



Čas je drahocenný



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


Denis Waitley

Jednodušší léčba pro Vaše pacienty

TONANDA[®]

perindoprilum, amlodipinum et indapamidum



Ve studii  83% pacientů dosáhlo cílových hodnot TK za 4 měsíce ¹

 STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Vnitřní lékařství

2

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA

Kam kráčí preventivní kardiologie?



TARUZA

rilménidin

TARUZA[®] OBSAHUJE 1 mg LÉČIVÉ LÁTKY RILMENIDIN

TARUZA[®] JE URČENA K LÉČBĚ HYPERTENZE¹

TARUZA[®] OD TRADIČNÍHO DOMÁCÍHO DODAVATELE LÉČIV V ČR

NOVINKA

ZENTIVA

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Možnosti léčby bolesti u osteoartrózy

Supresní terapie levothyroxinem v léčbě karcinomu štítné žlázy

CO NOVÉHO V...

Novinky v imunologii

Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi



NOVINKA



TARUZA

rilménidin



DALŠÍ
PEVNÝ BOD
v léčbě hypertenze

**TARUZA® OBSAHUJE 1 mg
LÉČIVÉ LÁTKY RILMENIDIN**

TARUZA® JE URČENA K LÉČBĚ HYPERTENZE¹

**TARUZA® OD TRADIČNÍHO DOMÁCÍHO
DODAVATELE LÉČIV V ČR**



**RILMENIDIN
BEZ DOPLATKU
PACIENTA²**

Zkrácená informace o přípravku TARUZA. Léčivá látka: 1mg rilménidinu (jako rilménidin-fosfát) v 1 tabletě. **Indikace:** léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů. **Dávkování:** doporučená dávka je 1 tableta denně (1mg) užitá ráno v jedné dávce. Po jednom měsíci je možno zvýšit na 2 tablety denně (2mg) podané ve dvou dávkách (1 tableta ráno a 1 tableta večer). Léčba má být dlouhodobá. **Porucha funkce ledvin:** je-li clearance kreatininu vyšší než 15 ml/min, není nutná úprava dávkování. **Pediatrická populace:** použití rilménidinu se nedoporučuje. **Způsob podání:** perorální, na začátku jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, těžká deprese, těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 15 ml/min), kombinace se sultopridem. **Zvláštní upozornění:** nepřerušujte léčbu najednou, ale snižujte dávkování postupně. Stejně jako u všech antihypertenziv má být léčba rilménidinem pod pravidelným lékařským dohledem u pacientů, kteří v nedávné době prodělali vaskulární příhodu (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu). Vzhledem k riziku snížení srdeční frekvence a vzniku bradykardie po užití rilménidinu je zahájení léčby třeba pečlivě zvážit, zvláště u pacientů s již existující bradykardií nebo rizikovými faktory pro vznik bradykardie (např. u starších pacientů, u pacientů se sick sinus syndromem, AV blokádu, srdečním selháním v anamnéze, nebo jakýkoliv stav, kdy je srdeční frekvence udržována nadměrným tonem sympatiku). U těchto pacientů je monitorování srdeční frekvence, zvláště v prvních 4 týdnech léčby, odůvodněné. Konzumace alkoholu v průběhu léčby se nedoporučuje. Použití rilménidinu v kombinaci s beta-blokátory používanými k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol) se nedoporučuje. Použití rilménidinu v kombinaci s inhibitory MAO se nedoporučuje. Vzhledem k možnosti ortostatické hypotenze mají být starší pacienti upozorněni na zvýšené riziko pádu. **Interakce:** sultoprid: zvýšené riziko ventrikulárních arytmií, zejména torsades de pointes. **Nedoporučené současné použití:** alkoholu, beta-blokátorů používaných k léčbě srdečního selhání (bisoprolol, karvedilol, metoprolol), inhibitorů MAO. **Současné použití vyžadující zvláštní opatrnost:** baklofen, beta-blokátory, přípravky vyvolávající torsades de pointes, tricyklická antidepresiva, ostatní antihypertenziva. **Současné použití, které vyžaduje zvláštní pozornost:** alfa-blokátory, amifostin, kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové) (kromě hydrokortisonu užívaného jako substituční terapie u Addisonovy choroby), neuroleptika, antidepresiva – imipramin. Ostatní antidepresiva: deriváty morfinu (analgetika, antitusika a substituční léčba), benzodiazepiny, anxiolytika jiná než benzodiazepiny, hypnotika, neuroleptika, sedativní antagonisté histaminových H1-receptorů, sedativní antidepresiva (amitriptylin, doxepin, mianserin, mirtazapin, trimipramin), jiné centrálně působící antihypertenzní léky, baklofen, thalidomid, pizotifen, indoramin. **Těhotenství a kojení:** v těhotenství se nedoporučuje, během kojení se nemá užívat. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** s ohledem na to, že ospalost je častým nežádoucím účinkem, mají být pacienti opatrní při řízení nebo obsluze strojů. **Nežádoucí účinky:** časté: úzkost, deprese, insomnie, somnolence, bolest hlavy, závrať, palpitace, chlad u perifériích, bolest horní části břicha, sucho v ústech, průjem, zácpa, pruritus, vyrážka, svalové spazmy, sexuální dysfunkce, astenie, únava, edém. **Velikost balení:** 30 a 90 tablet. **Podmínky uchování:** při teplotě do 30 °C. **Registrační číslo:** 58/139/21-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37, Praha 10, Česká republika. **Datum poslední revize textu:** 14. 6. 2022. **Výdej:** přípravek je vázán na lékařský předpis a je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním nebo výdejem přípravku se seznámte s úplnou informací o přípravku, kterou obdržíte na adrese: Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika.

Reference:

1. SPC přípravku Taruza, datum revize textu 14. 6. 2022.
2. Ceník Zentiva k.s., platný od 1. 2. 2023

Určeno pro odbornou veřejnost

Zentiva, k.s., marketingové oddělení

U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, tel.: (+420) 267 241 111, www.zentiva.cz

ZENTIVA

Hlavní téma – kardiologie

Milí čtenáři,

v kardiologické části tohoto čísla časopisu jsme se soustředili na velmi horké téma – chronické srdeční selhání (ChSS), jehož prevalence stoupá také u nás, neboť srdečním selháním končí v podstatě většina chorob srdce a cév. Se zlepšováním diagnostiky a léčby řady kardiovaskulárních nemocí se pacientům na jedné straně prodlužuje život, ale na straně druhé se častěji dožívají selhání srdce. V článku B. Nussbaumerové jsou připomenuty novinky v diagnostice a léčbě ChSS, které vyplývají z posledních ESC (European Society of Cardiology) doporučených postupů z r. 2021. I když v léčbě ChSS s redukovanou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) je celkem jasný algoritmus léčby, u pacientů s mírně redukovanou a perzistující EF levé komory (HFmrEF, HFpEF) nikoliv. Přestože studie s glifloziny u pacientů s HFmrEF a HFpEF dokazují, že tyto léky jsou prospěšné také u těchto pacientů, tyto výsledky se ještě nedostaly do doporučených postupů z r. 2021 a ani do klinické praxe u nás.

Prof. Málek shrnul ve svém článku využití eplerenonu u pacientů s ChSS. Jedná se o druhou generaci antagonistů mineralokortikoidních receptorů, resp. receptorů pro aldosteron. Na rozdíl od spironolaktону je eplerenon více selektivní pro receptory aldosteronu než pro glukokortikoidní receptory a receptory pro pohlavní hormony. Má proto méně nežádoucích hormonálních účinků než spironolaktón.

Výsledková práce prof. O. Mayera a spolupracovníků ukazuje nedostatečnou léčbu ChSS u pacientů poprvé hospitalizovaných pro srdeční selhání mezi lety 2010–2020 ve Fakultní nemocnici v Plzni (tedy ještě před posledními doporučenými postupy ESC). Jedná se o retrospek-

tivní analýzu dat z nemocničního informačního systému (informace o léčbě v době propuštění pacientů) a dat z registru ÚZIS (informace o mortalitě). Hlavními výstupy jsou dvě informace: relativně často jsou předepisovány betablokátory, které nemají indikaci u ChSS, a poddávkování inhibitorů RAS má zřejmě vliv na horší prognózu pacientů, resp. na jejich vyšší mortalitu.

Nejčastější příčinou ChSS je ischemická choroba srdeční většinou v kombinaci s arteriální hypertenzí, které se vyskytují většinou u starších pacientů. Na druhém místě jsou to kardiomyopatie, které se klinicky projevují především symptomy srdečního selhání. Jde o poměrně často se vyskytující onemocnění, nezřídka u mladých jedinců, které není-li včas a správně diagnostikováno a léčeno – může být spojeno s významnou morbiditou i mortalitou, jak uvádějí ve svém článku brněnští autoři. V jejich článku je přehledně a podrobně uvedena klasifikace, novinky v diagnostice i léčbě kardiomyopatií.

Problematika ChSS je doplněna pohledem na historii, současnost i krátkou budoucnost preventivní kardiologie. Prevence nejčastějších kardiovaskulárních onemocnění, kam patří především choroby na podkladě aterosklerózy, je významnou součástí prevence ChSS.

Přeji vám za celý kolektiv autorů článku s kardiologickou tematikou, aby vás čtení bavilo a aby vám rozšířilo obzor v kardiologii. Vždyť většina pacientů navštěvujících interní ambulance má nemoci srdce a cév.

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

Centrum preventivní kardiologie

2. interní klinika LF UK v Plzni

40. dny mladých internistů



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

1.–2. 6. 2023 / OLMOUC

MÍSTO KONÁNÍ:
Teoretické ústavy LF UP Olomouc,
areál Fakultní nemocnice

TEMATICKÉ OKRUHY:
VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ VČETNĚ
DÍLČÍCH A NAVAZUJÍCÍCH OBORŮ

Registrace: ■ on-line v registračním formuláři
na www.dnymladychinternistu.cz
■ e-mailem na asistent@solen.cz

Účastnický
poplatek:
1 500 Kč

Více informací
a možnost přihlášení on-line na
www.dnymladychinternistu.cz →



Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Hlavní téma – kardiologie

Hana Rosolová - - - - - 71

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Kam kráčí preventivní kardiologie?

Preventive cardiology: Quo vadis?

Hana Rosolová - - - - - 76

Co je nového v léčbě chronického srdečního selhání?

New perspectives in the treatment of chronic heart failure

Barbora Nussbaumerová - - - - - 82

Novinky v diagnostice a léčbě kardiomyopatií

News in diagnostics and treatment of cardiomyopathies

Hana Poloczková, Tomáš Honek, Anna Chaloupka, Lukáš Opatřil, Mária Bakošová, Jan Krejčí - - - - - 89

Dopady nekontrolované hypertenze na CNS

The impact of uncontrolled hypertension on the CNS

Aleš Tomek - - - - - 105

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Dávkování základní farmakoterapie a jeho vliv na prognózu pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání

Dosing of basic pharmacotherapy and its effect on the prognosis of patients hospitalized for heart failure

Tomáš Krynský, Otto Mayer Jr., Jan Bruthans, Simona Bílková, Josef Jirák - - - - - 109

Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019

Comparison of polypharmacy and pharmacotherapy among seniors in social institutions in 2001 and 2019

Ivan Bartošovič, Ivana Ivánková Bartošovičová, Katarína Zrubáková, Peter Mikus, Róbert Ochaba, Irina Goljjerová

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Možnosti léčby bolesti u osteoartrózy

Pain treatment options for osteoarthritis

Olga Šléglová - - - - - 119

Supresní terapie levothyroxinem v léčbě karcinomu štítné žlázy

Levothyroxine suppressive therapy in differentiated thyroid cancer treatment

Jan Drugda, Jan Čáp, Mikuláš Kosák, Filip Gabalec - - - - - 128

Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu?

Anemia of inflammatory: does eider knowledge mean better diagnosis and treatment?

Jaromír Tupý

CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

Novinky v imunologii

News in immunology

Jiřina Bartůňková, Markéta Bloomfield, Magdalena Havlišová, Adam Klocperk, Helena Kubešová,

Michal Podrazil, Zuzana Střížová, Anna Šedivá - - - - - 133

LÉK VAŠÍ 1. VOLBY JAKO SOUČÁST ZÁKLADNÍ TERAPIE HFref¹

-20%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí nebo první hospitalizace pro srdeční selhání vs. enalapril ($p < 0,001$)²

-42%

snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a rehospitalizace pro srdeční selhání při nasazení za hospitalizace vs. enalapril ($p = 0,007$)³



zlepšení ve fyzických a společenských aktivitách vs. enalapril⁴



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

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

REFERENCE: 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;00:1-128. 2. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for the PARADIGM-HF Investigators. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993–1004. 3. Morrow DA, Valquez EJ, et al. Clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure randomly assigned to sacubitril/valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. Circulation. 2019;139(19):2285–2288. 4. Chandra A, Lewis EF, Claggett BL, et al. Effects of sacubitril/valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol. 2018;3(6):498–505. 5. The Galien Foundation Announces Winners of the 2022 Prix Galien UK Awards at the Natural History Museum, London [online]. 13.5.2022. Dostupné z: <https://www.prnewswire.co.uk/news-releases/the-galien-foundation-announces-winners-of-the-2022-prix-galien-uk-awards-at-the-natural-history-museum-london-852118296.html>

* Přípravek Entresto získal prestižní mezinárodní Galienovu cenu.⁵

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

**Závažná autoimunitní tyreotoxikóza komplikovaná febrilní neutropenií jako nežádoucí účinek tyreostatické léčby**

Severe autoimmune thyreotoxicosis complicated by febrile neutropenia as a result of thyreostatic therapy

Marie Jarolímová

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

**Postavení eplerenonu v terapii kardiovaskulárních onemocnění**

Role of eplerenone in the treatment of cardiovascular diseases

Filip Málek

VE ZKRATCE / IN BRIEF

**Urologické komplikace diabetu**

Diabetes mellitus urological complication

Miroslava Ryšánková

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

3

- Hlavní téma: Multimorbidita v klinické praxi
- JAK inhibice v léčbě zánětlivých revmatických onemocnění
- Osteomalacie
- Co internistům přinášejí současná doporučení pro diagnostiku a léčbu osteoporózy
- Co je nového v doporučeních ESC pro léčbu chlopenních vad?
- Barakatov syndróm – kazuistika
- Diferenciální diagnostika intersticiálních plicních procesů



VYJDE
V KVĚTNU

COVID?

PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.^{3,4}

Josef, 65 let, kuřák*

Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.^{1†}



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR^{1**}

* Výše uvedené hypotetické popisné informace, obrázky a lékařské údaje mají pouze ilustrativní charakter a netýkají se skutečných pacientů. Informace jsou určeny pro odborné zdravotnické pracovníky a jsou poskytovány pouze pro vzdělávací účely. Veškerá rozhodnutí týkající se péče o pacienty musí být učiněna s ohledem na individuální charakteristiky pacienta, včetně posouzení možných přínosů a rizik.

** Studie EPIC-HR (N = 2 246) je randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení fáze II/III zahrnující nehospitalizované, symptomatické dospělé pacienty s laboratorně potvrzenou diagnózou infekce virem SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří museli být hospitalizováni v souvislosti s onemocněním COVID-19 nebo kteří zemřeli z jakékoli příčiny do 28. dne, pokud u nich byla léčba zahájena do 3 dnů od nástupu příznaků. Sekundární cílový parametr podobným způsobem hodnotil pacienty, u nichž byla léčba zahájena do 5 dnů od nástupu příznaků.

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.¹

COVID-19, koronavirové onemocnění 2019; **CYP**, cytochrom P450; **EPIC-HR**, Evaluation of Protease Inhibition for Covid-19 in High-Risk patients; **EU**, Evropská Unie; **HIV**, virus lidského imunodeficitu; **OPA/AI/PVC**, polyamid/hliník/polyvinylchlorid; **p**, hladina statistické významnosti; **SARS-CoV**, syndrom akutního respiračního selhání způsobený virem SARS-CoV; **SPC**, Souhrnná informace o přípravku.

Reference: 1. SPC Paxlovid, 2. Hammond J et al. N Engl J Med. 2022;386(15):1397-1408. 3. Siddiqi H, et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. 4. Bestetti R, et al. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(13):7212.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Zkrácená informace o přípravku: Paxlovid 150 mg + 100 mg potahované tablety. **Složení:** nirmatrelvir 150 mg, ritonavir 100 mg; a další pomocné látky. **Indikace:** K léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19. **Dávkování a způsob podání:** 300 mg nirmatrelviru (dvě 150 mg tablety) se 100 mg ritonaviru (jedna 100 mg tableta). Užívá se společně perorálně, každých 12 hodin po dobu 5 dnů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocnou látku. **Léčivé přípravky,** jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A nebo které jsou silnými induktory CYP3A. **Léčivé přípravky,** které jsou kontraindikovány pro souběžné užívání s léčivým přípravkem Paxlovid. **Zvláštní upozornění:** Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými CYP3A. **Nepodávat** pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, s těžkou poruchou funkce jater; opatrnost u pacientů s již existujícím onemocněním jater. **Riziko** rozvoje rezistence HIV-1. **Interakce:** S léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A; má afinitu k cytochromu P450, k P-glykoproteinu (P-gp). **Interakce** s mnoha léčivými přípravky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nedoporučuje se užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají antikoncepci. **Kojení** má být přerušeno během léčby a i po dobu 7 dnů od dokončení léčby. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Neočekává se vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): dysgezie, průjem, bolest hlavy, zvracení, nauzea. **Předávkování:** Neexistuje žádné specifické antidotum. **Uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** OPA/AI/PVC blistry obsahující 30 tablet. **Jméno a adresa držitele rozhodnutí o registraci:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/22/1625/001. **Datum poslední revize textu:** 24.2.2023. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se prosím seznámte s úplnou informací o přípravku.



Pfizer, spol. s r.o., Stroupežnického 17, 150 00 Praha 4
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-PAX-CZE-0092



Paxlovid[™]
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)

Kam kráčí preventivní kardiologie?

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie 2. interní kliniky FN a LFUK v Plzni

Jedná se o zamyšlení nad počátky preventivní kardiologie, jejím rozvojem i pohled do budoucna. Jsou uvedeny hlavní problémy primární a sekundární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Jsou nastíněny cesty ke zlepšení prevence ze strany lékaře, společnosti i za pomoci nových technologií.

Klíčová slova: preventivní kardiologie, životní styl, rizikové faktory aterosklerózy, primární a sekundární prevence.

Preventive cardiology: Quo vadis?

Reflections of preventive cardiology history, its development and look to the future are mentioned. The main problems of primary and secondary prevention for atherosclerotic cardiovascular diseases are presented. New ways to the prevention improvement are sketched in the field of physician care, inside the whole society and through the new technologies.

Key words: preventive cardiology, life style, risk factors for atherosclerosis, primary and secondary prevention.

Úvod

Preventivní kardiologie (PK) byla vždy součástí oboru kardiologie, avšak tak jako všechny lékařské obory, které se s přibývajícím poznatkem formují do samostatných oborů nebo podoborů, tak i PK se na jedné straně vyděluje jako podobor kardiologie, ale zároveň na straně druhé prolíná zpět nejen do kardiologie, ale i do praktického lékařství, interní medicíny a dalších oborů. Již jednou jsem v minulosti napsala, že k prevenci musí lékař dozrát, protože téměř všichni lékaři chtěli studovat medicínu proto, aby rozpoznali choroby a léčili pacienty. Celé řadě chorob by se však mohlo zabránit, resp. jejich vznik oddálit, protože věk byl, je a bude tím nejsilnějším rizikovým faktorem pro většinu chorob včetně kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Stav srdečního svalu rozhoduje i o délce umírání z jakýchkoli příčin.

Pohled do historie

Za první impuls pro vznik PK se považuje epidemie infarktů myokardu u relativně mladých amerických mužů (40–60 let), která začala ve 30. letech 20. století a vrcholila koncem 60. let. Bylo nevyhnutelné pátrat po příčinách, pochopit etiologii infarktu myokardu, zlepšit diagnostiku a léčbu a v neposlední řadě také hledat možnosti, jak snížit jeho výskyt. Po 2. světové válce američtí kardiologové ve spolupráci s epidemiology a statistiky iniciovali Framinghamskou studii a pátrali po příčinách této epidemie. Tato studie poskytla první vědecké informace

o základních kauzálních rizikových faktorech pro infarkt myokardu a později v podstatě pro aterosklerózu a její další komplikace. Byla to hypertenze, hypercholesterolemie a kouření jako ovlivnitelné rizikové faktory (RF) a věk a pohlaví jako neovlivnitelné RF (1). Dodnes jsou tyto rizikové faktory součástí tabulek pro určení celkového KV rizika (SCORE, SCORE 2, SCORE OP) (2, 3).

Prvopočátky PK u nás bychom mohli datovat ještě dříve. Zakladatel československé kardiologie akademik Klement Weber již v r. 1928 přednesl svoje teze o predisponujících a provokujících momentech aterosklerózy; jako první kardiolog u nás sledoval výskyt infarktů u mužů v různých věkových skupinách v Praze 4. Na tuto práci navázali preventivní kardiologové v Praze (IKEM) a postupně po celé zemi. Podrobnosti o historii československé a později české PK najdete v monografii (4).

Epidemiologické KV studie se rozšiřovaly postupně po celém světě a přinášely další poznatky o rizikové dietě a nevhodném životním stylu; kromě kouření šlo o sedavý způsob života, chronický stres aj. Intervenční farmakologické studie přinesly důkazy o účinnosti a bezpečnosti řady nových antihypertenziv, hypolipidemik, antiagregačních a dalších léčiv, která snižují nemocnost i úmrtnost na aterosklerotická KVO (ASKVO).

Přesto i ve 21. století patří ASKVO k nejčastějším chorobám a nejčastějším příčinám úmrtí. I když dělení PK na primární prevenci (předcházení vzniku nemoci) a sekundární prevenci (předcházení recidivy nemoci) je sice trochu umělé, v klinické praxi pomáhá orientovat se v přístupu k pa-

Stacyl

kyselina acetylsalicylová

Prevence
je půl zdraví



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

Zkrácená informace o přípravku Stacyl 100 mg, enterosolventní tablety

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

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

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

cientovi a jeho léčbě. Je třeba si však uvědomit, že pacienta v primární prevenci, tj. dosud bez prokázané ASKVO, ale s velmi vysokým celkovým KV rizikem (např. diabetik, kuřák s hypertenzí a hypercholesterolemií nebo pacient s familiární hypercholesterolemií apod.) může dělit od sekundární prevence velmi malý časový úsek. Proto se k pacientovi v primární prevenci a ve velmi vysokém KV riziku má přistupovat téměř shodně jako k pacientovi v sekundární prevenci.

Primární a sekundární prevence v současné klinické praxi

Primární prevence ASKVO leží na bedrech lékařů prvního kontaktu, tedy na praktických lékařích (PL). Ti mají možnost na základě preventivní prohlídky odhalit RF pro ASKVO a zahájit intervenci jak v oblasti životního stylu, tak ve farmakoterapii. Současným problémem je, že ne všechny osoby se dostaví k PL k preventivnímu vyšetření, během kterého by mělo být stanoveno celkové KV riziko podle tabulek SCORE. U osob s vysokým a velmi vysokým rizikem by měla být zahájena intervence životních návyků případně zahájena léčba RF ASKVO. Praktický lékař však nemá vždy dostatek času, aby zahájil s pacientem podrobnou edukaci životního stylu.

Základní modifikace životních návyků (zanechání kouření, pravidelný pohyb a racionální strava) tvoří důležitou část prevence i léčby ASKVO a řady dalších nemocí, i když existuje daleko méně intervenčních studií o prospěšnosti zdravého životního stylu ve srovnání s farmakologickými studiemi. Zavedení zdravého životního stylu do života je pro mnohé těžko dosažitelné, pro mnohé jen dočasné a pro někoho zcela nepředstavitelné, z čehož vyplývá, že je to velmi těžké. Čím větší a snadnější je přístup ke všem potravinářským výrobkům a nejrůznějším hotovým jídlům nabízeným všude a vždy, je velmi těžké odolat. Při všech technologických vymoženostech (auta, hromadná doprava, výtahy, jezdící schody atd.) jsme omezovali v pohybu. V moderním stylu práce jsme často připoutáni k počítačům, mobilním telefonům, dlouhému cestování atd. V primární prevenci chorob by měla více pomáhat společnost; dříve se tento způsob prevence nazýval „celospolečenský model prevence“.

Prvním cílem v primární prevenci ASKVO by měla být informace a motivace pacienta k provedení modifikace životního stylu, resp. proč má pacient svoje návyky modifikovat. To vyžaduje čas, aby se pacient rozhodl, že chce změny udělat. Záleží na IQ pacienta i na jeho osobnostních charakteristikách. Hledání „zázračných pilulek“ je bohužel pro pacienty mnohdy pohodlnější než přehodnotit svoje dietní a pohybové návyky nebo dokonce zanechat kouření. U takového pacienta je třeba znovu opakovat edukaci a opětovně jej motivovat správným směrem. V dalším kroku je třeba podat informace, jak to má pacient udělat (dovednost). Kde a s kým by měl cvičit nebo se pohybovat, aby byl pro něho pohyb bezpečný. Jak by mělo vypadat stravování a jak si jej zajistit nebo připravit. Pokud pacient modifikoval své životní návyky, je třeba je dodržovat celý život, a to vyžaduje opětovné edukace a motivace.

V ideálním případě by měl mít PL k dispozici dietního poradce (kouče) nebo odborníka na pohybovou aktivitu (trenéra), avšak těchto odborníků není dostatek, nemají standardní vzdělání a v neposlední řadě většinou nemají úhradu od zdravotních pojišťoven. Nejlepší situace je v odvykání kouření; tyto odborníci jsou dostupní v ordinacích

na odvykání kouření tabáku, mají standardní postupy a jejich práce je hrazena ze zdravotního pojištění. Podobná situace je v obezitologických ordinacích, ale do nich jsou posíláni pacienti s těžší obezitou k její léčbě. Pacienti s nadváhou a mírnou viscerální obezitou se tam nedostanou, a přitom právě ti mají vysoké kardiometabolické riziko (riziko pro ASKVO, pro dyslipidemie a diabetes mellitus).

Nedávné české studie sledující pacienty v ordinacích PL ukázaly, že ani farmakologická léčba arteriální hypertenze a dyslipidemie není dostatečná v primární prevenci. Studie LipitenCliDec a LIPIcontrol 1 a 2 ukázaly, že nejhorší kontrola krevního tlaku a lipidů byla právě u těchto nejrizikovějších pacientů v primární prevenci. Byla sice volena správná kombinace antihypertenziv (založená na inhibitech ACE, blokátorech kalciových kanálů, betablokátoch a diureticích), ale jen necelá polovina sledovaných pacientů dosahovala cílové hodnoty krevního tlaku. Léčba dyslipidemie byla založena na statinech, ale nebyla použita jejich dostatečná dávka a velmi málo byla využívána kombinace s ezetimibem (pouze v 7 %), případně s dalšími hypolipidemiky. Pouze 11 % diabetiků dosáhlo cílových hodnot krevního tlaku 130/80 mm Hg, pouze 14 % diabetiků mělo LDL-cholesterol pod 1,8 mmol/l a jen 3 % diabetiků mělo správně léčený krevní tlak a cholesterol současně (5, 6).

Zdálo by se, že v sekundární prevenci ASKVO by mohla být jednodušší a lepší situace. Jde o práci s pacientem, který prodělal kardiovaskulární příhodu a má větší zájem na tom, aby se příhoda neopakovala. Takový pacient má nárok na lázeňskou léčbu, kde by se měl seznámit se zdravým životním stylem. Bohužel ne všechna lázeňská zařízení mají takové programy zavedeny. Vzpomínám na Ústav tělovýchovného lékařství v Mariánských Lázních, kde jsem po krátkou dobu zastupovala primáře. Obdivovala jsem zdravou stravu, která se v tomto ústavu připravovala, pohybové programy v podobě tréninků v tělocvičně i na bicyklu, turistické trasy s různou náročností, které se volily podle fyzické zdatnosti pacienta, která se samozřejmě na začátku (ale i na konci) pobytu testovala. Každý pacient si vedl deníček o tom, co snědl mimo ústavní jídelnu, event. kolik vypil alkoholických nápojů za den. Pořádaly se pravidelné přednášky a diskuze o škodlivosti kouření a o zdravé dietě a pravidelném pohybu. Někomu se to zdálo moc přísné, ale bylo to velmi účinné, a nutno podotknout, za peníze ze zdravotního pojištění by to mělo takto vypadat (7, 8).

Farmakologická léčba pacientů v sekundární prevenci je detailně vypracovaná na základě výsledků vědeckých studií, avšak i zde jsou problémy: nedostatečná compliance v užívání léků, inercie v indikaci a dávkování léků ze strany lékařů, nedostatečná edukace pacientů. Na tyto problémy poukázaly studie EUROASPIRE, ve kterých byli sledováni pacienti po akutních srdečních příhodách a dopad sekundární prevence v různých zemích Evropy. I když existují určité rozdíly mezi zeměmi, lze souhrnně vyjádřit velkou nespokojenost s výsledky, které byly opakovaně prezentovány, publikovány a diskutovány na domácích i zahraničních fórech. Nedostatečná edukace pacientů, malé změny v životním stylu, nedostatečná adherence k farmakologické léčbě, nedostatečné dávkování hypolipidemik, malé využití kombinací hypolipidemik atd. se vyskytují ve všech evropských zemích (9).

Demokracie nám přinesla přístup ke všem informacím, ale bohužel nejen k vědecky prokázaným informacím, ale i dezinformacím, které



NATUREVIA®

DOPORUČENÁ KOMBINACE NA PODPORU KARDIOVASKULÁRNÍHO ZDRAVÍ



VEGAPURE® cardio 800 mg

Přirozený klinicky prokázaný způsob **snížení hladiny škodlivého aterogenního LDL-cholesterolu** uznávaný odborníky.

KONCENTRÁT ROSTLINNÝCH STEROLŮ

- Vhodné jako doplňující terapie pacientům v KV riziku
- Bez statinů
- Užívání nemá žádné nepříznivé účinky na zdraví

DÁVKOVÁNÍ (účinek obvykle během 2 až 3 týdnů):

- 1 KAPSLE** denně na **UDRŽENÍ** hladiny LDL-cholesterolu
- 2 KAPSLE** denně na **SNÍŽENÍ** hladiny LDL-cholesterolu



SCHVÁLENÉ ZDRAVNÍ TVRZENÍ (EFSA):
Bylo prokázáno, že rostlinné steroly **sníží hladinu cholesterolu v krvi.**



Z ROSTLINNÝCH OLEJŮ
Z obnovitelných přírodních zdrojů.



BEZ STATINŮ
Velmi účinná kombinace rostlinných sterolů s hypolipidemiky.

DOPORUČENÁ CENA
399 Kč

60 ROSTLINNÝCH KAPSLÍ VEGAGELS®

neobsahuje lepek

ODBORNÁ DOPORUČENÍ:

Zdravotní tvrzení – nařízení komise EU 432/2012 a č. 536/2013 rostlinné steroly snižují hladinu cholesterolu v krvi. Příznivého účinku se dosáhne při denním příjmu 1,5–3 g rostlinných sterolů.

Rostlinné steroly doporučeny společnostmi: Evropská společnost pro aterosklerózu EAS - ovlivnění dyslipidemie a prevence KV onemocnění, vhodné ke statinům www.eas-society.org

Česká společnost pro aterosklerózu ČSAT: Rostlinné steroly: zatím samy v doporučeních pro obohacování diety s cílem snížení hladin LDL-cholesterolu a KV rizika www.athero.cz

KOENZYM Q10 cardio 100 mg

EXTRA SILNÝ KOENZYM OBOHACENÝ O VITAMIN B1, VITAMIN E A SELEN

- Synergická kombinace pro: VAŠE SRDCE NA ENERGIÍ ANTIOXIDANT
- Vhodné jako doplňující terapie pacientům v KV riziku
- Vhodné ke statinům



DOPORUČENÁ CENA
399 Kč

60 ROSTLINNÝCH KAPSLÍ VEGAGELS®

neobsahuje lepek



VegaGels® (SWISS CAPS AG) jsou snadno polknutelné vegetariánské měkké kapsle na bázi mořských řas. Neobsahují GMO, živočišnou želatínu, lepek, konzervační látky.

Doplňky stravy

www.naturevia.cz

NATUREVIA – vaše cesta ke zdraví

se šíří dokonce snadněji a rychleji, neboť jsou vydávány většinou za „senzace“. Nejvíce těchto dezinformací se týká především statinů, které jsou považovány za léky číslo 1 v prevenci a léčbě ASKVO na základě dostatečných důkazů z velkých intervenčních studií (evidence-based medicine). Medicína založená na důkazech by měla být „svatým grálem“ pro všechny lékaře, kteří vystudovali na lékařských fakultách univerzit. Neměli by proto prezentovat nepodložené informace a indikace léků prověřených studiemi označovat za „business“ farmaceutických firem. Zřejmě by měli odborníci publikovat více vědecky správných informací i na sociálních sítích.

Česká kardiologie slavila obrovský úspěch na přelomu 20. a 21. století, neboť došlo k významnému poklesu KV mortality u mužů i žen o více než 50 % (10). Zasloužila se o to jak invazivní léčba akutních koronárních příhod (PCI), tak i prevence, neboť se zlepšily dietní návyky populace, muži přestávali kouřit a zaváděla se nová farmakoterapie rizikových faktorů, především léčba cholesterolu (statiny) a krevního tlaku (inhibitory RAAS, blokátory kalciových kanálů). Ještě před pandemií covidu-19 úmrtnost na KVO stagnovala, ale v současné době mírně stoupá. Pandemie covidu-19 přinesla výrazné zvýšení mortality na KVO, v Evropě nejvíce v Itálii a Španělsku, ale i u nás (přesná čísla ještě nejsou známa) a v dalších zemích. Péče o běžné pacienty s KVO byla omezená; pacienti se spíše vyhýbali ambulancím i nemocnicím ze strachu z možné infekce covidem-19 a běžná zdravotní péče byla omezena péčí o infekční pacienty. Plánované operační výkony byly odsouvány. Jakékoli preventivní úsilí v kardiologii, ale i jiných oborech bylo zcela ochromeno.

V současné době je třeba opět zvýšit pozornost ASKVO, a to nejen jejich léčbě, ale také prevenci. Dobrou cestou v PK u nás je vytvoření odborné České asociace preventivní kardiologie (ČAPK) v r. 2020, která sdružuje odborníky z preventivní kardiologie, sportovní kardiologie, kardiogenetiky a odborníky v e-health. Optimisticky je i preventivní program, jehož cílem je snížit kardiovaskulární mortalitu o 5–10 % v následujícím období 10 let (11). Narůstající prevalence obezity a diabetu v posledních dekádách v české populaci bude kromě jiného velkým problémem v realizaci tohoto cíle. Napomoci by mohla spolupráce mezi zdravotními pojišťovnami a praktickými lékaři, kteří budou motivováni k provádění preventivních prohlídek.

Co bychom si přáli v oblasti výzkumu i v každodenní praxi preventivní kardiologie

Vylepšení, resp. upřesnění tabulek na zjištění KV rizika, zařazení dalších informací týkajících se např. pohybové aktivity, tělesné zdatnosti a dietních návyků včetně spotřeby alkoholu i užívání jiných škodlivých látek, informace z genetiky, ale také faktory životního prostředí, ve kterém jedinec žije. Nedostatky ve výzkumu preventivní kardiologie

jsou shrnuty v evropském dokumentu (Position paper of the European Association of Preventive Cardiology) z r. 2020 (12). Zmiňují se zde i různé biomarkery a parametry získané např. z morfologie aterosklerotických plátů apod. K tomuto výzkumu je třeba mnoho analýz, dotazníků, zobrazovacích a genetických vyšetření na velkých souborech. V současné době probíhají takové studie např. German National Cohort n = 200 000 a UK Biobank Study (n = více než 500 000 jedinců) (13, 14). Strategie personalizované prevence bude aplikována v primární i sekundární prevenci ASKVO.

Vytvoření speciálních akreditovaných center PK, které budou soustřeďovat certifikované pracovníky v oboru kardiologie, dietologie, odvykání kouření a jiných drog, trenéry i rehabilitační pracovníky pro pohybovou aktivitu i psychology, genetiky, případně další odborníky, kteří dohromady budou moci nabídnout kompletní intervenci životního stylu i zavedení potřebné farmakoterapie. Přístup těchto odborníků bude individuální, resp. péče o jedince a pacienty v primární nebo sekundární prevenci ASKVO bude personalizovaný. Bude vycházet z podrobného zjištění celkového KV rizika zjištěného podle výše uvedených faktorů.

Pomohou nám nové technologie včetně telemedicíny? Pevně věřím, že ano. Selfmonitoring (sebesledování) rizikových faktorů (měření krevního tlaku a pulzu, zjištění hladiny cholesterolu, glykemie, hmotnosti, snímání EKG aj.), elektronické monitorování různých pohybových aktivit, kvality spánku, upozornění na užití léků, elektronické motivační edukace aj. sofistikované metody, které by mohly především u mladší generace významně přispět k udržení zdraví nebo v léčbě již manifestních KVO.

Vždy je třeba monitorovat dopad preventivních doporučení, resp. účinnost preventivních intervencí nefarmakologických i farmakologických. Nejtvrdějším kritériem je samozřejmě úmrtnost, ale kvalita života by měla být dalším důležitým a sledovaným kritériem úspěchu léčby i prevence. Přáním všech lidí na světě je nejen žít dlouho, ale také s dobrou kvalitou života (wellbeing).

Závěr

Preventivní kardiologie je jedním z nejdůležitějších podoborů kardiologie. Týká se především prevence a léčby aterosklerotických komplikací. Celá společnost má velký nevyužitý potenciál v prevenci ASKVO i jiných preventabilních nemocí. Ale i ze strany lékařů a ostatních zdravotníků je velký nevyužitý potenciál v personalizovaném přístupu k jedincům s vysokým kardiovaskulárním rizikem i pacientům v sekundární prevenci ASKVO. Preventivní kardiologie by si zasloužila vytvoření samostatných akreditovaných center, jejichž odborníci by byli schopni nabídnout komplexní vyšetření a péči pacientům v primární i sekundární prevenci ASKVO.

LITERATURA

1. Damon A, Damon ST, Harpending HC, et al. Predicting coronary Heart disease from body measurement of Framingham males. *J Chron. DiS.* 1969;21:781-802.
2. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AO, et al. Examination of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europ Heart J.* 2021; doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
4. Rosolová H, et al. Preventivní kardiologie v kostce. Axonite CZ, Praha 2013.
5. Šatný M, Vrablík M. LIPiControl 2 aneb co se změnilo po 3 letech. *AtheroRev.* 2020;5(3):185-90.
6. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M, et al. Studie LipitenCliDec – profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku: výsledky 2. fáze. *AtheroRev.* 2020;5(2):117-23.
7. Chrástek J, Šobra J, Stolz I, Rosolová H. Výskyt rizikových faktorů ischemické choroby srdeční během pětileté činnosti lázeňského ústavu. *Prakt. Lék.* 1995;75:15-17.

8. Rosolová H, Chrástek J, Zikmund M, et al. Non-pharmacological control of blood pressure and physical fitness in subjects with arterial hypertension. *Cor Vasa*. 1991;33:123-131.
9. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019 Jun;285:135-146.
10. Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jul;21(7):829-39.
11. Národní kardiovaskulární program České republiky. Koncepce prevence, diagnostiky, léčby a výzkumu kardiovaskulárních chorob v České republice (www.kardio-cz.cz).
12. Piepoli M, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the ESC. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:181-205.
13. Tikkanen E, Gustafsson S, Ingelsson E. Associations of fitness, physical activity, strength, and genetic risk with cardiovascular disease: Longitudinal analyses in the UK Biobank Study. *Circulation*. 2018;137:2583-2591.
14. Said MA, Verweij N, van der Harst P. Associations of combined genetic and lifestyle risks with incident cardiovascular disease and diabetes in the UK Biobank Study. *JAMA Cardiol*. 2018;3:693-702.

ON-LINE KURZ

On-line kurz Kardiovaskulární onemocnění

2

PŘEDNÁŠKY

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

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

květen 2022
až květen 2023

dostupný na
online.solen.cz

ODBORNÝ GARANT

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



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

PARTNER

SERVIER
moved by you

Co je nového v léčbě chronického srdečního selhání?

Barbora Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF a FN v Plzni, UK v Praze

V roce 2021 byla publikována zatím poslední odborná doporučení pro léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti. Pacienti se srdečním selháním jsou děleni dle ejekční frakce do skupiny se sníženou, mírně sníženou a zachovalou ejekční frakcí. Na základě medicíny založené na důkazech se do odborných doporučení promítají recentní výsledky klinických studií. Novou převratnou lékovou skupinou indikovanou u pacientů se sníženou ejekční frakcí s cílem snížení morbidity a mortality a zlepšení kvality života jsou inhibitory SGLT2 – glifloziny. Doporučení Americké kardiologické společnosti vydaná r. 2022 uvádějí léčbu glifloziny již u všech fenotypů srdečního selhání nezávisle na ejekční frakci. Odborná doporučení kladou důraz na léčbu komorbidit, jako je diabetes, deficit železa nebo nádorová onemocnění. Prosazují komplexní péči o pacienty se srdečním selháním v ambulancích srdečního selhání.

Klíčová slova: ejekční frakce, odborná doporučení, SGLT2 inhibitory, srdeční selhání.

New perspectives in the treatment of chronic heart failure

The most recent guidelines on heart failure of the European Society of Cardiology were published in 2021. These guidelines divide patients according to the ejection fraction of the left ventricle into the group with reduced, mildly reduced and preserved ejection fraction. The guidelines follow the recent evidence based medicine and clinical studies in their recommendations. A novel group of drugs aiming to reduce morbidity and mortality and to improve the quality of life in patients with reduced ejection fractions are SGLT2 inhibitors – gliflozins. The guidelines of the American Society of Cardiology set the treatment by gliflozins regardless of ejection fraction. The guidelines point out the treatment of comorbidities like diabetes, iron deficiency or tumors. A complex approach of patients with heart failure including heart failure clinics is presented.

Key words: ejection fraction, guidelines, heart failure, SGLT2 inhibitors.

Úvod

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom charakterizovaný typickými symptomy a známkami. Mortalita na srdeční selhání je vysoká a kvalita života pacientů není v mnoha případech dostatečná. Potěšující jsou nové a stále se vyvíjející možnosti farmakologické i nefarmakologické léčby. Poslední odborná doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání byla vydána Evropskou kardiologickou společností (ESC) v r. 2021 a záhy byla komentována a přehledně shrnuta domácími autory (1, 2). Americká kardiologická společnost (ACC) vydala svá odborná doporučení r. 2022 (3). Cílem léčby chronického srdečního selhání je snížení úmrtnosti, nemocnosti vč. četnosti hospitalizací a zlepšení

kvality života pacientů. Odborná doporučení vycházejí z nejnovějších poznatků medicíny založené na důkazech. Aktuální odborná doporučení akcentují nové možnosti farmakoterapie vč. nové lékové skupiny SGLT2 inhibitorů a léčby anémie/deficience železa u srdečního selhání. Nové koncepty pro chronické srdeční selhání v doporučeních ESC zahrnují změny hned v několika oblastech a jsou shrnuty v tabulce 1. Jednotlivým bodům se budeme blíže věnovat. Text článku vychází z textů odborných doporučení. Neklade si za cíl obsáhnout celou problematiku srdečního selhání, ale pokouší se vybrat nové a důležité informace. Článek obsahuje odkazy na recentní souhrnné publikace v češtině k rozšíření povědomí o popisované problematice.

Tab. 1. Nové koncepty léčby chronického srdečního selhání (dle (1))

Změna termínu „srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu“ na „srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí“ (HFmrEF)
Nový zjednodušený léčebný algoritmus pro HFrEF
Přidání léčebného algoritmu pro podle fenotypů na základě EF
Aktualizovaná léčba většiny nekardiovaskulárních přidružených onemocnění včetně diabetu, hyperkalemie, deficitu železa a nádorových onemocnění
Aktuální informace o kardiomyopatiích včetně role genetického testování a nových léčebných možností
Doplnění klíčových ukazatelů kvality
<i>HFmrEF – srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (heart failure with mid-range ejection fraction), srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (heart failure with mildly reduced ejection fraction); HFrEF – srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction)</i>

Terminologické změny a srdeční selhání

Terminologické změny se týkají upřesnění definice srdečního selhání v kategorii ejekční frakce levé komory „mrEF“. Již v minulých odborných doporučeních jsme si zvykli dělit pacienty s chronickým srdečním selháním dle hodnot ejekční frakce do tří skupin (1). Skupina s ejekční frakcí v rozmezí 41–49 % byla dříve charakterizována jako heterogenní a vyžadující další zkoumání. Nyní jsou do ní řazeni zejm. mladí muži, kteří mají ischemickou chorobu srdeční. Termín byl změněn ze „srdeční selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu“ na „srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí“ (HFmrEF). Důvodem je, že v retrospektivně analyzovaných klinických studiích měli tito pacienti podobný prospěch z léčby jako pacienti s významným snížením ejekční frakce. Pacienti se sníženou ejekční frakcí (HFrEF) (heart failure with reduced ejection fraction) mají ejekční frakci levé komory významně sníženou na hodnotu $\leq 40\%$. Pacienti se symptomy a známkami srdečního selhání, s průkazem strukturální a/nebo funkční srdeční abnormality a/nebo zvýšením hodnoty natriuretických peptidů a s ejekční frakcí levé komory $\geq 50\%$ jsou klasifikováni jako HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction), srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Nový zjednodušený léčebný algoritmus pro HFrEF

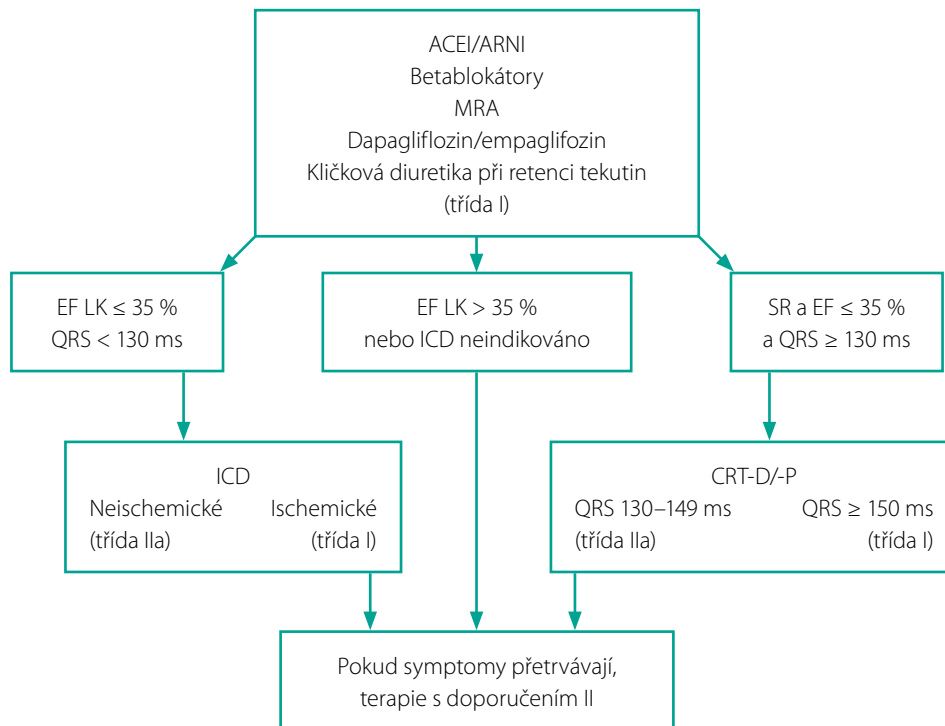
V porovnání s předchozími odbornými doporučeními je terapeutický algoritmus HFrEF značně zjednodušen (Graf 1). V prvním kroku farmakoterapie jsou indikovány léky, u nichž byl prokázán příznivý účinek na morbiditu a mortalitu a snížení závažnosti symptomů u pacientů s HFrEF. Měla by být snaha titrovat je do maximálních dávek, resp. dávek ověřených klinickými studiemi. Základem léčby je modulace systému renin-angiotenzin-aldosteron pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo inhibitorů angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI). U pacientů netolerujících ACEI je indikována léčba blokátory receptorů AT 1 pro angiotenzin II (ARB) – sartany. Dále jsou indikovány kardi selektivní betablokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA). Zmíněné ARNI jsou indikovány u pacientů, jejichž symptomy srdečního selhání přetrvávají i při léčbě maximální tolerovanou/doporučenou dávkou ACEI/ARB (NYHA II–III). Pro úhradu léčby ARNI musí mít pacient nastavenou optimální léčbu HFrEF vč. ACEI/ARB, betablokátoru a MRA, ev. mít dokumentovanou jejich intoleranci.

Ejekční frakce levé komory musí být $\leq 35\%$ a eGFR > 30 ml/min/1,73 m². ARNI se poprvé v léčbě HFrEF objevily v minulých odborných doporučeních a již si vydobily pevné místo v terapii pacientů s HFrEF. Ve studii PARADIGM-HF sakubitril-valsartan (jediný zástupce ARNI) snižoval u nemocných s HFrEF primární cílový ukazatel celkovou mortalitu, mortalitu z kardiovaskulárních příčin a počty hospitalizací pro srdeční selhání statisticky vysoce významněji než zlatý standard léčby HFrEF – ACEI enalapril. Při převádění pacientů na léčbu ARNI je třeba dbát na vysazení léčby ACEI/ARB 36 hodin před podáním ARNI. Použití ARNI by mohlo vést i ke snížení nutnosti podávání kličkových diuretik. Kromě výše uvedených pozitivních vlastností ARNI snižují incidenci diabetes mellitus, který vyžaduje léčbu inzulínem, redukuje pokles glomerulární filtrace a zlepšují symptomy a kvalitu života nemocných (4–6). Všechny tyto výše uvedené léky mají doporučení I založená na robustních datech (A, B). U pacientů se známkami/symptomy kongesce patří do léčby kličková diuretika (IC).

SGLT2 inhibitory v léčbě HFrEF

Novinkou ve farmakoterapii v nejnovějších odborných doporučeních je zavedení nové lékové skupiny SGLT2 inhibitorů (SGLT2i) mezi základní léky pro farmakoterapii HFrEF. Glifloziny blokují v ledvinách bílkovinu nazvanou sodíko-glukózový transportér 2 (SGLT2). V průběhu filtrace krve v ledvinách SGLT2 odpovídá za zpětné vychytávání glukózy z moči do krevního oběhu. Zablokování SGLT2 pomocí gliflozinů působí zvýšené vylučování glukózy močí, a tudíž snižování hladiny glukózy v krvi. Do léčby HFrEF by dále měly být nově přidány SGLT2i dapagliflozin nebo empagliflozin, na základě nových klinických studií provedených s těmito léky. I když byly SGLT2i iniciálně považovány za léky snižující hladinu glykemie, byly postupně objeveny velmi komplexní a mnohočetné mechanismy jejich účinku, které přesahují koncept pouhého perorálního antidiabetika. Jejich účinek není vázán pouze na přítomnost diabetu. Ovlivněno je srdeční selhání nezávisle na ejekční frakci levé komory, ledviny, ale i ateroskleróza a dyslipidemie. Počáteční klinické studie, které vnímaly SGLT2i primárně jako antidiabetika a nebyly zaměřeny na srdeční selhání, zaznamenaly v sekundární prevenci aterosklerotických vaskulárních onemocnění (ASKVO) (EMPAREG–OUTCOME s empagliflozinem v porovnání s placebem) nebo i mezi pacienty v primární prevenci ASKVO s rizikovými faktory (CANVAS program s kanagliflozinem v porovnání s placebem a DECLARE–TIMI 58 s dapagliflozinem v porovnání s placebem) významný účinek SGLT2i i na srdeční selhání, což bylo potvrzeno i v následné metaanalýze těchto třech základních studií (7). V této metaanalýze zahrnující všechny tři základní studie byly provedeny analýzy skupin pacientů s ASKVO a zvláště pacientů s rizikovými faktory. V obou skupinách došlo k významnému snížení hospitalizací pro srdeční selhání (o 29 %, resp. 36 %).

Tyto pozitivní a nadějně výsledky vedly k provedení klinických studií, které se zabývaly již přímo pacienty se srdečním selháním. Studie DAPA–HF zahrnovala pacienty s HFrEF s/bez diabetu. U aktivně léčených pacientů došlo nejen ke snížení primárního složeného cíle (zhoršení srdečního selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin) o 26 % a hospitalizací pro srdeční selhání o 30 %, ale také ke snížení úmrtí

Graf 1. Algoritmus léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (dle (1))

ACEI – inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu; ARNI – inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu; CRT-D – resynchronizace s defibrilátorem; CRT-P – resynchronizace s pacemakerem; EF LK – ejekční frakce levé komory; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; MRA – antagonisté mineralokortikoidních receptorů; SR – sinusový rytmus

z kardiovaskulárních příčin o 18 % a úmrtí z jakýchkoli příčin o 17 %. Nebyl statisticky významný rozdíl mezi osobami s diabetem a bez něj (8). Podobné výsledky u kompozitního cíle (snížení o 25 %) a hospitalizací pro srdeční selhání (snížení o 24 %) ukázala i studie s empagliflozinem EMPEROR–Reduced, v níž byl u celkové mortality patrný trend ke snížení o 8 % (CI 0,77–1,10) a obdobně i ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin o 8 % (CI 0,75–1,12) (9, 10). Obě studie potvrdily obrovský význam SGLT2i v léčbě srdečního selhání a díky jejich výsledkům byly SGLT2i (dapa- a empagliflozin) zařazeny mezi základní farmakoterapie HFREF v nových odborných doporučeních pro léčbu srdečního selhání (IA) (1, 2, 11).

Ostatní léky v léčbě HFREF

Z ostatních léků by měl být zvážen blokátor kanálu If – ivabradin u symptomatických nemocných s ejekční frakcí $\leq 35\%$, sinusovým rytmem a srdeční frekvencí nad 70/minutu (IIa B). Novinkou je solubilní stimulator guanylát cyklázového receptoru – vericiguat, který může být zvážen u nemocných ve funkční třídě NYHA II–IV, kteří se klinicky horší i přes léčbu ACEI či ARNI (IIb B) na základě výsledků studie VICTORIA (12, 13). Je evidentní, že starší léky ustupují novým a doporučení jejich užití není akcentováno. Hydralazin a izosorbid dinitrát by měly být zváženy u černošských nemocných s ejekční frakcí $< 35\%$ a/nebo $< 45\%$ v kombinaci s dilatací levé komory ve funkční třídě NYHA III–IV (IIa B). Hydralazin a izosorbid dinitrát mohou být zvažovány u nemocných se symptomatickým HFREF, kteří netolerují ACEI, ARNI či ARB (IIb B). Digoxin může být zvážen u symptomatických nemocných s HFREF a sinusovým rytmem (IIb B).

Změny v doporučení pro přístrojovou terapii u HFREF

Dle aktuálních odborných doporučení je vhodné zvážit implantaci implantabilního kardioverteru defibrilátoru (ICD) ke snížení rizika náhlé smrti a celkové mortality u pacientů se symptomatickým srdečním selháním (třída NYHA II–III) a EF LK $\leq 35\%$ i přes ≥ 3 měsíce trvající optimální farmakoterapii za předpokladu očekávaného přežití podstatně delšího než jeden rok v dobrém funkčním stavu. V prevenci náhlé smrti profitují zejm. mladší pacienti s ischemickou kardiomyopatií. V minulých odborných doporučeních bylo toto doporučení ve třídě I, ale pouze u pacientů s dilatační kardiomyopatií. Nová doporučení kladou lehce menší důraz na indikaci srdeční resynchronizační léčby – je vhodné ji zvážit (dříve doporučena) u symptomatických pacientů se srdečním selháním, sinusovým rytmem, šířkou komplexu QRS 130–149 ms, obrazem LBBB a EF LK $\leq 35\%$ i přes ≥ 3 měsíce trvající optimální farmakoterapii s cílem zmírnit symptomy a snížit morbiditu a mortalitu. Naopak vyšší třídu doporučení (IIa) dostává upgrade již implantovaného trvalého kardiostimulátoru na srdeční resynchronizační léčbu, pokud má pacient HFREF s následným zhoršením srdečního selhání i přes optimální léčbu, pokud je významný podíl stimulace pravé komory.

Léčebný algoritmus HFmREF

Skupina zahrnuje pacienty s ejekční frakcí 41–49 %, tzn. s mírným snížením systolické funkce levé komory. Doporučení uvádějí veškerou farmakoterapii s doporučením I lze zvážit – IIb. Podávání ACEI/ARB, betablokátorů, MRA a ARNI lze zvážit ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání a rizika úmrtí.

Léčebný algoritmus HFpEF

U pacientů s HFpEF se doporučuje screening a léčba kardiovaskulárních i nekardiovaskulárních přidružených onemocnění, a tím doporučen v péči o ně končí, protože dostupné provedené studie s ACEI, ARB, MRA, digoxinem a ARNI neprokázaly snížení morbiditu a mortality.

SGLT2 inhibitory v léčbě HFmrEF a HFpEF

V randomizované, placebem kontrolované studii III. fáze EMPEROR–Preserved bylo zahrnuto celkem 5 988 pacientů. V aktivní větvi byli léčeni 10 mg empagliflozinu jednou denně. Primární sledovaný parametr sledoval kompozit kardiovaskulární mortality a hospitalizace pro srdeční selhání. Zahnutí byli dospělí nemocní s EF LK nad 40 % (tzn. pacienti s HFpEF a HFmrEF). Randomizováni byli pacienti se zvýšenou koncentrací NT–proBNP (stratifikované na základě přítomnosti fibrilace síní), se symptomy srdečního selhání třídy II–IV dle klasifikace NYHA a s přítomností strukturálních změn na srdci nebo hospitalizací v posledních 12 měsících. Během mediánu sledovaného období 26,2 měsíce vykázal empagliflozin 21% relativní snížení rizika primárního sledovaného parametru (13,8 vs. 17,1 %; HR = 0,79; 95% CI 0,69–0,90; $p < 0,001$), k zabránění jedné příhody (NNT) bylo nutné léčit uspokojivých 31 nemocných. První a následující hospitalizace pro srdeční selhání byly v empagliflozinové větvi rovněž signifikantně méně časté (HR = 0,73). Tento účinek byl konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu a ve všech dalších sledovaných podskupinách rozdělených podle věku, pohlaví, rasy, přítomnosti fibrilace síní, výchozí EF LK, klasifikace NYHA nebo funkce ledvin nebo užívání MRA. Hlavním účinkem léčby empagliflozinem bylo snížení hospitalizací pro srdeční selhání. To má velký vliv na kvalitu života pacientů a u osob s HFpEF je takový lék ojedinělý (14).

Studie DELIVER byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, globální studie provedená v 350 centrech v 20 zemích včetně České republiky. Zařazeni do ní byli pacienti starší 40 let se srdečním selháním s již strukturálním srdečním onemocněním (hypertrofie levé komory nebo dilatace levé síně), NYHA II–IV, s elevací natriuretických peptidů s hraniční hodnotou v závislosti na srdečním rytmu. EF LK vstupně musela dosahovat alespoň 40 %, připouštělo se ale historické snížení pod tuto hodnotu. Celkem 6 263 pacientů dostávalo buď dapagliflozin v dávce 10 mg denně, nebo placebo, medián sledování dosáhl 2,3 roku. Randomizace byla vyvážená, zařazená populace byla velmi reprezentativní pro nemocné se srdečním selháním – průměrný věk dosáhl 71 let, ženy tvořily asi 44 % souboru, průměrná vstupní EF LK byla 54 % a EF LK pod 60 % se týkala 70 % souboru. Asi tři čtvrtiny pacientů spadaly do NYHA třídy II. Hospitalizaci pro srdeční selhání už mělo za sebou 40 % souboru, populace byla také značně předléčená. Tři čtvrtiny užívaly kličková diuretika a 40 % MRA. Kompozitní ukazatel první příhody, zahrnující kardiovaskulární úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo akutní návštěvu zdravotnického zařízení (primární sledovaný parametr), byl signifikantně superiorní v aktivní větvi (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,92; $p = 0,0008$). K zabránění jedné příhody (NNT) bylo třeba léčit velmi uspokojivých 32 nemocných. Redukovány byly zejména příhody zhoršení srdečního selhání (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; $p = 0,001$). Snížení kardiovaskulární mortality statisticky signifikantní sice nebylo (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,05; $p = 0,17$), studie ale nebyla navržena k prokázání izolovaného mortalitního benefitu. Výsledky byly konzistentní pro všech-

ny prespecifikované podskupiny. Analogických výsledků bylo dosaženo pro sekundární sledované parametry, včetně kompozitního ukazatele kardiovaskulárního úmrtí a všech zhoršení srdečního selhání (RR 0,77; 95% CI 0,67–0,89; $p = 0,0003$). Byla zlepšena i kvalita života pacientů. Nežádoucí účinky se vyskytly v aktivní a placebové větvi srovnatelně (15).

Studie DELIVER a EMPEROR–Preserved začlenily velmi podobné a pro srdeční selhání reprezentativní patientské populace. Byla provedena analýza 12 251 pacientů z těchto studií. Hlavním závěrem této analýzy je, že obě látky poskytují srovnatelný a robustní vliv na primární cílový kompozitní parametr kardiovaskulární mortality a zhoršení srdečního selhání (HR 0,80; 95% CI 0,73–0,87; $p < 0,0001$). Dle sdružených dat je zřejmé, že účinek je vyvážený na obě jednotlivé komponenty a nejedná se pouze o snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání. To je velmi důležité, protože izolované závěry obou studií vliv na snížení kardiovaskulární mortality signifikantně neprokázaly. Nedisponovaly pro to ale dostatečně silným uspořádáním. Výsledky byly výjimečně konzistentní napříč všemi podskupinami včetně stratifikace dle EF LK, tíže srdečního selhání nebo další medikace. Tato část publikace potvrdila rovněž pozitivní účinek na skóre kvality života. K podobným výsledkům došla také sesterská meta-analýza veškeré dostupné evidence v léčbě srdečního selhání pomocí SGLT2i s daty nejenom ze studií EMPEROR–Preserved a DELIVER, ale také ze studií EMPEROR–Reduced, DAPAHF a SOLOISTWHF. I ta demonstrovala snížení událostí primárního sledovaného parametru o 33 % procent (HR 0,77; 95% CI 0,72–0,82; $p < 0,0001$) a patrné snížení kardiovaskulární a celkové mortality o 13 %, respektive 8 %. Veškerá dostupná data tak ukazují, že SGLT2i jsou skutečně vhodné u všech pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK, fenotyp nebo místo zahájení terapie (16).

Výsledky studií s glifloziny u HFmrEF a HFpEF se v obdobných doporučeních ESH ještě nestačily odrazit. Nicméně doporučení pro léčbu srdečního selhání ACC již uvádějí léčbu SGLT2i u HFpEF/HFmrEF v třídě doporučení IIa (3). V době vzniku toho článku ještě nebyla známa přesná indikace a podmínky úhrady SGLT2i u této skupiny pacientů, ale je jasné, že tato událost se blíží.

Nekardiovaskulární přidružená onemocnění – diabetes

Vzhledem k důkazům z výše uvedených klinických studií jsou SGLT2i doporučeny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem ke snížení hospitalizací pro srdeční selhání, ke snížení významných kardiovaskulárních komplikací. Jsou doporučeny u selhání ledvin a ke snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin (IIa). Empagliflozin je vhodné zvážit u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s cílem zabránit nástupu srdečního selhání nebo jej oddálit a prodloužit život (IIa). Expertní konsenzus popisují praktické aspekty spolupráce odborníků a terapie nejen SGLT2i u pacientů s diabetem a současně HFpEF nebo selháním ledvin (17, 18).

Nekardiovaskulární přidružená onemocnění – deficienze železa a anémie

Deficienze železa je u pacientů s chronickým srdečním selháním častá a přibývá údajů o tom, že tato komorbidita přispívá k symptomům, snížené kvalitě života a vyššímu riziku hospitalizace, a to nezávisle na

stupni anémie (19). Deficit železa se vyskytuje u pacientů s chronickým srdečním selháním nezávisle na anémii až u 55 % nemocných, v případě akutního srdečního selhání včetně akutní dekompenzace chronického srdečního selhání až u 80 % pacientů. U všech nemocných s chronickým srdečním selháním je doporučeno pravidelně vyhledávat anémii a deficit železa a kontrolovat krevní obraz, koncentraci feritinu v séru a saturaci transferinu (IA). Pacienti s deficitem železa mají ale často sníženou schopnost železo vstřebat z perorálních preparátů. V klinických studiích FAIR–HF a CONFIRM–HF bylo prokázáno, že korekce deficitu železa u pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním zlepšuje kvalitu života a toleranci zátěže (20, 21). Nedávno zveřejněná studie AFFIRM–AHF zdokumentovala snížení počtu rehospitalizací u pacientů s akutně dekompenzovaným srdečním selháním (22). Na základě těchto údajů nyní odborná doporučení uvádějí, že nitrožilní náhradu železa karboxymaltózou železa je třeba zvážit u symptomatických nemocných s EF LK < 45 % a deficiencí železa definovanou jako koncentrace feritinu v séru < 100 ng/ml nebo koncentrace feritinu v séru 100–299 ng/ml se saturací transferinu < 20 %, k úlevě symptomů chronického srdečního selhání, zlepšení zátěžové kapacity a kvality života (IIa). Současně je třeba toto zvážit u symptomatických nemocných čerstvě hospitalizovaných pro srdeční selhání s EF LK < 50 % s výše definovanou deficiencí železa, ke snížení rizika hospitalizací pro chronické srdeční selhání (IIa). Přítomnost anémie není podmínkou. Přípravky na bázi erythropoetinu nejsou doporučeny pro absenci klinických dat. Blíže je tato neprávem opomíjená problematika rozebrána v expertním konsenzu (23).

Srdeční selhání a nádorová onemocnění

Mnohé léky užívané k terapii nádorů mají zvýšené riziko kardiotoxicity. Patří mezi ně zejm. skupina antracyklinů užívaná v terapii nádorů prsu, lymfomů, akutních leukemií a sarkomů, HER2 (humánní epidermální receptor 2) cílená léčba při terapii citlivých tumorů prsu a gastrointestinálního traktu, androgen-deprivační léčba a mnohé další. Proto je doporučeno, aby pacienti s nádorovým onemocněním a se zvýšeným rizikem kardiotoxicity (s anamnézou nebo rizikovými faktory kardiiovaskulárního onemocnění, plánovanou nebo předchozí expozicí kardiotoxickým látkám) podstoupili kardiiovaskulární zhodnocení před plánovanou protinádorovou terapií, preferenčně kardiologem se zkušenostmi/zájmem o kardiioonkologii (I). U pacientů bez zmíněných rizikových faktorů by toto zhodnocení mělo být zváženo (IIa). Pokud se u pacientů během antracyklinové chemoterapie rozvine systolická dysfunkce levé komory (definovaná jako snížení EF LK o $\geq 10\%$, a to do hodnoty < 50 %), měla by být zvážena léčba ACEI a betablokátořem (preferenčně carvedilolem) (IIa).

Aktuální informace o kardiomyopatiích včetně role genetického testování a nových léčebných možností

Kardiomyopatie jsou heterogenní skupinou onemocnění, která mohou být vrozená (geneticky podmíněná) a/nebo získaná. Jde o jednu z hlavních příčin srdečního selhání. Odhadovaná prevalence v obecné populaci je 1 : 250–500 u dilatační kardiomyopatie (DKMP), 1 : 500–5 000 u hypertrofické kardiomyopatie (HKMP) a 1 : 1 000–5 000

u arytmogenní kardiomyopatie (AKMP). Příčinami rozvoje kardiomyopatií mohou být patogenní mutace, vliv toxinů, autoimunitních procesů, střeďává a infiltrační onemocnění, infekce či tachyarytmie. Základem diagnostiky jsou vedle klinického vyšetření také laboratorní vyšetření a především zobrazovací metody, významnou roli hraje genetická diagnostika, v řadě případů využíváme endomyokardiální biopsii. V diagnostice postižení myokardu jako příčiny srdečního selhání je stále častěji jako diagnostická metoda doporučována magnetická rezonance srdce (CMR). CMR se doporučuje pro charakterizaci myokardu při podezření na infiltrační onemocnění, Fabryho chorobu, zánětlivé onemocnění (myokarditidu), non-kompaktní levou komoru, amyloidózu, sarkoidózu, přetížení železem/hemochromatózu (IC), ale i arytmogenní kardiomyopatii. CMR s hodnocením pozdního syčení gadolinem (LGE) by mělo být zvažováno pro rozlišení mezi ischemickým a neischemickým poškozením myokardu u nemocných s dilatační kardiomyopatií (IIaC). Odborná doporučení přinášejí nový pohled na kardiomyopatie, tzn. není již dostačující léčba dle obecných principů léčby srdečního selhání, ale jsou zde možnosti genetického testování a v některých případech i specifické léčby. Je snaha o zachycení preklinických forem a časně poskytnutí specifické léčby i jejich nositelům. Týká se to zejm. kardiomyopatie dilatační, hypokineticke nedilatační kardiomyopatie a hypertrofické kardiomyopatie. Riziková pacienta jsou indikováni k zajištění ICD v prevenci náhlé srdeční smrti, může být provedena alkoholová ablace hypertrofické mezikomorové přepážky nebo podána specifická léčba (např. mevacamten – specifický inhibitor myosinu u HKMP nebo substituce alfa-galaktosidázy A u Fabryho nemoci).

Odborná doporučení se věnují poddiagnostikované příčině srdečního selhání, srdeční amyloidóze. Nejčastější formou srdeční amyloidózy představuje amyloidóza z lehkých řetězců imunoglobulinů (AL) a transtretinová (ATTR) amyloidóza. Více než 90 % případů ATTR představuje tzv. wild-type forma (wtATTR) a méně než v 10 % případů se jedná o hereditární neboli variantní formu tohoto onemocnění (hATTR). Věk nad 65 let, projevy srdečního selhání v přítomnosti hypertrofie levé komory s diastolickou tloušťkou stěny > 12 mm měřené echokardiograficky nás vedou k suspekci na srdeční amyloidózu. Na srdeční amyloidózu bychom měli myslet u pacientů s extrakardiálními projevy (rodinná anamnéza, renální insuficience s proteinurií, oboustranný syndrom karpálního tunelu, polyneuropatie, vegetativní dystonie...) a kardiálními projevy, jako je hypotenze u předešlé hypertenze, pseudoinfarktové změny, nízká voltáž na EKG v přítomnosti hypertrofie myokardu a typické echokardiografické nálezy. V diagnostice využíváme stanovení volných lehkých řetězců a scintigrafii myokardu zaměřenou na detekci amyloidózy, ev. CMR. V případě ATTR amyloidózy jsou k dispozici léčebné možnosti. Léčba tafamidisem se doporučuje u pacientů s geneticky prokázanou hereditární formou srdeční ATTR amyloidózy ve třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin a mortality. Podat tafamidis se doporučuje i u pacientů s „wild-type“ formou srdeční ATTR amyloidózy ve třídě NYHA I nebo II ke snížení symptomů, hospitalizací z kardiiovaskulárních příčin a mortality.

Komplexní péče o pacienty se srdečním selháním

Srdeční selhání je komplexní syndrom s mnoha klinickými, psychologickými a dalšími souvislostmi. Vzhledem ke komplexnosti problematiky srdečního selhání se doporučuje zařadit pacienty se srdečním selháním do programu multidisciplinární péče s cílem snížit riziko hospitalizace pro srdeční selhání i mortalitu. Za tímto účelem je doporučeno budovat a v současné době fungují i vznikají ambulance nebo jednotky srdečního selhání. Zaměření programu péče o pacienty se srdečním selháním by mělo být flexibilní a mělo by zahrnovat prevenci progresu onemocnění, kontrolu příznaků a možnost udržení pacientů v jejich preferovaném místě péče až do konečného stadia srdečního selhání. K vedení ambulance srdečního selhání je třeba personální obsazení kompetentními a odborně vzdělanými pracovníky a podpora zapojení pacientů/pečovatelů do pochopení a vedení léčby jejich stavu. Odborná doporučení akcentují možnost snadného přístupu ke zdravotní péči, s cílem předcházet dekompenzacím,

hospitalizacím a zvládat je. Léčba pacientů se srdečním selháním by měla být optimalizovaná s důrazem na změny životního stylu, farmakologické možnosti a přístrojovou léčbu. Pacienti by měli být edukováni a měli by pochopit podstatu svého onemocnění srdečním selháním. Měli by mít kromě možnosti ambulantních návštěv i možnost telefonických konzultací, ev. telemonitoringu, např. k domácí úpravě farmakoterapie, zejm. titrace dávky diuretika (24). Rozebrána je i problematika mechanických srdečních podpor u pacientů s nejtěžší formou srdečního selhání (25).

Závěr

Počet pacientů se srdečním selháním se neustále zvyšuje. Srdeční selhání je komplexní syndrom vyžadující komplexní péči o pacienty. Prognóza srdečního selhání není dobrá. V současné době přicházejí nové terapeutické možnosti, ať farmakologické, nebo přístrojové, které mají potenciál zlepšit kvalitu života postižených pacientů a prodloužit jejich kvalitnější život.

LITERATURA

- McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Co internistům přináší nová doporučení ESC pro léčbu srdečního selhání 2021? *Vnitř Lék*. 2022;68(2):104-110.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1757-1780.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:333-340.
- Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:489-498.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019;393(10166):31-39.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. [DAPA-HF Trial Committees and Investigators]. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. [EMPEROR-Reduced Trial Investigators]. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413-1424.
- Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-829.
- Prázný M. SGLT-2 inhibitory a jejich uplatnění v praxi – update 2022. *Vnitř Lék*. 2022;68(2):96-103.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893. DOI: 10.1056/NEJMoa1915928.
- Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Vericiguat u nemocných se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí – studie VICTORIA. *Vnitř Lék*. 2021;67(3):180-182.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038.
- Scott D, Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction *N Engl J Med*. 2022;387:1089-1098. DOI: 10.1056/NEJMoa2206286.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett FL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-767. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5).
- Haluzík M, Kubičková M, Veselý J, et al. Expertní konsenzus k praktickým aspektům spolupráce kardiologa a diabetologa v péči o pacienty s chronickým srdečním selháním s redukcí ejekční frakcí. *Vnitř Lék*. 2021;67(7):404-410.
- Viklický O, Ryšavá R, Tesař V, et al. Expertní stanovisko ke spolupráci diabetologů a internistů s nefrology v péči o nemocné s chronickým onemocněním ledvin. *Vnitř Lék*. 2022;68(7):426-431.
- van der Meer P, et al. Mitochondrial Function, Skeletal Muscle Metabolism, and Iron Deficiency in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(21):2399-2402.
- Anker SD, et al. FAIRHF Trial: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-2448.
- Ponikowski P, et al. CONFIRMHF Trial: Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-668.
- Ponikowski P, et al. AFFIRMAHF Trial: Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-1904.
- Melenovský V, Táborský M, Linhart A, et al. Expertní konsenzus k významu deficitu železa a možnosti jeho korekce u pacientů se srdečním selháním. *Vnitř Lék*. 2021;67(8):495-497.
- Lazárová M, Hlavinka A, Šulc P, et al. Využití telemedicíny u pacientů se srdečním selháním. *Vnitř Lék*. 2022;68(3):154-158.
- Pavůl L, Vícha M, Jelínek J, et al. Dlouhodobá mechanická srdeční podpora v terapii chronického srdečního selhání – reálná praxe. *Vnitř Lék*. 2021;67(8):E3-E6.

Předplatné časopisu

ROČNÍK 69

2023

Vnitřní lékařství

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
predplatne@solen.cz



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Máte už předplaceno?

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



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



TIŠTĚNÝ ČASOPIS
8 čísel / rok – 1600 Kč



ROZŠÍŘENÁ E-VERZE
na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

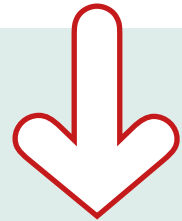


SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ PUBLIKACE



NOVĚ PŘEHLEDNÉ TABULKY
PRO VAŠI PRAXI

Nově jsme pro vás připravili přehledné tabulky pro vaši praxi



**POUZE PRO PŘEDPLATITELE – s každým
číslem nejméně jeden soubor s tabulkami →**

Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si Vnitřní lékařství**
- 2 registrovat se na webu**
www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
- 3 přihlásit se jako registrovaný předplatitel –**
v záložce vlevo se vám objeví tlačítko
Tabulky pro předplatitele

PREZENTACE: Incidencemangy štítné žlázy
Vnitřní lékařství 2022;68(1):45-54. <https://doi.org/10.3329/vl.2022.68.1.45>

Management tyreoidálních uzlů

Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Charakteristika uzlu	Benigní	Vážená riziková suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Výšší suspekce
Průměrný cytotýl bez viditelných inkluzí	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem
Průměrná velikost uzlu	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm
Průměrná velikost uzlu	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm
Průměrná velikost uzlu	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm

Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a CES CLS JEP

Kategorie uzlu	Benigní	Vážená riziková suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Výšší suspekce
Charakteristika uzlu	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem
Riziková suspekce	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm
Střední suspekce	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm
Výšší suspekce	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm	< 1 cm

Sdílelivý systém podle ACB-TIRADS

Komponenta	Benigní	Benigní	Prav	Otvor	Benigní	Benigní
Charakteristika uzlu	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem
Charakteristika uzlu	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem
Charakteristika uzlu	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem
Charakteristika uzlu	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem	Společně s benigním uzlem

© 2022 American College of Radiology. TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Assessment System

Novinky v diagnostice a léčbě kardiomyopatií

Hana Poloczková¹, Tomáš Honek¹, Anna Chaloupka¹, Lukáš Opatřil^{1,2}, Mária Bakošová¹, Jan Krejčí

¹I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Kardiomyopatie jsou definovány jako onemocnění srdečního svalu, která vedou k poruše jeho struktury a funkce a nejsou způsobena jinou příčinou (ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí, chlopnenní či vrozenou srdeční vadou). Podle fenotypového vyjádření je rozdělujeme na dilatační, hypertrofické, restriktivní, arytmogenní a zvláštní skupinu představují tzv. neklasifikované kardiomyopatie, mezi něž je řazena nonkompaktní kardiomyopatie a takotsubo kardiomyopatie. Pod stejným fenotypovým vyjádřením se mohou skrývat etiologicky odlišné formy onemocnění a současně se fenotypové vyjádření může u řady kardiomyopatií v průběhu vývoje onemocnění měnit. U každého typu kardiomyopatie dále rozlišujeme formu familiární (geneticky podmíněnou) a získanou. Klinicky se onemocnění manifestuje především symptomy srdečního selhání, ať s redukovanou, mírně sníženou či zachovanou ejekční frakcí, příznaky plynoucími z řady arytmií, přítomny mohou být projevy extrakardiální, v některých případech však nemusí být po relativně dlouhou dobu symptomy vyjádřeny. Pokud není onemocnění včas rozpoznáno a léčeno, může vést k významné morbiditě a mortalitě, a to zejména u mladých osob, jež kardiomyopatie často postihují. Díky rozvoji řady diagnostických a terapeutických metod došlo v posledních letech k významnému posunu v diagnostice i léčbě řady kardiomyopatií, a tím i zlepšení prognózy nemocných.

Klíčová slova: genetické testování, kardiomyopatie, magnetická rezonance, srdeční selhání.

News in diagnostics and treatment of cardiomyopathies

Cardiomyopathies are defined as myocardial disorders in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal in the absence of a disease sufficient to cause this abnormality such as coronary artery disease, hypertension, valvular or congenital heart disease. According to the phenotype expression cardiomyopathies are divided into dilated, hypertrophic, restrictive, arrhythmogenic and unclassified cardiomyopathies (noncompaction and tako-tsubo cardiomyopathy). The same phenotypic expression may include etiologically different forms of the disease, and at the same time phenotypic expression may change in many cardiomyopathies in the course of illness. For each type of cardiomyopathy, we further distinguish the familial (genetic) form and the acquired form. The clinical manifestation of the disease includes symptoms of heart failure, with reduced, mildly reduced or preserved ejection fraction, symptoms resulting from a number of arrhythmias and extra-cardiac symptoms, but in some cases symptoms may not be presented for a relatively long time. The disease can lead to significant morbidity and mortality if not detected and treated early, especially in young people who are frequently affected. Significant developments in diagnostic and treatment methods have led to an improvement in the prognosis of patients with cardiomyopathies in recent years.

Key words: cardiac magnetic resonance, cardiomyopathy, genetic testing, heart failure.

Úvod

Kardiomyopatie jsou nesmírně heterogenní skupinou onemocnění vedoucích k širokému spektru symptomů s odlišným klinickým obrazem. Sama definice kardiomyopatií se postupně vyvíjí, tak jak se prohlubují naše poznatky o jejich patofyziologii – u řady z nich, dříve označovaných jako „idiopatické“, byly objeveny genetické či metabolické příčiny, byly popsány přechody jednotlivého fenotypu do jiného, byl identifikován genotypově-fenotypový překryv, což vše vede k určité míře nejistoty v tom, jak bychom k celé skupině kardiomyopatií měli přistupovat.

Když budeme hledat optimální definici „kardiomyopatie“, zdá se stále jako nevhodnější ta, kterou již v roce 2008 použil P. Elliot a která hovoří o kardiomyopatiích jako o onemocněních srdečního svalu vedoucích k jeho strukturálním či funkčním poruchám, při nichž jako příčinu vyloučíme ischemickou chorobu srdeční, hypertenzi a/nebo chlopenní či vrozené srdeční vady (1).

Nejčastějšími klinickými projevy bývají symptomy srdečního selhání, ať s redukovanou, mírně sníženou či zachovanou ejekční frakcí levé komory, dále se často objevují poruchy srdečního rytmu, které jsou pro obraz některých kardiomyopatií zcela určující a které jsou také z hlediska prognózy velké části kardiomyopatií zásadní. V některých případech ale mohou nemocné k lékaři přivést bolesti na hrudi, námahové synkopy či dokonce extrakardiální projevy, které mohou být patofyziologicky s některými kardiomyopatiemi propojeny a které nás přivedou k pátrání po přítomnosti poruchy srdečního svalu.

Základem diagnostiky drtivě většiny kardiomyopatií je jejich morfoloická charakteristika při vyšetření některou ze zobrazovacích metod, což je obvykle echokardiografie. Právě proto se stále nejčastěji používá klasifikace kardiomyopatií vycházející z jejich fenotypu, přestože byla činěna snaha jako základní diskriminátor použít např. genotyp či přítomnost arytmií (2). Samozřejmě tyto parametry mohou být při stanovení definitivní diagnózy velmi nápomocné, podobně jako specifické laboratorní nálezy, histologická či imunohistochemická charakteristika vzorků myokardu získaných pomocí endomyokardiální biopsie či využití dalších zobrazovacích

metod přesahujících pouhou morfoloickou charakteristiku srdečního svalu.

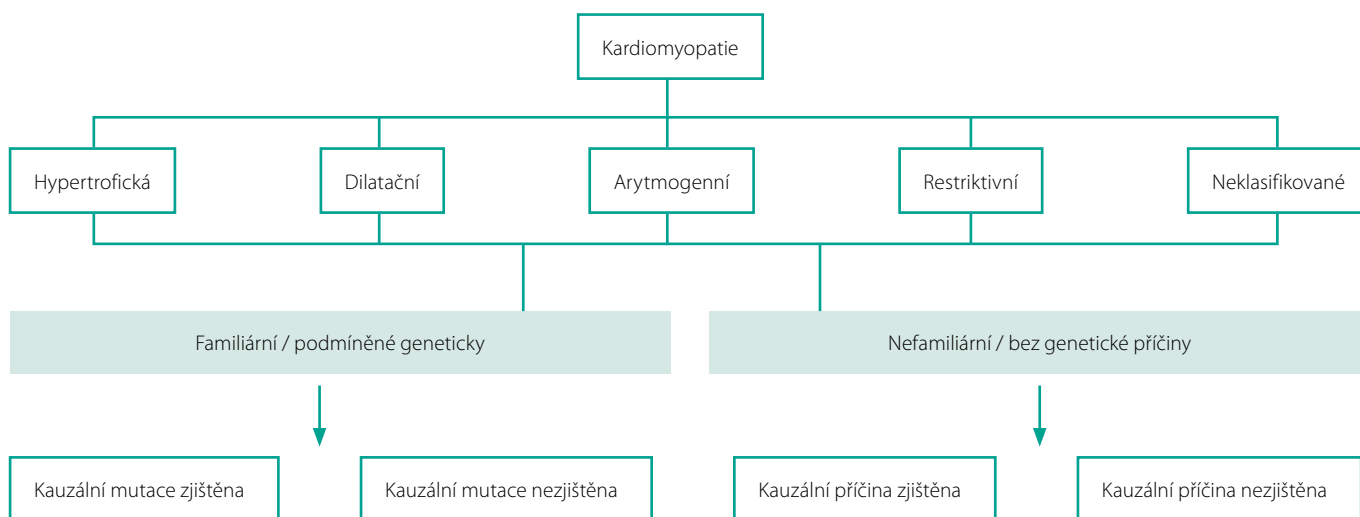
Za základní typy kardiomyopatií dnes považujeme dilatační kardiomyopatii, hypertrofickou kardiomyopatii, arytmogenní kardiomyopatii a restriktivní kardiomyopatii. Do kategorie tzv. neklasifikovaných kardiomyopatií potom řadíme např. nonkompaktní kardiomyopatii a takotsubo kardiomyopatii (někdy označovanou jako takotsubo syndrom) (Obr. 1). V jednotlivých kapitolách tohoto textu se pokusíme přiblížit vám novinky u jednotlivých konkrétních typů či podtypů kardiomyopatií.

Cílem tohoto textu nemůže být komplexní vyčerpávající pohled na celou problematiku kardiomyopatií. Jeho ambicí je ukázat nové diagnostické přístupy, které nám v narůstajícím procentu případů umožní přesnou a detailní diagnostiku. Základním a mimořádně důležitým momentem, který musíme při diagnostice kardiomyopatií mít vždy na mysli, je skutečnost, že pod jedním kardiomyopatickým fenotypem se může skrývat řada etiologicky, klinicky, prognosticky a terapeuticky odlišných onemocnění. Jejich identifikace je tím důležitější, že se objevily a objevují nové specificky cílené terapeutické možnosti pro konkrétní etiologické podtypy toho či onoho fenotypu kardiomyopatie. Nejde tedy o „diagnózu pro diagnózu“, ale o otevření cesty ke zcela praktickým krokům v péči o nemocné, které jsou spojeny se zlepšením klinického stavu i prognózy nemocných s kardiomyopatiemi. V neposlední řadě chceme ukázat možnosti moderní nefarmakologické léčby, která v léčbě kardiomyopatií hraje významnou roli.

Diagnostika

Jak již bylo zmíněno v úvodu, je to zejména rozvoj diagnostických metod, který v posledních letech umožnil detailnější odlišení jednotlivých typů kardiomyopatií a v řadě případů také včasnější stanovení diagnózy u dosud asymptomatických jedinců či přesnější stratifikaci rizika nemocných. V tomto ohledu se jedná především o rozšíření možností neinvazivní diagnostiky při využití magnetické rezonance, diagnostiky v oblasti genetické analýzy a v rámci invazivní diagnostiky zaznamenáváme především posun v indikaci k provádění endomyokardiálních biopsií.

Obr. 1. Klasifikace kardiomyopatií Evropské kardiologické společnosti z roku 2008. Upraveno podle (1)



Magnetická rezonance srdce (MRI) patří mezi nejmodernější zobrazovací metody v kardiologii. I když je MRI zlatým standardem v měření objemů, funkce i masy levé komory (LK), její nezastupitelnost je především v možnostech zobrazení strukturálních vlastností myokardu, především detekce edému, jizvy či fibrotizace pomocí techniky pozdního syčení (LGE) a také akumulace různých substancí jako například amyloidu, tuku nebo železa (3). Důležitou novinkou je T1 mapping myokardu, pomocí kterého lze vypočítat extracelulární volum (ECV) myokardu popisující množství mezibuněčné hmoty a odhadnout i difuzní fibrózu myokardu. Další velkou výhodou je absence ionizujícího záření při vyšetření. Jako vše má i MRI své nevýhody – především cenu, náročnost, délku vyšetření a omezenou výtěžnost u pacientů po implantaci kardiostimulátorů či implantabilních kardioverterů-defibrilátorů (ICD). I přes uvedená omezení se jedná o nezastupitelnou metodu, jejíž dostupnost se v posledních letech významně zvýšila.

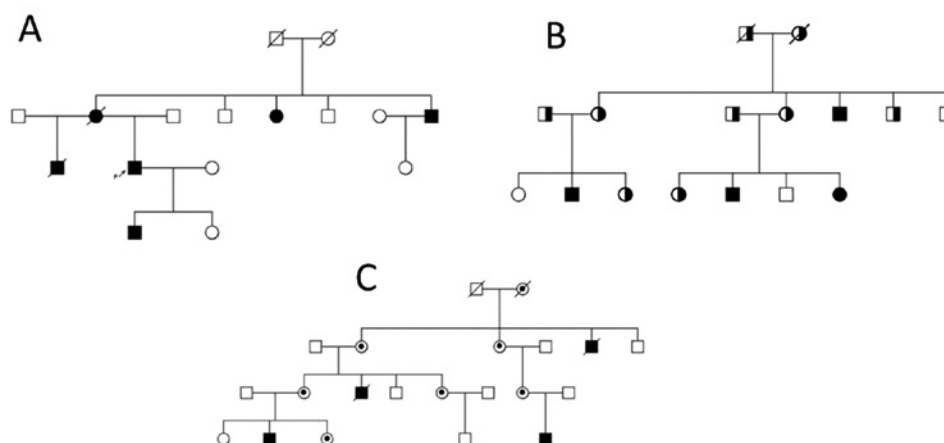
Další významný posun se týká genetického testování, které hraje v současné diagnostice kardiomyopatií nezastupitelnou roli. Již samotná klasifikace kardiomyopatií dělí jednotlivé fenotypové podtypy na familiární (dědičné) a nefamiliární (nedědičné formy) (1). Jako familiární (geneticky podmíněné) jsou označovány případy, kdy se kardiomyopatie vyskytuje u alespoň dvou členů rodiny, nebo je rodinná anamnéza pacienta s dokumentovaným příbuzným zemřelým náhlou srdeční smrtí (NSS) před 35. rokem věku. Řadí se sem i pacienti s de-novo zjištěnými patogenními variantami, neboť tyto mohou být dále přeneseny na jejich potomky. Prevalence záchytu příčinných patogenních variant je u jednotlivých kardiomyopatií variabilní, u pacientů s familiárním výskytem může u hypertrofické kardiomyopatie (HCM) dosahovat až 60 %, u dilatační kardiomyopatie (DCM) se pohybuje kolem 30–40 %. Odhalení patogenní varianty umožňuje identifikaci rizikových jedinců ještě před rozvojem klinického obrazu, řídí doporučení stran úpravy životního stylu (například zákaz závodního sportu u arytmogenní kardiomyopatie), poskytuje možnost preimplantační diagnostiky, zpřesňuje predikci prognózy, a v neposlední řadě otevírá nové možnosti terapeutické – profylaktickou implantaci ICD u pacientů s rizikem náhlé srdeční smrti a recentně také nové terapeutické přístupy zahrnující malé molekuly a genovou terapii, které mají potenciál zcela transformovat klinickou péči o tyto pacienty.

Dle doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání je v diagnostice hypertrofické, dilatační i arytmogenní kardiomyopatie doporučeno genetické testování, a to u všech pacientů s potvrzenou diagnózou a u prvostupňových příbuzných pacientů s kauzální mutací, nezávisle na fenotypu (4). Pokud není identifikována patogenní mutace či není genetické vyšetření provedeno, měli by tito příbuzní opakovaně podstupovat opakované kardiologické vyšetření v 2–5letých intervalech.

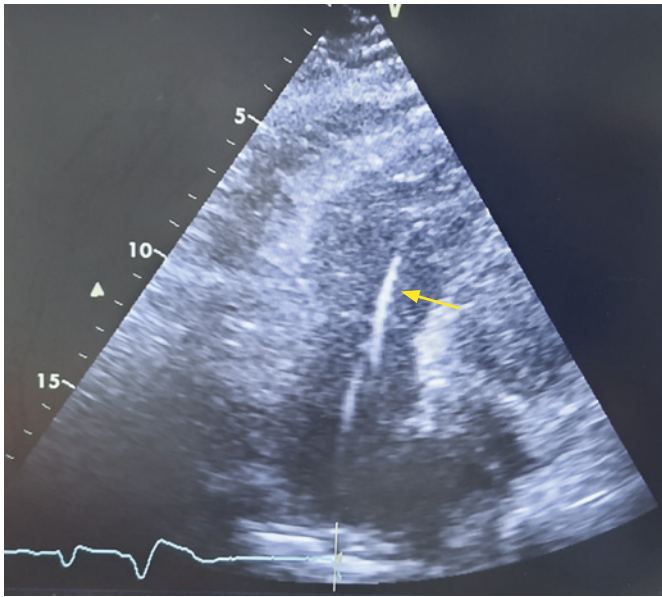
V současnosti se ke genetickému vyšetření nejčastěji využívají vysokokapacitní metody sekvenování nové generace (NGS), které umožňují sekvenovat předem vybrané soubory genů (panely), celý exom či dokonce celý genom. Se zvyšující se dostupností genetického testování a počtem popsanych variant se nejproblematičtějším bodem stává interpretace výsledků těchto analýz. Většina kardiomyopatií se totiž vyznačuje výraznou genotypovou heterogenitou, neúplnou penetrancí a variabilní expresivitou. Proto je ve správné klinické a genetické korelaci a managementu péče zcela zásadní spolupráce erudovaného kardiologa, klinického genetika, pacientů a jejich rodin (5). Typické rodokmeny rodin s jednotlivými typy dědičnosti ukazuje obrázek 2.

V případech, kdy provedená neinvazivní vyšetření nepřinesou v pátrání po příčině onemocnění očekávaný výsledek, může být indikováno provedení endomykardiální biopsie (EMB) (6) (Obr. 3). Jedná se zejména o diagnostiku střádavých a infiltrativních onemocnění, jež mohou být fenotypově vyjádřena jako restriktivní nebo hypertrofická KMP. Další z indikací je recentně vzniklá dilatační KMP s projevy srdečního selhání nereagující na terapii či akutní srdeční selhání vzniklé v souvislosti s podáním check-point inhibitorů v rámci onkologické léčby. Indikací k provedení EMB jsou dále nově vzniklé klinicky významné poruchy srdečního rytmu (významné bradykardie, převodní poruchy a komorové arytmie) neovlivnitelné terapií po vyloučení jiné příčiny arytmie. Méně častou indikací jsou autoimunitní onemocnění (systémový lupus erytmatodes, revmatoidní artritida, systémová skleróza, polymyozitida) s projevy progredujícího srdečního selhání nebo významnými arytmiemi nereagujícími na obvyklou terapii (6, 7). „Position statement“ pracovní

Obr. 2. Typické rodokmeny rodin s různými druhy dědičnosti. A – autozomálně dominantní typ dědičnosti, B – autozomálně recesivní typ a C – X-vázaný typ dědičnosti. Pacient je označen černě, přenašeč mutace/varianty je označen částečným zbarvením obrázce



Obr. 3. Endomyokardiální biopsie pod echokardiografickou kontrolou. Apikální čtyřdutinová projekce, bioptom směřující do hrotu pravé komory

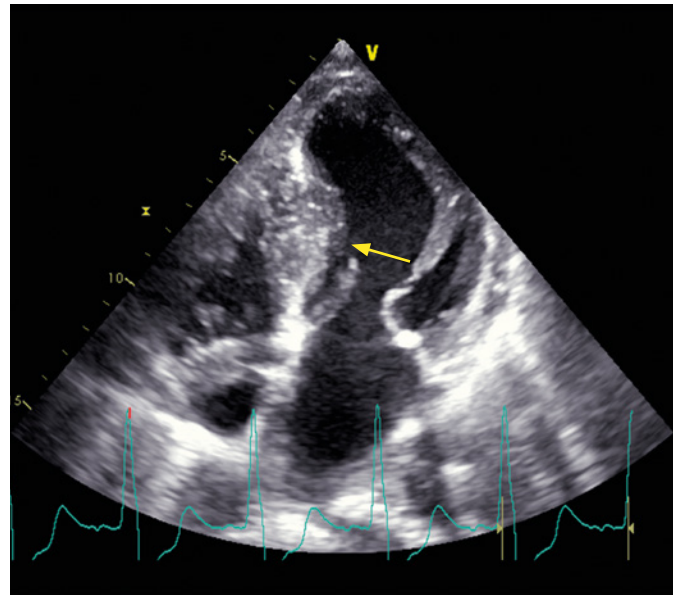


skupiny pro choroby myokardu a perikardu Evropské kardiologické společnosti (ESC) pro diagnostiku a léčbu myokarditidy z roku 2013 doporučoval provedení EMB vždy při podezření na zánět srdečního svalu (myokarditidu), EMB tak byla považována za „zlatý standard“ v diagnostice tohoto onemocnění (8). Aktuální stanovisko k provádění endomyokardiálních biopsií z roku 2021 doporučuje v současné době provedení EMB v diagnostice myokarditidy u nemocných s akutním až fulminantním průběhem onemocnění, s hemodynamickou nestabilitou a/nebo přítomností závažných arytmií, kde je nutné zavedení rychlé a účinné terapie (6, 7).

Hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie (HCM) je charakterizovaná ztluštěním stěn či zvětšením masy myokardu nedilatované levé komory bez přítomnosti vyvolávajících hemodynamických příčin (arteriální hypertenze, chlopenní vady a další) schopných zapříčinit danou míru hypertrofie. Jedná se o jednu z nejčastějších kardiomyopatií vůbec s prevalencí 1 : 500 (0,2 %) v neselektované populaci. HCM patří mezi nejčastější dědičná srdeční onemocnění (až 60 % případů), dědičnost je autozomálně dominantní. Familiární formy HCM zahrnují patogenní varianty genů kódujících sarkomerické proteiny, nejčastěji gen pro těžký řetězec beta-myosinu – MYH7 (20–25 %), vazebný protein C – MYBPC3 (15–20 %), troponin T – TNNT2 (3–5 %) a troponin I – TNNI3 (1–2 %). Dále se k familiárním formám řadí glykogenózy (Danonova nemoc – LAMP2, Pompeho nemoc – GAA), lysozomální strádavá onemocnění (Anderson-Fabryho nemoc – GLA), poruchy metabolismu mastných kyselin a syndromická HCM (syndrom Noonanové PTPN11, Friedrichova ataxie – FXN) (1). Vzhledem k relativně nižší heterogenitě genů a variant ve srovnání s jinými kardiomyopatiemi je HCM primárním terapeutickým cílem jak genové terapie, tak nových malých molekul (mavacamtenu a aficamtenu) působících jako inhibitory myosinu. Genetická diagnostika také pomáhá identifikovat tzv. „fenokopie HCM“, u kterých může být využita specifická terapie (například enzymoterapie u Anderson-Fabryho

Obr. 4. Echokardiografický nálezu u nemocného s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. V apikální čtyřdutinové projekci je patrná výrazná hypertrofie mezikomorové přepážky



choroby) nebo indikována časná srdeční transplantace (u Danonovy choroby).

Morfologický obraz HCM je charakterizován hypertrofií stěn LK, nejčastěji mezikomorové přepážky, s tloušťkou stěny LK ≥ 15 mm (Obr. 4), popř. ≥ 13 mm v přítomnosti mutací v genech typických pro HCM či u prvostupňových příbuzných nemocných s HCM. Na základě přítomnosti nitrokomorové obstrukce rozlišujeme dva typy – obstrukční typ s gradientem ve výtokovém traktu LK (LVOTG – left ventricle outflow tract obstruction) ≥ 30 mm Hg (v klidu či po zátěži) a neobstrukční typ s LVOTG < 30 mm Hg (9). Obstrukce vzniká na podkladě zúžení výtokového traktu levé komory při hypertrofii bazální části mezikomorového septa (IVS), hypertrofii papilárních svalů s jejich antero-apikálním posunem a přítomnosti dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM – systolic anterior motion) (Obr. 5). Jedná se o obstrukci dynamickou s pozdně systolickým vrcholem (Obr. 6). Přítomnost nitrokomorové obstrukce spolu s diastolickou dysfunkcí jsou jedním z faktorů podílejících se na symptomech pacientů, zejména dušnosti, popř. náhlé srdeční smrti (NSS). Incidence NSS je okolo 1 % za rok a nejohroženější skupinou pacientů jsou dospívající a mladí dospělí, včetně sportovců (až 36 % náhlých úmrtí sportovců je na podkladě HCM) (10).

Diagnostika

Základní diagnostickou metodou je echokardiografie, která kromě jiného určí velikost a rozsah hypertrofie, významnost LVOTG či přítomnost SAM. U části pacientů může být tato metoda nevytěžná z důvodu omezené, respektive špatné vyšetřitelnosti. Zde je pak stěžejní MRI, která umožní tkáňovou charakteristiku myokardu, což je důležité v diferenciální diagnostice k odlišení „prosté“ HCM od jejích fenokopií (strádavá či infiltrativní onemocnění, metabolická onemocnění a další). Pomocí MRI můžeme také přesněji určit fenotypy HCM (apikální, reverzní, sigmoideální), detailněji zhodnotit hypertrofii, výpočítat masu myokardu LK, zobrazit SAM či turbulentní tok v LVOT jako známky obstrukce (11).

Objednejte si
ZDARMA náš
diagnostický set.



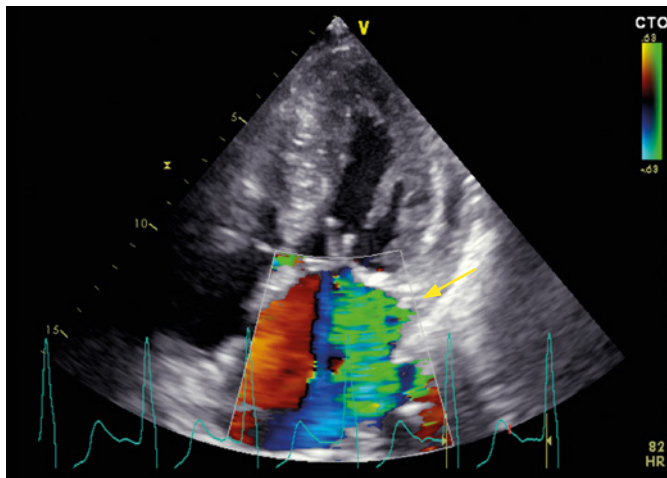
NĚKTERÉ VZÁCNÉ NEMOCI JSOU JIŽ LÉČITELNÉ.

Pojďte hledat s námi vzácnou diagnózu.

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha
tel.: +420 233 086 111, fax: +420 233 086 222, e-mail: cz-info@sanofi.com
Určeno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300059-1.0-01/2023.

sanofi

Obr. 5. Echokardiografický nálezu u nemocného s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. Barevné dopplerovské mapování zobrazující mitrální regurgitaci vznikající v důsledku dopředného pohybu předního cípu mitrální chlopně (SAM – systolic anterior motion). Regurgitační jet je typicky orientován posterolaterálně

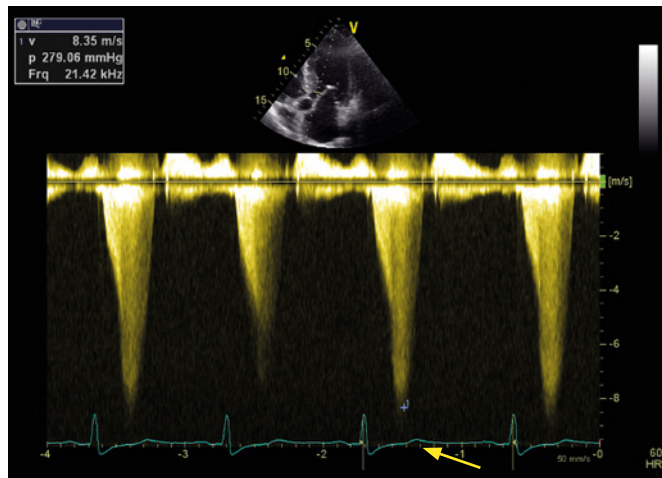


Pozdní sycení gadoliniem (LGE) jako průkaz fibrózy myokardu je důležité především pro prognostifikaci, neboť u pacientů s pozitivním LGE je popisováno větší množství arytmií či riziko vzniku srdečního selhání (11). Důležitý je také T1 mapping a výpočet extracelulárního objemu, a to především v již výše zmiňované diferenciální diagnostice.

Terapie

Terapii zahajujeme u symptomatických pacientů s přítomnou obstrukcí v LVOT jedním z léků s negativně inotropním účinkem (beta-blokátory, popř. verapamil) (12). Výše zmíněná farmakologická terapie je zaměřena na symptomatickou úlevu potíží, často se ale jedná o nedostatečnou nebo špatně tolerovanou léčbu. Tyto léky navíc neovlivňují základní podstatu onemocnění, tj. patologicky zesílené interakce aktinu a myosinu zodpovědné za hyperkontraktilitu myofilament. V této oblasti se výrazně nadějným lékem jeví mavacamten, což je selektivní alosterický inhibitor srdeční myosinové ATPázy, jehož podstatou je právě redukce utváření vazeb aktinu a myosinu, a tím oslabení kontraktility, zlepšení relaxace a energetiky myokardu. Příznivé výsledky máme k dispozici z několika klinických studií (PIONEER-HCM, EXPLORER-HCM), ve kterých došlo k poklesu LVOTG (klidového i pozátěžového), zlepšení symptomů a zlepšení funkční kapacity při zátěžovém vyšetření. Stejně tak došlo k poklesu hodnoty markeru srdečního selhání (NT-proBNP) a markeru poškození myokardu (troponin) (13). V echokardiografické podstudii došlo k ústupu SAM a s tím spojené mitrální regurgitace, dále došlo k redukci hypertrofie a zlepšení plicních tlaků LK a zmenšení objemu levé síně (14). Řada autorů přirovnává účinek mavacamtenu k účinku septální redukční terapie. Léčba mavacamtenem prozatím není schválena a nadále probíhají klinické studie, a to dokonce i u pacientů bez obstrukce v LVOT (MAVERICK-HCM), u kterých jsou jinak terapeutické možnosti velmi omezené (15). V případě trvání symptomů i přes adekvátně vedenou terapii je u nemocných s perzistujícím významným LVOTG indikována septální redukční terapie. Implantace dvoudutinové kardiostimulace je prakticky opuštěna, má jen své úzké specifické indikace. Rozšířená septální myektomie je jako metoda 1.

Obr. 6. Kontinuálně dopplerovský záznam u nemocného s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií. Je patrný vysokorychlostní tok dynamické obstrukce výtokového traktu levé komory. Jedná se o obstrukci dynamickou s pozdně systolickým vrcholem



volby používána především ve Spojených státech. V Evropě je metodou volby alkoholová septální ablace, která byla poprvé provedena v roce 1994 (16). Obě metody mají srovnatelný efekt na redukcii LVOTG a zlepšení symptomů, s udávanou periprocedurální mortalitou nižší než 1 % (17). Alkoholová septální ablace je vázána na anatomii koronárních, respektive septálních větví, až u 15 % pacientů je anatomie septálních větví nevhodná či suboptimální s nejistým dopadem na výsledek. Proto u těchto pacientů může být volena endokardiální radiofrekvenční ablace septální hypertrofie (ERASH), která byla poprvé provedena v roce 2004 (18). Podstatou výkonu je radiofrekvenční ablace (RFA) hypertrofického septa pomocí standardního proplachového ablačního katétru většinou z levé komory retrográdním či transseptálním přístupem za podpory 3D elektroanatomického mapovacího systému a za kontroly intrakardiálním ultrazvukem. Dřívější práce také uváděly RFA septa z dutiny pravé komory, zde však byly výsledky suboptimální. Výhodou ERASH je zmapování převodního systému před výkonem, stejně tak vyznačení místa největší hypertrofie, kde je následně aplikována radiofrekvenční energie. Výsledky ohledně poklesu LVOTG, ztenčení IVS a zlepšení symptomů jsou opět příznivé, nicméně aktuálně dostupná data jsou prozatím získána jen z malých souborů pacientů a chybí větší prospektivní randomizované studie, popřípadě srovnávací studie mezi ERASH a ASA. Jedním z bezpečnostních opatření je velikost radiofrekvenční energie, jelikož při vyšších energiích (50, resp. 70 a více Wattů) byl popsán paradoxní nárůst LVOTG z důvodu edému tkáně s následným úmrtím na podkladě úplné obstrukce výtoku LK (19), nicméně při adekvátních energiích je toto riziko zanedbatelné. Výhodou této metody je kratší doba hospitalizace z důvodu nižšího výskytu převodních poruch a také možnost opakování výkonu v jiné části septa.

Co se týče stratifikace rizika náhlé srdeční smrti a případné implantace kardioverteru-defibrilátoru v rámci primární prevence, byla v průběhu posledních 20 let publikována řada postupů. Evropská a americká doporučení se v tomto směru mírně odlišují. Nejnovější americká doporučení z roku 2020 nadále vycházejí z přítomnosti

rizikových faktorů (rodinná anamnéza náhlé srdeční smrti (NSS), hypertrofie LK ≥ 30 mm, synkopa nejasné etiologie, apikální aneuryzma LK, ejekční frakce LK ≤ 50 %) a v případě výskytu alespoň jednoho z nich je implantace ICD indikovaná. V případě záchytu nesetrválých komorových tachykardií (nsKT) či extenzivního rozsahu fibrózy při magnetické rezonanci (MRI) (≥ 15 % myokardu) je implantace ICD rovněž ke zvážení (20). Evropská doporučení z roku 2014 se zakládají na výpočtu absolutního rizika NSS v nadcházejících 5 letech. Po zadání parametrů (věk, tloušťka IVS, velikost levé síně, maximální LVOTG, výskyt náhlého úmrtí v rodině, synkopa a výskyt komorové tachykardie/nsKT) do kalkulátoru je vypočítáno procentuální riziko NSS i s doporučením případné implantace ICD (21).

Anderson-Fabryho choroba

Anderson-Fabryho choroba (AFCH) je vzácné, geneticky podmíněné (X-vázané) onemocnění způsobené mutací v genu kódujícího alfa galaktozidázu A (AGALA). Deficit AGALA vede k intralysozomální akumulaci neutrálních glykosfingolipidů, dominantně globotriaosylceramidu, v různých tkáních zapříčiňujících jejich strukturální a funkční poškození. Prevalence je přibližně 1 : 40 000. Postižení orgánů je věkově závislé a nejčastěji jsou postiženy periferní a centrální nervový systém, dále kůže, oči, ledviny, gastrointestinální trakt a srdce. Pro srdeční postižení je typický obraz blízký hypertrofické kardiomyopatii při echokardiografickém vyšetření, popř. magnetickou rezonancí, při které je typicky LGE neischemické, mid-myokardiální, v bazální až střední části inferolaterální stěny LK (nicméně obdobný obraz může být i např. u sarkoidózy) (22). Skutečně patognomické je zde snížení hodnot T1 mappingu, které je způsobeno intracelulární/nitrobuněčnou akumulací glykosfingolipidů (22, 23). Nejrozšířenějším způsobem diagnostiky tohoto onemocnění je analýza suché kapky krve. Nízká aktivita AGALA potvrzuje u mužů diagnózu FCH. U žen heterozygotek může být hladina AGALA hraniční či normální, zde je pak zásadní genetické testování k průkazu mutace v genu pro AGALA. Jedná se o jednoduché vyšetření, které by mělo být indikováno v rámci screeningu pacientů s nevysvětlitelnou hypertrofií LK (24). V současnosti existují dva terapeutické přístupy. Prvním z nich je chaperonová terapie, která je vhodná pouze pro osoby se specifickými mutacemi enzymu AGALA. Chaperony jsou malé molekuly pomáhající enzymům stát se funkčními tím, že jim umožňují zaujmout správný tvar, a tím zůstat stabilní. Zástupcem je migalastat. Tento preparát se vyrábí v perorální formě a užívá se obden (25). Druhým přístupem je enzymatická substituční terapie (ERT – enzym replacement therapy). Tato léčba je dlouhodobá a podstatou je dodání enzymu intravenózní infuzí. Aplikuje se každých 14 dnů (26). Cílem obou terapeutických přístupů je zabránit dalšímu poškození orgánů a výrazně zlepšit kvalitu života pacientů. Příslibem do budoucna je genová terapie, jejíž podstatou je vpravení „zdravého“ genu, který zajistí produkci enzymu AGALA. Tento přístup je na rozdíl od obou předchozích kauzální, nikoliv symptomatický (27).

Dilatační kardiomyopatie

Dilatační kardiomyopatie (DCM) je charakterizována dilatací a systolickou dysfunkcí levé komory, která není vysvětlitelná abnormálním

zatížením v důsledku arteriální hypertenze, chlopenní nebo vrozené srdeční vady nebo ischemické choroby srdeční (I). Současně bývá přítomen různý stupeň diastolické dysfunkce a zejména v pokročilejších fázích onemocnění také dilatace a dysfunkce pravé srdeční komory. Pokud není přítomna dilatace LK, ale ejekční frakce LK (EF LK) je snížena pod 45 %, hovoříme o hypokinetické nedilatované kardiomyopatii (HNDCM) (28). Prevalence onemocnění je udávána 1 : 2500, nicméně některé novější práce předpokládají skutečnou prevalenci až 1 : 250. V současnosti se jedná o nejčastější příčinu srdečního selhání, která vede k srdeční transplantaci, a to zejména u mladých osob (29, 30). Původ onemocnění je geneticky podmíněný, nebo se jedná o získané formy DKMP. Fenotypové vyjádření je dále ovlivněno působením zevního prostředí, způsobem dědičnosti, penetrací, imunitními vlivy a dalšími tzv. modifikujícími geny. V případech získaných forem onemocnění hrají roli zánětlivé a autoimunitní vlivy, endokrinopatie, toxonutritivní vlivy, kardiotoxické působení aplikované chemoterapie nebo se může jednat o důsledek déletrvajících tachyarytmie (posttachykardická DCM). Zvláštní jednotkou je peripartální kardiomyopatie vznikající v souvislosti s těhotenstvím. Pokud nejsme schopni příčinu onemocnění ani po vyčerpání dostupných diagnostických metod odhalit, označujeme ji potom jako idiopatickou dilatační kardiomyopatii (I).

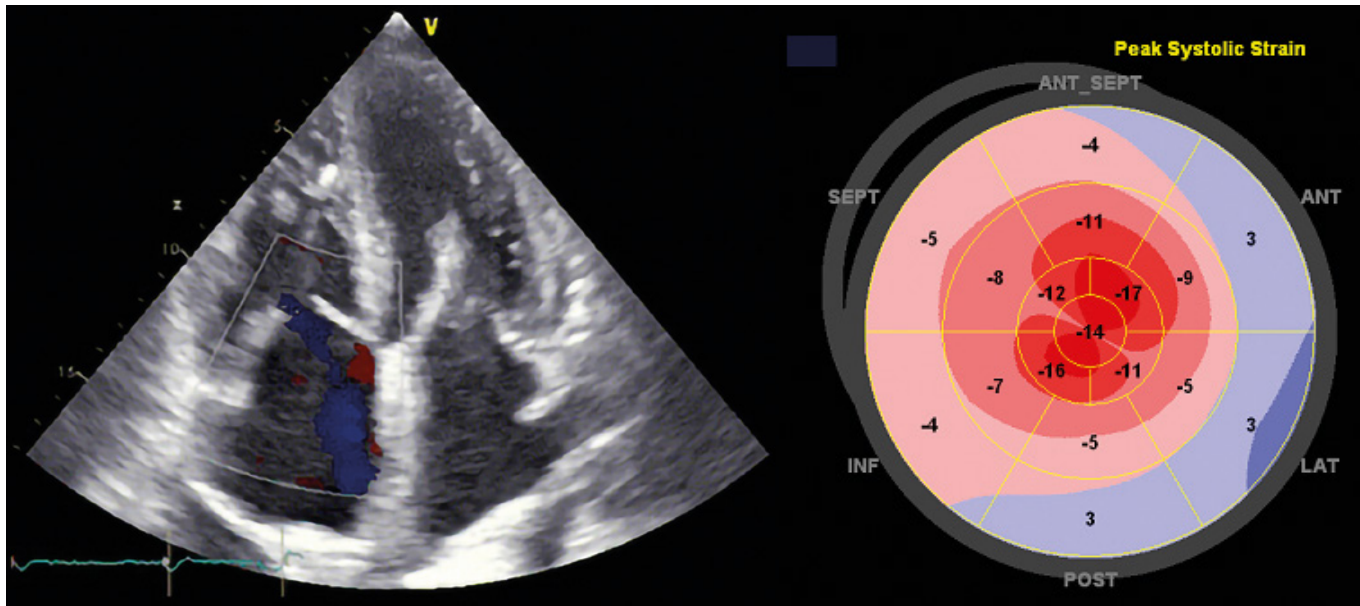
Genetika

Familiární formy DCM představují asi 40 % případů (1). Většinou se jedná o varianty v genech kódujících cytoskeletální či sarkomerické proteiny, dále pak proteiny jaderné obálky a interkalačního disku. Mezi nejčastěji postižené geny patří titin – TTN (15–25 %), lamin A/C – LMNA (4–7 %), těžký řetězec beta-myosinu – MYH7 (3–5 %), filamin-C – FLNC (3 %), troponin T – TNNT2 (2 %), RNA-binding motif 20 – RBM20 a desmoplakin – DSP. Dědičnost je ve většině případů autozomálně dominantní, dále pak X-vázaná a autozomálně recesivní. Jsou popsány i případy s mitochondriální dědičností (MELAS syndrom). Přínos genetického testování dokumentuje podskupina pacientů, která bývá označována jako arytmogenní DCM či dominantně levokomorová forma arytmogenní kardiomyopatie (ALVC) a geneticky bývá způsobena nejčastěji mutacemi v LMNA genu a FLNC genu. Dle expertního konsenzu ESC z roku 2019 je doporučena implantace ICD u pacientů s DCM a potvrzenou patogenní mutací LMNA a/nebo FLNC genu a klinickými rizikovými faktory (nesetrválá komorová tachykardie, EF LK < 45 %, mužské pohlaví a zkrácené (trunkující) mutace) (31). Nositelé patogenních variant genů LMNA, RBM20 a DSP jsou ve zvýšeném riziku srdečního selhání s nutností srdeční transplantace a vyžadují proto těsnou monitoraci (32).

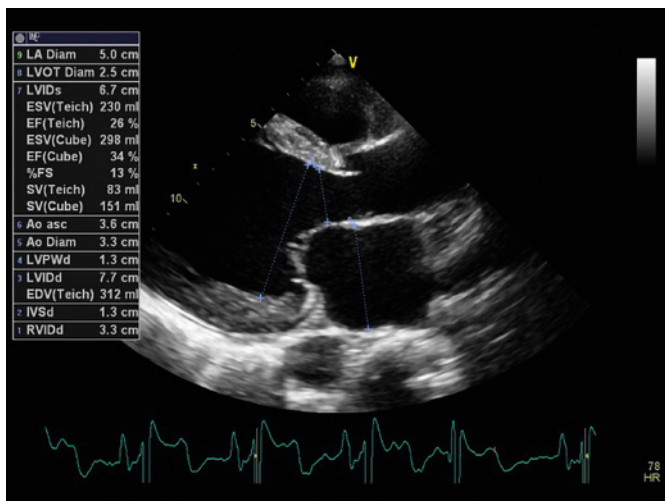
Echokardiografie

Diagnóza DCM je nejčastěji stanovena u nemocných s recentně vzniklými symptomy srdečního selhání nebo u dosud asymptomatických či málo symptomatických osob, jež jsou vyšetřeny v rámci familiárního screeningu. Základní diagnostickou metodou zůstává echokardiografie, jež je také využívána v následném dlouhodobém sledování (Obr. 7). Provedeno by mělo být také tkáňově dopplerovské hodnocení (TDI – tissue Doppler imaging) k posouzení longitudinální funkce levé a pravé srdeční komory. Zejména u asymptomatických

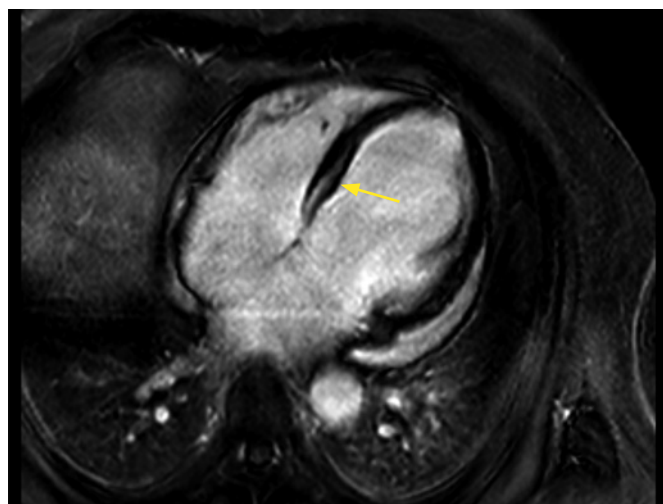
Obr. 7. Echokardiografický nálezu u nemocného se srdeční amyloidózou. V apikální čtyřdutinové projekci je patrná hypertrofie srdečních komor, zesílení mezisíťové přepážky a dilatace obou síní. Dále je patrný typický obraz tzv. „apical sparing“ při vyšetření globálního longitudinálního strainu



Obr. 7. Echokardiografický obraz dilatační kardiomyopatie, parasternální projekce na dlouhou osu. Významná dilatace levé komory a levé síně



Obr. 8. Pacient s dilatační kardiomyopatií, vyšetření MRI. Nález dilatace všech srdečních oddílů, postkontrastně s přítomným typickým neischemickým midmyokardiálním LGE v oblasti baze interventrikulárního septa a perikardiálním výpotkem



jedinců s dosud zachovalou systolickou funkcí LK vyjádřenou ejekční frakcí (EF LK) je doporučováno hodnocení globálního longitudinálního strainu (GLS). Tento parametr je schopen detekovat již preklinickou fází onemocnění a díky dobré reprodukcibilitě je vhodný pro dlouhodobé sledování nemocných (33). Stále více je v praxi také využíváno 3D zobrazování, přínosné zejména k podrobnějšímu hodnocení struktury a funkce pravé komory a mitrální regurgitace. K vyloučení přítomnosti trombu či dosažení lepšího zobrazení při měření objemů a ejekční frakce LK zejména u hůře vyšetřitelných pacientů může být použita kontrastní echokardiografie. Echokardiografické vyšetření rovněž slouží k vyloučení jiné příčiny srdečního selhání. Spektrum nálezů při echokardiografickém vyšetření může být velmi různorodé a může zahrnovat jen mírné změny vyjádřené např. pouze patologickými hodnotami GLS u zatím asymptomatických osob až po závažné nálezy s obrazem významné dilatace, remodelace a dysfunkce levé komory či biventrikulárním postižením u nemocných s klinickými projevy srdečního selhání.

Magnetická rezonance

Jak již bylo zmíněno v úvodu, zlatým standardem ve stanovování objemů LK, masy LK i EF LK je magnetická rezonance. Postkontrastní metody v rámci vyšetření MRI navíc nabízejí možnosti stanovení LGE, které je důležité zejména pro zpřesnění prognózy nemocných. Typickým nálezem je v případech DCM popisováno midmyokardiální LGE v oblasti septa LK (34) (Obr. 8). Obecně je LGE popisováno u zhruba 30–40 % pacientů s dilatační kardiomyopatií. U těchto pacientů byla již dříve zdokumentována horší prognóza související se zvýšeným výskytem komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. Novější výsledky však ukazují významně zhoršenou prognózu i u pacientů s DCM bez prokázaného LGE, ale se zvýšením hodnot T1 mappingu nebo ECV (35). Pro stratifikaci těchto pacientů je tudíž optimální kombinace všech 3 výše zmíněných metod. Je tedy doporučováno, aby všichni pacienti s DCM podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí (3).

Další vyšetřovací metody

Využití CT vyšetření pro diagnostiku DCM je limitované. Nápomocné může být v pátrání po perikardiálním postižení. K vyloučení koronární nemoci zejména u mladších nemocných bez rizikových faktorů je využívána CT koronarografie.

Součástí laboratorního vyšetření je kromě základních parametrů (zahrnujících ledvinné a jaterní funkce, svalové enzymy a srdeční enzymy včetně troponinu, kompletní mineralogram včetně kalciofosfátového metabolismu, funkce štítné žlázy, CRP a natriuretické peptidy) také vyšetření metabolismu železa a přítomnosti proteinurie. Zhodnocen by měl být krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu k posouzení eozinofilie.

V případech familiárního výskytu DCM, jak jsme již uvedli výše, je indikován genetický screening u prvostupňových příbuzných s cílem stanovení diagnózy, stratifikace rizika a zahájení časné léčby u dosud asymptomatických jedinců.

Endomyokardiální biopsie je indikována v případech recentně vzniklého srdečního selhání s významnou dysfunkcí levé komory nereagující na standardní léčbu (7).

V diagnostice DCM obecně je snahou především včasná diagnostika onemocnění, ještě před rozvojem těžké dysfunkce LK, která je již často odrazem ireverzibilních změn. Onemocnění probíhá po určitý čas latentně, kdy je ještě zachována EF LK, případně může být přítomný určitý stupeň dilatace LK při dosud zachovalé funkci LK. Pokud je onemocnění diagnostikováno v této fázi, může být jeho další vývoj příznivě ovlivněn například změnou některých rizikových faktorů, doporučeními týkajícími se změn pohybové aktivity či včasným zavedením farmakologické nebo přístrojové léčby, zejména u některých forem spojených s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti.

Terapie

Farmakologická léčba nemocných s DCM se řídí dostupnými doporučeními pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2021 (4). Základem léčby ovlivňujícím prognózu nemocných se sníženou EF (HFrEF) jsou betablokátory, inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilysinu (ARNI), případně inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory angiotenzinového receptoru (ARB) v případě intolerance ARNI, dále blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózoového kotransportéru-2 (SGLT2i). Vericiguat může být přidán do terapie u nemocných horšících se i přes léčbu ARNI či ACEI. V případě hyperhydratace jsou podávána diuretika, zejména kličková, součástí léčby může být dále digitalis. V případě prokázaného deficitu železa je doporučována jeho intravenózní substituce (4). V průběhu dvouletého sledování dochází asi u 40–50 % pacientů s nově diagnostikovanou DCM na optimální farmakoterapii (OMT) k reverzní remodelaci LK, která je spojena s příznivou prognózou (36). Jak ale ukázala data z pilotní studie TRED-HF, měla by být tato léčba i po dosažení reverzní remodelace LK ponechána trvale, neboť až u 40 % nemocných došlo po jejím vysazení v průběhu 6měsíčního sledování k opětovnému poklesu EF LK (37). Indikace k primárně preventivní implantaci ICD v prevenci NSS by měla být zvážena u nemocných ve funkční třídě NYHA II–III, u nichž i přes optimální farmakologickou

léčbu podávanou nejméně po dobu 3 měsíců přetrvává EFLK \leq 35 %. V přítomnosti bloku levého Tawarova raménka (LBBB) a rozšíření QRS komplexu nad 130 ms je indikována i léčba resynchronizační (4). V případě významné mitrální regurgitace může být indikována chirurgická nebo perkutánní (implantace mitra-clipu) léčba. Pacienti, u nichž dochází i přes výše uvedenou léčbu k další progresi symptomů srdečního selhání, mohou být při splnění indikačních kritérií kandidáty implantace mechanické srdeční podpory nebo srdeční transplantace.

Zánětlivá kardiomyopatie

Publikované práce udávají, že až polovina případů dilatační kardiomyopatie se rozvíjí v důsledku prodělané myokarditidy, tedy zánětlivého postižení srdečního svalu. Pokud je zánět myokardu spojen s jeho dysfunkcí, označuje se jako zánětlivá kardiomyopatie (ICM inflammatory cardiomyopathy). Přejed akutního zánětu do subakutního až chronického stadia spojeného s remodelací myokardu, rozvojem fibrózy a ztrátou kontraktlní funkce myokardu vede k rozvoji již zmiňované dilatační kardiomyopatie. V diagnostickém algoritmu myokarditidy má nyní zásadní postavení zejména vyšetření pomocí MRI, kdy po aktualizaci tzv. Lake Louis diagnostických kritérií v roce 2018 došlo ke zvýšení senzitivity i specifity vyšetření, která je pro danou diagnózu udávána 88 %, resp. 96 % (38). Pro potvrzení myokarditidy je potřeba splnit: T2-vážené kritérium (obraz edému na T2-vážených snímcích nebo zvýšené hodnoty T2 mappingu) a zároveň T1-vážené kritérium (pozitivní LGE, zvýšený signál T1 mappingu nebo zvýšené ECV). Pozitivita obou kritérií současně svědčí pro dg. myokarditidy, nicméně i splnění pouze 1 z kritérií může svědčit pro přítomnost myokarditidy s nižší specifitou, pokud tomu odpovídá klinický obraz pacienta (38).

Významné místo má MRI také pro další monitoraci vývoje onemocnění, kdy je kontrolní vyšetření indikováno většinou s odstupem 6 až 12 měsíců od vstupního vyšetření (39, 40). Současně také dochází k posunu v indikaci EMB, která je nyní doporučena v případech hemodynamické nestability (fulminantně probíhající myokarditida) nebo pokud je suspekce na specifickou, léčbou potenciálně ovlivnitelnou příčinu onemocnění (eozinofilní nebo obrovskobuněčná myokarditida, sarkoidóza, myokarditida v souvislosti s podáním check-point inhibitorů), případně u nemocných, kteří nemohou podstoupit MRI vyšetření. Výtěžnost EMB je nejvyšší, pokud je provedena co nejdříve od vzniku symptomů, optimálně do 2 týdnů (39). Léčba opět vychází z aktuálních doporučených postupů ESC pro léčbu akutního a chronického srdečního selhání, jak již bylo uvedeno výše (4). U pacientů se závažným průběhem s hemodynamickou nestabilitou progredující až do obrazu kardiogenního šoku je nutné zavedení inotropní podpory dobutaminem, podání levosimendanu či milrinonu. Vzhledem k tomu, že se jedná o potenciálně reverzibilní onemocnění, může být indikováno zavedení krátkodobé mechanické podpory oběhu pomocí extrakorporální membránové oxygenace (ECMO), axiální levokomorové pumpy (Impella) či dlouhodobé levostranné mechanické srdeční podpory (LVAD) do zotavení myokardu a stabilizace stavu (bridge to recovery) nebo jako překlenutí do doby srdeční transplantace (bridge to transplantation).

Pro léčbu arytmií rovněž neexistují specifická doporučení a léčba se opírá o platné postupy ESC pro léčbu arytmií (41). Vzhledem ke skutečnosti, že ve více než polovině případů akutní myokarditidy dochází ke spontánnímu odeznění zánětu a úpravě systolické dysfunkce, lze k přístrojové terapii, zejména co se týká primárně preventivní implantace ICD, zaujmout spíše zdrženlivější přístup a vyčkat s rozhodnutím o implantaci na odeznění akutní fáze onemocnění. V případech významných symptomatických bradyarytmií může být indikováno zavedení dočasné či trvalé kardiostimulace. Imunosupresivní léčba je v současné době indikována v případě potvrzení eozinofilní či obrovskobuněčné myokarditidy, srdeční sarkoidózy a v případě lymfocytární myokarditidy způsobené check-point inhibitory, popřípadě asociované s autoimunitním onemocněním (39, 40). V případech fulminantně probíhajících myokarditidy je možné bolusové podání kortikoidů bez znalosti biopstického nálezu, podání intravenózních imunoglobulinů je indikováno v pediatrii, u dospělých pacientů není dostatek důkazů o prospěšnosti této léčby. Imunosuprese založená na podání kortikoidů a azthioprinu nebo mykofenolátu mofetilu může být zvažena u nemocných s nedostatečným zlepšením funkce LK a přetrvávajícími symptomy srdečního selhání při trvající pozitivitě troponinu nebo s přetrvávající zánětlivou infiltrací myokardu (39, 40).

Arytmogenní kardiomyopatie

Arytmogenní kardiomyopatie (ACM), dříve označována jako arytmogenní kardiomyopatie nebo též arytmogenní dysplazie pravé komory (ARVC) je geneticky podmíněné onemocnění s prevalencí 1 : 1000 až 1 : 5000 (42). Charakteristická je přítomnost funkčních a morfologických změn (v důsledku progresivního úbytku srdeční svaloviny) komorového myokardu pravé, levé nebo obou srdečních komor. Onemocnění je provázeno výskytem komorových arytmií, jež mohou být příčinou náhlé srdeční smrti zejména u mladých osob. Původně bylo onemocnění považováno za typicky postižení pravé komory, ale díky rozvoji diagnostických metod bylo potvrzeno časté biventrikulární postižení a v řadě případů pouze izolované postižení levé komory (ALVC). Velká část případů ACM má familiární výskyt s autozomálně dominantním přenosem, některé země, jako například Itálie, se vyznačují endemickým výskytem onemocnění. Familiární formy zahrnují mutace v genech pro desmozomální proteiny plakophilin 2 – PKP2 (20–45 %), desmoplakin – DSP (2–15 %), desmoglein 2 – DSG2 (4–15 %), desmocollin 2 – DSC2 (2–7 %), filamin A/C – FLNC (3 %) a plakoglobin – JUP odpovědný za tzv. chorobu Naxos (32). Postižení desmozomů, které jsou odpovědné za mechanické a elektrické propojení kardiomyocytů, se projevuje vznikem arytmií (43). Prevalence záchytu patogenních variant u familiárních forem ACM je skoro 50 %, nejčastější jsou varianty genu PKP2. Biventrikulární či levostranné formy ACM jsou nejčastěji spojeny s patogenními variantami DSP, FLNC, RBM20 a DES (43).

Diagnostika

Diagnostika onemocnění je často poměrně obtížná a je založena na komplexním přístupu. Důležitý je pečlivý odběr rodinné anamnézy, zhodnocení klidového EKG a 24hodinové EKG monitorace, podrobné echokardiografické vyšetření a především provedení magnetické re-

zonance, která má pro diagnózu zásadní úlohu. Na podkladě těchto vyšetření byla sestavena diagnostická kritéria, původně již v roce 1994 pro ARVC, aktualizována a rozšířena byla v roce 2010 právě o výsledek genetického vyšetření a magnetické rezonance. Tato kritéria hodnotí morfološko-funkční změny, tkáňovou charakteristiku, repolarizační a depolarizační EKG změny, přítomnost komorových arytmií, rodinnou anamnézu a genetické testování. Každá z kategorií zahrnuje „velká“ a „malá“ kritéria a podle počtu splněných kritérií je diagnóza považována za možnou, pravděpodobnou nebo potvrzenou. V roce 2020 byla publikována tzv. Padovská kritéria, která na základě nových poznatků berou v úvahu také podtypy s postižením levé komory (44, 45). Jak již bylo zmíněno, pro diagnózu je nejdůležitější metodou magnetická rezonance. V roce 2021 byla vydána aktualizovaná mezinárodní diagnostická kritéria pro ACM, ve kterých má MRI stěžejní místo (46). Oproti kritériím z roku 2010 je stále důležité hodnocení funkce pravé komory (PK) – nově je však pouze izolovaná porucha kontraktility PK počítána jako malé kritérium pro diagnózu; kombinace poruchy kontraktility a dilatace či poklesu ejekční frakce (EF) PK poté jako velké kritérium. Navíc byly upraveny i tyto hodnoty, kdy dilatace PK je definována jako EDV/BSA nad 112 ml/m², porucha systolické funkce jako EF pod 51 %. Další novinkou je zařazení přítomnosti transmuralního LGE alespoň 1 regionu PK jako další velké kritérium pro stanovení diagnózy (46).

Případy biventrikulárního postižení nebo izolované postižení pouze LK byly v minulosti často mylně diagnostikovány jako například DCM a až donedávna chyběla větší studie, která by se tímto postižením zabývala. V současných diagnostických kritériích pro ALVC je jako malé kritérium uváděna globální systolická dysfunkce LK s/ nebo bez dilatace a jako druhé kritérium regionální hypokineza či akineza volné stěny nebo septa LK. Jako velké kritérium přítomnost neischemického LGE či fibrózy alespoň 1 segmentu, kdy vysoce specifický je tzv. „ring pattern“ – subepikardiální pozdní syčení podél celé volné stěny LK včetně septa (47). Endomyokardiální biopsie není pro diagnózu nezbytná a je vyhrazena pro případy, kdy je nutné vyloučit jiné fenotypově shodné onemocnění, jako je sarkoidóza, myokarditida nebo dilatační kardiomyopatie (46). Součástí diagnostického postupu může být také provedení elektroanatomického mapování, které může současně pomocí radiofrekvenční ablace terapeuticky ovlivnit arytmogenní substrát.

Klinický obraz onemocnění může kolísat od mírného postižení s asymptomatickým průběhem, přes palpitace, synkopy až po závažný průběh s život ohrožujícími arytmiemi a rozvojem srdečního selhání. Prvním projevem onemocnění může být náhlá srdeční smrt u dosud asymptomatických osob. V některých případech se může onemocnění manifestovat akutní myokarditidou, která představuje tzv. „hot phase“ onemocnění projevující se bolestmi na hrudi, vzestupem kardijspecifických enzymů, EKG změnami s normálním koronarogramem (48). V léčbě jsou důležitá jednak režimová opatření, která nedovolují intenzivní sportovní aktivity u nemocných s potvrzenou diagnózou, toto omezení může být zvaženo i u genotyp pozitivních/fenotyp negativních jedinců. Základem farmakoterapie jsou betablokátoři, které by měly být v terapii zvaženy u všech nemocných s potvrzenou diagnózou, podáván může být také amiodaron či sotalol. V případě rozvoje srdečního selhání je indikována standardní léčba dle platných guidelines. Implantace ICD

je indikována v sekundární prevenci u nemocných s hemodynamicky netolerovanou komorovou tachykardií nebo komorovou fibrilací, v primární prevenci u nemocných s potvrzenou diagnózou a arytmogenní synkopou, s těžkou systolickou dysfunkcí LK popř. PK a u nemocných se středně těžkou systolickou dysfunkcí LK nebo PK a výskytem nese-trvalých komorových arytmií či setrvalé komorové arytmie vyvolané při programované stimulaci komor. U pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory a trunkujícími patogenními variantami genů FLNC, LMNA DSP, DES a PLN může být zvažena časná profylaktická implantace ICD (43). U nemocných s pokročilou formou onemocnění spojenou s refrakterním srdečním selháním nebo nekontrolovatelnými arytmiemi je indikována srdeční transplantace.

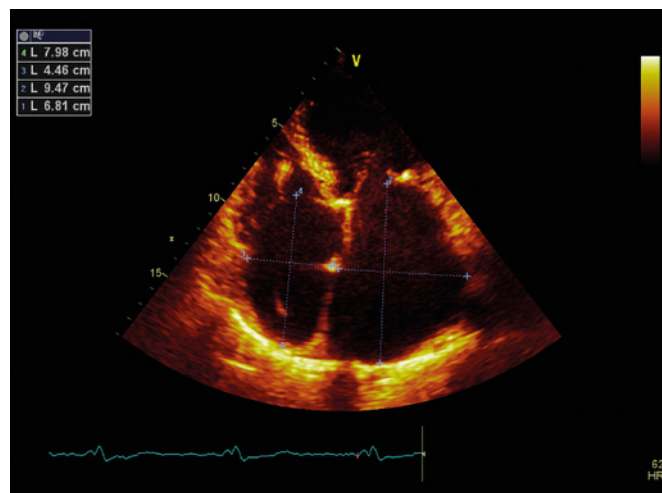
Restriktivní kardiomyopatie

Restriktivní kardiomyopatie (RCM) je definována jako restriktivní plnění v přítomnosti normálních nebo snížených diastolických a systolických objemů (jedné nebo obou komor), přičemž tloušťka stěn je většinou normální (Obr. 9, 10, 11). V případě střádavého nebo infiltrativního postižení je přítomen různý stupeň hypertrofie (49). Jedná se o poměrně heterogenní skupinu onemocnění zahrnující hereditární, idiopatické a získané formy restriktivní kardiomyopatie. Mezi získané formy RCM se řadí infiltrativní a střádavá onemocnění a choroby s endomyokardiálním postižením (50). Mezi genetické formy restriktivní kardiomyopatie se řadí familiární formy bez definovaného genu, dále formy podmíněné mutacemi sarkomerických proteinů, troponinu T a lehkého řetězce myosinu a desminopatie. Mezi další důležité podjednotky bývá řazena Anderson-Fabryho choroba, familiární amyloidóza (transthyretinová), dále hemochromatóza a vzácněji glykogenózy (1). Klinicky se RCM projevuje jako srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF), v pozdních stádiích onemocnění dochází také k rozvoji systolické dysfunkce jedné nebo obou srdečních komor, jež je spojena s klinickými projevy HFrEF. Obecně má restriktivní kardiomyopatie špatnou prognózu bez ohledu na vyvolávající příčinu onemocnění (50). Ve skupině nemocných starších 65 let je nejčastější příčinou restriktivní kardiomyopatie srdeční amyloidóza.

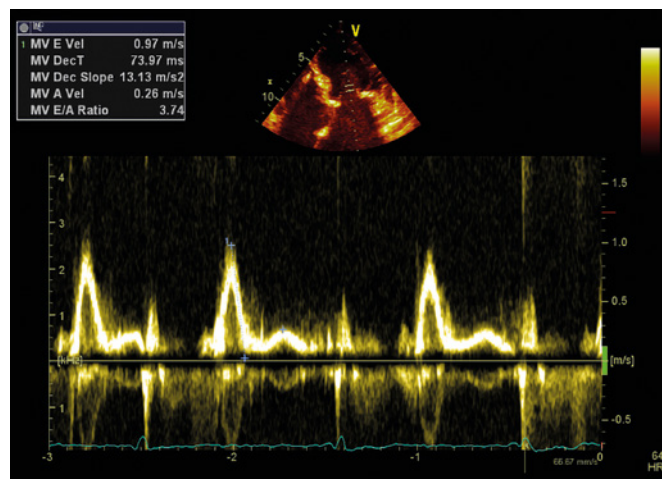
Srdeční amyloidóza

Amyloidóza je infiltrativní, v převážné většině případů systémové onemocnění charakterizované ukládáním amyloidových fibril do extracelulárních depozit tkání a orgánů, což vede k poruše jejich struktury a funkce. Pokud je depozicí amyloidu postižen srdeční sval, dochází k rozvoji kardiomyopatie s fenotypovým vyjádřením hypertrofické kardiomyopatie s restriktivní hemodynamikou. Postižení myokardu je určující pro prognózu a dochází k němu ve více než 95 % případů. Donedávna bylo onemocnění mylně považováno za vzácné a dřívější práce uváděly postižení méně než 5 pacientů na 10 000 obyvatel (51); s rozvojem diagnostiky se ale ukazuje, že se spíše jedná o onemocnění poddiagnostikované (52). Podle recentních studií je prevalence udávána dle studované populace kolem 1 % u nemocných podstupujících kostní scintigrafii až po 21 % z autopsií osob vysokého věku (53). Se zlepšující se dostupností vyšetřovacích metod roste tedy i prevalence potvrzených případů (54, 55). Dosud bylo identifikováno více než 35

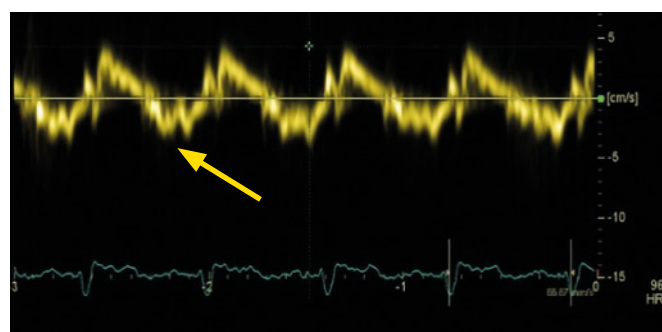
Obr. 9. Echokardiografický obraz restriktivní kardiomyopatie. Apikální čtyřdutinná projekce. Významná dilatace obou srdečních síní



Obr. 10. Restriktivní typ plnění levé komory, pulzně dopplerovský záznam transmitrálního toku u nemocného s restriktivní kardiomyopatií



Obr. 11. Tkáňově pulzní dopplerovský záznam pohybu septálního okraje mitrálního anulu u nemocného s restriktivní kardiomyopatií. Významné snížení rychlosti vlny e' (znázorněno šipkou)



amyloidogenních proteinů, které mohou být příčinou onemocnění. Z klinického hlediska je podstatné, že většina amyloidóz vzniká v důsledku ukládání dvou typů amyloidních fibril, a to z lehkých řetězců imunoglobulinů (AL amyloidóza) a z transthyretinu (TTR amyloidóza), jež jsou podkladem více než 90 % amyloidóz. Diagnostika amyloidóz vyžaduje především povědomí o této nemoci, znalost rizikových faktorů

a hledání tzv. „red flags“, které mohou pomoci ve správném nasměrování dalších diagnostických kroků.

Jak jsme již zmínili, v rozdělení amyloidóz hraje klíčovou roli identifikace prekurzorové (amyloidogenní) bílkoviny. V případě AL amyloidózy jsou dominantním proteinem lehké řetězce imunoglobulinů κ a λ produkované v nadbytečném množství plazmatickými buňkami s poruchou klonality, jedná se tedy o primárně hematologické onemocnění. Jelikož klonální lehké řetězce cirkulují v krevním řečišti, mohou se ukládat jako amyloidní fibrily téměř v každém orgánu, nejčastěji je ale postiženo srdce a ledviny. Pokud se amyloidní fibrily deponují do myokardu, jsou depozita nejčastěji difúzně přítomna v celém myokardu, méně často lze nalézt i fokální depozita (56).

Dalším prekurzorovým proteinem je transthyretin, protein syntetizovaný v játrech pro transport thyroxinu a retinol vázajícího proteinu, který způsobuje dva typy amyloidózy – dědičnou a získanou. Nejčastějším typem srdeční amyloidózy vůbec je získaná nebo tzv. divoká forma „wild type“ (wtATTR), dříve nazývaná senilní. Tento druh amyloidózy postihuje především muže starší 60 let. Průměrný věk v době stanovení diagnózy je udáván 74 let (57). Druhým, méně častým typem s endemickým výskytem je dědičná (hereditární) forma (hATTR) označovaná také jako variantní (vATTR), u níž lze identifikovat řadu mutací v genu pro transthyretin na chromozomu 18 (58, 59). U obou forem onemocnění je jeho podstatou nestabilita molekuly transthyretinu, v důsledku které dochází následně k tvorbě amyloidních fibril. Sekundární (AA) amyloidóza je vzácná a je způsobena depozity sérového amyloidu A, který je produkován u stavů s přítomností chronického zánětu. Raritní je izolovaná síňová amyloidóza způsobená depozity amyloidu tvořeného z atrálního natriuretického peptidu (54). Drtivou většinu amyloidóz ale tvoří AL a TTR amyloidóza (Obr. 12).

Klinický obraz

Klinická manifestace je vzhledem k systémovému postižení poměrně pestrá, některé klinické projevy jsou společné pro oba typy amyloidóz, jiné jsou pro jednotlivé typy specifické. U AL amyloidózy jsou nejčastěji postiženými orgány ledviny, srdce, játra a periferní nervový systém. Zejména zpočátku jsou přítomny nespecifické symptomy jako únava, slabost, hmotnostní úbytek, dyspepsie, dále především

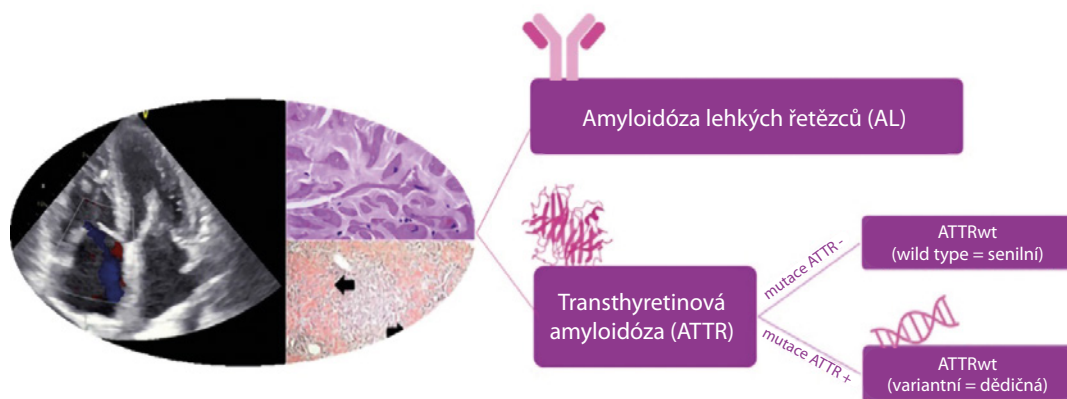
proteinurie se známkami renálního selhávání. Popisována bývá snadná tvorba hematomů, periorbitální purpura či makroglosie. Přítomny mohou být jak trombotické, tak krvácivé komplikace. Kardiomyopatie bývá přítomna až v 70 % případů, izolované postižení srdce asi jen u 5 % případů AL amyloidózy.

U hereditární formy ATTR je klinický obraz závislý na typu mutace. Může se jednat o dominantně neurologické nebo kardiální postižení, nebo se jedná o postižení smíšené. Neurologické projevy mají charakter periferní polyneuropatie, postižen bývá i autonomní nervový systém. U získané „wild type“ amyloidózy je dominující postižení kardiální, přičemž extrakardiální projevy jsou také součástí kliniky a často předcházejí projevům kardiálním. Infiltrace amyloidem postihuje všechny srdeční struktury a klinicky se manifestuje převážně symptomy chronického srdečního selhání, arytmiemi – především fibrilací síní a převodními poruchami, kardiembolickými příhodami z důvodu časté intrakardiální trombózy. Frekventně se setkáváme s hypotenzí nebo dekapitovanou hypertenzí. Z extrakardiálních projevů se jedná o syndrom karpálního tunelu (až u 50 % nemocných), spontánní rupturu šlachy bicepsu, stenózu páteřního kanálu nebo projevy periferní a autonomní neuropatie.

Diagnostika

Některé z uvedených příznaků a nálezů jsou pro onemocnění amyloidózou typické a představují jakési varovné příznaky označované jako tzv. „red flags“, které nám mohou diagnostiku poněkud usnadnit (60). Jedná se jak o výše zmíněné klinické příznaky (kardiální a extrakardiální), hodnoty biohumorálních působků, typický obraz na elektrokardiogramu, echokardiografii či magnetické rezonanci. Extrakardiální red flags jsou pro AL a ATTR často odlišné. S diagnózou ATTRwt je vysoce asociován syndrom karpálního tunelu, ruptura šlachy bicepsu a „trigger finger“. U AL amyloidózy je častá spontánní tvorba hematomů, často kolem očí, tzv. „raccoon eyes“ a makroglosie. Pro oba typy amyloidózy je společná polyneuropatie a autonomní dysfunkce. Většina kardiálních red flags je pro obě amyloidózy společná; z klinických příznaků jsou to projevy srdečního selhání – dušnost, únava, periferní otoky, hepatomegalie, ascites, zvýšená náplň krčních žil, hypotenze. U starších pacientů s ATTRwt dříve léčených s hypertenzí může být prvním příznakem zdánlivě „vyléčení vysokého

Obr. 12. Zjednodušené rozdělení srdečních amyloidóz. Upraveno podle (70)



WILD-TYPE ESTIMATTR-CM

Zjistěte, jaké kombinace klinických příznaků jsou spojeny s wtATTR-CM pomocí tohoto **jednoduchého vzdělávacího nástroje**^{1*}

- wtATTR-CM estimATTR využívá algoritmus založený na umělé inteligenci/strojovém učení a díky tomu dokáže rychle vyhodnotit pravděpodobnost wtATTR-CM u hypotetických pacientů se srdečním selháním.¹
- Při odhadování pravděpodobnosti model zohledňuje věk, pohlaví a přítomnost nebo nepřítomnost 11 různých klinických projevů.



VYZKOUŠET
www.estimattr.cz



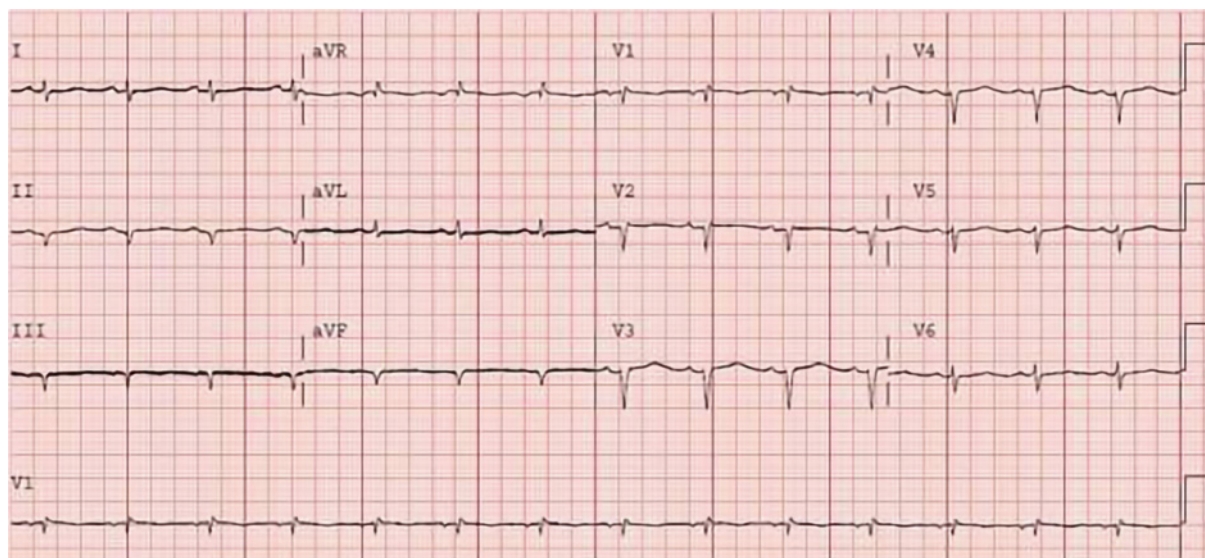
Jen 3 jednoduché kroky:

pro zobrazení indexu podezření a odhadované pravděpodobnosti diagnózy wtATTR-CM u hypotetických pacientů na základě vámi vybraných projevů.

wtATTR-CM = transthyretinová amyloidní kardiomyopatie divokého typu

Nástroj je určen pouze pro vzdělávací účely, nesmí se používat v klinické praxi. Nástroj je určen pouze pro zdravotnické odborníky.
*Nástroj je v EU klasifikován jako zdravotnický prostředek třídy I podle směrnice 93/42/EHS.

Reference: 1. Huda A. et al. Poster presented at: XVII International Society of Amyloidosis Symposium; September 14-18, 2020; virtual.

Obr. 13. EKG křivka nemocného se srdeční amyloidózou. Patrná je nízká voltáž QRS komplexů a pseudoinfarktové změny

tlaku“, tedy tzv. dekapitovaná hypertenze, s nutností down-titrace antihypertenziv. Vzhledem k nízkému srdečnímu výdeji dochází k horší toleranci betablokátorů. Často je přítomna autonomní neuropatie, což vede k ortostatické hypotenzii. Dalším důvodem případných synkop jsou brady i tachyarytmie.

V laboratorním nálezu je nápadně zvýšená hodnota natriuretických peptidů (BNP, NT-proBNP) nepoměrně vysoká k tíži srdečního selhání a trvalá elevace troponinu v důsledku postižení stěn drobných koronárních tepen amyloidem.

Na EKG je typicky nízká voltáž QRS kmitů v končetinových svodech (častěji u AL amyloidózy), která je v kontrastu k hypertrofii srdečních komor na echokardiografii. Dále mohou být přítomné pseudoinfarktové změny a arytmie – nejčastěji fibrilace síní a převodní poruchy (Obr. 13).

Zobrazovací metody

Základní diagnostickou metodou je echokardiografie. Typickým obrazem je hypertrofie (či spíše „pseudohypertrofie“) stěn levé komory (≥ 12 mm), papilárních svalů a volné stěny pravé komory. Dále je patrné zesílení mezisíňové přepážky a chlopněho aparátu. Diastolická dysfunkce a zvýšené plicní tlaky LK vedou k dilataci síní a plicní hypertenzi. Často je přítomen perikardiální výpotek (61). Typické je postižení longitudinální kontraktility, které lze vyjádřit snížením systolických rychlostí při tkáňové dopplerovské zobrazování nebo při hodnocení globálního longitudinálního strainu, typickým nálezem je tzv. „apical sparing“, představující relativní zachování systolické deformace apikálních segmentů vzhledem k segmentům bazálním (Obr. 14). Tzv. „granular sparkling“ – hyperechogenní zrnitá struktura myokardu – již ztratil v diagnostice na významu, neboť je závislý na nastavení konkrétního přístroje. Podkladem srdečního selhání je těžká diastolická dysfunkce, v pokročilých stádiích onemocnění zejména u AL amyloidózy dochází i k selhání systolické funkce. Častým nálezem zejména u pacientů s ATTRwt je aortální stenóza typu low-flow low-gradient.

Při vyšetření magnetickou rezonancí byl v případě amyloidózy popisován jako patognomický obraz difuzního subendokardiálního

LGE LK. Novější data ukazují, že obraz může být při této diagnóze různý (3). Především v počátečních fázích bývají obrazy spíše atypické nebo fokální popisované jako „patchy pattern“. Poměrně typické je v pokročilých případech obtížné nabírání LGE sekvencí, neboť myokard infiltrovaný amyloidem má signál podobný signálu krve (3). Nejdůležitější technikou je zde T1 mapping a především hodnocení ECV – amyloid se ukládá do mezibuněčného prostoru, což vede k velkému zvýšení hodnot ECV. MRI však nedokáže od sebe spolehlivě odlišit různé typy amyloidózy.

Podle výsledků výše uvedených vyšetření a tzv. „red flags“ je vysloveno podezření na srdeční amyloidózu, na jejich základě ale nelze jednotlivé typy amyloidózy odlišit. Následují tedy další diagnostické kroky vedoucí k odlišení AL a TTR amyloidózy, neboť toto odlišení je zásadní pro další léčbu a prognózu. Diagnostický algoritmus je založený na stanovení volných lehkých řetězců v séru a poměru koncentrací řetězců κ/λ a imunoelktroforéze séra a moči k průkazu monoklonálního proteinu. V případě negativního nálezu můžeme AL amyloidózu považovat za vyloučenou. Dalším krokem neinvazivní diagnostiky je provedení tzv. DPD-scintigrafie, za použití techneciem značené diphosphonodikarboxylové kyseliny. Intenzivní vychytávání ^{99m}Tc -DPD má patognomický význam pro ATTR kardiomyopatii, pokud k vychytávání radiofarmaka nedochází, diagnózu můžeme vyloučit. Pokud je stupeň vychytávání 2 nebo 3 dle Peruginiové a laboratorně je vyloučena AL amyloidóza, lze ATTR diagnostikovat bez nutnosti histologického potvrzení, tedy neinvazivně (62). V případě nejednoznačných nálezů při neinvazivním vyšetření je k potvrzení diagnózy indikováno provedení endomyokardiální biopsie. Při podezření na AL amyloidózu je možné provést biopsii extrakardiální, nejčastěji odběrem vzorku podkožní tukové tkáně z oblasti břicha. Následně je proveden odběr kostní dřeně k identifikaci klonální populace plazmatických buněk a další vyšetření k vyloučení myelomu (63).

Vzhledem k pozdnímu věku nástupu projevů onemocnění u dědičných forem by mělo být u všech pacientů s TTR amyloidózou provedeno i genetické vyšetření (55, 59, 61).

Terapie

Terapie srdeční amyloidózy zahrnuje jak léčbu nespecifickou k ovlivnění symptomů, tak specifickou terapii, která je zaměřena na příčinu onemocnění.

Nespecifická léčba zahrnuje podpůrnou terapii srdečního selhání, léčbu arytmií, poruch vedení vzruchu či tromboembolických komplikací a u jednotlivých podtypů amyloidózy se zásadně neliší. U srdečního selhání zůstávají základními možnostmi léčby kličková diuretika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů. Běžná terapie srdečního selhání zahrnující blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a betablokátory není indikována, pacienti jsou tyto preparáty špatně tolerovány a mohou naopak symptomy ještě zhoršit. Digoxin má tendenci vázat se na amyloidní fibrily, což zvyšuje riziko jeho toxicity a v minulosti bylo jeho podávání kontraindikováno; při pečlivé monitoraci hladin může být ale s opatrností použit ke kontrole frekvence u pacientů s fibrilací síní s rychlou odpovědí komor. Ke kontrole rytmu může být použit amiodaron. U flutteru síní se lze často s úspěchem pokusit o katérovou ablacii, u fibrilace síní je po ablacii vysoká míra recidivy. Vzhledem k vysokému riziku tromboembolických komplikací přítomnost fibrilace síní vyžaduje antikoagulační terapii bez ohledu na hodnotu CHA₂DS₂VASc.

V případě indikace k trvalé kardiostimulaci by měla být zvolena stimulace biventrikulární, neboť pouze pravokomorová stimulace vede k další progresi srdečního selhání. Implantace kardioverter-defibrilátoru je indikována v sekundární prevenci, v primární prevenci nebyl její přínos potvrzen.

Specifická léčba je cílena proti produkci amyloidního prekurzorového proteinu nebo proti tvorbě amyloidních fibril a liší se podle typu amyloidózy.

U neléčené AL amyloidózy je průměrná doba přežití pouze 4 až 24 měsíců, a právě kardiální postižení je pro prognózu limitující. Terapie musí být nasazena co nejdříve a zůstává v rukou hematologa, spolupráce kardiologa zahrnuje především léčbu srdečního selhání, řešení arytmií, popř. dalších kardiovaskulárních komplikací. Cílem léčby AL-A je snížení populace klonálních plazmocytů a produkce lehkých řetězců. V případě stabilního kardiálního stavu je kurativní terapeutickou možností autologní transplantace kmenových buněk (ASCT). U AL se symptomatickým kardiálním postižením je však ASCT vysoce riziková a u těchto pacientů, kteří nejsou indikováni k ASCT, je zásadním průlomem v terapii z roku 2021 zařazení monoklonální protilátky anti-CD38 (daratumumab) do kombinace s bortezomibem, cyklofosfamidem a dexametazonem. Zavedení této terapie zásadně zlepšilo prognózu nemocných. U refrakterních a relabujících AL je slibnou molekulou venetoclax (64, 65). Ve vysoce selektovaných případech AL amyloidózy zejména s izolovaným kardiálním postižením je možné zvážit ortotopickou transplantaci srdce (OTS) s následnou ASCT (52).

Pacienti s ATTRv mohou být kandidáty transplantace jater nebo kombinované transplantace jater a srdce. U nemocných s ATTRv vzhledem k vyššímu věku v době diagnózy nejsou tito pacienti k transplantaci indikováni. V posledních letech dochází k významnému posunu v oblasti specifické farmakoterapie. V současné době je nejvýznamnějším preparátem tafamidis, stabilizér tetrameru transthyretinu, který na

základě výsledkům studie ATTR-ACT prokázal u nemocných s TTR amyloidózou významné snížení mortality a hospitalizací z kardiovaskulárních příčin. Tento lék je schválen pro léčbu ATTR kardiomyopatií, nicméně vzhledem k finanční náročnosti léčby není tato zatím hrazena z veřejného zdravotního pojištění. Řada dalších preparátů, které by mohly najít uplatnění v léčbě amyloidózy, nyní prochází klinickými studiemi. Jedná se o další molekuly stabilizující molekulu transthyretinu, dále malé interferující RNA molekuly (patisiran) nebo tzv. antisense oligonukleotidy (inotersen) ovlivňující tvorbu transthyretinu v játrech.

Non-kompaktní kardiomyopatie

Jedná se o vzácný typ kardiomyopatie, která je řazena mezi tzv. neklasifikované kardiomyopatie. Onemocnění vzniká v průběhu nitroděložního vývoje, kdy dochází k poruše přeměny tzv. nekompaktní (spongiformní) vrstvy myokardu na myokard kompaktní. Nonkompaktní myokard se nachází hlavně v apikální části levé komory, ale může přetrvávat i ve střední části laterální nebo spodní stěny. Nonkompaktní myokard se může vyskytovat také v oblasti pravé komory, postižení může být tedy biventrikulární nebo může být izolovaně postižena pouze pravá komora (66). Přítomnost nonkompaktního myokardu se vyskytuje buď izolovaně, nebo je součástí některých vrozených srdečních vad, jako je defekt komorového septa nebo vrozené anomálie koronárních tepen. Stále není zcela jasné, zda je nonkompaktní kardiomyopatie (LVNC – left ventricular noncompaction cardiomyopathy) samostatnou etiologickou jednotkou, či morfologickým znakem jiných kardiomyopatií. U familiárních forem se podařilo identifikovat mutace v genech pro sarkomerické proteiny, v genu pro lamin A/C a v některých dalších genech, v důsledku čehož často dochází k překryvu s jinými kardiomyopatiemi, především dilatační a hypertrofickou kardiomyopatií. Mutace genu pro tafazzin (TAZ) přenášené jako X-vázané způsobují Bártův syndrom, často pod obrazem kombinace DCM a LVNC (67). Diagnostika onemocnění je poměrně složitá, neboť fenopové vyjádření „nonkompakce“ může být přítomno i u zdravých osob nebo být přechodným obrazem jiných kardiomyopatií. Základní diagnostickou metodou je echokardiografie, jež používá pro diagnózu následující kritéria: 1) přítomnost tenké kompaktní vrstvy myokardu a silné nonkompaktní vrstvy (poměr vrstvy nekompaktní ke kompaktní je větší než 2, 2), nekompaktní myokard je typicky v oblasti hrotu a středního segmentu dolní a laterální stěny, 3) promývání recesů mezi trabekulami lze demonstrovat pomocí barevného dopplerovského zobrazení. Tato kritéria doplňuje ještě další – a to kritérium Stölbergerové, které pro diagnózu požaduje přítomnost více než 3 trabekul prominujících do levé komory v úrovni nad palpárními svaly s echogenitou odpovídající myokardu. Pro přesnější echokardiografické zobrazení je možné využít podání kontrastu. Diagnostika této vzácné KMP se jeví obtížná i z pohledu magnetické rezonance. Původně bylo popisováno jako kritérium poměr trabekulizace k tloušťce kompaktní stěny LK $\geq 2,3$ (tzn. „tloušťka“ trabekul je 2,3x větší než kompaktní stěny LK). Nicméně v současné době je zlatým standardem kritérium dle Jacquira, dle kterého tvoří celková masa trabekul v LK $\geq 20\%$ celkové masy LK (68). Ani toto kritérium ovšem není dokonalé a dle některých studií má velké množství falešně pozitivních nálezů – lze tedy konstatovat, že v této oblasti nejsou spolehlivá a přesná kritéria dosud známá. Klinicky může onemocnění zůstat asymptomatické, mohou se objevit symptomy vyplývající z arytmií nebo projevy srdečního

selhání. Léčba se tedy řídí platnými doporučeními ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání a doporučeními pro léčbu arytmií. Vzhledem k riziku tvorby intrakardiálních trombů a následné kardioembolizaci je u nemocných s EFLK pod 40 % doporučena trvalá antikoagulační léčba (69).

Závěr

Problematika kardiomyopatií je velice široká a obsáhnout možnosti jejich správné diagnostiky, diferenciální diagnostiky a léčby

není snadné. Současně jde o poměrně často se vyskytující onemocnění, nezřídka u mladých jedinců, které – není-li včas a správně diagnostikováno a léčeno – může být spojeno s významnou morbiditou i mortalitou. Jejich projevy mohou být v některých případech multisystémové a přesahují tak rámec kardiologie. Současně došlo v posledních letech k dramatickým změnám v dostupnosti řady moderních diagnostických metod i terapeutických postupů, které jsme se v textu pokusili shrnout.

Podpořeno grantem AZV MZ ČR NU22-02-00418

LITERATURA

- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29(2):270-276. doi:10.1093/eurheartj/ehm342
- Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):304-318. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.027
- Merlo M, Gagno G, Baritussio A, et al. Clinical application of CMR in cardiomyopathies: evolving concepts and techniques : A position paper of myocardial and pericardial diseases and cardiac magnetic resonance working groups of Italian society of cardiology. *Heart Fail Rev*. 2023;28(1):77-95. doi:10.1007/s10741-022-10235-9
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- Arbustini E, Behr ER, Carrier L, et al. Interpretation and actionability of genetic variants in cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Council on Cardiovascular Genomics. *Eur Heart J*. 2022;43(20):1901-1916. doi:10.1093/eurheartj/ehab895
- Ammirati E, Buono A, Moroni F, et al. State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(5):597-609. doi:10.1007/s11886-022-01680-x
- Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):854-871. doi:10.1002/ehfj.2190
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-2648, 2648a-2648d. doi:10.1093/eurheartj/eht210
- Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet Lond Engl*. 2017;389(10075):1253-1267. doi:10.1016/S0140-6736(16)31321-6
- Bláha M. (Athlete's heart vs hypertrophic cardiomyopathy - differential diagnostics according to current guidelines). *Cor Vasa*. 2020;62(1):50-55. doi:10.33678/cor.2019.087
- Brenes JC, Doltra A, Prat S. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2018;2018(3):22. doi:10.21542/gcsp.2018.22
- Palandri C, Santini L, Argirò A, et al. Pharmacological Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: From Bench to Bedside. *Drugs*. 2022;82(8):889-912. doi:10.1007/s40265-022-01728-w
- Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2020;396(10253):759-769. doi:10.1016/S0140-6736(20)31792-X
- Hegde SM, Lester SJ, Solomon SD, et al. Effect of Mavacamten on Echocardiographic Features in Symptomatic Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(25):2518-2532. doi:10.1016/j.jacc.2021.09.1381
- Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of Mavacamten in Symptomatic Patients With Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(21):2649-2660. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.064
- Sigwart U. Non-surgical myocardial reduction for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *The Lancet*. 1995;346(8969):211-214. doi:10.1016/S0140-6736(95)91267-3
- Bytyçi I, Nistri S, Mörner S, Henein MY. Alcohol Septal Ablation versus Septal Myectomy Treatment of Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(10):3062. doi:10.3390/jcm9103062
- Lawrenz T, Kuhn H. Endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy. A new catheter-based modality of gradient reduction in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Z Kardiol*. 2004;93(6):493-499. doi:10.1007/s00392-004-0097-x
- Lawrenz T, Lawin D, Radke K, Stellbrink C. Acute and chronic effects of endocardial radiofrequency ablation of septal hypertrophy in HOcm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2617-2624. doi:10.1111/jce.15203
- Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):3022-3055. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.044
- Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35(39):2733-2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284
- Tower-Rader A, Jaber WA. Multimodality Imaging Assessment of Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(11):e009013. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009013
- Pieron M, Moon JC, Arbustini E, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-936. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.024
- Zemánek D, Januška J, Honěk T, et al. Nationwide screening of Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy in Czech Republic. *ESC Heart Fail*. 2022;9(6):4160-4166. doi:10.1002/ehf2.14135
- Weidemann F, Jovanovic A, Herrmann K, Vardarli I. Chaperone Therapy in Fabry Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1887. doi:10.3390/ijms23031887
- El Dib R, Goma H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD006663. CD006663.pub4
- Simonetta I, Tuttolomondo A, Daidone M, Miceli S, Pinto A. Treatment of Anderson-Fabry Disease. *Curr Pharm Des*. 2020;26(40):5089-5099. doi:10.2174/1381612826666200317142412
- Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37(23):1850-1858. doi:10.1093/eurheartj/ehv727
- Diagnosis and Management of Rare Cardiomyopathies in Adult and Paediatric Patients. A Position Paper of the Italian Society of Cardiology (SIC) and Italian Society of Paediatric Cardiology (SICP) | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.ijcard.2022.03.050
- Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5(1):32. doi:10.1038/s41572-019-0084-1
- Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, et al. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2019;16(11):e301-e372. doi:10.1016/j.hrthm.2019.05.007
- Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm*. 2022;19(7):e1-e60. doi:10.1016/j.hrthm.2022.03.1225
- Donal E, Delgado V, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(10):1075-1093. doi:10.1093/ehjci/jez178
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5(1):28-38. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.017
- Li S, Zhou D, Sirajuddin A, et al. T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Dilated Cardiomyopathy: A Prognosis Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):578-590. doi:10.1016/j.jcmg.2021.07.023
- Halliday BP. State of the art: multimodality imaging in dilated cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc*. 2022;108(23):1910-1917. doi:10.1136/heartjnl-2022-321116
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10166):61-73. doi:10.1016/S0140-6736(18)-32484-X

Další literatura u autorů
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Dopady nekontrolované hypertenze na CNS

Aleš Tomek

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Mozek je cílovým orgánem hypertenze. Kromě akutního poškození v podobě hypertenzní encefalopatie, ischemické CMP a intracerebrálního krvácení navozuje hypertenze chronické změny v mozkové tkáni, které se v průběhu let projeví poruchou mozkových funkcí včetně kognitivního deficitu. Hypertenze je také rizikovým faktorem progresu kognitivní poruchy do zjevné demence. Platí přitom, že čím dříve v životě se hypertenze objeví, tím je jedinec vystaven většímu riziku vzniku demence ve stáří. Patofyziologickým mechanismem tohoto efektu hypertenze je mikrovaskulární poškození navozující změny mozkové tkáně a atrofii mozku. Příznivým faktem ale je, že léčba antihypertenzivy prokazatelně riziko vzniku demence u osob s hypertenzí snižuje. Výraznější preventivní účinek byl zjištěn u intenzivní kompenzace krevního tlaku a u inhibitorů systému RAAS. Hypertenzi je tedy třeba kompenzovat již od jejího vzniku, a to i u mladších pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, hypertenzní poškození mozku, hypertenzní mikroangiopatie, demence, kognitivní deficit, anti-hypertenziva.

The impact of uncontrolled hypertension on the CNS

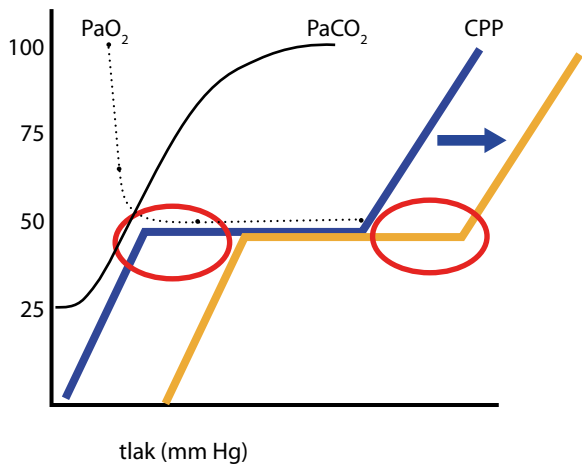
The brain is a target of organ damage due to hypertension. In addition to acute damage in the form of hypertensive encephalopathy, ischaemic stroke, and intracerebral haemorrhage, hypertension causes chronic changes in the brain tissue that, over the course of years, will be manifested by impaired brain functions including cognitive deficit. Hypertension is also a risk factor for progression of cognitive disorder to overt dementia. It is commonly accepted that the earlier in life hypertension occurs, the greater the risk of developing dementia in old age. The pathophysiological mechanism underlying this effect of hypertension is microvascular damage which causes changes in the brain tissue and brain atrophy. A favourable fact is that the treatment with antihypertensive drugs demonstrably reduces the risk of developing dementia in individuals with hypertension. A more profound preventive effect was found in intensive blood pressure control and in RAAS system inhibitors. Therefore, hypertension has to be controlled since its onset, even in younger patients.

Key words: hypertension, hypertensive brain damage, hypertensive microangiopathy, dementia, cognitive deficit, antihypertensive drugs.

Akutní a chronické poškození mozku navozené hypertenzí

Jedním z cílových orgánů hypertenze je mozek. Jeho poškození je na rozdíl od ostatních cílových orgánů vždy ireverzibilní. Hypertenze je z hlediska CNS důležitá v první řadě z důvodu rizika cévních mozkových příhod (CMP) nebo tranzientní ischemické ataky (TIA). Je známo, že užívání antihypertenziv prokazatelně snižuje riziko recidivy CMP. Podle současných standardů je u osob po prodělané ischemické CMP nebo TIA doporučeno snížení krevního tlaku (TK) a dosažení cílových hodnot < 130/80 mm Hg (1).

Hypertenze ale poškozuje mozek ještě jiným způsobem – má nepříznivý vliv na mozkové funkce včetně kognitivní výkonnosti ve vyšším věku. Mozek je energeticky nejnáročnější orgán v lidském těle (spotřebuje cca 20 % veškeré energie organismu) a potřebuje si udržet dostatečné krevní zásobení. Proto mozková perfuze podléhá autoregulaci. Pásmo středního arteriálního tlaku (SAT), kdy je mozek schopen udržet si konstantní perfuzi, je ohraničeno hodnotami 50 a 160 mm Hg (Obr. 1) (2, 12). Při nižším SAT hrozí hypoperfuzi, ischemická nekróza a apoptóza, při vyšším SAT průtok v mozkových tepnách rapidně stoupá, dochází k poruše hematoencefalické bariéry,

Obr. 1. Vliv hypertenze na autoregulaci mozkové perfuze (2)

rozvoji mozkového edému a event. krvácení. Rozvíjejí se symptomy hypertenzní encefalopatie – zrakové obtíže, poruchy vědomí, somnolence, zmatenost.

Dlouhodobé působení zvýšeného TK u pacientů s hypertenzí je spojeno se zvýšeným napětím cévní stěny, kdy dochází ke změnám dobře popsaných molekulárních mechanismů a snižuje se mikrovaskulární reaktivita. To znamená, že klesá schopnost mozku udržet perfuzi za daného krevního tlaku (3). Jde o tzv. posun křivky kompenzačních mechanismů doprava. Mozek pacienta s hypertenzí sice dobře zvládá vyšší hodnoty TK, ale zároveň mu pak hrozí poškození při nižším normálním TK. Postupná přestavba cévní stěny v důsledku dlouhodobého působení vysokého TK je navíc podkladem hypertenzní mikroangiopatie provázené zvýšeným rizikem ruptury cévní stěny a mozkového krvácení při náhlé elevaci TK. Důsledkem hypertenzní mikroangiopatie jsou také chronické změny mozkové tkáně v podobě leukoaraiózy a mikrokrvácení. Změny jsou patrné na MR i u jedinců bez jakýchkoliv

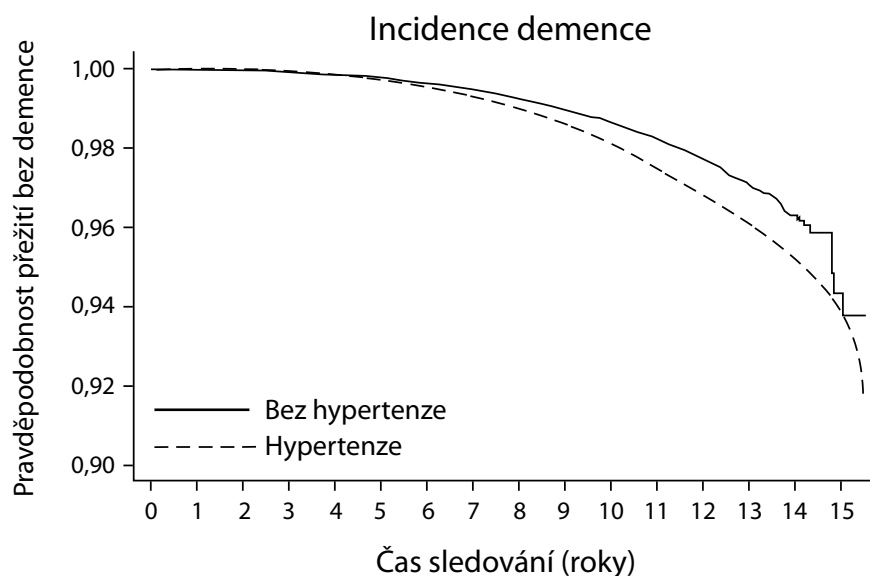
klinických příznaků. Rozvíjejí se pomalu, ale postupně vedou k deficitu mozkových funkcí ve všech doménách. Patří mezi ně kognitivní deficit až demence, motorické poruchy včetně parkinsonismu, senzitivní i senzorycké deficity. Jde o chronické změny provázející hypertenzi, které pacientům hrozí stejně jako akutní dekompenzace zahrnující hypertenzní encefalopatii, ischemickou CMP a intracerebrální hemoragie.

Z chronických změn je dobře doložený vliv hypertenze na pokles kognitivních funkcí. Ve studii zahrnující 198 965 jedinců starších 60 let vyvinulo demenci během 15 let sledování 6270 osob. Přítomnost hypertenze zvyšovala toto riziko statisticky významně o 19 % (HR = 1,19, 95% CI 1,11–1,27) (Obr. 2) (4).

Při rozvoji demence se uplatňuje i faktor času. Podle dat ze studie CARDIA zahrnující 2946 osob průměrného věku 55 let bylo po zohlednění věku, pohlaví, rasy, vzdělání, přítomnosti diabetu, BMI, kouření, konzumace alkoholu, sedavého životního stylu, užívání antihypertenziv a systolického TK (STK) zjištěno snížení výkonu v kognitivních testech v závislosti na věku nástupu hypertenze. Pokles kognitivních funkcí byl nejvyšší při vzniku hypertenze před 35. rokem věku (5). Toto zjištění podporuje i analýza dat z UK Biobank, která ukázala, že hypertenze v mladším až středním věku (do 54 let) urychluje atrofii mozku (Obr. 3) (6). Opět, čím byl nástup hypertenze časnější, tím byl dopad na atrofii mozkové tkáně větší. Souvislost s nálezem na MR mozku má také trajektorie průběhu TK od mládí do dospělosti (7).

Vliv hypertenze na progresi kognitivního deficitu do stadia demence

Hypertenze také akceleruje již přítomnou Alzheimerovu chorobu a jiná degenerativní onemocnění mozku. Cestou mikrovaskulárního poškození a snížené lymfatické clearance zvyšuje perivaskulární akumulaci amyloidu v mozku a k tvorbě amyloidových plátů přispívá

Obr. 2. Hypertenze zvyšuje riziko vzniku demence (4)

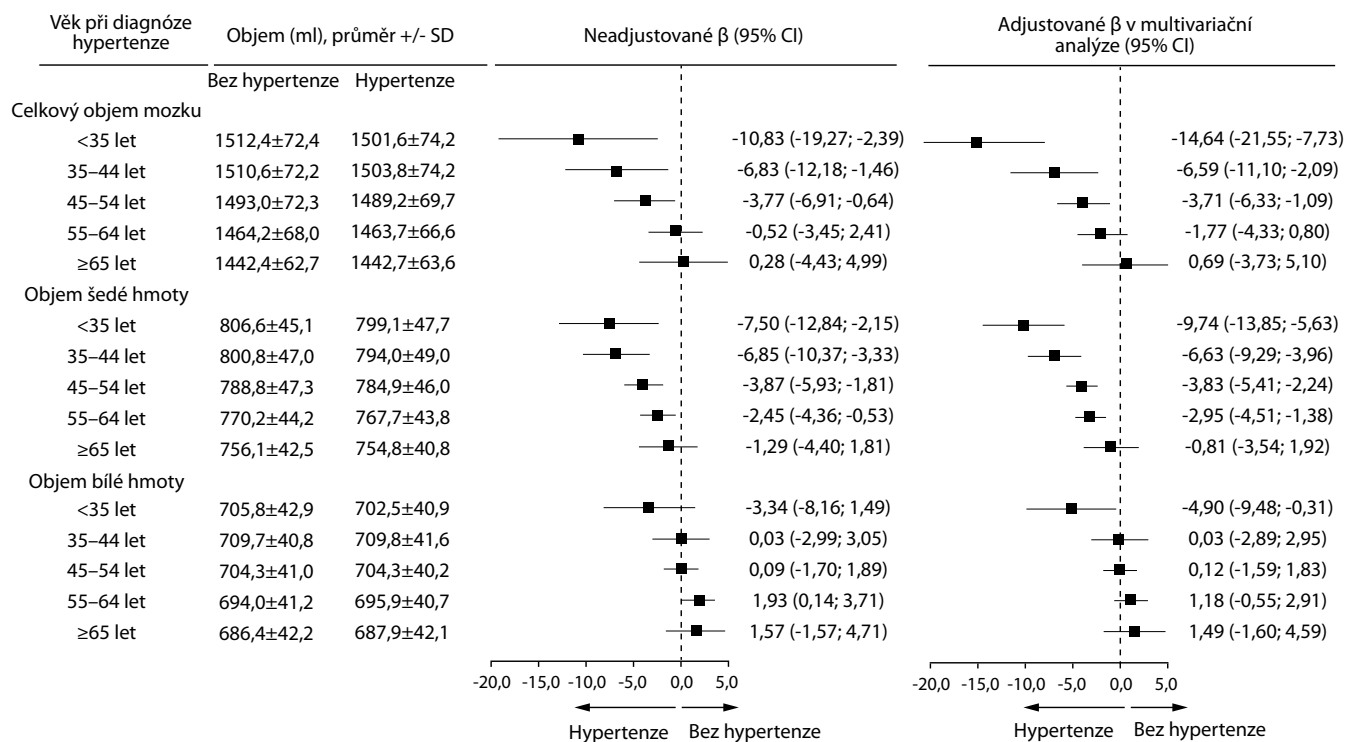
Počet jedinců v riziku

Bez hypertenze	45170	44840	44274	43551	42482	40946	28662	1858
Hypertenze	153795	152385	150102	147110	142254	135542	92336	4950

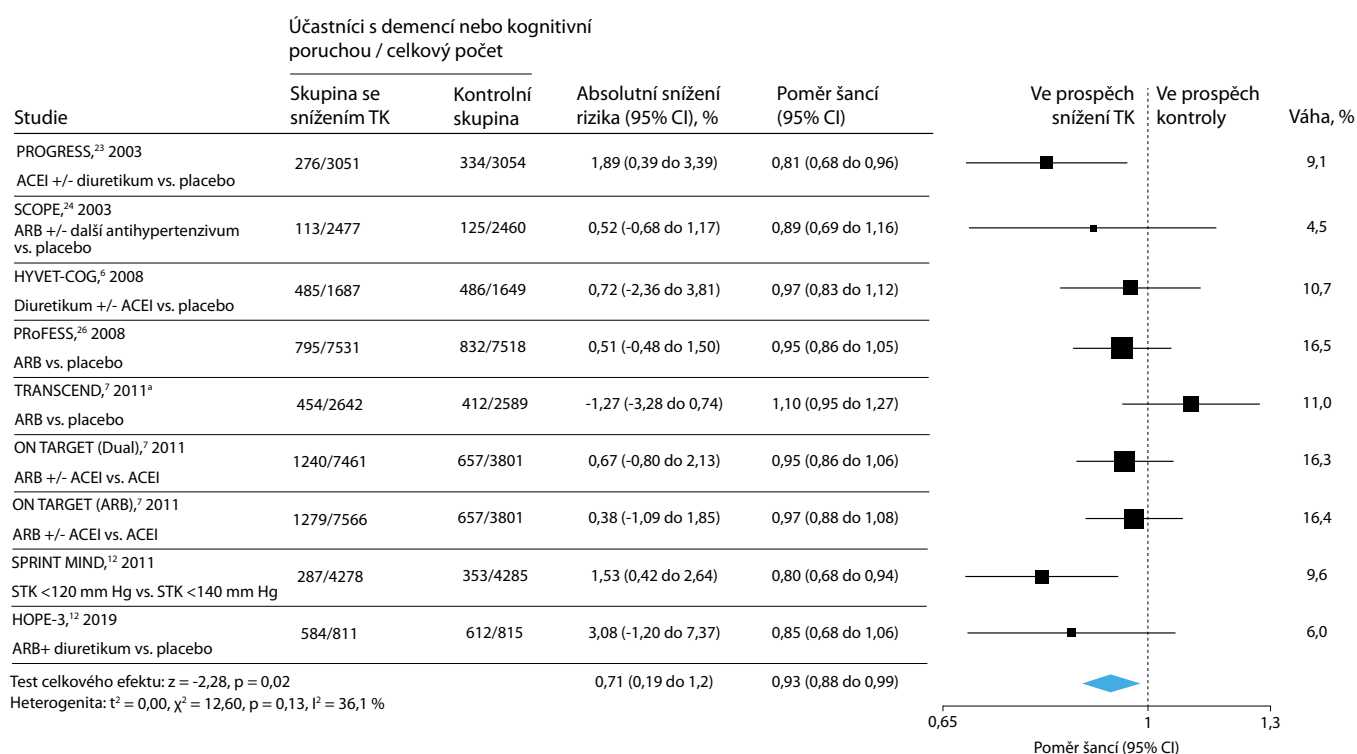
také porucha hematoencefalické bariéry navozená hypertenzí (3). Na rozvoji Alzheimerovy choroby se kromě degenerativních změn podílí i vaskulární složka. Vývoj Alzheimerovy choroby zahrnuje preklinickou fázi, kdy lze vysledovat pouze pozitivitu biomarkerů, poté se rozvíjí subjektivní porucha kognice a asi 1–2 % těchto pacientů za rok přejdou do stadia mírné kognitivní poruchy. Z těchto jedinců se každý rok u 15 % rozvine demence (8). Popsaná progresse je ovlivněna řadou faktorů.

Dnes se k její predikci používá polygenní rizikové skóre (PRS) (9). Bylo doloženo, že přítomnost hypertenze zvyšuje riziko rozvoje demence v každé z kategorií PRS, tj. u jedinců s nízkým, středním i vysokým rizikem. Hypertenzí navozené mikrovaskulární poškození neakceleruje jen Alzheimerovu chorobu, ale všechny degenerativní demence včetně vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky, Parkinsonovy choroby a frontotemporální demence (8).

Obr. 3. Hypertenze v mládí urychluje atrofii mozku (6)



Obr. 4. Přínivý vliv antihypertenzní léčby na riziko vzniku demence (10)



Příznivý vliv antihypertenzní léčby na riziko vzniku demence

Metaanalýza 14 randomizovaných kontrolovaných studií s antihypertenzivy zahrnující celkem 96 158 pacientů s hypertenzí bez demence a kognitivního deficitu s délkou sledování 49 měsíců ukázala, že užívání antihypertenzní medikace významně snižuje riziko vzniku demence, a to o 7 % (OR = 0,93 95% CI 0,88–0,99) (Obr. 4) (10). Navíc bylo doloženo, že intenzivní kompenzace TK má větší přínos než standardní korekce. Studie s 449 pacienty sledovanými 3,5 roku, kteří byli randomizováni k intenzivní (STK <120 mm Hg) nebo standardní antihypertenzní léčbě (STK <140 mm Hg), ukázala pomalejší progresi změn bílé hmoty na MR při intenzivní kompenzaci (11).

LITERATURA

1. Dawson J, Bějot Y, Christensen LM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(3):I-XLI.
2. Tomek A, et al. Neurointenzivní péče 3. vydání. Praha: Mladá fronta 2018, 608 s.
3. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(10):639-654.
4. Littlejohns TJ, Collister JA, Liu X, et al. Hypertension, a dementia polygenic risk score, APOE genotype, and incident dementia. *Alzheimers Dement.* 2022 Apr 19.
5. 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.
6. 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.
7. Hu YH, Halstead MR, Bryan RN, Schreiner PJ, Jacobs DR Jr, Sidney S, Lewis CE, Launer LJ. Association of Early Adulthood 25-Year Blood Pressure Trajectories With Cerebral Lesions and Brain Structure in Midlife. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e221175.

Závěr

Hypertenze má vliv na přestavbu struktury a zhoršení funkce mozku. Tyto změny jsou nevratné a začínají se rozvíjet již se začátkem onemocnění. Vznik hypertenze v mládí je z tohoto pohledu rizikovější než její vznik v pozdním věku, protože se zde uplatňuje časový faktor nepříznivého působení vysokého tlaku krve. Mikrovaskulární poškození mozku je stejně jako hypertenze zpočátku dlouho asymptomatické, později ale vede ke kognitivnímu, motorickému, senzitivnímu i senzorickému deficitu. Bylo doloženo, že intenzivní léčba hypertenze s cílovou hodnotou STK <120 mm Hg a zejména podávání ACEI může rozvoj těchto změn zastavit nebo zmírnit. Proto nelze opomíjet dostatečnou kompenzaci krevního tlaku již u mladších hypertoniků, a významně tak u nich přispět k prevenci mikrovaskulárního poškození mozku a následného rozvoje kognitivního deficitu a demence.

8. Hort J, Rusina R. Paměť a její poruchy. Praha: Maxdorf, 2007, 422 s.
9. Leonenko G, Sims R, Shoai M, et al; GERAD consortium, Hardy J, Escott-Price V. Polygenic risk and hazard scores for Alzheimer's disease prediction. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019; 6(3): 456-465.
10. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 323(19):1934-1944.
11. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Nasrallah IM, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA.* 2019;322(6):524-534.
12. Miller R. Anesthesia for neurosurgery. In: Firestone L, Lebowitz P, Cook C, eds. *Clinical Anesthesia Procedures of Massachusetts General Hospital.* 3rd ed. Boston: Little Brown; 1988.



FACEBOOK

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

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

» ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**

» **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH

» UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**

» **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY

» INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH

» NOVINKY V **E-SHOPU**

... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Dávkování základní farmakoterapie a jeho vliv na prognózu pacientů hospitalizovaných pro srdeční selhání

Tomáš Krynský¹, Otto Mayer Jr.^{1,2}, Jan Bruthans³, Simona Bílková¹, Josef Jiráček⁴

¹II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

²Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice, Plzeň

³Centrum kardiovaskulární prevence, Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

⁴Správa informačního systému, Fakultní nemocnice, Plzeň

Východisko: Analyzovali jsme preskripci a dávkování základní farmakoterapie u chronického srdečního selhání (CHSS) v době propuštění z hospitalizace pro kardiální dekompenzaci a nakolik mohly ovlivnit prognózu pacientů.

Metodika: Celkem bylo sledováno 4097 pacientů (průměrný věk 70,7 let, 60,2 % mužů) hospitalizovaných v letech 2010–2020 pro kardiální dekompenzaci. Vitální stav byl zjištěn na základě registrů ÚZIS, ostatní okolnosti z nemocničního informačního systému.

Výsledky: Preskripce betablokátorů (BB) činila 77,5 % (resp. jen 60,8 % pokud budeme počítat výhradně BB s důkazem u CHSS), blokátorů systému renin-angiotenzin (RAS) 79 % a antagonistů mineralokortikoidního receptoru (MRA) 45,3 %. Takřka 87 % bylo v době propuštění léčeno furosemidem, ale jen asi 53 % pacientů s CHSS ischemické etiologie užívalo statin. Nejvyšší cílovou dávkou BB mělo doporučeno ≈ 11 %, RAS blokátorů ≈ 24 %, zatímco MRA ≈ 12 % pacientů. U pacientů s konkomitantní renální insuficiencí byla preskripce BB a MRA obecně méně častá a se signifikantně nižším dávkováním, u RAS blokátoru tomu bylo naopak (jakkoliv statisticky nevýznamně). U pacientů s EF ≤ 40 % byla preskripce BB a RAS blokátorů častější, ale s významně nižším dávkováním. Naopak MRA byly doporučeny u těchto pacientů jak častěji, tak i ve vyšších dávkách. Z hlediska mortalitního rizika vykazovali pacienti léčení jen redukovanou dávkou RAS blokátorů asi o 77 % vyšší riziko úmrtí do 1 roku (resp. o 42 % v případě úmrtí do 5 let). Významný vztah byl nalezen rovněž mezi mortalitou a doporučenou dávkou furosemidu.

Závěry: Preskripce i dávkování základní farmakoterapie zdaleka nedosahují svého optima a v případě RAS blokátorů toto má zřejmě vliv i na prognózu pacientů.

Klíčová slova: dávka, chronické srdeční selhávání, kardiální dekompenzace, léčba, mortalita.

Dosing of basic pharmacotherapy and its effect on the prognosis of patients hospitalized for heart failure

Background: We analyzed the prescription and dosage of essential pharmacotherapy in chronic heart failure (HF) at the time of discharge from the hospitalization for cardiac decompensation and how it may have influenced the prognosis of the patients.

Methods: We followed 4097 patients [mean age 70.7, 60.2% males] hospitalized for HF between 2010 and 2020. The vital status we ascertained from the population registry, other circumstances from the hospital information system.

Results: The prescription of beta-blockers (BB) was 77.5% (or only 60.8% of BB with evidence in HF), 79% of renin-angiotensin system (RAS) blockers, and 45.3% of mineralocorticoid receptor antagonists (MRA). Almost 87% of patients were treated with furosemide at the time of discharge, while only ≈ 53 % of patients with ischemic etiology of HF took a statin. The highest

target dose of BB was recommended in $\approx 11\%$ of patients, RAS blockers in $\approx 24\%$, and MRA in $\approx 12\%$ of patients. In patients with concomitant renal insufficiency, the prescription of BB and MRA was generally less frequent and on a significantly lower dosage. In contrast, the opposite was true for the RAS blocker (however statistically insignificant). In patients with $EF \leq 40\%$, the prescription of BB and RAS blockers were more frequent but in a significantly lower dosage. On the contrary, MRAs were recommended in these patients more often and in higher doses. In terms of mortality risk, patients treated only with a reduced dose of RAS blockers showed a 77% higher risk of death within one year (or 42% within five years). A significant relationship was also found between mortality and the recommended dose of furosemide.

Conclusions: The prescription and dosage of essential pharmacotherapy are far from optimal, and in the case of RAS blockers, this affected the patient's prognosis as well.

Key words: chronic heart failure, cardiac decompensation, dose, mortality, therapy.

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje prognosticky jednu z nejvýznamnějších komplikací většiny kardiovaskulárních chorob (1). Paradoxně zejména díky výraznému zlepšení v přežívání akutních forem ischemické choroby srdeční jeho celková prevalence setrvale narůstá, tudíž roste i populační dopad opatření, která mohou rozvoj CHSS alespoň zpomalit. Na druhé straně oproti situaci na konci minulého století již dnes máme k dispozici dokonce několik lékových skupin a dalších léčebných opatření, které prokazatelně zlepšují prognózu pacientů s CHSS (řada dalších je ve výzkumu). Základní pravidla pro péči o pacienty s CHSS nám také sumarizují pravidelně aktualizovaná Guidelines, ta poslední pocházejí z roku 2021 (2). Základním předpokladem úspěšnosti jakékoliv formulované léčebné strategie je její náležitá implementace do klinické praxe. Asi nejpřesnějším odrazem úspěšnosti této strategie je pak zase pokles mortality a rekurence příslušné choroby. V naší předchozí studii jsme analyzovali mortalitní trendy u pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci v posledních deseti letech a zjistili jsme, že mortalitní riziko klesá v čase jen velmi pozvolna; v plně adjustovaném modelu byl každý rok hospitalizace spojen vždy s asi 5% poklesem relativního rizika úmrtí do 1 roku. Naproti tomu absolutní jednorokní celková mortalita v celém souboru činila stále více než 20%, zatímco ta pětiletá dokonce až 55% (3).

Z hlediska farmakoterapie libovolné choroby představuje klíčový moment nejen fakt, že léčba byla vůbec zahájena, ale také zda byla náležitě dávkována. Akceptovaným pravidlem u farmakoterapie CHSS (a nejen tam) je, že základní lékové skupiny, které mají důkaz svého přínosu u této choroby, mají být podávány v maximální tolerované dávce. Jako míra tolerance se obvyklé používá krevní tlak, tepová frekvence, ale také třeba renální funkce pacienta a individuální subjektivní snášenlivost preparátu. Bohužel pacienti s CHSS z těchto hledisek představují velmi heterogenní skupinu a nelze zde tedy formulovat paušální doporučení dávky příslušného preparátu.

V naší studii jsme se pokusili analyzovat, jaké dávkování základní farmakoterapie bylo pacientům hospitalizovaným pro srdeční selhání v době propuštění doporučováno, které další okolnosti mohly toto rozhodnutí eventuálně ovlivnit a jaká byla prognóza pacientů ve skupinách podle použitého dávkování.

Metodika

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy Správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a poz-

dějších dodatků. Studijní protokol byl schválen lokální Etickou komisí Fakultní nemocnice (FN) Plzeň, pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se Zákonem na ochranu osobních údajů a směrnici GDPR Evropské komise.

Design a studovaný soubor

Analýza představuje deskriptivní survey a prospektivní studii pacientů hospitalizovaných pro převážně de-novo manifestaci chronického srdečního selhávání (CHSS). Toto hlavní kvalifikující kritérium je založeno na klinickém dojmu ošetřujícího lékaře, formálně deklarovaném v propouštěcí zprávě pacienta jako hlavní diagnóza vedoucí k hospitalizaci. Všichni zařazení pacienti byli hospitalizováni ve FN Plzeň na jedné z pěti tamních klinik poskytujících internistickou péči, a to v období od 1. 1. 2010 do 29. 9. 2020. Celkem jsme na základě informačního systému takto identifikovali 9354 hospitalizací, což nám dalo iniciální soubor 5804 individuálních pacientů (3550 hospitalizací proběhlo u stejných osob jako rekurence srdečního selhání), u nichž nebyl v předcházejících 10 letech v systému žádný záznam ohledně předchozí hospitalizace pro srdeční selhání. Z tohoto iniciálního souboru dále 689 pacientů zemřelo během hospitalizace, 881 bylo starších než 85 let a dalších 137 osob bylo vyřazeno po zhodnocení jejich dokumentace, když bylo seznáno, že srdeční selhání nebyla pravděpodobně vedoucí příčina jejich hospitalizace. Finální soubor tedy představovalo 4097 pacientů s manifestním CHSS, kteří přežili úvodní hospitalizaci a byli odesláni s doporučením do ambulantní péče.

Sběr dat

S výjimkou vitálního statusu (viz dále) byla v této analýze použita výhradně data obsažená v nemocničním informačním systému FN Plzeň. Zaměřili jsme se na následující informace: anamnézu kardiovaskulárních chorob, koronárních revaskularizací, diabetes mellitus, hypertenze, malignit (bez ohledu na jejich aktuální staging/grading) a udávanou anamnézu kouření. Primární etiologie CHSS byla kriticky zhodnocena na základě dostupných informací (zejména s ohledem, zda lze ischemickou etiologii či nikoliv). Hodnota ejekční frakce byla derivována z popisu echokardiografie realizované během hospitalizace (což byla většina případů) či z vyšetření co možná časově nejbližší hospitalizaci. Podobně přítomnost fibrilace síní či flutteru byla buď derivována z EKG realizovaného za hospitalizace, či pokud byla kdekoliv uvedena jako anamnestická okolnost. Velká pozornost byla věnována farmakoterapii

doporučené pacientovi v propouštěcí zprávě, a to (u lékových skupin, které nás speciálně zajímaly) včetně dávkování.

Základní laboratorní screening byl proveden u všech pacientů jako součást jejich klinického managementu, a to v laboratořích Ústavu klinické biochemie a hematologie FN Plzeň. Všechny laboratorní metody jsou součástí systému pravidelné kontroly kvality, ke stanovení základních analytů, které nás zajímaly (tj. glykemie, lipidy, kreatinin a natriuretické peptidy) bylo použito komerčních kitů a chemikálií a vyšetření realizována na standardní analytické platformě (COBAS 8000, ROCHE Diagnostics, Basel, Švýcarsko).

Vitální status pacientů byl ověřen v režii Ústavu zdravotnické informace a statistiky. Pokud pacient zemřel v období od propuštění z hospitalizace do 30. 12. 2020, zajímalo nás především datum úmrtí, a dále pak i deklarovaná primární příčina úmrtí, kterou jsme pak ještě dále prověřovali na základě dostupných informací, např. v našem informačním systému (jakkoliv tento údaj nakonec nebyl pro potřeby této analýzy použit).

Zpracování dat

Pro potřeby deskriptivní i mortalitní analýzy byly zjištěné údaje definovány a dichotomizovány takto: Podle hodnoty EF byli pacienti rozděleni do tří obvyklých skupin, tj. $\leq 40\%$, $41\text{--}50\%$ a $\geq 51\%$. Primární etiologie CHSS byla odhadnuta tak, že všichni pacienti s anamnézou infarktu myokardu, koronární revaskularizace nebo angiograficky zjištěnou stenózou koronárního řečiště více než 50% byli zařazeni do skupiny „Ischemická choroba srdeční (IChS)“. Pokud byla v propouštěcí zprávě deklarována dilatační kardiomyopatie (KMP), valvulární choroba srdeční, post-tachykardická KMP, pozánětlivá KMP či jiná zjevná příčina (alkohol, předchozí onkologická léčba...), byli tito pacienti zařazeni do skupiny „non-IChS“. Zbývající pacienti s hypertenzí a/nebo diabetem byli kategorizováni jako IChS, zatímco ti bez těchto diagnóz jako „non-IChS“. Ostatní důležité komorbidity byly definovány následujícím způsobem: hypertenze, pokud tato diagnóza byla explicitně zmíněna v propouštěcí zprávě či anamnéze či pokud byli pacienti léčeni antihypertenzivy nad rámec těch užívaných v léčbě CHSS. Diabetes mellitus byl určen, pokud byl opět explicitně zmíněn v dokumentaci, pacient byl léčen antidiabetiky či vykazoval laboratorní známky této choroby (nejvyšší lačná glykemie během hospitalizace ≥ 7 či nejvyšší ne-lačná $\geq 11,1$ či HbA1c ≥ 52 mmol/mol). Hypercholesterolemie byla definována jako LDL-cholesterol $\geq 1,8$ mmol/l. Nejvyšší zaznamenaná hodnota kreatinu během hospitalizace byla použita pro kalkulaci glomerální filtrace (eGFR) na základě rovnice CKD-EPI 4 a pacienti rozděleni do tří skupin podle KDOQI (National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) gradingu, tj. > 60 ml/min, $30\text{--}59,9$ ml/min a < 30 ml/min. Pro potřeby této analýzy rovněž kategorizovali přítomnost alespoň desetinásobně zvýšeného natriuretického peptidu (tj. BNP ≥ 1000 nebo N-terminální proBNP ≥ 3000 ng/l).

Základní doporučená farmakoterapie při srdečním selhání (GDMT, „guidelines-directed medical therapy“), tj. betablokátorů (BB), blokátorů systému renin-angiotensin (RAS), antagonistů mineralokor-

tikoidních receptorů (MRA), dále pak ještě statiny a furosemid, byla kategorizována do tří skupin podle svého dávkování (se zhruba ekvipotentním účinkem); detaily jsou uvedeny v tabulce 1. Doporučená dávka furosemidu byla rovněž kategorizována do třech skupin: ≤ 40 , > 40 a < 125 mg a ≥ 125 mg.

Pro potřeby mortalitní analýzy jsme za expozici („exposure“) považovali příslušnost do výše definované skupiny podle dávkování. Jako výstup („outcome“) byly použity jednoroční a pětiletá mortalita z jakékoliv příčiny. U pacientů s jen částečnou dobou sledování byla použita cenzorovaná doba přežití.

Statistická analýza dat byla realizována pomocí software STATISTICA 8 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA) a STATA 8 (STATA Corp LP, College Station, TX, USA), přičemž použity byly jen konvenční statistické metody (detaily jsou uvedeny v příslušných sekcích výsledků). Realizována byla rovněž analýza nezbytné velikosti vzorku (power calculation), která prokázala, že náš soubor je z hlediska očekávané incidence primárních výstupů dostatečně veliký.

Výsledky

Celkem bylo v této analýze hodnoceno 4097 pacientů (průměrný věk $70,7$ (\pm SD $10,3$), $60,2\%$ mužů) iniciálně hospitalizovaných pro dekompenzované srdeční selhání; medián doby hospitalizace činil 8 dní (IQR: $4\text{--}13$). Základní parametry souboru jsou uvedeny v tabulce 2.

Tab. 1. Použitá kategorizace dávkování* základní farmakoterapie

	Snížená dávka	Standardní dávka	Zvýšená dávka
Betablokátorů „s důkazem“			
bisoprolol	$< 2,5$	$\geq 2,5$ & < 10	≥ 10
carvedilol	$< 12,5$	$\geq 12,5$ & < 50	≥ 50
metoprolol sukcinát	< 50	≥ 50 & < 200	≥ 200
nebivolol	$< 2,5$	$\geq 2,5$ & $< 7,5$	$\geq 7,5$
Betablokátorů „bez důkazu“			
acebutol	< 200	≥ 200 & < 400	≥ 400
atenolol	< 50	≥ 50 & < 100	≥ 100
betaxalol	< 15	≥ 15 & < 20	≥ 20
metoprolol tartarát	< 50	≥ 50 & < 200	≥ 200
Inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron			
cilazapril	$< 2,5$	$\geq 2,5$ & < 5	≥ 5
enalapril	< 10	≥ 10 & < 20	≥ 20
fosinopril	< 10	≥ 10 & < 40	≥ 40
imidapril	< 5	≥ 5 & < 10	≥ 10
lisinopril	< 20	≥ 20 & < 35	≥ 35
perindopril	< 5	≥ 5 & < 10	≥ 10
quinalapril	< 10	≥ 10 & < 20	≥ 20
ramipril	< 5	≥ 5 & < 10	≥ 10
trandolapril	< 2	≥ 2 & < 4	≥ 4
candesartan	< 16	≥ 16 & < 32	≥ 32
irbesartan	< 150	≥ 150 & < 300	≥ 300
losartan	< 50	≥ 50 & < 100	≥ 100
telmisartan	< 40	≥ 40 & < 80	≥ 80
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů			
eplerenon	< 25	≥ 25 & < 50	≥ 50
spironolakton	< 25	≥ 25 & < 50	≥ 50
Statiny			
atorvastatin	< 20	≥ 20 & < 40	≥ 40
fluvastatin	< 80	≥ 80	—
lovastatin	< 40	≥ 40 & < 80	≥ 80
rosuvastatin	< 10	≥ 10 & < 40	≥ 40
simvastatin	< 40	≥ 40 & < 80	≥ 80

* celková denní dávka příslušného farmaka v mg

Tab. 2. Základní charakteristiky souboru [průměr (směrodatná odchylka) nebo proporce faktorů]

n	4097
Věk (roky)	70,7 (10,3)
Pohlaví (% mužů)	60,2
Trvání hospitalizace (dny)	9,51 (8,0)
Hospitalizace ≥ 10 dní (%)	41,3
Koronární revaskularizace (%)	27,8
Anamnéza kouření* (%)	21,6
Hypertenze (%)	89,2
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,28 (0,97)
LDL ≥ 1,8 mmol/l (%)	62,9
Glykemie nalačno (mmol/l)	7,32 (2,54)
Diabetes mellitus [†] (%)	67,8
Kalkulovaná glomerulární filtrace (eGFR) [‡] (ml/min)	48,0 (22,5)
Kategorie eGFR (%):	
> 60 ml/min	28,6
30–59,9 ml/min	49,4
< 30 ml/min	22,0
Natriuretické peptidy ≥ 10× vyšší než HLN [§] (%)	56,3
Fibrilace síní nebo flutter (%)	48,8
Anamnéza malignity	10,4
Implantovaný kardioverter-defibrilátor	14,3
Ejekční frakce (%)	41,8 (14,9)
Kategorie ejekční frakce (%):	
≤ 40 %	50,2
41–50 %	17,3
> 50 %	29,0
neurčena	3,5
Předpokládaná etiologie srdečního selhání (%):	
Ischemická choroba srdeční (ICHS) [§]	67,5
non-ICHS [‡]	32,5
Základní farmakoterapie srdečního selhání (%):	
Furosemid	86,7
Betablokátory (všechny)	77,5
Betablokátory (s důkazem**)	61,1
Inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron	79,0
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	45,3
Statiny	47,0

LDL – low-density lipoprotein; HLN – horní limit normálního rozmezí; *aktivní či ex-kouření; †nejvyšší zaznamenaná glukóza nalačno ≥ 7 nebo ne-nalačno ≥ 11,1 mmol/l, anamnéza diabetu a/nebo léčba antidiabetiky; ‡podle CKD-EPI standardu (viz metodika), pro kalkulaci použita nejvyšší zaznamenaná hodnota kreatininu během hospitalizace; §BNP ≥ 1000 ng/l nebo NT-proBNP ≥ 3000 ng/l; §anamnéza infarktu myokardu, koronární revaskularizace nebo hypertenze (při absenci ostatních deklarovaných příčin);* dilatační kardiomyopatie (KMP), valvular choroba srdeční, tachykardií-indukovaná KMP, pozánětlivá KMP či jiná příčina neuvedená dříve; **bisoprolol, carvedilol, metoprolol-sukcinát nebo nebivolol

Deskriptivní analýza použitého dávkování základní farmakoterapie

Graf 1 udává proporce dávkování pro všech pět tříd farmakoterapie, které jsou zde analyzovány (a zvláště jsou uvedeny ještě BB s důkazem u CHSS, tj. bisoprolol, carvedilol metoprolol sukcinát a nebivolol). Více než 86 % pacientů bylo z hospitalizace propuštěno s doporučenou léčbou furosemidem. Na druhou stranu jen necelých 8 % užívalo v době propuštění dávku 125 mg a výše, a naopak takřka 41 % nevyžadovalo vyšší dávku než 40 mg furosemidu (z čehož asi 1/4 vystačila dokonce i s nižší dávkou než 40 mg). Z hlediska třech základních GDMT u CHSS (BB s důkazem, blokátory RAS a MRA) o něco více než jedna třetina pacientů doporučenou jen standardní dávku a jen cca 7–24 % pacientů byla doporučena maximální dávka (nejlepší situace byla v tomto směru u blokátorů RAS, nejhorší u BB s důkazem). Naopak až 40 % pacientů nebyl podáván BB (i když tento počet by eventuálně bylo možno

snížit o ≈ 17 % pacienty, kterým byl doporučen jen BB bez důkazu) a takřka 55 % MRA. Až 53 % hodnocených pacientů vůbec neužívalo statin a jen ≈ 15 % mělo doporučenou nejvyšší možnou dávku (tj. 80 mg atorvastatinu či ekvivalent).

Tabulka 3 analyzuje dále základní farmakoterapii v podskupinách podle vybraných třech okolností, které by mohlo dále zvolené dávkování ovlivnit. Ischemická etiologie CHSS signifikantně ovlivnila dávkování BB, blokátorů RAS a především statinů. U pacientů s non-ICHS etiologií byla tendence ke zvýšené preskripci nejvyšší dávky BB, zatímco u těch s ICHS byly doporučeny zase vyšší dávky blokátorů RAS a statinů. Kategorie ejekční frakce signifikantně ovlivnila preskripci všech sledovaných farmakologických tříd s výjimkou diuretik. Nejmarkantnější rozdíl byl pozorován u MRA, kde byla zřetelná tendence k vyššímu dávkování (a i preskripci obecně) u pacientů s dysfunkcí levé komory (EF ≤ 40 %). Z hlediska stratifikované glomerulární filtrace bylo celkem nepřekvapivě použito markantně vyšší dávkování furosemidu, a naopak nižší dávkování MRA u pacientů s renální insuficiencí.

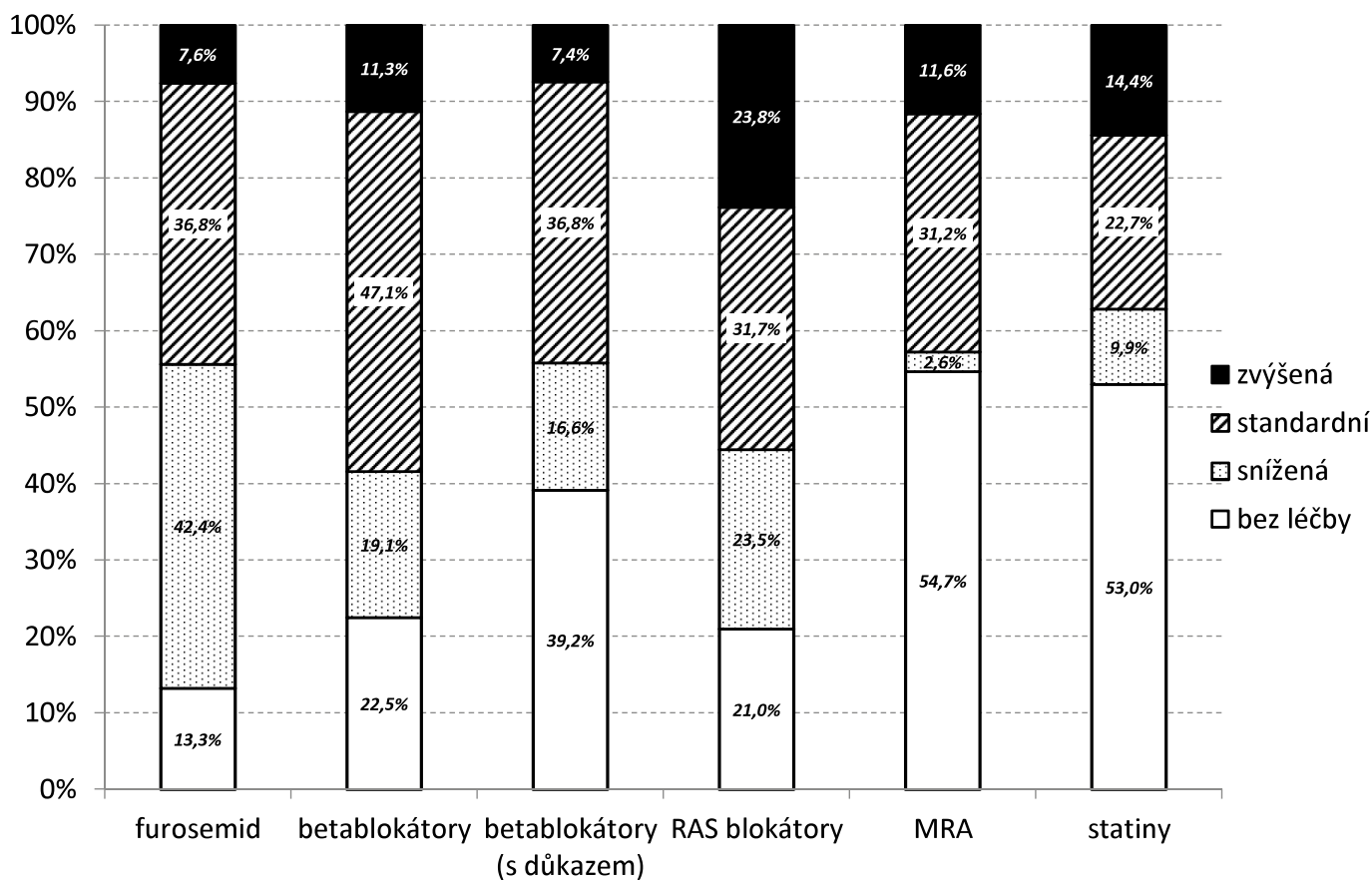
Mortalitní analýza použitého dávkování základní farmakoterapie

V celém souboru v průběhu sledovaného období (dohromady 13 697 človeko-let sledování) zemřelo 2207 osob, při střední době sledování 987 (IQR: 366–1868) dní. Třicetidenní mortalita činila 3,2 %, jednoroční 20,4 % zatímco pětiletá mortalita (u cca 50 % souboru, tj. 2010–2015) 55,4 %. V prvním kroku byla testována prediktivní síla jednotlivých kovariátů (uvedených tabulce 1) z hlediska mortalitního rizika. Při použití Coxova modelu jako závislé proměnné následující parametry významně zvyšovaly riziko úmrtí do 1 roku od příjmu k hospitalizaci [hazard ratio (95% interval spolehlivosti), p]: věková dekáda [1,27 (1,14–1,42), p < 0,0001]; mužské pohlaví [1,29 (1,05–1,59), p = 0,018]; anamnéza malignity [1,61 (1,23–2,09), p < 0,0001]; desetinásobně zvýšený natriuretický peptid [1,75 (1,41–2,18), p < 0,0001] a kategorie eGFR [1,17 (1,00–1,36), p = 0,047]. Jako protektivní faktory model identifikoval LDL ≥ 1,8 mmol/l [0,77 (0,63–0,94), p = 0,009] a implantovaný kardioverter-defibrilátor [0,47 (0,28–0,79), p = 0,004]. Stejně proměnné vstoupily významně do regresního modelu, i pokud jsme použili jako závislou proměnnou pětiletou mortalitu. Navíc ale ještě zvyšovala riziko úmrtí délka hospitalizace ≥ 10 dní [1,25 (1,10–1,43), p = 0,001], a naopak snižoval rok hospitalizace [0,97 (0,95–0,99), p = 0,010].

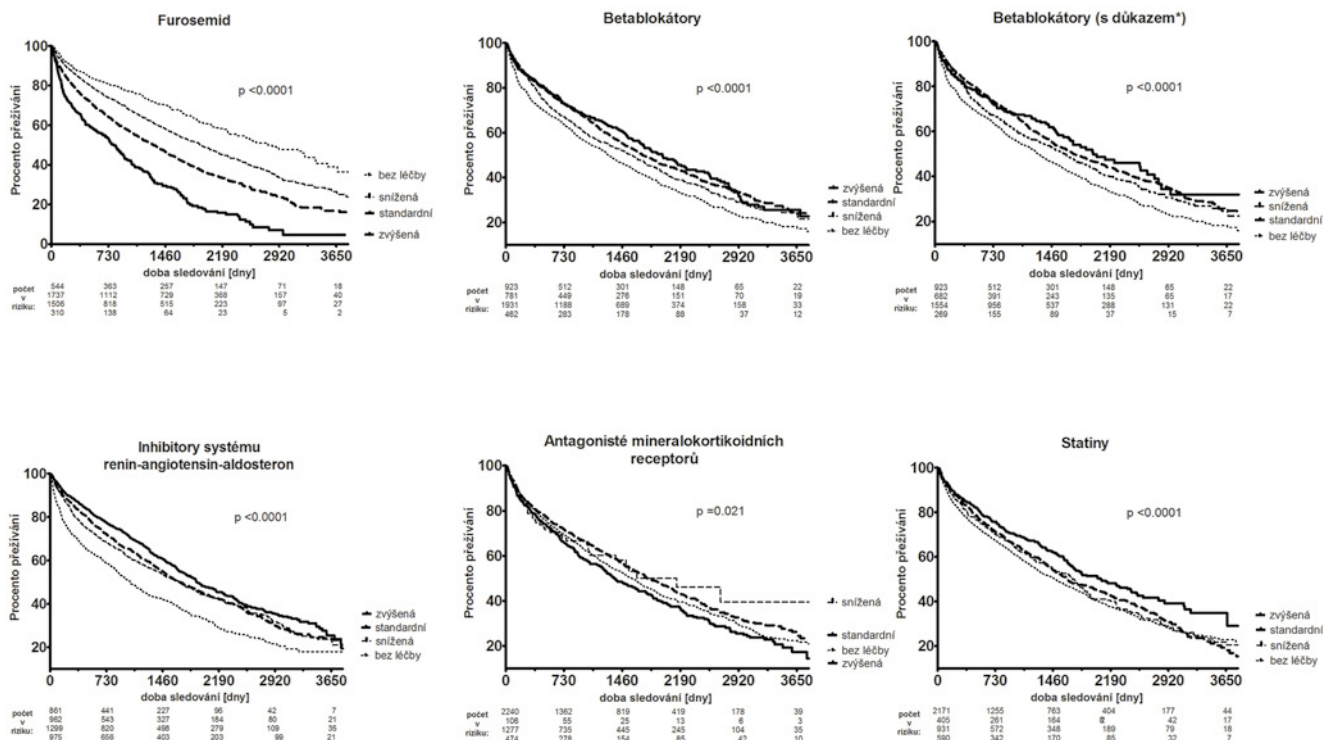
Kaplan-Meierovy křivky vztahu mezi použitým dávkováním základní farmakoterapie (BB s důkazem jsou opět uvedeny zvláště) a přežíváním pacientů během sledování udává graf 2. Zřetelný vztah mezi dávkou v době propuštění z hospitalizace a přežívání vykazuje furosemid. Základní GDMT (tj. BB s důkazem, blokátory RAS a MRA) vykazují zhoršené přežívání v případě, že nebyly vůbec doporučeny, vztah mezi dávkou a mortalitou zde ale není příliš přesvědčivý. Určitý náznak lepší prognózy byl pozorován u nejvyšší dávky BB a RAS blokátorů a očividně lepší přežívání vykazovali také pacienti léčení maximální dávkou statinu.

V poslední analýze (Tab. 4) jsme porovnali relativní riziko úmrtí podle doporučeného dávkování po adjustaci (ve dvou krocích, po jen bazální adjustaci na věk, pohlaví a kategorii EF a poté i na ostatní potenciální kovariáty). V zásadě přesvědčivý nezávislý vztah mezi dávkováním

Graf 1. Doporučené dávkování základní farmakoterapie v době propuštění z hospitalizace pro kardiální dekompenzaci (pro definici jednotlivých skupin dávkování viz Metodika)



Graf 2. Kaplan-Meierovy křivky vztahu mezi doporučeným dávkováním základní farmakoterapie (viz Metodika) a přežíváním pacientů



* bisoprolol, carvedilol, metoprolol-sukcinát nebo nebivolol, naopak pacienti léčení ostatními BB (n = 669) byli z této jednotlivé analýzy zcela vyřazeni

Tab. 3. Dávkování základní farmakoterapie v některých speciálních podskupinách [%]

	Bez léčby	Snížená dávka	Standardní dávka	Zvýšená dávka	P*
Furosemid					
ICHS	13,2	40,6	38,5	7,7	
Non-ICHS	13,3	44,9	34,4	7,4	0,498
Ejekční frakce ≤ 40 %	12,9	43,3	36,0	7,8	
Ejekční frakce 41–50 %	15,0	42,6	35,5	6,9	
Ejekční frakce ≥ 51 %	13,0	40,5	38,7	7,8	0,541
eGFR ≥ 60 ml/min	14,4	47,2	34,8	3,6	
eGFR 30–59,9 ml/min	8,8	43,9	40,8	6,5	
eGFR < 30 ml/min	9,0	32,0	40,8	18,2	< 0,0001
Betablokátor					
ICHS	22,8	19,5	48,2	9,5	
Non-ICHS	22,2	18,4	45,7	13,7	< 0,0001
Ejekční frakce ≤ 40 %	16,8	22,3	50,3	10,6	
Ejekční frakce 41–50 %	26,1	14,1	47,1	12,7	
Ejekční frakce ≥ 51 %	27,8	17,0	42,9	12,3	< 0,0001
eGFR ≥ 60 ml/min	20,3	19,3	49,9	10,5	
eGFR 30–59,9 ml/min	21,6	18,5	47,4	12,5	
eGFR < 30 ml/min	27,7	18,8	42,2	11,3	< 0,0001
Inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron					
ICHS	19,5	23,4	31,9	25,2	
Non-ICHS	23,1	23,5	31,5	21,9	0,002
Ejekční frakce ≤ 40 %	19,2	29,9	30,9	20,0	
Ejekční frakce 41–50 %	21,0	18,6	31,8	28,6	
Ejekční frakce ≥ 51 %	22,8	16,1	32,6	28,5	0,027
eGFR ≥ 60 ml/min	19,0	28,0	31,2	21,8	
eGFR 30–59,9 ml/min	19,4	23,4	32,7	24,5	
eGFR < 30 ml/min	30,4	17,3	26,6	25,7	0,172
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů					
ICHS	54,8	2,6	30,7	11,9	
Non-ICHS	54,5	2,6	31,8	11,1	0,954
Ejekční frakce ≤ 40 %	44,6	3,5	38,6	13,3	
Ejekční frakce 41–50 %	65,1	1,4	23,1	10,4	
Ejekční frakce ≥ 51 %	65,2	1,9	23,4	9,5	< 0,0001
eGFR ≥ 60 ml/min	51,3	3,1	32,6	13,0	
eGFR 30–59,9 ml/min	50,1	2,4	34,1	13,4	
eGFR < 30 ml/min	67,2	2,0	22,4	8,4	< 0,0001
Statiny					
ICHS	42,8	10,1	27,2	19,9	
Non-ICHS	51,7	7,4	25,2	15,7	< 0,0001
Ejekční frakce ≤ 40 %	47,4	9,5	24,4	18,7	
Ejekční frakce 41–50 %	55,2	8,7	24,8	11,3	
Ejekční frakce ≥ 51 %	58,9	10,9	20,4	9,8	< 0,0001
eGFR ≥ 60 ml/min	55,1	8,0	20,4	16,5	
eGFR 30–59,9 ml/min	51,8	11,3	23,7	13,2	
eGFR < 30 ml/min	54,4	8,9	22,4	14,3	0,311

*rozdíl v proporci dávkování mezi podskupinami (adjustováno na věk a pohlaví)

a prognózou jsme potvrdili pouze u furosemidu, kde byla zjištěna inverzní asociace mezi doporučenou dávkou a pětiletou mortalitou. Významně vyšší riziko úmrtí po roce či 5 letech vykazovali po plné adjustaci dále pacienti zcela bez léčby RAS blokátorem nebo užívající pouze redukovanou dávku. Pro ostatní lékové skupiny nebyl vztah mezi dávkováním a prognózou u pacientů s CHSS přesvědčivý.

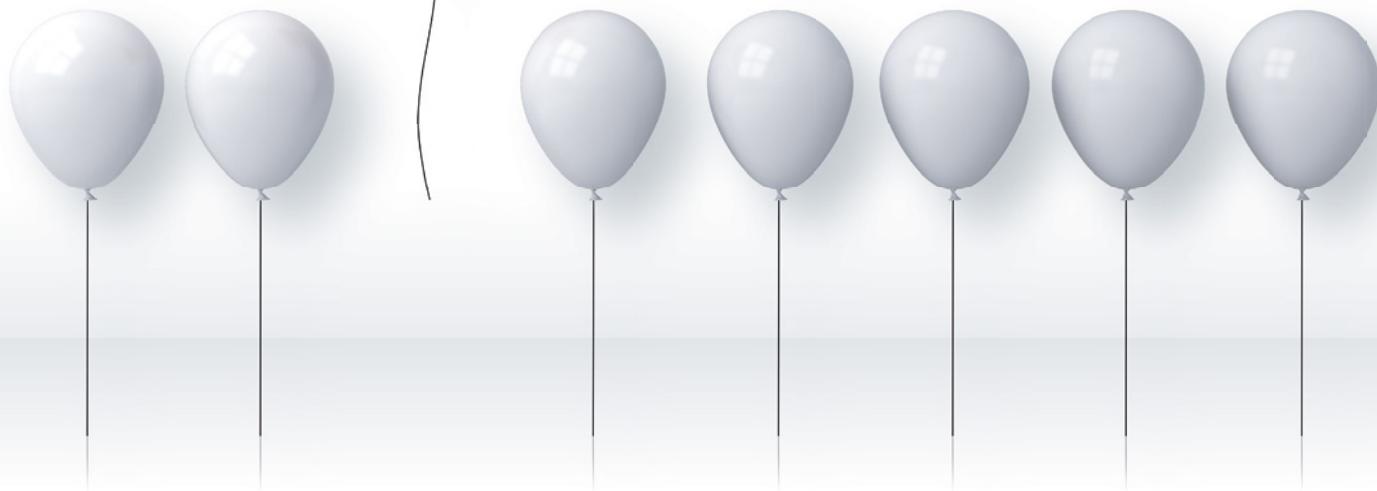
Diskuze

V naší analýze jsme se pokusili analyzovat, nakolik doporučená farmakologie v době propuštění z hospitalizace pro kardiální dekompenzace odpovídá současným terapeutickým standardům u CHSS (2). Až 77,5 % pacientů mělo v době propuštění z hospitalizace doporučený BB (ale jen u 60,8 % to byl BB s důkazem u CHSS, tj. bisoprolol, carvedilol, metoprolol sukcinát nebo nebivolol), 79 % blokátor RAS a 45,3 %

MRA. Máme například možnost tento výsledek porovnat s poměrně rozsáhlým registrem (organizovaným ESC) více než 12 400 pacientů s CHSS z 211 evropských center (5). Preskripce základní farmakoterapie v době propuštění z hospitalizace činila v tomto registru 71,87 % pro BB („s důkazem“), 77,0 % pro blokátory RAS a 55,3 % pro MRA. Asi první markantní rozdíl je v preskripci BB a jde bezpochyby na vrub faktu, že takřka 17 % pacientů obdrželo v době propuštění doporučení užívat BB, který nemá důkaz (a tudíž ani registrovanou indikaci) u srdečního selhání. Pro korektnost je nutno konstatovat, že v naší studii jsme nenašli žádný rozdíl v prognóze pacientů, ať již byli léčeni BB „s důkazem“, či bez něj (hazard risk ratio pro léčbu BB „bez důkazu“ a pětiletou mortalitu činilo v našem souboru 0,88 (0,73–1,05), oproti léčbě BB „s důkazem“). Na druhé straně náležitě designované intervenční studie (což ta naše není) léčbu libovolným BB u srdečního selhání nepodporují. Především



LÉČÍME SRDCEMÍ



NEZAMĚNITELNOST s ostatními léky díky unikátnímu tvaru tablety¹

Zkrácená informace o přípravku

Concor COR 2,5 mg, Concor COR 5 mg, Concor COR 10 mg, potahované tablety. **Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje 2,5 mg nebo 5 mg nebo 10 mg bisoprololu fumaras. **Indikace:** Léčba stabilizovaného chronického srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí levé komory spolu s ACE inhibitory, diuretiky a případně srdečními glykosidy. **Kontraindikace:** Bisoprolol je kontraindikovaný u pacientů s chronickým srdečním selháním u následujících stavů: akutní srdeční selhání nebo dekompenzace srdečního selhání vyžadující i.v. inotropní terapii, kardiogenní šok, AV blok druhého nebo třetího stupně (bez zavedeného kardiostimulátoru), syndrom chorého sinu, sinoatriální blok, bradykardie pod 60 tepů/min před zahájením léčby, hypotenze (systolický tlak pod 100 mm Hg), těžké astma bronchiale, pozdní stádia ischemické choroby dolních končetin a Raynaudův syndrom, neléčený feochromocytom, metabolická acidóza, přecitlivělost na bisoprolol nebo pomocné látky obsažené v přípravku. **Zvláštní upozornění:** Bisoprolol musí být podáván s opatrností u těchto stavů: tendence k bronchospasmu (astma bronchiale, obstrukční choroba bronchopulmonální), diabetes mellitus s vysokým kolísáním hladin krevního cukru; mohou být maskovány příznaky hypoglykémie, přísná redukční dieta, probíhající desenzibilizační terapie, AV blok prvního stupně, Prinzmetalova angina pectoris, ischemická choroba dolních končetin (zhoršení obtíží se může objevit zvláště na začátku léčby), celková anestézie. **Těhotenství a kojení:** Bisoprolol by neměl být užíván během těhotenství a kojení. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): bradykardie. Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$): zhoršení srdečního selhání, závratě, bolest hlavy, gastrointestinální potíže, jako je nauzea, zvracení, průjem a zácpa, pocit chladu nebo necitlivosti v končetinách, hypotenze, astenie, únava. **Interakce:** Nedoporučené kombinace: blokátory kalciového kanálu typu verapamilu a v menším rozsahu diltiazemu: negativní vliv na kontraktilitu a AV vedení. Intravenózní podání verapamilu u pacientů léčených betablokátozem může vést k prohloubené hypotenzii a AV bloku. Antiarytmika třídy I (např. chinidin, disopyramid, lidokain, fenytoin, flekainid, propafenon): možné zesílení účinků na AV převod a zesílení negativně inotropního účinku. Centrálně působící antihypertenziva, jako je klonidin a další (např. methyldopa, moxonidin, rilmenidin): současné užívání centrálně působících antihypertenziv může zhoršit srdeční selhání snížením centrálního tonu sympatiky (snížení srdeční frekvence a srdečního výdeje, vasodilatace). Náhlé vysazení, zvláště před ukončením léčby betablokátozem, může zvýšit riziko „rebound hypertenze“. **Dávkování:** Léčba bisoprololem má být zahájena postupnou titrací dávky podle následujících kroků: 1,25 mg denně po dobu 1 týdne; v případě dobré tolerance zvýšit na 2,5 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 3,75 mg denně další týden; v případě dobré tolerance zvýšit na 5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 7,5 mg denně další 4 týdny; v případě dobré tolerance zvýšit na 10 mg denně jako udržovací dávku. Maximální doporučená dávka je 10 mg denně. Pokud není maximální doporučená dávka dobře tolerována, může být zváženo postupné snížení dávkování. Tablety bisoprololu se polykají celé ráno, mohou se užívat zároveň s jídlem, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny. Tablety se nezvýkají. **Balení:** 28, 56 nebo 100 potahovaných tablet. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** Merck spol.s.r.o, Praha, Česká republika. **Registrační číslo:** Concor COR 2,5 mg: 77/026/01-C, Concor COR 5 mg: 77/027/01-C, Concor COR 10 mg: 77/028/01-C. **Podmínky uchovávání:** Concor COR 2,5 mg uchovávejte při teplotě do 25 °C. Concor COR 5 mg a Concor COR 10 mg uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Datum poslední revize textu:** 06. 11. 2020. Výdej na lékařský předpis.

Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si, prosím, přečtěte úplnou informaci o přípravku.

Úplnou informaci o přípravku poskytneme na adrese společnosti Merck spol. s r.o.

MERCK spol. s r.o., Na Hřebenech II 1718/10, 140 00 Praha 4, tel: +420 272 084 211, www.merck.cz

Tab. 4. Mortaltní riziko podle dávkování základních skupin farmakoterapie

	Bez léčby	Snížená dávka	Standardní dávka	Zvýšená dávka
Jednorocní mortalita				
Model částečně adjustován*:				
Furosemid	0,33 (0,24–0,45); p < 0,0001	0,38 (0,31–0,48); p < 0,0001	0,60 (0,48–0,75); p < 0,0001	1
Betablokátory	1,60 (1,23–2,07); p < 0,0001	1,14 (0,86–1,50); p = 0,373	1,05 (0,82–1,35); p = 0,681	1
Betablokátory (s důkazem)	1,26 (0,94–1,69); p < 0,0001	0,91 (0,67–1,24); p = 0,551	0,83 (0,62–1,10); p = 0,198	1
Inhibitory RAAS	2,49 (2,01–3,08); p < 0,0001	1,72 (1,37–2,15); p < 0,0001	0,91 (0,77–1,09); p = 0,301	1
Antagonisté MR	0,83 (0,67–1,04); p = 0,100	1,11 (0,72–1,72); p = 0,643	0,83 (0,65–1,04); p = 0,109	1
Statiny	1,37 (1,09–1,73); p = 0,008	1,15 (0,84–1,58); p = 0,388	1,04 (0,80–1,36); p = 0,746	1
Model plně adjustován†:				
Furosemid	0,66 (0,39–1,10); p = 0,111	0,57 (0,39–0,83); p = 0,003	0,80 (0,56–1,14); p = 0,211	1
Betablokátory	1,69 (1,13–2,53); p = 0,011	1,27 (0,84–1,93); p = 0,264	1,30 (0,90–1,87); p = 0,157	1
Betablokátory (s důkazem)	1,27 (0,82–1,95); p = 0,285	0,91 (0,57–1,44); p = 0,680	1,01 (0,67–1,52); p = 0,979	1
Inhibitory RAAS	2,07 (1,52–2,84); p < 0,0001	1,77 (1,28–2,43); p < 0,0001	0,98 (0,78–1,24); p = 0,861	1
Antagonisté MR	0,87 (0,64–1,19); p = 0,380	0,85 (0,40–1,79); p = 0,668	0,97 (0,69–1,35); p = 0,838	1
Statiny	1,36 (0,93–1,99); p = 0,118	1,42 (0,85–2,38); p = 0,186	1,39 (0,92–2,10); p = 0,118	1
Pětiletá mortalita				
Model částečně adjustován*:				
Furosemid	0,31 (0,25–0,38); p < 0,0001	0,39 (0,33–0,45); p < 0,0001	0,57 (0,49–0,67); p < 0,0001	1
Betablokátory	1,42 (1,19–1,69); p < 0,0001	1,27 (1,06–1,52); p = 0,010	1,14 (0,97–1,34); p = 0,115	1
Betablokátory (s důkazem)	1,30 (1,06–1,60); p = 0,012	1,14 (0,92–1,41); p = 0,239	1,04 (0,85–1,27); p = 0,721	1
Inhibitory RAAS	1,79 (1,55–2,05); p < 0,0001	1,34 (1,16–1,54); p < 0,0001	1,01 (0,90–1,12); p = 0,926	1
Antagonisté MR	0,82 (0,71–0,95); p = 0,007	0,85 (0,61–1,19); p = 0,353	0,77 (0,66–0,90); p = 0,001	1
Statiny	1,26 (1,08–1,47); p = 0,004	1,07 (0,87–1,32); p = 0,536	0,77 (0,94–1,33); p = 0,195	1
Model plně adjustován†:				
Furosemid	0,42 (0,29–0,61); p < 0,0001	0,50 (0,39–0,64); p < 0,0001	0,67 (0,53–0,85); p = 0,001	1
Betablokátory	1,23 (0,95–1,59); p = 0,117	1,16 (0,89–1,51); p = 0,265	1,14 (0,91–1,42); p = 0,262	1
Betablokátory (s důkazem)	1,01 (0,75–1,34); p = 0,974	1,08 (0,79–1,49); p = 0,618	1,09 (0,82–1,46); p = 0,547	1
Inhibitory RAAS	1,59 (1,30–1,95); p < 0,0001	1,42 (1,15–1,75); p = 0,001	1,11 (0,96–1,29); p = 0,154	1
Antagonisté MR	0,87 (0,71–1,08); p = 0,187	0,72 (0,41–1,26); p = 0,246	0,90 (0,72–1,12); p = 0,337	1
Statiny	1,22 (0,96–1,56); p = 0,104	1,13 (0,82–1,58); p = 0,457	1,43 (1,10–1,84); p = 0,007	1

Coxův model proporcionálních rizik [hazard ratio (95% intervaly spolehlivosti)]; RAAS, systém renin-angiotensin-aldosteron; MR, mineralokortikoidní receptor; *adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví a ejekční frakci $\leq 40\%$; † adjustováno na věkovou dekádu, pohlaví, kategorie ejekční frakce, rok hospitalizace, dobu hospitalizace ≥ 10 dní, ischemickou etiologií srdečního selhání, anamnézu koronární revaskularizace, malignity, hypertenze, fibrilace/flutteru síní nebo kouření, LDL $\geq 1,8$ mmol/l, diabetes mellitus, BNP 10x a více vyšší normální hodnota, kategorie kalkulované glomerální filtrace, implantovaný kardioverter

řada starších typů betablokátorů (zejména těch s nízkou kardioselektivitou či tzv. vnitřní sympatomimetickou aktivitou) vysloveně selhala v léčbě CHSS (6, 7). Konkrétně zdaleka nejčastěji předepisovaným BB „bez důkazu“ byl v našem souboru metoprolol-tartarát (doporučen byl při propuštění takřka 14 % pacientům). Tento BB nejen že postrádá důkaz a indikaci u CHSS, ale dokonce ve studii COMET prokázal asi o 17 % vyšší riziko mortality než carvedilol (tj. BB „s důkazem“) (8). Co je však důležitější, že k dispozici máme novější generaci metoprololu (sukcinát), který důkaz (a tudíž i deklarovanou indikaci) u CHSS má (9). K preskripci BB „bez důkazu“ není ani žádný ekonomický důvod, tudíž jedinou limitací je důslednost předepisujícího lékaře v respektování tohoto jednoduchého pravidla.

Poměrně příznivá byla v našem souboru preskripce blokátorů RAS (tj. ACE inhibitorů nebo sartanů), která činila 79 % (což bylo dokonce o něco málo více než ve výše zmíněném celoevropském registru (5)). Asi nejčastější klinickou příčinou, proč není léčba RAS blokátorem u CHSS zahájena, je tendence k nízkému tlaku, která je u pacientů s dekompenzovaným srdečním selháním častější, než je tomu u těch stabilizovaných. Na druhé straně v našem souboru jsme identifikovali celkem 719 pacientů (tj. více než 17 % souboru) s anamnézou hypertenze, kteří přesto neužívali RAS blokátor (ačkoliv mnohdy užívali i třeba jiné antihypertenzivum) a kteří asi představují (přinejmenším zčásti) další nevyužitý potenciál ke zvýšení preskripce RAS blokátorů. Ve studii

Špinarové a kolegů (10) byla u ambulantních pacientů s CHSS zjištěna asi 88% preskripce RAS blokátorů. Lze tedy důvodně předpokládat, že preskripce RAS blokátorů by mohla ještě v ambulantní péči u našich pacientů o něco málo narůst. Jen velmi malá byla v našem souboru preskripce sacubitril-valsartanu (ENTRESTO®), který mělo v době propuštění předepsáno jen 37 pacientů, tj. 1,8 % pacientů s EF $\leq 40\%$, kde můžeme tento preparát předepisovat a kde máme i důkaz jeho přínosu (11). Hlavním důvodem asi bylo, že tato relativně nová látka byla k dispozici až v poslední třetině období, které pokrývá naše studie, a v té době zde byla i limitující preskripční omezení (preparát nebyl hrazen pacientům ihned po primomanifestaci CHSS – což v současné době již neplatí). Poměrně významnou limitací preskripce tohoto preparátu je ale také jeho relativně silný antihypertenzní účinek, což v období bezprostředně po dekompenzaci CHSS asi hraje dosti významnou roli.

Jedním ze základních obecných principů farmakoterapie je kromě volby příslušného preparátu také náležitá dávkování. Jak ale vyplývá z naší analýzy, jen poměrně malé množství pacientů obdrželo základní GDMT v maximální možné dávce. Nejvyšší užitou dávkou BB obdrželo v naší studii jen asi 11,0 %, zatímco naopak redukovanou dávku mělo asi 17 % pacientů. Nemáme bohužel k dispozici žádnou informaci o tom, v jakém rozmezí se pohybovaly tepové frekvence pacientů v jednotlivých skupinách dávkování BB a nakolik byly činěny pokusy o jejich užití. O něco málo lepší situace z hlediska dávkování byla

pozorována u RAS blokátorů, kde bylo nejvyšší dávkování doporučeno necelé 1/4 pacientů. V tomto se naše výsledky lišily od již zmíněného jiného českého registru ambulantních pacientů s CHSS, kde preskripce RAS blokátorů v nejvyšší (cílové) dávce činila jen asi 13 % (10). Pozorovali jsme rovněž signifikantně vyšší mortalitu (o takřka 80 % v případě jednorocní, resp. 40 % v případě pětileté) u pacientů léčených pouze redukovanou dávkou RAS blokátoru oproti těm na nejvyšší dávce. Podobný efekt byl popisován i v meta-analýze Khana a kolegů (12) realizované u asi 9100 pacientů s CHSS a redukovanou EF, jakkoliv rozdíl v prognóze zde byl daleko menší (mortalitní riziko bylo asi jen o 6 % nižší), než jsme pozorovali v naší studii. Samozřejmě lze namítnout, že nižší dávkování bylo pravděpodobně použito u pacientů se sklonem k nižšímu TK, což je jev typický pro pokročilejší stadia CHSS. Na druhé straně mortalitní rozdíl přetrvával i po plné adjustaci na faktory, které pokročilost CHSS do určité míry charakterizují (např. EF, délka hospitalizace, nejvyšší dosažená hodnota BNP...), tudíž můžeme spekulovat, že právě důslednost v preskripci RAS v cílové nejvyšší dávce by mohla být nevyužitým potenciálem ke zlepšení prognózy pacientů s CHSS.

Specifická situace byla pozorována v oblasti preskripce MRA, která v našem souboru činila jen asi 45 %. Prvním důvodem bude již jen fakt, že tato léková skupina byla dlouhá léta vnímaná jako indikovaná jen u CHSS s redukovanou EF (kde má také důkaz svého přínosu) (13, 14). Jak vidno z našich dat, toto již úplně neplatí, neboť MRA užívalo i asi 35 % pacientů s plně zachovanou EF (≥ 50 %). To je asi správně, neboť MRA také nejsou zcela bez důkazů ani u pacientů s EF nad 40 %. Výsledky post-hoc analýzy studie TOPCAT naznačují možný přínos i u této podskupiny CHSS (15). Hlavním důvodem limitované preskripce MRA však bezpochyby bude (asi dosti důvodná) obava z nežádoucího účinku této léčby, především v podobě hyperkalemie. Ta se sice v intervenčních studiích s touto lékovou skupinou u CHSS (13, 14) vyskytla jen u 2,5–5,5 % léčených pacientů, v praxi asi bude daleko vyšší; záhy poté, co byly tyto studie publikovány, byl v běžné klinické praxi pozorován poměrně markantní (takřka pětinasobný) vzestup případů hyperkalemii (16). Celkem nepřekvapivě je riziko léčby MRA vnímáno více u pacientů s renální insuficiencí, což je patrné i v naší studii z použitého dávkování. Ochota uptitrovat MRA byla v naší analýze obecně velmi nízká a ještě dále klesala u pacientů s konkomitantní renální insuficiencí (což je asi správně). V praxi by mohlo přinést zlepšení preskripce MRA jednak spolupodávání vazačů kalia (např. patiomer (17)), ale v zásadnější přelom lze doufat až s nástupem novější generace MRA s nižším rizikem hyperkalemie (např. finerenon) (18).

Kontroverzní okolností je u CHSS léčba statiny. Je fakt, že dostupné důkazy nijak nepodporují paušální podávání statinů u CHSS, neboť provedené dvě intervenční studie (CORONA and GISSI-HF) neukázaly žádný signifikantní přínos této léčby (19, 20). Jiná situace je ale u pacientů, kde je ICHS zřejmě hlavním etiologickým činitelem srdečního selhání (např. u pacientů s postinfarktovou remodelací levé komory) a kde je naopak léčba statinem mandatorní, a to navíc v nejvyšší dávce. Rozsáhlé meta-analýzy intervenčních studií prokázaly u pacientů po infarktu myokardu léčených statinem nejen významně nižší riziko úmrtí, ale zároveň i incidence srdečního selhání (20, 21). Jak vidno z našich dat, nutnost léčby statiny byla u analyzovaných pacientů s ischemickou

etiologií CHSS velmi často opomíjena (asi u 43 %), a pokud ne, použité dávkování bylo zcela nedostatečné.

V naší analýze jsme dále pozorovali celkem jednoznačný inverzní vztah mezi dávkou furosemidu při propuštění a prognózou pacienta (tj. čím vyšší byla dávka furosemidu, tím vyšší bylo také riziko mortality, a to i po plné adjustaci). Tento zdánlivý paradox byl pozorován i v řadě dalších studií, a to z hlediska použité dávky diuretika před, během i po hospitalizaci (23, 24). Neměl by se však asi ale interpretovat tak, že vysoká dávka furosemidu pacientům škodí (jakkoliv zcela to vyloučit nemůžeme), jako spíše že pacienti v pokročilejším stadiu CHSS (tudíž i s horší prognózou) také bohužel vyžadují i vyšší dávky diuretika.

Naše analýza vůbec nezahrnuje možná nejvíce průlomovou skupinu v léčbě CHSS z poslední doby, tj. SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter 2) inhibitory. Důvodem je, že preskripce těchto preparátů byla v době, kterou naše studie pokrývá (tj. do roku 2020), zcela marginální (v celém souboru jsme našli jen 28 pacientů, kterým byla tato léčba doporučena, a to bezpochyby v indikaci diabetu). Lze jen doufat, že v současné době bude situace v tomto směru již lepší.

Limitace studie

Analyzovaný soubor bezpochyby představoval velmi rizikovou skupinu subjektů, protože již sám fakt, že u pacientů došlo k hospitalizaci pro kardiální dekompenzaci, ukazuje, že CHSS těchto pacientů dosáhlo značně pokročilého stadia. Naše pozorování (zejména z hlediska rizika úmrtnosti) tedy pravděpodobně nejsou plně přenositelná na dlouhodobě stabilní pacienty s CHSS vyžadující pouze ambulantní péči. Pro naši analýzu jsme použili pouze první hospitalizaci a máme k dispozici 10letý pohled zpět (2001–2009) ohledně předchozí hospitalizace pro srdeční selhání v naší nemocnici. Většina hospitalizací pro srdeční selhání tedy pravděpodobně představuje první takovou událost. Na druhou stranu nemáme úplná data o hospitalizaci HF mimo naši nemocnici (která je však největší v regionu a pokrývá většinu kardiologické péče) a před rokem 2001. Vzhledem k nově přijatým pravidlům GDPR není v současné době také možné získat údaje z národního registru hospitalizací, naše studie proto nemohla analyzovat výskyt rehospitalizací pro kardiální dekompenzaci.

Rovněž nemáme žádné údaje ohledně úpravy dávkování v ambulantní péči pro propuštění, a jakkoliv právě realizujeme určitý průzkum v tomto směru, tento údaj bude i tak zjistitelný pouze u těch pacientů, co dlouhodobě CHSS přežívají.

Závěry pro praxi

Preskripce základní farmakoterapie celkem jistě v klinické praxi nedosahuje u pacientů s CHSS svého optima. Nezanedbatelná část pacientů v době propuštění z hospitalizace pro (primo)manifestaci neužívala některý ze základních preparátů v léčbě CHSS (cca 20 % v případě BB nebo RAS blokátorů, více než 40 % v případě MRA). Asi 17 % pacientů sice užívalo BB, ale nikoliv ten s indikací u CHSS. Rovněž tato farmakoterapie nebyla uptitrována k maximální tolerované dávce zdaleka u všech pacientů, kteří by asi toto tolerovali.

Z analýzy vyplynulo několik okolností, které by pravděpodobně mohly obecně vést ke zlepšení praxe v péči o tyto jistě extrémně rizi-

kové pacienty. Tou nejsnazší je asi důsledná preskripce BB, které mají oporu v důkazu přínosu u CHSS („nevhodný“ BB mělo doporučeno v našem souboru až 17 % pacientů). Podobně i léčba RAS blokátory byla asi zbytečně „rozmanitá“ a mnohdy byly předepisovány zástupci, kteří mají i oficiální indikaci pouze v léčbě hypertenze (jakkoliv obecně předpokládáme u RAS blokátorů „class-effect“, asi k tomu není žádný racionální důvod). O něco složitější bude situace z hlediska dávkování. Ideální by asi bylo, kdyby k upřesnění základní farmakoterapie k maximální tolerované dávce (pokud možno) došlo již v době hospitalizace, kdy lze toto provést asi bezpečněji a jistě komfortněji. Pokud toto možné není, je vhodné nutnost up-titrace alespoň jednoznačně formulovat v propouštěcí zprávě. Znovu je také třeba zmínit nutnost i v praxi respektovat nejrecentnější poznatky v léčbě CHSS (což se týká přede-

vším preskripce SGLT-2 inhibitorů, ale i sacubitril-valsartanu a nejnověji i vericiguatu u pacientů s redukovanou EF).

Celkově lze tedy shrnout, že důslednější farmakoterapie podle doporučených principů v sobě jistě skrývá poměrně velký nevyužitý potenciál ke zlepšení prognózy pacientů s CHSS.

Poděkování

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy [grant SVV 2020-2022, č. 260 537] a výzkumného fondu Univerzity Karlovy COOPERATIO. Chtěli bychom rovněž poděkovat všem pracovníkům Ústavu zdravotnické informace a statistiky a jmenovitě p. Adolfu Binderovi za laskavé stanovení vitálního statusu našich pacientů, bez čehož by tato analýza nebyla možná.

LITERATURA

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association, Eur J Heart Fail. 2021;23:352-380.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, Eur Heart J. 2021;42:3599-3726.
3. Mayer O, Bruthans J, Bilková S, et al. The prognosis and therapeutic management of patients hospitalized for heart failure in 2010-2020, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2022;166:312-321.
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate, Ann Intern Med. 2009;150:604-612.
5. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry, Eur J Heart Fail. 2013;15:1173-1184.
6. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis, Heart Fail Rev. 2015;20:193-201.
7. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis, Bmj. 2013;346:f55.
8. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial, Lancet. 2003;362:7-13.
9. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), Lancet. 1999;353:2001-2007.
10. Špinarová M, Špinar J, Pařenica J, et al. Prescription and dosage of RAAS inhibitors in patients with chronic heart failure in the FAR NHL registry, Vnitř Lek. 2019;65:13-14.
11. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, N Engl J Med. 2014;371:993-1004.
12. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis, Circ Heart Fail. 2017;10.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, N Engl J Med. 1999;341:709-717.
14. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, N Engl J Med. 2003;348:1309-1321.
15. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial, Circulation. 2015;131:34-42.
16. Juurlink DN, Mamdani, MM Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study, N Engl J Med. 2004;351:543-551.
17. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial, Lancet. 2019;394:1540-1550.

KNIŽNÍ NOVINKA



Obyčejné nemoci trávicího traktu

Karel Lukáš, Jiří Hoch, Petr Urbánek, Jiří Nevorál

Monografie je věnována „obyčejným – běžným“ nemocem gastrointestinálního traktu. Zkušení editoři vybrali toto téma ze dvou dobrých důvodů. Prvým je, že právě o „běžném“ se nepíše a zůstává často v šedi rutinní klinické praxe. Druhým potom je to, že řadou chorob a stavů se zabývají lékaři více odborností, ale nemluví vždy stejnou řečí, jelikož se s nemocí setkávají v různých fázích – jedni s nálezy, které nevyžadují více než pouhé sledování pacienta, druzí již ve fázi s život ohrožujícími komplikacemi.

Editoři považují problematiku obyčejných nemocí za důležitou a aktuální a vyzdvihují nutnost znát názory jiných odborností. Do monografie bylo vybráno více než 20 chorobných stavů, například peptický vřed, infekční gastroenteritida, celiakie, divertikulární nemoc, cholelitiáza, hemoroidy, dráždivý tračník, jaterní cirhóza a steatóza, apendicitida a kolorektální karcinom. Kniha je zajímavá především pro praktické lékaře, internisty, gastroenterology, chirurgy, pediatri i další odbornosti.

Cena: 749 Kč, stran: 320, ISBN: 978-80-271-3405-2, vydáno: 2022

Možnosti léčby bolesti u osteoartrózy

Olga Šléglová

Revmatologický ústav, Praha

Osteoartróza se řadí mezi nejčastější onemocnění kloubů a páteře a je charakterizována degenerativními změnami začínajícími v chrupavce. Kloubní změny způsobují bolest, ztuhlost, otok a ztrátu normální kloubní funkce. K problematice výběru metod léčby osteoartrózy se vyjadřuje řada mezinárodních doporučení. Protože však dosud chybí jednoznačně účinná kauzální léčba vedoucí k remisi onemocnění, jedná se o složitou problematiku. I možnosti účinného, ale zároveň bezpečného ovlivnění bolesti, která je nejčastější obtíž doprovázející osteoartrózu, jsou značně omezené.

Všechna aktuální mezinárodní doporučení pro léčbu osteoartrózy se shodují v důležité úloze nefarmakologické léčby a zvolení komplexního přístupu k léčbě osteoartrózy. K farmakologické léčbě se používají neopioidní analgetika, opioidy, symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu či intraartikulární kortikoidy. Novým trendem je snaha o maximální využití potenciálu stávajících analgetik pomocí jejich kombinací. Využití léčiv z různých tříd se vzájemně se doplňujícími mechanismy účinku poskytuje lepší možnost účinné analgezie při snížených dávkách jednotlivých látek. Výhodné je i použití jejich fixních kombinací.

Klíčová slova: analgetika, intraartikulární kortikoidy, nesteroidní antirevmatika, osteoartróza, symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu.

Pain treatment options for osteoarthritis

Osteoarthritis is one of the most common diseases of the joints and spine and is characterized by degenerative changes starting in the cartilage. Joint changes cause pain, stiffness, swelling, and a loss of normal joint function. Several international recommendations address the choice of treatment methods for osteoarthritis. However, because there is still no effective causal treatment leading to a remission of the disease, this is a complex issue. Even the possibilities of effective but safe treatment of pain, which is the most common problem accompanying osteoarthritis, are very limited.

All current international recommendations for the treatment of osteoarthritis agree on the crucial role of non-pharmacological treatment and the choice of a comprehensive approach to the treatment of osteoarthritis. Pharmacological treatment includes non-opioid analgesics, opioids, symptomatic slow-acting osteoarthritis drugs, or intra-articular corticosteroids. A new trend is to maximize the potential of existing analgesics by combining them. Using drugs from different classes with complementary mechanisms of action provides a better opportunity for effective analgesia at reduced doses of individual agents. The use of fixed combinations is also advantageous.

Key words: analgesics, intra-articular corticosteroids, non-steroidal antirheumatic drugs, osteoarthritis, symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

Úvod

Osteoartróza (OA) je nejčastější příčinou kloubního postižení ve středním, a především vyšším věku. Ve vyspělých zemích se její prevalence s prodlužující se střední délkou života a nárůstem obezity mezi dospělou populací zvyšuje. Výskyt OA stoupá v populaci v závislosti na věku a pohlaví. Je častější

u žen, ve věku na 64 let postihuje 60–70 % populace, a to je odhadem 302 milionů lidí na celém světě (1). OA je degenerativní proces, charakterizovaný patologickými změnami postihujícími celý kloub, včetně degradace chrupavky, remodelace kosti, tvorby osteofytů a synoviálního zánětu, které vedou k bolesti, ztuhlosti, otoku a ztrátě normální kloubní funkce (2).

Doporučení pro léčbu OA

Jelikož OA v klinické praxi představuje velmi častý problém nejen pro revmatology, ale i pro lékaře jiných specializací, byla navržena různá oficiální doporučení pro její léčbu. V roce 2019 vydala doporučení pro léčbu osteoartrózy Americká revmatologická společnost (ACR – American College of Rheumatology) (3), Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (OARSI – Osteoarthritis Research Society International; OARSI) (4), Evropská společnost pro klinické a ekonomické aspekty osteoporózy a artrózy (ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) (5) i Evropská liga proti revmatismu (EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology dříve European League Against Rheumatism/European League Against Rheumatism) (6). Už skutečnost, že všechny tyto pracovní skupiny měly potřebu se znovu vyjádřit k léčbě OA, dokresluje složitost problematiky, kde dosud chybí jednoznačně účinná léčba vedoucí k remisi onemocnění. Z mezinárodních doporučení vycházejí i Doporučení České revmatologické společnosti (2, 7).

Všechna uvedená mezinárodní doporučení (3, 4, 5, 6) se shodují v zásadní úloze nefarmakologické léčby. Odlišný pohled mají jednotlivá doporučení na farmakologickou léčbu OA, včetně používání některých léků z jiných lékových skupin jako duloxetinu či užívání symptomatických pomalu působících léků na artrózu (SYSADOA – SYmptomatic Slow-Acting Drugs for OsteoArthritis). Důležitým principem (3, 4, 5, 6, 8) je komplexní přístup přizpůsobený požadavkům a možnostem pacienta. V pozdějších stádiích onemocnění je někdy zapotřebí i léčba chirurgická.

Přehled terapie OA:

I. Nefarmakologická léčba

II. Farmakologická léčba

1. Neopioidní analgetika
 - a) Analgetika-antipyretika
 - b) Celková nesteroidní antirevmatika
 - c) Lokální nesteroidní antirevmatika
2. Opioidy
 - a) Slabé opioidy
 - b) Fixní kombinace slabých opioidů s jinými analgetiky
 - c) Silné opioidy
3. Adjuvantní analgetika
 - a) Antidepresiva
 - b) Symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu
 - c) Intraartikulární kortikosteroidy

III. Chirurgická léčba

I. Nefarmakologická léčba

Mezi nefarmakologickou léčbu OA (3, 4, 5, 6, 8) řadíme odpovídající edukaci, přiměřený pohybový režim a redukci váhy u obézních pacientů. Přiměřený pohybový režim zahrnuje odstranění nefyziologické zátěže kloubu, pravidelné cvičení se zaměřením na posilování svalstva a udržení dostatečného rozsahu hybnosti postiženého kloubu. Cvičení je vhodné doplnit fyzikální léčbou a používáním opěrných a jiných ortopedických pomůcek.

II. Farmakologická léčba

ACR doporučení

Dle ACR jsou důrazně pro léčbu OA doporučeny lokální nesteroidní antirevmatika (NSA), celková NSA a intraartikulární aplikace (i. a.) kortikoidů (3) (Tab. 1). Lokální NSA jsou důrazně doporučena pacientům s bolestivou gonartrózou a podmíněně doporučena pacientům s bolestivou OA rukou. Aplikaci do kyčle je vhodné provést pod ultrazvukovou kontrolou. Zpochybňována je bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby silnými opioidy.

OARSI doporučení

Obdobně jako ACR doporučení vyznívají i doporučení OARSI (4) (Tab. 1). Zde jsou důrazně doporučena pro léčbu pouze lokální NSA u pacientů s gonartrózou. Celkově používaná NSA jsou podmíněně doporučena stejně jako duloxetin, i. a. aplikace kortikoidů a i. a. aplikace kyseliny hyaluronové do kolenních kloubů. Důrazně nedoporučena je léčba OA silnými opioidy.

ESCEO doporučení

Strategie léčby artrózy je z praktického hlediska asi nejlépe rozpracovaná v doporučeních ESCEO (5), kde je léčba členěna do 4 terapeutických kroků.

4 kroky v léčbě OA podle doporučení ESCEO:

1. krok – základní léčba

Fyzioterapie – ortézy, vložky, hole, mechanoterapie, vodoléčba
Farmakoterapie – perorální SYSADOA, lokální NSA, paracetamol

2. krok – pokročilá farmakoterapie

NSA, i. a. injekce kyseliny hyaluronové, glukokortikoidy

3. krok – poslední farmakologický pokus

Slabé opioidy (tramadol, dihydrokodein) nebo duloxetin

4. krok – terminální stadium

Chirurgická léčba, při kontraindikaci opioidy

Farmakoterapie sleduje dva hlavní cíle – prvním je úleva od bolesti a dalších obtíží, jako je ztuhlost nebo omezení funkce (symptomatický efekt), druhým je případné zpomalení strukturální progresy. Tento účinek zatím nebyl u žádného z léků schválených pro léčbu OA ani u experimentálních postupů jednoznačně potvrzen.

1. Neopioidní analgetika

Jsou indikována k léčbě mírné a středně silné bolesti, která se velmi často vyskytuje u OA. Neopioidní analgetika mají definovanou maximální denní dávku a zvyšování dávky nad tuto mez nevede k posílení analgetického účinku, ale naopak ke zvýšení rizika nežádoucích účinků. Do této skupiny zahrnujeme analgetika-antipyretika a NSA.

a) Analgetika-antipyretika

Paracetamol (acetaminofen) je analgetikum bez protizánětlivé účinku. Výraznějšího analgetického efektu je dosaženo od 625 mg v jednotlivé dávce, nižší dávkování má především antipyretický účinek.

Doporučuje se nepřekračovat denní dávku 3000 mg. Paracetamol je využíván především v léčbě akutní bolesti OA. Při nekontrolovaném dávkování narůstá riziko hepatotoxicity, především u pacientů s preexistujícím jaterním onemocněním a vyšší spotřebou alkoholu.

Metamizol působí velmi dobře analgeticky a antipyreticky, protizánětlivý efekt je však slabý. Je ceněn pro spazmolytické působení a rychlý nástup účinku. Podává se obvykle 500 mg 4x denně. Maximální denní dávka je 6000 mg. Vzhledem k riziku agranulocytózy není vhodný k dlouhodobému podávání.

b) Celková nesteroidní antirevmatika

Systémově podávaná nesteroidní antirevmatika jsou součástí léčby osteoartrózy s prokázanou účinností. Mají výrazný analgetický i protizánětlivý efekt a jsou doporučována pro léčbu OA ve většině mezinárodních doporučení (3, 4, 5, 6) (Tab. 1).

Mechanismus účinku NSA byl popsán v roce 1971, přičemž hlavním mechanismem účinku je inhibice syntézy prostaglandinů, která vzniká jako následek inhibice enzymu cyklooxygenázy (COX). Existují 2 izoformy COX. Všechna dostupná NSA tlumí obě izoformy COX, tj. COX-1 i COX-2, jednotlivá NSA se však liší poměrem inhibice COX-1/COX-2. Podle tohoto poměru dělíme NSA na nespecifické inhibitory COX-1/COX-2, což je většina používaných NSA, a na specifické inhibitory COX-2 neboli koxiby (9).

Při systémové terapii NSA se však mohou vyskytnout četné nežádoucí účinky (Tab. 2).

Mezi nejčastějšími a nejzávažnějšími je uváděn negativní vliv na gastrointestinální trakt (tvorba erozí, ulcerací a gastrointestinálních vředů), zhoršení renálních funkcí či zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací (9).

Dělení NSA:

- Neselektivní NSA: ibuprofen, diklofenak, naproxen, ketoprofen, indomethacin. Zařazuje se sem i nimesulid a meloxicam, které byly dříve nazývány „preferenční“ NSA.
- Selektivní NSA (koxiby): celecoxib, etoricoxib.

Ibuprofen je jedním z nejčastěji předepisovaných antirevmatik, je možné jej koupit i jako volně prodejný lék. Řadíme ho do skupiny derivátů kyseliny propionové spolu s ketoprofenem a naproxenem, jež mají mezi NSA nejlepší kardiovaskulární bezpečnostní profil. Vstřebává se dobře a je jedním z gastrointestinálně nejtěšnějších léků ze skupiny neselektivní NSA (do dávky 1200 mg/denně).

Meloxicam spolu s piroxicamem a lornoxicamem zařazujeme mezi oxikamy. Všechny léky této skupiny mají pomalejší nástup účinku, nehodí se proto pro terapii akutní bolesti. Naopak díky dlouhému poločasů (s výjimkou lornoxicamu) jsou výborné při léčbě bolesti chronické.

Diklofenak je velmi často využíván při léčbě akutní i chronické bolesti. Řadíme ho spolu s indomethacinem mezi deriváty kyseliny octanové. Diklofenak má silný analgetický efekt (dávka 50 mg má srovnatelný účinek s 200 mg ibuprofenu) i silný efekt antiflogistický, výraznější než ibuprofen. K dispozici jsou formy s rychlým nástupem i varianty retardované – s postupným uvolňováním.

Celecoxib se spolu s etoricoxibem a parecoxibem řadí mezi koxiby. Koxiby selektivně inhibují COX-2, mají proto méně gastrointestinálních nežádoucích účinků a indikujeme je zejména u jedinců s preexistující gastro- nebo enteropatií. Přehled nejčastěji používaných orálních NSA je uveden v tabulce 3.

Tab. 1. Farmakologické možnosti léčby osteoartrózy podle ACR a OARSI

	ACR 2019			OARSI 2019		
	Ruce	Kolena	Kyčle	Ruce	Kolena	Kyčle
Lokální NSA						
NSA						
Paracetamol						
Tramadol						
Opioidy						
Duloxetin						
Lokální capsaicin						
i.a. kortikoidy			pod UZ			
i.a. kyselina hyaluronová						

ACR – Americká revmatologická společnost (American College of Rheumatology)

OARSI – Mezinárodní společnost pro výzkum osteoartrózy (Osteoarthritis Research Society International)

NSA – nesteroidní antirevmatika







i.a. – intraartikulární aplikace

UZ – ultrazvuk

Upraveno podle:

Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233. (3)

Bannura RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2019;27:1578-1589. (4)

	důrazně doporučeno		důrazně nedoporučeno
	podmíněně doporučeno		podmíněně nedoporučeno
	bez vyjádření		

Tab. 2. Nežádoucí účinky neselektivních i COX-2 selektivních nesteroidních antirevmatik

Orgánové postižení	Neselektivní NSA	COX-2 selektivní NSA
Gastrointestinální (GI)	Dyspepsie Gastroduodenální ulcerace Krvácení (všechny etáže) Kolitida	Snížený výskyt ulcerací horního GI traktu Snížení krvácení
Renální	Hypertenze Otoky Akutní selhání ledvin Intersticiální nefritida Nekróza papily	Hypertenze Menší vliv na renální funkce u zdravých jedinců
Hepatální	Elevace transamináz Výjimečně těžká jaterní reakce	Elevace transamináz
Alergické reakce	Hypersenzitivní reakce	Hypersenzitivní reakce Celecoxib kontraindikován u alergie na sulfonamidy
Kardiovaskulární	Dysfunkce destiček	Arteriální trombóza u vysoce rizikových pacientů, riziko stoupá s dávkou a s dobou podávání
Centrální nervový systém	Vertigo Ospalost Kognitivní dysfunkce Aseptická meningitida	

NSA – nesteroidní antirevmatika

COX – cyklooxygenáza

Upraveno podle: Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie*. Maxdorf, Praha 2018:556-594. ISBN 978-80-7345-583-5 (2) <https://www.sukl.cz/>**Tab. 3.** Příklady v ČR dostupných orálních nesteroidních antirevmatik

Látka	Preparát	Aplikace	Nástup účinku (min.)	Obvyklá denní dávka (mg)	Maximální denní dávka (mg)
COX-2 neselektivní NSA					
Ibuprofen	Brufen Dolgit Ibalgin Ibuprofen	p. o.	15–20	4 × 400	4 × 600
Diklofenak	Diclofenac Voltaren Dolmina Olfen Veral	p. o., p. r., i. m., i. v.	30	3 × 50	3 × 50 2 × 75
Indomethacin	Indomethacin	p. o., p. r.	60	2 × 50	2 × 100
Naproxen	Nalgesin S	p. o.	120	2 × 250	2 × 500
Ketoprofen	Ketonal Profenid	p. o., p. r., i. m., i. v.	60	3 × 50	2 × 100
Lornoxican	Xefo rapid	p. o., i. m.	30	2 × 8	2 × 8
Dříve COX-2 preferenční NSA					
Nimesulid	Aulin Coxtral Nimesil	p. o.	30–60	2 × 100	2 × 100 ne déle než 14 dní
Meloxicam	Movalis Melovis Artrilom	p. o., p. r.	90	1 × 15	1 × 15
COX-2 selektivní NSA					
Celecoxib	Celebrex Aclexa	p. o.	45	2 × 100	2 × 200
Etoricoxib	Arcoxia	p. o.	30	1 × 60	1 × 120
Parecoxib	Dynastat	i. v., i. m.	10	40	80

Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

c) Lokální nesteroidní antirevmatika

Lokální NSA jsou důrazně doporučena pro léčbu OA jak ACR, tak i OARS doporučeními. Rovněž ESCO doporučení řadí jejich použití do základního (1. kroku) v léčbě OA (3, 4, 5, 6) (Tab. 1). Dosahují statisticky významné úlevy

od bolesti při artróze kolen a rukou. Studie porovnávající lokální a celkově podávaná NSA vykazovaly podobnou účinnost (10, 11, 12, 13).

Dostatečné údaje pro analýzu jednotlivých lokálních NSA oproti placebo byly k dispozici pouze u diklofenaku a ketoprofenu. Pacientů

RYCHLÝ ÚČINEK PROTI BOLESTI RŮZNÉ ETIOLOGIE

Flector® 50 mg

diklofenak epolamin v rozpustné formě

- / rychlý nástup účinku
- / zvýšená biologická dostupnost díky vyšší solubilitě¹
- / proti bolesti - osteoartróza, mimokloubní revmatismus, bolest zad a zubů, poúrazové a pooperační bolesti, bolestivá menstruace²



Zkrácená informace o léčivém přípravku Flector® 50 mg granule pro perorální roztok v sáčku

Léčivá látka a léková forma: Diclofenacum epolaminum 65 mg v jednom sáčku. Granule pro perorální roztok v sáčku. **Terapeutické indikace:** osteoartróza, mimokloubní revmatismus (periartritis, tendinitida, bursitida) a vertebrogenní syndromy, poúrazové a pooperační otoky a bolesti, bolest po zubařských a ortopedických zákrocích, bolest a záněty ženských pohlavních orgánů a bolestivá menstruace, doplňková léčba při infekčních onemocněních, zvláště v oblasti uší, nosu a krku. **Dávkování a způsob podání:** Obvyklá dávka je 1 sáček dvakrát až třikrát denně. Při mírnějších bolestech 1 až 2 sáčky. Při bolestivé menstruaci 1 až 3 sáčky denně. Časový odstup mezi jednotlivými dávkami by měl být nejméně 4 hodiny. Maximální denní dávka je 200 mg diklofenaku. Obsah sáčku se rozpustí ve sklenici vody a vypije. Přípravek není určen pro děti a dospívající. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na diklofenak nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Anamnéza pečlivosti na NSAID (astmatický záchvat, prudká rýma, kožní vyrážky, kopřivka). Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace po NSAID. Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie. Zvýšená krvácivost. Závažné srdeční selhání. Stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV), ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a / nebo cerebrovaskulární onemocnění). Třetí trimestr gravidity. Težká renální nebo hepatální insuficience. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nežádoucí účinky lze minimalizovat podáváním nejmenší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků. U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.2). Pečlivý lékařský dohled musí být zajištěn u pacientů s poruchou funkce jater, srdečních nebo renálních funkcí, hypertenzí, poruchami hemostázy, astmatem, sezónní alergickou rinitidou, zduřením nosní sliznice (např. nosní polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickými respiračními infekcemi (zvláště jsou-li spojeny s příznaky podobnými alergické rinitidě), reakcemi na NSAID, Quinckeho edémem nebo kopřivkou. Vzácně se mohou vyskytnout alergické reakce, včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Hypersenzitivní reakce může rovněž přejít do Kounisova syndromu. Užívání může maskovat příznaky a projevy infekčních onemocnění. Během léčby se nemají požívat alkoholické nápoje. Tento léčivý přípravek obsahuje 50 mg aspartamu v jednom sáčku. Tento léčivý přípravek obsahuje 1705 mg sorbitolu v jednom sáčku. Tento léčivý přípravek obsahuje 3,88 mg draslíku v jednom sáčku. **Interakce:** Diklofenak může: zvyšovat plazmatické koncentrace lithia, digoxinu, methotrexátu, fenytonu; snížit antihypertenzní účinek diuretik nebo antihypertenziv; zvýšit frekvenci výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků kortikosteroidů nebo jiných NSAID se systémovým účinkem; zvýšit riziko krvácení u antikoagulancií a antiagregancií; zvýšit riziko gastrointestinálního krvácení u SSRi; prohloubit účinek antidiabetik, zvýšit nefrotoxicitu cyklosporinu. Colestipol a cholestyramin mohou indukovat opoždění nebo snížení absorpce diklofenaku. Silné inhibitory CYP2C9 mohou zvyšovat maximální plazmatické koncentrace a expozici diklofenakem. Probenecid nebo sulfipyrazon mohou zpomalit vylučování diklofenaku. Existují izolovaná hlášení o krevcích při současném podávání s chinolonovými antibiotiky. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Pokud to není jednoznačně nevyhnutelné, diklofenak se nemá podávat během prvního a druhého trimestru gravidity. Kojící matka může užívat diklofenak jen po poradě s lékařem. **Nežádoucí účinky:** Uvedeny jsou jen ty s častým výskytem. Bolest hlavy, závratě, nauzea, zvracení, průjem, dyspepsie, epigastrická bolest, plynatost, nechutenství, svědění hodnot aminotransferáz, vyrážka. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** Sáčky (papír/Al/PE), krabička. 20 sáčků x 50 mg. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika. **Registrační číslo:** 29/514/99-C. **Datum revize textu:** 11. 10. 2022. Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Literatura:** 1. Fini A et al. Diclofenac/N-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine: a new salt for an old drug. DRUGS EXP. CLIN. RES. 1993; XIX(3): 81-88. 2. Souhrn údajů o přípravku Flector® 50 mg.

ABY MOHLI SPOKOJENĚ PLOUT ŽIVOTEM ...

Condrosulf® 800

Jak může Condrosulf® prospět vašim pacientům s osteoartrózou?

- / je indikován k léčbě degenerativních kloubních onemocnění, zejména gonartrózy, koxartrózy a artrózy kloubů prstů ruky¹
- / má prokázaný symptomatický a chorobu modifikující efekt²⁻⁶
- / dobrá bezpečnost a snášenlivost srovnatelná s placebem^{1,7}
- / ve formě tablet nebo granulí pro přípravu perorálního roztoku

Zkrácená informace o léčivém přípravku Condrosulf® 800 mg tablety a granule pro perorální roztok

Léčivá látka a léková forma: Jedna tableta nebo jeden sáček (4 g granulí) obsahuje sodnou sůl chondroitin-sulfátu 800 mg. **Terapeutické indikace:** Léčba degenerativních kloubních onemocnění, zejména gonartrózy, koxartrózy a artrózy kloubů prstů ruky. **Přípravek je určen pro dospělé pacienty ve II. a III. stadiu onemocnění podle Kelligrena, méně vhodný je pro pacienty s velmi pokročilým stavem onemocnění. Dávkování a způsob podání:** Zahajovací léčba po dobu 2 týdnů: dvakrát denně 1 tableta nebo jeden sáček. Udržovací léčba po dobu 2-3 měsíců: jedenkrát denně 1 tableta nebo jeden sáček. Po ukončení kúry se doporučuje 3 měsíční období bez léčby a případně opakování kúry. Přípravek je možno užívat před jídlem během jídla nebo po jídle. Užívání po jídle se doporučuje u nemocných s citlivým žaludkem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Přípravek není určen pro děti a dospívající od 18 let. Jedna tableta obsahuje 73 mg sodíku. Jeden sáček granulí obsahuje 76 mg sodíku, 2670 mg sorbitolu, oranžovou žlut (E 110) a maltodextrin (glukózu). **Interakce:** Nejsou dosud známy. **Těhotenství a kojení:** Dosud nebyly provedeny kontrolované klinické studie u těhotných žen a bezpečnost používání přípravku v těhotenství a během kojení nebyla prokázána. **Nežádoucí účinky:** Gastrointestinální poruchy: Velmi vzácné: zažívací potíže (tlak v žaludku, pálení žáhy, nevolnost nebo nucení na zvracení), které obvykle nevedou k přerušení léčby. Poruchy imunitního systému: Velmi vzácné: alergické reakce. Poruchy nervového systému: Velmi vzácné: bolest hlavy, únavy. Není známo: urtikárie, pruritus. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. **Druh obalu a velikost balení:** PAD-Al-PVC/Al blister, krabička, velikost balení: 30 tablet. Papír/Al/ionomerní pryskyřice sáčky, krabička, velikost balení 30 sáčků po 4 g granulí. **Držitel rozhodnutí o registraci:** IBSA Slovakia s.r.o., Mýtna 42, 811 07 Bratislava, Slovenská republika. **Registrační číslo:** 29/198/20-C a 29/102/01-C. **Datum revize textu:** 19. 7. 2022 (tablety) a 1.10.2021 (sáčky). Před předepsáním přípravku se seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **Literatura:** 1. Souhrn údajů o přípravku Condrosulf® 800. 2. Uebelhart D et al. Osteoarthritis and Cartilage 2004; 12: 269-276. 3. Gabay C et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2011; Vol. 63 (11): 3383-3391. 4. Kahan A et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM 2009; Vol. 60 (2): 524-533. 5. Wildi LM et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 982-989. 6. Rovetta G et al. Int J Tissue React 2002; 24: 29-32. 7. Martel-Pelletier J et al. Molecules 2015; 20: 4277-4289.

Tab. 4. Příklady v ČR dostupných forem lokálních nesteroidních antirevmatik

Účinná látka	Krém	Gel	Sprej	Náplast
Diklofenak		Voltaren Forte	Diky 4%	Voltaren 140 mg
		Flector EP gel		Flector EP Tissugel
		Olfen gel		Olfen 140 mg
		Almiral gel		
		Voltaren Emulgen		
Ibuprofen	Dolgit krém	Dolgit gel		
	Ibalgin krém	Ibalgin Duo Effect (+ heparoid)		
		Ibalgin gel		
Indomethacin		Indobene gel	Elmetacin sol	
Ketoprofen	Ketonal 5 % krém	Fastum gel	Prontoflex 10% sol.	Keplat emp
Naproxen		Emoxen gel		
Nimesulid		Aulin gel		
Piroxicam	Hotemin krém			

Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

s klinickým zlepšením po diklofenaku bylo 60 % (NNT 6,4–9,8) a pacientů s klinickým zlepšením po ketoprofenu bylo 63 % (NNT 6,9) (10, 11, 12, 13).

Nežádoucí účinky lokálních NSA jsou minimální (7). Nejčastější byly mírné lokální kožní reakce. Sérové koncentrace léků zůstávají nízké (nepřekračují 5–10 %), a tudíž nevyvolávají nežádoucí účinky jako při celkové aplikaci. Přehled nejčastěji používaných lokálních NSA, uveden v tabulce 4.

2. Opioidy

Farmakologický účinek opioidních analgetik je dán vazbou na opioidní receptory. Analgezie je zprostředkována především stimulací μ -receptorů spinálně a supraspinálně. Podle síly analgetického účinku dělíme opioidy na slabé a silné.

a) Slabé opioidy

Ve srovnání se silnými opioidy mají sice slabší analgetický efekt, ale s jejich vedlejšími účinky (nevolnost, obtíže s stolicí, ovlivnění kognitivních funkcí atd.) je nutno rovněž počítat. Farmakologicky jde o slabé μ -agonisty (tramadol, kodein, dihydrokodein). Léčbu slabými opioidy u OA zahajujeme, jestliže selhala léčba neopioidními analgetiky nebo je léčba těmito léky kontraindikovaná (14). Zástupci slabých opioidů jsou tramadol, kodein, dihydrokodein.

Tramadol

V Evropě nejrozšířenější slabý opiod je tramadol (1977). Je řazený k slabým opioidům pro svůj účinek na μ -opioidní receptory. Pro jeho analgetický efekt je stejně důležitá blokáda zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (15). Účinnost tramadolu je doplněna dlouhou dobou účinku a příznivým bezpečnostním profilem.

Velkou výhodou je existence řady aplikačních forem, od injekční, přes čípkovou až po tablety s dvoufázovým uvolňováním účinné látky. Obvyklá jednotlivá perorální dávka tramadolu s rychlým účinkem je 50–100 mg (1–2 cps., 20–40 gtt.), efekt přetrvává 4–6 hodin. Maximální denní dávka je 400 mg.

Dihydrokodein a kodein

Dihydrokodein je semisyntetický analog kodeinu. K dispozici je retardovaný kodein, který lze podávat v dávkách 60–120 mg po 12 hodinách, případně i po 8 hodinách. Maximální racionální denní dávka se udává 240 mg/denně. Kodein je slabý μ -agonista. Vzhledem ke slabému účinku se používá prakticky jen v kombinacích, převážně s paracetamolem.

b) Kombinované preparáty slabých opioidů

U pacientů se obecně doporučuje kombinace opioidních/neopioidních analgetik. Kombinují se dostupné léky obsahující různá analgetika, ale jsou využívány i fixní kombinace v jedné tabletě, které přinášejí další výhody. V současné době je používána řada fixních kombinací analgetik: paracetamol se slabými (např. kodeinem nebo tramadolem) (Tab. 5). V roce 2016 byla v Evropě schválena nová fixní kombinace slabého opioidu a NSA (tramadol/dexketoprofen), která je dostupná i u nás. Fixní kombinace účinného NSA s opioidem představuje novou alternativu pro léčbu bolesti.

Fixní kombinace tramadolu a paracetamolu

Aditivní efekt můžeme pozorovat u fixní kombinace tramadolu s paracetamolem, kde se vzájemně doplňuje efekt na syntézu prostaglandinů a na opioidní, serotoninergní a noradrenergní dráhy bolesti. Může tedy pokrýt jak nociceptivní bolest vycházející z poškozených tkání, tak inhibovat místa přenosu bolesti na synapsích neuronů na nervových drahách (16).

Dávkování u OA se většinou pohybuje v intervalech denní dávky tramadolu 130–150 mg společně s paracetamolem v dávkách 1000–1500 mg/den. V distribuci je kombinovaná tableta obsahující 37,5 mg tramadolu a 325 mg paracetamolu či její silnější varianta s dvojnásobným množstvím obou látek (Tab. 5).

Fixní kombinace kodeinu a paracetamolu

Na českém trhu je kodein ve fixní kombinované formě s paracetamolem nebo v kombinaci s paracetamolem a kofeinem. Používá se kombinovaná tableta 500 mg paracetamolu s 30 mg kodeinu (Tab. 5).

Tab. 5. Kombinované preparáty slabých opioidů a paracetamolu

	Opioid	Paracetamol	Úhrada	Rp
Tramadol				
APO-TRAMADOL/PARACETAMOL	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
DOLETAM	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
DORETA 37,5MG/325MG	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
DORETA 75MG/650MG	Tramadol hydrochloridum 75,0 mg	650 mg	Ano	Rp
DORETA PROLONG 75MG/650MG	Tramadol hydrochloridum 75,0 mg	650 mg	Ano	Rp
FOXIS	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
PALGOTAL	Tramadol hydrochloridum 75,0 mg	650 mg	Ano	Rp
TRAMADOL PARACETAMOL TEVA	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
TRAMYLPA	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
ZALDIAR	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
ZALDIAR EFFERVESCENS	Tramadol hydrochloridum 37,5 mg	325 mg	Ano	Rp
Kodein				
KORYLAN	Codein phosphas hemihydricus 28 mg	325 mg	Ne	Rp
TALVOSILEN	Codein phosphas hemihydricus 20 mg	500 mg	Ne	Rp
TALVOSILEN FORTE	Codein phosphas hemihydricus 30 mg	500 mg	Ne	Rp
ULTRACOD	Codein phosphas hemihydricus 30 mg	500 mg	Ne	Rp

Zvýrazněny jsou preparáty s vyšším dávkováním slabého opioidu: tramadol 75 mg nebo codein 30 mg
Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

Fixní kombinace tramadolu a dexketoprofenu

Nedávno byla vyvinuta fixní dávková kombinace rychle působícího NSA, dexketoprofen trometamolu, a dlouhodobě působícího opioidu tramadolu hydrochloridu. Kombinace dosahuje účinné analgezie při nižších a lépe snášených dávkách, než jsou dávky jednotlivých látek používaných samostatně (17).

Fixní kombinace dexketoprofen/tramadol byla k použití v Evropě schválena v lednu 2016. Je indikována ke krátkodobé symptomatické léčbě středně silné až silné akutní bolesti při bolestech zad a osteoartróze. Kombinace dexketoprofenu (25 mg) a tramadolu (75 mg) je v České republice dostupná pod firemním názvem Skudexa.

Spolu s analgetickou účinností vykazuje tato kombinace dobrý profil snášenlivosti. Přehled Cochranovy databáze dospěl k závěru, že jednorázová perorální dávka dexketoprofenu 25 mg plus tramadolu 75 mg (NNT 1,65) poskytla lepší úroveň úlevy od bolesti s delším trváním účinku než stejná dávka samotného dexketoprofenu nebo tramadolu.

c) Silné opioidy

Bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby (míněno delší než rok) silnými opioidy je zpochybňována u chronické nemaligní bolesti včetně OA. Bylo prokázáno zvýšené riziko abúzu opioidů při používání vyšších dávek silných opioidů a zároveň chybí kvalitní klinické studie delší než rok potvrzující efektivnost této léčby (18, 19). Většinou jsou podmíněně (3) či důrazně (4) nedoporučovaná (Tab. 1) či doporučená jen u pacientů, kteří nemohou podstoupit operační řešení (5). Strategie léčba silnými opioidy u OA je uvedena v Metodických pokynech pro farmakoterapii bolesti (14).

3. Adjuvantní analgetika

a) Antidepresiva

Duloxetin je antidepresivum čtvrté generace – inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu (SNRI – Serotonin and

Noradrenaline Reuptake Inhibitors). Vyrovnaná inhibice serotoninu a noradrenalinu přináší analgetický efekt, který postrádala skupina selektivních inhibitorů serotoninu (SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors). Kromě ovlivnění periferní neuropatické bolesti je duloxetin efektivní u dalších druhů bolesti, u kterých se předpokládá centrální senzitivace, včetně OA (20). V léčbě bolesti u OA se používá v dávce 60–120 mg 1x denně. Nabízí se otázka, proč je z celé skupiny SNRI doporučen pouze duloxetin. Doporučení vychází pouze z kvalitních klinických studií či metaanalýz (20), které u ostatních preparátů této skupiny pro OA chybí.

b) Symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu (SYSADOA)

Takzvaně symptomaticky pomalu působící léky na osteoartrózu mají analgetický a protizánětlivý účinek, který spočívá ve specifickém zásahu do metabolismu chrupavky. Jejich účinek nastupuje pozvolna, ale přetrvává 2 až 3 měsíce po ukončení léčby. Mají i potenciálně chondroprotektivní efekt, který zatím nebyl u žádného z registrovaných preparátů jednoznačně potvrzen.

Názory na užívání těchto preparátů nejsou v mezinárodním měřítku jednotné. ACR (3) a OARSI (4) jejich plošné užívání nedoporučují z důvodu nedostatečně doložené účinnosti. Naopak podle ESCEO (5) jsou základem farmakoterapie OA a jsou doporučena jako základní léčba.

Používáme jak celkově působící léky obsahující glukosamin sulfát, chondroitin sulfát, diacerhein nebo výtažek z avokáda a sójových bobů, tak i a., kde aplikujeme kyselinu hyaluronovou (KH) nebo její vysokomolekulární deriváty přímo do postižených kloubů (Tab. 6). Jednoznačný důkaz o zpomalení degenerace chrupavky nebyl získán ani u i. a. KH.

Tyto přípravky mají příznivý a relativně rychlý účinek na úpravu relogických parametrů synoviální tekutiny, který přetrvává dlouhodobě. Zároveň zlepšují hybnost kloubu a poskytují úlevu od bolesti. Aplikace

Tab. 6. Přehled pomalu působících léků (SYSADOA) pro léčbu osteoartrózy

Účinná látka	Způsob podání	Registrované léky
Glukosamin sulfát	p. o.	Dona, GS Condro, Gool
Glukosamin hydrochlorid	p. o.	Flexove
Chondroitin sulfát	p. o.	Condrosulf, Condrodin
Diacerein	p. o.	Artrodar
Výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU)	p. o.	Piascledine 300
Kyselina hyaluronová a její vysokomolekulární deriváty	i. a.	Hyalgan Synocrom, Sinovial, Suplasyn, Erectus, Ortovisc, Synvisc, Renehavis

Upraveno podle: Bruyere O, Honvoa G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:337-350. (5) <https://www.sukl.cz/>

Tab. 7. Porovnání kortikosteroidů k intraartikulární aplikaci

Přípravek	1 ml	Trvání účinku	Dávka i. a.
Betamethasone acetate Diprophos	6 mg	9 dní	1–14 mg
Methylprednisolone acetate Depo-medrol	40 mg	8 dní	10–80 mg
Triamcinolone acetate Triam	40 mg	14 dní	5–40 mg
Triamcinolone hexacetonide Lederlon, Trispam	20 mg	21 dní	2–20 mg

i. a. – intraartikulární aplikace
Upraveno podle: <https://www.sukl.cz/>

probíhá dvakrát ročně a analgetický efekt i zlepšení hybnosti kloubů přetrvává po dobu až 6 měsíců.

Látky ze skupiny SYSADOA jsou i součástí různých doplňků stravy. Je však třeba upozornit, že tyto doplňky mají odlišnou kvalitu než registrované léčivé přípravky a nejsou tedy určeny k léčbě ani prevenci vzniku OA.

Vývoj nového léku na OA je samozřejmě velkou výzvou. Nově zkoušených terapeutických postupů je tedy mnoho. Zařazujeme mezi ně i léčbu krevní plazmou obohacenou destičkami či léčbu kmenovými

LITERATURA

- Cisternas MG, Murphy L, Sacks JJ, Solomon DH, et al. Alternative Methods for Defining Osteoarthritis and the Impact on Estimating Prevalence in a US Population-Based Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(5):574-580.
- Pavelka K, Olejárová M. Osteoartróza. In: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, et al. *Revmatologie.* Maxdorf, Praha 2018:556-594. ISBN 978-80-7345-583-5.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233.
- Bannura RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019;27:1578-1589.
- Bruyere O, Honvoa G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49:337-350.
- Kloppenburger M, Kroon FPB, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum, Dis.* 2019;78:16-24.
- Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu osteoartrózy kolenních, kyčelních a ručních kloubů. *Čes Revmatol.* 2012;3:138-156.

buňkami. Zatím však žádnou z těchto možností nelze považovat za prokazatelně účinnou.

c) Intraartikulární kortikosteroidy

I. a. aplikace kortikoidů má v kloubu silný protizánětlivý a analgetický efekt. Její indikací je bolestivá nebo zánětlivá iritace kloubu a je doporučena ve většině mezinárodních doporučení (3, 4, 5, 6) (Tab. 1). Nejčastěji se při OA provádí opich kolen. Můžeme však opichovat kterýkoliv iritovaný kloub. Aplikace do kyčelního kloubu by měla být provedena pod zobrazovací technikou, nejlépe pod ultrazvukem (3). Aplikaci do jednoho kloubu se doporučuje provést maximálně 4x ročně a minimální interval mezi aplikacemi by měl být alespoň 6 týdnů. V Tab. 7 je uvedeno porovnání kortikoidů používaných k i. a. aplikaci.

III. Chirurgická léčba

U části pacientů s komplikovanou gonartrózou je možné provést artroskopii, která přináší výhodu diagnostické i terapeutické procedury. Artroskopie dovoluje ošetření poškozených struktur pomocí kloubní laváže, sutury poškozeného menisku. U pokročilé osteoartrózy je neefektivnějším výkonem kloubní náhrada. Nejčastěji jsou indikovány totální endoprotézy kolenních a kyčelních kloubů.

Závěr

V léčbě osteoartrózy je důležitá komplexní péče, která kombinuje celé spektrum nefarmakologické i farmakologické léčby, doplněné v případě potřeby ortopedickým výkonem. Není pochyby o důležitě úloze nefarmakologické léčby. K farmakologické léčbě máme možnost použít neopioidní analgetika, NSA, slabé opioidy či jejich kombinované preparáty, SYSADOA či i. a. kortikoidy. Léčba všemi jmenovanými lékovými skupiny má jak některá pozitiva, tak i možné vedlejší účinky. Navíc u některých léků trvají pochyby o velikosti jejich skutečného efektu u OA. Proto na jejich použití nepanuje mezi revmatology jednoznačná shoda. Doufejme, že další výzkum nalezne účinné a bezpečné možnosti ovlivnění nejen bolesti a dalších projevů OA, ale i její kauzální léčby.

Tato publikace byla podpořena projektem MHCR 023728 a AZV No. 18-00542.

- Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum, Dis.* 2013;72:1125-1135.
- Forejtová S. Systémová nesteroidní antirevmatika. In: Pavelka K, Vencovský J, Šenolt L, et al. *Farmakoterapie revmatických onemocnění.* Maxdorf, Praha 2017: 33-41. ISBN 978-80-7345-537-8.
- Derry S, Moore RA, Gaskell H, McIntyre M, Wiffen PJ. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD007402.
- Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007400.
- Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; CD007400.
- Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4Suppl):S18-21.
- Lejčko J, Kozák J, Fricová J, et al. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti. *Bolest.* 2016;19 suppl.1:1-27.
- Toupin AK, Bisailon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;27:CD005522.

16. Pergolizzi JV jr., van de Laar M, Langford R, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.* 2012;5:327-346.

17. Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, et al. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J Headache Pain.* 2015;16:541-8.

18. Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162:276-86.

19. Dowell D, Haegerich TM, Choi R. CDC Guidelines for prescribing opioids for chronic pain. United States, 2016. Recommendations and reports. 2016;65(1):1-49.

20. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med.* 2015;16(7):1373-1385.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

- **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.

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 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.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



Supresní terapie levothyroxinem v léčbě karcinomu štítné žlázy

Jan Drugda¹, Jan Čáp¹, Mikuláš Kosák², Filip Gabalec¹

¹Fakultní nemocnice Hradec Králové a Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

²Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha

Terapie levothyroxinem je součástí léčby diferencovaného karcinomu štítné žlázy již po desetiletí. Levothyroxin je podáván pacientům po totální tyreoidektomii (s nebo bez následné aplikace radiojodu) nejen k navození eutyreózy, ale také k potlačení produkce thyreotropního hormonu (TSH), protože TSH je považován za růstový faktor pro folikulární buňky štítné žlázy. Hlavní nevýhodou této léčby jsou známá rizika spojená s iatrogeně navozenou subklinickou či až klinickou hypertyreózou. Proto je nezbytný individuální přístup s porovnáním rizika recurence onemocnění a rizika nežádoucích účinků supresní terapie v korelaci s komorbiditami a celkovým stavem pacienta. Časté a důsledné sledování pacientů s adekvátní úpravou dávky levothyroxinu k udržení TSH v cílovém rozmezí dle doporučení Americké tyroidální asociace (ATA) je zcela klíčové.

Klíčová slova: štítná žláza, karcinom štítné žlázy, levothyroxin, TSH suprese.

Levothyroxine suppressive therapy in differentiated thyroid cancer treatment

Levothyroxine therapy in management of differentiated thyroid carcinoma (DTC) has been common practice for decades. Levothyroxine is being administered to patients with DTC after total thyroidectomy (with or without postoperative radioiodine treatment) not only to restore euthyroidism but to suppress the production of thyroid-stimulating hormone (TSH) as well because TSH is considered as a growth factor for thyroid follicular cells. However there has been a downside to this treatment recently. The main concerns are the known risks related to iatrogenic subclinical or even mild but clinically overt iatrogenic hyperthyroidism. Therefore individualized treatment approach aiming to balance between the risk of tumor recurrence and the risks related to hyperthyroidism in view of patients age, risk factors and comorbidities is essential. Close follow-up is therefore necessary with frequent dose adjustments according to target TSH values published in American Thyroid Association guidelines.

Key words: thyroid, differentiated thyroid cancer, levothyroxine, TSH suppression.

Úvod

Léčba levothyroxinem je součástí managementu pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy již přes 80 let. Ve většině případů následuje tyreoidektomii, která je společně s aplikací radiojodu léčebnou metodou první volby. Principem této léčby je podávání hormonů štítné žlázy (levothyroxinu) s cílem substituovat chybějící hormony a v některých případech navíc také suprimovat produkci thyreotropního hormonu (TSH), který je považován za růstový faktor tyroidálních buněk (1), ve snaze zabránit tak progresi či recidivě onemocnění. Tento

efekt je sice nesporný, avšak benefit této terapie v klinické praxi je na základě publikovaných studií poměrně rozporuplný. Již zde je třeba připomenout, že k dosažení suprese TSH je nutno často použít vyšší než substituční dávky hormonů štítné žlázy, čímž udržujeme pacienta v iatrogeně navozené subklinické nebo klinické hypertyreóze se všemi jejími potencionálními nežádoucími účinky. Je proto důležité u každého pacienta individuálně zhodnotit, zda riziko případných nežádoucích účinků nepřevažuje nad potencionálním přínosem této léčby. Za tímto účelem byla vypracována doporučení Americké tyroidální asociace

(ATA) (2), která pomáhají stratifikovat nemocné s karcinomem štítné žlázy do skupin dle výše rizika recurence, z čehož by pak mělo vyplynout rozhodnutí o míře suprese TSH.

TSH jako růstový faktor

Působení TSH na buňky štítné žlázy je komplexní. Kromě regulace produkce a uvolňování tyreoidálních hormonů se například také podílí na diferenciaci buněk expresí genů, které vedou k transkripci natrium-iodidového symportéru (NIS) (3), jehož up-regulace vede ke zvýšenému vychytávání jodu do buněk štítné žlázy, čehož se úspěšně využívá před aplikací radiojodu. Vazbou cirkulujícího TSH na TSH receptor se navíc aktivuje kaskáda cyklické AMP, která prokazatelně vede ke zvýšené proliferaci (4). Tento efekt je podmíněn přítomností TSH receptoru, tudíž ho lze předpokládat jen u dobře diferencovaných karcinomů štítné žlázy (DTC). Možnou roli TSH jako růstového faktoru naznačují i studie potvrzující mírně zvýšenou incidenci karcinomů štítné žlázy u pacientů s autoimunitní tyreoiditidou spojenou s dlouhodobě vyšší hladinou TSH (Hashimoto či atrofická tyreoiditida) či vyšším titrem TSH receptor stimulačních protilátek (Graves) (5). Některé studie také naznačují, že vstupně vyšší hladina TSH u pacientů s uzlovou přestavbou štítné žlázy může sloužit jako nezávislý prediktor malignity (6). V in vitro pokusech je také prokázán stimulační vliv TSH na produkci vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), což může také přispívat ke zvýšené proliferaci nádorových buněk (7).

Klinická účinnost

Starší studie a metaanalýzy sahající až do 30. let minulého století (8) potvrzují vliv TSH suprese na období dogrese a na mortalitu spojenou s nádorem u pacientů s DTC, nicméně tyto studie často zahrnují případy z doby, kdy bylo použití ultrazvuku či citlivých metod k detekci sérového tyreoglobulinu velmi omezené či nemožné. Výsledky recentních studií již tak přesvědčivé nejsou. Za zmínku zcela jistě stojí ta, kterou provedli Sugitani a Fujimoto na 433 pacientech s DTC (9). Mezi randomizovanými pacienty v této studii, u kterých bylo TSH suprimováno pod 0,01 $\mu\text{U/l}$, a těmi, u kterých bylo TSH udržováno v normálním fyziologickém rozmezí, nebyl prokázán signifikantní rozdíl v přežití bez progresu. K obdobnému výsledku došla také Klubo-Gwiedzinska a kolektiv (10), kteří analyzovali 867 pacientů s DTC. Tato analýza nebyla koncipována tak, aby byla schopna porovnat celkové přežití pacientů se supresí či bez suprese TSH, nicméně přežití bez progresu po 3 a 5 letech se opět signifikantně nelišilo. Zajímavé výsledky z poslední doby přináší zejména studie, které již operují se stratifikací pacientů dle rizika recurence onemocnění, které se víceméně shodují v tom, že efekt TSH supresní terapie u pacientů s nízkým a středním rizikem není signifikantní, ale pacienti s vysokým rizikem včetně pacientů s distančními metastázami DTC z této terapie zcela jistě profitují (11–13). Například Diesslová a kol. retrospektivně analyzovala 157 pacientů s metastatickým DTC a zjistila, že medián přežití byl signifikantně vyšší (15 : 8 oproti 7 : 1 let) u pacientů s TSH udržovaným pod 0,1 mU/l oproti těm s nesuprimovaným TSH, nicméně hlubší suprese pod 0,03 mU/l prokazatelně další benefit pro pacienty nepřinesla (13). Nadále lze konstatovat, že dostupnost dat týkajících se této problematiky je poměrně omezená

a chybí větší dobře designované randomizované studie, navíc většina těchto poznatků platí pro pacienty s papilárním karcinomem. U pacientů s folikulárním či onkocytárním karcinomem existují ještě omezenější data, a proto je v těchto případech supresní terapie indikována čistě na základě observačních poznatků a empirie lékařů.

Nežádoucí účinky

Jak již bylo zmíněno, největší riziko TSH supresní terapie spočívá zejména v exogenní subklinické či klinické hypertyreóze. Tíže těchto nežádoucích účinků je závislá hlavně na cílové hladině TSH, nicméně v některých případech hraje významnou roli i délka trvání léčby. Proto bychom měli být velmi obezřetní zejména u vysoce rizikových pacientů, u kterých musí být iniciální míra suprese poměrně agresivní, ale také u těch indikovaných k dlouhodobé supresní léčbě, nezávisle na míře námi navozené hypertyreózy. U nízké rizikových či výrazně komorbidních pacientů s cílovým TSH 0,5–2 mU/l (Tab. 3) se jedná v podstatě o léčbu, substituční a nežádoucí účinky se jich pochopitelně netýkají. Mezi nejčastější a nejzávažnější komplikace supresní léčby patří hlavně ty kardiovaskulární a kostní. Dlouhodobý exces tyreoidálních hormonů vede k rozvoji (byť často jen velmi mírné) hyperkinetické cirkulace a chronickému hemodynamickému přetížení kardiovaskulárního systému. To má za následek snížení elasticity stěny zejména velkých, ale částečně i menších cév (14) a následně také remodelaci myokardu s hypertrofií levé komory s potenciálním narušením nejprve diastolické, a později i systolické funkce myokardu (14–15). Důsledkem pak může být rozvoj arteriální hypertenze, srdečního selhání a arytmií, zejména pak fibrilace síní. Hormony štítné žlázy navíc ovlivňují i iontové kanály na membráně síňových kardiomyocytů (zejména vápníkové kanály typu L), což má za následek zkrácení akčních potenciálů a potencuje to arytmogenní efekt nadbytku hormonů štítné žlázy (16). Auer a kolektiv zkoumali výskyt fibrilace síní u 23 638 jedinců (17) a prevalence byla signifikantně vyšší u pacientů s klinickou hyperfunkcí štítné žlázy (13,3 %) oproti těm s normální funkcí (2,3 %). U pacientů se subklinickou hyperfunkcí byla prevalence 12,7 %, což potvrzuje předchozí tvrzení, že i tito pacienti jsou ve větším riziku. Existuje také celá řada studií, které zkoumají vliv TSH supresní terapie na kostní metabolismus, zejména pak na kostní denzitu. Výsledky těchto studií se mírně liší v závislosti na typu studie, počtu a typu pacientů a délce sledování. Proto zde pro zjednodušení vycházíme z metaanalýz těchto studií, které se povšechně shodují na tom, že významný vliv na riziko rozvoje osteoporózy a fraktur existuje pouze u postmenopauzálních žen, u ostatních skupin pacientů nebyl tento efekt prokázán (18–19). V neposlední řadě byl také observován negativní psychosociální vliv chronické hypertyreózy s vyšším výskytem úzkostných, depresivních a kognitivních poruch, které mohou výrazně ovlivnit kvalitu života nemocného (20).

Management terapie

Z výše uvedeného vyplývá, že přístup ke každému pacientovi s DTC po úvodní chirurgické terapii (event. s následnou aplikací radiojodu) by měl být individuální a rozhodnutí o zahájení a míře TSH suprese by mělo vyplynout z porovnání rizika recurence onemocnění a rizika rozvoje komplikací supresní léčby. Samotné vedení supresní terapie pak spočívá

Tab. 1. Vstupní stratifikace rizika dle ATA

Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko
Papilární karcinom splňující následující:	Pokud přítomno cokoliv z následujících:	Pokud přítomno cokoliv z následujících:
Nepřítomnost distančních metastáz	Invaze do perityroidálních měkkých tkání	Makroskopická invaze tumoru
Totální makroskopická resekce tumoru	Postižení krčních uzlin, nebo RAI avidní ložiska na krku dle posterapeutické scintigrafie	Nekompletní resekce s rozsáhlým reziduem
Nepřítomnost invaze do lokoregionálních tkání	Agresivní histologie (onkocytární, insulární atd.)	Distanční metastázy
Tumor nevykazuje agresivní histologické známky	Vaskulární invaze	Pooperační thyreoglobulin svědčící pro distanční metastázy
Nepřítomnost vaskulární invaze	cN1 nebo pN1 s více než 5 metastatickými uzlinami (> 0,2 cm, ale < 3 cm)	pN1 s alespoň jednou uzlinou > 3 cm
RAI-131 se na posterapeutické scintigrafii (pokud je prováděna) nevykazuje jinde než v lůžku štítné žlázy	Multifokální papilární mikrokarcinom s extratyroidálním šířením s BRAFV600 mutací	Folikulární karcinom s extenzivní vaskulární invazí
cN0 nebo pN1 s 5 či méně mikrometastatickými uzlinami (< 0,2 cm)		
Intratyroidální opouzdřená folikulární varianta papilárního karcinomu		
Intratyroidální folikulární karcinom s kapsulární invazí, ale bez vaskulární invaze		
Intratyroidální mikrokarcinom (solitární či multifokální), včetně BRAFV600 mutovaných		

Tab. 2. Klasifikace léčebné odpovědi

Výsledky	Charakteristika
Výborný	Žádné známky choroby (klinická, biochemická, zobrazovací)
Biochemicky neúplný	Abnormální Tg nebo stoupající protilátky bez přítomnosti zobrazitelného nádoru
Strukturálně neúplný	Přetrvávající nebo nové lokoregionální či vzdálené metastázy
Neurčitý	Nespecifické biochemické nebo zobrazovací nálezy, které nemohou být jasně klasifikovány jako benigní nebo maligní; sem patří nemocní se stabilní nebo klesající hladinou protilátek

TSH nebývá vždy snadné. V potaz musíme vzít i další faktory ovlivňující léčbu, mezi které patří například biologická dostupnost levothyroxinu, lékové interakce a nezanedbatelná může být také nonkompliance pacienta. Zvláštní postavení zaujímají mikrokarcinomy štítné žlázy (< 10 mm v největším rozměru), které jsou se zdokonalujícími se zobrazovacími metodami stále častějším problémem. I u mikrokarcinomů je vhodná iniciační stratifikace dle ATA, naprostá většina z nich připadne do kategorie nízkého rizika. V takovém případě je léčbou volby většinou lobektomie či totální thyreoidektomie bez následného podání radiojodu a TSH lze udržovat nesuprimované v dolní polovině fyziologického rozmezí.

Tab. 3. Cílová suprese TSH dle léčebné odpovědi a rizikových faktorů pacienta

Riziko suprese TSH	Výsledek léčby karcinomu			
	Výborný	Neurčitý	Biochemicky neúplný	Strukturálně neúplný
Bez rizika				
Menopauza				
Tachykardie				
Osteopenie				
Věk > 60				
Osteoporóza				
Fibrilace síní				

TSH 0,5–2	TSH 0,1–0,5	TSH < 0,1
-----------	-------------	-----------

ve dvou krocích. Prvním z nich je zahájení terapie dle iniciačního rizika (Tab. 1) a druhým je vedení dlouhodobé terapie dle léčebné odpovědi (Tab. 2). V obou krocích máme k dispozici doporučené postupy (2), které nám pomohou se stratifikací pacientů do jednotlivých rizikových skupin a poměrně jasně určí cílové TSH v dané situaci (Tab. 3). Doporučené postupy byly vypracovány na podkladě konsenzu odborníků, síla důkazů vyjma pacientů s vysokým rizikem není příliš velká, a proto i tyto doporučené postupy dávají v některých situacích prostor pro individuální přístup. Terapii typicky zahajujeme supresní dávkou 2–2,2 µg/kg, kterou pak dále upravujeme dle kontrolních hodnot TSH. Dosáhnout stabilní cílové hladiny

Závěr

Přestože je supresní terapie levothyroxinem v klinické praxi používána již přes 80 let, chybí přesvědčivé důkazy o jejím vlivu na přežití u pacientů s DTC s nízkým a středním rizikem, u pacientů s vysokým rizikem. Naproti tomu u pacientů s vysokým rizikem je její role v pooperačním managementu zcela jistě nesporná. S ohledem na potenciální komplikace této léčby je o to důležitější vstupní stratifikace pacientů s DTC a následně uvažovaná indikace supresní terapie. Pokud je indikována, pak by měl být při následném sledování pacienta kladen důraz na časté a precizní přehodnocování léčebné odpovědi se snahou o maximální možnou redukci

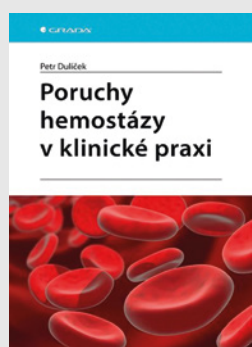
dávky levothyroxinu a zkrácení doby, po kterou udržujeme supresi TSH. Před zahájením léčby je vždy nutno zhodnotit preexistující komorbidity pacienta a během léčby cíleně pátrat po možných nežádoucích účinn

cích. Léčebná strategie by pak měla být založena na těchto faktorech a flexibilním, individualizovaném přístupu k pacientovi.

LITERATURA

- Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, et al. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocr Rev.* 2001;22(5):631-56. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0444>>.
- 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):1-133. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/edrv.22.5.0444>>.
- Bruno R, Ferretti E, Tosi E, et al. Modulation of thyroid-specific gene expression in normal and nodular human thyroid tissues from adults: an in vivo effect of thyrotropin. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(10):5692-7. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2005-0800>>.
- Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a re-assessment. *Nat. Clin. Pr. Endocrinol. Metab.* 2005;1(1):32-40. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1038/ncpendmet0020>>.
- Ferrari SM, Fallahi P, Elia G, et al. Thyroid autoimmune disorders and cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2020;64:135-146. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019>>.
- Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4295-301. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>>.
- Soh EY, Sobhi SA, Wong MG, et al. Thyroid-stimulating hormone promotes the secretion of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cell lines. *Surgery.* 1996;120(6):944-7. Available from: DOI:<[https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(96\)80038-9](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(96)80038-9)>.
- McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1080/07853890232117760>>.
- Sugitani I, Fujimoto Y, Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4576-83. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2010-0161>>.
- Klubo-Gwiezdzinska J, Auh S, Gershengorn M, et al. Association of thyrotropin suppression with survival outcomes in patients with intermediate – and high-risk differentiated thyroid cancer. *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187754. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1001/jamanetw.orkopen.2018.7754>>.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropins uppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737-44. Available from: DOI:<<http://doi.org/10.1089/thy.1998.8.737>>.
- Diessl S, Holzberger B, Mader U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(4):586-92. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04272.x>>.
- Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J.* 2010;57(6):523-31. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-019>>.
- Shargorodsky M, Serov S, Gavish D, et al. Long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine impairs small and large artery elasticity and increases left ventricular mass in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006 Apr;16(4):381-6. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.381>>.
- Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4224-8. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954019>>.
- Watanabe H, Ma M, Washizuka T, et al. Thyroid hormone regulates mRNA expression and currents of ion channels in rat atrium. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Aug 29;308(3):439-44. Available from: DOI:<[https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)01420-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)01420-7)>.
- Auer J, Scheibner P, Mische T, et al. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *AmHeart J.* 2001;142(5):838-42. Available from: DOI: <<https://doi.org/10.1067/mhj.2001.119370>>.
- Brancatella A, Marcocci C. TSH suppressive therapy and bone. *Endocr Connect.* 2020;9(7):R158-R172. Available from: DOI: <<https://doi.org/10.1530/EC-20-0167>>.
- Yoon BH, Lee Y, Oh HJ, et al. Influence of Thyroid-stimulating Hormone Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-analysis. *J Bone Metab.* 2019;26(1):51-60. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.11005/jbm.2019.26.151>>.
- Tagay S, Hertz S, Langkafel M, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):755-63. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1530/eje.1.02047>>.

KNIŽNÍ NOVINKA



Poruchy hemostázy v klinické praxi

Petr Dulíček

Hemostáza představuje jeden z mechanismů, který udržují integritu vnitřního prostředí. Narušení hemostatické rovnováhy může vyústit na jedné straně v krvácivý stav a na straně druhé ve stav trombofilní. Vzhledem k mortalitě trombózy a embolie se jedná o obávané patologické stavy, v mnoha lékařských oborech je klíčová i antikoagulační a antitrombotická terapie. Tyto léky patří k nejvíce předepisovaným, přesto na straně lékařů může přetrvávat obava z jejich nežádoucích účinků a lékových interakcí. Obávané jsou však i stavy krvácivé, ať již z cévních (purpura) nebo z destičkových příčin. Poruchy hemostázy se nejčastěji rozvíjejí u hospitalizovaných pacientů, ale s prvními příznaky se mohou setkat již i praktičtí a ambulantní lékaři a měli by je umět včas diagnostikovat.

Monografie zkušeného autora, docenta Petra Dulíčka, je dostatečně podrobná, ale přitom prakticky a klinicky zaměřená, bez zahlcení čtenáře nadbytečnými teoretickými podrobnostmi. Přináší dobrou orientaci v praxi a užitečný zdroj informací pro pregraduální i postgraduální výuku.

Užitečná je pro internisty, chirurgy, intenzivisty, gynekology a porodníky, kardiology, hematology, ale i praktické lékaře, mediky a pracovníky biochemických laboratoří.

Cena: 729 Kč, stran: 280, ISBN: 978-80-271-3337-6, vydáno: 2022



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



Novinky v imunologii

Jiřina Bartůňková, Markéta Bloomfield, Magdalena Havlišová, Adam Klocperk, Helena Kubešová, Michal Podrazil, Zuzana Strážová, Anna Šedivá

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Obor imunologie prochází v posledních desetiletích velmi výrazným vývojem, který se odrazil zvláště v počátku tohoto tisíciletí ve významných pokrocích v porozumění imunitnímu systému a v uplatnění těchto znalostí v praxi. Nečekaný pokrok a zrychlení výzkumů a pokroků na poli imunologie způsobil nečekaný nástup pandemie onemocnění covid-19 v roce 2020. Intenzivní vědecká práce vedla nejenom k rozvoji našeho porozumění imunitní odpovědi vůči virům, ale i k rychlé konverzi těchto znalostí do praktického zvládnutí pandemie ve světovém měřítku, jak je patrné na příkladu rychlého vývoje vakcín proti viru SARS-CoV-2. Doba pandemie dále přispěla ke zrychlení aplikace nejenom biologických objevů, ale i technologických přístupů, jako jsou možnosti matematických a technických věd, informatiky a nově i umělé inteligence, které výrazně posouvají celé odvětví.

V tomto sdělení přinášíme konkrétní pokroky v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů, jimiž jsou hlavně alergie, imunodeficiency, imunita a infekce, očkování, autoimunitní onemocnění a imunologie nádorových onemocnění.

Klíčová slova: alergie, imunodeficiency, imunita, infekce, očkování, autoimunitní onemocnění, nádorová onemocnění.

News in immunology

The field of immunology has undergone a very significant development in recent decades, which has been reflected especially in the beginning of this millennium in significant advances in the understanding of the immune system and in the application of this knowledge in practice. The progress and acceleration of research and advances in the field of immunology was further prompted by the unexpected onset of the COVID-19 pandemic in 2020. The intense scientific work has not only led to the development of our understanding of the immune response to viruses, but also to the rapid conversion of this knowledge into practical pandemic management on a global scale, as exemplified by the development of vaccines against SARS-Cov-2 virus. The pandemic era has further contributed to the acceleration of the application of not only biological discoveries but also technological approaches into practical applications, such as use of advanced mathematics, computer science and, more recently, artificial intelligence which are all adding to the advances that are significantly moving the field of immunology forward.

In this communication, we present specific advances in particular areas of immunopathology, which are mainly allergy, immunodeficiency, immunity and infection, vaccination, autoimmune diseases and cancer immunology.

Key words: allergy, immunodeficiency, immunity, infection, vaccination, autoimmune disease, cancer.

Úvod

Obor imunologie prochází v posledních desetiletích velmi výrazným vývojem, který se odrazil zvláště v počátku tohoto tisíciletí ve významných pokrocích v porozumění imunitnímu systému a v uplat-

nění těchto znalostí v praxi. Jako příklad jednoho z nejvýznamnějších pokroků lze zmínit imunoterapii nádorů, která znamenala zlom v našem nahlížení na nádorová onemocnění a byla v roce 2013 prohlášena časopisem Science průlomovým objevem a vyhlášena objevem

roku, „Breakthrough of the year“. I v dalších letech přinášel výzkum v oboru důležité poznatky a rozvíjely se nové směry, jako je imuno-metabolismus, neuroimunologie, zkoumaly se interakce imunitního systému a mikrobiomu a dále se odhalovaly nové aspekty imunitních reakcí. Nečekaným impulsem k bezprecedentnímu zrychlení výzkumů a pokroků na poli imunologie byl ale nečekaný nástup pandemie onemocnění covid-19 v roce 2020. Intenzivní vědecká práce vedla nejenom k rozvoji našeho porozumění imunitní odpovědi vůči virům, ale i k rychlé konverzi těchto znalostí do praktického zvládnání pandemie ve světovém měřítku. Naprosto po zásluze byl vývoj vakcín proti viru SARS-CoV-2 vyhlášen „Breakthrough of the year“ pro rok 2020. Kromě ocenění moderní vědy a jejího přínosu pro zmiňovanou pandemii nás příběh světové pandemie a jejího ovlivnění dostupnosti vakcín také vede k reflexi více než stoleté historie objevu principu vakcinace a připomíná důležitost imunitního systému a znalost jeho principů pro samotnou životní existenci. Doba pandemie dále přispěla ke zrychlení aplikace nejenom biologických objevů, ale i technologických přístupů do praktického použití. Kromě pokroků v samotné imunologii se přidávají i možnosti technických věd, informatiky a nově i umělé inteligence, které výrazně posouvají celé odvětví.

V tomto sdělení přinášíme konkrétní pokroky v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů, jimiž jsou hlavně alergie, imunodeficience, imunita a infekce, očkování, autoimunitní onemocnění a imunologie nádorových onemocnění.

Alergie

Vývoj biologických léčiv cílených na klíčové molekuly alergického zánětu přinesl již v polovině poslední dekády nové možnosti individualizované léčby těžkých forem astmatu typu Th2 (eozinofilní fenotyp). Jedná se o biologika blokující cytokiny Th2 spektra nebo jejich receptory: anti-interleukin 5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) a anti-interleukin 4/interleukin 13 (dupilumab). Pacienti na této terapii mají menší počet závažných exacerbací, dochází u nich ke zlepšení plicních funkcí, lze snížit, ev. vysadit orální kortikosteroidy (KS) a potřebují méně úlevové medikace.

Protilátky dupilumab (anti-IL-4/anti-IL-13) od roku 2019 a mepolizumab (anti-IL-5) jsou od roku 2021 schváleny i pro léčbu chronické rinosinusitidy s polypy (CRwNP).

Další rozšíření indikací biologické léčby v alergologii představuje schválení dupilumabu (anti-IL-4/anti-IL-13) pro terapii těžké atopické dermatitidy u dospělých a dětí nad 12 let, které je od podzimu 2021 rozšířeno i pro věkovou kategorii 6–12 let. Na rozdíl od dospělých není u dětí podmínkou zahájení terapie předchozí selhání systémové imunosupresivní léčby. V klinické praxi vidíme významné zlepšení stavu kůže, pruritu a zlepšení celkové kvality života. U dětí lze díky této terapii snížit potřebu systémových KS na přemostující období před samotným zahájením biologické léčby.

Od roku 2022 je dalším nově schváleným lékem pro těžké astma tezepelumab (anti-TSLP). TSLP, thymický stromální lymfopoetin produkovaný slizničními epitelálními buňkami, aktivuje ILC2 (přirozené lymfoidní buňky 2), které jsou spolu s Th2 lymfocyty hlavním zdrojem Th2 cytokinů.

Ve fázi výzkumu jsou další potenciální biologika zaměřená na Th2 zánětlivou odpověď, například protilátky proti interleukinu 33, REGN3500 a ANB020 (etokimab). Po expozici infekčnímu agens nebo alergickém stimulu je IL-33 spolu s IL-25 produkován slizničními epitelálními buňkami a působí na ILC2 podobně jako TSLP.

V roce 2019 došlo k zásadní změně v terapii astmatu týkající se úlevové medikace. Globální iniciativa pro astma (GINA) u dospělých a dětí nad 12 let nadále nedoporučuje samotné užívání krátkodobě působících betamimetik (SABA) u dospělých a dětí nad 12 let. Rychlá úleva od symptomů obstrukce dýchacích cest vedla často k jejich nadužívání a někdy i k vysazování pravidelné protizánětlivé medikace, zvláště u lehkého astmatu. Bylo prokázáno, že samotné užívání SABA zvyšuje riziko závažných exacerbací maskováním nekontrolovaného zánětu dýchacích cest. V současných doporučeních figuruje na všech stupních závažnosti astmatu jako preferovaná úlevová terapie kombinace nízké dávky inhalačního kortikosteroidu (IKS) a formoterolu (dlouhodobého betamimetika s rychlým nástupem účinku), která riziko závažných exacerbací snižuje, na rozdíl od užití samotného SABA jako úlevové medikace.

U dětí nad 6 let věku by v případě užití úlevové medikace měla být zároveň se SABA podána i nízká dávka IKS, ev. i zde již lze podat kombinaci IKS-formoterol. Dle doporučení GINA z roku 2022 by tato kombinace měla být úlevovým lékem volby u středně těžkého a těžkého astmatu.

Od roku 2021 je Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválena první perorální alergenová imunoterapie potravinové alergie (PA) přípravkem Palforzia (odtučněný prášek z podzemnice olejné) pro léčbu alergie na arašíd. Je určen pro děti ve věku 4–17 let a pacienty, kteří v průběhu léčby dosáhnou dospělosti. V současné době tento přípravek není v ČR dostupný a zatím se ani jiná forma alergenové imunoterapie pro PA (orální podání nativní nebo tepelně upravené potraviny) v našich alergologických ambulancích rutinně neprovádí.

Imunodeficience

Primární imunodeficience, tedy vrozené poruchy imunity, charakteristické zejména (ale ne výlučně!) zvýšenou vnímavostí k infekcím, představují heterogenní skupinu více než 450 onemocnění s velmi pestrým spektrem klinických a laboratorních projevů. Velký rozvoj poznání v tomto oboru imunologie zaznamenala po přelomu tisíciletí v důsledku široké dostupnosti genetické diagnostiky zejména pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS), která umožnila genetickou diagnózu u významného počtu nosologických jednotek. Jenom za poslední dva roky se mezinárodní klasifikace primárních imunodeficiencí rozrostla o 24 nových nemocí a pohybuje se kolem 500.

Širší dostupnost genetického vyšetření však nemusí ve všech případech vést k jednoznačnému určení diagnózy. Stále častěji se při vyšetřování pacientů s klinickými obtížemi a laboratorními nálezy svědčícími pro možnou primární imunodeficienci setkáváme s nejasnými nálezy, jakými jsou například nosičství variant v genech známých svou rolí v imunitní odpovědi, které však nevedou k jasné ztrátě jejich funkce, takzvaných variant nejasného významu (variant of unknown significance, VUS). Obdobný problém činí neojedinělé nálezy heterozygotních

mutací pro onemocnění, která jsou obvykle popisována jako autozomálně recesivní, a u heterozygotních přenašečů mutací by tak neměla vést ke klinické manifestaci. Specifickou kapitolou jsou pak somatické mutace, které na rozdíl od mutací germinálních vznikají pouze v části imunitních buněk v průběhu života pacienta a jsou genetickými testy jen těžko odhalitelné. Vzhledem k extrémní finanční, časové i personální náročnosti funkčních testů, jimiž by tyto hraniční a nejasné nálezy bylo možné potvrdit či vyvrátit, je pak rozhodování o terapii a prognóze pacienta vždy podnětem k živé mezioborové diskuzi.

V České republice se významnou novinkou posledních let stalo zavedení pilotního programu novorozeneckého screeningu těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID), které bylo spolu se screeninem spinální muskulární atrofie spuštěno od ledna roku 2022 po vzoru řady zemí EU. Program probíhá na dobrovolné bázi ve všech českých porodnicích a zapojuje se do něj cca 95 % všech rodiček, neboť vyšetření probíhá z rutinně odebírané suché kapky krve a neznamená tak pro dítě odběr navíc. Zastoupení T a B lymfocytů v periferní krvi je hodnoceno ve screeningových laboratořích v Praze a Brně pomocí kvantifikace excizních kroužků DNA TREC (T cell receptor excision circle) a KREC (kappa recombination excision circle) metodou PCR (polymerázové řetězové reakce). Pacienti s hraničními a patologickými nálezy jsou následně referováni do Ústavu imunologie ve FN Motol v Praze a na Pediatrickou kliniku FN Brno, kde jsou vyšetřeni specialisty v oboru klinické imunologie pomocí senzitivnějších a specifičtějších vyšetření přímo z čerstvé krve pacienta. Tento program již za první rok svého trvání identifikoval jednoho pacienta se SCID na podkladě mutace genu CD3E, který následně podstoupil transplantaci hematopoetických buněk kostní dřeně, pacienta s X-vázanou agamaglobulinemií, několik pacientů s autozomálně recesivní agamaglobulinemií, pacienty s DiGeorge syndromem a další. Všem těmto pacientům se tak dostane specializované (profylaktické či kauzální terapeutické) péče ještě před možným rozvojem infekčních komplikací, a tím výrazně stoupne kvalita jejich života.

Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění představují velmi závažný a hlavně neustále narůstající populační zdravotní problém. Jejich výskyt celosvětově roste, někdy až zarážející rychlostí, a přes intenzivní výzkum a velké množství nových znalostí není jejich přesná podstata známa a kauzální léčba pro mnohá z těchto onemocnění je stále nedostupná. Patologie těchto onemocnění je velmi složitá a kromě vlastního zkoumání imunitní podstaty onemocnění je nutné zvažovat zdánlivě nesouvisějící okolnosti, jako je vliv životního prostředí, stravy, životního stylu a řady dalších vnějších vlivů a spouštěčů onemocnění. Jedním z nejdůležitějších bude i interakce s infekcemi, hlavně virovými, jak nám teď ukazuje i již zmíněná pandemie covidu-19 s autoimunitními komplikacemi zvláště ve formě nazývané long-covid. Na druhou stranu právě oblast autoimunitních onemocnění nejvíce profituje z rozvoje na poli terapií. Biologické terapie zasahují mnoho cílů zánětlivých reakcí, které jsou podkladem klinických příznaků. V oblasti autoimunitních onemocnění i pod vlivem účinku biologických terapií dochází též ke změně kategorizace. Stále existují orgánová a systémová autoimunitní

onemocnění, ale zvláště v oblasti systémových autoimunit se vyčlenila kategorie nazývaná IMIDs, Immune Mediated Inflammatory Diseases, kam spadá celé spektrum revmatologických onemocnění, dále prototyp systémové autoimunity systémový lupus erythematoses (SLE), neurologická a gastroenterologická zánětlivá autoimunitní onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza nebo nespecifické střevní záněty, řadí se sem ale i závažné formy astmatu a atopické dermatitidy. Účinnost biologických terapií je u těchto onemocnění jasně prokázána. Nyní již rutinně používaná blokáda TNF- α je posílena řadou originálních a bio-similárních přípravků. Terapie se v poslední době stává personalizovanou a cílí přesněji na dominantní patologické dráhy Th1, Th2 či Th17. Mezi cílové cytokiny patří zmiňovaný TNF- α (adalimumab, etanercept a další preparáty), dále signální dráhy zánětlivých cytokinů IL-1 (anakinra, canakinumab), IL-6 (tocilizumab), GM-CSF (otilimab), dráha IL-12 a IL-23 (ustekinumab), cytokiny IL-17 rodiny (secukinumab), cytokiny spojené s Th2 odpovědí, jako je IL-4, IL-5 a IL-13 (již zmiňovaný dupilumab, mepolizumab), cíleně je možné zasáhnout i IFN- γ (emapalumab) a další cytokiny spojené například s B lymfocyty. Do spektra možností terapie autoimunitních onemocnění nově přicházejí i další možnosti ve formě cílených blokátorů hlavně signálních molekul, jako jsou JAK inhibitory (ruxolitinib, baricitinib), v některých specifických situacích inhibitory fosfodiesterázy PDE4 (apremilast, využívaný u psoriázy) či blokátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (fingolimod, používaný u roztroušené sklerózy), blokátory cílící do oblasti B lymfocytů včetně BTK inhibitoru a další možnosti. Do celé oblasti postupně vstupují i možnosti buněčných terapií, jako jsou expandované T regulační buňky, CAR-T buňky, tolerogenní dendritické buňky a další možnosti, zatím ve formě klinických studií. Celé pole taktéž začíná profitovat z moderních možností analýzy dat, sofistikované informatiky a metod umělé inteligence, které pomohou nadále personalizovat léčebné postupy. Podobné přístupy, jako jsou buněčné terapie, se objevují i u orgánových autoimunit, jako je například diabetes 1. typu, a i zde se uplatňuje nebyvalý technický pokrok v personalizovaných možnostech longitudinálního monitorování pacientů spojených s řízenou aplikací moderních inzulínových preparátů. Moderní přístupy zahrnující komplexní genetické a imunologické diagnostické přístupy a analytické metody přinášejí také nové poznatky v odhalování příčin některých autoimunitních onemocnění, například u SLE je popsáno již několik genetických příčin vedoucích k poruchám regulace tolerančních procesů. Každé nahlédnutí do etiologie autoimunitních onemocnění umožňuje další zlepšení terapeutických přístupů.

Infekce a vrozená imunita

Celosvětová pandemie viru SARS-CoV-2 testovala od roku 2020 jak naši individuální a populační schopnost odolávat novému infekčnímu patogenu, tak schopnost vědecké komunity využít bezprecedentní situaci ke studiu interakce nového viru s lidským imunitním systémem. Mezi klíčové momenty patřily objevy velkých mezinárodních konsorcií, do nichž se aktivně zapojily i týmy z České republiky. U minimálně 15 % kriticky nemocných pacientů se podařilo prokázat existenci vrozené poruchy imunity v signalizaci interferonů (IFN) I. typu nebo existenci neutralizačních protilátek proti těmto IFN. U dětí se v průběhu pandemie covidu-19 objevilo zcela nové, život ohrožující zánětlivé onemocnění

PIMS-TS (paediatric inflammatory multisystem syndrom temporally associated with SARS-CoV-2, se synonymem MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children), jehož patogeneze je spojena s dysregulací imunitní reakce během prvního kontaktu s virem SARS-CoV-2 a je aktuálně předmětem intenzivního výzkumu. Díky globálně sdíleným zkušenostem bylo možno do praxe rychle zavést efektivní diagnostiku a terapeutické režimy, vč. biologické léčby blokátorem IL-1 signalizace (anakinra) u nejzávažnějších případů. Dalším mimořádným počinem byl urychlený vývoj bezpečných a efektivních vakcín proti covidu-19, ať už na bázi mRNA, či proteinových antigenů.

Intenzivně studovanou oblastí antiinfekční imunologie je v posledních letech, a to i v souvislosti s covidem-19, tzv. trénovaná imunita (trained immunity). Tento fenomén, poprvé pojmenovaný v roce 2011, vyvrací původní paradigma, že vrozená imunita nedokáže generovat imunologickou paměť. Z recentních výzkumů vyplývá, že monocyty, makrofágy, dendritické buňky, NK buňky, neutrofilní granulocyty i tzv. innate lymphoid cells (ILC) jsou schopny po stimulaci mikrobiálními antigeny (např. beta-glukanem, LPS a dalšími) zvyšovat odolnost vůči sekundárním infekčním patogenům a tento stav intrinzicky vyšší antiinfekční pohotovosti dlouhodobě udržovat. Zajímavé je, že se tak děje jak v periferních buňkách (periferní trénovaná paměť), tak v progenitorových prekurzorech imunocytů kostní dřeně (centrální trénovaná paměť). Mechanismy trénované imunity jsou postupně odkrývány, obecně se týkají transkripčního, epigenetického a metabolického přeprogramování buněk. Vývoj nástrojů, které dokáží tento typ lidské obranyschopnosti modulovat, má obrovský potenciál pro využití v preventivních a léčebných protinfekčních strategiích. V současnosti jsou intenzivně zkoumány např. vliv očkovacích látek či přímé i heterologní efekty opakovaných expozičních patogenů na indukci trénované imunity. V centru vědeckého zájmu pak trénovaná imunita stojí také pro její možnou roli v autoimunitních onemocněních. Zajímavou oblastí výzkumu je také tzv. virová interference, která odkrývá celou řadu aspektů interakce více virů s lidským imunitním systémem v závislosti na synchronní či sekvenci expoziční a interakci virů mezi sebou samými na sliznicích respiračního a gastrointestinálního traktu, kdy probíhající infekce jedním virem může zvýšit nebo naopak snížit replikaci či riziko infekce jiným virem.

Očkování

Nesporně největším pokrokem v oblasti očkování je vývoj a praktická aplikace vakcín proti viru SARS-CoV-2, jak je již na několika místech tohoto sdělení zmíněno. Kromě vývoje vakcín klasickými metodami pandemie covid-19 také výrazně urychlila vývoj nové očkovací modalit ve formě mRNA vakcín. Výzkum v dané oblasti je dlouhodobý, ale klinický potenciál mRNA se poprvé objevil v roce 1990, kdy byla pozorována exprese proteinu in vivo po aplikaci mRNA do kosterního svalů. Další vývoj probíhal zejména v oblasti nádorové léčby, nicméně díky všestrannosti výrobního procesu i v oblasti infekčních onemocnění (HIV, vzteklna, chřipka, Zika virus). Technologie mRNA vakcín má ve srovnání s tradičními způsoby výroby vakcín několik výhod. Vede k přesné expresi pouze žádaného proteinu a přímo stimuluje všechny (vrozenou, buněčnou i protilátkovou) složky imunity. Expresí antigenů

probíhá v buněčném cytosolu, nevyžaduje vstup do buněčného jádra, proto je ve srovnání s DNA vakcínami bezpečnější. Buněčná degradace mRNA je navíc poměrně rychlá, exprese kódovaných antigenů probíhá krátce, po 2–3 dnech již nebyly nalezeny pozorovatelné stopy. Při výrobě se nepoužívají buněčné kultury, výsledný produkt tedy neobsahuje buněčné nebo virové nečistoty, které by bylo potřebné v dalších krocích odstraňovat. Další nespornou výhodou výrobního procesu je možnost rychlé změny cílené sekvence a přizpůsobení podle aktuální mutace viru. První mRNA vakcína proti covidu-19 byla vyvinuta v rekordním čase 45 dní po sekvenci genomu SARS-CoV-2. Otázkou do budoucna zůstává jejich dlouhodobá bezpečnost.

Kromě dominantní pozornosti soustředěné na vakcíny proti covidu-19 probíhaly i změny v tradičním zavedeném očkování. Pozitivní změnou v oblasti prevence v ČR je hrazení nepovinného očkování ze zdravotního pojištění u vybraných vakcín po splnění věkového limitu. Jedná se o meningokokové vakcíny (meningokoky skupiny B a A, C, W, Y) u kojenců, batolat a dětí mezi 14.–15. rokem věku a též očkování proti klíšťové encefalitidě u osob starších 50 let.

Pokrokem v oblasti pneumokokových vakcín je zvyšování počtu obsažených kapsulárních sérotypů. Nejnovější konjugovaná vakcína určená pro dospělé pacienty obsahuje 20 sérotypů. Pro srovnání vůbec první konjugovaná pneumokoková vakcína uvedená na trh v roce 2000 obsahovala 7 sérotypů. Rozšiřuje se též spektrum aplikačních forem, proti chřipce lze kromě tradičního intramuskulárního podání nabídnout imunokompetentním pacientům i nazální vakcínu.

V oblasti vakcinologického výzkumu je snaha do detailů pochopit postvakcinační imunitní děje na úrovni molekul a následně predikovat výsledek imunizace u konkrétního pacienta. Cílem je nabídnout pacientovi vakcínu s pro něj nejhodnějším složením, koncentrací a typem adjuvans, zvýšit efektivitu očkování a minimalizovat výskyt nežádoucích účinků.

Onkologie

Protinádorová imunoterapie se stala v posledních letech dominantní léčebnou modalitou pro metastatická nádorová onemocnění. Přestože existuje široká škála imunoterapeutických přístupů, nejběžněji užívaným imunoterapeutikem v klinické praxi se staly tzv. checkpoint inhibitory, které byly poprvé schváleny v roce 2011 Americkou agenturou pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu maligního melanomu. Výsledky, které byly pozorovány především po podání monoklonálních protilátek proti molekulám PD1 a CTLA-4, vedly nejen ke schvalování checkpoint inhibitorů v řadě dalších indikací, jako jsou například karcinom plic, karcinom ledviny nebo karcinom hlavy a krku, ale staly se dokonce první linií léčby v metastatických fázích těchto onemocnění. Poprvé v historii protinádorových léčiv byly také tyto léky schváleny napříč diagnózami na základě molekulárních charakteristik nádorů (nádory s vysokou mutační aktivitou, „MSI high“). V roce 2018 pak získali vědci James P. Allison a Tasuku Honjo Nobelovu cenu za objev molekul nazývaných právě kontrolními body imunity („check-point“), na které tato léčiva cílí. Od roku 2016 docházelo postupně ke schvalování dalších přípravků na bázi checkpoint inhibitorů, jako jsou například anti-PD-L1 preparáty atezolizumab, schválený poprvé i pro léčbu karcinomu plic

s mutacemi v genech EGFR a ALK (po selhání příslušných tyrosinkinázových inhibitorů), nebo později schválené preparáty durvalumab a avelumab. V roce 2022 byla na základě výsledků klinických studií u pacientů s metastatickým melanomem poprvé schválena anti-LAG-3 terapie a monoklonální protilátky proti checkpoint molekule Tim-3 jsou nyní předmětem extenzivního výzkumu. I zde se předpokládá velmi brzké schválení pro užití v klinické praxi.

Do klinické praxe se v posledních letech dostaly i takzvané CAR-T buňky. CAR je zkratka pro chimerický antigenní receptor, který je připraven genetickou modifikací povrchového receptoru T buněk tak, aby se zvýšila schopnost těchto buněk vázat nádorové antigeny. Terapie CAR-T buňkami se ukázala být velmi účinná u hematologických malignit a v České republice byla již aplikována několika dětem s akutní lymfoblastickou leukémií i dospělým s malignitami B řady. Mezi imunoterapie, které se zatím v běžné klinické praxi neaplikují, patří například adoptivní buněčný transfer, terapie dendritickými buňkami či terapie prostřednictvím onkolytických virů. I tyto terapie mají jednoznačně velký léčebný potenciál. Velmi slibnou novinkou je pak terapie prostřednictvím konjugovaných protilátek (ADC, antibody-drug-conjugate). Tato terapie spočívá v podání monoklonální protilátky, která je prostřednictvím spojovacího článku konjugovaná s cytotoxickou nebo radioaktivní molekulou. Protilátka tedy představuje transportní prostředek a umožňuje dosažení vysoké koncentrace cytotoxické molekuly přímo v prostředí nádoru, současně je zajištěna vysoká selektivita vůči buňkám nesoucím cílový nádorový antigen.

LITERATURA

1. Calhoun WJ. The new era of add-on asthma treatments: where do we stand? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):42.
2. Atanasio A. Biologics as novel therapeutics for the treatment of allergy: Challenges and opportunities. *Front Allergy.* 2022;3:1019255.
3. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. www.ginasthma.org.
4. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* (2022) doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
5. Blom M, et al. Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 41, 1762–1773 (2021).
6. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):680–686.
7. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021;131(8):e142242.
8. Misztal MC, Liao F, Couse M, et al. Genome-Wide Sequencing Identified Rare Genetic Variants for Childhood-Onset Monogenic Lupus. *J Rheumatol.* 2022 Nov 15;jrheum.220513.
9. Bastard, et al. „Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.“ *Science.* Sept 2020. doi: 10.1126/science.abd4585.
10. Zhang T, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* Sept 2020. doi: 10.1126/science.abd4570.

V nedávné době byly schváleny například ADC enfortumab vedotin pro léčbu uroteliálního karcinomu a trastuzumab deruxtekan pro léčbu Her-2 pozitivního karcinomu prsu. Celá řada dalších ADC je nyní v klinickém zkoušení. Na podobném principu jako ADC funguje i nedávno registrované radioaktivní léčivo lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan pro léčbu PSMA-pozitivního metastatického kastročného rezistentního karcinomu prostaty.

Výhled do budoucna

Všechny popisované trendy v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů budou v dynamickém vývoji pokračovat i nadále. V oblasti imunologie se zvláště zdůrazní personalizovaný přístup k diagnostice a léčbě pacientů. Velký posun lze očekávat v uplatnění nových možností celé oblasti „umělé inteligence“, jako je machine learning nebo deep learning, využívající moderní algoritmy k vyhodnocení velkých množství dat a vyvození závěrů. Tyto metody umožní orientaci ve výstupech moderních diagnostických přístupů, například genetických a cytometrických analýz, které produkují obrovské množství často těžko uchopitelných dat, a umožní najít nové souvislosti, které bude posléze možno spojit s klinickou praxí. Další posuny lze očekávat i na základě zkušeností získaných za pandemie covidu-19, zvláště v oblastech terapie s ovlivněním imunitních reakcí v případě zánětu a s využitím mRNA technologie, úspěšně použité u vakcín proti viru SARS-CoV-2. Rozvoj lze očekávat ve všech výše diskutovaných oblastech a již nyní progresivní směry v České republice podporovat.

11. Netea M, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews. Immunology.* 2020(6):375-388. doi:10.1038/s41577-020-0285-6.
12. Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect, Dis.* Feb 2022;28(2):273-281. doi: 10.3201/eid2802.211727.
13. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer J B, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther.* 2019;27(4):757-772. doi: 10.1016/j.jymthe.2019.01.020.
14. Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine.* 2021;39(16):2190-2200. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038.
15. Steinle H, Behring A, Schlensak C, Wendel H P, Avci-Adali M. Concise review: application of in vitro transcribed messenger RNA for cellular engineering and reprogramming: progress and challenges. *Stem Cells.* 2017;35(1):68-79. doi: 10.1002/stem.2402.
16. Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, Wolchok JD, Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):37-50. doi:10.1038/s41571-021-00552-7.
17. Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, Ihsan AU, Zhang J. Antibody-Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Mol Cancer Res.* 2020;18(1):3-19. doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
18. Michielin O, Lalani AK, Robert C, Sharma P, Peters S. Defining unique clinical hallmarks for immune checkpoint inhibitor-based therapies [published correction appears in *J Immunother Cancer.* 2022;10(12)]. *J Immunother Cancer.* 2022;10(1):e003024. doi:10.1136/jitc-2021-003024.

Vnitřní lékařství

 Ročník 69, 2023, číslo 2**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:

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

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

**Vydavatel nese 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 2023
je 1 600 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 2023 je 64 €. 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 ledvín (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvín (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, jakýkoliv jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoliv 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 ledvín (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). Mimotožní 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, blokátů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/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 ledvín. 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**). **Anafylaktoideální 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. **Anafylaktoideální reakce během LDL-aférez:** 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:** nezačínají užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jaterní 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 dávkou 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 a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku:** hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvín, vyššího věku (> 70 let), diabetu mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků solí obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvín. **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 ledvín 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 korigována sérovou hořčičkou**. **Hladina vápníku:** hyperkalemie: před vyšetřením funkce příštítných 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 ledvín 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 iniciačními 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 souvislosti 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 očí 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 výsazení 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 ledvín. Mimotožní léčba. **Sakubitril/valsartan. Nedoporučuje se:** lithium, aliskiren u jiných pacientů než diabetických nebo pacientů s poruchou funkce ledvín, souběžná léčba inhibitory ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin, estramustin, kalium-šetřící léky (např. triamteren, amilorid, ...), soli draslíku, dantrolen (inuze), grapefruit nebo grapefruitová šťáva. **Vyžadující zvláštní opatrnost:** baktolen, nesteroidní antiinfektiva (včetně kyseliny acetylsalicylové a vysokých dávkách), antiidiabetika (inzulín, perorální antiidiabetika), kalium-šetřící diuretika a kalium-šetřící diuretika (epplerenon, spironolakton), racekadotril, inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus), gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amfetolín (soli), glukokortikoidy (systémové přední), tetrakosaktid, stimulant lávativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxicitu účinných diuretik), indolany, diuretika; 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). **Vyžadující určitou opatrnost:** antidepresiva imipraminového typu (tricyklická), neuroleptika, jiná antihypertenziva a vazodilatancia, tetrakosaktid, alopurinol (současná 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. spironolakton, 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 podáváno 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, palpatace, 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 vrátat po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálady (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 sekundární k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundární 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 ventilční 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 číslo: 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

Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

SERVIER
moved by you

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginin / indapamid / amlodipin



**NEČEKEJTE,
AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ**

Vnitřní lékařství

E-2

2023
ROČNÍK 69



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŮVODNÍ PRÁCE

Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu?

KAZUISTIKY

Závažná autoimunitní tyreotoxikóza komplikovaná febrilní neutropenií jako nežádoucí účinek tyreostatické léčby

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Postavení eplerenonu v terapii kardiovaskulárních onemocnění

VE ZKRATCE

Urologické komplikace diabetu

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Obsah

PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019

Comparison of polypharmacy and pharmacotherapy among seniors in social institutions in 2001 and 2019

Ivan Bartošovič, Ivana Ivánková Bartošovičová, Katarína Zrubáková,

Peter Mikus, Róbert Ochaba, Irina Goljerová - - - - - E5

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu?

Anemia of inflammatory: does eiderr knowledge mean better diagnosis and treatment?

Jaromír Tupý - - - - - E10

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Závažná autoimunitní tyreotoxikóza komplikovaná febrilní neutropenií jako nežádoucí účinek tyreostatické léčby

Severe autoimmune thyreotoxicosis complicated by febrile neutropenia as a result of thyreostatic therapy

Marie Jarolímová, Michal Kazmír - - - - - E19

FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

Postavení eplerenonu v terapii kardiovaskulárních onemocnění

Role of eplerenone in the threatment of cardiovascular diseases

Filip Málek - - - - - E23

VE ZKRATCE / IN BRIEF

Urologické komplikace diabetu

Diabetes mellitus urological complication

Miroslava Ryšánková - - - - - E26



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

Porovnanie polyfarmácie a farmakoterapie u seniorov v sociálnych inštitúciách v rokoch 2001 a 2019

Ivan Bartošovič¹, Ivana Ivánková Bartošovičová², Katarína Zrubáková^{3,4}, Peter Mikus⁵, Róbert Ochaba⁶, Irina Goljerová⁷

¹Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Bratislava, Ústav zdravotníckych disciplín

²OZS Skalica, ambulancia všeobecného lekára pre dospelých

³Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety Bratislava, Ústav zdravotníckych disciplín

⁴Katolícka univerzita Ružomberok, Fakulta zdravotníctva, katedra ošetrovateľstva

⁵Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava, Lekárska fakulta, klinika geriatric

⁶Trnavská univerzita Trnava, Fakulta zdravotníctva a sociálnej práce, katedra verejného zdravotníctva

⁷Univerzita Komenského Bratislava, Lekárska fakulta, Detská otorinolaryngologická klinika

Úvod: Polyfarmácia (polyfarmakoterapia) je závažným problémom u seniorov, cieľom práce bolo porovnať farmakoterapiu a polyfarmáciu u seniorov v sociálnych zariadeniach v rokoch 2001 a 2019.

Metodika: K 31. decembru 2001 sme zisťovali údaje o farmakoterapii 151 obyvateľov dvoch domovov dôchodcov (priemerný vek 75,1 rokov, 68,9 % žien). Výsledky sme porovnali s farmakoterapiou obyvateľov dvoch zariadení pre seniorov k 31. októbru 2019 (237 seniorov, priemerný vek 80,5 rokov, 73,4 % žien). Podľa zdravotných záznamov sme porovnávali pravidelne užívané lieky u všetkých obyvateľov, užívanie liekov podľa veku a pohlavia, užívanie 0 – 4 liekov, 5 – 9 liekov, 5 a viac liekov, 10 a viac liekov, skupiny liekov podľa ATC klasifikácie. Pri štatistickom spracovaní sme použili t-test a chí-kvadrátový test.

Výsledky: V roku 2001 obyvatelia pravidelne užívali spolu 891 liekov, o 18 rokov neskôr užívali obyvatelia spolu 2 099 liekov. Pozorovali sme signifikantné zvýšenie priemerného počtu pravidelne užívaných liekov jedným obyvateľom o viac ako polovicu (z 5,90 liekov na 8,86 liekov); u žien z 6,11 liekov na 9,24 liekov a u mužov z 5,45 liekov na 7,81 liekov. Počet obyvateľov s polyfarmáciou (pravidelné užívanie \geq 5 liekov) sa zvýšil takmer o štvrtinu (z 70,2 % na 87,3 %) a počet seniorov s excesívnou polyfarmáciou (pravidelné užívanie \geq 10 liekov) vzrástol 4,6 násobne (z 9,3 % na 43,5 %).

Záver: Naša práca potvrdila, že v priebehu 18 rokov sa u seniorov v inštitúciách sociálneho typu zvýšil počet užívaných liekov. Poukazuje aj na trend zvyšovania polyfarmácie a excesívnej polyfarmácie u seniorov, osobitne vo veku 75+ rokov a u žien.

Kľúčové slová: farmakoterapia, polyfarmácia, polyfarmakoterapia, seniori.

Comparison of polypharmacy and pharmacotherapy among seniors in social institutions in 2001 and 2019

Introduction: Polypharmacy (polypharmacotherapy) is a serious problem among seniors. The aim of the work was to compare pharmacotherapy and polypharmacy among seniors in social facilities in 2001 and 2019.

Methodology: As of December 31, 2001, we collected data on the pharmacotherapy of 151 residents of two retirement homes (average age 75.1 years, 68.9% women). We compared the results with the pharmacotherapy of residents of two facilities for seniors as of October 31, 2019 (237 seniors, average age 80.5 years, 73.4% women). According to the medical records, we determined and compared the regularly used medicines of all residents, the use of medicines by age and sex, the use of 0-4 medicines, 5-9 medicines, 5 or more medicines, 10 or more medicines and the groups of medicines according to the ATC classification. For statistical processing, we used the t-test and chi-square test.

Results: In 2001, residents regularly used a total of 891 medicines, 18 years later, they used a total of 2099 medicines. We observed a significant increase in the average number of regularly used medications per resident by more than a half (from 5.90 medications to 8.86 medications), in women from 6.11 drugs to 9.24 drugs and in men from 5.45 drugs to 7.81 drugs. The number of residents with polypharmacy (regular use of ≥ 5 drugs) increased by almost a quarter (from 70.2% to 87.3%), and the number of seniors with excessive polypharmacy (regular use of ≥ 10 drugs) increased 4.6 times (from 9,3% to 43.5%).

Conclusion: Our work confirmed that over the course of 18 years, the number of medications used by seniors in social-type institutions has increased. It also points to the trend of increasing polypharmacy and excessive polypharmacy among seniors, especially at the age of 75+ and among women.

Key words: pharmacotherapy, polypharmacy, polypharmacotherapy, seniors, social institutions.

Starnutie populácie predstavuje bezprecedentný proces, ktorý nemá v histórii ľudstva obdobu. V Európe (má dlhodobu najstaršiu populáciu sveta) osoby vo veku 60 a viac rokov tvoria takmer štvrtinu celej populácie, pričom očakávaný nárast do roku 2050 hovorí o zvýšení na temer 35 % (1). Inak tomu nie je ani na Slovensku. Index starnutia (pomer počtu osôb v poproduktívnom veku 65+ rokov k osobám v preproduktívnom veku 0 – 14 rokov) sa v priebehu 10 rokov (od roku 2012 do 2021) zvýšil o 26,6 %. Vo vekovej skupine 65+ ročných žilo ku koncu roka 2021 na Slovensku 944 958 ľudí, čo tvorí 17,39 % z celkovej populácie. V porovnaní s rokom 2012 sa zvýšil počet obyvateľov v tejto vekovej skupine o 33,1 % (2).

V súvislosti so starnutím populácie rastie aj počet seniorov, ktorí nechcú, nemôžu či nevedia žiť vo svojich domovoch a žijú v **sociálnych inštitúciách**. Na Slovensku sa sociálne služby k 31. 12. 2020 z celkového počtu 5 459 781 obyvateľov poskytovali 0,98 % (53 494) obyvateľom. Tieto služby sa poskytujú najmä v 1 185 zariadeniach podmienených odkázanosťou na pomoc inej osoby, z ktorých medzi najvýznamnejšie patria zariadenia pre seniorov (19 201 miest), domovy sociálnych služieb (12 345 miest) a špecializované zariadenia (kapacita 8 365 miest) (3).

Predĺženie života vedie aj k súčasnému výskytu viacerých ochorení u jedného seniora (polymorbidita, multimorbidita). Jedným z najčastejších medicínskych riešení multimorbidity je užívanie viacerých liekov súčasne, v zmysle polypragmázie či polyfarmácie. **Polypragmáziu** chápeme ako podávanie viacerých liečiv v rizikovej kombinácii, alebo neindikované (a teda nadbytočne). **Polyfarmáciu** (polyfarmakoterapiu) definujeme ako užívanie viacerých liečiv u jedného pacienta, ktorých indikácia je odôvodniteľná a vyplýva z prítomnej polymorbidity (4). Názov „polyfarmácia“ je odvodený zo starogréčtiny, zložený zo slovíčok „polús“ (= veľa) a „pharmakeí“ (= užívanie liekov) (5). V českej literatúre sa používa pojem „polyfarmakoterapie“ (6, 7, 8), na Slovensku sa prikláňame skôr k pojmu „polyfarmácia“ (4, 9).

Zatiaľ neexistuje jednotná definícia polyfarmácie, austrálski autori našli spolu až 138 definícií (10). Najčastejšie sa ako hranica polyfarmácie používa súčasné užívanie 5 a viac liekov, pri excesívnej polyfarmácii („hyperpolyfarmácii“) užívanie desať a viac liekov súčasne (10, 11). Niektorí autori do definície okrem počtu liekov zahŕňajú aj termíny vhodná („appropriate“) a problematická, nevhodná („problematic“, „inappropriate“) polyfarmácia. Vhodná polyfarmácia je predpis liekov pre komplexné alebo viaceré príčiny, pokiaľ je táto liečba optimalizovaná a založená na dôkazoch. Problematická polyfarmácia je predpisovanie nevhodnej (neprimeranej) liečby, alebo chýbanie očakávaného benefitu liečby (11).

Hlavným cieľom zaistenia bezpečnej polyfarmácie podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (ďalej SZO) je redukcia nevhodnej („inappropriate“) polyfarmácie a zaistenie vhodnej polyfarmakoterapie (11).

Súbory pacientov a metodika práce

V našich prácach o polyfarmácii sme vychádzali zo súboru 1 758 obyvateľov (priemerný vek 74 rokov, 65,3 % žien), ktorí žili v dvadsiatich piatich sociálnych zariadeniach pre dôchodcov v Trnavskom kraji k 31. 12. 2001. Z tohto súboru sme vybrali údaje o liečbe v dvoch vtedajších domovov dôchodcov v Skalici, súbor 151 obyvateľov mal priemerný vek 75,1 rokov; bolo v ňom 104 žien (68,9 %). Farmakoterapiu týchto obyvateľov z roku 2001 sme porovnali s farmakoterapiou obyvateľov dvoch zariadení pre seniorov v rovnakom meste k 31. októbru 2019. Vtedy žilo v zariadeniach 237 seniorov s priemerným vekom 80,5 rokov, z toho 174 žien (73,4 %). Písomne a telefonicky sme oslovili a inštruovali riaditeľov, ústavných lekárov i vrchné sestry všetkých zariadení. Na základe zaslaného písomného vzoru sme s ich pomocou podľa zdravotných záznamov zisťovali pravidelne užívané lieky u všetkých obyvateľov zariadení, v roku 2019 aj s pomocou e-zdravia. V oboch rokoch sme vyhodnotili aj pravidelné užívanie liekov podľa veku a pohlavia, užívanie 0 – 4 liekov, 5 – 9 liekov, 5 a viac liekov, 10 a viac liekov, skupiny liekov podľa ATC klasifikácie. Očné kvapky, masti i protizápalové masti, voľne predajné lieky a lieky užívané nepravidelne sme nezisťovali. Pri štatistickom spracovaní sme použili t-test a chí-kvadrátový test. Vo výsledkoch uvádzame smerodajnú odchýlku (SD) a hladinu významnosti (p).

Výsledky

Tabuľka 1 ukazuje základné charakteristiky súborov z rokov 2001 a 2019. Vidíme, že starne aj populácia seniorov žijúcich v zariadeniach sociálnych služieb, za 18 rokov sa zvýšil priemerný vek obyvateľov o 7,1 % (zo 75,1 na 80,5 rokov), viac u žien (zo 74,7 rokov na 81 rokov), ako u mužov (zo 76,1 rokov na 78,9 rokov).

V roku 2001 seniori pravidelne užívali spolu 891 liekov, priemerne 5,90 liekov na jedného obyvateľa. O 18 rokov neskôr užívali seniori celkom 2 099 liekov, priemerne 8,86 liekov na jedného seniora, priemerný počet pravidelne užívaných liekov jedným obyvateľom sa zvýšil viac ako o polovicu. Pozorovali sme zvýšenie priemerného počtu pravidelne užívaných liekov u oboch pohlaví a v oboch sledovaných vekových skupinách (≤ 74 rokov a ≥ 75 rokov) (Tab. 2).

Počet obyvateľov s polyfarmáciou (pravidelne užívajúcich 5 a viac liekov) sa zvýšil temer o štvrtinu (z 70,2 % na 87,3 %) a počet seniorov

Tab. 1. Súborný počet obyvateľov v rokoch 2001 a 2019

Charakteristiky	Rok 2001	Rok 2019
Počet obyvateľov	151 (100 %)	237 (100 %)
Priemerný vek	75,1 rokov	80,5 rokov
Muži – počet	47 (31,1 %)	63 (26,6 %)
Priemerný vek mužov	76,1 rokov	78,9 rokov
Ženy – počet	104 (68,9 %)	174 (73,4 %)
Priemerný vek žien	74,7 rokov	81 rokov
Počet obyvateľov vo veku ≤ 74 rokov	72 (47,7 %)	46 (19,4 %)
Počet obyvateľov vo veku ≥ 75 rokov	79 (52,3 %)	191 (80,6 %)

Tab. 3. Charakteristiky farmakoterapie v rokoch 2001 a 2019

Charakteristiky	2001 (n = 151)	2019 (n = 237)	X ²	p
Užívanie 0 – 4 liekov	45 (29,8 %)	30 (12,7 %)	17,38	0,00003
Užívanie 5 – 9 liekov	92 (60,9 %)	104 (16,5 %)	81,56	0,00106
Užívanie 5 a viac liekov	106 (70,2 %)	207 (87,3 %)	17,38	0,00003
Užívanie 10 a viac liekov	14 (9,3 %)	103 (43,5 %)	51,19	0,00001
Neužívali žiadne lieky	4 (2,6 %)	3 (1,3 %)		
Interval liekov	0 – 14	0 – 19		

X² – chí kvadrátový test; p – hladina významnosti**Tab. 2.** Priemerný počet pravidelne užívaných liekov v rokoch 2001 a 2019

Charakteristiky	2001 (n = 151)		2019 (n = 237)		t-test	p
	Ø počet liekov	S _D	Ø počet liekov	S _D		
Obyvatelia spolu	5,90	2,75	8,86	3,69	8,45	p < 0,001
muži	5,45	2,41	7,81	4,10	3,51	p < 0,001
ženy	6,11	2,88	9,24	3,47	7,74	p < 0,001
vek ≤ 74 rokov	5,47	2,93	6,87	4,48	2,04	p = 0,021
vek ≥ 75 rokov	6,29	2,53	9,34	3,31	7,32	p < 0,001

S_D – smerodajná odchýlka; t-test – Studentov test; p – hladina významnosti**Tab. 4.** Porovnanie polyfarmácie v rokoch 2001 a 2019 podľa veku a pohlavia

Užívanie 5 a viac liekov	2001	2019	X ²	p
vek ≤ 74 rokov	45 (62,5 %)	29 (63 %)	0,003	n. s.
vek ≥ 75 rokov	61 (77,2 %)	178 (93,2 %)	14,03	0,00018
muži	32 (68,1 %)	50 (79,4 %)	1,805	n. s.
ženy	74 (71,2 %)	157 (90,2 %)	16,86	0,00004
Užívanie 10 a viac liekov	2001	2019	X ²	p
vek ≤ 74 rokov	7 (9,7 %)	14 (30,4 %)	8,23	0,0041
vek ≥ 75 rokov	7 (8,9 %)	89 (46,6 %)	34,73	0,00001
muži	1 (2,1 %)	20 (31,7 %)	x	x
ženy	13 (12,5 %)	83 (47,7 %)	35,67	0,00001

X² – chí kvadrátový test; p – hladina významnosti; n. s. – nesignifikantné; x – test sa nedá vyhodnotiť

s excesívnou polyfarmáciou (užívanie 10+ liekov) vzrástol 4,6 násobne (z 9,3 % na 43,5 %). Počet seniorov, ktorí neužívali ani jeden liek sa znížil len nepatrne (z 2,6 % na 1,3 %) (Tab. 3).

Vyhodnotili sme polyfarmáciu a excesívnu polyfarmáciu v závislosti od veku a pohlavia. Štatistickú významnosť pri polyfarmácii sme zistili u v kategóriách 75+ ročných seniorov a u žien, pri excesívnej polyfarmácii prišlo k jej signifikantnému zvýšeniu v oboch vekových kategóriách a u žien (Tab. 4).

Podľa ATC (Anatomicko-terapeuticko-chemickej) klasifikácie seni-ori najčastejšie užívali lieky zo skupín A, B, C a N. Vo všetkých týchto skupinách sme v priebehu 18 rokov zistili zvýšenie počtu obyvateľov, ktorí pravidelne užívali aspoň jeden liek z týchto liekových skupín. Najviac obyvateľov užívalo v oboch rokoch aspoň jeden liek zo skupiny kardiovaskulárnych liečiv (C 01 – C10) – Tab. 5.

Tab. 5. Skupiny najčastejšie užívaných liekov podľa ATC klasifikácie

Niektoré skupiny liekov	ATC klasifikácia	2001 (n = 151)	2019 (n = 237)	X ²	p
		užívajú aspoň jeden liek	užívajú aspoň jeden liek		
Trávaci systém a metabolizmus	A01 – A16	38 (25,2 %)	83 (35 %)	4,17	< 0,05
Krv a krvotvorné orgány	B01 – B06	83 (55 %)	152 (64,1 %)	3,25	n. s.
Kardiovaskulárny aparát	C01 – C10	134 (88,7 %)	220 (92,8 %)	1,93	n. s.
Muskuloskeletálny systém	M01 – M09	23 (15,2 %)	64 (27 %)	7,34	< 0,01
Nervový systém	N01 – N07	62 (41,1 %)	156 (65,8 %)	22,97	< 0,00001

X² – chí kvadrátový test, p – hladina významnosti, n. s. – nesignifikantné

Diskusia

Hlavnou príčinou polyfarmácie je **polymorbidita**. Prejav choroby v starobe sú často neurčité, čo vedie k terapeutickým rozpakom a defenzívnej preskripcii. Významným faktorom je zotrvačnosť a preskripčná kaskáda, keď sa nežiaduci účinok lieku rieši predpísaním iného lieku. Častou príčinou je aj zlá informovanosť o užívaných liekoch (9). Medzi rizikové faktory spojené so vznikom polyfarmácie patria:

- Faktory **systému** zdravotnej starostlivosti. Sem patrí predĺženie nádeje na dožitie, rozvoj nových technológií i vývoj nových liekov, zvýšenie používania preventívnych metód.
- Faktory závislé od **pacienta** (zvyšujúci sa vek, pohlavie, etnicita, socio-ekonomický stav, diagnózy pacienta, liečba jednotlivých ochorení, správanie sa pacienta).
- Faktory **lekára** (prostredie ordinácie, metodické usmernenia liečby = „guidelines“, návyky preskripcie, správanie lekára).
- Vzájomné **pôsobenie** (interakcia) medzi pacientom a lekárom. Adherencia k liečbe závisí okrem iného aj od dôvery a vzťahu medzi pacientom a lekárom (12).

Polyfarmácia je dvojsečná zbraň. Na jednej strane je nevyhnutným dôsledkom a nástrojom predlžovania nádeje na dožitie a riešenia polymorbidity u starých pacientov, na druhej strane vedie k závažným dôsledkom. U seniorov zvyšuje možnosť užívania potenciálne nevhodných liekov, zvyšuje počet nežiaducich účinkov liekov a liekových interakcií, znižuje adhérenciu k užívaniu liekov, zvyšuje počet hospitalizácií, zvyšuje finančné výdavky a predlžuje ošetrovateľskú starostlivosť o seniora (4, 5, 8, 11). Polyfarmácia je označovaná za **geriatrický syndróm** a zároveň vedie aj k zvýšenému výskytu iných geriatrických syndrémov (pádov, kognitívnych porúch, inkontinencie moču či zhoršeniu výživy) (8).

Väčšina štúdií v posledných rokoch potvrdila vzrast prevalencie polyfarmácie aj u seniorov v **inštitucionálnej** starostlivosti. Štúdie sa vyznačujú variabilitou vo výsledkoch v závislosti od typu inštitúcie, geografickej lokalizácie a použitej definície (13). V prehľadovej štúdií sa priemerný počet užívaných liekov v zariadeniach dlhodobej starostlivosti („long-term care“) pohyboval od 3,8 do 16,6 liekov na jedného obyvateľa (13). Výskyt polyfarmácie (≥ 5 liekov) sa pohyboval od 38,1 % do 91,2 %; prevalencia excesívnej polyfarmácie (≥ 10 liekov) bola v rozmedzí 10,6 % – 65 % (13). Medzi hlavné faktory zvyšujúce polyfarmáciu patrili vyšší vek, kognitívne poškodenie, dizability v bežných denných činnostiach („activities of daily living“) a dĺžka pobytu v inštitúcii (13). Farmakoterapiou v inštitúciách pre seniorov sa zaoberal aj európsky projekt SHELTER („Services and Health for Elderly in Long Term Care“), siedmy rámcový projekt Európskej komisie v rokoch 2009 – 2014, ktorý hodnotil 4023 seniorov z 57 ošetrovateľských zariadení ôsmich krajín (Česko, Francúzsko, Holandsko, Fínsko, Veľká Británia, Nemecko, Taliansko, Izrael). Priemerný vek súboru bol 83,5 rokov, 73,2 % boli ženy. Priemerný počet užívaných liekov bol 7,0; v súbore bolo 74 % obyvateľov užívajúcich 5 a viac liekov a 24,3 % seniorov užívajúcich desať a viac liekov (6, 14). Klinickí farmaceuti v Česku vyhodnotili užívanie liekov v súbore 846 obyvateľov (priemerný vek 78 rokov) z 13 domovoch pre seniorov z rôznych regiónov krajiny (15). Priemerný počet liekov na predpis bol 8,2 (15), čo sa nelíši od nášho výsledku z roku 2019. Vo veľkej francúzskej štúdií zisťovali informácie o farmakoterapii 30 702 seniorov zo

451 ošetrovateľských domovov („nursing homes“), priemerný vek súboru bol 87,4 rokov, 73,8 % boli ženy. V tomto súbore bolo 75 % obyvateľov užívajúcich 5 a viac liekov a 21,1 % seniorov s excesívnou polyfarmáciou (užívaním 10+ liekov) (16). Počet našich seniorov, ktorí užívali v roku 2019 desať a viac liekov je viac ako dvojnásobne vyšší oproti francúzskym seniorom.

Podľa väčšiny prác sa výskyt polyfarmakoterapie **v priebehu času** zvyšuje. Vo fínskej štúdií seniorov u prežívajúcich 75-ročných a starších seniorov porovnávali zmeny medikácie v rokoch 1998 a 2003. Prevalencia polyfarmácie (> 5 liekov užívaných pravidelne aj „podľa potreby“ – „as needed“) sa zvýšila z 54 % (rok 1998) na 67 % (rok 2003); prevalencia excesívnej polyfarmácie (≥ 10 užívaných liekov) stúpila v týchto rokoch z 19 % na 28 %. Najväčšie zmeny v užívaní liekov zistili u seniorov, ktorí sa z domáceho prostredia počas tohto obdobia dostali do inštitúcie (17). Podľa švédskeho registra predpísaných liekov výskyt polyfarmácie (≥ 5 užívaných liekov) stúpol z 16,9 % v roku 2006 na 19 % v roku 2014; excesívna polyfarmácia (≥ 10 užívaných liekov) v rovnakých rokoch vzrástla z 3,8 % na 5,1 %. Prevalencia polyfarmácie sa výrazne zvýšila so stúpajúcim vekom a v roku 2014 u 90-ročných a starších seniorov dosiahla hodnoty 79,6 % (polyfarmácia) a 36,4 % (excesívna polyfarmácia) (18). Pri porovnaní nášho súboru môžeme konštatovať, že polyfarmácia našich seniorov v inštitúciách je vyššia ako o dekádu starších seniorov vo Švédsku. Trend zvyšovania polyfarmácie potvrdilo aj vyhodnotenie dát z NHANES („National Health and Nutrition Examination Survey“), v ktorom participovalo 37 959 dospelých vo veku 20 rokov a starších, nežijúcich v inštitúciách USA. Vo vekovej kategórii 65+ ročných sa prevalencia polyfarmácie (≥ 5 užívaných liekov) zvýšila z 24 % (v rokoch 1999 – 2000) na 39 % (v rokoch 2011 – 2012) (19).

Seniori žijúci v inštitúciách sú vzhľadom na polyfarmáciu, vekové zmeny farmakodynamiky a farmakokinetiky, stupeň kognitívneho poškodenia a dizability v bežných denných činnostiach zraniteľnejší a citlivejší na nežiaduce udalosti („adverse drug events“), spojené s liečbou (11, 13). Špecifickým je zložitejší systém predpisovania a podávania liekov i častejší výskyt **chýb v liečbe** („medication error“) – čo definujeme ako nezamýšľanú chybu v procese liečby, ktorá vedie, alebo má potenciál viesť k poškodeniu pacienta (4). Súbor 256 obyvateľov z 55 domovov pre seniorov v Británii mal priemerný vek 85 rokov, 69 % bolo žien a priemerne užívali 8 liekov. Až u 69,5 % súboru sa vyskytla chyba v liečbe, spôsobená lekármi (v preskripcii), farmaceutmi (v príprave na vydanie) a personálom (v podávaní liekov) (20). Aj ďalšia štúdia z prostredia inštitúcií potvrdila, že počas trojmesačného sledovania sa u 90 % obyvateľov vyskytla chyba v liečbe, najčastejšie podanie lieku v nesprávny čas (21). Pre bezpečnosť pacientov a kvalitu farmakoterapie v inštitúciách autori navrhujú (vychádzajúc z britských špecifik) (22):

- jedného vedúceho všeobecného (praktického) lekára pre každé zariadenie,
- vhodný monitoring pacientov, ktorí užívajú rizikovejšiu medikáciu,
- posúdenie všetkých liekov u pacienta klinickým farmaceutom,
- jediná osoba (možno klinický farmaceut) bude zodpovedná za lieky užívané v zariadení,
- stála kontrola užívania a správnosti záznamov o užívaných liekoch,

- podávanie liekov v priebehu celého dňa (na odľahčenie ranného podávania liekov),
- monitorovanie vynechaných liekov a objednávacích systémov,
- využívanie elektronického systému dávkovania i zapisovania liekov,
- liekový audit (22).

Riešenie problematiky redukcie polyfarmácie je zložitá. Medzi najčastejšie možnosti patria depreskripcia, zníženie počtu alebo dávok „nevhodných liekov („inappropriate“), optimalizácia „vhodnej“ preskripcie pomocou profesionálov (klinický farmaceut), pravidelným komplexným posúdením, revíziou liekov („medication review“), finančnou stimuláciou, reguláciou kritériami (napr. Beersove kritériá, STOPP/START a i.) alebo zdravotníckymi informačnými technológiami (6, 7, 11, 23). **Depreskripcia** je definovaná ako proces vysadenia nevhodných liekov pod supervíziou lekára s cieľom obmedzenia polyfarmácie a zlepšenia výsledkov zdravotnej starostlivosti (7). Znamená teda postupné cielečné vynechávanie liečby z terapie, aj napriek predchádzajúcim odporúčaniam špecialistov, ktoré vychádzajú z publikovaných „guidelines“ pre zaradenie diskutovaných liekov (24). Depreskripcia je jednou z ciest na zníženie nevhodnej, neúčinnnej či dokonca škodlivej medikácie, aj v inštitucionálnej starostlivosti (7). V britskej štúdii (422 seniorov v inštitúciách, priemerný vek 85,5 rokov, 77,7 % žien) praktickí lekári a klinickí farmaceuti vynechali priemerne 2,36 liekov u 70,6 % obyvateľov. Napriek tomu, pri jednomesačnom sledovaní sa nežiaduce udalosti liečby („adverse drug events“) vyskytli len v 7 prípadoch (0,99 %) a boli len mierne a reverzibilné (25). V susednom Česku sa v domovoch pre seniorov úspešne rozvíja projekt „Senior“, ktorý spočíva v podrobnom rozbere liečby **klinickým farmaceutom** a následnom vy-

pracovaní odporučením pre ošetrojúcich lekárov a ošetrovateľský personál. Analýzou sa zistilo, že najvýraznejšie problémy pri farmakoterapii starých ľudí zo sociálnych inštitúcií sú v:

- hyperpreskripcii („nadlečnenosti“, chýbaní diagnóz alebo informácií ako dlho a prečo senior liek užíva),
- nekompletných informáciách o senioroch a ich diagnózach,
- nedostatočnej liečbe („podliečnenosti“, neužívaní lieku s účinkom na prognózu i kvalitu života pacienta) a
- rizikách liečby (napr. nevhodné dávky liekov, kontraindikácie, duplicity, neadekvátna dĺžka liečby a i.) (15, 26).

Na Slovensku nám zostáva len dúfať, že tento trend nás neobíde a bude sa venovať zaslúžená pozornosť aj problémom farmakoterapie seniorov žijúcich v inštitúciách sociálneho typu.

Záver

V našej práci sme potvrdili, že polyfarmácia u našich seniorov žijúcich v zariadeniach sociálneho typu sa v priebehu 18 rokov výrazne zvýšila. Príčiny sú komplexné, podieľa sa na nich zavádzanie nových liekov, užívanie väčšieho počtu liekov na liečbu jedného ochorenia, narastajúca polymorbidita a zlepšená dostupnosť zdravotnej starostlivosti (7). Zároveň polyfarmácia predstavuje výzvu pre nás, ktorí sa o seniorov staráme, aby sme sa snažili tento nepriaznivý vývoj zastaviť či spomaliť. Jednou z reálnych možností v našich podmienkach je aj zapojenie klinických farmaceutov (event. lekárnikov) do procesu starostlivosti o seniorov. V súvislosti so starnutím populácie je nevyhnutné tento problém na Slovensku začať riešiť čím skôr.

LITERATÚRA

1. Šprocha B, Ďurček P. Starnutie populácie Slovenska v čase i priestore. 1 vyd. SAV: Bratislava 2019. 96 s. ISBN 978-80-89524-39-6.
2. Štatistický úrad SR. My v číslach – pohyb obyvateľstva 2021. Štatistický úrad SR: Bratislava 2022. 75 s. Dostupné z WWW: <https://slovak.statistics.sk/>
3. Ministerstvo práce, sociálnych vecí a rodiny SR. Správa o sociálnej situácii obyvateľstva SR za rok 2021. MPSVaR: Bratislava 2022. Dostupné z WWW: https://www.employment.gov.sk/files/slovensky/ministerstvo/analyticke-centrum/2022/spravasossr_2021_pub.pdf.
4. Kriška M. Zlyhanie farmakoterapie u starších ľudí. In: [Kriška M, Gajdošík J, Dukát A, et al. -eds.] Zlyhanie farmakoterapie. Možnosti prevencie. SAP: Bratislava 2015: 183-198. ISBN 978-80-8960733-4.
5. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. *Clinical Medicine*. 2016;16(5):465-469.
6. Fialová D. Špecifické rysy racionálnej geriatrické farmakoterapie: role klinických farmaceutů v individualizovanom lečbe ve stáří. *Vnitř Lék*. 2019;64(11):51-60.
7. Topinková E. Redukce nevhodné a neúčelné farmakoterapie – deprescribing. *Geriatr Gerontol*. 2020;9(1):9-14.
8. Weber P, Meluzinová H, Prudius, D. Polyfarmakoterapie nahližená nejen prizmatem multimorbidity, ale jako další geriatrický syndróm. *Vnitř Lék*. 2016;62(9, Suppl 3):35135-35139.
9. Krajčík Š. Užívanie liekov a nežiaduce účinky liekov vo vyššom veku. [In: Krajčík Š, Dúbrava M, Bartošovič I et al. -eds.] *Geriatra*. 2 vyd. Herba: Bratislava 2022: 173-175. ISBN 978-80-8229-020-5.
10. Masnoon N, Skakib S, Kalisch-Ellett L, et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17:230-40.
11. Mair A. Medication Safety in Polypharmacy. Technical Report. World Health Organization: Geneva 2019. 62 s. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11>.
12. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):159-172.
13. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in long-term facilities: a systematic review. *JAMDA* 2015; 535:e1-535:e12. Available from DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.003>.
14. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the Shelter study. *J Gerontol A Biol Sci Med*. 2012;67 A(6):698-704.
15. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Farmakoterapie v domovech pro seniory. Farmakoterapeutické informace. 2018;7-8:1-4.
16. Herr M, Grondin H, Sanchez S, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medications: a cross-sectional analysis among 451 nursing homes in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:601-608.
17. Jyrkkä J, Vartiainen L, Hartikainen S, et al. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:151-158.
18. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, et al. An increasing trend in the prevalence of polypharmacy in Sweden: a nationwide register-based study. *Front Pharmacol*. 2020; 11:326.
19. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States 1999-2012. *JAMA*. 2016;314(17):1818-1831.
20. Barber ND, Alldred DP, Raynor DK, et al. Care homes use of medicines study: prevalence, causes and potential harm of medication errors in care homes for older people. *Qual Saf Health Care*. 2009;18:341-346.
21. Szczepura A, Wild D, Nelson S. Medication administration errors for older people in long-term residential care. *BMC Geriatrics*. 2011;11:82. Available from: WWW: <https://www.biomedcentral.com/1471-2318/11/82>.
22. Duerden M, Avery AJ, Payne RA. Polypharmacy and medicines optimisation: making it safe and sound. London: The King's Fund 2013. 56 s. ISBN 978-1-909029-18-7.
23. Ali MU, Sherifali D, Fitzpatrick-Lewis D, et al. Interventions to address polypharmacy in older adults living with multimorbidity. *Canadian Family Physician*. 2022;68:e215- e.226. Available from DOI: <https://dx.doi.org/10.46747/cfp.6807e215>.
24. Kriška M, Dukát A, Gajdošík J, et al. Polyfarmácia polypragmázia, hyperpreskripcia – sú aj na Slovensku! Aktuálna úloha – depreskripcia. *Monitor medicíny SLS*. 2020;10 (1-2):1-9.
25. Baqir W, Hughes J, Jones T, et al. Impact of medication review, within a shared decision-making framework, on deprescribing in people living in care homes. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;14:30-33.
26. Plechatá I, Halačková M. První zkušenosti z projektu Účelná a bezpečná farmakoterapie v zařízení sociálních služeb (realizovaný na Vysočine v letech 2016-2017). *Geriatr Gerontol*. 2018;7(2):65-67.

Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu?

Jaromír Tupý

Klinika hematológie a transfuziológie, ÚVN SNP Ružomberok – FN
Fakulta zdravotníctva, katolícka univerzita v Ružomberku

Pri ochoreniach s prejavmi aktivácie zápalu je častým sprievodným stavom anémia, ktorá negatívne ovplyvňuje kvalitu života a výkonnosť pacientov. Táto anémia – anémia zápalu, je spôsobená poruchami metabolizmu železa, ktoré vedú k retencii železa v makrofágoch, cytokínmi sprostredkovanej inhibícii funkcie erythropoetínu a diferenciacii erytroidných progenitorových buniek a zníženým polčasom rozpadu erytrocytov. Anémia je väčšinou mierna až stredne závažná, normocytová a normochrómna. Vyznačuje sa nízkou cirkuláciou železa, ale normálnymi až zvýšenými hladinami zásobného feritínu a hormónu hepcidínu. Primárnym terapeutickým prístupom je liečba základného zápalového ochorenia. V prípade neúspechu možno zvážiť suplementáciu železa a/alebo liečbu liekmi stimulujúcimi erythropoetín. Krvné transfúzie predstavujú len núdzové riešenie život ohrozujúcej anémie. Perspektívne sa objavujú nové modalities liečby so stratégiami modifikujúcimi hepcidín a stabilizátormi faktorov indukovaných hypoxiou. Ich terapeutickú účinnosť je však potrebné overiť a vyhodnotiť v klinických štúdiách.

Kľúčové slová: anémia zápalu, homeostáza železa, hepcidín, diagnostika, liečba.

Anemia of inflammatory: does eiderr knowledge mean better diagnosis and treatment?

Anemia, which is a manifestation of the deterioration of patients' health and performance, is a common concomitant condition in diseases with signs of inflammation activation. This anemia - anemia of inflammation, is caused by disturbances of iron metabolism that lead to iron retention within macrophages, cytokine mediated inhibition of erythropoietin function and erythroid progenitor cell differentiation, and a reduced erythrocyte half-life. Anemia is usually mild to moderate, normocytic and normochromic. It is characterized by low iron circulation, but normal to increased levels of stored ferritin and the hormone hepcidin. The primary therapeutic approach is the treatment of the underlying inflammatory disease. In case of failure, iron supplementation and / or treatment with erythropoietin stimulating agents may be used. Blood transfusions are just an emergency treatment for life-threatening anemia. A new treatment modalities with hepcidin-modifying strategies and stabilizers of hypoxia inducible factors is emerging. However, their therapeutic efficacy needs to be verified and evaluated in clinical trials.

Key words: anemia of inflammatory, iron homeostasis, hepcidin, diagnosis, treatment.

Úvod

Anémia zápalu (AI – anemia of inflammatory), známejšia ako anémia chronických chorôb, je celosvetovo považovaná za druhú najrozšírenejšiu anémiu (po anémii z nedostatku železa) a za najčastejšiu anemickú jednotku pozorovanú u hospitalizovaných alebo chronicky chorých pacientov (1, 2). Charakterizovaná je aktivovaným

imunitným systémom, ktorý spôsobuje poruchy metabolizmu železa, dysfunkciu erythropoetínu, suspresiu erythropoézy a zníženie prežívania erytrocytov. U pacientov s AI sa typicky vyskytuje mierna až stredne závažná normocytová, normochrómna anémia, spravidzaná zníženým sérovým železom a normálnymi až zvýšenými zásobami železa (1).

Pôvodne bola AI spojená s chronickými infekciami a autoimunitnými ochoreniami, pri ktorých bol zápal ľahko diagnostikovateľný a pretrvávajúci. Postupne sa k súvislosti s anémiou zápalu pridávajú ďalšie skupiny ochorení, ako sú niektoré typy rakoviny a hematologických malignít, chronické ochorenie obličiek a kongestívne zlyhanie srdca (3, 4). Medzi ďalšie menej preštudované príklady patrí obezita, chronické pľúcne a pečenevé ochorenia, cystická fibróza alebo pokročilá ateroskleróza so svojimi následkami (5, 6).

Železo a jeho metabolizmus

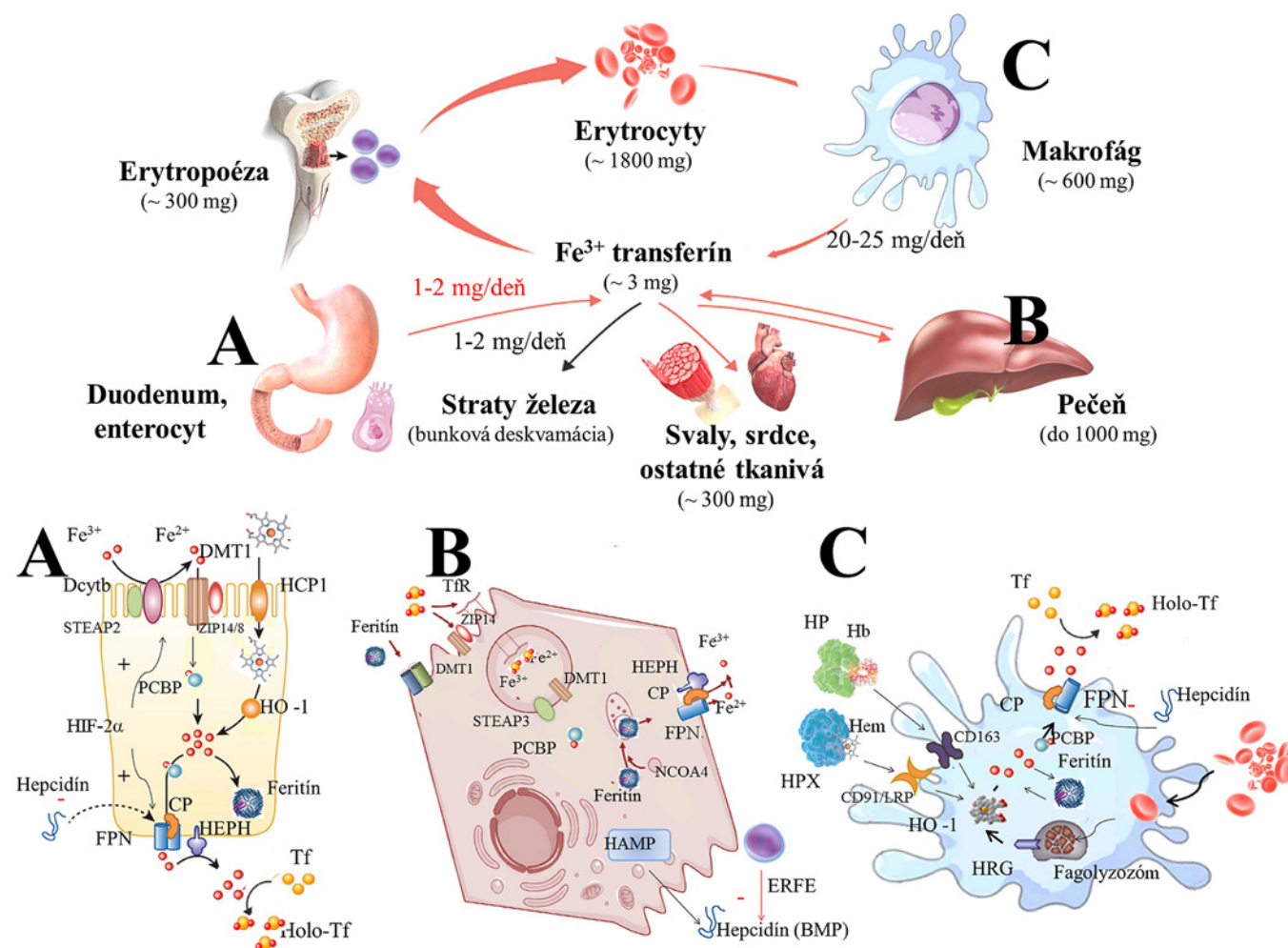
Železo (Fe) je druhým najrozšírenejším kovom na Zemi a jedným zo základných prvkov vo všetkých živých organizmoch. Za jeho biologické funkcie, ktoré ale zároveň určujú aj toxicitu, sú zodpovedné jedinečné vlastnosti železa – slúžiť ako akceptor aj donor elektrónov. Prvok je nevyhnutný na syntézu hemoproteínov (hemoglobín, myoglobín, kataláza, cytochrómy) a iných nehémových proteínov a enzýmov zapojených do životne dôležitých biologických procesov, ako sú väzba a transport kyslíka, mitochondriálne dýchanie, bunková proliferácia a diferenciácia,

syntéza DNA nukleových kyselín a hormónov, metabolické reakcie a obrana hostiteľa. Na druhej strane, železo môže prostredníctvom Fentonovej reakcie viesť k tvorbe toxických voľných kyslíkových radikálov (hydroxylový radikál), ktoré prostredníctvom poškodenia DNA, proteínov a lipidových membrán vedú k oxidačnému stresu. Tieto skutočnosti vyúsťujú do potreby prísnej bunkovej aj systémovej regulácie, aby sa zabránilo nedostatku alebo preťaženiu (6, 7, 8).

Metabolizmus železa je príkladom recyklácie (Obr. 1). Len asi 10 % (1 – 2 mg) železa sa denne absorbuje v čreve, čím sa kompenzuje rovnaká strata; väčšina železa (20 – 25 mg/denne) je recyklovaná makrofágmi pri fagocytóze starnúcich erythrocytov. Zásoba železa v plazme (cca 3 mg), ktorá cirkuluje viazaná na transferín (Tf), sa uvoľňuje prostredníctvom jeho receptora. Železo je hlavne distribuované do erytroblastov kostnej drene na produkciu erythrocytov, menšie množstvá naplňajú požiadavky všetkých ostatných orgánov a tkanív. Prebytočné železo sa ukladá v pečeni a makrofágoch ako rezerva (7, 8).

Nehémové železo, ktoré sa nachádza v potravinách, predstavuje vysoko nerozpustnú a ťažko absorbovateľnú železitú formu (Fe^{3+}).

Obr. 1. Cyklus železa. Šípky označujú smer distribúcie a čísla sú priemerným odhadom obsahu železa. (A) Enterocyt – absorpcia železa; (B) Hepatocyt – skladovanie prebytočného železa a tvorba hepcidínu; (C) Makrofág – recyklácia železa. Modifikované podľa: Camaschella C, et al. 2020; Tupý J, a kol., 2019; González-Domínguez Á, et al. 2020; Babitt JL et al. 2021 [7, 8, 10, 13].



DMT1: transportér dvojmocných kovov 1; ZIP: Zrt–Irt-like proteín; Dcytb: duodenálny cytochróm B (cytochróm B reduktáza 1); HCP1: hemový nosičový proteín 1; PCBP: poly (rC) väzbový proteín; LIP: labilný železný pool; HO-1: hemoxygenáza 1; FPN1: ferroportín 1; HEPH: hefaestín; CP: ceruloplazmín; Tf: transferín; TfR: transferínový receptor; NCOA4: jadrový koaktivátor 4; STEAP: šesť-transmembránový epiteliálny antigén prostaty; Hb: hemoglobín; HP: haptoglobín; HPX: hexpexín; CD: diferenciálna skupina; LRP: receptor lipoproteínu nízkou hustotou; HRG: gén reagujúci na hem; BMP: kostný morfogénny proteín; ERFE: erytroferón, HAMP: hepcidínový antimikrobiálny peptid

Aby sa dosiahlo vstrebávanie, železité železo sa redukuje na železnaté (Fe^{2+}). Enterocyt redukuje trojmocné železo na svojej apikálnej membráne pomocou dvoch ferireduktáz, a to prostredníctvom duodenálneho cytochrómu B (Dcytb – duodenal cytochrome b) a šesť-transmembránového epiteliálneho antigénu prostaty 2 (STEAP – six-transmembrane epithelial antigen of the prostate). Po redukcii môže byť dvojmocné železo transportované do enterocytov cez transportér dvojmocného kovu 1 (DMT1 – divalent metal transporter 1) alebo transportér zinku Zrt-Irt like proteín 14 a 8 (ZIP – Zrt-Irt-like protein). Napokon, enterocyty sú tiež schopné absorbovať feritín z potravy mechanizmom endocytózy (7, 9, 10). Železo viazané v héme vstupuje do bunky cez transportér, hémový nosičový proteín 1 (HCP1 – heme carrier protein 1) a následne je na železnatú formu degradované hemoxygenázou (HO-1). V enterocyte sa Fe^{2+} stáva súčasťou labilného poolu železa (LIP – labile iron pool). Zvyšok sa transportuje do bunkových zásob vo forme feritínu. Molekula zodpovedná za zabudovanie železa do feritínu je multifunkčný poly (rC) viažuci proteín 1 (PCBP – poly(rC) binding protein), ktorý slúži ako cytosolický železný chaperón (9, 10).

Železo sa podľa potrieb exportuje do obehu cirkulujúceho transferínu feroportínom 1 (FPN1), a to po oxidácii železnatého na železité železo multimediatou feroxidázou, hefaestínom (HEPH), za prítomnosti ceruloplazmínu (CP) na bazolaterálnej membráne enterocytu. FPN1 je jediným známym bunkovým exportérom železa a okrem exportu Fe z duodenálnych enterocytov je zodpovedný aj za mobilizáciu železa z hepatocytov a makrofágov recyklujúcich erytrocyty. Expresiu apikálnych DMT1 a bazolaterálnych FPN transportérov stimuluje faktor indukovaný hypoxiou 2 α (HIF – hypoxia-inducible factor) (Obr. 1A) (3, 7). Transferín, proteín viažuci železo produkovaný v pečeni, môže reverzibilne viazať dva železité ióny, čím mení svoju konformáciu na holotransferín. Zvyčajne je približne 30–40 % molekúl transferínu nasýtených železom, čo znamená, že väčšina transferínu v plazme má konformáciu nazývanú apotransferín a v prípade potreby môže tlmieť prebytok železa. Cirkulujúci holotransferín je absorbovaný prostredníctvom väzby na transferínový receptor 1 (TfR1). Následne prebehne endocytóza komplexu a vytvorí sa endozóm potiahnuté klatrínom. Po odstránení klatrínu protónové pumpy okyslia endozómovú matricu, indukujú konformačné zmeny v Tf a TfR1 a disociujú železité železo z komplexu. Tf zostáva naviazaný na svoj receptor, kým sa opäť neprenesie na bunkovú membránu (10). Železo sa potom môže redukovať na Fe^{2+} ďalšou feroreduktázou, šesťtransmembránovým epiteliálnym antigénom prostaty 3 (STEAP3). Napokon železnaté železo môže opustiť endozóm cez DMT1, aby ho bunka použila/uložila (7). Lysozomálna degradácia feritínu „feritinofágia“ je riadená autofagozomálnym receptorom, jadrovým koaktivátorom 4 (NCOA – nuclear receptor coactivator), ktorý sa akumuluje v bunkách v podmienkach obmedzenia železa, pôsobí ako receptor viažuci feritín a dodáva ho do lysozómov (11) – obrázok 1 B.

Prí recyklácii železa makrofágmi sú erytrocyty začlenené do fago-lysozómu, kde sú degradované až do uvoľnenia hému. Ten je následne deštruovaný hemoxygenázou (HO-1) na biliverdín, oxid uhoľnatý a železnaté železo. Transport železa v makrofágu prebieha v troch fázach. Najprv sa hém transportuje do cytozolu cez fagozómovú membránu

pomocou génu reagujúceho na hém (HRG1 – heme-responsive gene). Po jeho degradácii je železnaté železo transportované cez cytoplazmu pomocou PCBP1 a nakoniec je dodávané do FPN1, aby bolo exportované a redukované CP v obehu, čo umožňuje jeho transport organizmom cez Tf (12).

Makrofágy tiež obnovujú hém z komplexov hemoglobín-haptoglobín (Hb-HP) alebo heme-hemopexín (HPX). Pri hemolýze sa hemoglobín uvoľňuje do obehu. V plazme je viazaný haptoglobínom a komplex Hb-HP je rozpoznávaný receptorom CD163. Ak je rýchlosť hemolýzy vysoká a haptoglobín je nasýtený, hemoglobín sa degraduje na hém a voľné hémové skupiny sa viažu na HPX. Komplex je rozpoznávaný prostredníctvom proteínu LRP/CD91 (LRP – lipoprotein receptor-related protein) súvisiaceho s lipoproteínovým receptorom s nízkou hustotou. Železo, ktoré sa intracelulárne nevyužíva, môže byť skladované vo forme feritínu – obrázok 1C (7, 10, 12).

Hlavný mechanizmus homeostázy železa sa sústreďuje na interakciu medzi regulačným hormónom železa hepcidínom, produkovaným hepatocytmi (produkt expresie génu HAMP – hepcidin antimicrobial peptide) a feroportínom, cez ktorý sa železo prenáša do krvnej plazmy (13) (Obr. 1). Hepcidín sa viaže na feroportín makrofágov a hepatocytov, eventuálne DMT1 enterocytov a vedie k internalizácii a degradácii feroportínu a transkripčnej inhibícii DMT1. V dôsledku toho sa znižuje transport železa z dvanástnika do krvného obehu, blokuje sa uvoľňovanie železa z makrofágov, ktoré recyklujú železo starnúcich erytrocytov a z hepatocytov uchovávajúcich železo. Následne je narušená recirkulácia železa a klesá hladina železa v sére. Produkcia hepcidínu sa zvyšuje ako odpoveď na preťaženie železom, zápal alebo infekciu, zatiaľ čo jeho syntéza je znížená v dôsledku nedostatku železa, zvýšenej erytropoézy a anémie/hypoxie. Z faktorov stimulujúcich erytropoézu znižujú expresiu hepcidínu erytropoetín a rastový diferenciačný faktor 15 (7, 9, 14). Expresia hepcidínu je regulovaná mnohými proteínmi – okrem iného kostným morfogénnym proteínom-6 (BMP – bone morphogenetic protein), hemojuvelínom (HJV), proteínom hemochromatózy (HFE), transferínovými receptormi TfR1 a TfR2. Ovplyvňujú ho tak zásoby železa v pečeni, ako aj obehové železo vo forme transferínu viazaného na železo (holotransferínu). Zvýšené hladiny železa stimulujú produkciu BMP-6, ktorý po väzbe na receptor vytvára komplex s HJV (koreceptor). Tento proces indukuje dráhu fosforylácie SMAD1/5/8 (SMAD – small mothers against decapentaplegic), čo vedie k zvýšenej expresii génov hepcidínu. Podobne sa na expresii HAMP podieľa aj BMP-2. BMP2/6 regulácia génu HAMP predstavuje spätnú väzbu na zabránenie preťaženiu železom s následným poškodením tkaniva (9, 14, 15).

Nedávno bol hormón erytoferrón (ERFE) spojený s erytropoézou a rovnováhou železa. ERFE produkujú erytroblasty prostredníctvom signálnej dráhy JAK/STAT5 (JAK – Janus kinase / STAT – signal transducer and activator of transcription) ako odpoveď na zvýšenú erytropoézu (erytropoetín). Ukázalo sa, že ERFE potláča transkripciu hepcidínu v hepatocytoch (viaže sa na heterodiméry BMP6 a BMP2/6 a sekvstruje ich, čím zabraňuje signalizácii BMP/SMAD na hepcidín), čím zvyšuje dostupnosť železa pri stavoch spojených s vyššou potrebou železa (16).

Na bunkovej úrovni je regulácia metabolizmu železa a erytropoézy primárne regulovaná hypoxiou indukovanými faktormi a regulačnými

proteínmi železa (IRP – iron regulatory proteins) so signálnou dráhou elementu citlivého na železo (IRE – iron-responsive element).

Za normoxických podmienok sú HIF-1 α , HIF-2 α hydroxylované a degradované prostredníctvom rodiny prolylhydroxyláz (PHD). V prípade hypoxie však k hydroxylácii nedochádza a nedostatok kyslíka prostredníctvom HIF vedie k aktivácii exprese matriptázy-2, ktorá štiepi HJV z komplexu HFE/TfR2/HJV, čím sa zoslabuje signalizácia BMP-SMAD a transkripcia hepcidínu (10, 17).

Patofyziológia anémie zápalu

Anémia zápalu je spôsobená 3 hlavnými patofyziologickými dráhami, ktoré pôsobia prostredníctvom mediátorov aktivovaného imunitného systému, a to reštrikciou železa, supresiou erythropoetickej aktivity a skrátením prežívania erytrocytov. Predpokladá sa, že účasť každej z týchto ciest závisí od základných príčin a charakteru zápalu, ako aj od genetickej výbavy a premorbidného stavu pacienta, vrátane už existujúcich zásob železa, erythropoetickej kapacity drene, citlivosti produkcie renálneho erythropoetínu na anémiu a hypoxiu a odolnosti erytrocytov voči poškodeniu (3).

Reštrikcia železa

Systémová imunitná aktivácia vedie k zásadným zmenám v regulácii železa, čo vedie k reštrikcii železa v makrofágoch a k zníženej absorpcii železa z potravy. Výsledkom je hypoferémia, ako následok evolučnej stratégie reakcie na infekciu.

Imunitná aktivácia v reakcii na mikrobiálne molekuly, autoantigény alebo nádorové antigény stimuluje uvoľňovanie viacerých prozápalových cytokínov, ktoré menia systémový metabolizmus železa. Ako najdôležitejší sa javí interleukín-6 (IL-6), ktorý stimuluje expresiu HAMP v hepatocytoch, predovšetkým prostredníctvom JAK/STAT3 signálnej dráhy. Podmienkou aktivácie hepcidínu je funkčná signalizácia BMP-SMAD. Hepcidín moduluje svoje regulačné účinky väzbou na feroportín, čím spôsobuje jeho bunkovú internalizáciu a degradáciu (18). Cez feroportín zvýšené koncentrácie hepcidínu inhibujú absorpciu železa v dvanástniku a blokujú uvoľňovanie železa recyklovaného v makrofágoch zo starnúcich erytrocytov do plazmy, čo spôsobuje zníženie dodávky železa pre erythropoézu (3). Stimuláciu produkcie hepcidínu spôsobujú aj iné cytokíny (napr. IL-1, IL-22, aktivín B a ďalšie), ale ich špecifická patologická úloha je menej známa (19).

Okrem účinku IL-6 na hepcidín môžu priamo ovplyvňovať duodenálnu alebo makrofágovú homeostázu železa aj iné cytokíny, a to aj od hepcidínu nezávislého mechanizmu. Interferón gama (INF- γ), lipopolysacharid (LPS) a tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- α) zvyšujú expresiu DMT1 a znižujú FPN1 s následným zvýšeným vychytávaním železa a zníženým uvoľňovaním železa z pozápalových makrofágov retikuloendotelového systému. Prostredníctvom FPN1 je taktiež obmedzená aj črevná absorpcia železa (20). Cytokíny IL-1, IL-6, IL-10 alebo TNF- α podporujú prechod železa do makrofágov cez transferínový receptor (sprostredkovaná endocytóza), DMT1, prípadne aj prostredníctvom zvýšeného získavania železa laktoferínom a lipokalínom-2 (21). Súčasne IL-1 β , IL-6, ale aj protizápalové cytokíny ako IL-4 a IL-13 a IL-10 rôznymi

mechanizmami zvyšujú vychytávanie železa viazaného na transferín a zvyšujú reguláciu syntézy zásobného feritínu (1, 9).

Okrem toho, lipopolysacharidy prostredníctvom Toll-like receptora 4 a produkcie interleukínu-6 indukujú cez dráhu BMP-SMAD expresiu hepcidínu makrofágmí, ktorá sa potom zacielfuje na FPN1 autokrinným spôsobom (22).

Všetky tieto skutočnosti vedú k erythropoéze s obmedzením železa a charakteristickým zmenám pri AI: hypoferémii a hyperferitinémii. Tieto účinky sú čiastočne kompenzované stimuláciou syntézy feroportínu v makrofágoch zadržaným železom a hémom, čo možno vysvetľuje, prečo AI len zriedka dosahuje závažnosť pozorovanú pri čistej anémii z nedostatku železa (3, 6).

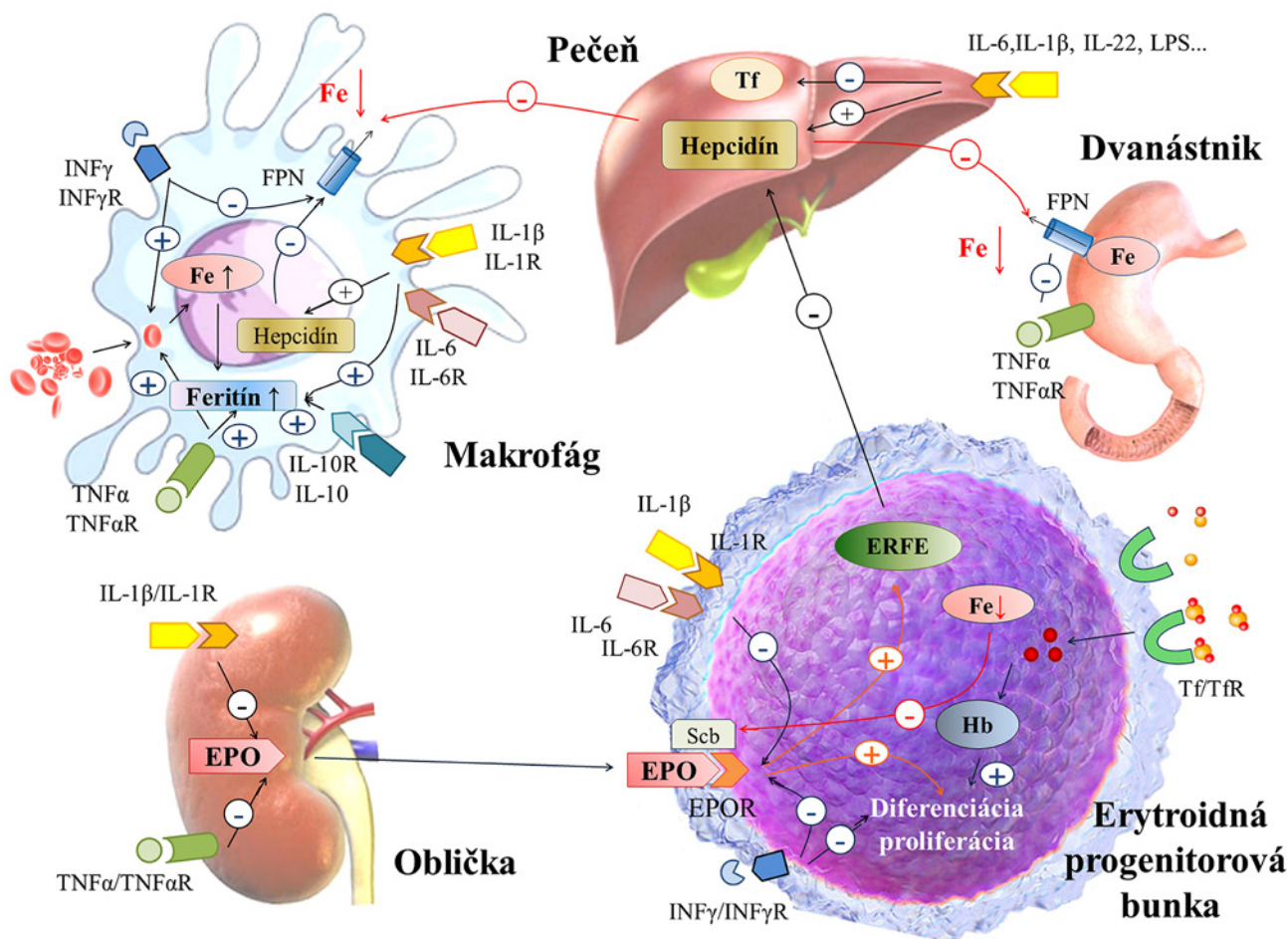
Zápalová supresia erythropoetickej aktivity

Okrem zníženej dostupnosti železa pre erythropoézu zápal tiež priamo zhoršuje erythropoézu tým, že znižuje produkciu a aktivitu EPO a potláča proliferáciu a diferenciaciu erytroidných progenitorových buniek.

Hladiny EPO sú napriek hypoxii a nízkym hladinám železa v sére u pacientov s AI pomerne nízke. Príčinou je priama inhibícia renálnej expresie EPO prostredníctvom IFN- γ , IL-1 β a TNF- α alebo narušená signalizácia sprostredkovaná EPO (1). To potláča stimuláciu EPO sprostredkovanú hypoxiou a vyvoláva oxidačný stres, čím poškodzuje bunky epitelu obličiek produkujúce EPO (23). Znížený signál môže byť tiež spojený s nedostatkom erytroidného železa, ktoré ovplyvňuje citlivosť transferínového receptora 2 v erytroidných bunkách, čo vedie k dysregulácii Scribble (receptorového kontrolného prvku) a zníženej expresii EpoR (24). Fyziologicky EPO a hypoxia pôsobiace na podporu zvýšeného prísunu železa počas zosilnenej erythropoézy inhibujú expresiu HAMP indukciu hypoxiou indukovateľného faktora 1, erytroferónu, matriptázy-2 alebo rastového diferenciačného faktora-15. Avšak znížená dostupnosť a aktivita EPO pri AI negatívne ovplyvňuje indukciu týchto blokátorov, čím sa zhoršuje hepcidínom sprostredkovaná limitácia erytroidného železa (6, 25) a prostredníctvom začarovaného kruhu sa zhoršuje signalizácia Epo cez Scribble (Obrázok 2). Okrem toho sa rôzne zápalové mediátory (hlavne INF- γ) priamo zameriavajú na erytroidné bunky a indukujú apoptózu prostredníctvom ceramidových alebo radikálových dráh (1).

Skrátenie prežívania erytrocytov

U pacientov so zápalovou anémiou sa trvalo dokazuje mierny pokles prežívania erytrocytov na približne 90 dní (3, 6). Skrátené prežívanie sa pozoruje aj u pacientov bez anémie, takže pokles hemoglobínu sa rozvinie len vtedy, ak je narušená erythropoetická kompenzácia. Heterogenita základných ochorení pri zápalovej anémii spôsobuje, že k zvýšenej deštrukcii erytrocytov prispieva viacero faktorov, vrátane aktivácie makrofágov (zmena prahu rozpoznávania starnutia erytrocytov) a vystavenia erytrocytov zápalovému poškodeniu. INF- γ a TNF- α podporujú degradáciu a fagocytózu erytrocytov, čím znižujú prežívanie erytrocytov (26). Okrem toho sa ukázalo, že zápal indukuje remodeláciu lipidov erytrocytovej membrány a oxidačné poškodenie erytrocytov, čo taktiež vedie k zhoršenej funkcii erytrocytov a skrátenému prežívaniu (27).

Obr. 2. Patofyziologické mechanizmy anémie zápalu. Modifikované podľa Weiss G, et al., 2019; Tupý J, a kol., 2019 (3, 8).

EPO: erythropoetín; EPOR: erythropoetínový receptor; ERFE: erytroferón; Fe: železo; FPN: ferroportín; Hb: hemoglobín; IL: interleukín; INF: interferón; LPS: lipopolysacharidy; Scb: Scribble; Tf: transferín; TfR: tranferínový receptor; TNF: tumor nekrotizujúci faktor.

Diagnostika

Symptómy a príznaky anémie z deficitu železa a anémie zápalu sú podobné a zahŕňajú únavu, slabosť, zníženú kardiovaskulárnu výkonnosť a toleranciu záťaže, ponámahovú dýchavičnosť a zhoršenú kapacitu učenia a pamäte (28, 29). Sú prejavmi kombinácie hypoxie so zníženým tkanivovým napätím kyslíka a nedostatku železa, ktorý zhoršuje mitochondriálnu funkciu, bunkový metabolizmus, aktivity enzýmov a syntézu neurotransmiterov (6, 28).

Anémia, definovaná koncentráciou Hb < 120 g/l u žien a < 130 g/l u mužov, môže byť diagnostikovaná na základe zmien v homeostáze železa spolu s klinickými alebo biochemickými dôkazmi zápalu, často je však potrebné vylúčiť koexistujúce príčiny, ktoré môžu vyžadovať špecifické intervencie. Charakteristicky sa AI prejavuje ako mierna až stredne ťažká normocytová a normochrómna anémia (normálny stredný objem erytrocytu – MCV – mean corpuscular volume a stredné množstvo hemoglobínu v červenej krvinke – MCH – mean corpuscular hemoglobin, čo ju zreteľne oddeľuje od mikrocytov, hypochrómnej IDA (29).

Napriek pozoruhodnému pokroku v našom chápaní metabolizmu železa a etiopatogenézy anémie zápalu sa diagnostický prístup v poruchách železa stále opiera hlavne o tri historické testy: sérové železo, transferín (alebo celková väzbová kapacita železa – CVK, vypočítaná ako Tf × 1389) a feritín. Z nich vychádzajú ďalšie markery

ako saturácia transferínu (satTf), t.j. pomer sérového železa a celkovej väzbovej kapacity pre železo, sérový solubilný transferínový receptor (sTfR), a pomer sTfR/log feritínu (28). V klinických podmienkach však mnohé z nich sú ovplyvnené samotným primárnym ochorením a sprievodným zápalom. Vzhľadom na tieto mätúce účinky na interpretáciu väčšiny biomarkerov je hodnotenie stavu železa pri anémii zápalu stále výzvou (8).

Vo všeobecnosti majú AI a IDA spoločné znížené koncentrácie plazmatického železa a znížené percento železa viazaného na transferín (saturácia transferínu), ako aj znížený počet retikulocytov. Základným diferenciačným parametrom sa zdá byť sérový feritín. Zatiaľ čo hladina feritínu < 30 µg/ml je spojená s absolútnym alebo skutočným nedostatkom železa, pacienti s AI majú v závislosti od základného ochorenia normálne alebo zvýšené hladiny feritínu (> 100 µg/l) (1).

Vysoké koncentrácie feritínu v sére pri AI sú výsledkom zvýšenej sekrécie feritínu makrofágmi zadržiavajúcimi železo, ale tiež odrážajú feritín ako proteín akútnej fázy – jeho zvýšené hladiny sú výsledkom systémového zápalu a pozitívne korelujú so závažnosťou zápalu (14). Preto je feritín u pacientov s AI často zvýšený bez ohľadu na ich zásoby železa, čo do značnej miery limituje jeho diagnostickú hodnotu ako indikátora zásob železa v tele – normálne alebo zvýšené hladiny feritínu nemôžu vylúčiť nedostatok železa pri AI (30).

Obdobne ako feritín je cez negatívnu expesiu transferínu cytokínmi ovplyvnená aj hodnota CVK, ktorá sa progresívne znižuje s mierou základného ochorenia a vedie k vyšším hladinám satTf nezávisle od stavu železa, čo znižuje dôveryhodnosť transferínu a s ním súvisiacich parametrov ako meradlo stavu železa a prah pre začatie liečby železom u pacientov s AI (3, 6).

No hlavnou výzvou a diagnostickým problémom pri stanovení diagnózy AI je však identifikácia pacientov, predstavujú 20 – 85 % pacientov s AI, s koexistenciou skutočného nedostatku železa a zápalovej anémie (strata krvi zo základného ochorenia, iatrogénne odbery, hemodialýza) alebo deficitu železa spôsobeného podvýživou, dlhotrvajúcim zápalom alebo zvýšenou potrebou železa (rastúce deti alebo tehotné ženy), pretože títo pacienti potrebujú špecifické hodnotenie zdroja straty krvi a stratégie manažmentu zamerané na železo (1, 3, 6, 8).

Jednou z možností alternatívnych diagnostických nástrojov je solubilný transferínový receptor, ktorý je produkovaný proteolýzou membránového transferínového receptora. Jeho uvoľňovanie do obehu sa zvyšuje pri nedostatku železa, preto bol sTfR hodnotený ako potenciálny biomarker nedostatku železa a dobrý diagnostický biomarker na rozlíšenie medzi AI so sprievodnou IDA alebo bez nej. Problémom je ale ovplyvnenie sTfR zápalom nezávisle od stavu železa (9). Sérová koncentrácia sTfR je zvýšená u AI pacientov s nedostatkom železa a nepriamo koreluje so železom dostupným pre erytropoézu, nie je však schopná odhaliť okultný nedostatok železa. Interpretácia je, žiaľ, „zmätená“ použitím látok stimulujúcich erytropoézu a zdá sa, že predstavuje skôr erytropoetickú aktivitu ako nedostatok železa (6). Index sTfR/logferitínu (feritínový index) sa zdá byť vhodný na detekciu vyčerpaných zásob železa aj u pacientov s príznakmi zápalu a tiež má u AI pacientov lepšiu predikčnú hodnotu ako satTf a feritín na suplementáciu železa (31). V súčasnosti feritínový index > 2 definuje pacientov s AI a IDA, zatiaľ čo hodnota < 1 definuje pacientov s AI, ktorí zanechávajú klinicky relevantnú diagnostickú šedú zónu (3, 7).

Z hľadiska potenciálu na detekciu nedostatku železa v prítomnosti zápalu sa buď samostatne alebo v kombinácii s parametrami metabolizmu železa do pozornosti dostáva niekoľko ďalších diagnostických markerov, vrátane percenta hypochrómnych červených krviniek (% Hypo), obsahu hemoglobínu v retikulocytoch (CHR), obsahu hemoglobínu v červených krvinkách (MCV) a šírky distribúcie červených krviniek (RDW) (31, 32). Hoci niektoré z týchto testov sa zdali byť sľubné, stále chýbajú jednoznačné analýzy, ktoré by zhodnotili ich skutočný diagnostický potenciál na rozlíšenie AI od AI/IDA, na predikciu odpovede na zvolenú terapiu alebo ako indikátora potenciálneho poškodenia (napr. nadmerná suplementácia železa) (32).

Hepcidín, vzhľadom na svoju ústrednú úlohu v regulácii metabolizmu železa, bol hodnotený ako biomarker stavu železa a reakcie na železo u pacientov s AI. Zatiaľ čo pacienti s AI majú vyššie koncentrácie hepcidínu v sére v porovnaní so zdravými kontrolami, pacienti s IDA majú výrazne nižšie alebo dokonca nedetegovateľné hladiny hepcidínu. Niektorí autori navrhujú určiť hladiny hepcidínu, aby si zvolili lepšiu terapeutickú cestu podávania suplementácie železa (orálne vs. intravenózne), ako aj jeho správne načasovanie a harmonogram (33). Avšak vzhľadom na cirkadiálne oscilácie hladín hepcidínu, významnú intraindividuálnu variabilitu a rýchlo sa meniace zmeny hladín v reakcii na aktivačné a inhibičné signály nie je krátkodobé meranie sérového hepcidínu užitočné ako biomarker stavu železa u pacientov s AI. Stanovenie hepcidínu je však sľubným diagnostickým nástrojom, ak sa používa v kombinácii s inými zavedenými testami alebo novými markermi, ako je erytoferrón.

Medzi ďalšie perspektívne markery môžu patriť rozpustný hemoujelín alebo rastový diferenciačný faktor 15, avšak pre ich skutočné zhodnotenie prínosu je potrebných ešte mnoho ďalších štúdií (34).

Prehľad laboratórnych ukazovateľov charakterizujúcich parametre v súvislosti s diferenciačnou diagnostikou AI sumarizuje tabuľka 1.

Tab.1. Prehľad laboratórnych ukazovateľov charakterizujúcich anémiu z nedostatku železa, kombinovanú anémiu zápalu s funkčným nedostatkom železa a anémiu zápalu

Parameter	IDA	Kombinácia AI/IDA	AI
MCV (fl)	↓/↓↓↓	↓	N – ↓
MCH (pg)	↓/↓↓↓	↓/↓↓	N – ↓
RDW (%)	↑	↑	↑ – N
% hypochrómnych Ery	↑↑↑	↑ (> 3,8)	N – ↓ (< 3,8)
CHR (pg)	↓↓	< 28	> 28
KD – siderofágy	↓ – 0	↓ – 0	N – ↑
KD – sideroblasty (%)	↓	↓	↓
s-Fe (μmol/l)	↓ – 0	↓ – 0	N – ↑
Feritín (μg/l)	↓ (< 30)	30 – 100	↑ – N (>100)
CVK (μmol/l)	↑/↑↑	↓ – N	↓ – N
Transferín (g/l)	↑	↓	N – ↓
saturácia transferínu (%)	↓	↓	N – ↓
sTfR (0,8–3,1)	↑ (> 2,0)	N – ↑	N
sTfR/logferitín (0,3–2,5)	> 2,0	> 2,0	< 1,0
S-hepcidín ng/ml	↓	↓ – N (↑ 20)	↑ (> 20)
Fe-absorpčný test (10–20 mg p. o.)	dobrá resorpcia	resorpcia	negatívny
Hladina cytokínov	normálna	zvýšená	zvýšená

IDA – anémia z nedostatku železa; ACD – anémia chronických ochorení; MCV – stredný objem červenej krvinky; MCH – stredne množstvo hemoglobínu v červenej krvinke; RDW – distribučná šírka erytrocytov; KD – kostná dreň; s-Fe – hladina železa v sére; CVK – celková väzobná kapacita; sTfR – solubilný transferínový receptor; sTfR-F – index sTfR/log. feritínu; KD – kostná dreň; N – normálna hodnota
Modifikované podľa: Ganz T, 2019; Tupý J a kol., 2019 (6, 8)

Liečba

Primárnym terapeutickým prístupom pre AI je liečba zameraná na infekčné alebo zápalové procesy, ktorá okrem zlepšenia základného ochorenia upravuje aj anémiu. Príkladom je využitie anti-IL-6 receptorovej protilátky (tocilizumab) pri Castlemanovej chorobe, inhibítorov TNF (infiximab, adalimumab, certolizumab pegol) v manažmente pacientov so zápalovým ochorením čriev alebo reumatoidnej artritídy, glukokortikoidov u pacientov s obrovskobunkovou artritídou alebo IL-1 β inhibítora (kanakinumab), ktorý upravil anémiu súvisiacu s aterosklerotickým ochorením. Iným príkladom je použitie antimikrobiálnych látok, ktoré zásadne vyriešilo tuberkulóznú anémiu (6, 7, 35).

Ak sa AI nevyrieši liečbou základných ochorení alebo liečba nie je dostatočná, je potrebné zvážiť iné terapeutické možnosti. Všetky úvahy o liečbe anémie zápalu však musia brať do úvahy jej evolučný kontext, keď u pacientov s aktívnou infekciou je AI v skutočnosti obrannou stratégiou tela na obmedzenie dostupnosti železa pre patogény nazývané aj „nutričná imunita“. Okrem toho má dostupnosť železa negatívne účinky na imunitnú funkciu moduláciou diferenciácie a proliferácie imunitných buniek a ovplyvňuje aj antimikrobiálne efektorové mechanizmy imunitných buniek (6). Pri liečbe anémie je teda potrebné zvážiť, či takáto liečba môže ovplyvniť aj základnú chorobu, čo vyvoláva zásadné otázky a znepokojenie pri liečbe pacientov s infekciami alebo nádorovým ochorením.

Na liečbu anémie zápalu boli zavedené dve základné terapeutické stratégie, a to suplementácia železa a liečba látkami stimulujúcimi erytropoézu (ESA – erythropoiesis stimulating agent). Krvné transfúzie sa považujú len za núdzovú liečbu (6, 8).

Náhradná terapia železa

Substitučná liečba železom predstavuje pre pacientov s AI liečbu, ktorá by sa mala zvážiť najmä u pacientov so skutočným alebo funkčným nedostatkom železa. Železo je možné doplniť buď perorálnymi alebo parenterálnymi intravenóznymi prípravkami (3). Preukázalo sa, že perorálne prípravky železa majú u pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD – inflammatory bowel disease), súbežným deficitom železa a nízkou aktivitou ochorenia podobnú účinnosť v porovnaní s intravenóznymi prípravkami s výhodou ľahkej samoaplikácie a nízkych nákladov (36). Biologická dostupnosť perorálnej suplementácie železa je však ovplyvnená viacerými faktormi. Zatiaľ čo vitamín C a nočné hladovanie zvyšujú príjem železa, inhibítory protónovej pumpy alebo mliečne výrobky a čaj znižujú biologickú dostupnosť železa. Vo všeobecnosti by sa perorálne prípravky železa mali užívať raz ráno v minimálnej dávke 50 mg dvojmocného železa (celková dávka zlúčeniny závisí od konkrétnej použitej soli železa alebo glykátu), pretože jeho častejšia aplikácia môže znížiť príjem železa zvýšenou produkciou hepcidínu súvisiaceho so železom (7). Nízka absorpcia perorálneho železa zvyšuje koncentrácie železa v čreve s následnými gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami, čo potom ďalej obmedzuje komplianciu pacientov (36). Zápal (dokonca aj nízkého stupňa) zhoršuje absorpciu železa v čreve v dôsledku internalizácie FPN1 súvisiacej s hepcidínom, čo robí perorálnu suplementáciu železa neúčinnou (37). Parenterálne intravenózne podávanie železa je preto možnou alternatívou suplementácie železa u pacientov s chronickými (zápalovými) ochoreniami s výhodou rýchlejšieho doplnenia nedostatku železa. Konkrétne novšie formy sacharidového železa umožňujú

podávanie vyšších dávok až do 1 000 mg v jednej infúzii (36). Na druhej strane je potrebné vziať do úvahy vyššie náklady a veľmi zriedkavé, ale závažné anafylaktické reakcie s potrebou vybavenia na zvládnutie týchto život ohrozujúcich situácií. Hoci parenterálne podávanie železa bolo skôr vyhradené pre pacientov s intoleranciou alebo nedostatočnou odpoveďou na perorálnu suplementáciu železa, ako aj na rýchle dopĺňanie železa (36), v súčasnosti je etablované na liečbu AI so sprievodnou IDA alebo dokonca aj pri ID bez anémie u pacientov s viacerými chronickými ochoreniami, čo potvrdzuje aj metaanalýza pacientov s IBD a IDA. Chýbajú však podstatné koncové údaje o účinku takejto liečby na priebeh malígneho ochorenia, eventuálne nastávajú obavy týkajúce sa akumulácie železa v myokarde a endotéliu. Ďalším klinicky relevantným vedľajším účinkom určitých intravenózných prípravkov je hypofosfatémia (38).

Látky stimulujúce erytropoézu

Liečba rekombinantnými ľudskými látkami stimulujúcimi erytropoézu je široko používaná liečba AI a špecificky sa používa u pacientov s chronickým ochorením obličiek alebo rakovinou (1, 3). V súčasnosti je dostupných niekoľko biosimilárnych látok Epo s rôznym polčasom rozpadu a afinitou k EpoR (39). Napriek tomu niektoré štúdie a metaanalýzy naznačujú reštriktívnejšie používanie ESA v dôsledku vedľajších účinkov vrátane zvýšenej mortality (znížené celkové prežitie pre zvýšené riziko tromboembolických komplikácií), krvácania a hypertenzie u anemických pacientov s rakovinou, stimuláciu rastu a progresiu nádoru prostredníctvom efrínového receptora a zvýšené riziko úmrtia alebo kardiovaskulárnych príhod u dialyzovaných, ale aj nedialyzovaných pacientov so slabou počiatkovou hematopoetickou odpoveďou. Preto sa v posledných rokoch zvýšil záujem o liečebné stratégie umožňujúce zníženie dávok ESA doplnením železa alebo mobilizáciou železa prostredníctvom antihepcidínových terapeutických stratégií (40).

Krvné transfúzie

Krvné transfúzie sú zavedenou a rýchlou terapiou u pacientov s ťažkou alebo život ohrozujúcou anémiou, najmä u pacientov so sprievodnými patológiami vrátane krvácania alebo anémie vyvolanej chemoterapiou (1). Avšak kvôli zvýšenému riziku nežiaducich reakcií a nedostatku dôkazov preukazujúcich zlepšenie výsledku, sa takmer pri všetkých situáciách odporúča reštriktívna stratégia transfúzie krvi (3, 41).

Nové terapeutické princípy

Na základe znalostí o patofyziológii AI sa objavujú dve nové hlavné terapeutické stratégie preskupenia zásob železa v tele, a to: modifikácia funkcie a syntézy hepcidínu a stabilizácia HIF prostredníctvom inhibície PHD (9) – Tab. 2.

Účinky hepcidínu, ako hlavného regulátora železa, možno modifikovať neutralizáciou hepcidínu v obehu, zacielením na expresiu hepcidínu v pečeni alebo antagonizáciou väzby hepcidínu na jeho receptor FPN1. Inou možnosťou je úprava syntézy hepcidínu zacielením na dráhu BMP/SMAD. Na druhej strane inhibícia prolylhydroxylázy je terapeutickou stratégiou, ktorá stabilizuje hypoxiu indukovateľný faktor, čím podporuje produkciu erytropoetínu, zvyšuje črevnú absorpciu železa a mobilizáciu zásob železa (3, 7).

Tab. 2. Zlúčeniny potenciálne využiteľné na liečbu anémie zápalu

Zlúčenina	Mechanizmus	Efekt
Anticytokíny (IL-6, IL-6R) Anti-BMP6 MoAb BMP receptor inhibítory Solubilný hemoujuvelín Anti-hemoujuvelín MoAb Heparínové deriváty	Redukcia hepcidínovej signálnej dráhy	Redukcia hepcidínu Redukcia sekvestrácie železa makrofágmí Korekcia hypoferémie (Čiastočná) korekcia anémie
Anti-hepcidín MoAb Hepcidínové supresory a inhibítory	Hepcidínové viazače	
Anti-ferroportín MoAb GDP	Interferencia s hepcidín-ferroportín interakciou Blokovanie exportu železa a znižovanie aktivácie Stat3	
Prolylhydroxyláza inhibítory	Zvýšenie EPO Zvýšenie absorpcie železa	Korekcia defektu EPO Korekcia hypoferémie

IL – interleukín; MoAb – monoklonálna protilátka; BMP – kostný morfogenetický proteín; GDP – guanozín-5'-difosfát zapuzdrený v lipidovom vezikule; Stat – transduktor signálu a aktivátor transkripcie; EPO – erythropoetín

Modifikované podľa: Weiss G, et al. 2019; Camaschella C, et al. 2020; (3, 7)

V súčasnosti prebieha niekoľko štúdií, ktoré hodnotia nové stratégie na zvieracích modeloch, eventuálne prechádzajú do klinických skúšok u ľudí. Mnohé z nich sa javia optimisticky s potenciou úspešného ovplyvnenia patologického mechanizmu, a tým aj liečby anémie zápalu.

Záver

Zápalová anémia je vysoko prevládajúci syndróm spojený so systémovými prejavmi zápalu. Vo svojej najbežnejšej forme je anémia ľahko

diagnostikovaná ako ľahká až stredne ťažká normocytová normochrómna anémia spojená s nízkym plazmatickým železom a saturáciou transferínu, ale vysokou hladinou feritínu v sére. Diagnostický problém však môže predstavovať jej koexistencia so skutočným nedostatkom železa. Primárnym terapeutickým prístupom je liečba základného zápalového ochorenia. V prípade neúspechu je nutné zvážiť suplementáciu železa a liečbu liekmi stimulujúcimi erythropoetín. Budúcnosť predstavuje vývoj cieleňých terapií, ktoré môžu ponúknuť ďalšie alternatívy liečby.

LITERATÚRA

- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352(10):1011-1023.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(5):615-624.
- Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;3133(1):40-50.
- Tim Goodnough L, Comin-Colet J, Leal-Noval S, et al. Management of anemia in patients with congestive heart failure. *Am J Hematol.* 2017;92(1):88-93.
- Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood.* 2018;131(5):505-514.
- Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1148-115
- Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020;105(2):260-272.
- Tupý J, et al. Železo v úlohe diferenciálnej diagnostiky anémií chronických ochorení. SAP - Slovak Academic Press, 2019.
- Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss G. Physiology and Inflammation Driven Pathophysiology of Iron Homeostasis-Mechanistic Insights into Anemia of Inflammation and Its Treatment. *Nutrients.* 2021;13:3732.
- González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, et al. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(15):5529.
- Kawabata, H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;133:46-54.
- Sukhbaatar N, Weichhart T. Iron Regulation: Macrophages in Control. *Pharmaceuticals.* 2018;11:137.
- Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International.* 2021;99:1280-1295.
- Glogowski T, Wojtaszek E, Malyszko J. Biomarkers of iron metabolism in chronic kidney disease. *International Urology and Nephrology.* 2021;53:935-944
- Wang CY, Babitt JL. Liver iron sensing and body iron homeostasis. *Blood.* 2019;133:18-29.
- Arezes J, Foy N, McHugh K, et al. Erythroferrone inhibits the induction of hepcidin by BMP6. *Blood.* 2018;132(14):1473-1477.
- Ueda N, Takasawa K. Impact of inflammation on ferritin, hepcidin and the management of iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2018;10(9):1173.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306(5704):2090-2093.
- Canali S, Core AB, Zumbrennen-Bullough KB, et al. Activin B induces noncanonical SMAD1/5/8 signaling via BMP type I receptors in hepatocytes: evidence for a role in hepcidin induction by inflammation in male mice. *Endocrinology.* 2016;157(3):1146-1162.
- Guida C, Altamura S, Klein FA, et al. A novel inflammatory pathway mediating rapid hepcidin-independent hypoferremia. *Blood.* 2015;125(14):2265-2275
- Nairz M, Theurl I, Swirski FK, Weiss G. „Pumping iron“—how macrophages handle iron at the systemic, microenvironmental, and cellular levels. *Pflugers Arch.* 2017;469(3-4):397-418.
- Theurl I, Theurl M, Seifert M, et al. Autocrine formation of hepcidin induces iron retention in human monocytes. *Blood.* 2008;111:2392-2399.
- Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011;589(Pt 6):1251-1258.
- Khalil S, Delehanty L, Grado S, et al. Iron modulation of erythropoiesis is associated with Scribble-mediated control of the erythropoietin receptor. *J Exp Med.* 2018;215(2):661-679.
- Latour C, Włodarczyk MF, Jung G, et al. Erythroferrone contributes to hepcidin repression in a mouse model of malarial anemia. *Haematologica.* 2017;102(1):60-68.
- Kim A, Fung E, Parikh SG, et al. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood.* 2014;123:1129-1136.
- Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clin.* 2016;5:186-192.
- Muckenthaler MU, Rivella S, Hentze MW, Gal, B.A. red carpet for iron metabolism. *Cell.* 2017;168(3):344-361
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1832-1843
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907-916.
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood.* 2010;116(23):4754-4761.
- van Santen S, de Mast Q, Oosting JD, van Ede A, Swinkels DW, van der Ven AJ. Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica.* 2014;99(9):e171-e173.
- Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(2):97-101.
- Thomas C, Kobold U, Thomas L. Serum hepcidin-25 in comparison to biochemical markers and hematological indices for the differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49(2):207-213.

Anémia zápalu: znamenajú širšie poznatky lepšiu diagnostiku a liečbu?

35. Vallurupalli M, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Effects of Interleukin-1 Inhibition on Incident Anemia: Exploratory Analyses From a Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 2020;172:523-532.
36. Nielsen OH, Soendergaard C, Vikner ME, Weiss G. Rational Management of Iron-Deficiency Anaemia in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2018;10:82.
37. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: Clinical and pathophysiological insights. *Int. J. Hematol.* 2018;107:16-30.
38. Zoller H, Schaefer B, Glodny B. Iron-induced hypophosphatemia: An emerging complication. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2017;26:266-275.

39. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front. Med.* 2021;8:642296.
40. Petzer V, Tymoszyk P, Asshoff M, Carvalho J, et al. A fully human anti-BMP6 antibody reduces the need for erythropoietin in rodent models of the anemia of chronic disease. *Blood.* 2020;136:1080-1090.
41. Goodnough LT, Murphy MF. Do liberal blood transfusions cause more harm than good? *BMJ.* 2014;349:g6897.



VYSÍLÁME **PODCASTY**

www.solen.cz

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



Osmidílná **série podcastů** o závratích z pohledu různých odborností pro vaše pacienty



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

Závažná autoimunitní tyreotoxikóza komplikovaná febrilní neutropenií jako nežádoucí účinek tyreostatické léčby

Marie Jarolímová, Michal Kazmír

Interní oddělení, Oblastní nemocnice Kolín, a. s.

Hypertyreóza je stav nadprodukce hormonů štítné žlázy. Ve většině případů jsou pacienti schopni ambulantní terapie. Vzácně však může stav rychle progredovat do život ohrožující tyreotoxické krize s nutností léčby na jednotce intenzivní péče. Základem léčby je podání vysokých dávek tyreostatik, kortikoidů, betablokátorů a řádná rehydratace, nejlépe parenterální cestou. Při nedostatečném účinku se provádí plazmaferéza.

Tyreostatika mohou mít své nežádoucí účinky. Mezi mírné řadíme vyrážku, GIT obtíže, bolesti kloubů. Mohou se vyskytnout i život ohrožující komplikace, jako je agranulocytóza nebo toxická jaterní léze vyúsťující v jaterní selhání. V této kazuistice představujeme pacientku se závažným průběhem autoimunitní tyreotoxikózy, fibrilací síní s přechodem do fibrilace komor a rozvinutým cor thyreotoxikum. Léčba byla komplikována febrilní neutropenií.

Klíčová slova: agranulocytóza, hypertyreóza, Lugolův roztok, totální tyreoidektomie, tyreotoxická krize.

Severe autoimmune thyrotoxicosis complicated by febrile neutropenia as a result of thyreostatic therapy

Hyperthyroidism is a clinical manifestation of excessive production of thyroid hormones. In most cases patient's condition allows ambulant treatment. Rarely, it can develop into an acute, life-threatening thyrotoxic crisis which has to be treated in the intensive care unit. Main therapy includes antithyroid medication, corticosteroids, beta-blockers and rehydration, mostly parenteral. If initial treatment fails, plasmapheresis provides effective strategy. Antithyroid medication may come with side effects as rash, digestive issues, joint pain. Agranulocytosis or acute liver lesion which leads to liver failure belong among the most severe ones. In this case we report a patient with thyrotoxic crisis, atrial fibrillation which led to ventricular fibrillation, cor thyrotoxicum. The treatment was complicated by febrile neutropenia.

Key words: agranulocytosis, hyperthyroidism, Lugol solution, total thyroidectomy, thyrotoxic crisis.

Úvod

Hypertyreóza je onemocnění způsobené nadbytkem hormonů štítné žlázy. Dle laboratorních hodnot ji rozdělujeme na manifestní (snížený TSH, zvýšený T4/T3) s prevalencí 0,2–0,4 % a subklinickou (snížený TSH, normální T4/T3 v krvi) s prevalencí 2–4 %. Častěji jsou postiženy ženy. Příčiny mohou být periferní (Graves-Basedowova nemoc, tyreoiditidy, hyperfunkční tyreoidální uzly, poléková hypertyreóza po léčbě amiodaronem), exogenní při předávkování tyreoidálními hormony, dále vzácnější centrální a ektopické (1). Příznaky dělíme do

2 skupin – z nadbytku tyreoidálních hormonů (metabolické, oběhové, kožní, svalové, neuropsychické), dále z poruchy imunitního systému (endokrinní orbitopatie, pretibiální myxedém, akropachie, periodická svalová hypokalemická paralýza). Základem léčby je zklidnění příznaků, poté se rozhodujeme o definitivním řešení (operační či terapie radiojodem). Jako tyreostatikum první volby používáme methimazol v dávce 20 až 40 mg denně s postupnou úpravou dle klinického stavu a laboratorních hodnot. Plný účinek se dostaví v řádu několika týdnů. V některých případech, vyjma gravidity, můžeme přidat malou dávku

levothyroxinu (2). Při intoleranci methimazolu nebo v prvním trimestru gravidity využíváme jako druhou volbu propylthiouracil. Mezi jeho nežádoucí účinky patří kožní alergie, dyspeptické obtíže, mírná neutrocytopenie. Vzácně se může vyskytnout život ohrožující agranulocytóza, vaskulitida a hepatopatie (2). V léčbě dále využíváme betablokátory, vitaminy skupiny B a symptomatickou terapii. Definitivní řešení závisí na příčině hyperfunkce štítné žlázy, např. u Graves Basedowovy choroby může dojít k dlouhodobé remisi na konzervativní terapii, naopak při nález hyperfunkčního uzlu je po zklidnění nutné operační řešení, další možností je terapie radiojódem, vše pak rozhoduje endokrinolog.

Tyreotoxická krize je naštěstí vzácná. Je definována jako excesivní nadbytek tyreoidálních hormonů, který ohrožuje pacienta na životě oběhovým a multiorgánovým selháním (3, 4). Podstatou je intenzivní metabolická aktivita, která významně zvyšuje nároky na oxygenaci tkání, způsobí tachykardii indukující srdeční selhání i nervové příznaky (3). Jedná se o urgentní situaci, léčba probíhá na jednotce intenzivní péče s případnou invazivní podporou ventilace (5).

Diferenciálně diagnosticky je nutno odlišit jiné příčiny tachykardie, tachyarytmie, hyperpyrexie a poruch vědomí. Laboratorně je důležité odlišit syndrom nízkého trijodtyroninu (T3), kde nacházíme snížené TSH a mírně zvýšený FT4; FT3 je ale nízký (6).

Popis případu

Doposud zdravá 53letá pacientka, s negativní osobní i rodinnou anamnézou endokrinního onemocnění, byla přivezena RZP v podvečerních hodinách na interní ambulanci Oblastní nemocnice Kolín pro zhoršení dechu a palpitace po těžké práci na zahradě. Na vstupním EKG byla zachycena fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, frekvencí 180/min. Po podání betablokátoru – metoprolol 50 mg p. o., došlo jen k mírnému zpomalení frekvence na 150/min.

Klinicky byla pacientka klidově dušná, dominoval psychomotorický neklid a hypermobilita, byl patrný jemný třes končetin a hmatná nebolestivá struma. Subjektivně uvedla váhový úbytek cca 10 kg za měsíc, zvýšené pocení a opakovanou námahovou dušnost, bez bolesti na hrudi. Oční potíže nebo abdominální dyskomfort neměla.

Byla zajištěna LMWH v antikoagulační dávce, beta-blokátorem (metoprolol) a uložena na telemetrické lůžko.

Laboratorní nález potvrzoval rozvinutou hypertyreózu (fT4 69,6 pmol/l, TSH 0,004 mIU/l, antiTSHR 6,5 IU/l, antiTPo 103 kU/l, antiTG neg.), NTproBNP 1926 pg/ml, dále nízké HDL (0,79 mmol/l), jinak byl bez dalších pozoruhodností.

Krátce po přijetí došlo k fibrilaci komor. Ihned byla provedena defibrilace s následnou konverzí zpět na fibrilaci síní s rychlou odpovědí komor 170/min. Poté, za asistence anesteziologa, byla provedena intubace a elektrická kardioverze, tentokrát na sinusový rytmus s frekvencí 130/min. K další léčbě byla pacientka přeložena na oddělení ARO.

Při sonografickém vyšetření štítné žlázy byla nalezena struma o objemu 32 ml, typický obraz odpovídající autoimunitní tyreoiditidě. Dle barevného mapování hypervaskularizace stupeň III. Nález odpovídal Graves-Basedowově nemoci.

Echokardiografické vyšetření prokázalo těžkou systolickou dysfunkci, EF LK 20–25 %, těžkou difúzní hypokinezi, což podporovalo diagnózu

cor thyreotoxicum. Během vyšetření byl zachycen nepravidelný rytmus při fibrilaci síní s odpovědí komor 120/min, která recidivovala již druhý den hospitalizace na ARO oddělení.

Pro závažný klinický stav a dostupnost injekčního tyreostatika jsme indikovali podávání methimazolu 40 mg i. v. po 8 hodinách spolu s betablokátory – nejprve injekční metoprolol s následným převodem na per os formu 75 mg 2x denně, hydrocortizonem 50 mg i. v. po 12 hodinách a další symptomatickou léčbou.

Po brzké extubaci byla pacientka přeložena na interní JIP. Stav byl komplikován katérovou sepsí (CRP 112 mg/l, leukocyty $17,1 \times 10^9/l$), v hemokultuře etiologicky zjištěn *Staphylococcus aureus* s citlivostí na penicilinová antibiotika, odléčeno flucloxacilinem 2 g intravenózně po 6 hodinách po dobu 7 dní.

Po 14denní hospitalizaci v nemocnici byla pacientka propuštěna do domácí léčby na této medikaci: methimazol tbl. 10 mg (dávkování 2-0-2), metoprolol ZOK 100 mg (dávkování 1-0-1), ramipril 1,25 mg (1-0-0), rivaroxaban 20 mg (1-0-0), omeprazol 40 mg (1-0-0). Při dimisi byly laboratorní hodnoty krevního obrazu v normě, CRP 19 mg/l, lehká elevace GGT 1,87 μ kat/l a ALP 3,04 μ kat/l. Výstupní hormony štítné žlázy prokazovaly medikamentózně kontrolovanou tyreotoxikózu: fT4 – 28,4 pmol/l, TSH 0,004 IU/l. Vše viz graf 1. Na EKG přetrvávala fibrilace síní s přiměřenou odpovědí komor 80/min.

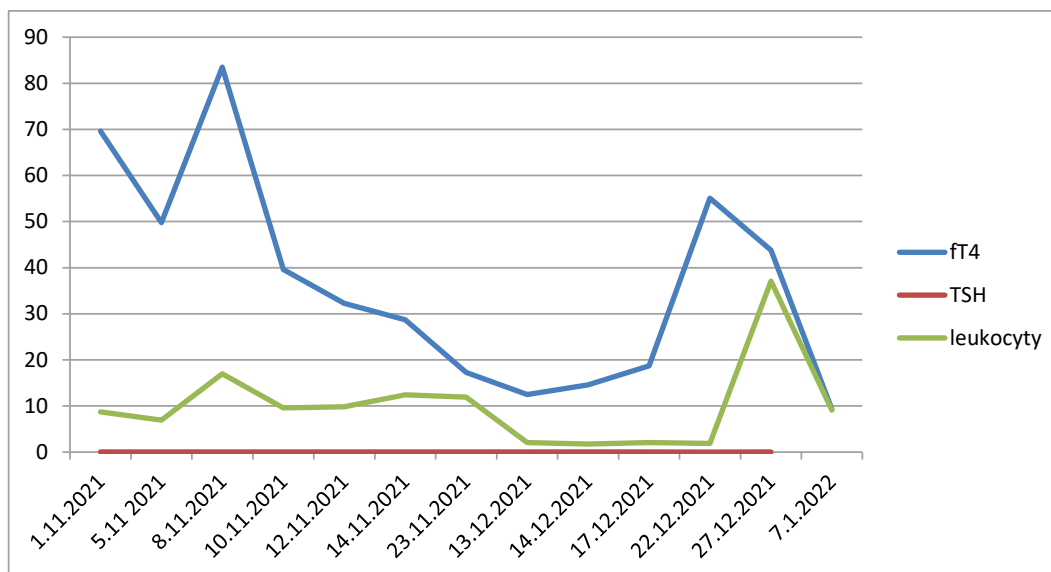
Při druhé ambulantní kontrole po 3 týdnech od propuštění (ze které se chtěla nemocná telefonicky omluvit pro anginu léčenou penicilinem v režii praktického lékaře), byla při statimovém vyšetření krevního obrazu zachycena neutropenie ($2,06 \times 10^9/l$ leukocytů, z toho neutrofilů 1,4 %).

Medikaci methimazolem jsme přerušili a pacientku přijali k hospitalizaci. Byly provedeny krevní odběry biochemie, dále kultivace – moče, výtěr z hrdla a hemokultura, rentgen hrudníku. V moči nález *Klebsiella pneumoniae*, pacientka zaléčena cílenou terapií linezolidem 600 mg 2x denně po dobu 7 dní. Torpidní neutropenie přetrvávala 11 dní i přes nasazenou léčbu filgrastinem 48MU 2x denně. Po zvládnutí močové infekce byl na doporučení hematologa nasazen Prednison 20 mg s dávkováním 2-1-0, který pomohl obnovit tvorbu bílých krvinek.

Vzhledem k riziku zkřížené reakce nebyl použit propylthiouracil. Jako ultimum refugium bylo nutno primární onemocnění vyřešit operačním výkonem, a proto byla indikována totální tyreoidektomie. Po konzultaci léčby v Endokrinologickém ústavu (EÚ Praha) jsme započali lugolizaci. Jedná se o starší předoperační přípravu toxických strum, při které je využíváno tzv. Wolff-Chaikoffova efektu, kdy podání anorganického jodu v nadbytku má dočasný inhibiční vliv na syntézu tyreoidálních hormonů.

Lugolův roztok (Jodi puri 0,2 g, Kalii jodati 2,0 g, Aquae dest. ad 20 ml) jsme podávali dle následujícího schématu: 1. den 3 x 15 kapek, 2. den 3 x 16 kapek s navyšováním do operačního dne, kdy bylo podáváno 3 x 20 kapek. Tedy po 6 dnech lugolizace byla provedena semiurgentní totální tyreoidektomie na ORL oddělení. Po výkonu následovalo postupné snižování Lugolova roztoku o 3 x 3 kapky za den až do dávky 3 x 5 kapek s vysazením.

Tyreoidektomie a pooperační období proběhly bez komplikací (Obr. 1). Histologicky se jednalo o difúzní parenchymatózní strumu s obrazem fokální lymfocytární tyreoiditidy.

Graf 1. Tyreotoxická krize: průběh laboratorních hodnot během hospitalizace, archiv autorky**Obr. 1.** Operační preparát štítné žlázy pacientky, z archivu autorky

V současné době je pacientka nadále sledována v endokrinologické ambulanci a při dávce 150 mcg levotyroxinu bylo dosaženo účinné substituce. Pro opakovaně zjištěnou hypercholesterolemii, i po dosažení účinné substituce levotyroxinem byla zahájena léčba statiny – rosuvastatin 10 mg na den a pro denzitometricky potvrzenou osteopenii léčba cholekalciferolem 15 kapek týdně.

Kontrolní echokardiografické vyšetření prokázalo normalizaci nálezu včetně EF LK. V průběhu ambulantního sledování došlo ke spontánní verzi na sinusový rytmus, který nadále trvá (potvrzeno holterovskou monitorací). Proto bylo možné ukončit antikoagulační léčbu DOAC. Pacientka je nyní bez obtíží, s uspokojivou substitucí na zavedené terapii.

Použití neregistrovaného léčeného přípravku, parenterálního methimazolu, a jeho nežádoucí účinek byly nahlášeny dle zvyklostí na webových stránkách SÚKL.

Diskuze

Tyreotoxická krize je urgentní, život ohrožující komplikace hypertyreózy (3, 7). Je charakterizovaná dysfunkcí kardiovaskulárního, termoregulačního, gastrointestinálního a centrálního nervového systému. I přes moderní metody léčby je úmrtnost nadále 10–30 % (6, 7). Vzniká nejčastěji při neléčené hypertyreóze, přesný mechanismus vzhledem k malému souboru pacientů a dat není objasněn. Tříkrát častěji jsou

postiženy ženy (8). K jejímu rozvoji často přispívá koincidující akutní infekce, kardiovaskulární příhoda, náhlý přísun většího množství jodu, operace, trauma (3). Řádnou přípravou pacientů s hypertyreózou před operačními výkony se snížil výskyt tyreotoxických bouří způsobených operační zátěží (9). Klinicky se projevuje vystupňovanými příznaky hypertyreózy (hyperpyrexie, pocení, třes celého těla, hyperkinetická cirkulace, tachyarytmie, srdeční selhání, různý stupně poruchy vědomí, GIT obtíže – zvracení, průjem, bolesti břicha) (10). Laboratorně nacházíme supresi TSH a elevaci fT4, fT3, které ovšem nemusí být vyšší než u nekomplikované tyreotoxikózy (9). Diagnostická kritéria publikovali Burch a Wartofsky v roce 1993 (Tab. 1).

Léčba probíhá za monitorace vitálních funkcí na jednotce intenzivní péče (5). Intravenózní léčbu tyreostatiky (blokující syntézu hormonů) – methimazol 80–160 mg i. v. 2x denně kombinujeme s kortikoidy – methylprednisolon 50–100 mg i. v. 3–4x denně, betablokátory pro snížení adrenergního působení, dále hydratace, oxygenoterapie, substituce iontogramu, prevence tromboembolie, stresového vředu, antibiotická léčba při infekci, dále dle symptomatologie (1, 11). Při nedostatečném účinku samotného tyreostatika lze do léčby přidat jodové preparáty – např. Lugolův roztok, podávaný přibližně hodinu po aplikaci tyreostatika. Příznivý efekt trvá přibližně po dobu 2 týdnů, poté naopak hrozí riziko zhoršení tyreotoxikózy nebo dokonce vyvolání tyreotoxické krize (12). Z tohoto důvodu se po zvládnutí akutního stavu po 14 dnech přistupuje k provedení totální tyreoidiektomie. Pokud veškerá uvedená léčba selhala, je nutno přistoupit k provedení plazmaferézy (12, 13).

V České republice nejčastěji používaný methimazol inhibuje tyreoperoxidázu ve folikulech štítné žlázy a snižuje tak organifikaci jodu do tyrozinu, čímž snižuje další syntézu hormonů štítné žlázy (2). Propylthiouracil také inhibuje peroxidázový systém, tlumí inkorporaci jodu do tyreoglobulinu, inhibuje spojování jodidovaných tyrosylových skupin do tyreoglobulinových molekul a snižuje konverzi tyroxinu na trijodtyronin (1). U závažných tyreotoxikóz je možné přechodně podávat oba léky současně (14). Musíme

Tab. 1. Diagnostická kritéria tyreotoxické krize Upraveno dle Jiskra J. Akutní stavy v tyreologii. *Kardiol Rev Int Med.* 2015;17(2):172-177 (6)

Diagnostický parametr		Body
Teplota (°C)	37,2–37,7	5
	37,8–38,2	10
	38,3–38,8	15
	38,9–39,4	20
	39,5–40,0	25
	více než 40	30
CNS příznaky	žádné	0
	lehké (agitovanost)	10
	střední (delirium, psychóza, letargie)	20
	těžké (křeče, kóma)	30
GIT příznaky	žádné	0
	mírné až střední (průjem, nauzea, zvracení, bolesti břicha)	10
	těžké (žloutenka)	20
Kardiovaskulární příznaky		
Tachykardie (pulzů/min)	90–109	5
	110–119	10
	120–129	15
	130–139	20
	více než 140	25
	nepřítomno	0
	mírné (otoky dolních končetin)	5
	střední (bilaterální bazálně chrůpky)	10
	těžké (plicní edém)	15
Fibrilace síní	ano	10
	ne	0
Vyvolávající moment	ne	10
	ano	0
Hodnocení:		
≥ 45	vysoce suspektní tyreotoxická krize	
25–44	suspektní tyreotoxická krize	
≤ 25	nepravděpodobná tyreotoxická krize	

však být na pozoru před závažnými nežádoucími účinky, které převažují u propylthiouracilu. Proto se používá jako lék druhé volby při nesnášenlivosti methimazolu a rovněž v prvním trimestru gravidity.

LITERATURA

- Marek J, Hána V, et al. Endokrinologie. Galén: Praha: 2019:272-274. ISBN 978-80-7262-484-3.
- Čepková J, Gabalec F, Sviliš I, et al. Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jodem 131I v průběhu 14 let. *Vnitř Lek.* 2014;60(10):832-836.
- Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Dostupné z WWW: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448095/>.
- Pelikánová T, Zamrazil V, et al. Akutní stavy v endokrinologii. Galén: Praha: 2007:44-55. ISBN 978-80-7262-478-2.
- Chiha M, Samarasinghe S, Kabaker AS. Thyroid Storm: An Updated Review. *J Intensive Care Med.* 2015;30(3):131-140. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066613498053>.
- Jiskra J. Akutní stavy v tyreologii. *Kardiol Rev Int Med.* 2015;17(2):172-177.
- Lim SL, Wang K, Lui PL, et al. Crash Landing of Thyroid Storm: A Case Report and Review of the Role of Extra-Corporeal Systems. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.725559>.
- Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, et al. Clinical Features and Hospital Outcomes in Thyroid Storm: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):451-459. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2850>.
- Maurer E, Vorländer C, Zielke A, et al. Short-Term Outcomes of Surgery for Graves Disease in Germany. *J Clin Med.* 2020;9(12):4014. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9124014>.
- Ross DS, Burch HB, Cooper David S, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *J Thyroid.* 2016; 26(10):1343-1421 Available from: z DOI: <http://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>.
- Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010;1(3):139-45. Available from: DOI: <doi.org/10.1177/2042018810382481/>
- Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(4):663-86. Available from: DOI: <doi.org/10.1016/j.jec.2006.09.008>.
- Abraham P, Acharya S. Current and emerging treatment options for Graves hyperthyroidism. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;2(6):29-40. Available from: DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S5229>.
- Límanová Z. Výskyt agranulocytózy po tyreostaticích v kohortě pacientů s Gravesovou nemocí léčených radioaktivním jodem 131I v průběhu 14 let – editorial. *Vnitř Lek.* 2014;60(10):815-816.
- Bai XS, Liu JH, Xiao SM. A patient with agranulocytosis following the discontinuation of methimazole treatment for 4 months: A case report. *Exp Ther Med.* 2014;8(3):823-825. Available from: DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1817>.
- Sprikkelman A, de Wolf JT, Vellenga E. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *J Leukemia.* 1994;8(12):2031-2036.
- Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 Cases of Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis Over 30 Years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12): 4776-4783. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2569>.

Vzácnou, avšak velmi závažnou komplikací léčby je agranulocytóza, která je definována jako pokles absolutních neutrofilních granulocytů < 500 μ l (13, 15) a postihuje 0,2–0,5 % pacientů. Lze ji navodit dvěma mechanismy, přímou toxicitou tyreostatik nebo vyvoláním imunitní reakce. Tyreostatika volně procházejí do kostní dřeně, kde jejich metabolity ovlivňují metabolismus kyslíku a glukózy v leukocytech (15). Tento přímý toxický efekt většinou závisí na dávce léčiva a je spojen s dlouhodobým používáním. Druhým mechanismem je poškození cirkulujícími protilátky proti neutrofilům, indukovanými propylthiouracilem. Toto postihuje nejen zralé granulocyty, ale také jejich prekurzory. Holandská studie A. Sprikkelmana objasňuje čtyři mechanismy imunitního poškození granulocytů zkoumané v souboru 70 pacientů (16). Jako první možnost popisuje tvorbu protilátek proti tyreostatiku v době, kdy se naváže na buněčnou membránu granulocytu, což vyvolá destrukci granulocytu. Dále protilátka zneškodní molekulu léčiva, která je absorbována do granulocytu v přítomnosti plazmatické komponenty. Zatřetí, molekula léčiva spustí produkci auto-protilátek a nebo vyvolá tvorbu protilátek interakcí antigenu na membráně granulocytu a molekuly léčiva (15).

Klinické příznaky (náhlá horečka, zimnice, bolesti v hrdle, soor nebo gingivitida v dutině ústní) se obvykle objevují v prvních 3 měsících léčby (17). Při absolutním počtu neutrofilů pod 1 000 v μ l je doporučeno ihned ukončit podávání tyreostatik a zahájit intravenózní antibiotickou terapií (13), případně terapií filgrastimem po konzultaci s hematologem. Další podávání tyreostatik je kontraindikováno z důvodu zkřížené reaktivity methimazolu a propylthiouracilu ve vzniku agranulocytózy. Dále přistupujeme k chirurgickému řešení nebo terapii radiojodem.

Závěr

Cílem této práce je připomenout vzácné, ale velmi dramatické a závažné komplikace léčby tyreotoxikózy tyreostatiky – agranulocytózu a polékovou hepatopatii. Z této kazuistiky plyne neopomínat pravidelné kontroly krevního obrazu a jaterních testů během léčby. Nezbytnou součástí komplexní péče je pečlivá edukace každého pacienta, aby zejména v případě náhlé horečky, zimnice, bolesti v hrdle nebo při objevení se ikteru přerušil léčbu a ihned kontaktoval ošetřujícího endokrinologa.

Postavení eplerenonu v terapii kardiovaskulárních onemocnění

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Eplerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Je schválen pro terapii chronického srdečního selhání se systolickou dysfunkcí levé komory a pro léčbu pacientů po infarktu myokardu komplikovaném srdečním selháním a dysfunkcí levé komory. Je také doporučen pro léčbu primárního hyperaldosteronismu a terapii rezistentní arteriální hypertenze.

Klíčová slova: eplerenon, mineralokortikoidní receptory, srdeční selhání, hyperaldosteronismus, rezistentní hypertenze.

Role of eplerenone in the treatment of cardiovascular diseases

Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptor antagonist. Its approved for the therapy of patients with chronic heart failure with left ventricular systolic dysfunction and for the patients after myocardial infarction complicated by heart failure and left ventricular dysfunction. It's also recommended for the therapy of primary hyperaldosteronism and the treatment of drug resistant hypertension.

Key words: eplerenone, mineralocorticoid receptors, heart failure, hyperaldosteronism, resistant hypertension.

Úvod

Eplerenon je jedním ze zástupců antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA). Jeho účinek spočívá v blokádě receptoru pro aldosteron na úrovni sběrného kanálku v kůře ledvin, tím snižuje zpětnou absorpci sodíku a vody. Jeho diuretický účinek je ale slabý. Stejně jako ostatní zástupci skupiny MRA má pomalý nástup účinku. Blokáda receptoru aldosteronu je významná ve stavech a klinických situacích spojených s hyperaldosteronismem. Příčina nadprodukce aldosteronu v zona glomerulosa nadledvin je buď primární (adenom nebo hyperplazie nadledvin), nebo sekundární, pokud je produkce stimulována zvýšenou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (1). Typickým příkladem sekundárního hyperaldosteronismu je syndrom chronického srdečního selhání, kdy kromě zvýšené produkce aldosteronu při aktivaci RAAS je příčinou zvýšení koncentrace aldosteronu v krvi a tkáních také snížená degradace aldosteronu v játrech. Zvýšená koncentrace aldosteronu v krvi a ve tkáních je spojena s nepříznivými jevy. Aldosteron se podílí na retenci sodíku a vody.

V myokardu dochází při zvýšené koncentraci aldosteronu k apoptóze kardiomyocytů a k rozvoji myokardiální fibrózy se srdeční remodelací a zhoršením systolické i diastolické funkce komor a s progresí srdečního

selhání. Přítomnost myokardiální fibrózy zvyšuje také riziko arytmií a riziko náhlé srdeční smrti následkem maligních arytmií. K nadprodukcí aldosteronu dochází zejména u pokročilého srdečního selhání, a to navzdory terapii inhibitory ACE nebo blokátory receptoru pro angiotenzin II, které produkci aldosteronu částečně inhibují.

Blokáda efektu aldosteronu na úrovni receptoru je schopna tyto nepříznivé jevy omezit a zpomalit. Primární účinek eplerenonu je tedy dán blokádou receptoru aldosteronu. Na rozdíl od spironolaktonu je eplerenon více selektivní pro mineralokortikoidní receptory ve srovnání s vazbou na glukokortikoidní receptory, receptory pro progesteron a androgeny. Má proto méně nežádoucích hormonálních účinků (gynekomastie u mužů, dysmenorrhea u žen a podobně) než spironolakton. Selektivní blokáda mineralokortikoidních receptorů následkem inhibice zpětné vazby je spojena se zvýšením plazmatické reninové aktivity a koncentrace aldosteronu, které však nepřevyšují účinek eplerenonu.

Klinické indikace eplerenonu – srdeční selhání

Použití eplerenonu v terapii srdečního selhání má oporu v evropských i amerických doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání (2021, resp. 2022) (2, 3).

Eplerenon je doporučen v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (HFrEF) s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání, zlepšuje symptomy (třída doporučení I, úroveň znalostí A – doporučení evropských společností ESC, HFA). Zvláštní pozornost vyžadují pacienti se sníženou funkcí ledvin a koncentrací kaliuma > 5,0 mmol/l. Eplerenon jako antagonist mineralokortikoidních receptorů (MRA) je doporučen pro léčbu srdečního selhání HFrEF NYHA II až IV s cílem snížit mortalitu a morbiditu, podmínkou je eGFR > 30 ml/min a sérová koncentrace draslíku < 5,0 mmol/l (třída doporučení A, úroveň znalostí A – doporučení amerických společností AHA, ACC, HFSA).

Použití eplerenonu v terapii srdečního selhání je založeno na výsledcích dvou mortalitních placebem kontrolovaných studií. Ve studii EPHEUS (Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction) bylo cílem zjistit efekt eplerenonu na morbiditu a mortalitu pacientů s akutním infarktem myokardu komplikovaných dysfunkcí levé komory a srdečním selháním. Do studie bylo zařazeno 6632 pacientů, z nichž 3313 bylo randomizováno k terapii eplerenonem v úvodní dávce 25 mg s cílovou 50 mg a 3319 nemocných dostávalo placebo. Primárním sledovaným výsledkem bylo: úmrtí z jakékoli příčiny a úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo komorová arytmie (4).

Výsledky studie byly velmi významné ve prospěch eplerenonu: během 16 měsíců sledování došlo k 478 úmrtím ve skupině léčené eplerenonem a 554 úmrtím ve skupině placebové, snížení mortality bylo o 15 % snížení relativního rizika (HR – hazard ratio 0,85; $p = 0,008$), snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin bylo také významné (HR 0,83; $p = 0,005$), snížení rizika úmrtí z KV příčin a hospitalizace z KV příčin

(HR 0,79; $p = 0,002$). Eplerenon snížil riziko náhlé srdeční smrti (HR 0,79; $p = 0,03$) (Obr. 1). Riziko hyperkalemie bylo vyšší ve skupině pacientů léčených eplerenonem.

Druhou významnou studií byla studie EMPHASIS HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure), do které byli zařazeni nemocní s chronickým srdečním selháním a mírnými symptomy (NYHA II), ale s ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$ (5). Do studie bylo zařazeno 2737 pacientů. Primárním sledovaným výsledkem (kombinovaný výsledek) bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání (heart failure hospitalization HFH). Studie byla předčasně ukončena po 21 měsících pro pozitivní efekt eplerenonu: snížení primárního výsledku o 37 % (HR 0,63; $p < 0,001$), snížení rizika úmrtí o 24 % (HR 0,76; $p = 0,01$), snížení rizika HFH o 42 % (HR 0,58, $p < 0,0001$) (Tab. 1).

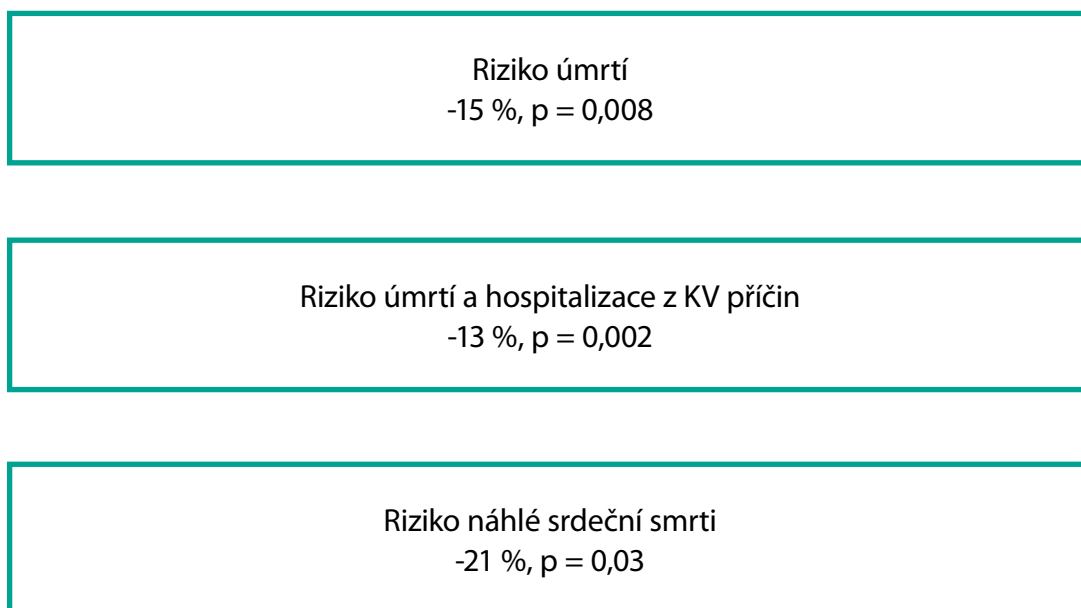
V klinických studiích eplerenonu u srdečního selhání HFrEF byla použita úvodní dávka 25 mg a cílová 50 mg, tyto dávky jsou uvedeny

Tab. 1. Studie EMPHASIS-HF, $n = 2737$, NYHA II, EF $\leq 30\%$, $K \leq 5,0$

%	Eplerenon (cíl 50 mg)	Placebo	HR	P
Primární výsledek	18,3	25,9	0,63	< 0,001
Celková mortalita	12,5	15,5	0,76	0,008
KV mortalita	10,8	13,5	0,76	0,01
Hospitalizace pro srdeční selhání	12,0	18,4	0,58	< 0,0001

Zannad F, et al. NEJM 2011;364:11-21

Obr. 1. Výsledky studie EPHEUS, eplerenone vs. placebo. Pacienti po IM se srdečním selháním, EF LK $\leq 40\%$



Pitt, B. et al. N Engl J Med 2003;348:1309-1321

i v doporučeních odborných společnostech. U pacientů s pokročilým srdečním selháním je nutné v některých případech zvážit použití vyšších dávek (6). To platí zejména pro pacienty, kteří netolerují nebo mají kontraindikace pro podávání dalších blokátorů RAAS (inhibitory ACE nebo sartany).

Eplerenon byl testován v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction > 50 %), jeho použití však přineslo neutrální výsledky (7). Eplerenon může na základě konsenzu odborníků být doporučen pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF 41–50 %, indikace IIb, C).

Eplerenon však není pro léčbu pacientů s HFpEF ani HFmrEF schválen.

Eplerenon v léčbě arteriální hypertenze

Eplerenon nepatří mezi základní léky pro léčbu arteriální hypertenze, je určen pro speciální situace. Eplerenon je doporučen pro léčbu rezistentní arteriální hypertenze a při konzervativní terapii primárního hyperaldosteronismu v případě, že není tolerována léčba spironolaktonem z důvodu nežádoucích účinků. V případě rezistentní hypertenze a primárního hyperaldosteronismu jsou dávky eplerenonu doporučeny v rozmezí 50 až 200 mg denně v jedné až dvou dávkách (8).

Použití eplerenonu v praxi

Obvyklá úvodní dávka eplerenonu je 25 mg denně a terapeutická 50 mg denně. Při léčbě eplerenonem je nutná monitorace kalemie a renálních funkcí. Kontraindikací pro zahájení léčby je hypersenzitivita

na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku, koncentrace draslíku v séru > 5,0 mmol/l, renální insuficience s odhadovanou glomerulární filtrací (eGRF) < 30 ml/min/1,73 m², jaterní insuficience (třída C podle Child-Pugha), současné podávání draslík šetřících diuretik a doplňků stravy obsahujících draslík, současně podávání silných inhibitorů enzymu CYP3A4 (např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, klarithromycin).

Kontraindikací pro eplerenon představuje také kombinace inhibitoru ACE a ARB.

Závěry

Eplerenon patří mezi moderní léky kardiovaskulárních onemocnění. Je indikován v terapii chronického srdečního selhání HFrEF bez ohledu na etiologii ve fukční třídě NYHA II-IV. Dále je doporučen u pacientů se srdečním selháním po infarktu myokardu. Snižuje mortalitu a morbiditu pacientů s HFrEF, proto byla léková skupina MRA zařazena mezi základní léky pro léčbu tohoto syndromu.

Eplerenon je schválen pro konzervativní terapii primárního hyperaldosteronismu a v léčbě rezistentní arteriální hypertenze při intoleranci spironolaktonu. Jeho výhodou je větší tolerabilita a vyšší selektivita k mineralokortikoidním receptorům, má tak menší výskyt hormonálních nežádoucích účinků než spironolakton. Před zahájením léčby je nutné znát koncentraci draslíku v séru a odhad glomerulární filtrace. Kalemie a renální funkce je nutné monitorovat po zahájení a v průběhu léčby.

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

LITERATURA

- Málek F, Špaček R. Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání. *Cor Vasa*. 2002;44:32-36.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4-131.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
- Mairani G, Mále V, Málek F. The importance of a higher dose of a mineralocorticoid receptor antagonist in reducing risk of recurrent hospitalization in a patient with advanced chronic heart failure – a case report. *Cor Vasa* 2018;60:e527-530.
- Capuano A, Scavone C, Vitale C, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). *Int J Cardiol*. 2015;200:15-19.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence Suppl*. 2022;12(2):1-25.
- SPC Eplerenon. Available from: file:///C:/Users/11366/Downloads/eplerenon-sandoz-spc%20(1).pdf.

Urologické komplikace diabetu

Miroslava Ryšánková

Urologie Náchod, s. r. o.

Diabetes mellitus je nemoc charakterizovaná chronickou hyperglykemií z důvodu absolutního nebo relativního nedostatku inzulínu. Onemocnění postihuje zejména nervový systém a samotné urologické komplikace se rozvíjí na podkladě těchto postižení. Urologičtí pacienti s diabetem jsou v ordinaci vyšetřováni s projevy běžných urologických onemocnění, ale také trpí komplikacemi močového ústrojí nebo pohlavních orgánů, které jsou specifické pro diabetického pacienta. Obvykle jsou tyto komplikace dlouho nepoznané nebo se projevují jen nespecificky. Často jsou ale pro pacienty život ohrožující. Jejich léčba nespočívá jen ve stabilizaci po stránce urologické, ale je nutná i stabilizace vlastního diabetu. Dá se říci, že diabetes zvyšuje rizikovitost urologických obtíží, a naopak urologické obtíže (zejména záněty) mohou vést k dekompenzaci diabetu pacienta.

Klíčová slova: diabetes mellitus, diabetická nefropatie, diabetická cystopatie, Fournierova gangréna, emfysematózní pyelonefritida, renální papilární nekróza.

Diabetes mellitus urological complication

Diabetes mellitus is a disease characterized by chronic hyperglycaemia due to an absolute or relative lack of insulin. The disease mainly affects the nervous system, and the urological complications themselves develop on the basis of these disorders. Urological patients with diabetes present in ambulance with manifestations of common urological diseases, but also suffer from complications of the urinary system or genital organs that are specific for diabetic patient. Usually, these complications go unrecognized for a long time or manifest only non-specifically. But they are often life-threatening for patients. Treatment does not consist only in urological stabilization, but stabilization of the diabetes itself is also necessary. It can be said that diabetes increases the risk of urological problems, and on the contrary, urological problems (especially inflammation) can lead to decompensation of the patient's diabetes.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic cystopathy, Fournier's gangrene, emphysematous pyelonephritis, renal papillary necrosis.

Úvod

Diabetes mellitus definuje WHO (Světová zdravotnická organizace) jako stav chronické hyperglykemie, která může být způsobena zevními faktory nebo kombinací s genetickými predispozicemi (1).

Prediabetes, nebo také porucha glukózové homeostázy, tvoří přechod mezi normální hladinou glykemie a diabetickými hladinami glykemie. Jedná se o hraniční stavy, které samy zvyšují riziko rozvoje diabetu. Také jsou rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulárních onemocnění a představují riziko pro vznik onemocnění onkologických.

V souvislosti s nemocností při diabetu dochází k rozvoji mikrovaskulárních a makrovaskulárních změn a to vede k rozvoji orgánových kompli-

kací (2). **Mezi mikrovaskulární** změny patří zejména rozvoj retinopatie, diabetické neuropatie nebo diabetická nefropatie. Z **makrovaskulárních změn** lze vzpomenout agresivnější průběh aterosklerózy, rozvoj ischemické choroby srdeční, dále ischemické nemoci dolních končetin. Výjimkou není ani ischemická choroba centrálního nervového systému.

Klasifikace

Klasifikace diabetu:

- **diabetes mellitus 1. typu**, který vzniká v důsledku absolutního nedostatku inzulínu. Důvodem je zánik B-buněk pankreatických

Langerhansových ostrůvků. Obvykle se jedná o autoimunitní proces. V některých případech jde o idiopatický proces,

- **diabetes mellitus 2. typu**, který vzniká na podkladě relativního nedostatku inzulínu v důsledku inzulínové rezistence a současně poruchy sekrece inzulínu,
- **ostatní specifické typy diabetu**,
- **gestační diabetes**, který se rozvíjí v těhotenství. Jde o projev již probíhajícího, zatím nepoznaného diabetu (obvykle u pacientů s diabetem 2. typu) nebo jde o přechodný stav způsobený vlastním těhotenstvím ženy.

Klasifikace prediabetu

- **zvýšená glykemie na lačno** (hraniční), kam patří hodnoty glykemie v rozmezí 5,6 až 6,9 mmol/l,
- **porucha glukózové tolerance**, kam patří hodnoty 7,8–11,0 mmol/l při orálním glukózovém tolerančním testu 2 hodiny po podání 75 g glukózy,
- **kombinované poruchy**.

Přehled urologických komplikací diabetu

Ledviny

Hyperglykemie při onemocnění diabetem vede k nemoci ledvin, ve smyslu změn v jejich struktuře, což vede k rozvoji **diabetického onemocnění ledvin**, původně označovaného jako diabetická nefropatie (CKD). CKD je obecně definováno jako funkční nebo strukturální abnormalita ledvin, která trvá déle než 3 měsíce a má dopad na zdraví nositele. Dochází k morfológické změně glomerulů, což vede k postupnému rozvoji renální insuficience. V úvodu se projevuje jako mikroalbuminurie. Následně nastupuje typický trias klinických projevů – narůstající albuminurie s progresí do trvalé proteinurie, arteriální hypertenze a progredující porucha renální funkce. Téměř vždy je onemocnění doprovázeno diabetickými komplikacemi, diabetickou retinopatií a neuropatií a zvýšeným výskytem kardiovaskulárních komplikací. Klasifikace CKD se odvíjí od hladiny glomerulární filtrace a hladiny albuminurie a proteinurie.

Kategorie CKD dle eGFR

- G1 $\geq 1,50$ ml/s/1,73 m²
- G2 1,0 – 1,49 ml/s/1,73 m²
- G3a 0,75 – 0,99 ml/s/1,73 m²
- G3b 0,5 – 0,74 ml/s/1,73 m²
- G4 0,25 – 0,49 ml/s/1,73 m²
- G5 < 0,25 ml/s/1,73 m² (selhání ledvin)

Kategorie albuminurie, potažmo proteinurie

- A1 proteinurie < 150 mg/24 h, albuminurie < 30 mg/24 h
- A2 proteinurie 150 – 500 mg/24 h, albuminurie 30 – 300 mg/24 h
- A3 proteinurie > 500 mg/24 h, albuminurie > 300 mg/24 h

Při **pravidelném sledování** v začátcích onemocnění diabetem a s dobrou kompenzací diabetu v ordinaci diabetologa lze rozvoji

renální insuficience zabránit. Pokud dojde k rozvoji proteinurie, pak jsou změny nevratné.

Dalším specifickým urologickým onemocněním diabetického pacienta je **kontrastová nefropatie**. Ta vzniká na podkladě poškození ledvinového parenchymu po podání kontrastní látky v důsledku plánovaného CT nebo MRI vyšetření. Podání může často vést k rozvoji akutní renální insuficience. Predispozicí pro její vznik je dehydratovaný diabetik na terapii perorálním antidiabetikem metforminem. Je potřeba myslet i na kombinovanou terapii diabetu, kde metformin je podáván v kombinaci s jinými léčivými, které mohou zvyšovat dehydrataci pacienta nebo potencionovat samotné účinky metforminu. Za zmínku stojí zejména glyflosidy (inhibitory SGLT2), které mohou vést k rozvoji ketoacidózy pacientů. Prevence spočívá v dostatečné hydrataci pacienta před vyšetřením a přerušením užívání metforminu 24 hodin před aplikací kontrastní látky.

Emfyzematózní pyelonefritida je vzácná, klinicky významná komplikace akutní pyelonefritidy, doprovázená hnisavou, nekrotizující infekcí renálního parenchymu. Úmrtnost je 19 % až 43 % (3). Obvykle bývá oboustranná. V klinickém obrazu je přítomná nekróza parenchymu ledvin a perirenálního tuku, dochází ke tvorbě plynu v močových cestách. Etiologicky se na tvorbě plynu podílí vysoká hladina glykemie pacientů a bakterie tvořící plyn (*E. coli*, *Klebsiela sp.*, *Proteus sp.*). Je pravděpodobné, že se v patogeneze uplatňuje kvašení cukru bakteriemi a následná produkce oxidu uhličitého (CO₂). Nevysvětluje to ale poměrně nízkou frekvenci onemocnění při poměrně časté asymptomatické přítomnosti *E. coli* v moči diabetiků. Klinicky je přítomen typický trias – horečka septického charakteru, zvracení a bolesti v bedrech. Hlavním diagnostickým znakem je nález plynu v ledvině a močových cestách při ultrazvukovém nebo rentgenovém vyšetření. Základem úspěchu **léčby** je razantní antimikrobiální terapie, odstranění případné obstrukce močových cest a důsledná korekce glykemie. Onemocnění často vyústí do nefrektomie, ne zřídka i bilaterální. Predikcí k provedení nefrektomie je CT nález rozsahu poškození parenchymu, signifikantně vysoká potřeba vzniká při poškození nad 50 % (3).

Etiologie **renální papilární nekrózy** zatím není zcela jasná. Mimo diabetu se může rozvinout i u pacientů nadužívajících analgetika, a to zejména fenacetinová, dále u pacientů s poruchou krve tvorby nebo při obstrukci močových cest. Onemocnění má 2 formy – medulární a papilární. U medulární formy dochází k nekróze střední části papily s neporušením fornixu kalichu. U formy papilární dochází k odlučování celé papily. Odchodem těchto nekrotických tkání dochází k obstrukci močových cest (4). Projeví se jako ledvinná kolika bez přítomnosti konkrementů na zobrazovacích vyšetřeních. Ultrazvukové vyšetření je méně přesné a odhalí měštnání v dutém systému ledviny, případně i dutiny ve dřeni ledviny. Nejpřesnější informaci přináší vyšetření CT, na kterém jsou jistě patrné dřevňové dutiny, papily mají obvykle setřelou kresbu s přítomností kalcifikací. Někdy lze odhalit obstrukci močovodu uvolněnou papilou. V klinickém obraze dominuje renální kolika, rychlý rozvoj septického stavu a dlouhodobě dochází k rozvoji renální insuficience. **Léčba** onemocnění je doménou urologa v případě obstrukce močových cest. Ten zajistí drenáž moče z ledviny zavedením stentu nebo nefrostomie (5). Důležité je časné cílené podání širokospektrální antibiotické léčby a korekce hladiny glykemie, nejlépe intenzifikovanou inzulínoterapií. V případě, že neode-

jde k vyplavení papily spontánně, pak po stabilizaci stavu lze přistoupit k vlastnímu odstranění papily, a to nejčastěji ureterorenoskopicky.

Močový měchýř

Diabetes se výrazným vlivem podílí na poruše funkce dolních močových cest v důsledku mikrovaskulárních změn a rozvoji periferní diabetické neuropatie. Prevalence je v literatuře značně odlišná, pohybuje se v rozmezí 25–90 % diabetických pacientů, z důvodu dlouhodobě asymptomatického průběhu nemoci, která je pozdě rozpoznána (6). Onemocnění nazýváme **diabetická cystopatie** (alternativou je autonomní neuropatie močového měchýře). Jedná se o multifaktoriální dysfunkci, kde se uplatňuje zejména toxický účinek inzulínu při hyperglykemii (vede k lézi periferního neuronu), urotelová dysfunkce (zvýšená proliferace urotelu vede v konečném důsledku k poruše senzorického vnímání urotelu, což má za následek blokády změn v aktivitě nervových zakončení a v aktivitě hladké svaloviny detruzoru. V první fázi dochází k rozvoji hyperaktivity detruzoru močového měchýře, postupně se ale snižuje citlivost měchýře, utlumuje se pocit potřeby močit a dochází k přeplňování měchýře. To vede ke zvýšení objemu postmikčního rezidua až k rozvoji retence moče. Diagnostika se opírá zejména o anamnestické údaje a funkční vyšetření močového měchýře, zejména o urodynamické vyšetření (7). Urodynamické nálezy u pacientů s diabetem jsou vzhledem k rozdílnému stadiu nemoci různorodé. Roli hraje pokročilost onemocnění, věk pacientů, pohlaví a jiné komorbidity. **Léčba** u pacientů v první fázi onemocnění s rozvíjejícími se symptomy dolních močových cest (LUTS, lower urinary tract symptoms) zahrnuje anticholinergika, nově i β 3-agonisty, které tlumí aktivitu hyperaktivního detruzoru. V pozdějších fázích onemocnění, po přechodu do hypokontraktility detruzoru, je medikamentózní léčba často neúčinná, pokusy o tonizaci měchýře dlouhodobě zavedeným permanentním katétrek měly víc rizik než výhod. Aktuálně je standardní metodou volby čistá intermitentní katetrizace (8, 9).

Diabetičtí pacienti často trpí **noční polyurií**. Onemocnění lze diagnostikovat na základě subjektivního pozorování pacienta a korelací s mikčným deníkem. Pokud výdej tekutin v noci přesáhne polovinu celého denního výdeje, pak lze mluvit o noční polyurii. **Léčba** spočívá v behaviorálních opatřeních (úprava pitného režimu a typu přijímaných tekutin). V krajním případě lze léčit medikamentózně nasazením syntetického analogu vasopresinu (desmopresin). S ohledem na polydipsii diabetiků, která je často psychogenní, je však nutno k léčbě tímto lékem být velice opatrný (10).

Ledviny a močové cesty

Diabetes mellitus je významným faktorem pro vznik **konkrementů** v močových cestách. Důvodem je vyšší incidence infekcí močových cest u těchto pacientů. Přítomnost bakteriální infekce vede ke vzniku zejména infekčních kamenů (11). Vznik kamenů v močových cestách a současně přítomnost močové infekce se dále podílí na vzniku komplikací. U diabetických pacientů léčených metforminem je opatrnost vždy na místě. Nastupující infekce močových cest při obstrukci může mít fatální následky již v krátké době. Diagnostika litiázy se ověřuje ultrazvukovým a rentgenovým vyšetřením (nativní snímek nebo ne-

kontrastní CT vyšetření). **Léčba** v případě konkrementů do 5–7 mm je konzervativní, kameny jsou určeny ke spontánnímu odchodu. Větší kameny jsou pak směřovány k miniinvazivním metodám odstranění, jako extrakorporální litotrypse (ESWL) nebo endoskopické odstranění ureterorenoskopicky či perkutánně. Otevřené operace, jako pyelolitomie nebo ureterolitomie, jsou v současnosti prováděny zcela výjimečně. Zejména u odlitkových kamenů nebo u kamenů, které jsou přítomné v močových cestách s prokázanou anomálií (kongenitální hydronefróza a pod.) (12). U diabetiků je potřeba myslet i na **konkrementy** vytvořené přímo v **močovém měchýři**, a to zejména u pacientů s trvale zavedeným močovým katétrek při dysfunkci močových cest s rozvojem retence moče. Je žádoucí provádět výměnu katétru v kratších intervalech a/nebo provádět i proplachy měchýře roztoky s kyselinou citronovou.

Diabetes mellitus je významným rizikovým faktorem vzniku **močových infekcí** (IMC). Moč obsahuje katalyzátory vzniku infekce (aminokyseliny, glukóza) a inhibitory vzniku infekce (urea, organické kyseliny). V důsledku odlišného složení moče u diabetiků (glykosurie) a současně anatomických a funkčních změn močových cest dochází k osídlení urotraktu bakteriemi a vzniku bakteriurie. Hyperglykemie také vede k imunologickým změnám (snížená funkce polymorfonukleárních leukocytů, snížená adherence leukocytů, porucha chemotaxe nebo fagocytózy, nižší koncentrace cytokinů v moči (IL-8, IL-6), nižší počet leukocytů přítomných v močových cestách). Všechny tyto změny vedou u pacientů s diabetem k častějšímu výskytu asymptomatické bakteriurie a také k častějšímu výskytu symptomatické IMC (cystitida, pyelonefritida). Rizikovým faktorem vzniku IMC u diabetiků je také věk nad 45 let, déletrvající dysurické potíže, močová inkontinence, cerebrovaskulární nemoci (včetně demence), proběhlé pyelonefritidy nebo prostatitidy, zhoršená renální funkce, jiná onemocnění horních močových cest (litiáza, hydronefróza apod.) a také chronické nebo opakovaně užívání antibiotik (13). Klinické příznaky infekcí močových cest jsou často odlišné než u pacientů bez diabetu. Mohou probíhat víc oligosymptomaticky, méně často je přítomná horečka, častěji zase zmatenost nebo hyperglykemie. Např. cystitida může probíhat zcela nepozorovaně a rychle progradovat do oboustranné pyelonefritidy s vážnými komplikacemi. Vyšetření u takového pacienta s podezřením na IMC zahrnuje chemický rozbor moči a vyšetření močového sedimentu. Kultivace moče před nasazením antimikrobiální léčby je zásadní. Neméně důležitým vyšetřením je i biochemické vyšetření krve a krevní obraz, s ohledem na často již počínající pyelonefritidu. Nedílnou součástí diagnostiky jsou zobrazovací vyšetření (ultrazvuk, rtg močových cest). Základem **léčby** je dostatečná hydratace a antibiotická léčba s cílením jak na aerobní, tak na anaerobní patogeny. V léčbě je potřeba se vyhnout nefrotoickým antibiotikům (14). Pokud je pacientův stav alternován, pak je namísto hospitalizace. Neméně důležitá je důsledná korekce glykemie. Diabetičtí pacienti jsou daleko náchylnější ke vzniku závažnějších forem IMC, např. emfyematózní pyelonefritida, renální papilární nekróza a intrarenální nebo perirenální absces (15).

Prostata

Pacienti s diabetem trpí častěji příznaky **benigní hyperplazie prostaty**. Její rozvoj je pozorován dříve (klinické symptomy)

z důvodu větších rozměrů prostaty v porovnání s nediabetickou populací. Příčinami jsou poruchy mikrocirkulace. Ta způsobuje lokální ischemii v přechodové zóně prostaty, na co prostata reaguje svým růstem. Na mikčních potížích se podílí růst přechodné zóny (stlačení močové trubice) a vyšší aktivita hladké svaloviny prostaty a pánevního dna (růst přechodné zóny prostaty). Vlastní růst je dále stimulován růstovými faktory (inzulinu podobný růstový faktor 1) (16). **Léčba** je konzervativní s použitím α -blokátorů (tamsulosin, silodosin, alfuzosin, doxazosin), blokátorů 5- α -reduktázy (finastrid, dutasterid) nebo jejich kombinací. Operační léčba je indikována s velkou opatrností s ohledem na možné pooperační komplikace diabetických pacientů. Pokud dojde k dekompenzaci onemocnění s rozvojem retence moče a postižení horních močových cest, pak je operační léčba indikována. Předchází jí vždy důkladné vyšetření pacient s provedením urodynamického vyšetření (vyloučení jiné patologie obstrukce). Zlatým standardem je pak endoresektomie prostaty transuretrálně. Otevřená operace (transvezikálně) je zatížena vyšším rizikem komplikací při hojení.

Diabetičtí pacienti mají vyšší riziko vzniku maligních nádorů, zejména karcinom pankreatu, kolorekta, endometria a prsu, a to v důsledku inzulínové rezistence. **Karcinom prostaty** u diabetiků je méně prostudován a studie nejsou jednotné. Nejnovější publikované metaanalýzy spíše potvrzují závažnější formy nádoru prostaty (high-grade nádory). Byl potvrzen vztah mezi špatnou kompenzací diabetu (vysoká glykemie na lačno a HbA1c) a přítomností high-grade nádorů prostaty. Diagnostika karcinomu prostaty u diabetiků je svízelnější, a to v důsledku nižších hodnot PSA, nižší hladiny plazmatického testosteronu a vyššího objemu prostaty (17). Na druhé straně pacienti užívající metformin ve standardní dávce (1500–2000 mg/den) mají významně sníženou incidenci zhoubných nádorů, nižší úmrtnost na ně a také lepší efekt protinádorové léčby (18). **Léčba** onemocnění závisí na klasifikaci nádoru, věku pacienta a jeho tělesnému stavu. Lze zvolit sledování pacienta, nebo zasáhnout radikálněji, radikálním operačním odstraněním prostaty, radioterapií, hormonální terapií nebo kombinací více léčebných modalit.

Mužský genitál

U pacientů s recidivujícími infekcemi zevního genitálu (balanitida, vulvitida) nebo močového měchýře (cystitida) je nutné vždy zvažovat diagnózu diabetu. Často bývá příčinou závažných forem zánětu v oblasti genitálu s nepříznivým průběhem (Fournierova gangréna). Pro úspěch **léčby** je nezbytná nejenom samotná antimikrobiální terapie, ale i samotná kompenzace diabetu, úprava vnitřního prostředí a kvalitní drenáž močových cest. Vhodnější je vždy zahájit hned při prvních příznacích empiricky a současně provést rozbor moče pro následné cílené antimikrobiální léčení.

Fournierova gangréna je vzácné infekční, život ohrožující onemocnění, kde diabetes sehrává svou důležitou úlohu. Polymikrobiální infekce mužského genitálu vede k zánětu fascie (fasciitidě) s následnou gangrénou měkkých tkání šourku, ale i penisu, perinea nebo perianální oblasti. Proto ji označujeme i jako nekrotizující fasciitidu genitálu (19, 20). Diagnostika je založená na klinickém nález – zarud-

nutí a celulizace kůže postiženého genitálu, palpačně plyn v podkoží, nezhřídka vysoké horečky a sepse. **Léčba** zahrnuje okamžitý, často opakovaný, chirurgický zákrok s odstraněním nekrotické kůže, podkoží a fascie. Nasazení antibiotické a podpůrné léčby je samozřejmostí. Nezbytnou podmínkou úspěchu je kompenzace diabetu. Účinné je použití hyperbarické komory s ohledem na anaerobní patogeny infekce. Aktuálně postihuje zejména osoby vyššího věku s imunodeficiencí, diabetem, alkoholismem, nikotinismem a malnutricí nebo nádorovým onemocněním. Dále může vzniknout v důsledku urologického, gynekologického či análního poranění nebo po chirurgickém výkonu (21). Původcem infekce je smíšená aerobní a anaerobní flóra (*E. Coli* (46,6 %), streptokok (36,8 %)), která se šíří z oblasti urogenitálního traktu, anorekta a kůže zevního genitálu (22).

Fimóza je často diagnózou diabetických pacientů. Jde o jizevnatě zúžení předkožky často s probíhající mikrobiální nebo mykotickou infekcí. Často bývá vůbec prvním symptomem diabetu, nebo jednou z prvních orgánových komplikací. Předkožka ztrácí svou elasticitu a dochází k jejímu zužování, stává se bolestivou překážkou močení nebo pohlavního styku. Později i vážným hygienickým problémem. **Léčba** je pouze chirurgická, protože lokální léčba nebývá úspěšná. Kompenzace diabetu je důležitá pro správné hojení operační rány a jako prevence recidivy.

Mužské sexuální funkce

Sexuální dysfunkce je kvantitativní porucha sexuální výkonnosti. Její výskyt závisí na věku, délce trvání diabetu, hodnotě glykovaného hemoglobinu a přítomnosti komplikací diabetu (23). Prevalence u diabetických pacientů se uvádí mezi 30 % až 75 % a její manifestace se objevuje o 10–15 let dříve než u ostatní populace pacientů (24). Zahrnuje zejména poruchy erekce, předčasnou, retardovanou nebo chybějící ejakulaci a nakonec i poruchu apetence. Inzulínová rezistence u diabetiků je spájená s nízkou hladinou testosteronu (25). Etiologie je kombinovaná, vzniká v důsledku vaskulární (akcelerovaná ateroskleróza, endoteliální dysfunkce), neurogení (snížená schopnost relaxace hladkého svalstva topořivých těles, diabetická neuropatie) a psychogenní zátěže. Diagnostika patří do rukou odborníka, kromě urologa je důležité i vyšetření andrologem. Samotný odběr anamnézy většinou není dostatečný, je potřeba doplnit i laboratorní vyšetření hormonálního profilu pacienta a zobrazovací vyšetření genitálu, jako je ultrazvuk, MRI nebo i angiografické vyšetření. **Terapie** je jen podpůrná. Možno zvolit perorální přípravky (inhibitor fosfodiesterázy), nebo intrakavernózní aplikaci prostaglandinu. Při prokázané angiografické patologii lze zvolit terapii tímto přístupem.

Závěr

Diabetik v urologické praxi není stejný jako pacient nediabetický. Jeho onemocnění jsou modifikovaná probíhající vyšší hladinou glykemie, také komplikace mohou být a často i jsou závažnější. Je proto důležité na to při vyšetřování myslet, a to ne jenom v diagnostice, ale i ve výběru léčby. Mnoho „nepodstatných“ detailů se může v krátkém čase rozvinout do život ohrožujících stavů. Rychlý a razantní postup je zásadní pro odvrácení fatálních důsledků.

LITERATURA

1. Češka R, et al. Interna. 3. vydání, Praha: Triton, 2020; 970 s.
2. Pelikánová T, Bartoš V. Praktická diabetologie. 6 ed. Praha: Maxdorf, 2018; 815 s.
3. Wein K, Novick PP. Campbell-Walsh Urology 2007:271-273.
4. Brix AE. Renal papillary necrosis. Toxicol Pathol. 2002;30(6):672-4.
5. Panach-Navarrete J, Medina-González M, Lorena Alarcón-Molero L, et al. Renal papillary necrosis, an endoscopic vision. Scand J Urol. 2019;53(5):361-363.
6. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie (2016). Doporučení české diabetické společnosti ČLS JEP, datum revize 23. 2. 2016, dmev; 2016,19(2):57-63.
7. Yuan Z, Tang Z, He Ch, et al. Diabetic cystopathy: A review. J Diabetes. 2015;7(4):442-7.
8. Ryšánková M. Dysfunkce dolních cest močových u diabetického pacienta. Urol. praxi. 2022;23(1):193-7.
9. Wittig L, Carlson KV, Andrews JM, et al. Diabetic Bladder Dysfunction: A Review. Urology. 2019;123:1-6.
10. MINIRIN, Souhrn údajů o přípravku, sp. zn. Sukl s 185737/2018.
11. Lieske JC. Diabetes mellitus and the risk of urinary tract stones: a population-based case-control study. Am J Kidney, DiS. 2006;48:897-904.
12. Brodák M, Romžová M, Košina J. Urologické výkony u diabetika. Vnitř Lek. 2008;54(5):457-463.
13. Venmans LM, Sloof M, Hak E, et al. Prediction of complicated urinary tract infections with type 2 diabetes: a questionnaire study in primary care. Eur J Epidemiol. 2007;22(1):49-54.
14. Hrnčířiková A, Vachek J. Nebezpečné léky u nemocných s renálním poškozením – kdy a jak redukovat dávky. Med. Praxi. 2016;13(4):176-179.
15. Kladenský J. Infekce močových cest a diabetes mellitus. Urol. praxi. 2013;14(2):56-58.
16. Wang Z, Olumi AF. Diabetes, growth hormone-insulin-like growth factor pathways and association to benign prostatic hyperplasia. Differentiation. 2011;82(4-5):261-71.
17. Park SM, Lim MK, Shin SA, Yun YH. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol. 2006;24:5017-5024.
18. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ. 2005;330:1304-1305.
19. Stone HH, Martin JD Jr. Synergistic necrotizing cellulitis. Ann Surg. 1972;175(5):702-711.
20. Fournier JA. Gangrène-foudroyante de la verge. Semin Med. 1883;3:345.
21. Tang LM, Su YJ, Lai YC. The evaluation of microbiology and prognosis of fornier's gangrene in past five years. Springerplus. 2015;4:14.
22. Brodák M, Romžová M, Košina J. Urologické výkony u diabetika. Vnitř Lek. 2008;54(5):457-463.
23. Isidro ML. Sexual dysfunction in men with type 2 diabetes. Postgrad Med J. 2012; 88(1037):152-159.
24. Pederson DF, Latini DM, Lubeck DP, et al. Do impotent men with diabetes have more severe erectile dysfunction and worse quality of life than general population of impotent patients? Diabetes Care. 2003;26(4):1093-1099.
25. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, et al. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol. 1996;143:889-897.

E-SHOP

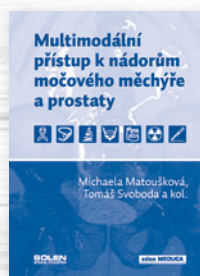
SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy oceňované odbornými lékařskými společnostmi

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

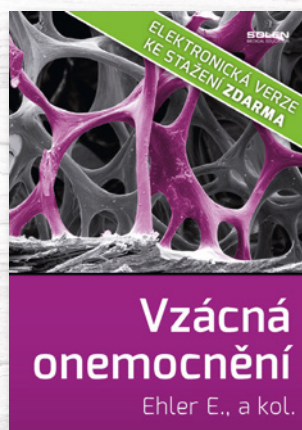


Cena děkana LF UP
za významnou publikační
činnost za rok 2013
v kategorii monografie
a 2. místo v literární soutěži
České internistické
společnosti.



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



Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 2

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., Lazebná 297/51, 779 00 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

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

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

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

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

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

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

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1600 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 2023 je 64 €. Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

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

Citační zkratka: Vnitř Léč.

Časopis je indexován v:

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



Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz