrent symptomatic thyroid cystic nodules in the Czech Republic

Ethanol ablation of recurrent symptomatic thyroid cystic nodules is a minimally invasive procedure that can be used as an alternative to surgery. The method is suitable for polymorbid patients with increased surgical risk. Or it can be offered to patients who do not want to undergo surgery.

Key words: thyroid cystic nodules, ethanol ablation.

Cystické uzly a cysty

Při ultrasonografickém vyšetření (USG) lze nalézt uzly štítné žlázy u 19–68 % obecné populace, častější výskyt je u žen a ve vyšších věkových skupinách (1). Z původně solidního uzlu v důsledku krvácení nebo degenerativních změn vzniknou komplexní uzly s pseudocystickou degenerací – cystoidy. Lze je nalézt v 15–37 % operovaných uzlových strum (2). Primární cysty jsou velmi vzácné (< 1 % cystických uzlů) (3).

Cystické uzly se dělí dle obsahu a velikosti. Prostý cystický uzel má při USG vyšetření jemnou hladkou stěnu, bez sept a tekutá složka tvořila > 90 % objemu. Při biopsii tenkou jehlou (FNAB – fine needle aspiration biopsy) je z něj aspirována čirá, světle žlutá nebo jantarová tekutina, bez detritu. Komplexní cystický uzel má při USG vyšetření nepravidelně zhrubělou stěnu, často se septy, dutina tvoří 60–90 % objemu. Při FNAB je z něj aspirována tmavě hnědá tekutina, často s detritem („čokoládová“ cysta), nebo je tekutina rosolovitého charakteru a lze jen obtížně odsát. Odhadované riziko malignity je u prostých cyst < 1 %, u komplexních, převážně cystických uzlů < 3 %, tyto uzly nemají USG suspektní znaky (4).

Dle velikosti se dělí na malé (3–10 ml), středně velké (11–30 ml) a velké cysty (> 31 ml) (5).

Historie sklerotizace

Pro léčbu cystických uzlů je prostá evakuace nedostatečná, cystická dutina se znovu naplní až u 80 % případů (5). K řešení recidivujících symptomatických uzlů se standardně používá operační řešení – u solitární cysty lobektomie a u uzlové strumy totální tyreoidektomie.

Zejména při řešení solitárních cystických uzlů se lékaři snažili nalézt jiné řešení, které by mohlo operaci nahradit. Zkoušeli aplikovat do cystické dutiny různé látky, které by způsobily její svraštění. Tento postup se nazývá sklerotizace. V 80. letech 20. století se nejvíce používal tetracyklin (6). V roce 1989 provedl první úspěšnou sklerotizaci absolutním alkoholem Rozman (7). A právě sklerotizace alkoholem se celosvětově rychle rozšířila a stala se úspěšně používanou volbou. V roce 2010 byla metoda jak v USA, tak v Evropě schválena jako plnohodnotná alternativa operace (8). V literatuře se používají se dva anglické termíny: Percutaneous Ethanol Injection Therapy (US-guided PEIT, US-PEIT) nebo Ethanol Ablation (EA). Absolutní (96%) alkohol vyvolá trombózu drobných cév a koagulační nekrózu ve stěně cystické dutiny. Následně dojde k fibrotizaci a postupnému svraštění dutiny (9).

Hodnocení úspěšnosti a varianty sklerotizace

Úspěšnost sklerotizace se hodnotí pomocí indexu volume reduction rate (VRR) index: $VRR (\%) = \frac{\text{iniciální objem cysty} - \text{konečný objem cysty}}{\text{iniciální objem cysty}} \times 100$ (10). Za terapeutický úspěch se považuje redukce objemu cysty o > 50 % výchozího objemu. Ve sklerotizačních centrech se úspěšnost pohybuje v rozmezí 68 až 100 % (11, 12).

Sklerotizaci lze provést ve dvou variantách: non-respirace, tj. ponechání alkoholu v cystické dutině nebo respirace, čili odsátí alkoholu z cysty po 10 minutách. Obě varianty jsou v účinnosti téměř srovnatelné, 97 % u non-respirace vs. 93,3 % u respirace. Ovšem varianta respirace je časově náročnější. Navíc je nutné provést další vpich právě na odsátí alkoholu z dutiny a při tom může dojít ke vzniku intracystické hemoragie (9). Proto se varianta respirace používá méně.

Výběr pacienta pro sklerotizaci

Pacienty pro sklerotizaci lze rozdělit na dvě skupiny. Především jsou to pacienti se závažnými komorbiditami, většinou senioři s obecně zvýšeným operačním rizikem. Druhou skupinou jsou pacienti, většinou mladí lidé, kteří z různých důvodů nechtějí operaci podstoupit. Jednak mají strach z operace, nechtějí přijít o fungující štítnou žlázu nebo nechtějí mít na krku jizvu. Někteří mají profesní důvody, hlasoví

profesionálové se obávající operační komplikace – parézy n. laryngeus recurrens.

Cystický uzel způsobí lokálně mechanické potíže (pocit „cizího“ těla a tlak v krku, polykací potíže nebo dušnost) nebo vadí esteticky. Pro lékaře je rozhodující USG nález. Sklerotizace se provádí u recidivujících symptomatických cyst > 2 ml (menší cysty nebo cystu ve velké uzlové strumě nemá smysl léčit sklerotizací). Nezbytnou podmínkou je benigní cytologický nález z předcházející evakuace. U komplexních cyst se sklerotizace provádí, pokud cystická dutina tvoří aspoň 60 % objemu.

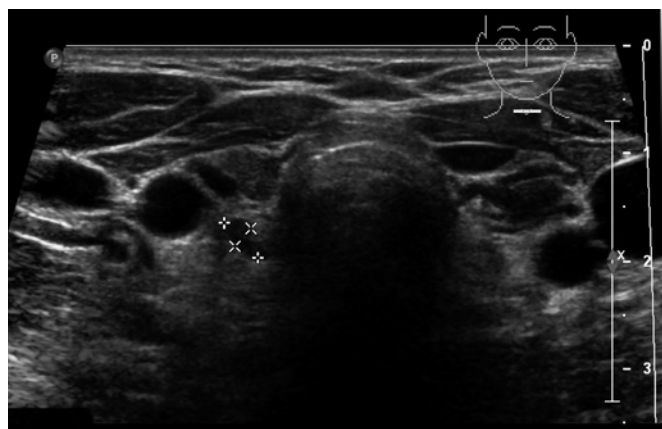
Sklerotizace nemá určenou jednotnou metodiku. Centra se liší jak v množství aplikovaného alkoholu, tak v počtu a intervalech jednotlivých aplikací a rovněž době sledování po ukončení léčby. Množství aplikovaného alkoholu se pohybovalo dříve mezi 40–100 % odsáté tekutiny a intervaly mezi aplikacemi týdenní až 2 měsíce. Sledovací období po léčbě je mezi 3 až 12 měsíci (9, 10, 11). V poslední době se zjistilo, že je dostatečné menší množství alkoholu odpovídající 25 % objemu. Omezí se tím také nežádoucí účinky a komplikace po opakovaných sklerotizacích (13, 14, 15).

Výkon lze provést v lokální anestezii, ale jelikož je výkon krátký a jen s mírnou bolestivostí (jedná se o tenkojehlovou aspiraci obsahu a aplikaci alkoholu), tak ji většina center nepoužívá (13).

Obr. 1a. Žena 44 let, zdravá pacientka odmítající operaci; solitární prostá cysta, objem 11 ml, před sklerotizací, evakuována žlutá tekutina



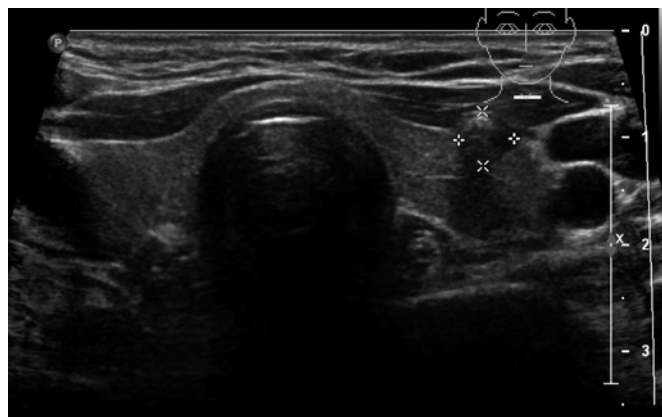
Obr. 1b. 1 rok po dvou sklerotizacích: drobný solidní nodus 0,1 ml, bez tekutiny; VRR 99 %, úspěšná sklerotizace



Obr. 2a. Žena 70 let, polymorbidní pacientka v chronické antikoagulační léčbě; dominantní komplexní septovaná cysta, objem 14 ml, před sklerotizací, evakuována hnědá tekutina – „čokoládová cysta“



Obr. 2b. 1 rok po dvou sklerotizacích: malý solidní nodus < 0,2 ml, bez tekutiny; VRR 99,8 %, úspěšná sklerotizace



Komplikace a finanční náklady sklerotizace

Komplikace sklerotizace jsou vyvolány únikem – „leakem“ menšího množství alkoholu z cystické dutiny do okolí štítné žlázy. V místě vpichu může u 2,5–30 % pacientů dojít k mírné a přechodné bolesti, častěji při výkonu u velkých komplexních cyst. Záleží na množství aplikovaného alkoholu a použití lokální anestezie (9, 16, 17).

Lokálně může vzniknout hematoma, proto výkon neprovádíme u pacientů v plné antikoagulační léčbě (ale až po jejím přerušení). Dysfonie a chraptot při tranzitní unilaterální paréze hlasivky je vzácná, největší centra udávají < 1 % (10). K poruchám funkce štítné žlázy nedochází, ale raritně byla popsána tranzitní tyreotoxikóza (18).

V našem statisticky zpracovaném souboru (prvních 200 cyst) jsme zaznamenali jen malé komplikace. Přechodnou mírnou lokální bolest (doba trvání hodiny maximálně 3 dny) udávalo 58 pacientů (29 %). U dvou pacientů (1 %) s velkou komplexní cystou došlo po opakovaných sklerotizacích k přechodné dysfonii trvající 7, resp. 14 dní (19).

Sklerotizace byla v mnoha studiích vyhodnocena jako metoda levná. V italském souboru byly náklady na sklerotizované pacienty o 81 % nižší, než by byly náklady spojené s operací (13).

Situace v České republice

V České republice prozatím není v Seznamu zdravotních výkonů VZP bodová hodnota sklerotizace cystických uzlů štítné žlázy nebo adenomů přístítných tělísek stanovena (20). Výkon zatím rutinně provádí jen málo pracovišť, rozvíjí se spolupráce mezi interní klinikou FN Brno–Bohunice a III. interní klinikou FN Olomouc (21). Brněnské pracoviště provedlo v letech 2018–2021 sklerotizaci 20 cyst. Olomoucké pracoviště v letech 2002–2021 sklerotizaci 374 cyst. Provedená léčba byla úspěšná (VRR = 95,0% [86,7–98,0]) a žádný pacient nemusel následně podstoupit operaci štítné žlázy z důvodu recidivy cysty (19). V cytologii z cystického uzlu nebyl ani v jednom případě zastižen suspektní nález. Jedinou výjimkou byl záchyt papilárního mikrokarcinomu, ale v solidním uzlu ve druhostranném laloku štítné žlázy, v rámci pravidelných USG kontrol po ukončení sklerotizace. Pozitivní bylo jak cytologické vyšetření z provedené FNAB, tak následně histologické vyšetření po provedené totální tyreoidektomii (velikost karcinomu 10 × 10 × 8 mm, stadium T1N0M0). Tato minikazuistika upozorňuje na možnost koexistence velkého USG nálezu cysty a malého USG nálezu suspektního uzlu (ATA kritéria) (4). Vyplývá z ní důležitost pravidelného USG sledování uzlové strumy zkušeným sonografistou, nejlépe endokrinologem, který dlouhodobě sleduje daného pacienta.

Na olomouckém i brněnském pracovišti používáme stejnou metodu sklerotizace cyst (22):

1. Indikovány jsou recidivující cysty štítné žlázy o objemu > 3 ml, která působí mechanické potíže nebo kosmetický defekt.
2. Podmínkou je benigní cytologické vyšetření (Bethesda I. a II).

3. Výkon se provádí ambulantně. V přípravě je nutné přerušení antikoagulační léčby (převedení na profylaktickou dávku nízkomolekulárního heparinu), antiagregační léčbu nepřerušujeme.

4. Používáme variantu non-respirace (ponechání alkoholu v cystické dutině). Výkon se provádí bez lokální anestezie (to umožňuje lépe sledovat reakci pacienta na aplikovaný alkohol).

5. Rozdělení cyst dle velikosti na 3 skupiny: malé (3–10 ml), středně velké (11–30 ml) a velké cysty (> 31 ml), dle charakteru obsahu 2 typy, prosté a komplexní cysty. Při první sklerotizaci aplikujeme u malých a středně velkých cyst 1–3 ml, u velkých cyst 3–5 ml alkoholu. U obrovských cyst > 100 ml je úvodní dávka maximálně 10 ml alkoholu. V jednom případě gigantické cysty 240 ml jsme na úvod ve 14denním intervalu aplikovali 2× po sobě 15 ml.

6. Při dalších sklerotizacích aplikujeme množství alkoholu dle reziduálního objemu tekutiny. U velkých cyst se nám osvědčilo zkrácení úvodních intervalů mezi jednotlivými sklerotizacemi na 14–21 dní. Průměrné celkové množství použitého 96% alkoholu na jednu cystu se dlouhodobě pohybuje okolo 20 % iniciálního objemu cysty (19–200 cy).

7. USG kontroly a další sklerotizace probíhají v jednoměsíčních intervalech, v případě velkých (> 60 ml) a obrovských cyst (> 100 ml) je vhodné zkrátit interval na 14 dní.

8. Po vymizení cystické dutiny a ukončení sklerotizace následuje pravidelné USG sledování v intervalech 1, 3, 6 a 12 měsíců, kdy většinou ještě dojde k „dosvraštění“ solidního rezidua.

9. V případě pozdní, většinou malé recidivy (zvláště u komplexních, septovaných cyst) lze provést další sklerotizaci.

10. Většinu pacientů sledujeme dlouhodobě v ročních intervalech (prozatím nejdelší obrazově zdokumentovaná doba sledování je 14 let).

Závěr

Sklerotizace alkoholem jako miniinvazivní metoda v léčbě cystických uzlů štítné žlázy je účinná, opakovatelná, levná a proveditelná ambulantně. Celosvětově byla uznána jako plnohodnotná alternativa operačního řešení a stala se rutinní metodou v klinické praxi. Velkou výhodou je, že po této léčbě není nutná následná doživotní substituce hormonů štítné žlázy. Využívá se u polymorbidních pacientů se zvýšeným operačním rizikem nebo u pacientů, kteří odmítají operaci. Metoda je přísně výběrová, vyžaduje kvalitní zobrazovací techniku a lékaře s dostatkem zkušeností v invazivní ultrasonografii. V žádném případě se nehodí pro řešení solidních uzlů a nelze očekávat, že by mohla nahradit operační řešení uzlové strumy.

Práce vznikla s podporou grantu: IGA_LF_2022_003, SPP prvek (interní číslo grantu) 911103671/31.

LITERATURA

1. 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;26:1-133.
2. Choi KU, Kim JY, Park DY et al. Recommendations for the management of cystic thyroid nodules. *ANZ J Surg*. 2005;75:537-541.
3. Sheppard MC, Franklyn JA. Management of the single thyroid nodule. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:398-401.

4. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1167-214.
5. Bennedbaek FN, Hegedüs L. Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5773-5777.
6. Treece GL, Georgitis WJ, Hofeldt FD. Resolution of recurrent thyroid cysts with tetracycline instillation. *Arch Intern Med*. 1983;143:2285-2287.
7. Rozman B, Bence-Zigman Z, Tomic-Brzac H, et al. Sclerosation of thyroid cysts by ethanol. *Periodicum Biologorum* 1989; 91: 1116-1118.
8. 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;16(Suppl1):1-43.
9. Kim DW, Rho MH, Kim HJ, et al. Percutaneous ethanol injection for benign cystic thyroid nodules: is aspiration of ethanol-mixed fluid advantageous? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:2122-2127.
10. Lee SJ, Ahn IM. Effectiveness of percutaneous ethanol injection therapy in benign nodular and cystic thyroid diseases: long-term follow-up experience. *Endocr J*. 2005;52:455-462.
11. Cho YS, Lee HK, Ahn IM, et al. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:213-216.
12. Sung JY, Baek JH, Kim YS, et al. One-step ethanol ablation of viscous cystic thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:1730-1733.
13. Raggiunti B, Fiore G, Mongia A et al. A 7-year follow-up of patients with thyroid cysts and pseudocysts treated with percutaneous ethanol injection: volume change and cost analysis. *J Ultrasound*. 2009;12:107-111.
14. Halenka M, Karasek D, Frysak Z. Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection of small and medium-sized thyroid cysts with relatively small amounts of ethanol. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159:417-421.
15. Reverter JL, Alonso N, Avila M et al. Evaluation of efficacy, safety, pain perception and health-related quality of life of percutaneous ethanol injection as first-line treatment in symptomatic thyroid cysts. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:73.
16. Verde G, Papini E, Pacella CM et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41:719-724.
17. Kim YJ, Baek JH, Ha EJ et al. Cystic versus predominantly cystic thyroid nodules: efficacy of ethanol ablation and analysis of related factors. *Eur Radiol*. 2012;22:1573-1578.
18. Antonelli A, Campatelli A, Di Vito A, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, Fallahi P, Baschieri L. Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. *Clin Investig*. 1994;72:971-974.
19. Halenka M, Karasek D, Schovanek J, Frysak Z. Safe and effective percutaneous ethanol injection therapy of 200 thyroid cyst. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020;164:161-167.
20. Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami – VZP ČR, platnost od 1. 6. 2022.
21. Halenka M, Fryšák Z, Munteanu H, Veselý O, Venháčová P, Zapletalová J. Úspěšná sklerotizace cyst štítné žlázy alkoholem pod ultrasonografickou kontrolou u adolescentů. *Čes-slov Pediat*. 2020;75:108-113.
22. Halenka M, Fryšák Z: Kapitola 23. Sklerotizace absolutním alkoholem (US-guided PEIT). *Atlas ultrasonografie štítné žlázy, 2. rozšířené vydání*. Maxdorf Jessenius. 2017; ISBN 978-80-7345-535-4, 331-343.

NOVINKY V ČLENSKÉ EVIDENCI ČLS JEP

www.cls.cz



NOVÁ ON-LINE PŘIHLÁŠKA NA WEBOVÝCH STRÁNKÁCH

- * rychlá registrace pro nové členy
- * propojení s administrátorem organizační složky
- * on-line schvalování nových členů

PŘIHLÁŠENÍ DO PROFILU ČLENA

- * možnost rychlé aktualizace kontaktních údajů člena
- * přehled evidovaných odborných společností
- * možnost rozšíření členství o další společnosti, sekce, spolky
- * přehled uhrazených a neuhrazených členských příspěvků
- * možnost on-line platby prostřednictvím QR kódu
- * doklad o úhradě členského příspěvku ke stažení

Pro přihlášení do profilu člena je nutné znát e-mail člena (zaevidovaný v členské evidenci ČLS JEP) a evidenční číslo (variabilní symbol).

Při potížích s přihlášením vám rádi pomůžeme.
Kontaktujte Centrální evidenci členů ČLS JEP cle@cls.cz

Liddleův syndrom

Štěpán Mareš, Jan Filipovský

II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

Liddleův syndrom je dědičná forma arteriální hypertenze s autozomálně dominantním typem dědičnosti. Je způsoben aktivací mutací genů kódujících epitelální sodíkový kanál v distálním nefronu. Důsledkem mutace kanálu je zvýšená resorpce sodíkových iontů a volumová expanze rezultující v arteriální hypertenzi. Dalším typickým nálezem je hypokalemie, nízká hladina aldosteronu a metabolická alkalóza. Interindividuální variabilita těchto projevů činí diagnostiku nemoci obtížnou a neadekvátní léčba hypertenze může vést k časným orgánovým komplikacím již v mladém věku. K definitivnímu potvrzení diagnózy je zapotřebí genetické vyšetření potvrzující mutaci. Terapie je založena na podávání blokátoru epitelálního sodíkového kanálu amiloridu.

Klíčová slova: aldosteron, amilorid, arteriální hypertenze, epitelální sodíkový kanál, hypokalemie, Liddleův syndrom, NEDD4.

Liddle syndrome

Liddle syndrome is an inherited form of arterial hypertension with autosomal dominant pattern of inheritance. It is caused by activating mutation of genes coding of the epithelial sodium channel in distal nephron. Mutation leads to excessive reabsorption of sodium ions and volume expansion resulting in arterial hypertension. Another typical laboratory findings are hypokalaemia, low levels of serum aldosterone and metabolic alkalosis. Phenotypic variability makes it difficult to identify patients with Liddle syndrome, often resulting in misdiagnosis and severe complications at early age. Genetic studies should be done to confirm the diagnosis. Therapy of Liddle syndrome is based on administration of epithelial sodium channel blocker amilorid.

Key words: aldosterone, amilorid, arterial hypertension, epithelial sodium channel, hypokalaemia, Liddle syndrome, NEDD4.

Epidemiologie

Ačkoli je Liddleův syndrom považován za poměrně vzácné onemocnění, jeho přesná prevalence není známa. Vzhledem k nutnosti provedení genetického vyšetření k potvrzení diagnózy, které se však v praxi rutině neprovádí, lze očekávat, že prevalence je ve skutečnosti podhodnocena. Lze si představit, že většina pacientů s Liddleovým syndromem je vedena jako rezistentní hypertonici, aniž by se pomyslelo na možnou dědičnou formu hypertenze. Důvodů může být několik. Rozvoj hypertenze až v dospělém věku nebudí takové podezření na možnou genetickou poruchu jako hypertenze manifestovaná v dětství a například těžká hypokalemie jako jeden z doprovodných projevů se zdaleka nevyskytuje u všech pacientů s LS. Hypokalemie v případě pacientů již užívajících diuretika může být navíc brána jako léčbou indukovaná.

Skutečná prevalence LS v populaci není známa. Bylo provedeno několik studií v čínské populaci hypertoniců s různou další mírou selekce

vyšetřovaných jedinců (přítomnost hypokalemie, časná manifestace hypertenze atd.). Prevalence Liddleova syndromu se pohybovala kolem 1,5 %. Studie na bělošské populaci provedeny nebyly (1, 2).

Epitelální sodíkový kanál (ENaC)

Epitelální sodíkový kanál je vysoce selektivní pro sodné ionty. Nachází se na lumenální straně epitelálních buněk různých tkání (střevo, plíce, ledviny) a resorpcí natria ovlivňuje extracelulární volum. Například v ciliárních buňkách dýchacích cest je správná funkce kanálu nezbytná k tvorbě sekretu a mukociliární clearance. ENaC v ledvinách zajišťuje zpětnou resorpci natria z moči, čímž zvyšuje volum extracelulární tekutiny.

Kanál se skládá z 3 podjednotek – alfa, beta a gamma. Podjednotky spolu v poměru 1 : 1 : 1 tvoří heterotrimer a každá z nich se skládá z extracelulární smyčky, dvou transmembránových jednotek a cytoplazmatického C- a N- konce (3, 4) (Obr. 1).

Patogeneze

V patogenezi LS hraje rozhodující úlohu funkce kanálu lokalizovaného v ledvinách. Nachází se na luminální straně hlavních tubulárních buněk v distálních částech nefronu a jeho funkcí je resorpce natria z moči. Expresce kanálu je regulována aldosteronem jakožto finálním efektem osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Fyziologická aktivace RAAS vede k udržení volumu a krevního tlaku. Aldosteron se váže na mineralokortikoidní jaderný receptor, což spouští kaskádu dějů vedoucí k inhibici ubikvitinázy NEDD4, která by za normálních okolností snižovala počet aktivních kanálů procesem ubikvitinace a následně internalizace. Tímto mechanismem aldosteron přispívá k vyššímu počtu aktivních kanálů na membráně vedoucí ke zvýšené resorpci natria (5, 6).

Naopak v případě, kdy není volumová expanze žádoucí, hladina aldosteronu klesá – nedochází k inhibici NEDD4 skrze aldosteron – kanál je ve zvýšené míře degradován a resorpce natria klesá.

Tato rovnováha fungující na základě zpětnovazebných mechanismů je typicky narušena u primárního aldosteronismu, kdy dochází k neregulované nadprodukci aldosteronu.

U LS však dochází k nadměrné aktivitě kanálu i bez přítomnosti vysokých hladin aldosteronu. Jak je to možné?

Mutovaný ENaC postrádá kritické sekvence aminokyselin podjednotek beta nebo gamma, na které by se ubikvitináza NEDD4 navázala. ENaC nemůže být označen k degradaci a je tak narušena jeho zpětnovazebná regulace. Výsledkem je vysoké množství aktivních kanálů na membráně i přes nízké hladiny aldosteronu. Dochází ke zvýšené resorpci sodíku z moči se všemi z toho plynoucími konsekvencemi podobně

jako u hyperaldosteronismu. Proto je někdy LS nazýván pseudohyperaldosteronismem. Klinický obraz imituje primární hyperaldosteronismus, na rozdíl od něj jsou však u LS hladiny aldosteronu v krvi nízké (7).

Základní charakteristika LS je následující:

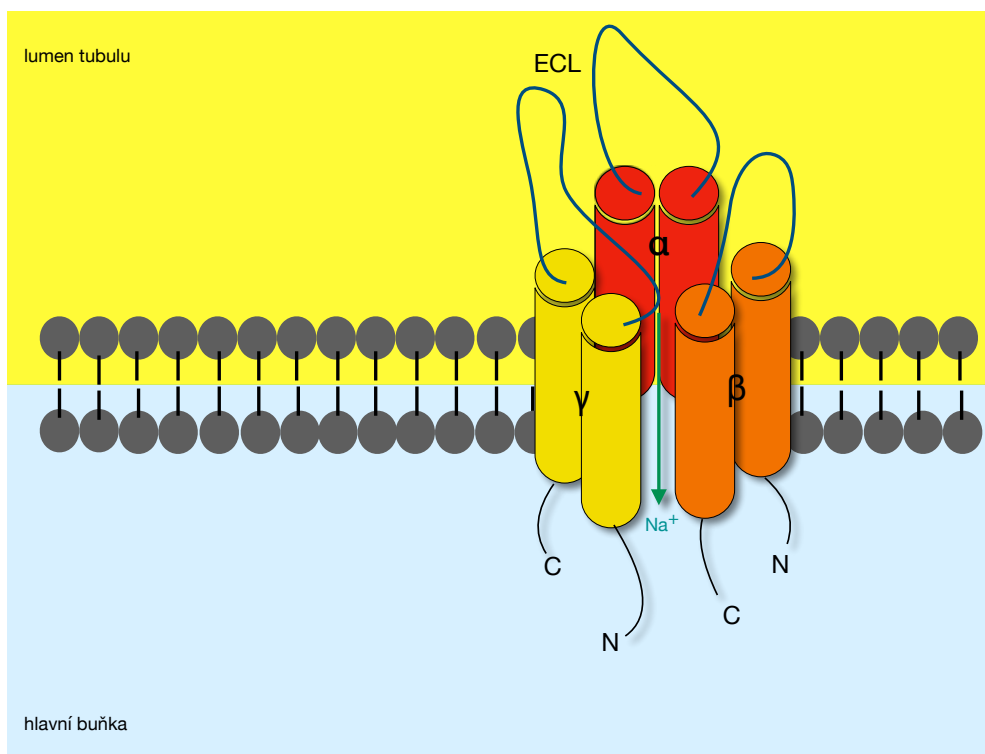
- zvýšenou resorpcí natria dochází k volumové expanzi a hypertenzi,
- zpětnovazebně dochází k supresi produkce reninu a aldosteronu,
- zvýšené vstřebávání natria favorizuje exkreci kalia a následně i protonů. Rozvíjí se hypokalemie a metabolická alkalóza.

Klinický obraz

Typický pacient s Liddleovým syndromem je hypertonik s anamnézou vysokého krevního tlaku již od dětství či časné dospělosti. Hypertenze je u něj obtížně kontrolována navzdory kombinované antihypertenzní léčbě. V krvi bychom u něj našli různě vyjádřenou hypokalemii, snížený aldosteron a renin. Poměr aldosteron/renin (ARR) nebude na rozdíl od primárního aldosteronismu zvýšený. Při vyšetření ABR bychom zjistili metabolickou alkalózu. Vzhledem k tomu, že Liddleův syndrom je dědičné onemocnění, patrně by nám pacient při odebírání anamnézy prozradil, že jeden z rodičů má také dlouhá léta diagnostikovanou hypertenzi anebo hůře – již podlehl některé z komplikací dlouhodobě zvýšeného krevního tlaku, například iktu.

Jak tomu však bývá, pacienti stonají podle učebnice málokdy. A tak nacházíme různou variabilitu výskytu klinických a laboratorních abnormit u konkrétního jedince, tvořící různé závažné výsledné fenotypy nemoci: od mírného zvýšení TK u dospělého jedince po těžkou rezistentní hypertenzi s život ohrožující hypokalemií u dítěte.

Obr. 1. Epiteliální sodíkový kanál



Kanál je tvořen třemi podjednotkami (alfa, beta, gamma). Každá podjednotka je dále tvořena extracelulární smyčkou (ECL), dvěma transmembránovými jednotkami a C- a N- koncem.

Sodíkové ionty jsou kanálem resorbovány z moči do hlavní buňky tubulu.

Arteriální hypertenze

Arteriální hypertenze je nejčastější manifestací Liddleova syndromu a je přítomna u více než 90 % postižených jedinců (7). Manifestuje se většinou již v mladém věku. Je zajímavým faktem, že někteří pacienti s genotypem Liddleova syndromu vlastně nemají vyjádřený fenotyp, jehož hlavním projevem je vysoký krevní tlak. Bývají to osoby mladší, u kterých zřejmě převyšují regulační mechanismy proti rozvoji hypertenze. S přibývajícím věkem začínou převažovat prohypertenzní vlivy jako stárnutí tepen, progresse aterosklerózy aj., které jsou zodpovědné za rozvoj esenciální hypertenze. Na druhou stranu jsou známy případy těžké hypertenze u dětí v předškolním věku (8).

Pacienti s rozvinutou hypertenzí se dále významně liší v její tíži. Od lehké hypertenze s TK málo přes 140/90 mm Hg po těžké hyperteniky s TK přes 200/120 mm Hg a časnými orgánovými komplikacemi.

Nebyl prokázán vliv konkrétní mutace na výsledný fenotyp a rovněž platí, že existuje významná variabilita příznaků v rámci jedné rodiny nesoucí stejnou mutaci (9).

Hypokalemie a metabolická alkalóza (MAL)

Hypokalemie definovaná jako $K < 3,5$ mmol/l je popisována jako 2. nejčastější projev LS (7). Její výskyt je však znatelně vyšší v čínské populaci, u které je popisována většina literárních případů Liddleova syndromu. V evropské a americké populaci zdaleka tak častá není. Prevalence kolísá kolem 50–75 % případů (10). Hypokalemie se rozvíjí na podkladě zvýšené exkrece draselných iontů do moči. K té dochází kvůli zvyšující se elektronegativitě lumen vlivem resorpce Na^+ . Draselné ionty tímto mechanismem udržují elektroneutralitu moči za cenu rozvoje hypokalemie. Vylučování kalia je zprostředkováno kanály ROMK a BK. Spolu s K^+ dochází i k exkreci H^+ resultující v metabolickou alkalózu (11).

Nízká hladina aldosteronu a reninu

Až doposud jsou atributy Liddleova syndromu a nejčastější formy sekundární hypertenze, primárního aldosteronismu, podobné. Co je odlišuje, je hladina aldosteronu. Zatímco vysoká hladina aldosteronu, respektive ARR, jsou diagnostickým kritériem pro primární hyperaldosteronismus, u Liddleova syndromu nacházíme naopak hladiny aldosteronu nízké (Tab. 1). Suprese aldosteronu a reninu jsou výrazem negativní zpětné vazby spouštěné volumovou expanzí. Na rozdíl od čínské populace je nízký aldosteron konstantním nálezem u euroamerické populace pacientů s LS (12), vyskytující se ve více než 90 % případů, a tudíž je znakem senzitivnějším než hypokalemie (10). Dolní hranice normálu pro sérový aldosteron byla v popsáných případech stanovena na 0,17 nmol/l měřená v poloze vleže (7).

Tab. 1. Podobnosti a rozdíly mezi Liddleovým syndromem a primárním hyperaldosteronismem

	Liddleův syndrom	Primární hyperaldosteronismus
kalemie	↓	↓
aldosteron	↓	↑
renin	↓→	↓
efekt spironolaktonu	ne	ano

Genetické pozadí

Na rozdíl od polygenní dědičnosti esenciální arteriální hypertenze, kdy se na rozvoji nemoci podílí mix polymorfismů genů malého účinku a environmentální vlivy, je situace u monogenních forem hypertenze jednodušší. U těchto nemocí známe tzv. geny velkého účinku, jejichž specifické mutace jsou prokazatelně spojeny s konkrétní nemocí. Liddleův syndrom je způsoben mutacemi genů kódujících epiteliální sodíkový kanál. Každá podjednotka kanálu (alfa, beta, gamma) je kódována odlišným genem (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1C).

Doposud bylo popsáno přes 30 různých mutací těchto podjednotek, které jsou spojeny s rozvojem nemoci. Většinou jde o nonsense mutace, které zařazením stop kodonu zkracují výsledný protein (podjednotku beta nebo gamma) a kanál tak přichází o své důležité regulační místo, kam se normálně váže NEDD4 (4, 13, 14). Nedávno byl popsán případ LS spojený s mutací alfa podjednotky, která se na samotné regulaci kanálu nepodílí. Tato mutace však způsobí změnu konformace kanálu, která několikanásobně zvyšuje jeho propustnost pro sodné ionty (15).

Terapie

Liddleův syndrom, respektive jeho projev, arteriální hypertenze, je léčitelný. Základem terapie jsou blokátory epiteliálního sodíkového kanálu amilorid a triamteren (16). Amilorid je v ČR používán v kombinaci s chlortalidonem jako přípravek Amicloton 2,5/25 mg. Tato kombinace pro léčbu Liddleova syndromu není optimální vzhledem k možnému prohloubení hypokalemie účinkem chlortalidonu. Amilorid je v ČR nicméně dostupný i samostatně – připravovaný magistraliter. Dle zkušeností z publikovaných případů k normalizaci TK většinou postačují nízké dávky amiloridu, tj. od 2,5 do 10 mg/den. Stejnou zkušenost máme i na našem pracovišti.

Na rozdíl od ostatních skupin antihypertenziv amilorid v případě LS cílí přímo na patofyziologický podklad arteriální hypertenze u tohoto onemocnění. Ostatní skupiny antihypertenziv jsou ze své podstaty málo účinné. Typicky je pacient s LS léčen kombinací antihypertenziv včetně spironolaktonu s minimálním účinkem, zatímco po podání nízké dávky amiloridu dojde promptně k úpravě TK. Současně s krevním tlakem dochází i k normalizaci kalemie a případné MAL. V lehčích případech LS však může být běžná antihypertenzní terapie dostačující i bez užití amiloridu (10).

Pro léčbu hypertenze v těhotenství existuje nízká úroveň důkazů. Bezpečné je použití metyldopy a blokátorů kalciových kanálů (17). Doporučení pro skupinu diuretik se týkají pouze hydrochlorothiazidu. Ten není kontraindikován, nicméně terapie jím by měla být zahájena již před těhotenstvím. Iniciale léčby až v těhotenství je riziková z hlediska možného navození hypovolemie (18).

Data ohledně bezpečnosti léčby amiloridem v těhotenství existují pouze na úrovni kazuistických sdělení, nicméně jeho užívání se zdá být bezpečné. Obecně vzato pokud není antihypertenzivum kontraindikováno, mělo by být zváženo, pokud představuje pro nemocnou matku patrný benefit (19).

Závěr

Liddleův syndrom je dědičná forma hypertenze s variabilní tíhou fenotypu. Ačkoliv je prevalence stejně jako u jiných forem monogenních hypertenzí nízká, mělo by se na toto onemocnění v rámci diferenciální diagnostiky (sekundární) hypertenze myslet. Podezření

by měl vzbudit pacient se současnou hypokalemií, metabolickou alkalózou a pozitivní rodinnou anamnézou arteriální hypertenze. Na rozdíl od primárního aldosteronismu nacházíme v krvi zpravidla nízké hladiny aldosteronu. Lékem volby je blokátor epiteliálního sodíkového kanálu amilorid.

LITERATURA

1. Wang LP, Yang KQ, Jiang XJ, Wu HY, Zhang HM, Zou YB et al. Prevalence of Liddle Syndrome Among Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Nov;17(11):902-7.
2. Liu K, Qin F, Sun X, Zhang Y, Wang J, Wu Y et al. Analysis of the genes involved in Mendelian forms of low-renin hypertension in Chinese early-onset hypertensive patients. *J Hypertens*. 2018 Mar;36(3):502-9.
3. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*. 1994 Feb 3;367(6462):463-7.
4. Hanukoglu I, Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases. *Gene*. 2016 Apr 1;579(2):95-132.
5. Ceccato F, Mantero F. Monogenic Forms of Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):795-810.
6. Palmer BF, Alpern RJ. Liddle's syndrome. *Am J Med*. 1998 Mar;104(3):301-9.
7. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 11;19(3).
8. Fan P, Pan XC, Zhang D, Yang KQ, Zhang Y, Tian T et al. Pediatric Liddle Syndrome Caused by a Novel SCNN1G Variant in a Chinese Family and Characterized by Early-onset Hypertension. *Am J Hypertens*. 2020 Mar 12.
9. Gong L, Chen J, Shao L, Song W, Hui R, Wang Y. Phenotype-genotype analysis in two Chinese families with Liddle syndrome. *Mol Biol Rep*. 2014 Mar;41(3):1569-75.
10. Mareš Š, Filipovský J, Vlková K, Pešta M, Černá V, Hrabák J et al. A novel nonsense mutation in the β-subunit of the epithelial sodium channel causing Liddle syndrome. *Blood Press*. 2021 Oct;30(5):291-9.
11. Enslow BT, Stockand JD, Berman JM. Liddle's syndrome mechanisms, diagnosis and management. *Integr Blood Press Control*. 2019;12:13-22.
12. Cui Y, Tong A, Jiang J, Wang F, Li C. Liddle syndrome: clinical and genetic profiles. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017 May;19(5):524-9.
13. Yang KQ, Xiao Y, Tian T, Gao LG, Zhou XL. Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2014 Sep 25;436:202-6.
14. Schild L, Lu Y, Gautschi I, Schneeberger E, Lifton RP, Rossier BC. Identification of a PY motif in the epithelial Na channel subunits as a target sequence for mutations causing channel activation found in Liddle syndrome. *Embo j*. 1996 May 15;15(10):2381-7.
15. Salih M, Gautschi I, van Bemmelen MX, Di Benedetto M, Brooks AS, Lugtenberg D, et al. A Missense Mutation in the Extracellular Domain of alphaENaC Causes Liddle Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Nov;28(11):3291-9.
16. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG. Brief report: Liddle's syndrome revisited--a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med*. 1994 Jan 20;330(3):178-81.
17. Al Khaja KA, Sequeira RP, Alkhaja AK, Damanhori AH. Drug treatment of hypertension in pregnancy: a critical review of adult guideline recommendations. *J Hypertens*. 2014 Mar;32(3):454-63.
18. Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Apr;14(2):178-90.
19. Caretto A, Primerano L, Novara F, Zuffardi O, Genovese S, Rondinelli MA. Therapeutic Challenge: Liddle's Syndrome Managed with Amiloride during Pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:156250.

E-SHOP

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací dostupných v našem e-shopu na www.solen.cz



Cena děkana LF UP za významnou publikační činnost za rok 2013 v kategorii monografie a 2. místo v literární soutěži České internistické společnosti.



Cena České onkologické společnosti za nejlepší knižní publikaci 2017 a také 1. místo v soutěži České urologické společnosti o nejlepší vědeckou publikaci za rok 2017 v kategorii „Monografie nebo postgraduální učební text“.

Elektronické verze publikací ke stažení ZDARMA



Jak přesvědčit pacienta odmítajícího kolonoskopické vyšetření – kvalitativní studie

Jan Brož¹, Timea Debnárová¹, Svatava Krejčová², Alexandra Romanová¹, Jana Urbanová³, Lucie Samková¹, Barbora Pelechová¹, Barbora Prýmková¹, Ondřej Hloch¹, Pavlína Krollová¹, Ludmila Brunerová³, Veronika Vejtasová⁴, Anna Frühaufová⁵, Juraj Michalec¹, Iva Hoffmanová¹, Dita Pichlerová¹, Jan Štoviček¹, Radan Keil¹

¹Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

²Oddělení klinické psychologie FN v Motole, Praha

³Interní klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

⁴Kardiologická klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

⁵Odd. primární péče FN v Motole, Praha

Z dostupné literatury vyplývá, že mezi nejvýznamnější bariéry k podstoupení kolonoskopie obecně patří „obava z bolesti a diskomfortu“, „obava z přípravy střeva“, ale i přímo nesouvisející vlivy jako „nedostatek podpory ze strany rodiny a přátel“, „vytížení v rámci rodinných a pracovních záležitostí“, „jiné zdravotní problémy“ a aktuální „obava z toho, že se v nemocnici nakazí onemocněním covid-19“. Pozitivní roli může hrát manželský svazek, naopak negativní předchází nádorové onemocnění. Důležitým faktorem je i to, že pacienti nejsou o svých bariérách zvyklí hovořit spontánně – vhodným nástrojem je řízený rozhovor. Respondenti této kvalitativní studie ve svých odpovědích zmínili jako významné většinu těchto bariér.

Klíčová slova: kolonoskopie, kolorektální karcinom, screening, obavy, bolest.

How to convince a patient refusing colonoscopy – a qualitative study

The available literature suggests that the most significant barriers to undergoing colonoscopy in general include “fear of pain and discomfort”, “fear of bowel preparation”, as well as directly unrelated influences such as “lack of support from family and friends”, “busy family and work schedules”, “other health problems” and the current “fear of getting COVID-19 in hospital”. A marital union may play a positive role, previous cancer a negative one. Another important factor is that patients are not used to talking about their barriers spontaneously; a guided conversation is a useful tool. Respondents in this qualitative study addressed these barriers as significant in their answers.

Keywords: colonoscopy, colorectal cancer, screening, fear, pain.

V roce 2018 bylo v České republice diagnostikováno 7273 nových případů zhoubného novotvaru tlustého střeva a konečníku, 3356 pacientů s touto diagnózou v tomto roce zemřelo. Prevalence tohoto onemocnění roste a v rámci onkologických diagnóz je druhou nejčastější příčinou úmrtí. Pětileté přežití léčených (za roky 2014–2018) bylo 66,1%. U pacientů zachycených v I. klinickém stadiu bylo přežití 90% (1).

Screeningový program zaměřený na záchyt kolorektálního karcinomu (CRC) v ČR zahrnuje test okultního krvácení do stolice (TOK

(indikován od 50. roku věku každoročně, od 55. roku věku je opakován za dva roky) či kolonoskopické vyšetření. V případě pozitivního výsledku TOK je indikováno kolonoskopické vyšetření. Primární screeningová kolonoskopie je vykonávána jednou za deset let u jedinců starších 50 let (2).

Kolonoskopické vyšetření patří k těm méně oblíbeným a řadu pacientů není snadné přesvědčit, aby ho, a to i v případě závažných symptomů či laboratorních nálezů ukazujících na možnost tumoru

kolon, podstoupili. Ve Velké Británii jsou každé dva roky rozeslány TOK všem osobám ve věku 60–74 let, 2 % z navrácených testů jsou pozitivní a 14 % z těchto pozitivně identifikovaných pacientů kolonoskopii nepodstoupí (3).

Důvodů tohoto nedokončení screeningu po pozitivním TOK je celá řada a nejvýznamnější jsou přehledně sestaveny v tabulce 1. Jde o výsledky studie ze dvou skrínovacích center z britského programu (English Bowel Cancer Screening Programme) s 66 účastníky dostupnými ze 170 z těch, kteří po pozitivním TOK nepodstoupili kolonoskopii. Celkem bylo ke screeningu pozváno 177 863 osob, 87 664 dokončilo test (49,3 %) a 2404 mělo pozitivní výsledek (2,7 % z těch, co doručili testovací sadu) (4).

Kazuistika, se kterou jsme se setkali na Interní klinice FN Motol, nás vedla k provedení jednoduché kvalitativní studie zaměřené na to, zjistit, jakými způsoby by lékaři přesvědčovali pacienta, který po pozitivním TOK kolonoskopii odmítá.

Metody

Do studie bylo pozváno 12 zástupců různých lékařských oborů (interní medicína, praktické lékařství, gastroenterologie, diabetologie, akutní medicína) a dva studenti medicíny. Byla jim zaslána kazuistika (viz dále) a byli vyzváni, aby se zamysleli nad tím, jak by na místě praktického lékaře postupovali, aby pacienta ke kolonoskopii přesvědčili. Zasláný soupis byl dále s každým účastníkem probrán v telefonickém rozhovoru v průběhu 20–30 minut. Finální záznam navržených možností byl podroben tematické analýze.

Kazuistika

Pacient a jeho historie související s kolonoskopií

76letý pacient byl přijat k vyšetření pro změny defekačního stereotypu, úbytek na váze a progredující slabost s opakovanými pády.

Tab. 1. Důvody nepodstoupení kolonoskopie po pozitivním TOK (4)

Příčiny	Podíl (%)
Nepřeje si podstoupit kolonoskopii	30,1
Strach z bolesti či rizik výkonu	
Nechce podstoupit přípravu	
Myslí si, že TOK byl falešně pozitivní	17,2
Hemoroidy	
Kontaminace	
Nemá symptom	
Před 2 lety měl negativní test	
Normální nález při nedávné kolonoskopii	
Musí řešit jiné zdravotní problémy	15,1
Chyba pacienta	2,2
Nedodržel dietní omezení	
Nezvládl přípravu	
Praktické bariéry	5,4
Zdravotní středisko je příliš daleko, nedokáže si vyšetření objednat	
Nemá, kdo by ho odvezl	
Nedokáže lačnit	
Chce si to zařídit jinde	7,5
Má aktuálně jiné povinnosti (práce, rodina, zahraniční cesta,...)	22,6

V krevním obraze výrazná anémie, provedená kolonoskopie prokázala stenózující tumor kolon.

Anamnéza související s nálezem

Před cca 4–5 lety mu byl u praktického lékaře proveden TOK, který byl pozitivní stejně tak jako při jeho opakování o měsíc později.

Pacientovi byla doporučena kolonoskopie, kterou pacient odmítl. Před asi třemi lety byl test opakován praktickou lékařkou (původní lékař odešel do důchodu) opět s pozitivním výsledkem. Znovu nabídnutou kolonoskopii pacient opět odmítá.

Pacient od svých 60 let trpí na hemoroidy, od svých 70 let navštěvuje pravidelně urologa, který mu nikdy po vyšetření neřekl, že by bylo něco v nepořádku, nebo že by měl na rukavici krev. Pacient proto doufal, že žádný „problém“ nemá, krev prokázanou testem si „vnitřně“ vysvětloval hemoroidy. U urologa byl ovšem naposled dva roky před přijetím na kliniku, pak se kvůli pandemii covidu-19 bál.

Postoj pacienta k informacím, které dostal od praktických lékařů

Pacient cítí, že mu důležitost kolonoskopického vyšetření byla dostatečně vysvětlena od obou lékařů. Nemyslí si, že by mohli říct ještě něco jiného, co by ho toho času přimělo na kolonoskopii jít. Jeho šest kamarádů umělo na CRC a pacient popisuje, že se v této souvislosti „bál“ (všichni měli kolonoskopii a stejně uměli) a chtěl tomu nechat přirozený průběh. Teď svého rozhodnutí lituje a už ví, že má lékařům důvěřovat a dělat co mu říkají. O pozitivních testech řekl i doma, jeho děti i manželka mu několikrát „vynadali“ a naléhali, aby na kolonoskopii šel.

Výsledky

Na základě provedené analýzy bylo ve výpovědích identifikováno několik tematických oblastí týkajících se kazuistiky a současně reflektujících zkušenosti lékařů s obdobnými situacemi. Tyto oblasti jsou případně podrobněji strukturovány podle příslušných obsahů výpovědí. Vybrané výpovědi respondentů, s těmito obsahy korespondující, jsou označeny uvozovkami.

Nebezpečí potenciálního onemocnění

Význam vysvětlení závažnosti potenciálního onemocnění CRC a pozitivní efekt jeho co nejčasnějšího odhalení byl zmíněn všemi respondenty. Uvedeno nebylo jen zkrácení života, ale i komplikace spojené s případnými operacemi či umělým vývodem.

Zároveň byl zmíněn i význam vysvětlení toho, že pozitivní TOK nemusí hned znamenat závažné nádorové onemocnění, ale může být způsoben například benigním polypem, který je třeba v rámci prevence odstranit, a že to lze snadno udělat při provádění kolonoskopii.

„Dobrý den, mám pro vás výsledky vyšetření TOK. Vyšetření vyšlo pozitivní, což znamená, že ve stolici byla přítomna krev. Není však důvod k panice, pozitivní test TOK neznamená automaticky rakovinu, byť ani to nelze s jistotou vyloučit. Ve střevě to funguje tak, že se tam udělá první výrůstek ze stěny střeva (polyp), který může být zdrojem té krve. Z něho, pokud se tam nechá, pak vznikne rakovina (CRC). Proto vyšetření TOK děláme, abychom mohli ten výrůstek při koloskopii odstranit dřív, než

z něj ta rakovina vznikne. Když to vyšetření uděláme hned, dává vám to jedinečnou možnost zasáhnout včas.“

„Každým dnem, kdy ten výrůstek ve střevě je, se zvyšuje riziko, že z něj vznikne zhoubný nádor.“

„Důvodem pozitivního TOK může být pouze nějaký polyp, který se dá během vyšetření rovnou i odstranit – tím pádem se problém vyřeší. Nemusí to hned znamenat, že již máte vážný nález.“

„Pokud to „necháte být“, je možné, že to opravdu bude nádor a později se to bude muset řešit velkou operací a může to klidně skončit i umělým vývodem střeva. A to není nic příjemného.“

Zmíněna byla i možnost jiných typů vyšetření (CT kolonografie, irrigografie) s tím, že příprava na vyšetření je obdobná jako při kolonoskopii, a nedá se při nich provést léčebný výkon (odběr tkáně).

Význam vyšetření

Udávané důvody pro kolonoskopii a její význam se kryly s předchozím odstavcem.

Nedůvěra ve výsledek TOK

Přestože TOK může být i falešně pozitivní, ani další negativní TOK by nebezpeční CRC nevyloučil a kolonoskopii by bylo třeba provést tak jako tak.

„Výsledek TOK je velmi pravděpodobně správný.“

„Opakované vyšetření může být falešně negativní, protože to zrovna chvíli nekrvácelo.“

Obava z přípravy na vyšetření

Obavu z přípravy na vyšetření, tedy očištné kůry, by respondenti zmínili poukazem na moderní vyprazdňovací prostředky, které jsou šetrnější, i na možnost prodělat přípravu v nemocnici za odborné asistence.

Vlastní vyšetření

Nespecifické obavy

Stran rozptýlení strachu z vlastního vyšetření respondenti zmínili většinou nekomplikovanost průběhu, možnost sedace či analgezie či anestezie. Významným faktorem by mohla být i videoedukace, zobrazující proceduru.

„Není to zdaleka tak nepříjemné, jak to vypadá. Pacienti po vyšetření zmiňují, že se obávali zbytečně.“

Strach z bolesti

Opět lze zmínit preventivní tlumení bolesti pomocí analgesedace.

„Píchnou vám něco a nebudete nic bolestivého cítit.“

Obavy z narušení intimity

Na narušení intimity je pamatováno úpravou prostředí, kde vyšetření probíhá, a specifickým oděvem, který má pacient při vyšetření na sobě.

„Člověk se trochu stydí, ale nemusíte se bát vyšetření, je diskrétní, sestřičky i lékaři jsou na něj „zvyklí“. Je tam šero a na sobě máte jedno-

rázové kalhoty jen s malým otvorem pro přístroj. Nikde tam neležíte nahý před cizími lidmi. Po vyšetření jdete za chvíli domů.“

Obavy z komplikací výkonu

Respondenti uvedli, že komplikace je nutné zmínit, ale zdůraznit jejich nízkou frekvenci a možnost nápravy.

„Ke komplikacím může dojít, ale jsou velmi řídké a lze je účinně řešit.“

Význam dalšího života pro sebe i ostatní

Respondenti zmínili význam života pro pacienta samotného i jeho rodinu.

„Určitě jste rád na světě, nemá cenu riskovat, že skončí nebo bude spojen s nepříjemnostmi, jako je umělý vývod.“ „Myslete také na svá vnoučata, aby si vás užili co nejdéle.“ „Určitě vás rodina potřebuje.“

Použitý slovník při rozhovoru s pacientem

Respondenti uvedli, že by se spíše vyhýbali expresivním negativním výrazům typu „rakovina“, ale tento postoj by modifikovali podle typu pacienta.

„Většinou se lidé uzavrou, pokud řeknete, že mají rakovinu, u někoho to ale naopak může zafungovat pozitivně.“

Technické okolnosti

Lze i vyšetření objednat s tím, že při dalším setkání pacient vysloví souhlas.

„Já vás tam teď objedná, abychom neztráceli čas, a ještě si o tom promluvíme.“

Rámcová strategie postupu u nesouhlasícího pacienta

Pokud pacient při prvním rozhovoru s provedením kolonoskopie nesouhlasí, dáme mu čas na promyšlení 1–2 týdny a navrhneme mu, aby se po tomto časovém intervalu opět dostavil do naší ambulance na druhý rozhovor. Doporučíme mu také probrat situaci s někým jemu blízkým, členy rodiny, přáteli, či nějakým jemu známým lékařem. Je také vhodné dát pacientovi možnost přijít na druhou konzultaci s někým blízkým, komu důvěřuje. Na rozhovor si vyhradíme dostatek času (minimálně 30 min).

Pokud ani při druhém rozhovoru pacient nesouhlasí, pak je na místě nabídnout konzultaci s jiným lékařem-specialistou, optimálně gastroenterologem, v našem případě lze doporučit i návštěvu v kazuistice zmiňovaného urologa s diskuzí o nedostatečnosti samotného vyšetření per rectum.

Není-li ani poté pacient přesvědčen, lze domluvit konzultaci s někým, u koho byl proces (vyšetření-nález CRC-operace) úspěšný, a tak mu ukázat, že ani diagnóza CRC nemusí znamenat smrtelné onemocnění. Pokusíme se tak modifikovat jeho postoj, který je pravděpodobně hluboce ovlivněný úmrtím vícerých kamarádů na CRC.

V závěrečných fázích neúspěšného přesvědčování lze zvážit i konzultaci s psychologem.

Neúspěšnou sekvenci setkání je vhodné zakončit diskuzí a dopisem informovaného nesouhlasu, to dále zdůrazní vážnost situace a může teoreticky ještě ovlivnit postoj pacienta.

Řízený rozhovor

Při konzultacích s pacientem je vhodné použít strategii řízeného rozhovoru. Řízený rozhovor je vedený podle připraveného schématu a jeho cílem je změna postoje pacienta, např. jako v našem případě. Pacienta nepřesvědčujeme vnějšími argumenty, ale diskutujeme s ním situaci s cílem, aby ji pochopil a změnu postoje učinil sám, na základě vlastního zhodnocení. Optimální je si vyhradit na rozhovor přesně vymezený čas a seznámit s tím i pacienta.

„V této kazuistice jde o rozhodnutí mezi dvěma možnostmi: podstoupit či nepodstoupit kolonoskopii. Cílem je zjistit, jaké jsou přínosy a rizika pro pacienta pro obě rozhodnutí, a pokusit se, aby je pacient sám porovnal. V této fázi se také zaměříme na okolnosti nálezu CRC u jeho přátel a na průběh jejich onemocnění – to je pravděpodobně hlavní důvod pacientova strachu z testu.“

Diskuze

Respondenti v kontextu uvedené kazuistiky představili vlastní přístupy k přesvědčování pacientů ke kolonoskopickému vyšetření. Smyslem studie nebylo analyzovat rozdíly mezi jednotlivými respondenty, ale sumarizovat v bodech všechny uvedené možnosti.

V odpovědích dominovala snaha vysvětlit pacientovi význam vyšetření pro případnou včasnou diagnostiku CRC a vyhnout se s ním spojených potíží včetně zkrácení života. Respondenti též zmínili nutnost rozptýlení obvyklých obav pacientů z vyšetření (bolesti, nepříjemné pocity) či přípravy (vyprazdňování) na něj i z narušení intimity. Zmíněno bylo i adekvátní nastavení slovníku rozhovoru.

Z „technického hlediska“ by navržen rámcový postup opakovaných setkání/rozhovorů s možným (postupným) zapojením specialisty, rodinných příslušníků či přátel, úspěšně léčených pacientů i pomoc psychologa. Významným bodem byla zmínka o řízeném rozhovoru.

Řízený rozhovor

Řízený rozhovor má důležité místo v řadě oblastí, klinickou medicínu nevyjímaje, byť se s ním v pre- ani postgraduální výchově lékařů příliš nepracuje.

Většinou se skládá ze 3 základních fází:

1. fáze: Počáteční postoj pacienta

Pacient je na počátku ve stadiu ambivalence – mezi aktuálním postojem (nepodstoupit kolonoskopii) a případnou změnou tohoto postoje, která je mu nabízena (podstoupit kolonoskopii). Případně mu aktuální postoj v jeho očích přináší více benefitů (lze říci, že vytváří pocit tzv. komfortní zóny), naopak změna postoje mu přináší pocit ohrožení, nejistoty, ztráty autonomie.

2. fáze: Empatická explorace

Její obsahem je společné hledání důvodů pacientova postoje a srovnávání výhod a nevýhod obou postupů (podstoupit či nepodstoupit kolonoskopii). Rozhovor vedeme cílenými otázkami. Je důležité, aby pacient vyjádřil tyto výhody a nevýhody sám s ohledem na svoji konkrétní situaci. Cílem je v něm vzbudit vnitřní motivaci ke změně postoje.

3. fáze: Změna postoje

Rozhovor je třeba vést tak, aby z něj vyplynulo, že původní postoj má více nevýhod než výhod. Finální rozhodnutí by ovšem mělo přijít od pacienta, kterého nepřesvědčujeme a neposuzujeme, ale snažíme se ho empaticky přivést k tomu, že změna postoje je pro něj výhodnější. Naším cílem je, aby pacient získal vnitřní motivaci pro změnu postoje, která je trvalejší než motivace „zevní“.

Je však možné, že pacient i po řízeném rozhovoru usoudí, že změna postoje (jít na kolonoskopii) pro něj představuje víc nevýhod než výhod – i v tomto případě je nutné zachovat empatický a profesionální přístup (5).

Rámcový pohled na aktuální znalosti o důvodech pro odmítnutí kolonoskopie

Studii, které se zabývají důvody pacienta k odmítnutí kolonoskopie obecně (bez vztahu k screeningu CRC), je relativně dost. Autoři nedávného review jich našli 57, nicméně většina (93 %) z nich byla provedena v USA. Klíčové důvody pro odmítnutí byly „obava z bolesti a diskomfortu“, „obava z přípravy střeva“. Významným pozitivním faktorem bylo doporučení od pacientova lékaře, negativně se projevovala cena výkonu či to, nebyl-li hrazen zdravotním pojištěním, tedy faktory, které v České republice hrají zanedbatelnou roli (6).

Studii, které se zabývají důvody pacienta k odmítnutí kolonoskopie po pozitivním screeningu, již mnoho provedeno nebylo.

Z té citované v úvodu článku vyplývá, že důvody, které k odmítnutí pacienta vedou, mohou být přímé, tedy spojené s vyšetřením a přípravou na něj, či nepřímé, které s vyšetřením bezprostředně nesouvisí či s ním nesouvisí vůbec. Přímé důvody jsou zahrnuty v odpovědích našich respondentů, ti oproti článku navíc uvedli strach z narušení intimity (4).

Mezi nepřímé důvody patří technické potíže s dostavením se na vyšetření (velká vzdálenost, omezená mobilita pacienta z různých důvodů), řešení jiných zdravotních i nezdravotních problémů (stěhování, pracovní, rodinné či finanční potíže) (4).

Další informace přidala nedávno publikovaná studie z Číny zkoumající důvody pro podstoupení či nepodstoupení kolonoskopie po pozitivním screeningovém testu (TOK či dotazník HRFQ) u 1219 osob. Multivariační regresní analýza ukázala, že vyšší adherenci k podstoupení kolonoskopie měli osoby žijící v manželském svazku (OR = 1,58, 95% CI: 1,12, 2,25, p = 0,01), ti, trpící chronickým průjmem (OR = 1,34, 95% CI: 1,00, 1,78, p = 0,047), a ti, kteří měli pozitivní TOK (ve srovnání s pozitivním výsledkem v dotazníku) (OR = 1,60, 95% CI: 1,21, 2,10, p < 0,00), a ti, kteří měli pozitivní TOK i dotazník oproti pouze pozitivnímu TOK (OR = 2,12, 95% CI: 1,33, 2,78, p = 0,002). Nižší adherenci měli překvapivě pacienti s anamnézou jakéhokoliv nádorového onemocnění (OR: 0,50, 95% CI: 0,31, 0,79, p = 0,003) (7).

Z jiného úhlu pohledu se na oblast dívá kvalitativní studie Kerrisona et al. Autoři vedli rozhovory s 21 specializovanými sestrami (95,2 % žen) pracujícím v celostátním britském projektu English Bowel Cancer Screening Program s cílem identifikovat nejčastější bariéry pacientů k podstoupení kolonoskopie po pozitivním TOK. Za nejčastější byly podle nich považovány „obava z bolesti a nepříjemnostmi spojenými s vyšetřením“, „nedostatek podpory ze strany rodiny a přátel“, „vytížení

v rámci rodinných a pracovních záležitostí“, „jiné zdravotní problémy“ a „obava z toho, že se v nemocnici nakazí onemocněním covid-19“ (8).

Přesvědčovací techniky

Oblast přesvědčování je podrobně zkoumána a nahlížena z různých úhlů pohledu, zejména v komerčních oblastech. Jeden z pohledů na základní přesvědčovací techniky, které lze využít ve zdravotnické praxi, je shrnut v tabulce 2.

Studie zaměřená na tyto přesvědčovací techniky (9) využívané praktickými lékaři ke zvýšení adherence ke screeningu CRC (nejenom ke kolonoskopii) ovšem ukázala, že výsledky přesvědčování neměly žádnou korelaci k typům a počtu v rozhovoru užitých přesvědčovacích metod. Do analýzy bylo zahrnuto 64 lékařů, kteří vedli rozhovor s 414 pacienty (cca 7/1 lékaře). Rozhovory byly nahrávány a analyzovány s ohledem na počty a druh použitých přesvědčovacích technik, pacienti po skončení rozhovoru vyplnili dotazník s otázkou na subjektivní pocit, zda je lékař přesvědčoval či nikoliv. Odpověď 1–3 na sedmibodové Likertově škále byla hodnocena jako přesvědčování.

Analýza záznamu rozhovoru ukázala, že ve 36 % případů nebyla použita žádná přesvědčovací technika, ve 39 % jedna, v 18 % dvě, v 6 % tři, a v méně než 1 % čtyři. Zajímavé bylo i vnímání přesvědčování pacienty. Ti například vnímali přesvědčování v 19 % hovorů, ve kterých ovšem analýzou identifikováno nebylo. V ostatních výše uvedených případech vnímali přesvědčování v maximálně 50 % hovorů. Výjimkou byly hovory, ve kterých byly identifikovány 4 typy přesvědčování (pouze 3 hovory), zde bylo přesvědčování vnímáno v 67 % hovorů.

Výsledky též ukázaly, že 63 % rozhovorů obsahovalo alespoň jednu přesvědčovací techniku, z nich ovšem pouze jednu třetinu takto vnímali i pacienti. Nejčastěji užívanými technikami byly „argumentace“ a „vyvrácení“. Screening v následujícím roce podstoupilo 56 % pacientů ze studie s tím, že nebyl prokázán rozdíl v tom, zda byli či nebyli v průběhu rozhovoru přesvědčování a jakých technik bylo využito (9).

Výsledky této studie nabídl poněkud fatalistický pohled na přesvědčování, ovšem je třeba připomenout, že se jednalo o přesvědčování ke screeningu obecně a našim tématem je přesvědčování ke kolonoskopii u již pozitivně screenovaných, tedy skupině, která již ke screeningu v určité formě přistoupila.

Jiná studie zaměřená na rozhovor pacienta s lékařem zaměřený na screening CRC (51 lékařů a 151 pacientů) našla obdobné bariéry ke screeningu jako v úvodu zmiňovaném článku, ale přinesla i důležité zjištění, že tyto bariéry byly předloženy aktivně pacientem pouze v 5,8 %

Tab. 2. Základní přesvědčovací techniky (9)

Argumentace	Předkládání důkazů
Vyvrácení	Vyvrácení chybných tvrzení
Hrozba	Hrozba negativními konsekvencemi špatného rozhodnutí
„Noha ve dveřích“	Postupné získávání „území“
Vina	Poukazování na předchozí chyby
Altruismus	Argumentace nesobectvím vůči ostatním
Úcta	Poukazování na získání úcty ostatních, pokud dojde k přijetí správného rozhodnutí

případů, v 94,3 % byly vyřčeny, až pokud na ně byla cíleně zavedena řeč. Z toho vyplývá, že i samotná diskuze o této oblasti je zatížená bariérou na straně pacienta (10).

Negativní reverz (Informovaný nesouhlas)

Negativní reverz je na místě vždy, když rozhodnutí pacienta vede k postupu „non lege artis“. Jeho smyslem je vytvořit o události záznam pro případné budoucí diskuze či spory. Nabídka negativního reverzu by mohla být teoreticky v kontextu výše uvedeného vnímána i jako přesvědčovací prostředek typu „hrozba“ s tím, že „pečeti“ reálné nebezpečí vyplývající z odmítnutí kolonoskopie. Na druhou stranu, podepsaný negativní reverz již pro pacienta může znamenat ukončení dalšího uvažování o změně postoje. Nicméně žádnou studii, která by se tématem, a to ani v obecné podobě, zabývala, jsme nenalezli.

Další možnosti zvýšení zájmu o podstoupení či efektivního provedení kolonoskopie

Význam vlivu celebrit na vnímání rizika CRC ukázal projekt americké žurnalistky Katie Couric. Po její mediální kampani v březnu 2000 signifikantně stoupl počet provedených kolonoskopií, toto zvýšení přetrvávalo po devět následujících měsíců (11).

Krátké textové zprávy (SMS) využití jako upozornění na zahájení přípravy na plánovanou kolonoskopii se ukázaly efektivní pro kvalitní přípravu střeva pro výkon (12).

Rámcový pohled na výsledky screeningu s pomocí TOK a kolonoskopie

K argumentaci o významu a bezpečnosti kolonoskopie směrem k pacientovi lze využít i data ze studií zabývajících se tímto tématem.

Tab. 3. Prvky hrající významnou roli při přesvědčování pacienta

Použití techniky řízeného rozhovoru, ve kterém se vymezí téma a zjistí postoj pacienta. Je-li postoj negativní, zjišťují se důvody a následuje argumentační snaha o změnu postoje založená na vysvětlení toho, že tato změna je pro pacienta výhodná.
Dostatek času na rozhovor
Vysvětlení významu vyšetření pro pozitivní i negativní diagnostiku a případnou následnou léčbu
Rozptýlení obav z přípravy a vlastní techniky vyšetření
Rozptýlení obav z narušení intimity při vyšetření
V případě rezistence pacienta
Domluvit další setkání s větší časovou dotací
Zvážit přítomnost člena rodiny, někoho z přátel či úspěšně léčeného pacienta
Zvážit transfer pacienta k rozhovoru s jiným lékařem, např. specialistou gastroenterologem
Zvážit zapojení psychologa
Mezi významné bariéry k podstoupení kolonoskopie patří například
Obava z přípravy střeva
Obava z bolesti a diskomfortu při vlastním vyšetření
Obavy z diagnostikování karcinomu
Obavy z komplikací vyšetření
Negativní zkušenosti s vyšetřením či nádorovým onemocněním v okolí
Nedostatek podpory ze strany rodiny a přátel
Vytížení v rámci rodinných a pracovních záležitostí
Řešení jiných zdravotních problémů

Systematické review z roku 2016 zaměřené na screening CRC shrnuje následující výstupy jednotlivých vyšetření (13):

Sedm studií prokázalo, že CT kolonografie s předchozí přípravou střeva má obdobnou výtěžnost při záchytu adenomů o velikosti 6 mm nebo větších jako kolonoskopie (senzitivita od 73 % (95% CI, 58–84 %) do 98 % (95 % CI, 91–100 %); specifická od 89 % (95% CI, 84–93 %) do 91 % (95% CI, 88–93 %)).

Senzitivita kolonoskopie odhalit adenomy 6 mm nebo větší se pohybovala od 75% (95 CI, 63–84%) do 93% (95% CI, 88–96%). Jednorázové TOK s pomocí imunochemických testů běžného typu dosahují senzitivity 73–88% a specifity 90–96%. Jedna studie prokázala, že TOK s pomocí imunochemických testů v kombinaci s testem na DNA ve stolici má vyšší senzitivitu (92 %), ale nižší specifitu (84 %) oproti samotnému TOK.

Těžké komplikace kolonoskopie včetně perforace u asymptomatických pacientů se objevují ve frekvenci 4/10 000 výkonů (95% CI, 2–5 in 10 000) a těžká krvácení ve frekvenci 8/10 000 výkonů (95% CI, 5–14 in 10 000) (11).

Shrnutí

Nejdůležitější body týkající se přesvědčování pacienta ke kolonoskopickému vyšetření, které vzešly z naší studie i analyzované literatury, jsou shrnuty v tabulce 3.

LITERATURA

1. UZIS. Available from: >https://www.uzis.cz/index.php?pg=record & id=8352
2. Screening kolorektálního karcinomu. Available from: https://www.kolorektum.cz/index.php?pg=pro-verejnost--kolorektalni-screening--co-me-ceka
3. Hirst Y, Stoffel S, Baio G, McGregor L, von Wagner C. Uptake of the English Bowel (Colorectal) Cancer Screening Programme: an update 5 years after the full roll-out. *Eur J Cancer*. 2018;103:267-273.
4. Plumb AA, Ghanouni A, Rainbow S et al. Patient factors associated with non-attendance at colonoscopy after a positive screening faecal occult blood test. *J Med Screen*. 2017;24(1):12-19.
5. Référentiel de Psychiatrie et Addictologie: Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie. 3. Tours: Presses universitaires Francois Rabelais, 2021. ISBN 2428-7946.
6. Kerrison RS, Sheik-Mohamad D, McBride E, Whitaker KL, Rees C, Duffy S, von Wagner C. Patient barriers and facilitators of colonoscopy use: A rapid systematic review and thematic synthesis of the qualitative literature. *Prev Med*. 2021;145:106413.
7. Li JB, Ke KJ, Zhang WL et al. Factors associated with adherence to colonoscopy among individuals who were positive in the preliminary screening for colorectal neoplasms. *Cancer Med* 2022; doi: 10.1002/cam4.4730.
8. Kerrison RS, Travis E, Dobson C et al. Barriers and facilitators to colonoscopy following fecal immunochemical test screening for colorectal cancer: A key informant interview study. *Patient Educ Couns*. 2021; S0738-3991.
9. Lafata JE, Wunderlich T, Flocke SA et al. Physician use of persuasion and colorectal cancer screening. *Transl Behav Med*. 2015;5:87-93.
10. Johnson Shen M, Elston Lafata J, D'Agostino TA, Bylund CL. Lower Adherence: A Description of Colorectal Cancer Screening Barrier Talk. *J Health Commun*. 2020;25:43-53.
11. Cram P, Fendrick AM, Inadomi J et al. The impact of a celebrity promotional campaign on the use of colon cancer screening: the Katie Couric effect. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1601-5.
12. Park J, Kim TO, Lee NY et al. The Effectiveness of Short Message Service to Assure the Preparation-to-Colonoscopy Interval before Bowel Preparation for Colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:628049.
13. Lin JS, Piper MA, Perdue LA et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016;315:2576-2594.

Závěr

Článek si neklade za cíl detailně popsat oblast bariér k podstoupení kolonoskopie, ale na základě kvalitativní sondy do zkušeností skupiny lékařů představuje některé její aspekty.

V odpovědích respondentů dominovala snaha vysvětlit pacientovi význam vyšetření pro případnou včasnou diagnostiku CRC a vyhnutí se s ním spojených potíží včetně zkrácení života. Respondenti též zmínili nutnost rozptýlení obvyklých obav pacientů z vyšetření (bolesti, nepříjemné pocity) či přípravy (vyprazdňování) na něj i z narušení intimity. Zmíněno bylo i adekvátní nastavení slovníku rozhovoru.

Z „technického hlediska“ byl navržen rámcový postup opakovaných setkání/rozhovorů s možným (postupným) zapojením jiného specialisty, rodinných příslušníků či přátel, úspěšně léčených pacientů i pomoc psychologa.

Z dostupné literatury vyplývá, že mezi nejvýznamnější bariéry k podstoupení kolonoskopie obecně patří „obava z bolesti a diskomfortu“, „obava z přípravy střeva“, ale i přímo nesouvisející vlivy jako „nedostatek podpory ze strany rodiny a přátel“, „vytížení v rámci rodinných a pracovních záležitostí“, „jiné zdravotní problémy“ a aktuální „obava z toho, že v nemocnici onemocní covidem-19“. Pozitivní roli může hrát manželský svazek i negativní anamnéza předchozího nádorového onemocnění. Důležitým faktorem je i to, že pacienti nejsou o svých bariérách zvyklí hovořit spontánně, vhodným nástrojem je řízený rozhovor.

SUPPLEMENTUM ON-LINE – Abstrakta:

XXIX. KONGRES ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI ČLS J. E. PURKYNĚ 6.–9. 11. 2022

Vychází jako supplementum B časopisu *Vnitřní lékařství*.



Vzácná příčina obstrukčního ikteru u mladého pacienta

Marie Kundratová

Gastroenterologické oddělení, Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s.

V této kazuistice je řešena diagnostika karcinomu Vaterovy papily na případu pacienta, v jehož věku se onemocnění vyskytuje velmi vzácně. Pacient prošel sérií neinvazivních a invazivních vyšetření, jejichž výsledky nakonec vedly k chirurgickému řešení suspektní léze (Whippleova operace). Histologické vyšetření resekátu potvrdilo ampulární adenokarcinom smíšeného typu. V kontextu tohoto nálezu jsou diskutovány výsledky vyšetření, jejich informační hodnota, interpretace a vzájemná interakce. V pooperačním období pacient trpěl krvácením do gastrointestinálního traktu, subileem a špatným hojením rány. Po ukončení hospitalizace byl pacient předán do onkologické péče a indikován ke genetickému vyšetření.

Klíčová slova: familiární adenomatózní polypóza, karcinom Vaterovy papily, obstrukční ikterus, Whippleova operace.

Rare cause of obstructive icterus in a young patient

In this case report is discussed the diagnosis of papillary carcinoma in the case of a patient in whose age the occurrence of the disease is very rare. The patient underwent a series of non-invasive and invasive examinations, the results of which eventually led to a surgical solution of the suspected lesion (Whipple's procedure). Histological examination of the resection confirmed mixed type ampular adenocarcinoma. In the context of this finding, the results of the examination, their information value, interpretation and mutual interaction are discussed. In the postoperative period, the patient suffered from gastrointestinal bleeding, subileum and poor postoperative healing. After hospitalization, the patient was transferred to oncology care and indicated for genetic testing.

Key words: carcinoma of the papilla of Vater, familial adenomatous polyposis, obstructive icterus, Whipple procedure.

Úvod

Na konkrétním případu pacienta s karcinomem Vaterovy papily chceme demonstrovat problematiku diagnostiky této poměrně vzácné choroby. Většinu nádorů ampulární oblasti D2 duodena tvoří adenokarcinomy (až 75 % nálezů), zhruba 20 % reprezentují benigní adenomy a zbytek připadá na vzácnější formy nádorů (1–3). Nicméně nádory Vaterovy papily tvoří jen asi 0,2–1 % nádorů gastrointestinálního traktu a obecně ampulomy způsobují 15–20 % obstrukcí žlučových cest (1,3–5). Věkový medián záchytu onemocnění je 72 let a 50 % případů spadá do intervalu 64–79 let (3). Roční incidence ampulomů ve zdravé populaci je 4–10/1 000 000 (3, 6). Častější je výskyt onemocnění v mužské populaci (55 %) (3).

Karcinomy Vaterovy papily se vyskytují ve dvou variantách. Intestinální typ ampulomu je charakteristický tubulární strukturou,

vysokým obsahem adenomatózní složky, nízkou agresivitou progresu a nízkou tendencí k lymfangioinvasi. Pankreatobiliární typ ampulomu je oproti tomu charakteristický nízkou adenomatózní komponentou, vysokou agresivitou perineurálního růstu a časnou invazí do lymfatických uzlin (1, 7).

Benigní adenom je typickým předstupněm adenokarcinomu. Maligní transformace adenomu jsou poměrně časté a vyskytují se u 30–65 % adenomů (8). Adenomy histologicky klasifikujeme na tubulární, tubulovilózní a vilózní. Nejvyšší riziko maligní transformace mají vilózní typy. Tato transformace však nemusí být zachycena při kleštové biopsii, falešně negativní výsledky jsou popisovány u 16–60 % případů (9).

Pacienti s adenomem Vaterovy papily mají možnosti odstranění léze chirurgickou hemipankreatoduodenektomií (Whippleova operace),

chirurgickou lokální excizí (chirurgická ampulektomie) nebo endoskopickou ampulektomií. Pacientům s prokázaným a nebo suspektním karcinomem Vaterovy papily je indikována hemipankreatoduodenektomie nebo endosonograficky navigovaná paliativní drenáž. Chirurgická řešení jsou indikována u velkých adenomů (větší než 2–3 cm), u adenomů s ložisky karcinomu, u postižení spádových uzlin nebo při šíření do žlučovodu nebo pankreatického vývodu (9). Hemipankreatoduodenektomie má větší pravděpodobnost kompletního odstranění a téměř nulové riziko recurence, ale je zatížena větší letalitou zákroku (5 %) (10). Chirurgická ampulektomie má nižší mortalitu, nicméně riziko recurence dosahuje až 50 % (9). Endoskopická ampulektomie je indikována u pacientů s menšími lézemi bez ložisek karcinomu a u pacientů, kde nelze přistoupit k chirurgickému řešení. Riziko recurence u endoskopické ampulektomie se pohybuje mezi 0–33 % (9). Nejčastější komplikací je vznik pankreatitidy, perforace, krvácení, cholangitida a stenóza papily. Endoskopická paliativní léčba se provádí zavedením stentu do žlučovodu s cílem odstranění biliární obstrukce.

Popis případu

Muž 31 let, dosud bez interních onemocnění, byl vyšetřen primárně na Lékařské pohotovostní službě pro bolesti zad a febrilie, kde byl nález uzavřen jako suspektní infekce močových cest, nasazena antibiotika a doporučena následná kontrola u praktického lékaře. Následující den přišel pacient na Urgentní interní příjem ONMB (Oblastní nemocnice Mladá Boleslav) pro náhle vzniklý ikterus kůže a sklér, intermitentní bolesti břicha v oblasti epigastria a pravého podžebří, pruritus celého těla a několik dní trvající febrilie kolem 39°C doprovázené zimnicemi a třesavkami. Pacient trpěl v předchorobí asi měsíc nechutenstvím, ale nezvracel a nezaznamenal váhový úbytek. Pro bolesti zad užíval analgetika typu NSA (nesteroidní antirevmatika) a teploty tlumil paracetamolem v běžných dávkách.

Pacientovi byly provedeny odběry krve s nálezem elevace jaterních testů s převahou obstrukčních (ALT 12,57 μ kat/l, AST 5,80 μ kat/l, ALP

22,21 μ kat/l, GMT 33,72 μ kat/l), hyperbilirubinemie (79 mmol/l), mírně zvýšených zánětlivých parametrů (CRP 40,1 mg/l) a mikrocytární hypochromní anémie (hemoglobin 95 g/l, MCV 68,0 fl, MCH 20,7 pg), prokalcitonin byl negativní. Onkomarkery CA19-9 a AFP byly v normě, CEA (4,1 μ g/l) byl mírně zvýšený. Vzhledem k pacientově udávané cestovatelské anamnéze do Ománu bylo pomyšleno na možnost infekční etiologie. Proto byly provedeny odběry na infekční hepatitidy, které toto podezření vyloučily.

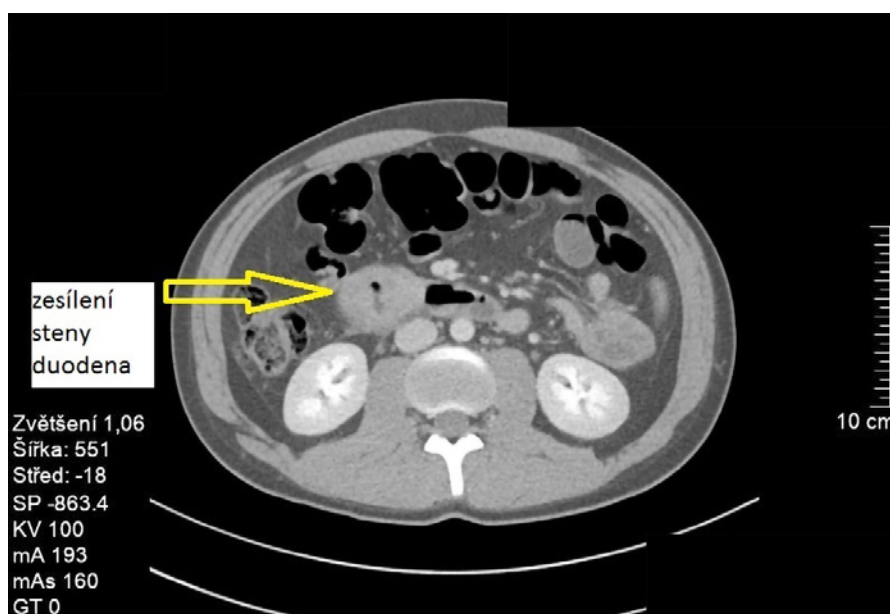
Pacientovi byl proveden ultrazvuk břicha s nálezem dilatovaných extra i intrahepatálních žlučvodů se zesílením jejich stěny, ductus hepatocholedochus dosahoval šíře až 15 mm, žlučník byl se zahuštěným obsahem a drobnými konkrementy. Ultrazvukový nález podporoval diagnózu akutní cholangitidy. Na základě výsledků vyšetření byl pacient přijat na lůžko interního oddělení k provedení ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie) a zahájení antibiotické terapie akutní cholangitidy cefalosporiny 3. generace a byly mu podány intravenózně inhibitory protonové pumpy.

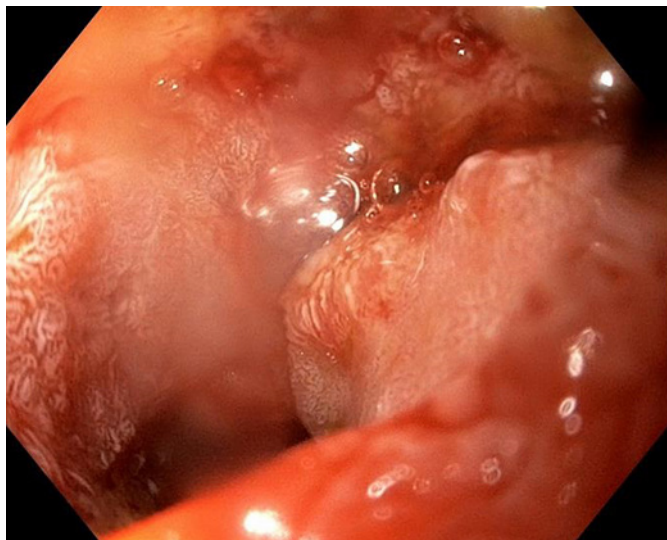
ERCP nebylo úspěšné pro stenózující vřed postbulbárního duodena. Proto bylo doplněno CT břicha a malé pánve, kde byla, kromě již zmiňovaných dilatovaných intra a extrahepatálních žlučvodů, popsána cirkulárně zesílená stěna D2 duodena zánětlivé či tumorózní etiologie (Obr. 1). Ta byla i příčinou stenózy terminálního choledochu. Ve vyšetřovaném rozsahu nebyla zaznamenána lymfadenopatie či metastázy.

Následně jsme se rozhodli pro gastroscopické vyšetření s biopsií vředové léze. Výsledek histologie byl vyhodnocen jako nízce diferencovaný (high grade) tubulovilózní adenom, bez známek kancerizace či invazivního růstu.

Pro laboratorní nárůst jaterních testů a bilirubinu byl pacient indikován k re-ERCP k provedení drenáže žlučových cest a endoskopické ultrasonografie (EUS) na vyšším pracovišti (Nemocnice Jablonec nad Nisou). V apexu bulbu duodena byly zjištěny cirkulárně lokalizované typické vilózní, polypoidní hmoty stenózující lumen, zasahující až k papile, která byla těmito hmotami infiltrovaná (Obr. 2). Aborálně od

Obr. 1. Zesílení stěny duodena

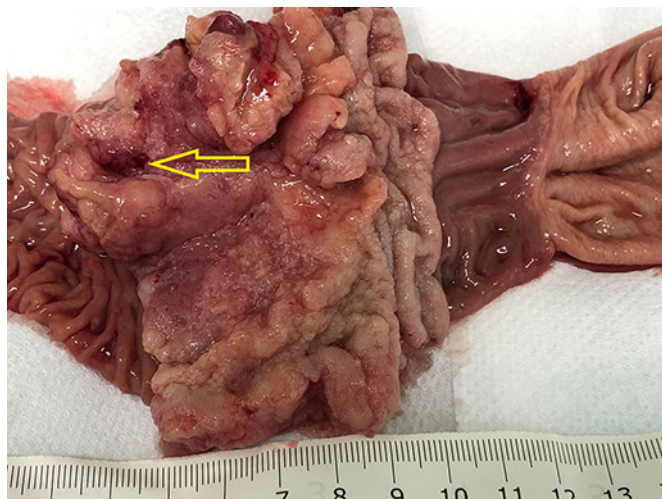


Obr. 2. Gastroskopie

papily byla již sliznice normálního vzhledu. Ductus choledochus byl v infiltrované papile pro kanylaci nedostupný. Vzhledem k již histologicky potvrzenému adenomu s high grade dysplazií byl nálezh jednoznačně indikován k chirurgickému řešení. Od endosonograficky navigované drenáže bylo tudíž odstoupeno. Po ERCP byl pacient bez klinických obtíží, ale laboratorně měl známky mírné iritace pankreatu s elevací CRP i prokalcitoninu. Proto mu byla provedena změna antibiotik na ciprofloxacin s metronidazolem.

Pacient byl přeložen na chirurgické oddělení ONMB k provedení Whipple-Kausch duodenohepatickektomie. Histologické vyšetření resekátu prokázalo středně diferencovaný, tubulární a solidně uspořádaný ampulární adenokarcinom smíšeného intestinálního a pankreatobiliárního typu (Obr. 3). Adenokarcinom vznikl kancerizací high grade ampulárního adenomu. Byla zastižena perispinkterická invaze a prorůstání karcinomu do submukózy duodena. Lymfatické uzliny byly bez nádorových změn.

Pacient byl první týden po operaci v klinicky dobrém stavu, postupně vertikalizován, byla nasazena enterální a parenterální výživa, postupně obnovena pasáž a rušeny invaze. V druhém pooperačním týdnu došlo k akutnímu zhoršení stavu projevujícím se bolestmi břicha. V návaznosti na to bylo provedeno CT břicha a malé pánve s nálezem subileu tenké kličky (Obr. 4) napojené na žlučovody a gastrektázie. Zpět byla zavedena nazogastrická sonda, která odvedla hojné množství atonické tekutiny. Z operační rány byl vypuštěn drobný absces. Pro suspektní krvácení do gastrointestinálního traktu (GIT) byla indikována gastroskopie s nálezem koagul v žaludečním jezírku a kličce tenkého střeva, bez průkazu akutního krvácení. Vzhledem k hemodynamické stabilitě pacienta předpokládáme, že primárním zdrojem krvácení byla operační rána v kombinaci s preventivní dávkou LMWH (nízkomolekulární heparin). Proto byl pacientovi podán dicynon a snížena dávka LMWH. Pro opakované febrilní peaky a nález raného infektu v celém rozsahu laparotomické rány bylo doplněno nové CT, kde byly popsány polytopně ohraničené kolekce tekutiny vzhledu abscesů v podjaterní krajině, při žaludku, slezině, parakolicky vlevo a v pánvi (Obr. 5). Vedlejším nálezem byl fluidothorax vpravo a středně velký vlevo. Po konzultaci s ATB cent-

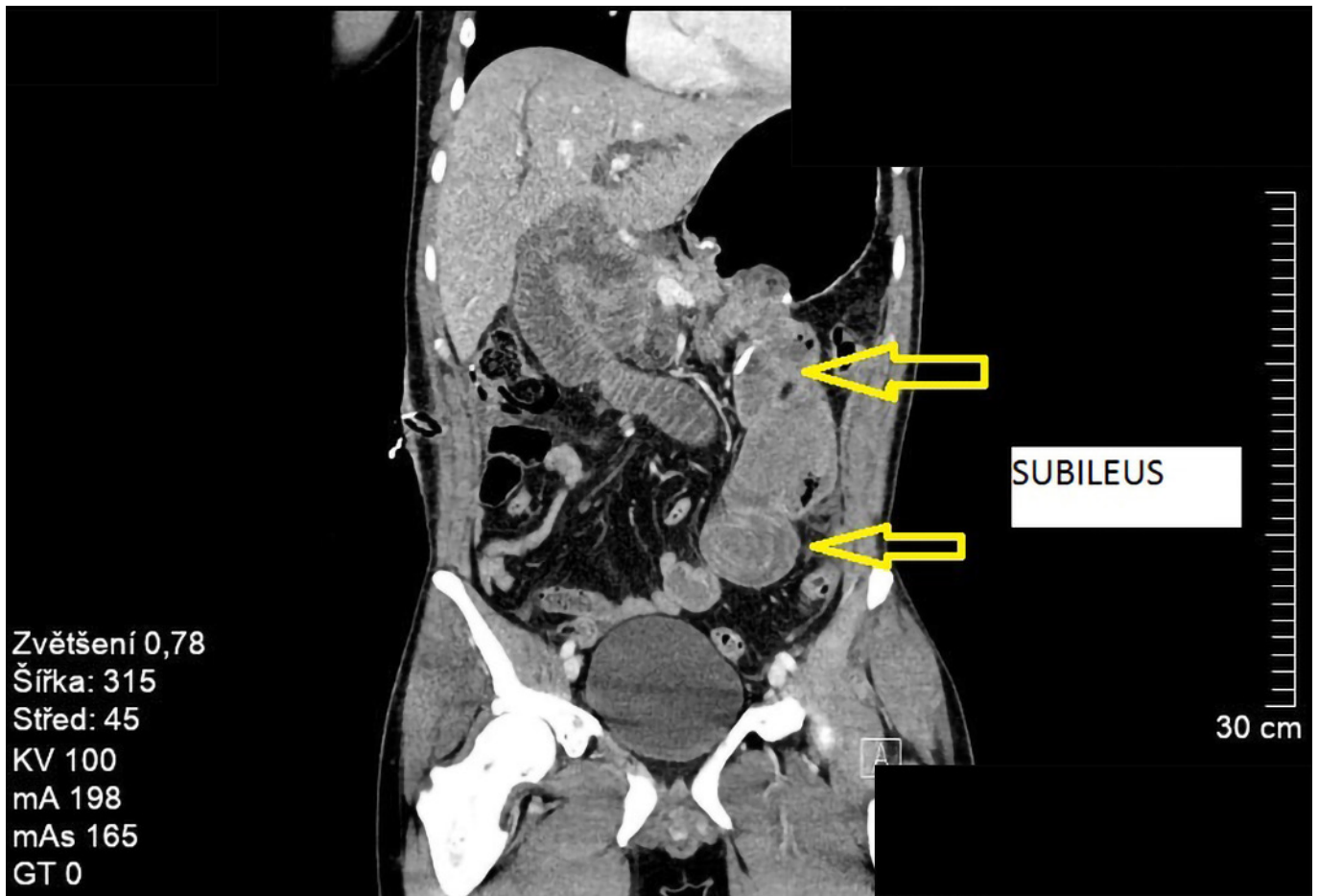
Obr. 3. Resekát

rem byla provedena záměna antibiotik a hrudní punkce levého fluidotoraxu s odpuštěním 600 ml výpotku jantarové barvy. V následujícím období se stav pacienta zlepšil, zánětlivé parametry postupně klesaly. Na kontrolním CT břicha byla povšechně výrazná regrese tekutinových kolekcí, včetně regrese pleurálního výpotku vlevo. Po pěti týdnech od operace byl pacient dimitován s naplánováním ambulantních kontrol na chirurgické, onkologické a gastroenterologické ambulanci. V době tvorby této kazuistiky pacient podstupoval adjuvantní chemoterapii a měl plánované genetické vyšetření k vyloučení hereditárních syndromů, které dosud nebyly v rodině zaznamenány.

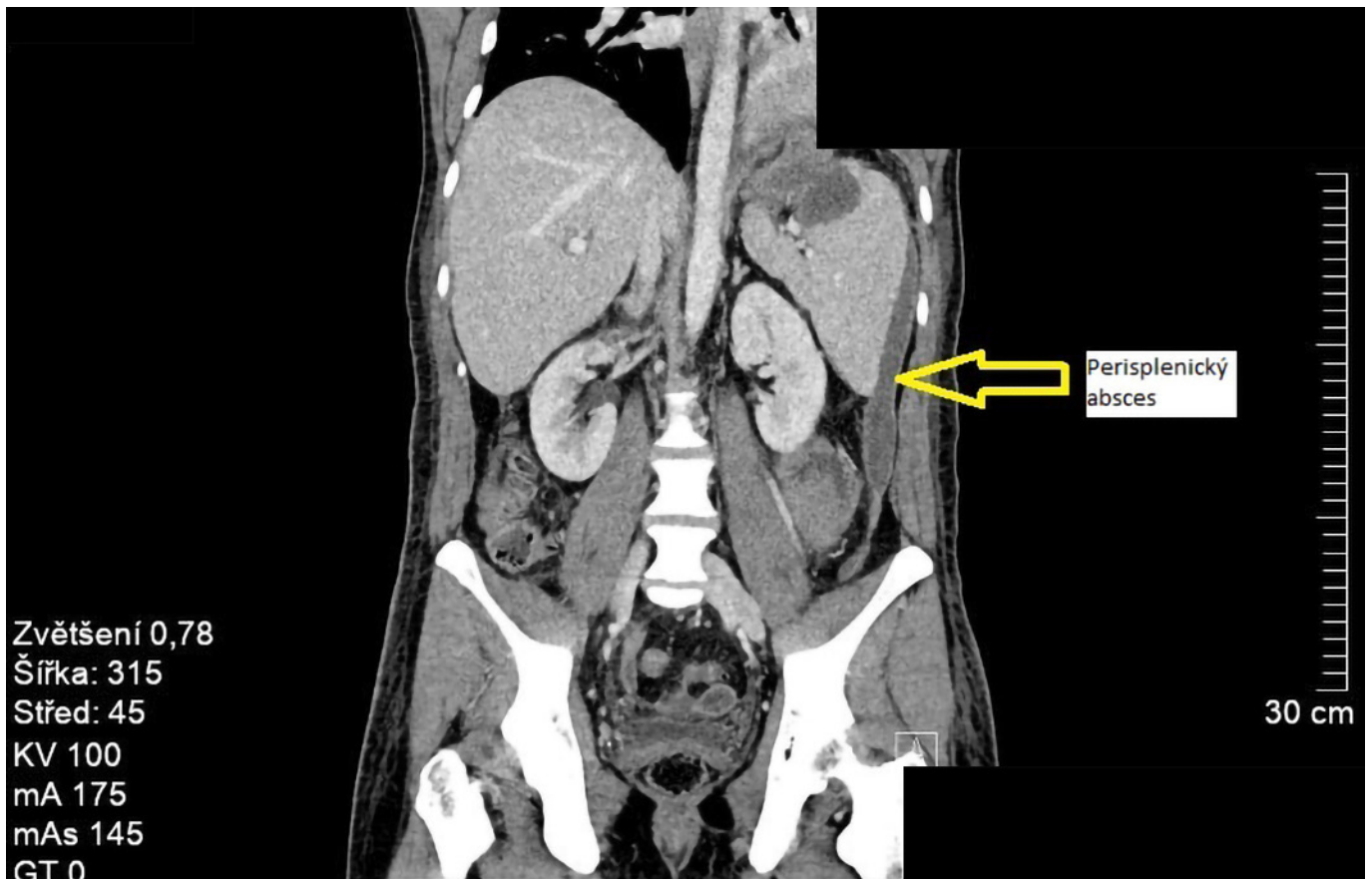
Diskuze

Adenokarcinom Vaterovy papily ve věku 31 let je velmi raritní diagnózou (1, 6). Z dostupných populačních dat (3) plyne, že adenokarcinomy Vaterovy papily do věku 31 let představují nízké jednotky procent tohoto onemocnění. Roční incidence se v této věkové kategorii maximálně pohybuje v řádu 0,1/1 000 000. Primární vyšetření krve a sonografické vyšetření břicha se soustředila na eliminaci frekventovanějších diagnóz ikteru jako litiázy nebo infekčních hepatitid. Dilatace intra a extrahepatálních žlučových cest spolu s absencí jiných vysvětlujících patologií vedly k primárnímu podezření na akutní cholangioitidu. Následné ERCP a CT břicha identifikovaly lézi (zánět nebo suspektní tumor) duodena jako primární příčinu dilatace žlučových cest. Endoskopická biopsie této léze ji identifikovala sice jako benigní adenom, nicméně kleštičková biopsie odebírá tkáň pouze z povrchu léze, tudíž nedokáže spolehlivě vyloučit malignitu. Hlavní váhu pro další postup tak měl rozsah a vzhled léze a klinický obraz pacienta. Všechny tyto faktory, spolu s nemožností endoskopického řešení, vedly k jasné indikaci chirurgické intervence. Hemipankreatoduodenektomie Whippleovou operací je sama o sobě komplikovaným chirurgickým zákrokem, s letalitou až 5 % a častou pooperační morbiditou 20–40 % (10). Nejčastějšími pooperačními komplikacemi jsou pankreatická píštěl, opožděná evakuace žaludku a krvácení. U pacientů s poruchou glukózoové tolerance v předoperačním období je významné riziko pooperačního diabetu mellitu (10).

Obr. 4. Subileus 14. 2.



Obr. 5. Subileus 22. 2.



Většina karcinomů Vaterovy papily vzniká z adenomu jako pre-maligního prekursoru. Obecně jsou ampulomy (benigní i maligní) určeny k resekci, ale její forma (chirurgická nebo endoskopická) závisí na charakteristikách ampulomu. Proto je často žádoucí co nejpřesnější diagnostika ampulomu. Obvykle první přímé potvrzení ampulomu poskytne gastroscopické vyšetření, které umožňuje morfologickou a histologickou diagnostiku. Pokud ampulom vychází z výstelky distálního pankreatického vývodu nebo z buněk distálního žlučovodu, je třeba pro morfologickou a histologickou diagnostiku užít ERCP a EUS s biopsií. ERCP také umožňuje vyloučení případné asociované cholelitiázy a zároveň umožňuje drenáž biliárních obstrukcí pomocí stentu. V případě neúspěšného nebo kontraindikovaného ERCP je možné zvolit u pacientů s dilatovanými žlučovými cestami vyšetření PTC (perkutánní transhepatická cholangiografie). Alternativní neinvazivní metodou k ERCP je MRCP (magnetická rezonance – cholangiopankreatikografie) (9). Pro zpřesnění stagingu, posouzení periampulárních lymfatických uzlin, rozsahu a invaze léze je nutné doplnit endoskopickou ultrasonografií. EUS lze také s výhodou použít pro navigaci FNAB (Fine-Needle Aspiration Biopsy – biopsie tenkou jehlou), která umožňuje odběr tkáně z hlubších vrstev (6, 8). Vyšetření CT má význam pro posouzení operability stanovením předoperačního stagingu.

Jednoznačné rozlišení adenomu a karcinomu může poskytnout histologické vyšetření biopsií, nicméně je nutné uvažovat způsob a množství odebraných vzorků. Především kleštičkové biopsie provedené v rámci gastroscopie nebo ERCP mohou obsahovat jen benigní

tkáň z povrchu léze, přestože hlubší vrstvy mohou vykazovat malignitu. Riziko falešné negativity lze do určité míry eliminovat vyšším počtem provedených biopsií, provedením endoskopické papilosfinkterotomie, popřípadě jiným typem odběru tkáně jako například kličkovou biopsií nebo FNAB.

Familiární adenomatózní polypoza (FAP) je významným faktorem zvyšujícím riziko výskytu ampulomu (7). U pacientů s FAP je výskyt ampulomu 200–300× častější oproti zdravé populaci a začíná se objevovat už o 20 let dříve (1, 6). Proto je především u mladších pacientů žádoucí genetické vyšetření k vyloučení FAP spolu s gastroscopickým a koloskopickým vyšetřením.

Závěr

Karcinomy Vaterovy papily jsou poměrně vzácné, nicméně jejich časná klinická manifestace v podobě obstrukce žlučových cest, spolu se správnou diagnostikou, vede k léčbě časných stadií onemocnění. Proto je prognóza relativně příznivá. Pětileté přežití po úspěšné resekci karcinomu bez postižení lymfatických uzlin je 65–80 % (6). Oproti tomu pokud dojde k postižení lymfatických uzlin, je pravděpodobnost pětiletého přežití jen 27 % (1).

Úspěšná léčba ampulomu vyžaduje těsnou multidisciplinární spolupráci mezi gastroenterologem, hepatobiliárním chirurgem, radiologem a patologem, kterou jsme zaznamenali i v naší kazuistice.

Obrazová dokumentace k této kazuistice byla užita se souhlasem chirurgického a radiodiagnostického oddělení ONMB.

LITERATURA

1. Zavoral M, Mařatkova Gastroenterologie. Karolinum: Praha 2021:912-916,975-976. ISBN 978-80-246-5002-9.
2. Krška Z. Albertova sbírka – Onemocnění slinivky břišní. We Make Media 2019:257-268. ISBN 978-80-87339-79-4
3. de Jong E, Geurts S, van der Geest L. A population-based study on incidence, treatment, and survival in ampullary cancer in the Netherlands. *European Journal of Surgical Oncology* 2021;47(7):1742-1749. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.02.028
4. Neri V. Gastrointestinal Stomas. IntechOpen 2019. Radioimaging Diagnosis of Vaterian Ampulloma: Technique, Semiology, and Differential Diagnosis. ISBN 978-1-78984-186-2.
5. Ahn D, Bekaii-Saab T. Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014;112-115. doi:10.14694/EdBook_AM.2014.34.112.
6. Martinek J, Trunečka P, Bortlík M et al. Gastroenterologie a hepatologie v algoritmech. Maxdorf 2021:502-507. ISBN 978-80-7345-684-9.
7. Zádorová Z. Diagnostika a léčba ampulomů. *Onkologie*. 2018;12(2):74-77.
8. Yamada T. Textbook of Gastroenterology. 5th edition. Wiley-Blackwell: Oxford 2009. ISBN 978-1-4051-6911-0.
9. Lukáš K, Hoch J. Nemoci střev. Grada: Praha 2018: 166-170. ISBN 978-80-271-0353-9.
10. Trna J, Kala Z, Bohatá Š et al. Klinická pankreatologie. Mladá fronta: Praha 2016:167-210. ISBN 978-80-204-3902-4.

Diferenciální diagnostika hyponatremie a hypernatremie

Otakar Pšenička, Jarmila Křížová

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

Poruchy metabolismu sodíku patří mezi nejčastější minerálové dysbalance, se kterými se setkáváme v klinické praxi. Hyponatremie i hypernatremie jsou spojeny s vyšší morbiditou a mortalitou a představují negativní prognostické faktory bez ohledu na jejich příčinu. Důležitými parametry pro zhodnocení příčiny a diferenciální diagnostiku jsou osmolalita séra, objem extracelulární tekutiny a koncentrace sodíku ve vzorku moči. Zásadní je rychlost vzniku iontové poruchy a závažnost klinických příznaků. Zatímco akutně vzniklé dysbalance s přítomnými symptomy léčíme neprodleně, u chronických poruch je nutná pečlivá diagnostická rozvaha a opatrný přístup k jejich korekci. Zvláště u těžké chronické hyponatremie je při rychlé substituci nebezpečí vzniku osmotického demyelinizačního syndromu. Proto je zapotřebí pomalá úprava sérové hladiny natria za častých kontrol mineralogramu.

Klíčová slova: hyponatremie, hypernatremie, osmolalita, SIADH, osmotický demyelinizační syndrom.

Differential diagnosis of hyponatremia and hypernatremia

Dysnatremias are among the most common mineral imbalances encountered in clinical practice. Both hyponatremia and hypernatremia are associated with increased morbidity and mortality and represent negative prognostic factors regardless of their cause. Serum osmolality, extracellular fluid volume and sodium urine concentration are important parameters for evaluation the cause and differential diagnosis. The rate of onset of ionic disorder and severity of clinical symptoms are essential. While acute disorders with symptoms are treated immediately, in chronic disorders, thorough diagnostic evaluation and a careful approach to their correction are necessary. Especially with rapid substitution of chronic hyponatremia, there is a risk of osmotic demyelination syndrome. Therefore, a slow correction of the serum sodium level with frequent mineralogram checks is required.

Key words: hyponatremia, hypernatremia, osmolality, SIADH, osmotic demyelination syndrome.

Hyponatremie

Definice, dělení, epidemiologie

Hyponatremie je definována jako pokles sérové koncentrace sodíku (resp. sodného kationtu Na^+) pod 135 mmol/l (1). Dle laboratorní hodnoty hyponatremii dělíme na lehkou (>130 mmol/l), středně těžkou (125–130 mmol/l) a těžkou (< 125 mmol). Toto arbitrární dělení však vždy neodráží klinickou významnost hyponatremie. Zásadní z hlediska klinického přístupu je spíše rychlost vzniku hyponatremie (akutní < 48 h, chronická > 48) a přítomnost či nepřítomnost symptomů (symptomatická či asymptomatická hyponatremie). Jednoznačné rozdělení na

akutní a chronickou hyponatremii je dáno dokumentovaným přechozím nálezem normální natremie, v praxi však ve většině případů přesný čas vzniku neznáme. K takové hyponatremii přistupujeme jako ke chronické, pokud klinické symptomy či anamnestické údaje nesvědčí o akutním vzniku (1). Podle patofyziologie hyponatremii dělíme na hypovolemickou, euolemickou a hypervolemickou. Zhodnocení volemie je důležité pro diferenciální rozvahu a cílenou terapii.

Hyponatremie je nejčastější elektrolytovou dysbalancí v klinické praxi. Je přítomna cca u 15–20 % pacientů akutně přijímaných k hospitalizaci (2). V poměrně recentní rozsáhlé retrospektivní studii švýcarských autorů byla přítomna dokonce u více než 30 % hospitalizovaných pacientů. Jejich

Tab. 1. Dělení hyponatremie

Podle laboratorní hodnoty	Podle délky trvání	Podle tíže klinických příznaků	Podle patofyziologie
Lehká (> 130 mmol/l)	Akutní (< 48 hodin)	Asymptomatická	Hypovolemická
Středně těžká (> 125 mmol/l)	Chronická (> 48 hodin)	Symptomatická	Euvolemická
Těžká (< 125 mmol/l)	Neznámého stáří ≈ chronická	Příznaky lehké, střední, těžké	Hypervolemická

Volně podle Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 25;170(3):G1-47

Tab. 2. Příznaky hyponatremie

Chronická	Akutní – středně závažné	Akutní – závažné
Nejistota při chůzi Pády Osteoporóza Zvýšené riziko fraktur Zhoršení kognitivních funkcí	Nauzea Zmatenost Bolesti hlavy	Zvracení Kardiopulmonální nestabilita Křeče Somnolence Kóma

přítomnost vedla ke zvýšení hospitalizační a třicetidenní mortality, prodloužení doby hospitalizace, čtenějším a časnějším rehospitalizacím (3).

Fyziologie a patofyziologie

Regulace natremie, resp. osmolality, je dána několika vzájemně provázanými mechanismy. Ústředním článkem tohoto systému je hypothalamus a neurohypofýza. Pokud je osmoreceptory v hypothalamu registrováno zvýšení osmolality plazmy, dochází k vyvolání pocitu žízně. Neurohypofýzou je secernován antidiuretický hormon (ADH), který zvýšením množství a propustnosti aquaporinů ve sběrných kanálcích ledvin zvyšuje reabsorpci vody a tím snižuje osmolalitu plazmy. Naopak osmolalita moči se zvyšuje. Kromě této osmotické regulace sekrece ADH existuje také jeho sekrece neosmotická. K té dochází při poklesu tzv. efektivního cirkulujícího volumu, který registrují volumoreceptory v srdci a velkých cévách. Do regulace intravaskulárního objemu se zapojuje také systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a natriuretické peptidy. Při hypovolemii je aktivován RAAS, který způsobuje snížené vylučování sodíku, naopak vlivem zvýšené hladiny natriuretických peptidů se ztráty sodíku zvyšují. Podrobnější popis fyziologických regulací přesahuje rámec této publikace.

Při poklesu osmolality dochází k otoku buněk v důsledku vyrovnání osmotického gradientu mezi intra- a extracelulárním prostředím. Při akutním vzniku hyponatremie a hypoosmolarity dochází v důsledku zvětšení objemu neuronů k závažným neurologickým projevům. Pokud je vznik hyponatremie pozvolnější, buňky se na nastalou situaci mohou adaptovat tvorbou a uvolňováním osmoticky aktivních molekul do mezibuněčného prostoru. Tyto molekuly zadržují vodu extracelulárně a tím redukuje otok neuronů. V situaci takovéto adaptace je naopak nebezpečná rychlá korekce sérové hladiny natria, neboť přívodem dalšího hypertonického solutu porušíme nastalou rovnováhu, dochází naopak k exsikóze buněk, demyelinizaci a narušení hematoencefalické bariéry. Tento stav se označuje jako osmotický demyelinizační syndrom.

Klinické příznaky

Klinické projevy hyponatremie jsou rozmanité a závisí na mnoha okolnostech. Kromě samotné tíže hyponatremie je zásadním faktorem rychlost jejího rozvoje. Projevy hyponatremie jsou také často překryty

projevy základního onemocnění, které k hyponatremii vedlo, či symptomy přidružených komorbidit.

Při akutně vzniklé hyponatremii dominují závažné neurologické příznaky, jako jsou křeče, delirium, kvantitativní porucha vědomí charakteru stuporu až kómatu. Akutní těžká hyponatremie je závažný stav s až 50% mortalitou (4).

Naproti tomu u chronické hyponatremie jsou v popředí nespecifické příznaky. Mezi možné projevy patří pocit nejistoty při chůzi, četné pády, poruchy pozornosti, bolesti hlavy, zmatenost, nauzea. Nezřídka může být chronická hyponatremie asymptomatická a je objevena náhodně při laboratorním vyšetření.

Diferenciální diagnostika a přístup k pacientovi

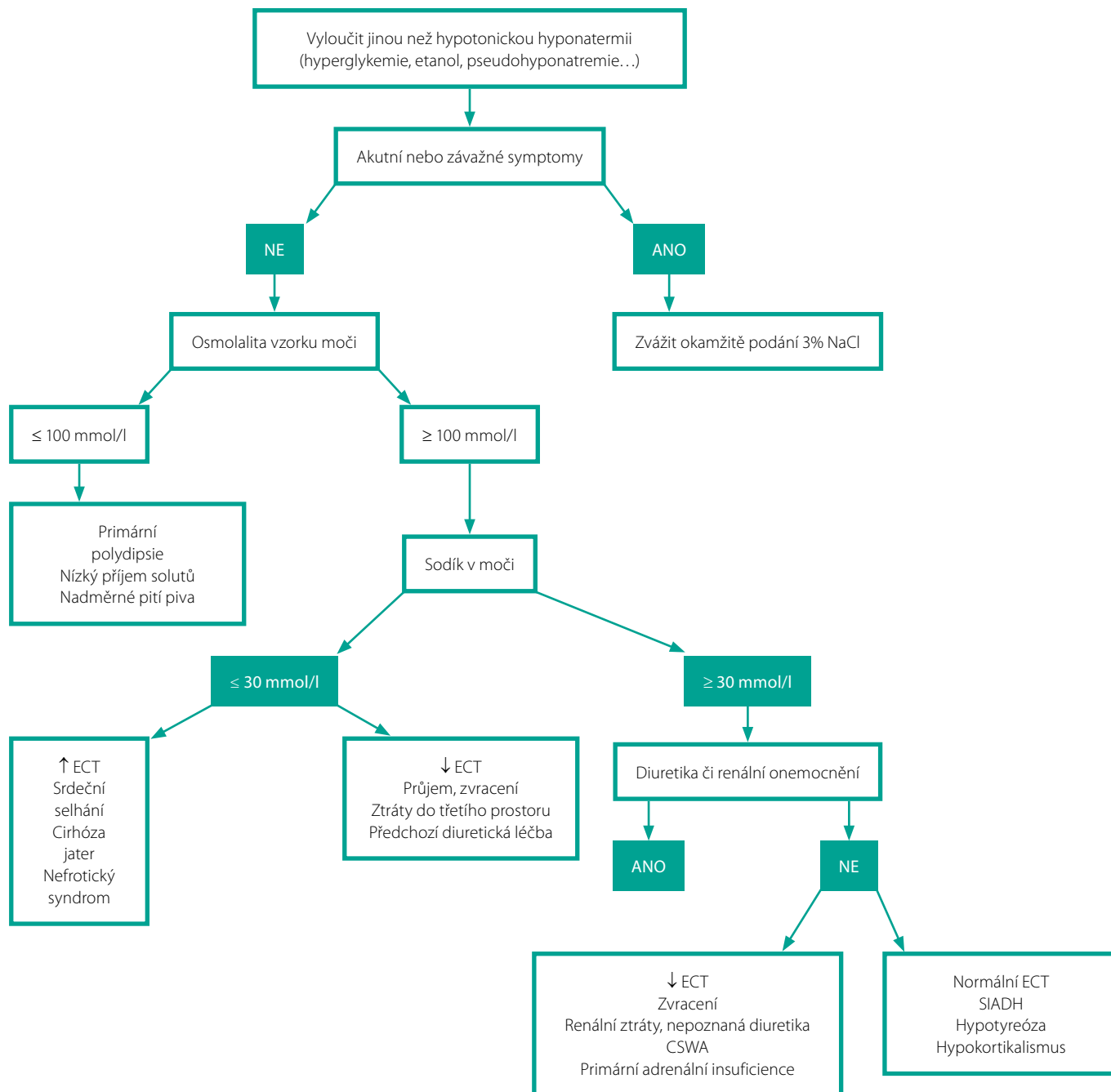
Před zahájením prosté korekce hyponatremie je ve většině případů důležité provést diferenciálně diagnostickou rozvahu. Přehledný diagnostický postup (viz schéma 1) byl publikován v citovaných doporučeních odborných společností z r. 2014 (1).

Prvním, respektive spíše nultým krokem je vyloučení jiné než hypotonické hyponatremie. Nutné je tedy změřeni osmolality séra a vyloučení pseudohyponatremie a hypertonické (izotonické) hyponatremie. Pseudohyponatremie je poměrně vzácný laboratorní artefakt, který je způsoben naředěním plazmy před stanovením Na⁺ při stanovování vysokých sérových koncentrací lipidů či proteinů (5). Stanovená osmolalita v tomto případě neodpovídá naměřené natremii, ale natremii skutečné. Skutečnou natremii mohou ozřejmit také metody stanovení iontově selektivní elektrodou, například ABR analyzátoři či některé POCT metody. Hypertonická či izotonická hyponatremie se vyskytují při vysokých koncentracích osmoticky působících látek (glukóza, urea, etanol, metanol), jejichž působením dochází k přesunu vody z buněk extracelulárně, a tím ke snížení koncentrace sodíku v séru. Při úpravě vyvolávající příčiny (korekce hyperglykemie, metabolizování etanolu či metanolu) se sérová natremie spontánně upraví. Tuto úpravu lze odhadnout – např. na každých 5,6 mmol/l nad normální glykémii připadá cca 2,4 mmol/l Na⁺ (18).

Při potvrzené hypotonické hyponatremii je prvním krokem zhodnocení přítomnosti a tíže symptomů. Při výskytu závažných neurologických příznaků (křeče, kóma) je jejich management jistě předřazen podrobnější diferenciální diagnostice hyponatremie. V tomto případě je indikováno okamžité podání roztoku 3% NaCl (viz dále).

V rámci klinického vyšetření pacienta také posuzujeme stav hydratace, respektive zhodnocení objemu extracelulární tekutiny (ECT). Hodnotíme stav sliznic, kožní řasu, přítomnost otoků a další parametry. Přesnost fyzikálního zhodnocení volumového statusu je v klinických studiích často zpochybňována pro jeho nízkou senzitivitu a specifitu (6, 7). Problematické je zejména rozlišení euvolemické a hypovolemické hyponatremie. Proto je v současných guidelines předřazeno laboratorní vyšetření vzorku moči.

Schéma 1. Diagnostický algoritmus



Podrobné fyzikální vyšetření však dle autorů tohoto článku patří k základnímu iničiálnímu zhodnocení ambulantního či hospitalizovaného pacienta.

Dalším krokem je tedy stanovení osmolality moči. Nízká močová osmolalita (cca < 100 mosmol/l) se vyskytuje u primární polydipsie, nadměrného pití piva či při nízkém příjmu solutů. S tím se setkáváme poměrně často u starších malnutričních pacientů nebo u alkoholiků.

V případech vysoké osmolality moči (cca > 100 mosmol/l) nám v diferenciální diagnostice napomůže koncentrace Na⁺ ve vzorku moči.

Nízká hodnota (cca < 30 mmol/l) ukazuje na snížený efektivní arteriální volem s aktivací RAAS (viz výše). Pokud jsou současně přítomny známky zvýšeného extracelulárního objemu (otoky, ascites), jedná se o hyponatremii při srdečním selhání, jaterní cirhóze či nefrotickém syndromu. Pokud má pacient snížený objem ECT (suché sliznice, kožní

řasa), může se jednat o hyponatremii při průjmech či zvracení, ztrátách do 3. prostoru, či post-diuretický efekt po užívání diuretik v minulosti.

Při vysoké koncentraci Na⁺ ve vzorku moči (> 30 mmol/l) je nutné vyloučit užívání diuretik či přítomnost renálního onemocnění. Užívání zejména thiazidových diuretik je v současné době častou příčinou hyponatremie. Pokud pacient neužívá diuretika, rozhodujeme se dle zhodnocení objemu ECT. Při hypovolemii se může jednat o hyponatremii při renálních ztrátách či nepoznané/nepřiznané diuretické terapii, „syndromu mozkově podmíněné ztráty solí“ (cerebral salt-wasting syndrome, CSWS) či vzácné primární adrenální insuficienci. Při euvoolemii je velmi častou příčinou hyponatremie se zvýšeným obsahem sodíku v moči syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Nejčastější příčiny SIADH jsou shrnuty v tabulce 3.

Tab. 3. Příčiny SIADH

Malignita	Plicní afekce	Choroby CNS	Léky	Ostatní
Karcinom plic (malobuněčný) Karcinomy GIT (žaludek, pankreas) Urogenit. karcinom Lymfomy Ewinglv sarkom	Pneumonie (bakteriální, virové) Plicní absces Tuberkulóza Aspergilóza Cystická fibróza	CMP (ischemická, hemoragická) Krvácení subdurální, epidurální, subarachnoidální Infekce Nádory Trauma	Antidepresiva (SSRI) Antiepileptika Antipsychotika Anestetika Chemoterapeutika (cyklofosamid) MDMA, extáze	Idiopatický Transientní Hereditární

Upraveno podle 1, 9. Pozn.: CMP – cévní mozková příhoda; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor; MDMA – 3,4-methylenedioxyamfetamin

Tab. 4. Diagnostická kritéria SIADH

Hlavní	Podpůrná
Osmolalita séra < 275 mosmol/l Močová osmolalita > 100 mosmol/l Euvolemie Koncentrace Na ⁺ v moči > 30 mmol/l Vyloučení hypokortikalismus, hypotyreóza, hypopituitarismus Vyloučeno recentní užití diuretik	Kyselina močová v séru < 240 μmol/l Urea v séru < 3,6 mmol/l Nezlepšení hyponatremie po podání fyziologického roztoku Zlepšení hyponatremie při tekutinové restrikci Frakční exkrece sodíku > 0,5 % Frakční exkrece urey > 55 % Frakční exkrece kys. močové > 12 %

Upraveno podle 1, 9

Stanovení ADH v plazmě je sice možné, nicméně v běžné klinické praxi nemá větší význam. K diagnostice SIADH slouží diagnostická kritéria (Tab. 4). SIADH je nejčastější příčinou hyponatremie vůbec, u pacientů bez zjevných otoků tvoří minimálně polovinu všech případů (8). Jiné příčiny euvolemické hyponatremie jsou poměrně vzácné (hypotyreóza periferní i centrální, hypokortikalismus), nicméně jejich vyloučení je nutné před stanovením diagnózy SIADH. Vždy tedy vyšetřujeme hodnotu bazálního kortisolu, TSH a fT4 (9).

Terapie

Zásadním faktorem určující přístup k léčbě je přítomnost závažných příznaků, které by mohly s hyponatremií souviset. U pacientů s neurologickými příznaky je indikována hospitalizace na jednotce intenzivní péče a podání hypertonického roztoku NaCl. Guidelines Evropské endokrinologické společnosti z r. 2014 doporučují podání 100–150 ml 3% NaCl během 20 minut (1). Dle tíže přítomných symptomů tuto infuzi 2–3x opakujeme, cílem je vzestup natremie o 5 mmol/l v první hodině a odeznění akutní symptomatologie. Vzestup natremie by však neměl přesáhnout 8–10 mmol/l za prvních 24 hodin (1, 10). 3% roztok NaCl většinou není v běžné praxi dostupný, nicméně můžeme ho jednoduše připravit přidáním 30 ml 10% NaCl do 100 ml fyziologického roztoku. Při známkách převodnění podáváme kličková diuretika.

U hyponatremie s nespecifickými příznaky či u hyponatremie chronické je přístup k terapii odlišný. Vždy je nutné provést alespoň základní diferenciální diagnostiku dle výše uvedeného algoritmu a k terapii poté přistupovat na základě předpokládané příčiny. U hypovolemické hyponatremie přítomný deficit opatrně substituujeme fyziologickým roztokem. Rychlost infuze nesmí překročit 0,5–1 ml/kg/hod. Při hyponatremii způsobené diuretiky často postačí pouhé vysazení užívaného léku. Změna či vysazení medikace je indikováno také při SIADH suspektně způsobeném léky.

U ostatních příčin hyponatremie, včetně SIADH, je základním přístupem k terapii restrikce tekutin (dle doporučení většinou do 1000 ml/

Tab. 5. Příčiny hypernatremie

Hypervolemická	Nadbytek hypertonických tekutin
	Intravenózní infuze Vysoký příjem soli (vzácně) Tonutí ve slané vodě (vzácně)
Hypovolemická a euvolemická	Renální ztráty
	Diabetes insipidus (periferní, centrální) Močová osmolarita < 300 Osmotická diuréza, diuretika Močová osmolarita < 700
	Extrarenální ztráty – močová osmolarita > 700
	GIT (průjmy, zvracení, píštěle) Kůží (pocení, popáleniny) Primárně snížený příjem tekutin Starší osoby Psychotropní léky

Volně podle Horáček J. Poruchy osmolality v: Bureš J et al. Vnitřní lékařství, Galén 2014, s.944-5

den.) Při hypervolemické hyponatremii podáváme kličková diuretika, která narozdíl od thiazidových vedou k větším ztrátám volné vody než sodíku močí. K terapii SIADH máme kromě restrikce tekutin k dispozici vaptany, případně ureu.

Vaptany blokují receptor pro ADH (vasopresin) typu 2, čímž snižují zpětnou reabsorpci vody ve sběrném kanálku ledvin. V ČR je v indikaci léčby SIADH registrován tolvaptan. Vaptany jsou velmi účinné ve zvýšení natremie, ohledně zlepšení prognózy pacientů však chybí důkazy z randomizovaných klinických studií (11).

Urea způsobuje osmotickou diurézu a tím zvyšuje exkreci volné vody. Její využití v terapii může být zajímavou alternativou k vaptanům (12). Podává se v dávce 0,25–0,5 g/kg/den, její nepříjemnou chuť je možno korigovat např. pomerančovou či citronovou šťávou s cukrem (9).

Jak již bylo zmiňováno, u chronické hyponatremie je důležité zabránit rychlé korekci sérových hladin natria. Doporučeno je první den nepřekračovat vzestup natremie o více než 10 mmol/l a v dalších dnech o 8 mmol/l/24 hodin (1).

Hypernatremie

Definice, dělení, epidemiologie

Jako hypernatremii označujeme vzestup natremie nad 145 mmol/l. Dle laboratorní tíže ji dále dělíme na hypernatremii lehkou (146–150 mmol/l), středně těžkou (151–154 mmol/l) a těžkou (155 mmol/l a více). Hypernatremie je vždy hyperosmolární. Pro přístup k terapii je zásadní dělení dle objemu ECT (hypovolemická, euvolemická, hypervolemická) a podobně jako u hyponatremie také dle rychlosti vzniku (akutní, chronická).

Hypernatremie je v klinické praxi vzácnější poruchou než hyponatremie. Setkáváme se s ní především v intenzivní péči u závažných stavů spojených s porušeným příjmem tekutin či ovlivněním renálních funkcí (14). V obecné populaci mimo intenzivní lůžka jsou dehydrataci a hypernatremií ohroženy především starší osoby. Dle některých autorů je tak hypernatremie rozdělována na tzv. community acquired hypernatremia (CAH), tedy takovou, se kterou jsou pacienti přijímáni k hospitalizaci, a na tzv. intensive care acquired hypernatremia (IAH), která se rozvíjí během léčby na JIP (13).

V rozsáhlé retrospektivní studii rakouských autorů (15) byla hypernatremie přítomna při přijetí na JIP u 5,1 % (lehká hypernatremie), 1,2 % (středně těžká) a 0,6 % (těžká). Mortalita dle jednotlivé tíže byla 21,1 % (lehká), 36,2 % (středně těžká) a 46,1 % (těžká) oproti 9,7 % mortalitě pacientů s normonatremií. Obdobnou mortalitu prokázala také kohortová studie pacientů, u kterých se hypernatremie vyvinula po > 24 hodinách od přijetí na JIP. Prevalence této IAH byla častější než CAH, konkrétně 11,1 % (lehká) a 4,2 % (střední a těžká) (16).

Fyziologie a patofyziologie

Za normální situace již malé zvýšení osmolality vyvolá pocit žízně a hyperosmolarita je rychle korigována zvýšeným příjmem tekutin. Současně se vyplaví ADH a zvyšuje se reabsorpce vody v ledvinách. Tyto regulační mechanismy jsou popsány výše.

Hypernatremie, zejména ta vzniklá během hospitalizace, je často multifaktoriální. Při poruše vědomí či umělé plicní ventilaci je omezený příjem tekutin, infuzní terapie fyziologickým roztokem může vést k přetížení solí. Extenzivní terapie zejména klíčovými diuretiky vede k dehydrataci za větších ztrát volné vody než soli, podobný efekt má osmotická diuréza např. při glykosurii. K další dehydrataci může přispívat porucha koncentrační schopnosti ledvin či ztráty povrchem kůže a plicemi při horečce a hyperventilaci.

Při hyperosmolaritě dochází k přesunu volné vody z buněk a tím dojde k jejich svrštění, tzv. exsikóze. To je nebezpečné zejména u mozkových buněk. Proces jejich adaptace je obdobný jako u hyponatremie a stejně tak může při rychlé korekci docházet k jejich poškození za vzniku osmotického demyelinizačního syndromu.

Klinické příznaky

Symptomatologie hypernatremie je podobná jako u hyponatremie. Dominují neurologické příznaky, typická je zvýšená nervosvalová dráždivost, někdy však může převládat spíše letargie, slabost, únava. Při vyšetření bývá přítomna hyperreflexie a spasticita, mohou se vyskytovat křeče. Těžší hypernatremie typicky způsobí kvalitativní i kvantitativní poruchy vědomí.

Diferenciální diagnostika a přístup k terapii

V případě hypernatremie neexistuje jasně daný diagnostický algoritmus doporučený odbornými společnostmi. Příčiny hypernatremie a základní diferenciální rozvahu shrnuje tabulka 5.

Ještě důležitější než u hyponatremie je zde určení objemu ECT. Pouhý klinický odhad je zatížen již zmiňovanou chybovostí. Pomoci nám mohou laboratorní parametry, např. poměr urea/kreatinin, známky hemokoncentrace (zvýšení hematokritu) a další (16). V intenzivní péči

můžeme využít i další ukazatele, například centrální žilní tlak, reakce na tekutinovou výzvu, invazivní či neinvazivní monitoraci srdečního výdeje a jiné hemodynamické parametry.

Hypervolemická hypernatremie je nejméně častá. Její původ je většinou iatrogenní při nadměrném přívodu hypertonických roztoků (F1/1, NaHCO₃). Léčba spočívá v náhradě volné vody např. roztokem 5% glukózy a současné mobilizaci retinovaných tekutin diuretiky.

Hypovolemická hypernatremie je častá v prostředí akutního příjmu, tedy jako community-acquired (viz výše). Příčinu můžeme často odhalit již při pečlivém odběru anamnézy. V odlišení renálních a extrarenálních ztrát tekutin nám může napomoci stanovení močové osmolality nebo koncentrace Na⁺ ve vzorku moči. Při osmolalitě moči > 800 mosmol/kg jde často o dehydrataci při primárně sníženém příjmu tekutin, nebo se na deficitu volné vody podílí extrarenální ztráty. Může jít o ztráty kůží při nadměrném pocení či popáleninách, nebo gastrointestinálním traktem při průjemech, zvracení, ztráty pštělemi atd.

Při osmolalitě moči < 800 mosmol/kg se na hypernatremii podílí renální ztráty vody při koncentrační poruše ledvin. Ta může být způsobena diuretiky či osmotickou diurézou, ale také například postobstrukční nefropatií, či v rámci polyurické fáze po akutní tubulární nekróze.

Stavy s nízkou močovou osmolalitou a polyurií způsobené poruchou produkce či účinku ADH se označují jako diabetes insipidus (DI). Centrální DI je způsoben poškozením hypotalamu či hypofýzy, při nedostatečném účinku ADH v ledvinách se jedná o nefrogenní DI. Ten je častěji získaný než vrozený, např. při poškození dřevňového osmotického gradientu (tubulo-intersticiální nefritidy), při některých iontových poruchách (hypokalemie, hyperkalcemie) či účinkem léků (lithium). U DI bývá velmi nízká osmolalita moči, hodnoty > 300 mosmol/kg DI vylučují. K odlišení obou typů se užívá test s desmopresinem (17).

Léčba hypernatremie obecně spočívá v hrazení deficitu volné vody. Ten můžeme odhadnout dle vztahu $(0,6 \times \text{těl. hmotnost v kg}) \times (\text{měřená } [\text{Na}^+] / 140)$. U starších osob a u osob s chronickým srdečním selháním hradíme v prvních 24 hodinách pouze polovinu vypočteného množství. V praxi podáváme roztok 5% glukózy, většinou s přidavkem minerálů. Pokud je to možné, vyvarujeme se podávání fyziologického roztoku včetně jeho využití jako nosného roztoku např. v perfuzorech. Stejně jako u hyponatremie korigujeme deficit volné vody pomalu, u chronických poruch by pokles natremie neměl přesáhnout 0,5 mmol/l/hod a 10 mmol/l/den. U akutní hypernatremie se závažnými příznaky korigujeme rychlostí až 2 mmol/l/hod, ve velmi akutních případech můžeme využít také hemodialýzu.

Centrální diabetes insipidus léčíme desmopresinem, nefrogenní DI lze někdy ovlivnit malou dávkou thiazidového diuretika za současného omezení příjmu soli, u získaných poruch léčíme vyvolávající příčinu.

Závěr

S hypo- i hypernatremií se běžně setkáváme v každodenní klinické praxi. Obě poruchy mají širokou diferenciální diagnostiku, kterou je třeba mít na paměti. Zejména hyponatremie je bohužel často léčena pouhou substitucí fyziologickým roztokem, která bude v lepším případě bez většího efektu, v horším případě jí můžeme pacienta i poškodit. U chronických poruch je nutné dodržet velmi pozvolnou úpravu natremie pro nebezpečí vzniku osmotického demyelinizačního syndromu.

LITERATURA

- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014 Feb 25;170(3):G1-47.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009 May;29(3):227-38.
- Lu H, Vollenweider P, Kissling S et al. Prevalence and Description of Hyponatremia in a Swiss Tertiary Care Hospital: An Observational Retrospective Study. Front Med (Lausanne). 2020 Sep 11;7:512.
- Gill G, Huda B, Boyd A et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. Clin Endocrinol (Oxf). 2006 Aug;65(2):246-9.
- Katrangi W, Baumann NA, Nett RC et al. Prevalence of Clinically Significant Differences in Sodium Measurements Due to Abnormal Protein Concentrations Using an Indirect Ion-Selective Electrode Method. J Appl Lab Med. 2019 Nov;4(3):427-432.
- Hoon EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. QJM. 2005 Jul;98(7):529-40.
- Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A et al. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. Am J Med. 2010 Jul;123(7):652-7.
- Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. Eur J Endocrinol. 2010 Jun;162 Suppl 1:S13-8.
- Jiskra J. Hyponatremie: Diagnostický postup a nové léčebné možnosti. Interní Med. 2012;14(8 a 9):312-317.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. Am J Med. 126[Suppl 1] S1-S42,2013
- Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M et al. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: Systematic review and metaanalysis. Am J Kidney Dis 56: 325-337, 2.
- Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A et al. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. Kidney Int. 2015 Feb;87(2):323-31.
- Liamis G, Filippatos TD, Elisaf MS. Evaluation and treatment of hypernatremia: a practical guide for physicians. Postgrad Med. 2016;128(3):299-306.
- Lindner G, Funk GC. Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care. 2013 Apr;28(2):216.e11-20.
- Funk GC, Lindner G, Druml W et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. Intensive Care Med. 2010 Feb;36(2):304-11.
- Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ et al. Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Apr 30;2015(4):CD009647.
- Christ-Crain M, Winzeler B, Refardt J. Diagnosis and management of diabetes insipidus for the internist: an update. J Intern Med. 2021 Jul;290(1):73-87.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. Am J Med. 1999 Apr;106(4):399-403.

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/>



Životní jubileum prof. MUDr. Miroslava Součka, CSc.

Milý Mironeli, jak Ti říkáme v soukromí, před 10 lety jsme Ti psali, že patříš mezi ty šťastné, kteří se dožili určitého věku, a v Tvém případě to bylo tenkrát šesté a nyní sedmé decennium. A za těch deset let jsi ještě více dozrál, jako to tvé víno v Pouzdřanech. Stále mladistvý a pozitivně naladěný na vrcholu lékařských, vědeckých i pedagogických úspěchů. A tak dovol abychom se opět trochu zastavili a popřáli Ti touto cestou nejen vše dobré, ale také jako poděkování za naše společné přátelství, kterého si oba nesmírně vážíme.

Něco málo z životopisu jubilanta. Narodil se 2. června 1952 a již v šesti letech se stal novinovou hvězdou, když v černé kronice bylo uvedeno, šestiletý M. S. si hrál se zápalkami a založil větší ohniček – to jsi naposled v životě kouřil cigarety. Tak to jen malá vzpomínka, ale pokračujme dále, na střední školu chodil v Blansku a byl zde velmi nadějným basketbalistou, maturoval v roce 1970 a nastoupil na lékařskou fakultu v Brně, kde medicína zvítězila nad sportem, to basketbal ustoupil studiu. Úspěšně promoval v roce 1976 na Lékařské fakultě MU (tehdy UJEP) a nastoupil na Interní oddělení v Boskovicích, po roce přestoupil na I. interní kliniku FN Pekařská (nyní FN u sv. Anny) na místo odborného asistenta. Zde postupně prošel všechna oddělení, od všeobecných interních lůžek po koronární jednotku a kardiostimulaci. Po 1. atestaci z vnitřního lékařství v roce 1980 se začal zajímat o problematiku cévních mozkových příhod a hypertenze. V roce 1984 úspěšně složil atestaci 2. stupně z vnitřního lékařství a plně se začal věnovat přípravě na doktorskou práci z oblasti poruch regulací po mozkových příhodách. Po její obhajobě v roce 1987 již byl uznávaným odborníkem v oblasti hypertenze. Avšak největšího pokroku dosáhl až po roce 1989, kdy založil na I. interní klinice hypertenzní poradnu pro pacienty s těžkou a komplikovanou hypertenzí, začal preklinický a klinický výzkum problematiky hypertenze. V roce 1998 obhájil habilitační práci na téma dlouhodobého monitorování krevního tlaku. Co bychom zdůraznili nejvíce, protože to ovlivnilo další rozvoj I. interní kardiologické kliniky (v roce 1996 přejmenována), že prof. Souček byl zakladatel a podílel se na vybavení „Laboratoře pro řízení krevního oběhu“, která byla v rámci ČR ojedinělá a dala podnět k budoucímu Mezinárodnímu centru klinického výzkumu (ICRC). Vychoval řadu úspěšných kardiologů se zaměřením na hypertenzi a krevní oběh, z nichž největších úspěchů dosáhl doc. MUDr. Tomáš Kára, Ph.D., který se zásluhou prof. Součka dostal na dlouhodobou stáž na Mayo Clinic do Rochesteru a po návratu inicioval vznik ICRC. A zásluha profesora Součka na vybudování tohoto centra je zcela zásadní. Přednášel na významných kongresech v oblasti hypertenze, je autorem stovek odborných článků, ale také nutno vyzdvihnout jeho všeobecné interní vzdělání, které ho předurčilo ke skoro 20letému přednostství II. interní kliniky LF MU a FN u sv. Anny (2003–2022), k jmenování profesorem vnitřního lékařství (2008). Je prv-

ním autorem významných knižních publikací: Klinická patofyziologie hypertenze (2000), Vnitřní lékařství pro stomatology (2005), ale hlavně nejobsáhlejší učebnice Vnitřní lékařství (Grada 2011) a velmi potřebná a stručná učebnice Vnitřní lékařství v kostce (Grada 2019), která bude jistě patřit mezi nejvíce používané publikace nejen pro studenty LF, ale také mladé lékaře. Dále je nutné zmínit dlouhodobé členství ve výborech České společnosti pro hypertenzi (od roku 2010 vědecký sekretář společnosti), České internistické společnosti (od roku 2010 místopředseda společnosti), je také opakovaně předsedou organizačních výborů výročních sjezdů ČSH a ČIS, kdy založil tradici hypertenzních kongresů v Mikulově a internistických kongresů v Brně. Dostal ocenění od European Society of Hypertension, kdy 2. interní klinika se stala „Hypertension Excellence Centre of the ESH“. Profesor Souček je vedoucím katedry vnitřního lékařství, jistě právem, protože pouze tato klinika LF MU se věnuje celé šíři interny, je garantem postgraduálního vzdělávání pro vnitřní lékařství a předseda oborové rady vnitřního lékařství na LF MU. Také děti jdou ve šlépějích otce. Syn Filip (promoce na LF MU 2010) je na 1. interní klinice jako arytmolog a dcera Sandra (promoce na LF MU 2011) se věnuje praktické pediatrii. Není toho málo, co jsi vykonal, jak pro 1., tak pro 2. interní kliniku LF MU a FN u sv. Anny a dále pro ČSH a ČIS, a určitě ještě vykonáš. Dostal jsi řadu ocenění, mezi něž mimo jiné patří: Čestné členství České internistické společnosti ČLS



J. E. Purkyně, čestné členství České kardiologické společnosti, udělena prestižní Cena města Brna – lékařské vědy a farmacie. A nedávno Čestnou medaili České lékařské společnosti J. E. Purkyně za významné zásluhy a odborný přínos oboru. Výčet účasti ve vědeckých radách a odborných společnostech by vydal na celou stránku této laudace. Není problém si to najít na webových stránkách LF Masarykovy univerzity.

Je jistě pro brněnskou internu více než prospěšné, že přátelství mezi Tebou a námi je pevné a nerozlučitelné. A co ještě dodat při ohlédnutí za úspěšnou kariérou, jak medicínskou, zvláště interní a hypertenzní, tak pedagogickou i výzkumnou. Snad něco postřehů z našeho kamarádství a přátelství. Nejen, že jsme spolu dlouhodobě ve výboru České společnosti pro hypertenzi, ale také všichni jsme v čele tří brněnských interních klinik, společně přednášíme, jezdíme na kongresy i dovolené. Prožili jsme spolu nezapomenutelné zážitky v Jižní Americe, Africe, Austrálii, Japonsku, Vietnamu či Srí Lance.

A mnoho let jsme se zde cítili jako doma, možná i proto, že jsme tam jezdili i s našimi partnery a dětmi. Tak Ti, milý příteli, přejeme hodně všeho dobrého, jak v práci, tak doma. Obojí musí jít ruku v ruce, aby Tvůj vinohrad stále dával tak výborná vína, abys měl radost ze své sbírky obrazů. A dále, aby se Ti dařilo a užíval si stále jako emeritní přednosta, předával své zkušenosti medikům a mladým lékařům, naše odborná spolupráce a osobní přátelství bylo nadále tak pevné jako doposud. Věříme, že nám ještě dlouho budeš vyprávět nezapomenutelné historky, třeba jak jsi cvičil psa nebo pálil seno na zahradě a řadu dalších humorných příhod.

Ad multos annos, a jak říká staré úsloví „Strive to be happy and enjoy“.

Vše nejlepší Ti z celého srdce přejí Tví kamarádi Jiří a Jindra

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

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



Obrázek namaloval ústy Francisco Palos. © Nakladatelství UMŮN

70 let prof. MUDr. Štěpána Svačiny, DrSc., MBA

Štěpán Svačina se narodil se v Praze 28. října 1952, tehdy to ovšem státní svátek nebyl. Po absolvování Akademického gymnázia ve Štěpánské ulici v Praze byl přijat ke studiu na Fakultu všeobecného lékařství UK, kde během studia pracoval jako vědecká síla v Biologickém ústavu a posléze Fyziologickém ústavu fakulty, což ho vedlo i k souběžnému studiu některých předmětů na Matematicko-fyzikální fakultě Univerzity Karlovy. Po promoci v roce 1978 nastoupil do Fyziologického ústavu jako aspirant k docentu Zdeňku Wünschovi, jednomu z průkopníků využití výpočetní techniky v medicíně. Studoval zde hybridní model neuronu a modeloval respirační děje. Nezůstal však u teorie.

V roce 1981 přešel na 3. interní kliniku Fakulty všeobecného lékařství jako sekundární lékař a – podporován tehdejší přednostou prof. Vladimírem Pacovským – pokračoval v práci s modely a počítači. Stál u zrodu Jednotky intenzivní metabolické péče, která od svého otevření v roce 1985 využívala výpočetní techniku jako podporu metabolické péče, postupně však svůj zájem rozšířil na obecné využití počítačů ve vnitřním lékařství. Vedle ryze praktických otázek řešil výzkumně modelování glykoregulačních dějů; zavedení metod klempů s použitím Biostatoru (tzv. umělé slinivky či lépe beta-buňky) pro něho bylo další výzkumnou oblastí. Tím se dostal k diabetologii a dále ke studiu obezity. Základy pro jeho další klinickou dráhu mu předali vynikající učitelé, profesori Jaroslav Páv a Jiří Šonka. Celá osmdesátá léta se věnoval také matematické informatice, kterou studoval na Matematicko-fyzikální fakultě UK a kde také obhájil i závěrečnou práci (1988). A ještě rok předtím obhájil kandidátskou práci „Počítač v patofyziologii a klinice metabolických onemocnění“. Matematické myšlení

se promítlo i do habilitační práce s názvem „Počítačové modelování ve vnitřním lékařství“ (1992) a dále do doktorské práce „Kvantifikace vztahů u obezity, diabetu a metabolického syndromu“ (2001). O rok později byl jmenován profesorem Univerzity Karlovy pro obor vnitřní nemoci.

V devadesátých letech se jeho pracovní záběr rozšiřuje – vedle soustavné klinické a výzkumné práce je zapojen do dění na 1. lékařské fakultě, kde je nejprve členem Akademického senátu, pak se stává proděkanem a v letech 1999 a 2002 je zvolen děkanem 1. lékařské fakulty UK. V roce 2001 byl jmenován přednostou 3. interní kliniky, kterou úspěšně vedl do roku 2019. Nadále se věnuje oběžným diabetikům, využívá však svůj široký medicínský rozhled a zapojuje se jako atestovaný praktický lékař pro dospělé do práce Centra primární péče Všeobecné fakultní nemocnice.

Nelze ani vyjmenovat všechny funkce, které prof. Svačina zastával. Patří sem jeho členství ve vědeckých radách, a to nejen Univerzity Karlovy, ale i vědecké rady Českého vysokého učení technického. Je členem výborů několika odborných společností České lékařské společnosti J. E. Purkyně, které se v roce 2015 stává předsedou. Vtiskuje nový ráz této společnosti, zintenzivňuje její činnost, organizuje tiskové konference a jeho aktivity se promítají dále.

Vedle mnoha odborných článků v oblasti obezitologie a diabetologie vydává celou řadu monografií. Nezůstává pouze u odborné literatury, zejména v oblasti zdravé výživy a životního stylu se obrací k širší odborné veřejnosti.

Dlouhodobě se mimořádně zajímá o osobnosti fakulty, zakládá „Křeslo pro hosta“, do něhož usedají nejen pracovníci fakulty, ale i další osobnosti. Ve svých publikacích, jako je Kolébka české medicíny (o 1. lékařské fakultě, se spoluautorstvím prof. Ctirada Johna) či O duši lékaře, vytváří obraz 1. lékařské fakulty i české medicíny, hovoří s významnými osobnostmi lékařského stavu a zaznamenává tak pohled, který dokumentuje minulost i přítomnost naší lékařské společnosti.

autor fotografií: Mgr. Karel Meister



Milý Štěpáne,

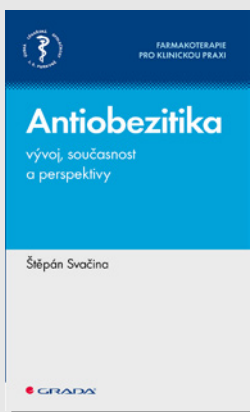
při Tvém nástupu na 3. interní kliniku před více než 40 lety se naše dráhy setkaly, a to zejména na poli diabetologie, kdy jsme se věnovali výzkumu působení inzulínu s využitím již zmíněných klempových technik. Nicméně tehdy nové pohledy na úlohu glukózy v glykačním procesu nás stimulovaly v analýzách kompenzace diabetu, do nichž jsi

vložil pohled matematika. Postupně jsem obdivoval Tvůj široký záběr i Tvé dlouholeté zkušenosti. Přeji Ti, abys i nadále ve zdraví vykonal vše, co Tvoje aktivní povaha zamýšlí. Zároveň Ti přeji mnoho spokojených chvil v osobním životě i v kruhu rodiny.

Ad multos annos,

Jan Škrha

KNIŽNÍ NOVINKA



Antiobezitika – vývoj, současnost a perspektivy

Štěpán Svačina

Antiobezitika, léky k léčbě závažného onemocnění, obezity, mají dlouhou historii. Řada z nich byla stažena pro závažné nežádoucí účinky. Dnes používané přípravky jsou velmi účinné, ale podávání musí být dlouhodobé.

Monografie je první v nové knižní řadě Farmakoterapie pro klinickou praxi, kterou bude profesor Svačina, předseda České lékařské společnosti JEP, odborně garantovat.

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

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

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

www.graded.cz

Zemřel profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.

Česká kardiologická společnost se smutkem přijala zprávu, že nás 19. října 2022 ve věku nedožitých 99 let opustil pan profesor MUDr. Zbyněk Píša, CSc.

Profesor Zbyněk Píša se narodil 3. 2. 1924, promoval na Fakultě lékařství Karlovy univerzity v Praze v roce 1950, deset let pak pracoval v ÚCHOK a IKEM Praha, hlavním profesionálním zaměřením byla nejprve klinická fyziologie, zabýval se experimentálně problematikou infarktu myokardu. V letech 1961–62 absolvoval studijní pobyt na Pneumoconiosis Research Unit ve Walesu u profesora Archie Cochran, zakladatele „evidence based medicine“. Tato stáž mu poskytla nezbytnou metodologii a navedla ho na velmi úspěšnou dráhu epidemiologie, prevence a rozsáhlých klinických studií. Postupně z něj pak vyrostla mimořádná osobnost světové kardiologie, což si dovoluji doložit citací z materiálů University of Minnesota, Heart Attack Prevention, kde byl uveřejněn v roce 2002 rozhovor, který s panem profesorem Píšou vedl Henry Blackburn:

„Zbynek Píša is a clinical physiologist and pioneer cardiovascular disease (CVD) epidemiologist who for years headed Chronic Diseases in the World Health Organization (WHO) European Office in Copenhagen. There he supervised the Myocardial Infarction Registers and later directed the WHO CVD Unit in Geneva from which he coordinated the international MONICA surveillance study“.

Od roku 1964 totiž téměř dvacet let působil ve vysokých funkcích ve WHO nejprve v Kodani a poté v Ženevě. Realizoval jako jeden z hlavních organizátorů řadu významných projektů Světové zdravotnické organizace, nejen v oblasti zřizování koronárních jednotek, akutní péče o pacienty s infarktem myokardu a jejich rychlé rehabilitace, ale v neposlední řadě také prevence (The North Karelia Project). Jak to v epidemiologii bývá, řada těchto programů úspěšně končila až po jeho odchodu z WHO (MONICA Project).

Po návratu do Československa v roce 1983 pracoval opět v IKEM Praha v oblasti preventivní kardiologie až do roku 1994, kdy odešel do důchodu. Při dnešním pohledu na kardiovaskulární problematiku je pozoruhodné, že to byl právě pan profesor Píša, který nejprve realizoval projekt registru akutních infarktů myokardu a na něj pak navázal projektem MONICA. V rozhovoru s Henry Blackburnem v roce 2002 hodnotil vznik projektu MONICA takto:

„MONICA was started by the Conference of '78. The Decline Conference in Bethesda. I am convinced that we could never have started MONICA if we would not have had experience with the myocardial infarction registers. Of course, MONICA was the major contribution of WHO in that it lasted for 10 years and so many people were involved in it. And there were clinicians and they learned the epidemiological methods and they saw how you have to adhere to the protocol, which was agreed and approved, to compare the international data. This means [that] epidemiological thinking in the heads of clinicians became really foremost.“

Když si uvědomíme, že toto všechno tedy začalo s registry infarktu myokardu v 60 letech, je až neuvěřitelné, jakým vizionářem profesor Píša byl. Stal se tak mimořádnou osobností, která skvěle reprezentovala Československo na poli světové kardiologie a jeho práce zanechala trvalou stopu v oblasti preventivní kardiologie. Jeho syn, profesor Pavel Píša, působí 40 let v oblasti klinické a experimentální onkologie na Karolince ve Stockholmu. Sám vyjádřil názor, že pohledem zpátky prostředí a atmosféra někdejšího ÚCHOK v Praze bylo vyjimečné pro mladé, ambiciózní lékaře, kterým dalo nejen vědecké základy, ale i vize přesahující obzory jejich profesionální kariéry. Tímto vychovalo celou řadu předních klinických osobností celosvětového dosahu.

Čest památce velikána naší kardiologie – profesora Zbyňka Píši, CSc.

Za výbor ČKS a celou kardiologickou společnost se loučí

Michael Aschermann

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 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 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 Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex





ORGANIZUJEME vzdělávací akce pro lékaře a další zdravotníky

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



20 akcí/rok
pod hlavičkou
SOLEN



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



ZORGANIZUJEME I VAŠI AKCI

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

KONTAKTY

www.solen.cz



40 akcí/rok
pořádaných
na klíč



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

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz