



amlodipinum/valsartanum/hydrochlorothiazidum

Jediná fixní trojkombinace amlodipinu,  
valsartanu a HCTZ\* v ČR<sup>1</sup>

Dostupná balení:<sup>2</sup>

SÚKL kód	Název přípravku	Doplněk	Úhrada	Doplatek
0227493	VALTRICOM	5MG/160MG/12,5MG TBL FLM 30	135 Kč	0 Kč
0227539	VALTRICOM	5MG/160MG/25MG TBL FLM 30	159 Kč	0 Kč
0227517	VALTRICOM	10MG/160MG/12,5MG TBL FLM 30	166 Kč	0 Kč
0227583	VALTRICOM	10MG/160MG/25MG TBL FLM 30	190 Kč	0 Kč

\*hydrochlorothiazid



**Až 70 % pacientů s hypertenzí**  
má současně zvýšenou sérovou koncentraci  
cholesterolu, která pacientům s hypertenzí  
zdvoujnásobuje přítomné KV riziko<sup>3</sup>

**RAVALSYO**<sup>®</sup>  
rosuvastatinum/valsartanum

Jediná fixní dvojkombinace rosuvastatinu  
a valsartanu v ČR<sup>1</sup>

Dostupná balení:<sup>2</sup>

SÚKL kód	Název přípravku	Doplněk	Úhrada	Doplatek
0133810	RAVALSYO	10MG/80MG TBL FLM 30	164 Kč	0 Kč
0133826	RAVALSYO	10MG/160MG TBL FLM 30	211 Kč	0 Kč
0133818	RAVALSYO	20MG/80MG TBL FLM 30	228 Kč	0 Kč
0133834	RAVALSYO	20MG/160MG TBL FLM 30	275 Kč	0 Kč



STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ

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

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

# Vnitřní lékařství

# 5

2023  
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKÉJ INTERNISTICKÉJ 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



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Kardiovaskulární onemocnění a transplantace ledviny  
Důsledky vysoce supresivní léčby infekce HIV  
Interní komorbidity a komplikace terapie roztroušené sklerózy – nenechte se zaskočit!  
Akutní poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou – shrnutí pro praxi  
Dyslipidemie – známá neznámá  
Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby, supresní léčby a adherence  
k současným doporučením

## KAZUISTIKY

Atypická forma Goodpastureovy nemoci

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL

Farmakologický profil mepolizumabu

## CO JE NOVÉHO V...

Co je nového v pneumologii – rok 2022

**Spojili jsme síly**

**Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou**

SOLEN  
MEDICAL EDUCATION

Obsahuje i e-verzi



# COVID?

# PAXLOVID.

Jedněte rychle. I u pacientů s lehkými symptomy může onemocnění rychle přejít do závažné formy.<sup>3,4</sup>

Josef, 65 let, kuřák\*

**Zahajte terapii přípravkem PAXLOVID co nejdříve po stanovení diagnózy COVID-19 u všech vašich rizikových pacientů.<sup>1†</sup>**



snížení relativního rizika hospitalizace nebo úmrtí ve studii EPIC-HR ve srovnání s placebem (p < 0,001)\*\*\*

\* Vyše 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 randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická 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 jakékoliv 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 dní od nástupu příznaků.<sup>2</sup>

† Pacienti definováni jako dospělí, kteří nevyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem a kteří mají zvýšené riziko progresu do závažné formy onemocnění COVID-19.<sup>1</sup>

**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. **Stožení:** 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. **Byly hlášeny případy hypertenze,** je nutno věnovat zvláštní pozornost zejména starším pacientům včetně pravidelného monitorování krevního tlaku. **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:** 23.6.2023. 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 5  
Tel.: +420 283 004 111, fax: +420 251 610 270, www.pfizer.cz

PP-PAX-CZE-0120






**Paxlovid™**  
(nirmatrelvir 150 mg tablety | ritonavir 100 mg tablety)


# Obsah


 článek v e-verzi

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- Kardiovaskulární onemocnění a transplantace ledviny**  
 Cardiovascular disease and kidney transplantation  
 Silvie Rajnochová Bloudíčková - - - - - 282
- Důsledky vysoce supresivní léčby infekce HIV**  
 Implications of highly suppressive treatment HIV infection  
 Svatava Snopková, Petr Husa - - - - - 289
- Interní komorbidity a komplikace terapie roztroušené sklerózy – nenechte se zaskočit!**  
 Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy –don't be caught off guard!  
 Dominika Šťastná, Jana Seňavová, Michaela Andělová, Ingrid Menkyová,  
 Otakar Pšenička, Dana Horáková - - - - - 294
- Akutní poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou – shrnutí pro praxi**  
 Acute kidney injury in patients with cirrhosis – practical summary  
 Kateřina Množil Střídová, Soňa Fraňková, Jan Šperl- - - - - 299
- Dyslipidemie – známá neznámá**  
 Dyslipidemia – the known unknown  
 Martin Šatný- - - - - 305
- Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby, supresní léčby a adherence k současným doporučením**  
 Differentiated thyroid cancer – possible risks of treatment, suppressive therapy and adherence to current recommendations  
 Petra Němčíková, Ludmila Brunerová - - - - - 312
-  **Úspěšná léčba SAPHO syndromu (nebakteriální osteomyelitidy a akné) anakinrou a denosumabem. Popis případu a přehled léčebných možností**  
 Successful treatment of SAPHO syndrome (chronic nonbacterial osteomyelitis and acne) with anakinra and denosumab. Case report and review of therapy  
 Zdeněk Adam, Anna Šedivá, David Zeman, Zdeněk Fojtík, Hana Petrášová, Jana Diatková,  
 Miroslav Tomáška, Zdeněk Král, Jana Treglerová, Vojtěch Peřina, Kateřina Kamarádová,  
 Zdenka Adamová, Luděk Pour
-  **Vybrané biomarkery ortostatickej intolerancie**  
 Selected biomarkers of orthostatic intolerance  
 Barbora Bačkorová, Ivica Lazúrová
-  **Pacient s akutní závratí – role klinického vyšetření a zobrazovacích metod**  
 The patient with acute vertigo – the role of clinical examination and imaging  
 Lukáš Martinkovič

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

- Atypická forma Goodpastureovy nemoci**  
 Atypical form of Goodpasture's disease  
 Michaela Habánová, Petra Divácká, Jitka Řehořová, Iva Svobodová - - - - - 316
-  **Steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídou ako príčina akútnej encefalopatie**  
 Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis as a cause of acute encephalopathy  
 Milan Mareta, Alexandra Lacková, Hedviga Wágnerová, Eva Feketeová, Zuzana Gdovinová

## FARMAKOLOGICKÝ PROFIL / PHARMACOLOGICAL PROFILE

**Farmakologický profil mepolizumabu**

Pharmacological profile of mepolizumab

Norbert Pauk

322

## CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

**Co je nového v pneumologii – rok 2022**

News in respiratory medicine

Kristián Brat, Martina Doubková, Monika Bratová, Nela Šťastná, Jiří Wallenfels,

Ivana Čierná Peterová

329

## ADVERTORIAL / ADVERTORIAL

**Finerenon: další možnost léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu**

Finerenone: another treatment option for patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes

Roman Dvořák, Miroslav Souček

335

## NEKROLOG / OBITUARY

**Zemřela prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.**

Radan Brůha

341

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

@SolenMedicalEducation

**X**<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

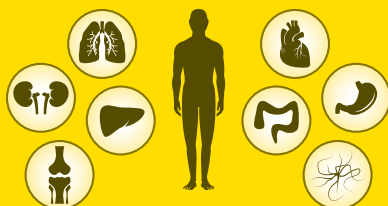
... **nenechte si ujít aktuální informace**  
o možnostech medicínského vzdělávání

# KONGRES Z POHODLÍ DOMOVA

SLEDUJTE **ON-LINE**  
PROGRAM VYCHÁZÍ  
Z 18. KONFERENCE  
INTERNÍ MEDICÍNY  
PRO PRAXI



[www.vysilame.tv/interna](http://www.vysilame.tv/interna)  
1. KVĚTNA – 31. ŘÍJNA 2023



## Kongres Interní medicína pro praxi

ON-LINE 2023

### ODBORNÝ GARANT

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

### REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na [www.vysilame.tv/interna](http://www.vysilame.tv/interna)
- Registrační poplatek 600 Kč
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.
- Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **12 kredity** pro lékaře.

### POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc
- Mgr. Vendula Pávková  
mob.: +420 777 714 679  
[pavkova@solen.cz](mailto:pavkova@solen.cz)

### Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství

- Sekundární osteoporóza ve vnitřním lékařství – Horák P.
- Osteomalácie – Rosa J.
- Diabetes mellitus a kost – Karásek D.
- Osteoporóza v graviditě – Lokočová E.

### Endokrinologie

- Endokrinní orbitopatie, současné možnosti léčby – Karásek D., Schovánek J., Karhanová M.
- Substituční léčba hypokortikalismu – Kršek M.

### Novinky v interně

- Novinky v interně – Monhart Z.

### Aktuality do vaší ordinace

- Léčba covidu-19 v roce 2023 z pohledu rizikových pacientů – Husa P.  
*Přednáška sponzorovaná společností Pfizer, spol. s r. o.*
- Novinky v doporučeních pro léčbu chronického žilního onemocnění – Vlachovský R.
- Urogenitální infekce – kazuistiky II. – Emmer J.
- Diagnostika jaterního poškození. A kdy a proč zařadit do léčby ursodeoxycholovou kyselinu – Šmíd V.

### Hepatologie

- PBC/PSC – myslíme na tyto diagnózy – Husová L.
- Pacient s cirhózou v ambulanci internisty – Brůha R.
- Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C. Klinický doporučený postup – Urbánek P.
- NAFLD v ambulanci internisty – Šmíd V.

### Geriatric

- Úskalí polyfarmakoterapie – kazuistiky – Matějková A.

### Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

- Návrh nových výkonů pro odbornost vnitřní lékařství – cesta z krize ambulantní interny? – Hauer T.
- Nejčastější nežádoucí účinky „internistické“ medikace – Monhart Z.
- POCT diagnostika v interních ambulancích – medicínský přínos a ekonomika – Hauer T.
- Optimální management pacientů s ICHS v interních ambulancích – Monhart Z.

### Blok mladých internistů

- Předoperační příprava pacienta s diabetem – Škrha J.
- Střípky z nefrologie aneb co se v učebnicích nepíše – Orság J.
- Dyslipidemie z pohledu internisty – Šatný M.
- Diagnostika a léčba srdečního selhání v roce 2023 – Václavík J.

## PROGRAM

### PARTNEŘI



# Kardiovaskulární onemocnění a transplantace ledviny

**Silvie Rajnochová Bloudíčková**

Klinika nefrologie – TC IKEM, Praha

U pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) je v porovnání s běžnou populací vysoká prevalence kardiovaskulárního onemocnění (CVD), která stoupá se stupněm CKD. Na rozvoji CVD se podílejí tradiční i netradiční faktory asociované s CKD, které podmiňují akceleraci aterosklerózy. CVD představuje nejčastější příčinu morbidit a mortality CKD populace. Z tohoto důvodu jsou také nejčastějším důvodem kontraindikace k transplantaci ledviny. Předtransplantační vyšetření je klíčové ke zhodnocení a případné optimalizaci stavu kardiovaskulárního aparátu ještě před transplantací s cílem minimalizovat rizika, která by mohla mít negativní dopad na výsledek transplantace.

**Klíčová slova:** dialýza, chronické onemocnění ledvin, kardiovaskulární onemocnění, předtransplantační vyšetření, transplantace ledviny.

## Cardiovascular disease and kidney transplantation

Compared to general population, patients with chronic kidney disease (CKD) exhibit high prevalence of cardiovascular disease (CVD) that increases with a stage of CKD. Traditional and non-traditional risk factors associated with CKD contribute to accelerated atherosclerosis leading to CVD. CVD represents the main cause of morbidity and mortality in CKD population. Pretransplant examination is essential to evaluate and optimize the state of cardiovascular system prior transplantation, thus to minimize risks that could have a negative impact on transplant outcome.

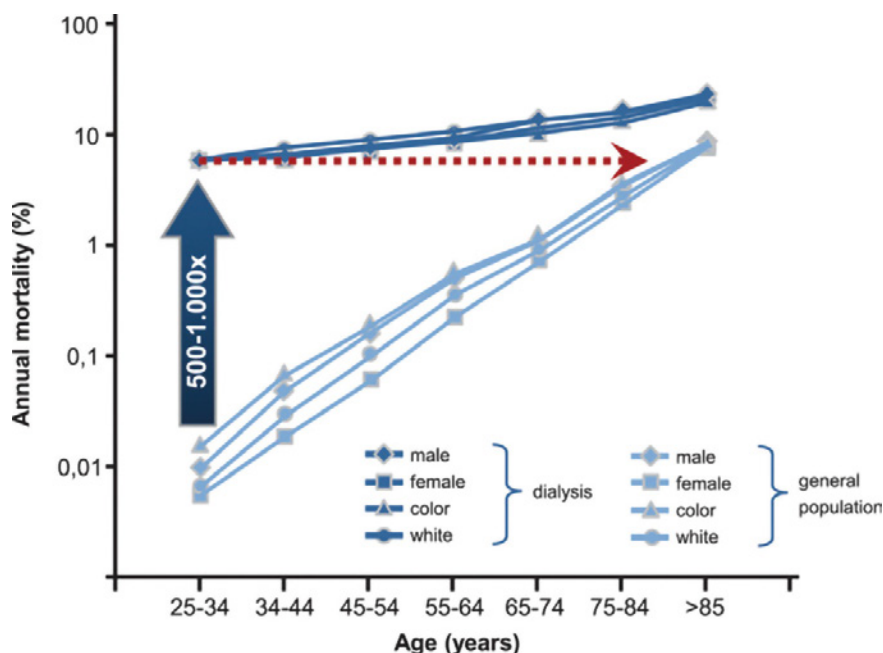
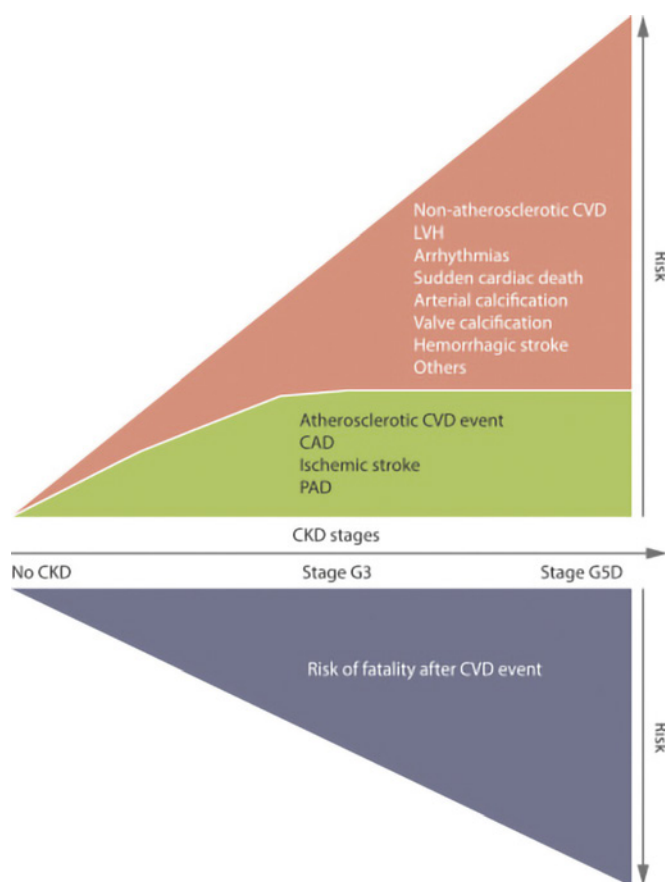
**Key words:** dialysis, chronic kidney disease, cardiovascular disease, pretransplant evaluation, kidney transplantation.

## Úvod

Transplantace ledviny je nejlepší volbou léčby nezvratného renálního selhání (ESRD), neboť je spojena s jednoznačně lepším přežíváním a lepší kvalitou života pacientů v porovnání s pacienty léčených dialýzou. Nejčastějším limitem pro akceptaci pacienta jako kandidáta transplantace je kardiovaskulární onemocnění (CVD), které s prevalencí 30x vyšší v porovnání s pacienty bez chronického onemocnění ledvin (CKD) představuje hlavní příčinu morbidit a mortality (1, 2) (Obr. 1). Incidence kardiovaskulárního onemocnění stoupá s úrovní CKD a u pacientů v pravidelné dialyzační léčbě (PDL) je příčinou předčasného úmrtí v 50 % (3) (Obr. 2). V patogenezi CVD u nemocných s CKD se vedle tradičních rizikových faktorů uplatňují faktory netradiční, asociované s urémií, v jejichž důsledku dochází k akceleraci aterosklerózy a arteriosklerózy (2, 4) (Obr. 3). U pacientů s CKD je pozorován tzv. fenomén reverzní epidemiologie, kdy

v časných stádiích CKD jsou tradiční rizikové faktory asociovány s kardiovaskulární mortalitou stejně jako u běžné populace, zatímco v pokročilých stádiích CKD, kdy se navíc uplatňují netradiční faktory, nikoli (5).

Vzhledem k nesporným benefitům transplantační léčby jsou v současné době jako příjemci transplantace akceptováni i dříve „marginální“ pacienti s generalizovanou aterosklerózou. Je nutno ale pamatovat, že i pacienti po transplantaci zůstávají ve vysokém riziku vzniku kardiovaskulárních komplikací (6). Vzhledem k nepochopitelnému poměru mezi limitovaným počtem vhodných dárců a počtem pacientů čekajících na transplantaci, je zcela nezbytné posoudit transplantabilitu každého pacienta referovaného jako kandidáta transplantace ledviny. Cílem předtransplantačního vyšetření je stanovit benefit/risk pro pacienta, a tak minimalizovat riziko potransplantačních kardiovaskulárních komplikací s negativním dopadem na výsledek transplantace.

**Obr. 1.** Kardiiovaskulární mortalita u pacientů s CKD v porovnání s běžnou populací (upraveno podle 2)**Obr. 2.** Pravděpodobnost manifestace kardiiovaskulárního onemocnění a jeho závažného průběhu stoupá se stupněm CKD (upraveno podle 3)

CKD – chronické onemocnění ledvin; LVH – hypertrofie levé komory srdeční; CAD – koronární onemocnění srdce; CVD – kardiiovaskulární onemocnění; PAD – onemocnění periferních cév

## Specifika patogeneze kardiiovaskulárního onemocnění u pacientů s CKD

Hlavními mechanismy uplatňujícími se v patogenezi CVD je porucha cévního zásobení, fibróza a hypertrofie myokardu s jeho následnou remodelací. Pacienti s CKD vykazují významné změny cévní stěny jako ztlustění intimy a média, vyšší výskyt pokročilých, často kalcifikovaných, aterosklerotických plátů a alterací angiogeneze, vedoucí ke snížené toleranci ischemie myokardu. Fibróza myokardu, přítomná již v časných stádiích CKD, vede k poruše systolicko-diastolické funkce myokardu a poruchám srdečního rytmu. U téměř 75 % pacientů zahajujících PDL je přítomna hypertrofie myokardu levé komory srdeční podmíněná zvýšenou apoptózou kardiomyocytů a současnou hypertrofií reziduálních kardiomyocytů. Na vzniku hypertrofie levé komory se podílí zvýšená tuhost a snížená elasticita stěny aorty, hypertenze, hypervolémie, anémie, zvýšená aktivace sympatiku a lokálního systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) (4, 7) (Obr. 4).

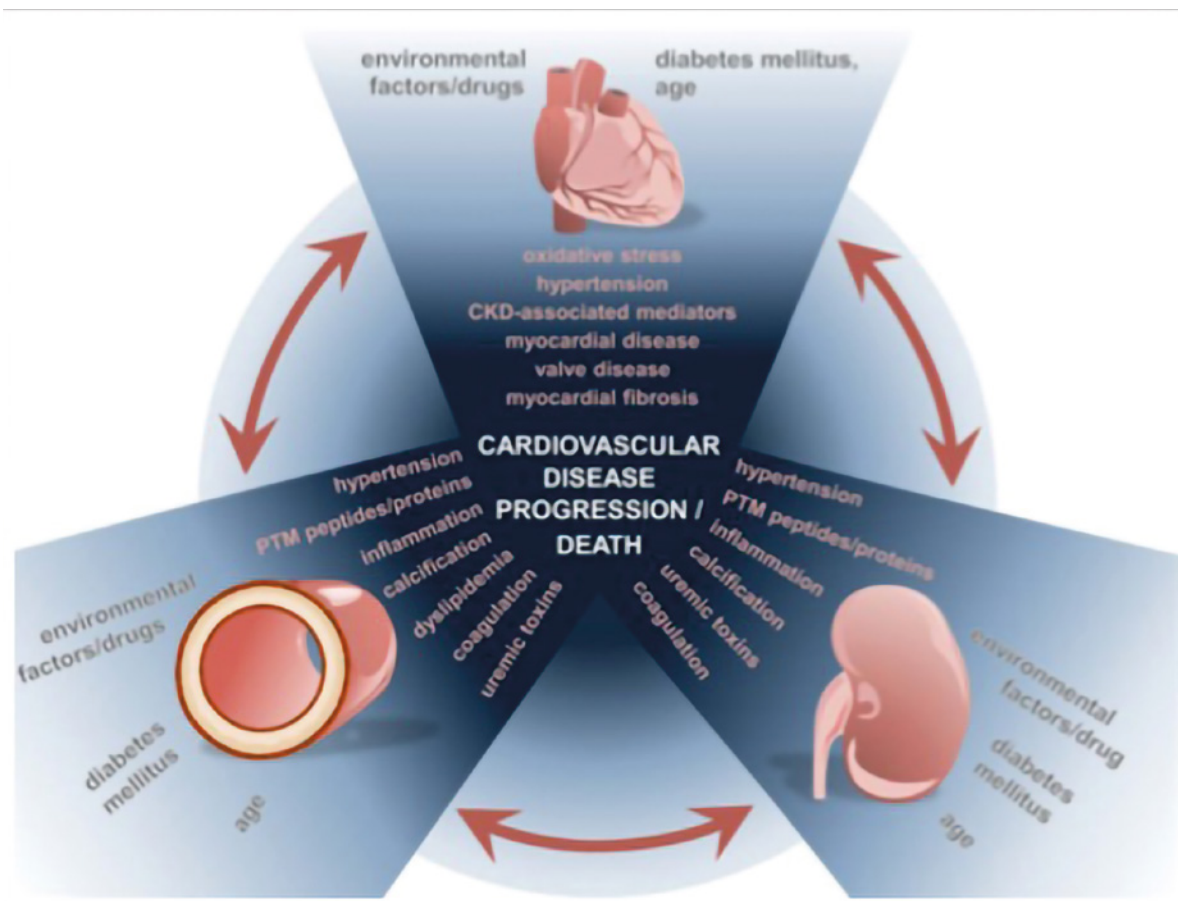
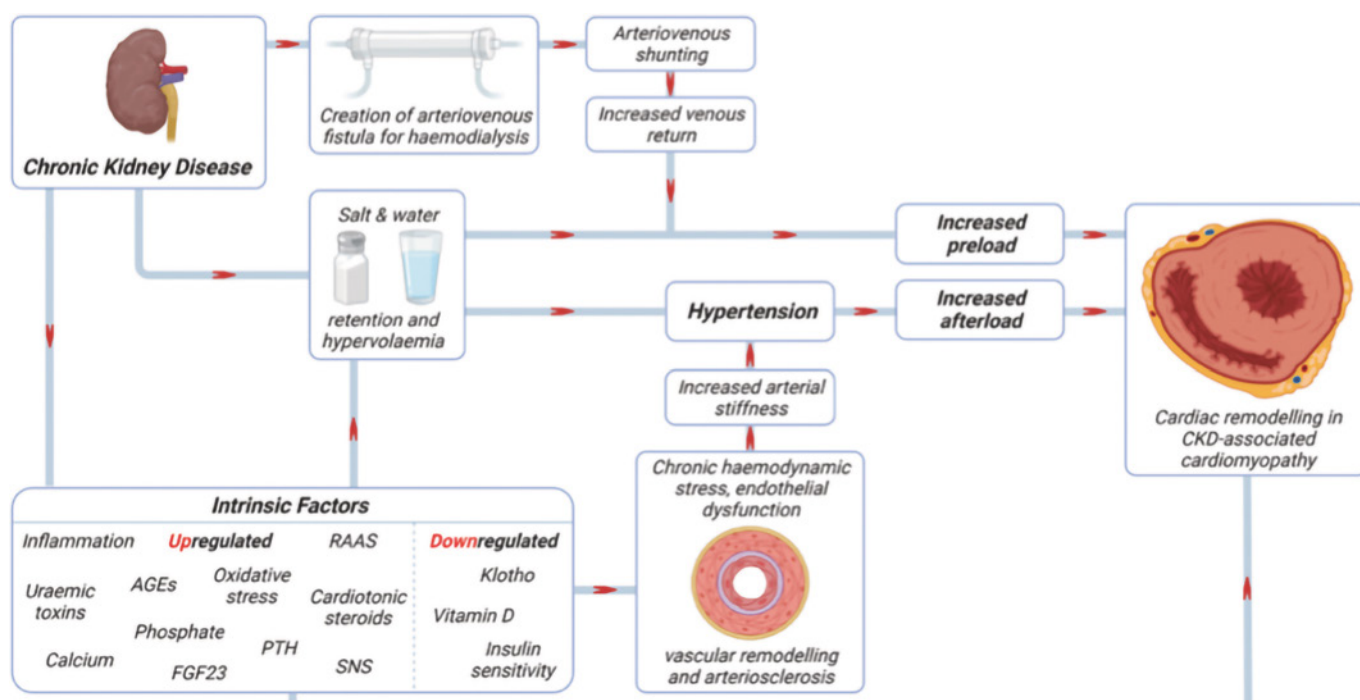
## Rizikové faktory kardiiovaskulárního onemocnění u pacientů s CKD (2,8)

### Věk, pohlaví

Samotný vyšší věk je prediktorem kardiiovaskulární smrti. Nicméně nejvyšší relativní riziko úmrtí z kardiiovaskulární příčiny, odpovídající pacientům věkové kategorie 70+ bez CKD, mají mladí pacienti s CKD. Incidence akutního infarktu myokardu v PDL je vyšší u mužů než u žen (2,5x), ale u žen v PDL je 3–5x vyšší v porovnání s běžnou populací.

### Hypertenze

Prevalence hypertenze stoupá se stupněm CKD a u pacientů v PDL dosahuje 75–85%. Hypertenze je samostatným prediktorem mortality u pacientů s CKD. Izolovaná systolická hypertenze se zvýšeným pulzním tlakem je asociována s dlouhodobým kardio-

**Obr. 3.** Faktory ovlivňující vznik a progresi CVD u pacientů s CKD**Obr. 4.** Patogeneze kardiomyopatie u pacientů s CKD (upraveno podle 7)

Uplatňují se faktory zvyšující afterload s preloadem a faktory vznikající v důsledku poruch vnitřního prostředí.

AGEs – konečné produkty pokročilé glykace; FGF23 – fibroblastový růstový faktor; PTH – parathormon, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron systém; SNS sympatický nervový systém

vaskulárním rizikem, nízký systolický anebo diastolický krevní tlak s časnou mortalitou. Nemalá část pacientů v PDL trpí autonomní dysfunkcí, která podmiňuje absenci nočního poklesu krevního tlaku („non-dippers“).

### Diabetes, dyslipidemie, anémie

Diabetes mellitus je vedle hypertenze nejčastější příčinou ESRD (cca 50 %) a spolu s dalšími přítomnými metabolickými odchylkami je udávaná prevalence CVD 65 %. Dyslipidemie u CKD pacientů je asociována méně se vznikem CVD v porovnání s běžnou populací. Naopak hypocholesterolemie v kombinaci s malnutricí a chronickým zánětem, tzv. MIA syndrom, je negativním prediktorem mortality u pacientů v PDL. Anémie patří mezi hlavní příčiny hypertrofie a dilatace levé komory srdeční u pacientů s ESRD.

### Uremie

Uremii lze charakterizovat jako chronický prozánětlivý stav spojený se zvýšeným oxidačním stresem, dysfunkcí endotelu a poruchou kalcium-fosfátového metabolismu, jehož důsledkem je akcelerovaná ateroskleróza a arterioskleróza přispívajících k progresi CKD a manifestaci CVD.

### Hypervolemie

Perzistující či rekurentní hypervolemie je nejčastější příčinou hypertenze anebo srdečního selhání (kardiomyopatie) u dialyzovaných pacientů a je jednoznačně spojena se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou a mortalitou.

## Klinické projevy kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s CKD

### Ischemická choroba srdeční (ICHS)

Projevy ICHS u pacientů s CKD, zejména v PDL, bývají atypické a zahrnují anginu pectoris, akutní infarkt myokardu či náhlé úmrtí. Podobně jako u pacientů s diabetem mellitem bývají dominantními projevy ICHS námahová dušnost či srdeční selhání bez typických symptomů anginy pectoris. Odlišení akutního koronárního syndromu od plicní kongesce v terénu hyperhydratace při absenci klasických koronárních symptomů může být svízelné. Z tohoto důvodu mohou uniknout včasné diagnóze a adekvátní terapii.

### Chronické srdeční selhání (CHSS)

CHSS je silným prediktorem mortality dialyzovaných pacientů. Téměř 80 % pacientů s CHSS a systolicko-diastolickou dysfunkcí umírá během 3let. CHSS často doprovází ICHS, hypertenzi a diabetes, ale může se manifestovat i samostatně, zejména v důsledku chronické hyperhydratace (9). Projevy CHSS mohou být u pacientů v PDL mitigovaly a diagnóza je stanovena až na základě echokardiografických parametrů provázených v pokročilém stádiu poklesem ejekční frakce levé komory.

### Perikarditida

Může se manifestovat v rámci neléčeného terminálního selhání ledvin jako projev uremie (tzv. uremická perikarditida) či nedostatečné

dialýzy, např. při perzistující hypervolemii, recirkulaci nebo nedostatečné funkci arterio-venózní fistule (AVF) či interkurentním infektu.

### Chlopenní vady

Metabolické odchylky, chronický zánět, délka dialyzační léčby a vyšší věk jsou rizikové faktory kalcifikací a rozvoje chlopenních vad. Právě sklerodegenerací podmíněné vady mohou vést k hypervolemii s hemodynamickým přetížením či poruchám vedení rytmu až s obrazem kompletního bloku, někdy s nutností implantace pacemakeru. Chlopenní vady jsou v 5 % příčinou úmrtí pacientů s ESRD. U pacientů s CKD je signifikantně vyšší prevalence postižení mitrální a aortální chlopně. Symptomatická aortální stenóza snižuje přežití na cca 2 roky. Vzhledem k vysokému riziku perioperačních komplikací a úmrtí, jež je až o 50 % vyšší v porovnání s non-CKD pacienty, je její náhrada indikována pouze u hemodynamicky významné (symptomatické) vady anebo v případě asymptomatické dysfunkce levé komory srdeční. Symptomatická aortální vada se projevuje námahovou dušností, námahovou synkopou a anginou pectoris. V současné době lze pacientům s vysokým operačním rizikem nabídnout katetrizační řešení aortální stenózy metodou TAVI (transkaterová implantace aortální chlopně), která se v porovnání s chirurgickou metodou jeví být vhodnější pro pacienty s CKD (10). Aortální regurgitace bývá často asymptomatická a vzhledem ke sklonům k hyperhydrataci u pacientů s CKD, resp. PDL, je její kvantifikace obtížná. Symptomy srdečního selhání bývají pozdními projevy často již pokročilé vady.

Mitrální regurgitace je často sekundární a její míra závažnosti kolísá dle stavu hydratace (preload) a hypertenze (afterload). Její plastika či náhrada je indikována pouze v případě těžké vady. U pacientů s CKD, u nichž bývá chirurgická léčba spojená s vysokým rizikem, se využívá metody katetrizační implantace MitraClipu nebo implantace mitrální chlopně z transapikálního přístupu katetrizační cestou bez nutnosti mimotělního oběhu (TMVI chlopně Tendyne). (11) Mitrální stenóza je v současné době převážně degenerativní etiologie. Rozsáhlé kalcifikace mitrálního anulu mnohdy neumožňují chirurgické řešení pro závažné prorůstání do myokardu levé komory srdeční. Katetrizační řešení vady není v současné době k dispozici. Přechodným řešením je mitrální komisurotomie, a to pouze na vybraných pracovištích.

### Arytmie

Arytmie jsou nejčastějším symptomem u pacientů v PDL s prevalencí kolem 10 %. Manifestuje se typicky během dialyzační procedury, kdy dochází k redistribuci iontů, zejména draslíku. Projevy zahrnují paroxysmy fibrilace síní až zástavu oběhu či asystolie s náhlým úmrtím. Perzistující fibrilace síní je asociována s vyšším rizikem ischemické cévní mozkové příhody (CMP), tromboembolismu a celkovou mortalitou.

### Cerebrovaskulární onemocnění

Postižení karotid bývá u pacientů s CKD podobně jako postižení koronárních tepen. Ischemické CMP jsou asociované s diastolickou hypertenzí a dysrytmiemi. Hemoragické CMP jsou u pacientů v PDL častější v porovnání s běžnou populací. Cerebrovaskulární onemocnění jsou tak příčinou 5–10 % úmrtí pacientů v PDL.

**Tab. 1.** Modality zátěžových vyšetření u pacientů s CKD (upraveno podle (3))

	Dobutaminová ECHO	SPECT myokardu	CT koronarografie
<b>Síla</b>	stanovení velikosti levé komory, syst. a diast. funkce, chlopenních vad a hemodynamiky	stanovení funkce levé komory	asociace závažných koronárních kalcifikací s vyšší morbiditou a mortalitou
	silný prognostický marker klidové a zátěžové kinetiky srdečních stěn	dobrá dostupnost	
<b>Senzitivita</b>	70–80 %	70–80 %	vysoká
<b>Specifická</b>	80–90 %	70–80 %	nelze hodnotit
<b>Limitace</b>	falešná negativita u pacientů na terapii beta-blokátory	potlačení měkkých tkání	omezená specifická u pacientů s kalcifikacemi
	falešná negativita při nedostatečné zátěži (reaktivní hypotenze při relativní hypovolémii)	subdiafragmatické viscerální artefakty	slabá asociace koronárních kalcifikací s ischemií myokardu
	malá přesnost u pacientů s nízkým akustickým oknem		
<b>Bezpečnost pro 4.–5. stádium CKD</b>	bezpečná	bezpečná	riziko kontrastní nefropatie

### Onemocnění periferních cév (PVD)

PVD se nejčastěji vyskytuje u pacientů s diabetem a preexistující aterosklerózou. Dalšími rizikovými faktory je délka PDL, hypalbuminémie, nízké hladiny PTH a nízké predialyzační hodnoty diastolického tlaku. Manifestuje se jako okluzivní ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) či gangréna.

### Specifika diagnostiky kardiovaskulárního onemocnění u pacientů s CKD

Diagnostika se opírá o klinické vyšetření, vyhodnocení účinnosti dialýzy, měření krevního tlaku, 12svodový elektrokardiogram (EKG) a zobrazovacích metod jako echokardiografie (ECHO), selektivní koronarografie (SKG) či CT koronarografie. Využití zátěžových testů (ergometrie, dobutaminová ECHO, SPECT myokardu) bývá nekonkluzivní vzhledem k jejich nízké senzitivitě a specifitě a nedostatečné fyzické výkonnosti u pacientů s CKD (12).

### EKG

Je základní vyšetření, které využíváme ke stanovení základního rytmu, hypertrofie či ischemie myokardu. Změny na EKG jsou u dialyzovaných pacientů běžné, mnohdy korelují se změnami elektrolytů během anebo mezi dialyzačními procedurami.

### ECHO

Základní vyšetření s vysokou diagnostickou hodnotou, které je doporučováno provádět 1x ročně u všech dialyzovaných pacientů. Pro správnou interpretaci nálezů je důležité provedení vyšetření co nejdříve (do 24 h) po provedené dialyzační proceduře za podmínek euvolemie (tzv. suchá váha), adekvátní korekce anémie a hypertenze.

### Zátěžová vyšetření

Jednotlivé metodiky se liší mírou senzitivity, specifity a limitacemi. Využíváme je zejména u pacientů v predialýze, s alergií na kontrastní látku či k ověření efektu provedené chirurgické revaskularizace. Nejvyšší výpovědní hodnotu má dobutaminová ECHO a dipyrindamolová scintigrafie myokardu (SPECT) (3) (Tab. 1).

### SKG

SKG je zlatým standardem pro detekci ICHS i u pacientů s CKD. Vedle standardních indikačních kritérií byl měla být SKG provedena i u asymptomatických pacientů se sníženou ejekční frakcí levé komory (pod 40 %) dle ECHO anebo v případě pozitivního zátěžového testu. K minimalizaci nežádoucích účinků spojených s užitím kontrastní látky (progrese CKD do ESRD, ztráta reziduální diurézy, hypertenzní krize či plicní edém u pacientů v PDL) je možné v případě elektivního vyšetření (např. v rámci předtransplantačního vyšetření) volit co nejmenší její objem.

### CT koronarografie

Toto vyšetření lze volit u asymptomatických pacientů nebo u pacientů s pokročilou CKD k vyloučení signifikantní stenózy koronárních tepen a zhodnocení významnosti vaskulárních kalcifikací. Limitací CT koronarografie je potřeba kvalitního EKG záznamu během vyšetření a nižší validita hodnocení periferních úseků koronárních tepen (3).

### Vyhodnocení účinnosti dialyzační léčby

Znalost parametrů dialyzační léčby je podstatná ke zhodnocení a interpretaci kardiálních nálezů. Vedle kalkulovaných parametrů jako index Kt/V, URR (urea reduction ratio), příp. PCR (protein catabolic rate), je velmi důležitá znalost tělesného složení dle BCM (body composition monitor). Klinické parametry jako mezidialyzační přírůstky, tolerance dialyzačních procedur a přítomnosti intradialyzační hypo- či hypertenze jsou nápomocné k detekci kardiálního onemocnění a compliance pacienta. Je nutno pamatovat i na pravidelné ultrazvukové (UZ) kontroly AVF, jejíž hyperfunkce může přispívat k rozvoji srdečního selhání.

### Kardiovaskulární onemocnění a možnosti transplantace ledviny

Stav kardiovaskulárního aparátu je klíčový pro akceptaci pacienta k transplantaci ledviny, neboť CVD zůstávají nejčastější příčinou morbidit a mortality pacientů i po transplantaci. Algoritmus předtransplantačního vyšetření vychází z KDIGO guidelines, která definují

základní vyšetření u všech kandidátů transplantace (EKG, ECHO, fyzikální vyšetření, anamnéza), nicméně rozsah vyšetření u symptomatických i asymptomatických pacientů s či bez anamnézy ICHS ponechávají v rukách kardiologů. Podobně doporučení managementu ICHS, resp. indikace a typ revaskularizace myokardu, odkazují na lokální zvyklost kardiologů. Nadále zůstávají i nejednoznačné postupy týkající se elektivní revaskularizace myokardu u asymptomatických nemocných, neboť studie jednoznačně nepotvrdily benefit ve smyslu snížení jejich morbidit a mortality. KDIGO guidelines doporučují rozšířit spektrum vyšetření u pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárního onemocnění (diabetes, anamnéza ICHS, patologické nálezy na EKG a ECHO) o zátěžové vyšetření a v případech jejich pozitivního výsledku doplnit SKG (13).

Problém pacientů s pokročilým CKD, zejména v PDL, tkví v tom, že ani normální nálezy na EKG a ECHO nevyklučují závažnou formu ICHS. Klinicky němá ICHS je u pacientů v PDL velmi častá a vzhledem k jejich minimální pohybové aktivitě se typické anginózní obtíže nemusejí manifestovat. Konkrétní rozsah kardiologického vyšetření tedy vychází ze stratifikace rizika daného pacienta. Stratifikace vycházela z publikovaných doporučení AHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology Foundation), která ovšem byla vytvořena pro non-CKD populaci. Rizikové faktory jako věk nad 60 let, hypertenze, dyslipidémie, kouření, anamnéza CVD, hypertrofie levé komory srdeční a PDL déle než 1 rok, definované AHA jsou prakticky přítomny u majority ESRD/PDL pacientů, tudíž je lze stratifikovat do nejvyššího kardiovaskulárního rizika, t.j. jako high-risk pacienty (14).

Prakticky lze říci, že každé transplantační centrum vychází ze stejného základu pro předtransplantační vyšetření jako jsou RTG srdce a plic, klidové 12svodové EKG a klidové ECHO, ale liší se v algoritmu dalších vyšetření jako zátěžové či koronarografické vyšetření. Pacienta s absencí klinických příznaků, normálními nálezy na RTG, EKG, ECHO, popř. SKG, lze z kardiologického hlediska připustit k transplantaci ledviny. V případě klinických příznaků či patologických nálezů v provedených vyšetřeních další postup závisí na etiologii.

## Arytmie

Paroxysmální či permanentní fibrilace síní není kontraindikací k transplantaci, pokud je dobře kontrolována. Při podezření na jiný typ arytmií doplňujeme EKG-holter a kardiologické vyšetření, včetně echokardiografie. U kandidátů transplantace preferujeme antikoagulační zajištění nízkomolekulárním heparinem (LMWH) či warfarinem, které po přípravě nebrání operačnímu výkonu. Pokud je pacient léčen NOAC či clopidogrelem, je nutný převod na LMWH či warfarin.

## Srdeční selhání (CHSS)

CHSS je významným prediktorem akutního koronárního syndromu a mortality u dialyzovaných, resp. transplantovaných pacientů. Nejčastější příčinou je tzv. uremická kardiomyopatie vznikající v důsledku dlouhodobého volumového přetížení, hypertenze, anémie anebo nedostatečné dialýzy. Může se manifestovat jako koncentrická hypertrofie levé komory srdeční, systolická anebo diastolická dysfunkce a dilatace levé komory srdeční.

Pacient se známkami CHSS musí podstoupit komplexní kardiologické vyšetření k vyloučení ischemické etiologie. Pokud je vyloučena, je indikována úprava dialyzační léčby (např. snížení suché váhy, zvýšení frekvence či délky dialyzačních procedur) s přehodnocením klinického a ECHO nálezu s odstupem 3 měsíců. Přes nepochybný pozitivní efekt funkční transplantované ledviny na kardiální funkci, pacient s anamnézou CHSS zůstává i po pěti letech po transplantaci ve více než dvojnásobném riziku srdečního selhání anebo úmrtí (15). Toto riziko stoupá se stupněm poklesu ejekční frakce (16).

## Plicní hypertenze (PH)

Plicní hypertenze významným prognostickým faktorem kardiovaskulární morbidit a mortality u pacientů s CKD. U kandidátů transplantace se prevalence pohybuje mezi 13–50 %, ale předpokládá se vyšší, neboť nálezy echokardiografické nepřesně korelují s nálezy při pravostranné katetrizaci. Její etiologie je multifaktoriální, nicméně hlavní příčinou je chronická hypervolemie a chronická systémová hypertenze vedoucí nejprve k rozvoji diastolické a následně systolické dysfunkce levé komory srdeční.

PH na jedné straně zvyšuje mortalitu po transplantaci, na straně druhé transplantace ledviny zlepšuje PH i změny s ní spojené jako hypertrofie či systolicko-diastolická dysfunkce levé komory srdeční. Tyto změny lze očekávat především u pacientů s anamnézou chronické hypervolemie nebo u pacientů s hyperfunkční AVF. Zásadní je správné vyšetření etiologie a reverzibility PH u všech kandidátů transplantace a zhodnocení rizik souvisejících s transplantací. Základem je echokardiografické vyšetření za stavu euvolemie, tj. při dosažení „suché váhy“, správné korekce anémie a metabolických odchylek a eufunkce AVF. Echokardiografický nález PASP (systolický tlak v plicnici) nad 45 mm Hg by měl být objektivizován pravostrannou katetrizací (14). Při verifikaci PH by další kroky měly směřovat k optimalizaci hemodynamiky pacienta (např. snížení suché váhy, úprava délky či frekvence dialyzační procedury, ligace/redukce hyperfunkční AVF, korekce chlopenní vady), korekci plicního onemocnění (CHOPN, syndrom spánkové apnoe) a anémie. Pokud tato opatření nevedou ke korekci závažné plicní hypertenze (PASP  $\geq$  60 mm Hg), pak je pacient k izolované transplantaci ledviny kontraindikován. Podrobná diagnostika a terapie patří do rukou specialisty- kardiologa se zkušenostmi s touto problematikou.

## Chlopenní vady

Přítomnost chlopenní vady snižuje pravděpodobnost transplantace. Zejména v pokročilých stádiích, pokud není adekvátně léčena, přispívá k morbiditě i mortalitě pacientů nejen na dialýze, ale i na čekací listině a po transplantaci. Hemodynamicky závažná chlopenní vada tedy může být, zejména v kombinaci s dalšími komorbiditami anebo nízkou funkční rezervou pacienta, kontraindikací k transplantaci, pokud ji nelze před transplantací korigovat. Management vychází z AHA/ACC guidelines, které jsou standardizovány pro non-CKD populaci (14). Indikační kritéria pro řešení chlopenních vad jsou definována aktuálně platnými ESC/EACTS (European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery) guidelines (17). Klíčové je správné zhodnocení závažnosti chlopenní vady. Echokardiografické vyšetření se má provádět

za podmínek eurolémie, tzn. bezprostředně po dialýze (pacient je na „suché váze“) a korigované hypertenze. Při verifikaci hemodynamicky závažné chlopenní vady se doplňuje transezofageální ECHO a SKG. Léčebný postup je stanoven na základě vyšetření a klinických projevů pacienta. V současné době se kromě záchovných operací (plastiky) využívají biologické (povinné nebo porcinní tkáň) a mechanické chlopenní náhrady, které však vyžadují doživotní warfarinizaci. Katetrizační techniky jsou možností léčby regurgitačních vad u vysoce rizikových pacientů, vč. pacientů s CKD. V případě konzervativního postupu léčby chlopenní vady lze pacienta do čekací listiny zařadit, ale jsou nutné 6–12měsíční echokardiografické kontroly významnosti vady s příp. přehodnocením léčebného postupu.

### Postižení koronárních tepen

Stenózující koronární nemoc (CAD) podmiňuje 20 % úmrtí z kardiovaskulárních příčin z celkových 50 % u pacientů s ESRD (18). Velké randomizované studie porovnávající revaskularizační (a její typ) a konzervativní léčbu stabilní anginy pectoris či asymptomatické ICHS u pacientů s CKD 5.stupně, resp. ESRD chybí, proto jsou doporučení extrapolována z doporučení evropských (ESC/EACTS) a amerických (ACCF/AHA) společností (19, 20). V případě rozsáhlého koronárního postižení anebo nemožnosti revaskularizace je pacient k transplantaci kontraindikován i v případě absence klinických obtíží, neboť dlouhodobá prognóza je nepříznivá. V případě vícečetného postižení koronárních tepen indikovaného ke konzervativní léčbě akceptace k transplantaci závisí na EKG a ECHO nálezech, funkčním stavu a komorbiditách pacienta. Pokud je pacient akceptován, obvyklým postupem je každoroční vyhodnocení nálezů kontrolních vyšetření a klinického stavu pacienta s posouzením transplantability. Pacienty, jejichž koronární nález vyžaduje revaskularizaci, je možné k transplantaci akceptovat až po provedení revaskularizace a ukončení případné duální antiagregace (DAPT). Typ revaskularizace u pacientů s pokročilou CKD, resp. v PDL, definuje kardiolog a zpravidla se neliší od non-CKD populace. Studie prokázaly, že u vícečetného obstrukčního koronárního postižení pacienti s CKD jednoznačně profitují z chirurgické revaskularizace v porovnání s PCI (perkutánní koronární intervence) ve smyslu snížení rizika infarktu myokardu, potřeby opakované revaskularizace a úmrtí v dlouhodobém horizontu.

### LITERATURA

- Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end stage renal disease patients. *Am J Kidney, Dis.* 2001; 38:526-9.
- Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Circulation.* 2021; 143(11):1157-1172.
- Dilsizian V, Gewirtz H, Marwick TH, et al. Cardiac imaging for coronary heart disease. *JACC.* 2021; 14(1):669-682.
- Matsushita K, Ballew SH, Wang AEM et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in population with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2022; 18:696-707.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.* 2003; 63:793-808.
- Specific-cause mortality in kidney transplant recipients. Available from: [www: https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/](https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/)
- Law JP, Pickup L, Pavlovic D, et al. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment consideration. *J Hum Hypertens.* 2023; 37(1):1-19.

(21) Revaskularizace v této indikaci je navíc jednoznačně spojena s dlouhodobým benefitem pro pacienta v porovnání s konzervativním managementem. V současné době jsou k dispozici lékové stenty (DES- drug eluting stent) druhé generace, které snižují potřebu DAPT na 1-3, resp. 6 měsíců. DES druhé generace by měly být užívány právě u kandidátů transplantace nejen pro kratší dobu léčby DAPT, ale i z důvodu snížení rizika akutního infarktu myokardu a náhlé smrti (až o 26 %) v porovnání s užitím metalického stentu (BMS- bare metal stent) (22, 23). Pokud je na základě předtransplantačního vyšetření realizována revaskularizace myokardu, bývá některými transplantáčními centry doporučováno s odstupem 12 měsíců kromě ECHO provedení kontrolní SKG k vyloučení in-stent restenózy, progresse koronárního nálezu či ověření průchodnosti bypassů.

Ne zcela jednoznačně jsou definovány guidelines týkající se rozsahu kontrolních vyšetření u pacientů již zařazených v čekací listině k transplantaci ledviny. Je doporučeno opakovat jednou ročně vyšetření RTG srdce a plic, EKG a ECHO. Re-koronarografie (re-SKG) obvykle kardiologové doporučují provádět elektivně po 2–3 letech, i v případě asymptomatických pacientů. V případě manifestace symptomů klinických anebo echokardiografických (zejména pokles EF LK) je indikace re-SKG jasná. U pacientů s obstrukčním vícečetným postižením koronárních cév je opakování SKG s odstupem jednoho roku velmi nápomocné ke zhodnocení progresse koronárního postižení, které se může stát překážkou transplantace.

Při individuálním posuzování transplantability nelze opomenout i potenciační dopad imunopresiv užívaných po transplantaci ledviny na progresi preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Jejich vedlejší účinky, zejména metabolické a prokoagulační, mohou vést k významné akceleraci kardiovaskulárního onemocnění a zhoršení prognózy pacienta v případě jeho akceptace k transplantaci. Jedná se především o pacienty s manifestní generalizovanou aterosklerózou a obstrukčním koronárním postižením (24).

### Závěr

Kardiovaskulární onemocnění s vysokou prevalencí u pacientů s chronickým onemocněním ledvin je hlavní příčinou jejich morbidit a mortality. Stav kardiovaskulárního aparátu je klíčovým pro akceptaci pacienta k transplantaci ledviny.

Další literatura u autorky  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Důsledky vysoce supresivní léčby infekce HIV

Svatava Snopková, Petr Husa

Klinika infekčních chorob FN Brno a LF MU Brno

Léčba infekce HIV modifikovala původně smrtelnou infekci do typicky chronického onemocnění s potřebou celoživotní léčby. U léčených pacientů však nedochází ke kompletní normalizaci imunitní aktivity, známek zánětu a protrombotického stavu. Tento stav je důsledkem mnoha faktorů, za hlavní příčinu je ale považována reziduální produkce RNA HIV-1 a virových proteinů infikovanými buňkami v buněčných rezervoárech. Perzistence imunitní aktivity/zánětu/protrombotického stavu vede k patofyziologii „sterilního zánětu“ a tzv. non-AIDS onemocněním, která se u infikovaných manifestují o jednu až dvě dekády dříve. Přes veškerá úskalí a nežádoucí sekundární projevy antiretrovirových léků dokázala léčba infekce HIV zvrátit trajektorii fatální pandemie a umožnila přistoupit k terapeutickým modalitám, které byly ještě před několika lety absolutně nepředstavitelné. Transplantace solidních orgánů je pro pacienty s infekcí HIV dnes zcela legitimní terapeutická metoda a vysoce supresivní léčba umožňuje dokonce transplantaci od dárce s infekcí HIV. Níže uvedený text předkládá stručný přehled základních úskalí, ale i úspěchů současné vysoce supresivní léčby infekce HIV.

**Klíčová slova:** HIV, antiretrovirová terapie, imunitní aktivace, rezervoáry HIV, non-AIDS nemoci, transplantace.

## Implications of highly suppressive treatment HIV infection

Treatment of HIV infection has modified the initially fatal infection into a typically chronic disease requiring lifelong treatment. However, there is no complete normalization of immune activation, signs of inflammation and prothrombotic state in treated patients. This condition is the result of many factors, but the main cause is thought to be the residual production of HIV-1 RNA and viral proteins by infected cells in cellular reservoirs. Persistence of immune activation/inflammation/prothrombotic state leads to the pathophysiology of „sterile inflammation“ and so-called non-AIDS diseases, which manifest one to two decades earlier in those infected. Despite all the pitfalls and unwanted secondary manifestations of antiretroviral drugs, the treatment of HIV infection has managed to reverse the trajectory of a fatal pandemic and has made it possible to approach therapeutic modalities that were absolutely unimaginable just a few years ago. Solid organ transplantation is now a completely legitimate therapeutic method for patients living with HIV, and highly suppressive treatment even allows transplantation from an HIV-infected donor. The text below presents a brief overview of the basic pitfalls, but also of the successes, of the current highly suppressive treatment of HIV infection.

**Key words:** antiretroviral therapy, HIV, HIV reservoir, immune activation, non-AIDS diseases, transplantation.

## Úvod

Pandemické šíření lidského viru imunodeficiency (human immunodeficiency virus, HIV) začalo před více než 40 lety a přes veškeré pokroky v diagnostice i léčbě pokračuje stále dál. Virus byl poprvé identifikován v roce 1983 a infekce HIV a její nejrozvinutější stadium – syndrom získaného imunodeficitu (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) se staly nozologickou jednotkou s přesně definovanou

etiologií. Do poloviny 90. let minulého století byl vývoj infekce HIV během několika let nekompromisně fatální s jasnou progresí a jasným koncem. S dostupností efektivní léčby se její průběh a epidemiologické souvislosti zásadně změnily. Současná léčba není eradikační, ale pouze inhibiční a supresivní, přesto dokázala původně smrtelnou infekci modifikovat do typicky chronického onemocnění s potřebou celoživotní léčby (1).

## Antiretrovirová terapie

Detailnější objasnění replikace HIV v hostitelské buňce umožnilo vývoj léčiv, která blokují různé fáze životního cyklu viru nebo některé receptory na jejím povrchu. Princip antiretrovirové terapie (antiretroviral therapy, ART) spočívá v kombinaci několika antiretrovirotik, jejichž cílovými vazebnými místy jsou strategické virové enzymy v různých fázích syntézy nových virionů. Antiretrovirotika blokují produkci nových virionů a šíření infekce na další buňky. Při účinné ART je v periferní krvi nedetekovatelný počet kopií RNA HIV-1 (tzv. virová nálož), čímž je dosaženo virové suprese, která je v současné době definována počtem kopií RNA HIV-1 pod limitem detekce standardních PCR testů s cut-off hodnotou 20–50 kopií/ml (2). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV (people living with HIV, PLWH), zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných.

Moderní strategií ART lze dosáhnout vysokého stupně virové suprese, v jistém smyslu kontroly a stabilizace infekce a prakticky eliminovat infekční komplikace související s HIV a progredujícím imunodeficitem. Takový stav vede nejen k prodloužení kvalitního života, ale také k posunu paradigmatu od nevyhnutelných smrtelných infekčních komplikací ve fázi AIDS k riziku komplikací zcela srovnatelných se stárnoucí všeobecnou populací (3, 4).

Podle posledních dat Světové zdravotnické organizace žilo v roce 2021 na celém světě asi 38,4 milionů lidí s HIV. Počet nově infikovaných při srovnání s vrcholem v roce 1998 klesl o 40 %. Mortalita v důsledku AIDS při srovnání s rokem 2004, kdy byla zaznamenána její nejvyšší hodnota, klesla o 60 % (3). Modelové studie ukazují, že v roce 2030 bude více než 73 % PLWH starších než 50 let, více než 3 komorbidity bude mít 28 % pacientů a kromě ART bude užívat jinou medikaci 54 % infikovaných (5).

## Homeostáza při virové supresi

Primární replikace HIV probíhá v CD4+ T lymfocytech, jejichž progresivní úbytek je základní imunologickou charakteristikou nemoci (6). Ve floridní fázi dochází k intenzivní imunitní aktivaci, která je determinována expanzí a aktivací buněčného kompartmentu CD8+ T lymfocytů a znaky aktivace na povrchu monocytů a makrofágů (1).

Imunitní aktivace je patofyziologicky spjata se zánětem a protrombotickým stavem s masivním uvolněním prozánětlivých cytokinů (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , tumor nekrotizujícího faktoru, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15), C-reaktivního proteinu, cystatinu C, elevací fibrinogenu, D dimerů, von Willebrandova faktoru, tkáňového faktoru a dalších markerů zánětu a hemostázy (5). Metabolické změny jsou vyjádřeny poklesem lipoproteinů o vysoké hustotě (high density lipoproteins, HDL) a apo A-1, snížením clearance lipoproteinů o nízké hustotě (low density lipoproteins, LDL) a zvýšením hladiny triglyceridů, jejichž clearance je snížena zejména v pokročilém stadiu AIDS (6). Cirkulující HDL částice jsou v prozánětlivých stavech méně ateroprotektivní a klesá jejich schopnost ovlivnit buněčný eflux cholesterolu. Tyto a další charakteristiky jsou typické pro neléčené PLWH s intenzivní virovou replikací a vysokým počtem kopií RNA HIV-1 v periferní krvi.

Po zahájení ART nastává inhibice a suprese virové replikace, která je nedetekovatelná v periferní krvi, postupná obnova CD4+ bu-

něčného kompartmentu a regenerace imunitních funkcí. Původní vysoce nepříznivá prognóza se mění a minimalizuje riziko klinického rozvoje AIDS. Virová replikace klesá, nicméně nedochází ke kompletní normalizaci imunitní aktivity, známek zánětu a protrombotického stavu. Úplná normalizace nenastává ani po letech velmi supresivní ART. Homeostáza, které je dosaženo při virové supresi u PLWH léčených ART, není ekvivalentní homeostáze u neinfikovaných zdravých jedinců (2, 5).

## Perzistující imunitní aktivace

Reziduální produkce RNA HIV-1 a virových proteinů infikovanými buňkami v buněčných rezervoárech přetrvává i při virové supresi, aktivuje vrozenou i získanou imunitu, zánět, stimuluje prokoagulační a protrombotickou aktivitu a je považována za hlavní příčinu perzistence imunitní aktivity a systémového zánětu, včetně dysfunkce endotelu (7). Sekrece prozánětlivých cytokinů narušuje fyziologickou stimulaci endoteliálních progenitorových buněk z kostní dřeně a na povrchu buněk cévního endotelu, v různých orgánech zvyšuje expresi adhezivních molekul (např. ICAM-1, VCAM-1, P-selektin, E-selektin). Dochází k poškození cévního endotelu a jeho dysfunkci, která v dlouhodobém horizontu vyústí v klinickou manifestaci zánětlivých stavů kardiovaskulárního i nekardiovaskulárního charakteru (8).

Buněčný rezervoár infikovaných buněk má velmi rozsáhlou anatomickou lokaci. Kromě kompartmentu krevních elementů, který obsahuje pouze 2 % všech lymfocytů v lidském těle, které mohou být infikovány HIV, se nachází v lymfatických uzlinách, slezině, lymfoidní tkáni střeva, mozku, játrech, genitálním traktu, plicích, ledvinách a patrně i jiných orgánech (9). Významná role je připisována rovněž tukové tkáni, která je vysoce senzitivní k HIV a reprezentuje velký rezervoár infikovaných buněk. Virové proteiny, které jsou v těchto buňkách derivovány ve vysoké koncentraci, ovlivňují metabolismus adipocytů i expresi genů transkripčních faktorů PPAR- $\gamma$ , regulujících imunitní odpověď, zánět a následný vznik metabolických abnormalit (10).

Neméně významný vliv na charakter odpovědi má lymfocytopenie a dysbalance homeostázy lymfocytů, mikrobiální translokace ze střevního lumen do systémového oběhu, alterace střevní mikrobioty a velmi pravděpodobně také koinfekce jinými infekčními agens (1).

Složitosť vzájemných interakcí je na různých úrovních ovlivněna sekundárním nežádoucím účinkem antiretrovirotik. V prostředí některých antiretrovirotik byla prokázána inhibice antioxidantních enzymů, což podporuje akumulaci reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species, ROS) a následnou expresi senescentního buněčného fenotypu, včetně buněk endotelu. Prokázán byl vliv virových proteinů gp 120, Tat a Nef HIV-1, které jsou derivovány při supresivní ART, na vyšší expresi E-selektinu a adhezivních molekul, ROS, indukci apoptózy a akceleraci endotelové dysfunkce. V současné době začíná převládat názor, že produkce ROS je primární faktor, který spustí v buňce kaskádu reakcí, která vede k expresi fenotypu imunosenescence. Jestliže tento proces není pouze regulační – tranzientní, ale je ireverzibilní, nejspíše v důsledku dysfunkce imunitního systému, perzistující senescentní buňky iniciují vznik patofyziologických reakcí, které vyústí vznikem a akcelerací na věku závislých onemocnění (11).

Celková intenzita a míra přetrvávající stimulace imunitního systému/ zánětu/koagulace a potenciál její regenerace je výsledkem velkého množství synergických, vzájemně se potencujících a ovlivňujících faktorů, modifikovaných věkem, dobou primární infekce HIV, nadírem CD4+ lymfocytů, dobou zahájení ART a jejím složením, životním stylem, vlivy prostředí a socioekonomickými ukazateli s významným vlivem genetické predispozice (2).

## Non-AIDS nemoci

Epidemiologické studie ukazují, že perzistující metabolické abnormality a markery zánětu, protrombotického stavu a imunitní aktivace vedou k patofyziologii tzv. „sterilního zánětu“ (12) a silně predikují riziko pro široké spektrum orgánového postižení a komorbidit. U PLWH rezultují v tzv. non-AIDS indikující nemoci, jako jsou aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom, dyslipidemie, inzulinová rezistence, diabetes mellitus 2. typu, neurokognitivní nemoci, osteoporóza, onemocnění jater a ledvin a některé nádory. Non-AIDS nemoci se manifestují u PLWH v signifikantně vyšší četnosti o jednu až dvě dekády nižší věkové kategorii než u HIV-negativní všeobecné populace (2, 10).

Pacienti s adekvátně léčenou infekcí HIV mají 2–4x vyšší riziko terminálního stadia onemocnění ledvin (13) a během dialyzačního období 3x vyšší mortalitu než všeobecná populace (14, 15). Onemocnění jater je dlouhodobě příčinou 10 % úmrtí infikovaných dospělých PLWH. Signifikantně vzrostl počet nemocných s kardiovaskulárními chorobami a chronickým srdečním selháním (14). Riziko aterosklerózy podmíněných kardiovaskulárních onemocnění je 1,5–2x vyšší, než u HIV-negativních (1, 3, 4).

## Transplantace solidních orgánů

Přes veškerá úskalí, která jsou spojena s antiretrovirotiky, dokázala léčba infekce HIV zvrátit trajektorii fatální pandemie a umožnila přistoupit k terapeutickým modalitám, které byly ještě před několika málo lety absolutně nepředstavitelné.

Před rokem 1996, kdy byla zavedena ART, byly transplantace solidních orgánů (solid organ transplantation, SOT) vzhledem k progresi základní nemoci u PLWH neperspektivní, jelikož se vycházelo z logické premisy, že imunoprese nutná pro transplantaci orgánů zhorší již stávající imunodeficit (16).

Dramatický pokles výskytu oportunních infekcí a mortality po rychlé implementaci ART do klinické praxe dal impuls k realizaci studie HIV Transplant Recipient (HIV-TR), která byla realizována Národním institutem zdraví (National Institutes of Health, NIH) ve Spojených státech amerických. Do této přelomové studie probíhající v letech 2003–2009 v 19 transplantačních centrech v USA bylo zahrnuto 150 příjemců ledvin a 125 příjemců jater s infekcí HIV. Ve studii bylo prokázáno, že transplantace od dárce neinfikovaného HIV příjemci infikovanému HIV je bezpečná a reálně proveditelná za předpokladu splnění stejných kritérií, která platí pro všeobecnou neinfikovanou populaci. Kromě toho byla stanovena určitá kritéria, týkající se výhradně infekce HIV. U kandidátních příjemců ledvin byla podmínkou virová suprese při ART a počet CD4+ lymfocytů  $\geq 200/\mu\text{l}$ , u příjemců jater, kromě virové suprese při ART, byl nutný počet CD4+ lymfocytů  $\geq 100/\mu\text{l}$ . Tato kritéria byla následně potvrzena dalšími multicentrickými studiemi v USA i v Evropě (14, 17).

S všeobecnou úspěšností ART z hlediska dramatického poklesu mortality PLWH a signifikantním prodloužením jejich věku počet potenciálních kandidátů k SOT narůstal. Přístup této kategorie nemocných k transplantacím však zůstával stále relativně omezený (13). V kontextu těchto skutečností a nedostatku vhodných dárců byla otevřena otázka možnosti transplantace od dárců infikovaných HIV, kteří při ART dosáhli virové suprese (18).

Výzkumný program byl zahájen v Jihoafrické republice (JAR), kde žije téměř 20 % z celkového počtu infikovaných na celém světě. Tamní populace je signifikantně více predisponována k výskytu různých závažných glomerulopatií a nefropatií, z nichž vysoké procento dospěje do stadia nezbytné hemodialýzy. Dostupnost hemodialýzy však nebyla ekvivalentní reálným potřebám, což se stalo impulzem k hledání jiné terapeutické možnosti (17). Touto se ukázala transplantace ledvin od zemřelých dárců infikovaných HIV příjemcům s infekcí HIV. Ke konci roku 2008 bylo v JAR provedeno 43 transplantací od 25 dárců s infekcí HIV s výbornými výsledky, zcela srovnatelnými s výsledky u neinfikované populace (15, 17).

Na základě těchto zkušeností došlo ke změně přístupu v USA, kde bylo na celonárodní úrovni odhaleno několik stovek potenciálních dárců infikovaných HIV (17). S cílem zlepšit přístup PLWH k transplantačním programům byl v USA v listopadu 2013 schválen zákon HIV Organ Policy Equity (HOPE), který legalizoval transplantaci od dárce s infekcí HIV příjemci s infekcí HIV (13, 15, 16, 18, 19). Po splnění prováděcích opatření byl zákon reálně uveden do praxe v listopadu roku 2015 a v současné době se programu účastní 35 amerických transplantačních center. V rámci programu bylo dosud provedeno více než 360 transplantací ledvin a počet transplantací srdce se zvýšil o 68 % (20).

Kritéria pro příjemce jsou v programu HOPE totožná s kritérii, která byla stanovena ve studii HIV-TR, to je virová suprese, počet CD4 T lymfocytů  $\geq 200/\mu\text{l}$  pro příjemce ledvin a  $\geq 100/\mu\text{l}$  pro příjemce jater. Možnost dárce byla rozšířena o živého dárce, pokud u něj dosahuje počet CD4+ T lymfocytů  $\geq 500/\mu\text{l}$  po dobu 6 měsíců, má nedetekovatelnou RNA HIV-1 (to znamená virovou supresi) v periferní krvi a nemá aktivní oportunní infekci (14, 17).

Při srovnání úspěšnosti transplantace od dárce neinfikovaného a infikovaného HIV příjemci s infekcí HIV nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v mortalitě, viabilitě štěpu, glomerulární filtraci, superinfekci dalším kmenem HIV nebo virémii HIV příjemce (13).

Primárním imperativem by mělo být dárce zdravých orgánů. Vysoce supresivní efekt kombinace několika antiretrovirotik v rámci ART však posouvá možnosti SOT na zcela novou úroveň, která umožňuje zvažovat velmi široký kontext dané situace a okolností. Průkopníkem dalších možností je opět JAR, která má nejvyšší prevalenci HIV na světě (asi 12,6 %), 7 milionů infikovaných HIV a nejrozsáhlejší léčebný program s 3,4 miliony PLWH léčených ART (21, 22).

Obecně je nedostatek vhodných dárců, což je zvláště kritické u dětí, kdy je třeba dětského dárce a mnoho dětí zemře ještě před transplantací. Kromě toho se díky efektivní ART rodí neinfikované děti infikovaným matkám. Pokud by tyto děti potřebovaly transplantaci, mají největší šanci na získání orgánu od příbuzného žijícího dárce. V roce 2017 byla v Johannesburgu poprvé provedena transplantace jater od žijícího dárce s virovou supresí při ART HIV-negativnímu příjemci. S cílem záchrany

života dítěte s biliární atrezií, které nebylo infikováno HIV, byla dárce matka s HIV, u které bylo dlouhodobě díky ART dosaženo virové suprese. Před transplantací byla u dítěte zahájena ART a další velmi příznivý posttransplantační průběh naznačoval, že při včasné supresivní ART nemusí zřejmě dojít k přenosu infekce (21).

V současné době nelze určit, kdy a za jakých okolností dojde k přenosu infekce z dárce na příjemce, jelikož podmínkou u dárce je virová suprese v důsledku ART a supresivní ART dostává i příjemce. Teoretické riziko možnosti přenosu infekce je však značné. Při rozhodování o takové variantě transplantace musí být extrémně pečlivě zváženo mnoho okolností a riziko fatálního konce při dalším čekání na vhodný orgán od HIV-negativního dárce musí vysoce převyšovat riziko přenosu infekce HIV (22). Latentní rezervoáry HIV jsou hlavní překážkou eliminace viru a jejich rozsah, viabilita a biologické vlastnosti zatím nelze dostupnými metodami v klinické praxi detekovat a charakterizovat (23). Mohou generovat velmi nízké hladiny kopií RNA HIV-1 a být zdrojem intenzivní replikace a virémie při přerušení nebo oslabení supresivního tlaku ART (2).

V rámci výzkumného programu v JAR je řešena řada závažných etických otázek, které takový přístup odkrývá. Přes veškeré kontroverze,

etická dilemata a existenci latentních rezervoárů HIV je tento případ pokládán za bod překonání dalších bariér, které budou časem posunuty díky vývoji diagnostiky a léčby farmakologické i chirurgické (21).

## Závěr

Replikace HIV a jeho buněčná latence je patofyziologicky velmi komplexní proces, který otvírá možnosti pro nejmodernější technologie vývoje nových léčiv a terapeutických postupů. Ideálním cílem je dosažení eliminace aktivních i latentních virionů z lidského organismu. Po téměř čtyřiceti letech intenzivního výzkumu vše nasvědčuje tomu, že bude třeba kombinace více intervenčních metod a strategií, respektujících mnohočetná specifika, která představuje dynamika latentních rezervoárů HIV. Na úrovni základního i aplikovaného výzkumu se tomuto tématu věnují desítky a stovky různých výzkumných programů, neboť jeho exaktní objasnění je v současné době prioritou výzkumu infekce HIV s cílem dosažení možnosti eradikační léčby infekce HIV.

*Projekt Národního institutu virologie a bakteriologie (Program EXCELES, ID: LX22NPO5103) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.  
Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).*

## LITERATURA

- Dominick L, Midgley N, Swart LM, et al. HIV-related cardiovascular diseases: the search for a unifying hypothesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318: H731-H746.
- Perkins MV, Joseph SB, Dittmer DP, et al. Cardiovascular disease and thrombosis in HIV infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43:175-191.
- Srinivasa S, Thomas TS, Feldpausch MN, et al. Coronary vasculature and myocardial structure in HIV: physiologic insights from the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3398-3412.
- Teer E, Dominick L, Mukonowenzou NC, et al. HIV-related myocardial fibrosis: inflammatory hypothesis and crucial role of immune cells dysregulation. *Cells.* 2022;11:2825. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells11182825>.
- McCutcheon K, Manga P. Human immunodeficiency virus and cardiovascular disease: revisiting the inflammation-thrombosis axis. *Thromb Haemost.* 2022;122:476-479.
- Lee D. HIV: how to manage dyslipidaemia in HIV. *Drugs Context.* 2022;11:2021-8-7. Available from: <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-7>.
- Van Welzen BJ, Oomen PG, Hoepelman AI. Dual antiretroviral therapy – all quiet beneath the surface? *Front Immunol.* 2021;12:637910. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7906996/>.
- Navarrete-Muñoz MA, Restrepo C, Benito JM, et al. Elite controllers: a heterogeneous group of HIV-infected patients. *Virulence.* 2020;11(1):889-897.
- Ait-Ammar A, Kula A, Darcis G, et al. Current status of latency reversing agents facing the heterogeneity of HIV-1 cellular and tissue reservoirs. *Front Microbiol.* 2020;10:3060. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6993040/>.
- Lushniak SA, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):321-329.
- Ademowo OS, Dias HK, Burton DG, et al. Lipid (per) oxidation in mitochondria: an emerging target in the ageing process? *Biogerontology.* 2017;18(6):859-879.
- Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019(7092151):26. Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/7092151>.
- Montero N, Moreso F, Cruzado JM. HIV-positive deceased donor-to-HIV-positive recipient kidney transplantation: The HOPE must go on. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1683-1684.
- Werbel WA, Durand CM. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: history, progress, and frontiers. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(3):191-203.
- Durand CM, Zhang W, Brown DM, et al. A prospective multicenter pilot study of HIV-positive deceased donor to HIV-positive recipient kidney transplantation: HOPE in action. *Am J Transplant.* 2021;21(5):1754-1764.
- Kolber, Michael A. HIV solid organ transplantation looking beyond HOPE. *AIDS.* 2018;32(13):1733-1736.
- Botha J, Fabian J, Etheredge H, et al. HIV and solid organ transplantation: where are we now. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2019;16(5):404-413.
- Durand CM, Florman S, Motter JD, et al. HOPE in action: a prospective multicenter pilot study of liver transplantation from donors with HIV to recipients with HIV. *Am J Transplant.* 2022;22(3):853-864.
- Lushniak S, Durand CM. Donors with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus for solid organ transplantation: what's new. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):321-329.
- Klitenic SB, Levan ML, Van Pilsom Rasmussen SE, et al. Science over stigma: lessons and future direction of HIV-to-HIV transplantation. *Curr Transpl Rep.* 2021;8:314-323.
- Botha J, Conradie F, Etheredge H, et al. Living donor liver transplant from an HIV-positive mother to her HIV-negative child opening up new therapeutic options. *AIDS.* 2028;32(16):F13-F19.
- Nel JS, Conradie F, Botha J, et al. Southern African HIV Clinicians Society guidelines for solid organ transplantation in human immunodeficiency virus: An evidence-based framework for human immunodeficiency virus-positive donors and recipients. *South Afr J HIV Med.* 2020;21(1):1133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33240537/>.
- Benner SE, Eby Y, Zhu X, et al. The effect of induction immunosuppression for kidney transplant on the latent HIV reservoir. *JCI Insight.* 2022;7(21):e162968. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9675561/>.

**BIKTARVY®**bictegravirum 50 mg / emtricitabinum 200 mg /  
tenofovirum alafenamidum 25 mg

# Hovoří samo za sebe.

Zjistěte, zda je BIKTARVY®  
vhodné řešení pro Vaše pacienty.

## BIKTARVY® ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

**Název:** Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg potahované tablety, Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety

**Složení:** 1 potahovaná tableta obsahuje bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 30 mg, emtricitabinum 120 mg a tenofoviru alafenamidu fumaras v množství odpovídajícím tenofoviru alafenamidu 15 mg nebo bictegravirum natricum v množství odpovídajícím bictegravirum 50 mg, emtricitabinum 200 mg a tenofoviru alafenamidu fumaras v množství odpovídajícím tenofoviru alafenamidu 25 mg. **Indikace:** Léčba infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let a o tělesné hmotnosti minimálně 14 kg bez prokázané současné či předchozí virové rezistence na skupinu inhibitorů integrázy, emtricitabin nebo tenofovir. **Dávkování a způsob podání:** Pediatrickí pacienti ve věku od 2 let a s tělesnou hmotností minimálně 14 kg a maximálně 25 kg: Užívá se jedna tableta o síle 30 mg/120 mg/15 mg jednou denně, užívána perorálně, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Dospělí a pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností minimálně 25 kg: Jedna tableta o síle 50 mg/200 mg/25 mg jednou denně, užívána perorálně, lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Starší pacienti: U pacientů ve věku ≥ 65 let není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou (třída A podle Child Pugh) nebo středně těžkou (třída B podle Child Pugh) poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Přípravek Biktarvy nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Child Pugh) studován. Porucha funkce ledvin: U pacientů s tělesnou hmotností ≥ 35 kg s odhadovanou clearance kreatininu (CrCl) ≥ 30 ml/min není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. U dospělých pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin (odhadovaná clearance kreatininu < 15 ml/min), kteří jsou léčeni chronickou hemodialýzou, není nutná úprava dávkování přípravku Biktarvy. Obecně je však vhodné se podávání přípravku Biktarvy vyhnout a přípravek Biktarvy má být u těchto pacientů použit, pouze pokud se předpokládá, že potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky. Ve dnech, kdy je pacient léčen hemodialýzou, se má přípravek Biktarvy podávat po dokončení léčby hemodialýzou. Podávání přípravku Biktarvy se nemá zahajovat u pacientů s odhadovanou clearance kreatininu ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min nebo < 15 ml/min, kteří nejsou léčeni chronickou hemodialýzou, protože bezpečnost přípravku Biktarvy nebyla u těchto populací stanovena. U pacientů s tělesnou hmotností < 35 kg s poruchou funkce ledvin nebo u pediatrických pacientů mladších 18 let v terminálním stadiu

onemocnění ledvin nejsou k dispozici žádné údaje ohledně doporučené dávky. Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost přípravku Biktarvy u dětí mladších 2 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 14 kg nebyly dosud stanoveny. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. Současné podání s rifampicinem a třezalkou tečkovanou. Podrobnosti o dalších kontraindikacích viz plná verze SPC. **Zvláštní upozornění:** Pacienti souběžně infikovaní HIV a virem hepatitidy B nebo C: Přerušení léčby může být u pacientů současně infikovaných HIV a HBV spojeno s těžkou akutní exacerbací hepatitidy, je potřeba pečlivé sledování. Onemocnění jater: U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, se při kombinované antiretrovirové terapii (CART) projevuje zvýšená četnost abnormalit funkce jater. Tělesná hmotnost a metabolické parametry: V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Mitochondriální dysfunkce: Nukleosidová a nukleotidová analoga mohou různým způsobem ovlivnit mitochondriální funkci. Syndrom imunitní reaktivace: Při zahájení CART se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout závažná reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Pacienti mají být poučeni. Oportunní infekce: U pacientů se mohou vyvíjet oportunní infekce. Osteonekróza: Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže. Nefrotoxicita: Po uvedení na trh byly u přípravků obsahujících tenofovir-alafenamid hlášeny případy poruchy funkce ledvin, včetně akutního renálního selhání a proximální renální tubulopatie. Potenciální riziko nefrotoxicity vyplývající z chronické expozice nízkým hladinám tenofoviru nelze vyloučit. Doporučuje se, aby byla u všech pacientů před léčbou nebo při zahájení léčby přípravkem Biktarvy vyhodnocena funkce ledvin a aby byla u všech pacientů dle klinické potřeby sledována také v průběhu léčby. Pokud u pacienta dojde ke klinicky významnému zhoršení funkce ledvin nebo se vyskytnou příznaky proximální renální tubulopatie, je nutné zvážit přerušení léčby přípravkem Biktarvy. Současné podávání s jinými léčivými přípravky: Přípravek Biktarvy se nemá podávat nalačno současně s antacidy obsahujícími hořčík/hliník nebo doplňky stravy obsahujícími železo. Přípravek Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před nebo s jídlem 2 hodiny po antacidech obsahujících hořčík a/nebo hliník. Biktarvy se má podávat nejméně 2 hodiny před užitím doplňků stravy obsahujících železo, nebo se má užívat s jídlem. Některé léčivé látky se nedoporučuje podávat současně s Biktarvy: atazanavir, karbamazepin, cyklosporin (intravenózní nebo

perorálně) oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, rifabutin, rifapentin nebo sukralfát. Pediatrická populace: Dlouhodobé účinky změn BMD na rostoucí kost včetně rizika fraktury jsou nejisté. **Interakce:** Mohou se objevit jakékoli interakce, které byly zjištěny jednotlivě u bictegraviru, emtricitabinu a tenofovir-alafenamidu. Přípravek Biktarvy nemá být současně podáván s jinými antiretrovirovými léčivými přípravky. Kontraindikace současného užívání: Současné podávání bictegraviru a léčivých přípravků, které silně indukují CYP3A a UGT1A1, jako jsou rifampicin nebo třezalka tečkovaná, může významně snížit koncentraci bictegraviru v plazmě. Současné podávání emtricitabinu s léčivými přípravky, které jsou vylučovány aktivní tubulární sekrecí, může zvýšit koncentrace emtricitabinu a/nebo současně podávaného léčivého přípravku. Léčivé přípravky, které snižují renální funkci, mohou zvyšovat koncentrace emtricitabinu. Současné podávání přípravku Biktarvy s léčivými přípravky, které silně ovlivňují aktivitu P gp a BCRP, může vést ke změnám absorpce tenofovir-alafenamidu. Předpokládá se, že léčivé přípravky, které indukují aktivitu P gp (např. rifabutin, karbamazepin, fenobarbital), snižují absorpci tenofovir-alafenamidu, což může mít za následek snížení plazmatické koncentrace tenofovir-alafenamidu. Další možné interakce viz plná verze SPC. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Přípravek Biktarvy se má používat během těhotenství pouze v případě, že potenciální přínos převyšuje jeho potenciální riziko pro plod; kojení se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Pacienti mají být informováni, že při léčbě mohou pozorovat bolest hlavy, průjem, nauzea, deprese, abnormální sny, závrať, únava. Podrobnosti o dalších nežádoucích účincích viz plná verze SPC. **Předávkování:** Postupuje se symptomaticky viz SPC. **Uchovávání:** Lahvička: V původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí, v dobře uzavřené lahvičce. Nepoužívejte, pokud je uzavěr garantující neporušenost obalu na uzavěři lahvičky poškozený nebo chybí. Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Nepoužívejte, pokud je fólie blistru porušená nebo protřezaná. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, T45 DP77, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/18/1289/001-006. **Datum revize textu:** 04/2023.

**Přípravek je vydáván pouze na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (pouze Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg potahované tablety). Před předepsáním přípravku si přečtěte plnou verzi Souhrnu údajů o přípravku.**

# Interní komorbidity a komplikace terapie roztroušené sklerózy – nenechte se zaskočit!

**Dominika Šťastná<sup>1</sup>, Jana Seňavová<sup>2,3</sup>, Michaela Andělová<sup>1</sup>, Ingrid Menkyová<sup>1,4</sup>, Otakar Pšenička<sup>5</sup>, Dana Horáková<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>I. interní klinika – klinika hematologie 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>3</sup>BIOCEV, 1. LF UK v Praze

<sup>4</sup>II. neurologická klinika LF UK a UNB, Bratislava

<sup>5</sup>III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému postihující převážně mladé dospělé. Mezi faktory mající příznivý vliv na průběh nemoci patří časná protizánětlivá léčba a ovlivnění přidružených onemocnění. Nejčastější komorbidity vyskytující se u pacientů s RS s větší frekvencí než v obecné populaci jsou neurologické, psychiatrické, kardiovaskulární, metabolické a autoimunitní. Stejně jako kompenzace komorbidit ovlivňuje průběh RS, je v některých případech spojena dekompenzace RS s horším průběhem přidružených onemocnění. Vzhledem ke společným rizikovým faktorům a částečně společné imunopatogenezi lze zejména u některých autoimunitních onemocnění využít léčbu pokrývající více nemocí. Některé léky ale mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity či další choroby potencovat. Specifickou kapitolou jsou pak nežádoucí účinky a komplikace léčby (zejména infekce a malignity) chorobu modifikujících terapií využívaných u pacientů s RS. Případné přerušování terapie však přináší značná rizika a je ho vždy nutné diskutovat s ošetřujícím lékařem RS centra. Zcela klíčová je zde proto úzká mezioborová spolupráce.

**Klíčová slova:** autoimunitní onemocnění, chorobu modifikující terapie, komorbidity, lékové interakce, nežádoucí účinky, roztroušená skleróza.

## Internal comorbidities and complications of multiple sclerosis therapy – don't be caught off guard!

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system, mainly affecting young adults. Factors positively influencing its course include early antiinflammatory treatment and the influencing of other comorbidities. The most common comorbidities occurring in MS patients with a higher frequency than in the general population are neurological, psychiatric, cardiovascular, metabolic and autoimmune. Just as comorbidity compensation affects the course of MS, in some cases, MS decompensation is associated with a worse course of associated diseases. Due to common risk factors and partially shared immunopathogenesis, treatment covering multiple conditions can be used, especially for some autoimmune diseases. On the other hand, some drugs may potentiate the development of other autoimmunity or disorder. A special topic is the side effects and complications of treatment (especially infections and malignancies) of disease-modifying therapies used in patients with MS. However, the potential treatment discontinuation carries significant risks and should always be discussed with the MS specialist. Therefore, close interdisciplinary collaboration is crucial.

**Key words:** autoimmune diseases, disease-modifying therapies, comorbidities, drug interactions, adverse effects, multiple sclerosis.

## Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému postihující převážně mladé dospělé. Bez léčby vede v řádu let až dekád k závažné invaliditě. Prevalence nemoci navíc celosvětově stoupá. Dle dat z roku 2020 žije s diagnózou RS přibližně 2,8 milionů lidí, což je o 30 % více než v roce 2013 (1). V České republice se počet pacientů odhaduje na přibližně 22–25 000 (2). V rámci nejčastějšího fenotypu, relaps-remitentní RS, dochází k intermitentnímu vzplanutí autoimunitní zánětlivé aktivity s rozvojem přechodné akutní neurologické symptomatologie na pozadí čím dál tím více vyjádřené neurodegenerace podmiňující progresi disability. U progresivních forem naopak neurodegenerace dominuje již od počátku nemoci a podíl zánětlivé složky ubývá (3).

Nemoc má variabilní průběh, proč tomu tak je, zatím nebylo zcela uspokojivě objasněno. Existuje ale už dostatek důkazů o tom, že mezi faktory mající příznivý vliv na průběh nemoci patří časná protizánětlivá léčba (4, 5) a ovlivnění dalších přidružených onemocnění (6, 7). Mezi nejčastější komorbiditu vyskytující se u pacientů s RS s vyšší frekvencí než v obecné populaci patří neurologické, psychiatrické, kardiovaskulární, metabolické a autoimunitní (7). Specifickou kapitolou jsou pak nežádoucí účinky a komplikace léčby (zejména infekce a malignity) v současnosti již více než 15 chorobu modifikujících terapií (DMT) využívaných u pacientů s RS (3, 8).

Vyvstává tedy několik otázek – jak u pacientů s RS a interními komorbiditami postupovat? Kdy pomýšlet na nežádoucí účinky terapie a na jaké lékové interakce si dát pozor? A v neposlední řadě, kdy lze naopak léků využívaných v interních oborech využít k příznivému ovlivnění RS?

## Kardiovaskulární, metabolická onemocnění a anémie

Kardiovaskulární komorbiditu (tromboembolická nemoc, abnormality srdečního rytmu a krevního tlaku, ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda), které se u pacientů s RS vyskytují s vyšší incidencí i prevalencí (7), jsou dle rozsáhlé práce vycházející z dat dánského národního registru druhou nejčastější příčinou úmrtí (15,5 %) v této populaci (9). Pozoruhodným zjištěním je i vyšší riziko rozvoje RS (10) a relapsu nemoci (11) u pacientů s anémií. Kardiovaskulární komorbiditu se vyskytují často spolu s metabolickými (zejména dyslipidemií, inzulinovou rezistencí nebo osteoporózou). Jejich výskyt je u pacientů s RS rovněž vyšší (12–15).

Jednou z možných příčin jsou některé společné rizikové faktory (např. kouření nebo obezita) RS a kardiovaskulárních i metabolických onemocnění (16). Dalším potenciálním důvodem je nižší mobilita, související hmotnostní nárůst a celkově horší zdravotní stav u pacientů s větším neurologickým postižením (17). Vliv může mít rovněž narušení cirkadiálních rytmů ovlivňujících řadu metabolických pochodů (18). Částečně souvisí výskyt interních onemocnění i s podávanou terapií, v takovém případě je těžké rozhodnout, zda se jedná o komorbiditu či nežádoucí účinek. Svými kardiovaskulárními nežádoucími účinky jsou charakteristické zejména sфинgosin1fosfátové (S1P) modulatory (fingolimod, siponimod, ponesimod a ozanimod). Podtypy receptorů S1PR1, S1PR2 a S1PR3 se totiž nachází mimo jiné na kardiomyocytech,

endotelových buňkách a hladké svaloviny cév. Nežádoucí účinky objevující se okamžitě po podání (zejména prodloužení QT intervalu a bradykardie) souvisí s parasympatickým efektem terapie a mohou si vyžádat dočasné přerušování užívání betablokátorů. Dlouhodobě mají S1P modulatory efekt spíše sympatikotonický, vedoucí k mírnému zvýšení krevního tlaku a snížení senzitivity baroreflexu (19). Zapomínat nesmíme ani na vliv kortikoterapie využívané u pacientů s RS zejména v rámci akutní terapie. U starších pacientů se můžeme setkat i s dlouhodobými nežádoucími účinky chronické kortikoterapie, např. s osteoporózou a zhoršením glukózové tolerance.

Vztah komorbidit a RS je obousměrný. Jejich přítomnost totiž také negativně ovlivňuje průběh RS, a to jak ve smyslu klinické progresie (relapsy a postupný nárůst disability), tak ve smyslu zhoršení patrném na magnetické rezonanci (MR; nová ložiska a atrofie) (11, 20, 21). Tento fenomén by mohl být vysvětlením v současnosti zkoumaného slibného efektu statinů na průběh progresivní RS (22, 23). Na horším průběhu RS by se ale mohl podílet i nižší efekt imunomodulační terapie pozorovaný u obézních pacientů pravděpodobně podmíněný změnou farmakokinetiky (24). V neposlední řadě pak zvyšují somatické komorbiditu RS riziko psychiatrických onemocnění a s nimi spojených komplikací (zhoršení symptomů RS, rizikové chování, abúzus, nižší adherence k léčbě, stigmatizace) (25). Terapie RS a léčba, ale i prevence interních komorbidit by tak bezesporu měly jít ruku v ruce.

## Když komorbidita není komorbiditou, ale symptomem

Velice vzácně mohou být závažné interní stavy symptomem, respektive i první manifestací RS. Byly popsány případy fatálních arytmí, akutních kardiomyopatií typu tako-tsubo i akutního plicního edému u akutních ložisek demyelinizace v mozkovém kmeni, zejm. v prodloužené míše (26–28). V případě ložisek uložených v oblasti area postrema se popisuje nauzea a profuzní zvracení (29). U hypotalamických ložisek je možný výskyt poruch homeostázy tekutin, např. diabetes insipidus (30). Diagnóza RS, by však neměla vést k tomu, že se u příznaků, které by mohly souviset s RS, nebude zvažovat jiná diagnóza. Zmírně například širokou diferenciální diagnózu únavy a poklesu výkonnosti, bolesti končetin či části trupu, za kterými se mohou skrývat závažné akutní interní stavy (které mohou navíc být zhoršeny podáním kortikosteroidů) či méně akutní, ale rovněž důležité revmatologické, onkologické a další komorbiditu.

## Autoimunita – vrána k vráně sedá

Roztroušená skleróza má jakožto autoimunitně zprostředkované onemocnění řadu společných imunopatogenetických rysů a rizikových faktorů s dalšími autoimunitními chorobami. Není tedy divu, že se některé z nich (například psoriáza, astma bronchiale, autoimunitní tyreoiditida, diabetes mellitus 1. typu, celiakie, Sjögrenův syndrom, idiopatické střešní záněty, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematoses nebo atopická dermatitida) vyskytují u pacientů s RS častěji (12). Na problém se dá nahlížet i z opačného konce – u pacientů s autoimunitními onemocněními se vyskytuje častěji RS. Například při souběhu psoriázy a RS bývá ve většině případů (78 %) RS diagnostikována až jako druhá (31).

**Tab. 1.** Překryv terapií častých autoimunitních onemocnění. Více viz (35)

	RS	IBD	PSO	RA
<b>Klasická imunosupresiva</b>				
MTX	+	+	+	++
AZA	+	++	+	+
MMF	+	+	+	+
5-ASA	(+/-)	++	(-)	+
HCQ	(+)	(+)	-	+
CYA/TAC	+	++	++	++
<b>Injekční + perorální DMT</b>				
IFN	++	(-)	(-)	(-)
TER	++	(-)	+	++
DMF	++	(+)	++	(+)
S1P	+++	++	(+)	(+)
<b>Monoklonální protilátky</b>				
NATA	+++	++	(-)	(-)
ALEM	(+++)	x	(+)	(+++)
xCD20	+++	(-)	(-)	+++
xTNF $\alpha$	---	+++	+++	+++
TOC	(+/-)	(+)	(-)	+
USTE	(+)	++	+++	x
SEC	+	+/-	+++	(+)
<b>Další</b>				
JAK	(+)	++	++	++
Abatacept	x	x	+	++
Anakinra	x	(+)	+	++

RS – roztroušená skleróza, IBD – idiopatické střevní záněty, PSO – psoriáza, RA – revmatoidní artritida, MTX – methotrexát, AZA – azathioprin, MMF – mykofenolat mofetil, 5-ASA – 5-aminosalicylová kyselina, HCQ – hydrochlorochin, CYA/TAC – cyklosporin/tacrolimus, DMT – chorobu modifikující terapie, IFN – interferony, TER – teriflunomid, DMF – dimethyl fumarát, S1P – sfingosin 1 fosfátový modulátor, NATA – natalizumab, ALEM – alemtuzumab, xCD20 – anti-CD20 terapie, xTNF $\alpha$  – protilátky proti faktoru nekrotizujícího nádory, TOC – tocilizumab, USTE – ustekinumab, SEC – secukinumab, JAK – inhibitory Janus kináz, červená barva – kontraindikováno, zelená barva – výhodná volba terapie

Progrese, respektive vzplanutí jednoho autoimunitního onemocnění je také často spojeno se zhoršením onemocnění přidruženého. Pacienti s RS a revmatoidní artritidou mají až třikrát vyšší riziko relapsu RS (11) a naopak mají pacienti s RS horší průběh psoriázy, autoimunitní tyreoiditidy a diabetu (32). Autoimunitní komorbiditativy mohou být také spojeny s prognosticky závažnějším MR nálezem. Např. u psoriázy byla prokázána vyšší četnost kmenových a mozečkových ložisek (33).

Některé DMT mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity iniciovat nebo již preexistující autoimunitu zhoršit. Klasickým příkladem je alemtuzumab, který vede až u třetiny pacientů k rozvoji Graves-Basedowovy choroby, vzácněji k rozvoji autoimunitní trombocytopenie či Goodpastureova syndromu (34). Určitý překryv imunopatogeneze jednotlivých autoimunitních onemocnění se však dá brát z určitého úhlu pohledu i jako výhoda. Mnohdy lze totiž využít léčbu pokrývající více onemocnění, např. natalizumab u pacientů s RS a Crohnovou nemocí (Tab. 1). Zcela zásadní je proto úzká mezioborová spolupráce.

### Primum non nocere

Algoritmus léčby RS se s přibývajícím poznatky mění a posouvá se k účinnějším DMT podávaným hned na počátku nemoci. Ačkoliv se sebou tento přístup přináší oddálení či zamezení dlouhodobých následků RS (36, 37), pojí se i s vyšším rizikem plynoucím zejména z nežádoucích účinků terapie. Tyto nežádoucí účinky jsou pak následně často v díkci lékařů oboru interní medicíny. Spolu s vyšším účinkem terapie a delším dožitím pacientů se zvýrazňuje i důležitost komorbidit a lékových interakcí, na které se často zapomíná (Tab. 2).

Vzhledem k tomu, že DMT využívané v terapii RS mají imunosupresivní, respektive imunomodulační účinky, je třeba dbát zvýšené opatrnosti zejména s ohledem na infekční komplikace a oddálené malignity (zejména

**Tab. 2.** Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy, její kontraindikace, vybrané nežádoucí účinky a lékové interakce. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (3, 38, 43). Dále čerpáno z (8, 44, 45)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky	Lékové interakce
<b>Interferon beta 1a (Avonex, Plegridy, Rebif 22, Rebif 44)</b> <b>Interferon beta 1b (Betaferon, Extavia)</b>	Závažná depresivní porucha a/nebo suicidální myšlenky	Chřipkové příznaky, možné zvýšení jaterních testů a změny v krevním obraze, kožní reakce, deprese; byly hlášeny případy tyreopatie, TTP a HUS	Inhibice CYP1A2 – zvýšení expozice teofylinu, duloxetinu; zvýšení myelotoxicity ACE inhibitorů, snížení účinku inhibitorů AChE
<b>Glatiramer acetát (Copaxone)</b>	Hypersenzitivita na mannitol	Reakce v místě vpichu, bezprostřední poinjekční reakce	
<b>Teriflunomid (Aubagio)</b>	Hepatopatie (Child-Pugh třídy C), těhotenství a kojení, závažný imunodeficit, významně narušená funkce kostní dřevě, závažná aktivní infekce, renální selhání s hemodialýzou, závažná hypoproteinemie	Gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, alopecie, arteriální hypertenze	Substrát CYP3A – snížení expozice rifampicinem ( $\geq 40\%$ ), inhibitor CYP2C8 – zvýšení expozice repaglinidu ( $\geq 150\%$ ), inhibitor CYP3A4, inhibitor OAT – zvýšení expozice cefakloru, inhibitor BCRP a OATP – zvýšení expozice rosuvastatinu
<b>Dimethyl-fumarát (Tecfidera)</b>		Zarudnutí kůže a návaly horka, gastrointestinální obtíže, lymfopenie, hepatopatie, nález ketonů v moči	Při užití většího množství alkoholu výrazné gastrointestinální obtíže, při souběžné léčbě nefrotoxicími přípravky (aminoglykosidy, diuretika, NSAID) nefropatie
<b>Natalizumab (Tysabri)</b>	PML, vysoké riziko oportunních infekcí a narušení imunity předchozími terapiemi (např. mitoxantronem nebo cyklofosfamidem), aktivní malignita s výjimkou bazocelulárního karcinomu kůže	Progresivní multifokální leukoencefalopatie, imunorekonstituční zánětlivý syndrom po ukončení	Nekombinovat s imunosupresivy včetně inhibitorů TNF $\alpha$

**Tab. 2.** Chorobu modifikující terapie v léčbě roztroušené sklerózy, její kontraindikace, vybrané nežádoucí účinky a lékové interakce. Pro mechanismus účinku, dávkování a podrobnější informace viz (3, 38, 43). Dále čerpáno z (8, 44, 45)

Účinná látka (název přípravku)	Kontraindikace	Vybrané nežádoucí účinky	Lékové interakce
<b>Alemtuzumab (Lemtrada)</b>	Infekce virem lidské imunodeficiency, závažná aktivní infekce, nekontrolovaná hypertenze, anamnéza cervikocefalické arteriální disekce, anamnéza CMP, anginy pectoris nebo IM, koagulopatie, léčba protidestičkovou nebo antikoagulační léčbou, souběžné další autoimunitní onemocnění	Infuzní reakce, herpetické a jiné infekce, autoimunitní komplikace (zejména tyroiditida), lymfopenie, leukopenie, lymfadenopatie, arytmie, alopecie, dysmenorhea, reaktivace HBV/HCV, možný vyšší výskyt malignit (karcinom štítné žlázy, melanom, lymfoproliferativní poruchy), nefropatie, kardiovaskulární onemocnění	S protidestičkovou a antikoagulační terapií může mírně zvýšit riziko krvácení
<b>Okrelizumab (Ocrevus) Ofatumumab (Kesimpta)</b>	Hepatitida, maligní onemocnění, současná aktivní infekce	Infuzní reakce, infekce (např. až 9x vyšší riziko covidové pneumonie, reaktivace HSV1, VZV, HBV), malignity (karcinom prsu?)	
<b>Kladribin (Mavenclad)</b>	Infekce virem lidské imunodeficiency, aktivní chronická infekce (tuberkulóza nebo hepatitida), zahájení u imunokompromitovaných pacientů, těhotenství a kojení, aktivní malignita	Lymfopenie, neutropenie, hypoglobulinemie, infekce, malignity, teratogenicita, hematotoxicita, graft vs. hostitel reakce na podání transfuze, hepatopatie, srdeční selhání, reaktivace HSV1, VZV	Obsah hydroxypropylbetadexu – tvorba komplexů s dalšími léčivými přípravky zejm. s nízkou rozpustností (nutnost odstupu 3 hod.), silné inhibitory transportérů ENT1, CNT3 a BCRP, silné induktory transportérů BCRP a P-glykoproteinu
<b>Fingolimod (Gilenya)</b>	Syndrom imunodeficiency, vysoké riziko oportunních infekcí, závažné aktivní infekce (hepatitida, TBC), aktivní maligní onemocnění s výjimkou kožního bazocelulárního karcinomu, hepatopatie (Child-Pugh třída C)	Bradykardie až AV blok, makulární edém, relativní lymfopenie (mělo by být > 0,2 × 10 <sup>9</sup> /l), hepatopatie, arteriální hypertenze, reaktivace HSV1, VZV, HPV, kožní malignity	Substrát CYP4F2 (CYP3A4) – zvýšení expozice ketokonazolem (≥ 60 %), snížení expozice karbamazepinem (≥ 40 %), prohlubuje bradykardii betablokátorů, ivabradinu, verapamilu a diltiazemu, atropin antagonizuje jím navozenou bradykardii
<b>Siponimod (Mayzent)</b>			Substrát CYP2C9 (CYP3A4) – zvýšení expozice flukonazolem (≥ 100 %), polymorfismus CYP2C9, snížení expozice karbamazepinem (≥ 60 %), při titraci malý až střední negativně chronotropní efekt
<b>Ozanimod (Zeposia)</b>			substrát CYP2C8 a MAO-B – snížení expozice karbamazepinem (≥ 50 %), při titraci zanedbatelný negativně chronotropní efekt
<b>Ponesimod (Ponvory)</b>			Při titraci malý negativně chronotropní efekt

TTP – trombotická trombocytopenická purpura, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, ACE – angiotenzin-konvertující enzym, AChE – acetylcholinesteráza, OAT – transportéry organických aniontů, BCRP – breast cancer resistance protein, OATP – organic anion transporting polypeptide, NSAID – nesteroidní antiflogistikum, PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie, TNFα – faktor a nekrotizující nádory, CMP – cévní mozková příhoda, IM – infarkt myokardu, HBV – hepatitida B, HCV – hepatitida C, HSV1 – virus Herpes simplex 1, VZV – virus Varicelly zoster, ENT1 – equilibrative nucleoside transporter 1, CNT3 – concentrative nucleoside transporter 3, TBC – tuberkulóza, AV – atrio-ventrikulární, HPV – lidský papilomavirus, MAO-B – monoaminoxidáza typu B

u antiCD20 terapie – okrelizumab, ofatumumab, S1P modulátorů, alemtuzumabu a kladribinu) (3, 8). Případné přerušení, oddálení či vysazení terapie je však nutné vždy nejprve diskutovat s ošetřujícím lékařem RS centra za pečlivého vyhodnocení možných přínosů a rizik pro konkrétního pacienta. Zvláštní opatrnosti je pak vzhledem k vysokému riziku rebound fenoménu (vzplanutí aktivity RS po vysazení imunomodulační léčby převyšující aktivitu před zahájením dané terapie) nutné dbát u pacientů léčených natalizumabem a S1P modulátory. U těchto DMT je nutné při vysazování dodržovat specifické postupy minimalizující riziko zmiňovaného rebound fenoménu. Zdrojem možné diagnostické nejistoty pak mohou být změny v krevním obraze související s mechanismem účinku některých DMT (zejména výrazná, ale relativní lymfopenie > 0,2 × 10<sup>9</sup>/l u pacientů léčených S1P modulátory zabraňujícím vycestování lymfocytů z lymfatických uzlin) (3, 38). Zapomínat nesmíme ani na komplikace spojené s imunosupresivní

léčbou (např. cyklofosamid nebo mitoxantron), kterou pacient již neužívá a která může vést k rozvoji zejména onkologických onemocnění i roky po ukončení terapie, a u těchto pacientů pravidelně provádět onkologický screening.

Vzhledem k mechanismu účinku DMT i autoimunitní podstatě RS je vhodná konzultace neurologa také před vakcinací. Očkování je i vzhledem k vyššímu riziku relapsu i komplikací plynoucích z infekčních onemocnění (39) zcela jistě indikováno. Zároveň však nesmíme zapomínat na potenciální riziko exacerbace v souvislosti s vakcinací (40, 41). Absolutně kontraindikována je u RS vakcína proti žluté zimnici, velké opatrnosti je třeba dbát u živých vakcín. Naopak není pochyb o jasném benefitu a nutnosti vakcinace proti tetanu, při užívání některých DMT také proti viru *Varicelly zoster*. Důležité je načasování, vakcinace by měla proběhnout vždy v době stabilizace nemoci a v případě některých DMT s dostatečným odstupem

od jejich podání: u ocrelizumabu pět měsíců po poslední infuzi, v případě terapie alemtuzumabem nebo kladribinem lze očkovat nejdříve za šest měsíců po posledním pulzu léčby, eventuálně dříve, ale vždy za předpokladu normalizace krevního obrazu, po podání vysokodávkovaného kortikosteroidu je vhodné odložit podání vakcíny alespoň o čtyři týdny (42). Obecně pak platí, že je u pacientů s RS vhodné vždy před indikací vakcíny zkontrolovat titr již existujících protilátek.

## Závěr

Kompenzace přidružených onemocnění je u RS zcela jistě zásadním faktorem ovlivňujícím průběh nemoci. Platí to však i naopak.

## LITERATURA

- Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* 2020;6(14):1816-21.
- Stastna D, Drahota J, Lauer M, et al. The Czech National MS Registry (ReMuS): Data trends in multiple sclerosis patients whose first disease-modifying therapies were initiated from 2013 to 2021. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2023.
- Šťastná D, Menkyová Ingrid, Horáková D. Vysoce účinná terapie již od první ataky – důležitý posun v léčbě roztroušené sklerózy? *Neu praxi.* 2023 Jan 1;24(1):40-4.
- Cerqueira JJ, Compston DAS, Geraldes R, et al. Time matters in multiple sclerosis: can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(8):844-50.
- Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(9):1233-40.
- Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al. Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology.* 2009;72(2):117-4.
- Hauer L, Perneckzy J, Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: a systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *Journal of Neurology.* 2021;268:4066-77.
- Mirabella M, Annovazzi P, Brownlee W et al. Treatment Challenges in Multiple Sclerosis – A Continued Role for Glatiramer Acetate? *Front Neurol.* 2022;13:618.
- Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain.* 2004;127(4): 844-50.
- Koudriavtseva T, Renna R, Plantone D, et al. Association between Anemia and Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):233-7.
- Tetty P, Siejka D, Simpson S, et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. 2016;46(2):106-13.
- Marrie RA, Reider N, Cohen J, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2015;21(3):318-31.
- Bisson EJ, Finlayson ML, Ekuma O, et al. Multiple sclerosis is associated with low bone mineral density and osteoporosis. *Neurol Clin Pract.* 2019;9(5):391-9.
- Wens I, Dalgas U, Deckx N et al. Does multiple sclerosis affect glucose tolerance? *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;20(9):1273-6.
- Oliveira SR, Colado Simão AN, Kallaur AP, et al. Disability in patients with multiple sclerosis: Influence of insulin resistance, adiposity, and oxidative stress. *Nutrition.* 2014;30(3):268-73.
- Gianfrancesco MA, Acuna B, Shen L, et al. Obesity during childhood and adolescence increases susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(5):e435.
- Moss BP, Rensel MR, Hersh CM. Wellness and the Role of Comorbidities in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):999-1017.
- Zikán MV. Skelet a roztroušená skleróza (habilitační práce). 2017.
- Constantinescu V, Haase R, Akgün K, et al. S1P receptor modulators and the cardiovascular autonomic nervous system in multiple sclerosis: a narrative review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15.
- Kappus N, Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, et al. Cardiovascular risk factors are associated with increased lesion burden and brain atrophy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):181-7.
- Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology* 2017;89(24):2455.
- Multiple Sclerosis-Simvastatin Trial 2 – Full Text View – ClinicalTrials.gov [citováno 2023-05-01]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03387670>.

U některých, zejména autoimunitních komorbidit lze dokonce využít léčbu pokrývající vícero nemocí. Některé léky ale mohou paradoxně vývoj jiné autoimunity či komorbidit potencionovat. Pro zdravotníky pečující o pacienta bez ohledu na jejich specializaci je výzvou, ale zároveň nezbytností, vyhodnocovat lékové interakce a nežádoucí účinky podávaných léků, a to napříč jednotlivými obory. Tato situace se stává komplikovanější při kumulaci vícero komorbidit. Zcela klíčová je zde proto úzká mezioborová spolupráce, prevence rizikových faktorů a edukace pacienta i rodiny.

*Práce byla podpořena grantem MZ ČR-RVO-VFN64165 a výzkumným programem Univerzity Karlovy Cooperatio, neurovědy.*

- Abdalla MA, Zakhary CM, Rushdi H, et al. The Effectiveness of Statins as Potential Therapy for Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Randomized Controlled trials. *Cureus.* 2021;13(9).
- Huppke B, Ellenberger D, Hummel H, et al. Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurol.* 2019;76(10):1157-65.
- Marrie RA, Patten SB, Greenfield J, et al. Physical comorbidities increase the risk of psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *Brain Behav.* 2016; 6(9).
- Hengstman GJD, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. *Multiple Sclerosis Journal.* 2011;17(9):1146-8.
- Crawley F, Saddeh I, Barker S, Katifi H. Acute pulmonary oedema: presenting symptom of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2001;7(1):71-2.
- Bayer AD, Cahill JF, Rizvi SA. Multiple sclerosis relapse presenting as an acute cardiomyopathy. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;27:7-8.
- Koh YH, Ratnagopal P. Multiple sclerosis with intractable vomiting and atypical area postrema lesion. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45.
- Tiedje V, Schlamann M, Führer D, Moeller LC. Diabetes insipidus as a rare cause of acute cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(12):1676-8.
- Miron G, Gurevich M, Baum S, et al. Psoriasis comorbidity affects multiple sclerosis neurological progression: a retrospective case – control analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017;31(12):2055-61.
- Zivadino R, Raj B, Ramanathan M, et al. Autoimmune Comorbidities Are Associated with Brain Injury in Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology.* 2016;37(6):1010-6.
- Ganesvaran G, Greer JM, Pender MP. Prominent brainstem and cerebellar involvement in multiple sclerosis with psoriasis. *Mult Scler.* 2009;15(6):763-6.
- Coles AJ, Jones JL, Vermersch P, et al. Autoimmunity and long-term safety and efficacy of alemtuzumab for multiple sclerosis: Benefit/risk following review of trial and post-marketing data. *Mult Scler.* 2022;28(5):842-6.
- Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021;14.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019 321(2):175–87.
- Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76(5):536-41.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv [Cited 2023-05-01]. Available from: <https://www.sukl.cz/>.
- Buljevac D, Flach HZ, Hop WCJ, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain.* 2002;125(5):952-60.
- Stastna D, Menkyova I, Drahota J et al. To be or not to be vaccinated: The risk of MS or NMOSD relapse after COVID-19 vaccination and infection. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 65(3):104014.
- Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol.* 2017;264(6):1035-50.
- Horakova D. Doporučení Výboru Sekce klinické neuroimmunologie a likvorologie ČNS ČLS JEP. 2021 [Cited 2023-03-19]. Available from: [www.aktivnizivot.cz](http://www.aktivnizivot.cz).
- Suchopár Š, Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Remedia.* 2022;32:179-90.
- Prokeš M, Suchopár J. Přehled lékových interakcí a rizik specifických léků používaných u roztroušené sklerózy. *Med praxi.* 2016;13(5):e1-e8.
- Stastna D, Menkyova I, Drahota J, et al. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;54:103104.

# Akutní poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou – shrnutí pro praxi

Kateřina Množil Střídová<sup>1</sup>, Soňa Fraňková<sup>2</sup>, Jan Šperl<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

Akutní poškození ledvin (AKI, acute kidney injury) je u pacientů s pokročilým jaterním onemocněním relativně častou komplikací, která významně ovlivňuje jejich mortalitu. Týká se především pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou a současně se vyskytujícím ascitem. Toto duální orgánové postižení může mít různou podobu a podílejí se na něm společně patogenetické mechanismy, které vedou k významnému zhoršení celkové prognózy. Včasný odhalení příčiny a terapeutický zásah se zapojením specialistů (zejména hepatologů a nefrologů) zásadně ovlivňuje přežití těchto nemocných.

**Klíčová slova:** akutní poškození ledvin, hepatorenální syndrom, jaterní cirhóza, léčba.

## Acute kidney injury in patients with cirrhosis – practical summary

Acute kidney injury (AKI) is a relatively common condition in patients with advanced liver disease and which is associated with increased mortality. It mainly affects patients with decompensated cirrhosis, particularly those with advanced portal hypertension and ascites. The dual organ involvement may have different forms. The contributing pathogenetic mechanisms are common and predict a dismal prognosis. Early diagnosis and interventions involving specialists (in particular, hepatologists and nephrologists) are essential to improve outcomes.

**Key words:** acute kidney injury, hepatorenal syndrome, liver cirrhosis, therapy.

## Úvod

Kombinace pokročilého jaterního onemocnění a renální dysfunkce činí v klinické praxi velký problém, kterému je potřeba věnovat pozornost. Týká se to zejména akutního renálního poškození (AKI) u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou. Predominantně jde o funkční renální selhání, jehož nejtěžší formou je hepatorenální syndrom (HRS).

## Hodnocení funkce ledvin u jaterní cirhózy

Tradičním ukazatelem renální funkce je glomerulární filtrace (GF – CKD-EPI, MDRD) endogenního kreatininu odhadnutá na základě měření sérové koncentrace kreatininu (s-Cr). U pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou je však skutečný odhad GF značně limitován (1, 2). Čím závažnější je poškození jater, tím je stupeň nadhodnocení GF vyšší, a to především v důsledku snížené tvorby endogenního kreatininu z důvodu sarkopenie. Koncentrace kreatininu je také ovlivněna objemovou expanzí, redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím

tekutin podaných (včetně roztoků aminokyselin, krve, plazmy), nebo naopak tekutinovou restrikcí a užíváním diuretik. I přes výše uvedené limitace je zmíněný marker pro hodnocení renální funkce stále používán a pro odhalení AKI je klíčové sledování jeho trendu v čase (3).

Koncentrace cystatinu C v séru (neglykosylovaného, nízkomolekulárního proteinu z rodiny inhibitorů cysteinových proteáz, jež je filtrovaný glomeruly a plně reabsorbovaný tubuly ledvin) je dalším slibným markerem k odhadu GF, zejména při rychlých změnách GF, získané výsledky však nejsou zatím zcela jednoznačné a vyžadují obvykle srovnání více metod stanovení GF (1, 2). Další alternativou představuje výpočet frakční exkrece sodíku (FE Na) (4, 12).

Na výzkumné úrovni se zatím nacházejí močové biomarkery, které by mohly, v rámci diferenciální diagnostiky AKI u cirhózy, hrát významnou roli v rozlišení jednotlivých typů renálního postižení. Např. NGAL (Neutrophil Gelatinase – associated Lipocalin) se zdá být přínosným v diagnostice zejména ATN, u které byly zaznamenány výrazně zvý-

šené hodnoty. Mezi další biomarkery AKI patří IL-18 (interleukin 18), KIM-1 (Kidney Injury Molecule -1) a L-FABP (liver-type-fatty-acid binding protein) (4).

## Renální poškození u jaterní cirhózy

Snížená funkce a poškození ledvin u jaterní cirhózy představuje jednu z nejzávažnějších komplikací péče o pacienty s pokročilou jaterní cirhózou. Prognóza těchto pacientů bývá obvykle velmi závažná. Spektrum renálního postižení, které může vést až k renálnímu selhání, je rozmanité (Obr. 1). Příčinou akutního poškození ledvin může být přímé strukturální poškození ledvinného parenchymu a/nebo funkční selhání ledvin, vyplývající z hemodynamických změn provázejících jaterní cirhózu (5).

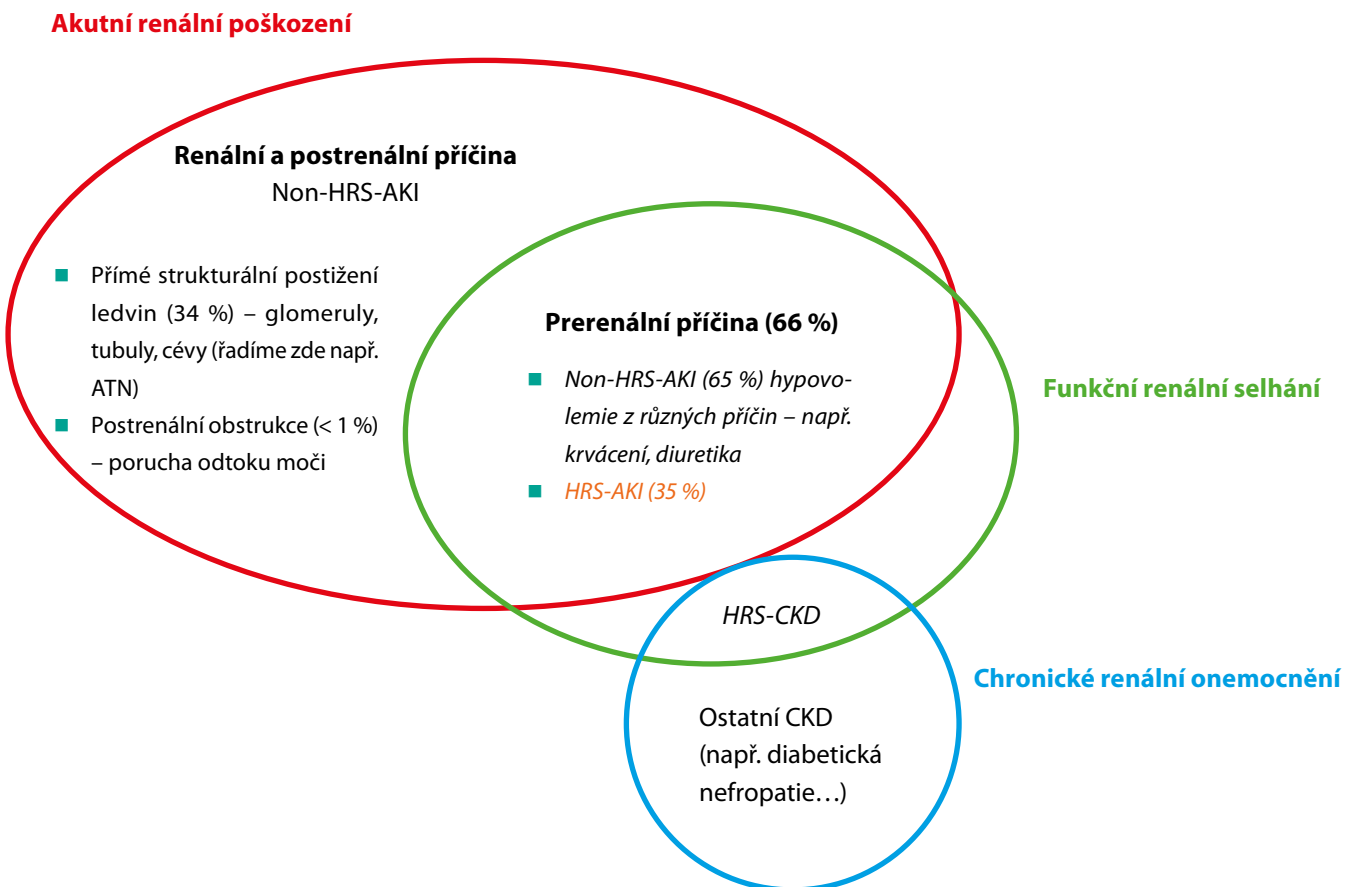
V roce 2015 byla odbornou společností International Club of Ascites (ICA) navržena nová klasifikace akutního renálního postižení v rámci jaterní cirhózy a nová definice HRS. Obě lépe odrážejí klinický scénář a jsou v souladu se současně uznávanou terminologií a klasifikací AKI. Definice a stadia tohoto typu postižení přehledně prezentuje tabulka 1, diagnostická kritéria HRS-AKI pak tabulka 2 (6, 7). Včasně odhalení příčiny a terapeutický zásah je zcela zásadní. Cílem je zabránit rozvoji ireverzibilního renálního selhání. Bohužel i při respektování těchto doporučení je příznivých výsledků při současných možnostech léčby dosaženo jen zřídka (8).

Jednoznačně nejčastější formou AKI u pacientů s jaterní cirhózou je **AKI prerenální etiologie** (66 %). Mezi nejčastější vyvolávající faktory patří např. excesivní diuretická terapie, velkoobjemová paracentéza bez následné aplikace albuminu, krvácení do gastrointestinálního traktu nebo bakteriální infekce (tzv. „volume-responsive“ 65 %). Naproti tomu absence odpovědi na objemovou expanzi definuje hepatorenální syndrom (HRS-AKI) (35 %) (9). Tato forma renálního postižení je spojena se sekundárně navozenou vazokonstrikcí v ledvinách, vznikající v důsledku komplexních cirkulačních změn spojených s portální hypertenzí.

Další formou akutního postižení je strukturální postižení ledvin ve formě **ATN – akutní tubulární nekrózy** (15–34 %) (9). Ta je nejčastěji způsobena ischemickým poškozením tubulů následkem hypotenze (po krvácení z jícnových varixů, při sepsi apod.). Diagnostika ATN představuje skutečnou klinickou výzvu, běžnými rutinními vyšetřeními je prakticky nerozlišitelná od HRS-AKI. Hlavní problém spočívá ve skutečnosti, že hepatorenální syndrom můžeme teoreticky zvrátit specifickou léčbou, zatímco u ATN tato léčba neexistuje.

Klinická jednotka akutní selhání jater nasedající na chronické (**acute on chronic liver failure, ACLF**), v dnešní době často zmiňovaná, úzce souvisí s AKI a je spojena s významně vyšší mortalitou. Přítomnost renální dysfunkce je nejčastějším samotným orgánovým postižením a hlavní komponentou v hodnocení závažnosti akutního jaterního selhání (10).

**Obr. 1.** Typy renálního postižení u pacientů s jaterní cirhózou



AKI nesplňující kritéria HRS-AKI nazýváme souhrnně non-HRS-AKI; ATN – akutní tubulární nekróza; CKD – chronické onemocnění ledvin. Zdroj: Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. Zakim and Boyer's hepatology. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 263. ISBN 9780323375917.

**Tab. 1.** Definice a stadia akutního poškození ledvin u pacientů s cirhózou jater dle ICA (2015)

<b>Výchozí hodnota S-Kreat (baseline):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zjištěná v předchozích 3 měsících před přijetím</li> <li>■ při více známých hodnotách hladina S-Kreat v úzké návaznosti na přijetí k hospitalizaci</li> <li>■ při neznámé předchozí hodnotě hladina S-Kreat při přijetí</li> </ul>
<b>Definice AKI</b>
■ vzestup S-Kreat o $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ v průběhu 48 hodin a/nebo zvýšení S-Kreat o 50 % oproti výchozí známé hodnotě během posledních 7 dnů
<b>Stadia AKI</b>
<b>AKI 1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ zvýšení S-Kreat <math>\geq 26,5</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> nebo zvýšení S-Kreat <math>\geq 1,5</math> až 2násobek od výchozí hladiny</li> <li>■ AKI 1A S-Kreat v době diagnózy <math>&lt; 133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math>/ AKI 1B S-Kreat v době diagnózy <math>\geq 133</math> <math>\mu\text{mol/l}</math></li> </ul>
<b>AKI 2</b>
■ zvýšení S-Kreat nad 2–3násobek výchozí hladiny
<b>AKI 3</b>
■ zvýšení S-Kreat na 3násobek od výchozí hodnoty nebo S-Kreat $\geq 353,6$ $\mu\text{mol/l}$ s akutním zvýšením $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/l}$ nebo zahájení metody náhrady funkce ledvin
<b>Odpověď na léčbu – ano/ne/částečně</b>
AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury), S-Kreat – koncentrace kreatininu v séru Zdroj: European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69:406-460.

**Tab. 2.** Diagnostická kritéria HRS-AKI dle ICA

Jaterní cirhóza s ascitem, akutní jaterní selhání či ACLF
Diagnóza AKI dle diagnostických kritérií ICA
Absence odpovědi v průběhu 48 hodin na volumovou expanzi při použití albuminu 1 g/kg tělesné hmotnosti a současném vysazení diuretik
Absence šoku
Nefrotoxické léky nejsou v současnosti podávány a nebyly podávány ani recentně
Nejsou patrné známky strukturálního poškození ledvin definované následovně:
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ absence proteinurie (<math>&gt; 500</math> mg/den)</li> <li>■ absence mikrohematurie (<math>&gt; 50</math> erytrocytů/zorné pole)</li> <li>■ normální ultrazvukový obraz ledvin</li> </ul>
Podezření na renální vazokonstrikci při FENa $< 0,2$ % (hodnoty $< 0,1$ % znamenají pak vysoké podezření)
Splnění všech výše uvedených kritérií
ACLF – akutní selhání jater nasedající na chronické (acute on chronic liver failure), AKI – akutní poškození ledvin (acute kidney injury), FENa – frakční exkrece sodíku, ICA – International Club of Ascites Zdroj: Krátká K, Libicherová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii. 2021;27(1):7-14.

## Patogeneze hepatorenálního syndromu

HRS-AKI se vyskytuje u pokročilé jaterní cirhózy jakékoliv etiologie. Tradiční a zjednodušené vysvětlení popisuje zásadní úlohu **portální hypertenze**, která je příčinou zpomaleného průtoku krve a sníženého prokrvení portálního řečiště. To vede k uvolnění vazodilatátorů (predominantně oxidu dusnatého, NO) a hromadění krve ve splanchniku. Systémové řečiště je naopak nedostatečně naplněné a cirkulace hyperdynamická, což způsobí aktivaci jak renin-angiotenzin-aldosteronového systému, tak sympatického nervového systému. Reakcí na periferní arteriální vazodilataci je intenzivní renální vazokonstrikce. Poškození ledvin, ke kterému dochází v rámci HRS-AKI, je zprvu reverzibilní, ve svém dalším trvání ovšem vede k nezvratnému selhání ledvin (Obr. 2) (5).

Během uplynulých let však došlo k výraznému posunu v pohledu na patofyziologii tohoto onemocnění, což přehledně dokládá tabulka 3. Kromě cirkulačních změn je nyní velká úloha přisuzována vlivu zánět-

livých změn, které významně ovlivňují terapeutické výsledky s běžně používanými vazokonstriktory ve splanchnickém řečišti (11).

## Vedení farmakoterapie

Základem léčby je včasná identifikace a eliminace spouštěcího faktoru. V klinické praxi by měl být dodržen následující postup (Tab. 4) (3). Od stadia AKI 1 B, při současně splněných kritériích HRS-AKI, se k dosažení zvýšení efektivního cirkulujícího objemu přidává do kombinace s albuminem systémový vazokonstriktor. Pacient by měl být (ideálně) umístěn na monitorované lůžko. Vedení léčby HRS-AKI shrnuje Obr. 3 (3). Obzvláště je kladen důraz na monitoraci výskytu komplikací při terapii vazokonstriktorem (ischemické komplikace), sledování odpovědi na léčbu, její zhodnocení během 7denního podávání, s celkovým podáváním vazokonstriktoru maximálně 14 dní a ukončení jeho podávání při neefektu a směřování k transplantaci jater (ev. i ledviny).

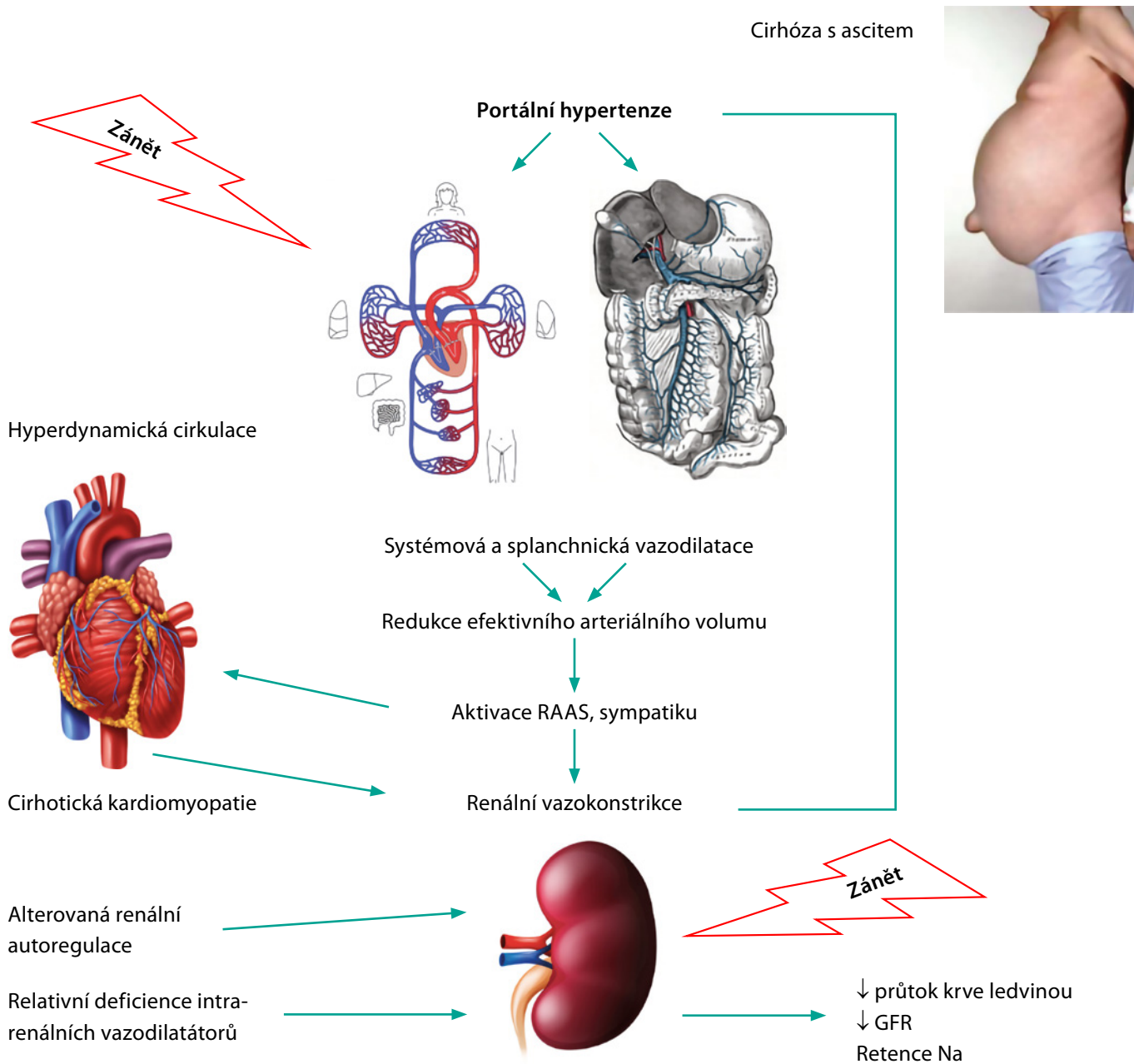
**Albumin** je považován za přirozený plazmaexpander, který udržuje efektivní cirkulující objem, a tím zvyšuje srdeční výdej i v nejpokročilejších fázích jaterního onemocnění. Parenterálně podávaný 20% lidský albumin má v kombinaci s vazokonstriktorem doporučené dávkování 1 g/kg/den (maximálně však 100 g/den) první dva dny, poté s redukcí na 20–40 g/den.

Vazokonstriktční složka léčby může probíhat několika mechanismy, přes agonisty alfa-adrenergických receptorů (norepinefrin seu noradrenalin, midodrin), dále pomocí somatostatinového analogu oktreotidu, vazopresinu či analog vazopresinu (terlipresin, ornipresin). Použití midodrinu a oktreotidu, stejně jako norepinefrinu, je v dnešní době považováno za off-label léčbu. V léčbě HRS-AKI mají však tyto léky stále svoje místo, a to především v případě nedostupnosti ev. kontraindikaci terlipresinu (8). V Evropě schválený a používaný terlipresin je lékem první volby.

**Terlipresin** vazbou na V1 receptory buněk hladkého svalstva způsobuje splanchnickou a systémovou extrarenální vazokonstrikci, zrychluje splanchnický průtok krve a snižuje portální tlak, zlepšuje hyperdynamickou cirkulaci a zlepšuje efektivní cirkulující objem a renální perfuzní tlak. Stimulace receptorů V2 ve stěně sběrných kanálků ledvin

**Obr. 2.** Patogeneze renálního selhání u cirhózy

Pacient s cirhózou a ascitem má systémovou a splanchnickou vazodilataci, ale zároveň renální vazokonstrikci. Přítomnost zánětu a cirhotické kardiomyopatie může dále zhoršovat systémovou vazodilataci i renální vazokonstrikci. Alterovaná renální autoregulace a relativní deficeince intrarenálních vazodilatátorů udržuje renální vazokonstrikci. Ve svém důsledku vede ke snížení průtoku krve ledvinou s poklesem glomerulární filtrace. Pacient je ohrožen rozvojem AKI



Zdroj: Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. Zakim and Boyer's hepatology. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 272. ISBN 9780323375917.

zvyšuje reabsorpci vody, což může vést k hyponatremii. Biologický poločas terlipresinu je 3,5 hodiny, podává se bolusově v dávce 0,5–1 mg intravenózně po 4–6 hodinách s možností postupného navyšování dle klinické odpovědi až na 2 mg/dávku do celkové dávky 12 mg/den. Nutné je sledovat možné nežádoucí účinky. Možné je i podání kontinuální infuzí (2 mg terlipresinu ředěného ve 250 ml roztoku 5% glukózy/24 hodin), kdy je kumulativní denní dávka a výskyt nežádoucích účinků nižší. Alternativu v léčbě představuje noradrenalin.

Mezi nežádoucí účinky léčby patří u albuminu hlavně objemové přetížení, u terlipresinu ischemické komplikace (ischemické srdeční příhody, střevní ischemie, ischemie akrálních částí těla, cévní mozkové

příhody), závažné arytmie, minerálový rozvrat ve formě těžké hyponatremie a plicní edém (12).

**Prevence AKI – obecná doporučení**

Na možnost vzniku HRS-AKI bychom měli myslet především u pacientů s ascitem a spontánní bakteriální peritonitidou (SBP). Prevence HRS-AKI je u těchto pacientů založena na intravenózním podávání albuminu (1–1,5 g/kg/den) a antibiotik (cefalosporiny 3. generace) v akutní fázi, dále na dlouhodobém podávání norfloxacinu (400 mg/den) v rámci prevence SBP. Důraz je kladen také na pečlivou monitoraci pacientů na diuretické léčbě (včetně podávání laktulózy)

**Tab. 3.** Patofyziologické mechanismy uplatňující se při rozvoji HRS-AKI

<b>Vazodilatace ve splanchnickém řečišti (nadprodukce NO)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>hyperkinetická cirkulace</li> <li>arteriální hypovolemie + hypotenze</li> <li>aktivace RAAS, ADH</li> <li>retence Na a vody, diluční hyponatremie</li> <li>renální vazokonstrikce</li> </ul>
<b>Kardiální dysfunkce</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>abnormální/snížená kardiální odpověď na stres (cirhotická kardiomyopatie)</li> <li>neadekvátní srdeční výdej</li> <li>negativní vliv neselektivních BB</li> </ul>
<b>Insuficience nadledvin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>relativní adrenální insuficience</li> <li>snížení počtu <math>\beta</math>-adrenergických receptorů v srdci (<math>\rightarrow</math> cirhotická kardiomyopatie)</li> <li>ovlivněním účinku katecholaminů na srdeční kontraktilitu a napětí cévních stěn</li> </ul>
<b>Úloha zánětu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>systémová zánětlivá odpověď (SIRS)/seps s rozvojem ACLF</li> <li>redistribuce průtoku krve v ledvinách navozující ischemii a posléze poškození tubulů ve formě ATN</li> </ul>
<b>Další možné mechanismy</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zvýšená exprese Toll-like receptoru 4 (TLR4) v ledvinách</li> <li>endotoxiny, resp. lipopolysacharidy gramnegativních bakterií, přirozené ligandy TLR4, stimulace TNF-<math>\alpha</math>, zvýšení portálního tlaku <math>\rightarrow</math> nekróza hepatocytů <math>\rightarrow</math> akutní jaterní dekompenzace <math>\rightarrow</math> snížení perfuze ledvin <math>\rightarrow</math> ischemie tubulů <math>\rightarrow</math> ATN</li> </ul>

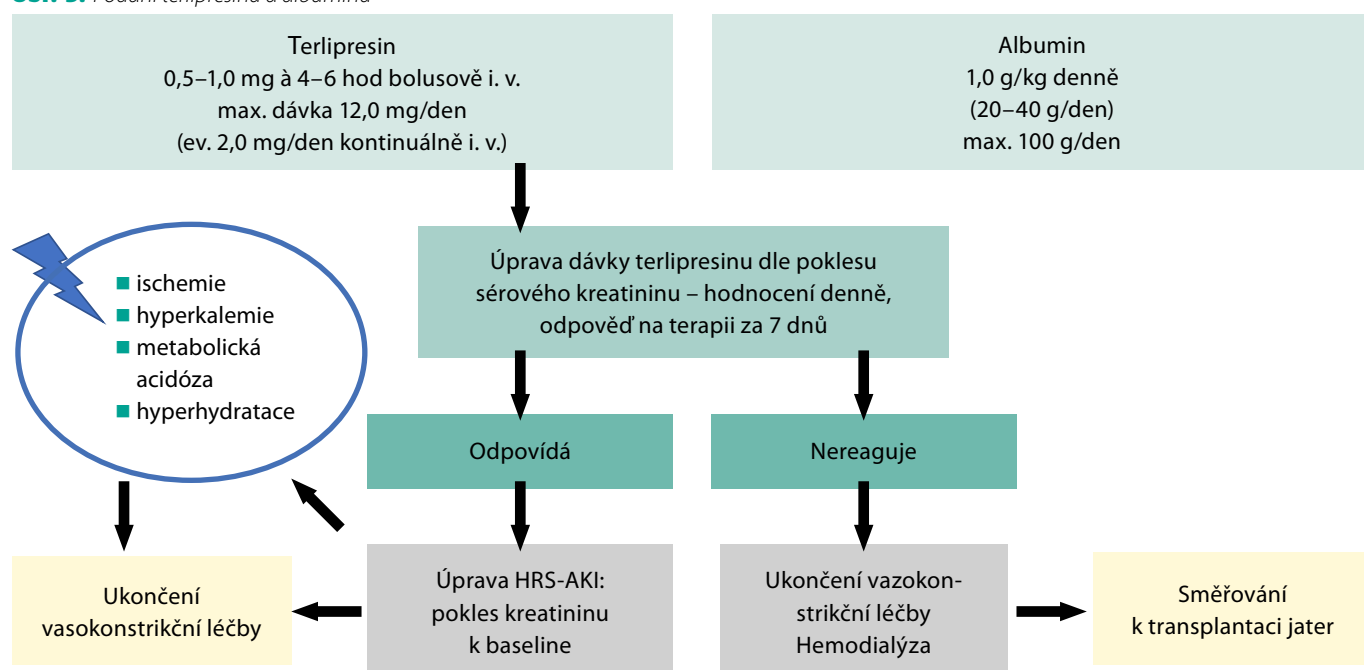
ADH – antidiuretický hormon, ATN – akutní tubulární nekróza, NO – oxid dusnatý, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronový systém, TNF- $\alpha$  – tumor nekrotizující faktor alfa, ACLF – akutní selhání jater nasedající na chronické (acute on chronic liver failure)

Zdroj: Krátká K, Libicharová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii 2021;27(1):7-14.

**Tab. 4.** Vedení léčby AKI

<b>Monitorace</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vývoj renálních parametrů</li> <li>sledování diurézy</li> <li>eliminace rizikových faktorů vedoucích k hypovolemii</li> </ul>
<b>Eliminace rizikových faktorů představuje</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>vysazení diuretik</li> <li>vysazení dalších léků zhoršujících arteriální hypotenzi (vazodilatátory, NSBB)</li> <li>u velkoobjemové paracentézy (nad 5 l) intravenózní (pomalá) aplikace albuminu</li> <li>vysazení potenciálně nefrotoxicke medikace (NSA), cave – nefrotoxicke ATB, kontrastní látka</li> <li>vyloučení infekce, zejména SBP (při podezření ihned zahájit empir. ATB terapii)</li> <li>od stadia AKI 1B indikována aplikace 20% albuminu i. v. v dávce 1 g/kg tělesné váhy (v maximální dávce 100 g/den) po dobu dvou dnů</li> </ul>

NSBB – neselektivní betablokátor, NSA – nesteroidní antirevmatika

**Obr. 3.** Podání terlipresinu a albuminu

Zdroj: Krátká K, Libicharová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. Aktuality v nefrologii. 2021;27(1):7-14.

a na prevenci variceálního krvácení s cílem předcházet objemové depleci. Během užívání potenciálně nefrotoxických léků (nesteroidní antirevmatika, blokátory renin-angiotenzin-aldosteronového systému) by měla být u pacientů s cirhózou pečlivě sledována funkce ledvin.

## Závěr

Pacienti s pokročilým jaterním onemocněním se současně přítomnou renální dysfunkcí mají velmi závažnou prognózu. Včasná diagnostika, klasifikace poruchy funkce ledvin a intervence se zapojením specialistů (hepatologů, nefrologů) je zcela zásadní v léčbě takových pacientů. Transplantace jater představuje jedinou léčebnou modalitu,

kteřá dokáže zlepšit nepříznivou prognózu pacientů s pokročilou cirhózou jater. HRS-AKI negativně ovlivňuje i krátkodobou mortalitu, a tím i přístup pacientů s HRS-AKI k transplantační léčbě. Hemodialýza (RRT, renal replacement therapy) je dočasná a život zachraňující metoda, která má být zvažována pouze jako přemostující léčba k transplantaci jater. Z hlediska farmakologické terapie je u HRS-AKI nezbytné uvážlivé použití albuminu v kombinaci s vazokonstriktorem s cílem zvýšení efektivního cirkulujícího objemu.

Problematikou akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy se zabývá Evropská asociace pro studium jater (EASL) ve svých praktických doporučeních z r. 2018 (7). V české verzi jsou tato doporučení k dispozici od r. 2020 na stránkách České hepatologické společnosti (3).

## LITERATURA

1. Teplan V. Posuzování funkce ledvin u pacientů s jaterním onemocněním. *Gastroent Hepatol.* 2021; 75(2):138-142.
2. Merta M. Renální komplikace akutních a chronických onemocnění jater. *Gastroent Hepatol.* 2019;73(3):250-256.
3. Krátká K, Libicharová P, Tesař V, et al. Doporučené postupy ČNS a ČHS JEP pro diagnostiku a léčbu akutního poškození ledvin u jaterní cirhózy. *Aktuality v nefrologii.* 2021;27(1):7-14.
4. Gupta K, Bhurwal A, Law C, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021 July 14;27(26):3984-4003.
5. Sanyal AJ, Boyer TD, Terrault NA, et al. *Zakim and Boyer's hepatology.* 7th ed. Elsevier – Health Sciences Division: 2016: 262-280. ISBN 9780323375917
6. Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022;15:17562848221102679
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2018;69:406-460.
8. Flamm SL, Brown K, Wade HM, et al. The Current Management of Hepatorenal Syndrome – Acute Kidney Injury in the United States and the Potential of Terlipressin. *Liver Transpl.* 2021 Aug;27(8):1191-1202.
9. Sanchez LO, Francoz C. Global strategy for the diagnosis and management of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *United European Gastroenterol J.* 2021 Mar; 9(2):220-228
10. Chanchaeronthana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019 July 28; 25(28):3684-3703.
11. Møller S, Bendtsen F. The pathophysiology of arterial vasodilatation and hyperdynamic circulation in cirrhosis. *Liver International.* 2018;38:570-580.
12. Nadim MK, Garcia-Tsao G. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2023;388:733-45.

## ON-LINE KURZ

# Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

### PŘEDNÁŠKY

- **Úvod** – MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.
- **Migréna u praktického lékaře** – MUDr. Irena Novotná
- **Bolest dolní končetiny, (pseudo)radikulární syndrom** – MUDr. Luboš Dušek
- **Bolest zad – klinický algoritmus, možnosti intervenční léčby** – MUDr. Michal Adam
- **Bolest hlavy – jde opravdu o migrénu?** – MUDr. Irena Novotná

### ODBORNÝ GARANT

MUDr. Tomáš Nežádal, Ph.D.  
Ústřední vojenská nemocnice –  
Vojenská fakultní nemocnice Praha

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
ZDARMA

### TERMÍN

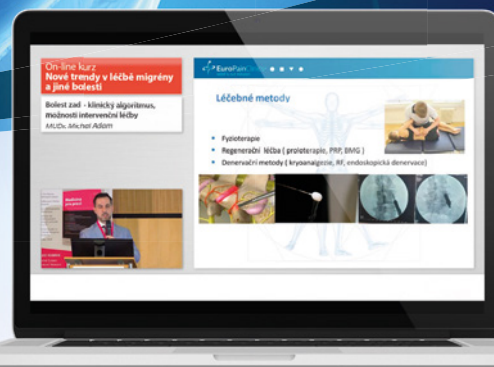
duben 2023  
až březen 2024

dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

MEDIÁLNÍ  
PARTNER

Medicina  
pro praxi

Vnitřní  
lékařství



# Dyslipidemie – známá neznámá

**Martin Šatný**

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Dyslipidemie (DLP) představují nejvýznamnější rizikový faktor aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) a v kontextu těžké hypertriglyceridemie (TG > 10 mmol/l) také rizikový faktor rozvoje akutní pankreatitidy. Prevalence DLP je velmi vysoká, avšak jejich kontrola, a to zejména u nejrizikovějších nemocných, často nedostatečná. Diagnostikujeme-li DLP, vždy bychom měli v úvodu vyloučit její možnou sekundární etiologii (např. DLP v rámci hypotyreózy, diabetes mellitus...). Na základě zhodnocení celkového KV rizika (dle SCORE2/SCORE2-OP či dle komorbidit daného jedince) jsou určeny dle příslušné kategorie rizika cílové hodnoty krevních lipidů, zejména pak LDL-cholesterolu. Základem managementu DLP v prevenci ASKVO jsou dietní a režimová opatření, na která v indikovaných případech navazuje adekvátní hypolipidemická terapie. Nově od dubna 2023 se portfolio hypolipidemik rozšířilo o inkliširan (malá interferující RNA proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9)), jež je podáván přímo v ambulancích kardiologů a internistů, čímž je zajištěna 100% adherence. Při těžké hypertriglyceridemii může být indikována nad rámec dietních a režimových opatření také monoterapie fibrátem, pokud tato léčba selhává, lze některým pacientům v rámci klinických studií či specifických léčebných programů při splnění velmi přísných indikačních kritérií nabídnout lomitapid, volanesorsen či evinacumab.

**Klíčová slova:** dyslipidemie, aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění, kardiovaskulární riziko, akutní pankreatitida, inkliširan.

## Dyslipidemia – the known unknown

Dyslipidemia (DLP) is the most important risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and, in the context of severe hypertriglyceridemia (TG > 10 mmol/l), a risk factor for the development of acute pancreatitis. The prevalence of DLP is very high, but their control, especially among the patients at highest risk, is often inadequate. When diagnosing DLP, we should always exclude its possible secondary aetiology (e.g. DLP in the context of hypothyroidism, diabetes, ...). Based on the assessment of the overall CV risk (according to SCORE2/SCORE2-OP or according to the comorbidities of the individual), target values for blood lipids, especially LDL-cholesterol, are determined according to the risk category. The basis of the management of DLP in the prevention of ASCVD is dietary and regimen measures, followed by adequate lipid-lowering therapy in indicated cases. As of April 2023, the portfolio of lipid-lowering medication has been expanded to include inclisiran (small interfering RNA against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)), which is administered directly in cardiologists' and internists' outpatient clinics, ensuring 100% adherence. In severe hypertriglyceridaemia, fibrate monotherapy may be indicated in addition to dietary and regimen measures; if this treatment fails, some patients may be offered lomitapide, volanesorsen or evinacumab as part of clinical trials or specific treatment programmes if very strict indication criteria are met.

**Key words:** dyslipidemia, atherosclerotic cardiovascular disease, cardiovascular risk, acute pancreatitis, inclisiran.

## Kdy hovoříme o dyslipidemiích?

Dyslipidemie (DLP) představují metabolické odchylky spojené s kvantitativními, ale často také kvalitativními změnami lipidů a lipo-proteinových částic.

## Dyslipidemie jsou častým onemocněním...

Přesná epidemiologická data stran výskytu DLP v populaci jsou velmi obtížně získatelná, jelikož se v kontextu DLP hovoří spíše o cílových hodnotách krevních lipidů než o DLP jako takových. Z observačních

MUDr. Martin Šatný  
3. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze  
Martin.Satny@vfn.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(5):305-311  
Článek přijat redakcí: 26. 5. 2023  
Článek přijat po recenzích: 15. 8. 2023

**Tab. 1.** Primární, geneticky podmíněné DLP, upraveno dle (6)

Porucha	Prevalence	Geny	Lipidogram
<b>Heterozygotní familiární hypercholesterolemie</b>	1 : 200	LDLR APOB PCSK9	TC > 8 mmol/l LDL-C > 5 mmol/l
<b>Homozygotní familiární hypercholesterolemie</b>	1 : 160 000–300 000	LDLR APOB PCSK9	LDL-C ↑↑ (často extrémní hodnoty)
<b>Polygenní hypercholesterolemie</b>	—	Polygenní dědičnost – kumulace řady DNA variant malého efektu	Variabilní – TC i LDL-C ↑, TG < 1,7 mmol/l,
<b>Familiární kombinovaná hyperlipidemie</b>	1 : 100	Polygenní dědičnost – kumulace řady DNA variant malého efektu	LDL-C ↑, TG ↑, apoB ↑
<b>Familiární dysbetalipoproteinemie</b>	1 : 500	APOE	atypické VLDL ↑↑, poměr TC/TG 2(1) : 1, TC > 5 mmol/l, TG > 3 mmol/l
<b>Familiární deficit lipoproteinové lipázy</b>	1 : 1 000 000	LPL, APOC2, ...	Chylomikra ↑↑, VLDL-C ↑↑, extrémní elevace TG

LDLR – gen pro LDL receptor, APOB – gen pro apolipoprotein B, PCSK9 – gen pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9, APOE – gen pro apolipoprotein E, LPL – gen pro lipoproteinovou lipázu, APOC2 – gen pro apolipoprotein C2 (kofaktor LPL), LDL – low density lipoprotein, VLDL – very low density lipoprotein, LDL-C – LDL-cholesterol, VLDL-C – VLDL-cholesterol, TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy

**Tab. 2.** Některé stavy s možným výskytem sekundární DLP, upraveno dle (8)

Endokrinopatie	Onemocnění ledvin
Tyreopatie	Nefrotický syndrom
Hypofyzární onemocnění	Chronické onemocnění ledvin
Těhotenství (jakkoli je stavem fyziologickým)	
<b>Diabetes mellitus (dekompenzace či primozáchyt)</b>	<b>Polékové (viz Tab. 4)</b>
	<b>Nutriční</b>
<b>Jaterní onemocnění</b>	Obezita
Primární biliární cholangitida	Abúzus alkoholu
Hepatocelulární onemocnění	Mentální anorexie
<b>Nadprodukce imunoglobulinů</b>	
Mnohočetný myelom	
Makroglobulinemie	
Systémový lupus erythematoses	

studii však vyplývá, že prevalence DLP je velmi vysoká – dle některých zdrojů 50–65 % dospělé populace nemá optimální parametry lipidového spektra (1, 2).

## Dyslipidemie jako rizikový faktor

Dyslipidemie, respektive lipoproteinové částice obsahující cholesterol a apolipoprotein B (apoB, zejména LDL-částice), hrají klíčovou roli v procesu aterogenního poškození cévní stěny a v současnosti jsou považovány za jediný kauzální rizikový faktor (RF) aterosklerotických kardiovaskulárních (KV) onemocnění (ASKVO), přičemž ostatní RF, jako např. arteriální hypertenze, kouření či diabetes mellitus (DM), jsou označovány pouze za iniciátory či akcelerátory aterogeneze (3, 4).

V kontextu těžké hypertriglyceridemie (HTG, hladina triglyceridů (TG) opakovaně > 10 mmol/l) představuje DLP také významný RF rozvoje akutní pankreatitidy, kdy se uvádí, že riziko pankreatitidy u nemocných s TG > 10 mmol/l může být až 350x vyšší ve srovnání s populací pacientů s TG < 9 mmol/l (5).

## Jak klasifikujeme dyslipidemie?

První – základní – klasifikací je rozdělení DLP dle etiologie, tj. na primární – geneticky determinované (mono-, oligo- či polygenní), a sekundární – vznikající v důsledku jiných onemocnění, patologických stavů či exogenních příčin. Jakkoli nutno podotknout, že

**Tab. 3.** Fredricksonova klasifikace DLP, upraveno dle (9)

Typ DLP	Prevalence	Elektroforéza (převažující frakce); charakter DLP	Vzhled séra
<b>I</b>	1 %	Chylomikra; zejména elevace TG, méně cholesterolu	Smetanové
<b>Ila</b>	10–15 %	LDL; elevace cholesterolu	Číré
<b>Ilb</b>	22–25 %	VLDL, LDL; elevace zejména cholesterolu	Opalescentní
<b>III</b>	1–5 %	LDL, atypické VLDL; smíšená DLP	Zkalené
<b>IV</b>	50–60 %	VLDL; elevace zejména cholesterolu	Zkalené
<b>V</b>	1–5 %	VLDL, chylomikra; smíšená DLP, převažující elevace TG	Smetanové

u většiny DLP se předpokládá etiologie kombinovaná, tj. vrozená predispozice agravovaná dalšími faktory, např. vlivem životního stylu. Pro přehlednost je problematika sumarizována v tabulkách 1, 2 (6–8).

Jako zdaleka nejčastější se užívá rozdělení dle fenotypu, kdy je rozlišována izolovaná hypercholesterolemie, izolovaná HTG a smíšená DLP.

Poslední, dnes již nepoužívanou, modalitou je dělení dle původní Fredricksonovy klasifikace, jež odlišuje 5 typů DLP v závislosti na rozdílné elektroforetické pohyblivosti dílčích lipoproteinových částic a vzhledu séra (Tab. 3) (9).

## Základem je vyloučení sekundární etiologie...

Zachytíme-li nově u pacienta DLP, vždy bychom měli v úvodu vyloučit její možnou sekundární etiologii. Základem je důkladné odebrání anamnestických dat se zaměřením na:

- osobní anamnézu – pátráme po možných onemocněních, jež by mohla vést k manifestaci DLP (typicky hypotyreóza, primozáchyt či dekompenzace DM – více Tab. 2), či přítomnosti již manifestního ASKVO; cenný je také dotaz na břišní diskomfort či anamnézu (recidivujících) pankreatitid,
- rodinnou anamnézu (RA) – pozitivní RA definujeme jako manifestaci ASKVO do 55 let u muže, resp. 60 let u ženy,
- farmakologickou anamnézu – celá řada běžně užívaných léků může vést k alteraci lipidogramu, podrobněji Tab. 4,
- abúzus – zcela zásadní je informace o konzumaci alkoholu a tabákových výrobků (8).

**Tab. 4.** Vliv podávané medikace na hladiny krevních lipidů, upraveno dle (8)

Léky	LDL-cholesterol	Triglyceridy	HDL-cholesterol
Estrogeny	- 7–20 %	+ 40 %	+ 5–20 %
Progestiny	+ variabilní	- variabilní	- 15–40 %
Tamoxifen/raloxifen	- 10–20 %	+ 0–30 %	beze změny
Proteázové inhibitory	+ 15–30 %	15–200 %	beze změny
Anabolika	+ 20 a více %	beze změny	- 20–70 %
Retinoidy	+ 15 %	+ 35–100 %	???
Růstový hormon	+ 10–25 %	beze změny	+ 0–7 %
Kortikosteroidy	+ variabilní	+ variabilní	beze změny
Imunosupresiva, např. cyclosporin	+ 0–50 %	+ 0–70 %	+ 0–90 %
Thiazidová diuretika	+ 5–10 %	+ 5–15 %	beze změny
Kličková diuretika	+ 5–10 %	+ 5–10 %	beze změny
Betablokátory	beze změny	+ 10–40 %	- 5–20 %
Amiodaron	+ variabilní	beze změny	beze změny
Antipsychotika	beze změny	+ 20–50 %	- 0–20 %
Antiepileptika	+ variabilní	beze změny	+ variabilní
Danazol	+ 10–40 %	beze změny	- 50 %

Nedílnou součástí vyšetření pacienta s DLP musí být také zhodnocení jeho subjektivních obtíží (výskytu dušnosti, stenokardií, klaudikací, kolapsů, vertiga, recidivujících bolestí břicha...) a fyzikálního nálezu. Pátráme po klinických projevech DLP (kožní – xantelazmata, xantomy; oční – arcus corneae lipoides – u mladších 45 let je spojen s vysokou pravděpodobností těžké DLP), které jsou sice vzácné, ale často patognomické. Vyšetřujeme pulzace a šelesty nad karotidami či femorálními tepnami (6–8).

Laboratorní odběry bychom měli provádět ideálně nalačno, alespoň 2x po sobě v rozestupu 2 týdnů, a to v době bez jiného interkurentního onemocnění či v době co nejlepší kompenzace přidružených komorbidit, zejména DM či hypotyreózy. Laboratorní vyšetření by mělo zahrnovat:

- lipidogram – celkový cholesterol, TG, LDL-cholesterol (LDL-C), HDL-cholesterol, apoB (zejména v kontextu inzulinové rezistence),
- 1x za život má být změřen lipoprotein(a) (Lp(a)),
- krevní obraz + diferenciál,
- základní iontogram (natrium, kalium, chloridy),
- renální parametry (urea, kreatinin, odhad glomerulární filtrace),
- glykemii, resp. glykovaný hemoglobin,
- jaterní testy (aspartátaminotransferáza (AST), alaninaminotransferáza (ALT), gamaglutamyltransferáza (GGT), alkalická fosfatáza (ALP), bilirubin),
- thyreostimulační hormon (TSH),
- celkovou bílkovinu, albumin,
- vyšetření moči (chemicky, sediment),
- posouzení abúzu alkoholu – stanovení ethanolu v krvi, izolované vyšší GGT při normálním ALP, ethylglukuronid v moči či karbohydrát-deficientní transferin.

Je-li vyloučena možná sekundární DLP, můžeme pomýšlet na některou z DLP primárních (viz Tab. 1). Nejčastěji se setkáváme s pacienty s polygenní DLP (prevalence vysoká, avšak není jasně stanovena), familiární hypercholesterolemii (FH, 1 : 200) či familiární kombinovanou hyperlipidemií (1 : 100); obecně – nemocní s primární DLP by měli být vyšetřeni v některém z lipido-

vých center, resp. ambulancí (seznam viz webové stránky [www.athero.cz](http://www.athero.cz)), kde je dostupná nejen komplexní léčebně preventivní péče, ale také možnost genetického vyšetření a navazujícího tzv. kaskádového screeningu, tj. dovyšetření a intervence případně DLP u rodinných příslušníků (6–8).

## Proč věnovat KV prevenci, potažmo léčbě DLP, takovou pozornost?

Odpověď je jednoduchá, i přes veškeré snahy zůstávají KVO, zastoupená převážně těmi aterosklerotickými, vedoucí příčinou morbidity a mortality nejen v České republice (ČR), ale také globálně. Dle posledních dat Ústavu pro zdravotnické informace a statistiku z roku 2020 se KVO podílela na takřka 40 % standardizované úmrtnosti v ČR (10).

Jak již bylo uvedeno výše, DLP, respektive lipoproteinové částice obsahující cholesterol a apoB, jsou jediným kauzálním RF ASKVO, jež se v populaci vyskytuje s velmi vysokou prevalencí (až 65 %) (1, 2, 4). Bohužel, jak ukazuje řada národních i mezinárodních studií, kontrola DLP, a to zejména u nejrizikovějších nemocných, je velmi nedobrá – cílových hodnot LDL-C dosahuje sotva 10–30 % sledovaných (11–15).

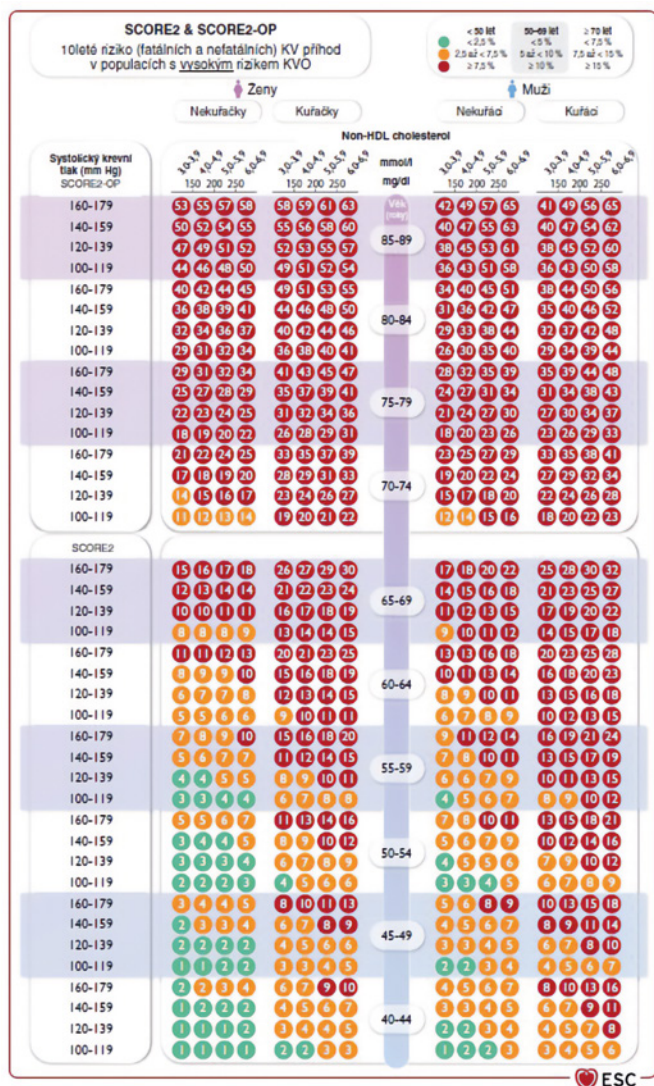
Bohužel (bohudíkl!) platí dobře známé „čím níže, tím lépe“, tj. máme k dispozici robustní data podporující fakt, že dosahování často ambiciozních léčebných cílů krevních lipidů je spojeno s redukcí KV morbidity a mortality, a to jak ve studiích se statiny samotnými, tak v kombinaci s ezetimibem či inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9i): každé snížení LDL-C o 1 mmol/l vede k redukcí KV rizika přibližně o 20 % (6, 7). S tímto úzce souvisí také problematika tzv. kumulativní dávky LDL-C (definována jako 150 mmol/l – počítáno v letech, po které má nemocný určitou hladinu LDL-C), která je nutná k manifestaci KV příhody (Graf 1). Z uvedeného diagramu (Graf 1) jasně vyplývá potřeba nejen razantního snížení LDL-C, ale také včasnost této intervence, tedy „čím níže, tím lépe, čím déle, tím lépe“ (7, 16).

## Jak je to s triglyceridy? Mají spojitost s ASKVO? Nebo jsou jen RF akutní pankreatitidy?

Hypertriglyceridemie je definována hodnotami TG > 1,7 mmol/l nalačno, přičemž na vyšší hladiny TG pohlížíme jako na marker kumulace



Obr. 1. Tabulka SCORE2/SCORE2-OP, dle (7)



musíme využít některou z farmakoterapeutických modalit. Základním pilířem léčby DLP jsou statiny – léky dostupné, velmi dobře tolerované s minimem nežádoucích účinků. Vždy bychom měli usilovat o podávání moderních potentních statinů (atorva- či rosuvastatinu) v maximálních, respektive maximálních tolerovaných dávkách. Pokud není dosaženo cílových hodnot LDL-C při monoterapii statinem je indikována kombináční hypolipidemická léčba. Přednostně se s ohledem na dostupnost využívá kombinací s ezetimibem, přičemž lze očekávat aditivní pokles LDL-C nad rámec monoterapie statinem o 20–25 % (pozn. zdvojnásobení dávky statinu vede k dalšímu poklesu LDL-C přibližně o 6 %) (6, 7, 25). V indikovaných případech (Tab. 7) máme již od roku 2018 k dispozici „klasické“ PCSK9i, tj. monoklonální protilátky proti PCSK9 – aliro- a evolokumab; při jejich podávání lze očekávat dodatečný pokles LDL-C kolem 60 % (26–30). Při indikaci PCSK9i nemusí být ezetimib v souladu s hodnotícími zprávami Státního ústavu pro kontrolu léčiv nasazen, pokud je u pacienta užívajícího maximální tolerovanou dávku statinu výchozí LDL-C více než 20 % od cílové hodnoty, případně u statin-naivních nemocných LDL-C více než 50 % od cíle (26, 27). V obdobných indikacích jako monoklonální protilátky se portfolio hypolipidemik od 1. 4. 2023 rozšířilo o inkalisiran – malou interferující RNA proti PCSK9, která v konečném důsledku působí obdobně jako „klasické“ PCSK9i.

Tab. 5. Kategorie KV rizika, upraveno dle (6, 7)

Kategorie KV rizika	
<b>„extrémní KV riziko“ (pozn. autora – není uvedeno explicitně v doporučeních)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>recidiva KV příhody do 2 let od předchozí</li> </ul>	
<b>velmi vysoké KV riziko</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dokumentovaná KV příhoda (klinicky či pomocí zobrazovacích metod) – akutní koronární syndrom, infarkt myokardu, koronární či jiná revaskularizace, cévní mozková příhoda, transitorní ischemická ataka</li> <li>Ischemická choroba dolních končetin</li> <li>Aneurysma aorty</li> <li>Signifikantní pláty zjištěné při USG vyšetření či CT koronarografii</li> <li>DM s ASKVO a/nebo s těžkým orgánovým postižením: <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nezávisle na albuminurii</li> <li>eGFR 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a mikroalbuminurie (ACR 30–300 mg/g)</li> <li>proteinurie (ACR &gt; 300 mg/g)</li> <li>přítomnost mikrovaskulárních komplikací v alespoň 3 lokalizacích (např. retinopatie, neuropatie a mikroalbuminurie)</li> </ul> </li> <li>CKD s eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo CKD s eGFR 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ACR &gt; 30 mg/g</li> <li>SCORE2 ≥ 7,5 % u pacientů &lt; 50 let, ≥ 10 % – u pacientů 50–69 let, SCORE2-OP ≥ 15 % u pacientů ≥ 70 let</li> <li>FH s RF ASKVO</li> </ul>	
<b>vysoké KV riziko</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>DM bez ASKVO a/nebo těžkého orgánového postižení (nesplňující kritéria velmi vysokého či středního KV rizika)</li> <li>CKD s eGFR 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ACR &lt; 30 mg/g, CKD s eGFR 45–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ACR 30–300 mg/g, CKD s eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a ACR &gt; 300 mg/g</li> <li>SCORE2 2,5–7,5 % u pacientů &lt; 50 let, 5–10 % u pacientů 50–69 let, SCORE2-OP 7,5–15 % u pacientů ≥ 70 let</li> <li>FH bez RF ASKVO</li> </ul>	
<b>nízké-střední KV riziko</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>DM s délkou trvání do 10 let bez dalších RF ASKVO či orgánového postižení</li> <li>SCORE2 &lt; 2,5 % u pacientů &lt; 50 let, &lt; 5 % u pacientů 50–69 let, SCORE2-OP &lt; 7,5 % u pacientů ≥ 70 let</li> </ul>	

DM – diabetes mellitus – pozn. DM 2. typu či DM 1. typu u pacientů ve věku > 40 let, eGFR (estimated glomerular filtration rate) – odhadovaná glomerulární filtrace, ACR – albumin-to-creatinine ratio, CKD – chronické onemocnění ledvin, FH – familiární hypercholesterolemie

U inkalisiranu je popisován aditivní pokles LDL-C kolem 50 %; výhodou jeho podávání je 100% adherence k léčbě, jelikož je aplikován přímo v ambulanci internisty či kardiologa, a to každých 6 měsíců (s výjimkou booster dávky v 3. měsíci od první aplikace). Inkalisiran představuje lék velmi dobře tolerovaný, kdy jediným relevantním nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu. Nepředpokládají se také žádné lékové interakce a není nutná redukce dávky u pacientů s renální či jaterní insuficiencí (31, 32).

Tabulka 7 pro přehlednost shrnuje současné možnosti cílené léčby DLP v ČR (Tab. 7) (26, 27, 31).

## Jak se nám daří dosahovat cílových hodnot LDL-C v praxi?

Zrcadlem běžné klinické praxe budiž např. série studií EUROASPIRE, studie DaVinci, LIPLcontrol 1,2 či LipitecClidec 1,2, jež sice poukazují na uspokojivou implementaci aktuálních doporučených postupů do praxe, kdy se ukazuje, že je správně volena odpovídající kardioprotektivní medikace, avšak tato je často titrována až s přílišnou opatrností a pomalu (i při dobré toleranci) či je zcela nevyužita vhodná léčba kombináční. Bohužel nedostatečná kontrola DLP je typicky u nejrizikovějších nemocných (ve velmi vysokém KV riziku či v sekundární prevenci); v této populaci nemocných je dosahováno cílových hodnot LDL-C v 10–30 % případů

**Tab. 6.** Cíle dílčích intervenovaných RF ASKVO, upraveno dle (6, 7)

Cílové hodnoty dílčích RF ASKVO	
<b>Kouření</b>	Vyvarovat se jakékoliv expozice tabáku
<b>Dieta</b>	Omezení nasycených živočišných tuků, preference celozrnných produktů (20–45 g vlákniny denně), dostatek zeleniny (> 200 g/den), ovoce (> 200 g/den) a ryb (alespoň 1× týdně), max. 100 g alkoholu týdně, < 5 g soli denně
<b>Fyzická aktivita</b>	6000–10000 kroků denně, ev. 150–300 minut pravidelné fyzické aktivity střední intenzity týdně, prevence sedavého způsobu života
<b>Tělesná konstituce</b>	BMI 20–25 kg/m <sup>2</sup> , obvod pasu < 94 cm u mužů, < 80 cm u žen
<b>TK</b>	< 140/90 mm Hg, ev. < 130/80 mm Hg, pokud je tolerován
<b>LDL-C (primární léčebný cíl), non-HDL-C, apoB (sekundární léčebné cíle)</b>	<p><b>„Extrémní KV riziko“ (recidiva KV příhody do 2 let, pozn. autora – není uvedeno explicitně v doporučeních, pouze v české mutaci), cílové hodnoty mají být zváženy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LDL-C &lt; 1,0 mmol/l</li> <li>■ non-HDL-C &lt; 1,8 mmol/l</li> <li>■ apoB &lt; 0,55 g/l</li> </ul> <p><b>Velmi vysoké KV riziko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LDL-C &lt; 1,4 mmol a současně redukce výchozích hodnot LDL-C alespoň o 50 %</li> <li>■ non-HDL-C &lt; 2,2 mmol/l</li> <li>■ apoB &lt; 0,65 g/l</li> </ul> <p><b>Vysoké KV riziko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LDL-C &lt; 1,8 mmol a současně redukce výchozích hodnot LDL-C alespoň o 50 %</li> <li>■ non-HDL-C &lt; 2,6 mmol/l</li> <li>■ apoB &lt; 0,8 g/l</li> </ul> <p><b>Nízké-střední KV riziko</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ LDL-C &lt; 2,6 mmol a současně redukce výchozích hodnot LDL-C alespoň o 50 %</li> <li>■ non-HDL-C &lt; 3,4 mmol/l</li> <li>■ apoB &lt; 1 mmol/l</li> </ul>

BMI – body mass index, LDL-C – LDL-cholesterol, apoB – apolipoprotein B, non-HDL-C – non-HDL-cholesterol

(11–15,33). Možných vysvětlení je jistě celá řada, a to jak na straně pacienta, tak i lékaře. Nedosahování cílových hodnot LDL-C může být zapříčiněno obavami z podávání intenzivní hypolipidemické léčby, obavami z ne-

žádoucích účinků či prostou inercií, kdy není dávka hypolipidemik při nedostatečné kontrole DLP upravena, přestože je léčba dobře tolerována. Svou roli sehrává také pacient, jeho ochota řídit se pokyny lékaře a dlouhodobě užívat předepsanou medikaci. Je velmi dobře dokumentována klesající adherence k léčbě, a to nepřímo úměrně k délce trvání terapie. Non-adherence je dokonce považována dle některých pramenů za samostatný RF ASKVO. Zcela zásadní je v tomto ohledu důkladná edukace pacientů, řešení případných nežádoucích účinků podávané léčby a v neposlední řadě také využití fixní kombinační léčby (6, 7).

## Jak postupovat u pacientů s těžkou HTG?

Jelikož se s těžkými HTG často setkáváme u pacientů s dekompenzací DM, abúzem alkoholu či dietními excesy, jsou zcela zásadní dietní (preferenčně opět tzv. středomořská dieta) a režimová opatření, tj. především zanechání kouření, abstinence alkoholu a pravidelná pohybová aktivita, kdy se ukazuje, že nejvyššího poklesu TG lze dosáhnout rezistentním, ale nikoliv aerobním, tréninkem (6, 7, 34, 35).

Farmakoterapii volby v prevenci vzniku akutní pankreatitidy je monoterapie fibrátem (v ČR především fenofibrátem), který má mimo jiné také zásadní vliv na postprandiální lipemii (36). U pacientů s nejtěžšími HTG fenotypy máme omezeně k dispozici v rámci lipidových center či specifických léčebných programů (resp. studií) také např. lomitapid, volanesorsen či evinakumab. Jednou z krajních léčebných modalit je také aferéza (6, 7).

Při léčbě těžké HTG je zcela zásadní také snaha o maximální kompenzaci přidružených komorbidit, zejména pak DM.

## Jaký je současný pohled na léčbu fibráty?

Kromě výše zmíněné indikace monoterapie fibráty v prevenci akutní pankreatitidy má být tato léčba zvážena u pacientů s trvajícím HTG > 2,3 mmol/l i přes maximální dávku statinu (6). V klinické praxi lze fibráty využívat spíše jen u pacientů s DM, u nichž byl popsán ve studii ACCORD či FIELD pozitivní dopad jejich podávání na rozvoj, resp. progresi mikrovaskulárních komplikací DM, jakkoli výskyt komplikací makrovaskulárních nebyl v žádné ze studií terapií fibráty ovlivněn (36, 37).

**Tab. 7.** Přehled možností cílené léčby DLP, upraveno dle (26, 27, 31)

Preparát	Alirokumab, evolokumab	Inclisiran
<b>Specializace</b>	Centrová léčba – seznam viz <a href="http://www.athero.cz">www.athero.cz</a>	INT, KAR, výhledově DIA
<b>Indikace</b>	Familiární hypercholesterolemie v primární prevenci – LDL-C > 3,1 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu (musí být využit atorva- či rosuvastatin), ev. v kombinaci s ezetimibem (nemusí být nasazen vždy – viz text)	Familiární hypercholesterolemie v primární prevenci – LDL-C > 3,1 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu (musí být využit atorva- či rosuvastatin), ev. v kombinaci s ezetimibem (nemusí být nasazen vždy – viz text)
	Sekundární prevence s LDL-C > 2,5 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu (musí být využit atorva- či rosuvastatin) ev. v kombinaci s ezetimibem (nemusí být nasazen vždy – viz text)	Sekundární prevence u pacientů s familiární hypercholesterolemií a LDL-C > 2,5 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu (musí být využit atorva- či rosuvastatin), ev. v kombinaci s ezetimibem (nemusí být nasazen vždy – viz text)
		Sekundární prevence s LDL-C > 2,0 mmol/l při maximální tolerované dávce statinu (musí být využit atorva- či rosuvastatin), ev. v kombinaci s ezetimibem (nemusí být nasazen vždy – viz text)
<b>Aplikační schéma</b>	Evolokumab - 140 mg s.c. à 14 dní Alirokumab 75 mg s.c. à 14 dní Alirokumab 150 mg s.c. à 14 dní, pokud je vstupní LDL-C > 60 % (> 3,5 mmol/l) od cíle Alirokumab 300 mg s.c. à 1 měsíc, pokud je vstupní LDL-C > 60 % (> 3,5 mmol/l) od cíle	Inclisiran – aplikace v čase: 0, 3 měsíce – „booster“, dále à 6 měsíců, aplikace vždy v rámci ambulance = 100 % adherence
<b>Úhrada</b>	Ve 24. týdnu léčby pokles vstupních hodnot LDL-C alespoň o 40 %	Ve 24. týdnu léčby pokles vstupních hodnot LDL-C alespoň o 40 %

LDL-C – LDL-cholesterol

V ČR je ve valně většině případů preskribován fenofibrát v některé z jeho lékových forem. Pokud tento není tolerován, lze užít v indikovaných případech druhý z dostupných preparátů – ciprofibrát, který však nemá oporu v doporučených postupech, resp. klinických studiích.

## Jaké jsou výhledy stran léčby DLP do budoucna?

Na podzim 2023 by měla být k dispozici kyselina bempedoová, jež funguje obdobným mechanismem jako statiny (pouze o několik úrovní dané metabolické dráhy výše); podrobnosti stran jejího předepisování nejsou t. č. známy.

Již řadu let se hovoří o možnosti „vakcinace proti DLP“ či dokonce její genové manipulaci pomocí CRISPR-Cas9. V preklinických animálních studiích bylo zjištěno, že vakcína proti PCSK9, respektive apolipoproteinu B-100, snižuje nejen hladinu LDL-C, ale také zabraňuje progresi aterosklerózy (38, 39). V roce 2020 byla udělena Nobelova cena za technologii editace genů CRISPR-Cas 9 – tzv. genové nůžky, jež mají potenciál cílit na geny spojené s DLP a modifikovat je. V jedné ze studií na primátech bylo díky CRISPR-Cas9 editaci genu proteinu PCSK9 docíleno nejen jeho výrazného a dlouhodobého poklesu, ale také doprovodného setrvalého snížení hladiny LDL-C (40). V současnosti již existuje několik pacientů, již podstoupili tuto genovou manipulaci; jedná se však o zcela recentní studie, jež dosud nepřinesly žádné relevantní výsledky.

## LITERATURA

1. Sanin V, Koenig W. Therapie der Hypercholesterinämie in der Primärprävention. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* [online]. 2019;144(05):322-328. doi: 10.1055/a-0657-1668.
2. Cífková R, Bruthans J, Wollfahrt P, et al. (The prevalence of major cardiovascular risk factors in the Czech population in 2015-2018. The Czech post-MONICA study). *Cor et Vasa*. 2020;62(1):6-16. doi: 10.33678/cor.2020.010.
3. Yusuf S, Hawken S, Ōunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
4. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016 Oct;27(5):473-83. doi: 10.1097/MOL.0000000000000330.
5. Gaudet D, de Wal J, Tremblay K, et al. Review of the clinical development of alipogene tiparovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atheroscler Suppl*. 2010 Jun;11(1):55-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.004.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2019 DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* [online]. 2021;42 (34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
8. Šatný M, Vrablík M. Sekundární dyslipidemie. *AtheroRev* 2017;2(3):162-168.
9. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965 Mar;31:321-7. doi: 10.1161/01.cir.31.3.321.
10. Zeměfělí 2020. Ústav pro zdravotnické informace a statistiku 2021. ISSN 1210-9967.
11. Kotseva K. The EUROASPIRE surveys: lessons learned in cardiovascular disease prevention. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2017;633-639. doi: 10.21037/cdt.2017.04.06.
12. Šatný M, Vrablík M, Tůmová E, et al. Profil pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v primární péči v Česku – studie LipitenClicDec: výsledky 1. fáze. *AtheroRev*. 2020;5(1):47-52.
13. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M. LIPControl: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v každodenní praxi? *Hypertenze KV Prevence*. 2018;7(1):15-21.
14. Šatný M, Tůmová E, Vrablík M. Srovnání profilu a léčby pacientů s nekontrolovanou arteriální hypertenzí a/nebo dyslipidemií v péči specialistů a v primární péči v Česku: srovnání výsledků studie LipitenClicDec 1 a LipitenClicDec 2. *AtheroRev*. 2021;6(3):154-162.
15. Šatný M, Vrablík M. LIPControl 2 aneb co se změnilo po 3 letech. *AtheroRev* 2020;5(3):185-190.
16. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf, 2016. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-503-3.

Jakkoli výše zmíněné léčebné modality vykazují v preklinických pracích slibné výsledky, je zapotřebí dalšího výzkumu a rozsáhlých klinických studií, aby byla dokumentována jejich bezpečnost a účinnost.

## Závěr

Dyslipidemie představují jednu z nejčastěji zachycených metabolických poruch, na které musíme pohlížet nejen jako na nejvýznamnější RF ASKVO, ale v kontextu těžké HTG (TG > 10 mmol/l) také jako na významný RF rozvoje akutní pankreatitidy. Pokud je u nemocného zachycena alterace lipidového spektra, vždy by měla být v úvodu vyloučena možná sekundární DLP (např. v kontextu hypotyreózy, DM, abúzu alkoholu...). Po zhodnocení KV rizika jsou základem léčby DLP vždy dietní a režimová opatření, na která by měla v indikovaných případech navazovat adekvátní hypolipidemická terapie. Tato byla od dubna 2023 rozšířena o inclisiran, který je t. č. v rukou ambulantních specialistů – kardiologů a internistů.

Nezapomínejme však, že redukce KV rizika nespočívá jen v léčbě DLP, ale také v intervenci všech dalších komorbiditních RF, jelikož pouze komplexní intervence je nejučinnější.

Podpořeno: MZ ČR RVO 64165.

17. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res*. 2016;118:547-563.
18. Schwartz EA, Reaven PD. Lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins, vascular inflammation, and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:858-866.
19. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. ISSN 1756-1833. doi:10.1136/bmj.m3109.
20. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al. Clinical review on triglycerides. *European Heart Journal*. 2020;41(1):99-109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785.
21. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2021;42(47):4791-4806. doi:10.1093/eurheartj/ehab551.
22. Pedersen SB, Langsted SB, Nordestgaard BG. Nonfasting Mild-to-Moderate Hypertriglyceridemia and Risk of Acute Pancreatitis. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(12). doi:10.1001/jamainternmed.2016.6875.
23. He WH, Zhu Y, Zhu Y, et al. Comparison of severity and clinical outcomes between hypertriglyceridemic pancreatitis and acute pancreatitis due to other causes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2016 Aug 23;96(32):2569-72. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.32.011.
24. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res*. 2016 Mar;57(3):340-51. doi: 10.1194/jlr.R052258.
25. Ezetimib (SPC). Souhrn informací o přípravku. Available from: www.sukl.cz.
26. Alirocumab (SPC). Souhrn informací o přípravku. Available from: www.sukl.cz.
27. Evolocumab (SPC). Souhrn informací o přípravku. Available from: www.sukl.cz.
28. Altschmiedová T, Todorovová V, Šnejdrová M, et al. PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2022 May;24(5):357-363. doi: 10.1007/s11883-022-01008-8.
29. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
30. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015 Apr 16;372(16):1489-99. doi: 10.1056/NEJMoa1501031.
31. Inclisiran (SPC). Souhrn informací o přípravku. Available from: www.sukl.cz.
32. Frampton JE. Inclisiran: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Mar;23(2):219-230. doi: 10.1007/s40256-023-00568-7.

Další literatura u autora  
a na [www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

# Diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby, supresní léčby a adherence k současným doporučením

Petra Němčíková<sup>1,2</sup>, Ludmila Brunerová<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

<sup>2</sup>Oddělení nukleární medicíny Nemocnice České Budějovice

<sup>3</sup>Interní klinika FNKV a 3. LF UK Praha

Karcinomy štítné žlázy (TC) jsou vzácné, představují 1–2 % všech lidských nádorů. Tvoří heterogenní skupinu nádorů s variabilní biologickou aktivitou, celosvětově rostoucí incidencí a vyšším výskytem u žen. Dělí se na skupinu diferencovaných karcinomů (DTC), zahrnujících papilární karcinom (PTC), folikulární karcinom (FTC) a karcinom z Hürthleho buněk (HCC), dále medulární karcinom (MTC) a anaplastický karcinom (ATC). V tomto článku se věnujeme možným rizikům supresní terapie u pacientů s DTC (zvláště ve skupině s nízkým rizikem) – kardiovaskulárním, kostním a psychickým, a diskutujeme data o adherenci k současným doporučením této terapie.

**Klíčová slova:** diferencované karcinomy štítné žlázy, supresní terapie, adherence, rizika.

## Differentiated thyroid cancer – possible risks of treatment, suppressive therapy and adherence to current recommendations

Thyroid carcinoma (TC) is rare and represents 1–2 % of all human tumors. The incidence of TC has been increasing worldwide. TC comprises of a heterogeneous group of tumours with variable biological activity. Women are mostly affected. TC can be divided in differentiated TC/DTCs (papillary – PTC, follicular – FTC, from Hürthle cells – HCC), medullary carcinoma – MTC and anaplastic thyroid cancer – ATC. In this article, we focus on possible pitfalls of suppression therapy (cardiovascular, bone and mental), particularly in low-risk patients, and we discuss the data on the adherence to guidelines for suppression therapy in DTC.

**Key words:** differentiated thyroid cancer, suppression therapy, adherence, risks.

## Úvod

Nádory štítné žlázy jsou poměrně vzácné a představují nejčastější nádory v endokrinologii. Diferencované karcinomy štítné žlázy (DTC) vznikají z folikulárních buněk, jedná se o heterogenní skupinu nádorů, kam patří papilární karcinom (PTC), folikulární karcinom (FTC) a karcinom z Hürthleho buněk (HCC).

Incidence DTC roste celosvětově i v České republice (ČR). V roce 2021 bylo v ČR nově diagnostikováno 1 148 případů, tj. incidence 10,9 na 100 000 osob (1). V mezinárodním srovnání incidence karcinomu štítné žlázy obsazuje ČR 13.–14. místo v Evropě. Rostoucí výskyt karcinomů štítné žlázy v posledních 30 letech je způsoben

především detekcí malých ( $\leq 2$  cm) nádorů v důsledku dostupnosti a zvýšené četnosti provádění zobrazovacích vyšetření, především ultrasonografie (2).

DTC se častěji vyskytují u žen. Mezi rizikové faktory spojené s jejich výskytem patří pozitivní rodinná anamnéza DTC u příbuzného prvního stupně, expozice radiační zátěži a vzácné genetické syndromy (3). Prognóza pacientů s DTC (na rozdíl od pacientů s ATC) je velmi dobrá.

## Klasifikace nádorů štítné žlázy

Při volbě optimálního léčebného postupu je nutné vždy posoudit rizikovitost nádoru a klasifikovat stadium onemocnění (4).

Klasifikace TNM je založena na velikosti primárního nádoru, počtu a lokalizaci metastáz do lymfatických uzlin a přítomnosti vzdálených metastáz (4, 5). Na základě TNM se pacienti dělí do tří skupin dle rizika mortality:

- skupina s velmi nízkým rizikem: pT1a, cN0/pN0, CM0,
- skupina s nízkým rizikem: pT1b, pT2, cN0/pN0, CM0,
- vysoce riziková skupina: pT3, pT4 každé N1, všechny M1.

Americká tyreoidální asociace (ATA) ve svých posledních doporučeních (6) navrhuje dělení DTC na základě výskytu četnosti rizika recidivy podle některých strukturálních charakteristik (Tab. 1).

## Terapie diferencovaného karcinomu štítné žlázy

Terapie karcinomu štítné žlázy vyžaduje multioborový přístup zahrnující spolupráci specialistů v oboru endokrinologie, tyreochirurgie a nukleární medicína. Léčba je primárně chirurgická, s totálním odstraněním štítné žlázy (TTE) a následnou terapií radiojódem (nádorové tkáně a případné metastázy diferencovaného karcinomu si zachovávají schopnost akumulovat jód) (4).

V poslední dekádě však odborné společnosti doporučují méně agresivní a personalizovaný přístup (např. hemithyroidektomie u pacientů s nízkým rizikem nádoru, tj. cytologicky prokázaný PTC do velikosti uzlu 4 cm, při absenci rizikových faktorů jako infiltrace štítné žlázy, histologické varianty papilárního karcinomu, nízký stupeň diferenciaci, multifokalita, molekulární markery jako BRAF-V600E, TERT mutace či anamnéza zevního ozařování krku) (6, 7).

Recentně přibývá dat o efektivitě miniinvasivních přístupů – radiofrekvenční ablace (RFA) a mikrovlnné ablace (MWA), tedy metod založených na tepelných účincích vysokofrekvenčního elektrického proudu nebo mikrovln na tkáně. Zavedení speciální sondy s elektrodami pod navigací CT nebo ultrazvuku umožňuje směřovat energii přímo do nádorového ložiska (tzv. termální ablace). Výhodou těchto metod je absence celkové anestezie, šetrnost k okolním tkáním, malé riziko komplikací a rychlost celého zákroku.

RFA představuje terapeutickou možnost u pacientů s recidivami DTC v oblasti krku, kteří mají vysoké chirurgické riziko nebo odmítají další operaci. Perspektivně by se mohla stát léčebnou modalitou papilárních mikrokarcinomů, zejména po vyřešení otázky přesného stagingu a rizikové stratifikace onemocnění (8). Definitivní postavení těchto miniinvasivních léčebných přístupů bude však třeba podpořit prospektivními studiemi.

Terapie DTC radiojódem probíhá na specializovaných lůžkových stanicích nukleární medicíny v hluboké endogenní hypothyreóze nebo

**Tab. 1.** Rizikovost pacienta z hlediska recidivy DTC dle ATA (6)

Rizikovost	Charakteristiky
Nízké riziko	intratyroidální DTC, výskyt mikrometastáz do lymfatických uzlin (< 0,2 cm)
Střední riziko	agresivní histologie, menší extratyroidální rozšíření, vaskulární invaze nebo > 5 metastatických lymfatických uzlin (0,2–3 cm)
Vysoké riziko	výskyt extratyroidálního rozšíření nádoru, neúplné odstranění nádoru, vzdálené metastázy nebo metastazování do lymfatických uzlin (> 3 cm)

po předchozí stimulaci rekombinantním lidským tyrotropinem (rhTSH) a jejím cílem je eliminace reziduální tkáně štítné žlázy po TTE a adjuvantně eliminace mikroskopického onemocnění. Léčba radiojódem není obvykle indikována u pacientů v kategorii velmi nízkého rizika (dle TNM); v současné době není k dispozici dostatek dat o efektu léčby radiojódem na riziko recidivy nádoru u pacientů v kategorii nízkého rizika dle TNM, léčba by měla být indikována selektivně (9).

Přestože má léčba DTC obvykle velmi dobrý průběh a nízkou úmrtnost, vyžaduje toto onemocnění pravidelnou dispenzarizaci.

## Hormonální léčba

Po totální tyroidektomii je samozřejmě nutné doživotní podávání substituční hormonální terapie, obvykle ve formě monoterapie levotyroxinem (LT4). Vzhledem k tomu, že TSH stimuluje růst zbývajících tyreoidálních buněk (tedy i nádorových), je nezbytné, aby počáteční dávka LT4 byla dostatečně vysoká, aby bylo dosaženo útlumu sekrece TSH.

Supresní terapie je nutná pouze u perzistujících nádorů, obvykle u většiny pacientů s biochemicky nekompletní odpovědí (negativní zobrazení + hladina tyreoglobulinu/Tg při supresi  $\geq 1$  ng/ml nebo TSH-stimulovaná hladina Tg  $\geq 10$  ng/ml nebo rostoucí anti-Tg protilátky) a přechodně u vysoce rizikových DTC (2, 6). U pacientů s nízkým rizikem a při vynikající odpovědi na léčbu (tj. je dosaženo hladiny Tg při supresi < 0,2 ng/ml, či TSH-stimulované hladiny Tg < 1 ng/ml při negativitě anti-Tg protilátek a nejsou scintigrafické, sonografické ani klinické známky relapsu) můžeme sérovou hladinu TSH udržovat v rozmezí 0,5–2,0 mU/l (6). Pacienti s neurčenou odpovědí na léčbu (nespecifický zobrazovací nálezy, slabé vychytávání radiojodu v lůžku po TTE, detekovatelná hladina Tg při supresi, ale pod < 1 ng/ml, případně stimulovaná < 10 ng/ml) vyžadují opakované zobrazení a monitoraci Tg a aktivizaci při suspektním nálezu. U pacientů se strukturálně inkompletní odpovědí se další léčba volí na základě celé řady klinicko-patologických faktorů (6).

Správně indikovaná supresní léčba snižuje riziko recidivy nádorového onemocnění, přílišná a neodůvodněná supresní terapie však může vést k nežádoucím projevům subklinické hypertyreózy, které zahrnují zejména srdeční komplikace a osteoporózu.

## Komplikace spojené se supresní terapií hormonů štítné žlázy

### Kardiovaskulární komplikace

Tyreoidální hormony ovlivňují mnoho metabolických procesů v organismu, stěžejním je jejich vliv na srdeční výkon působením na myokard a cévní systém. Biologicky účinným hormonem je trijodtyronin (T3). Za fyziologických okolností většina T3 vzniká dejodací z tyroxinu (T4) ve štítné žláze a v periferních tkáních působením enzymů dejodáz, jen malá část T3 (asi 20 %) vzniká syntézou ve štítné žláze. T3 má vliv na metabolismus řady důležitých strukturálních i funkčních srdečních proteinů. Nadbytek volných hormonů štítné žlázy vyvolává tachykardii a hyperkinetickou cirkulaci, a přestože zvyšuje sílu srdečního stahu, může vyústit do srdečního selhání.

Nejčastější a známou kardiovaskulární komplikací nadbytku hormonů štítné žlázy je fibrilace nebo flutter síní. Bylo zjištěno, že osoby

ve věku nad 60 let se suprimovanou hladinou TSH měly 3x vyšší riziko vzniku fibrilace síní (10).

V metaanalýze 12 prospektivních studií z let 1950–2008 zahrnující 140 449 osob zvyšovala subklinická hypertyreóza oproti kontrolám kardiovaskulární (KV) morbiditu o 21 %, KV mortalitu o 19 % a celkovou mortalitu o 12 %. Pro srovnání jsou tyto parametry u subklinické hypotyreózy o 20, 18 a 12 % (11).

Podmínkou supresní terapie levotyroxinem je proto u polymorbidních pacientů ve vyšším věku dobrá compliance a pečlivá dispenzarizace.

### Osteologické komplikace

Tyreoidální hormony významně ovlivňují kost ve všech životních obdobích (od fetálního po dospělost) a jejich působení je přímé (prostřednictvím RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa beta) i nepřímé (prostřednictvím růstových faktorů, pohlavních hormonů, parathormonu, vitamínu D atd.). Nadbytek hormonů štítné žlázy vede ke zvýšení kostní resorpce, poklesu BMD (hustota kostního minerálu) (preferenčně v oblasti kosti kortikální) a vyššímu riziku fraktur (12).

Na základě recentních studií představuje supresní terapie u pacientů s DTC významný rizikový faktor kostního postižení. Ve studii Rana et al. bylo u postmenopauzálních pacientek s DTC na supresní léčbě popsáno nižší trabekulární kostní skóre (TBS, parametr odpovídající kvalitě kosti, nezávislý prediktor fraktur v obecné populaci) a TBS byl identifikován jako nezávislý prediktor rizika osteoporotických fraktur v této skupině pacientů (13).

Dle výsledků metaanalýzy, zahrnující 17 studií (739 pacientů a 1 085 kontrol), byl u postmenopauzálních žen s DTC na supresní léčbě pozorován signifikantní pokles BMD v oblasti lumbální páteře i proximálního femuru. Naopak u premenopauzálních žen tento trend snížení BMD zaznamenaný nebyl. U mužů nebyla ve srovnání s kontrolami zjištěna žádná významná souvislost mezi supresní terapií a BMD (14).

Recentně publikovaná retrospektivní studie hodnotila načasování opakovaného testování BMD u pacientů s DTC a supresí TSH. U pacientek starších 50 let, které byly léčené supresní terapií pro DTC, byl odhadovaný časový interval pro přechod k osteoporóze 85, 65 a 15 měsíců u mírné, středně těžké a těžké osteopenie (15).

Na základě výsledků těchto studií lze doporučit pravidelný denzitometrický skrínink u postmenopauzálních pacientek léčených supresní terapií pro DTC.

### Psychické komplikace

O vlivu suprese TSH na mentální zdraví (úzkostnost, depresivita, kognitivní dysfunkce) a kvalitu života bylo publikováno pouze několik prací, obvykle však s limitovaným počtem pacientů.

V turecké studii se 127 pacienty porovnávali autoři úzkostnost, depresivitu a kvalitu života dvou skupin pacientů – pacientů po TTE pro DTC s iatrogení subklinickou hypertyreózou v rámci supresní léčby a u euthyreózních pacientů po TTE pro benigní tyreopatii. Ve skupině pacientů léčených levotyroxinem v suprafyziologických dávkách byla zjištěna vyšší úzkostnost a zhoršená kvalita života než v kontrolní skupině pacientů v eutyreóze (16).

Do další turecké studie bylo zařazeno 191 pacientů (ve věku 18–76 let) s diagnózou nemetastazujícího DTC a 79 zdravých jedinců. Pacienti s DTC byli stratifikováni do tří skupin podle hladin TSH: suprimované TSH (pod 0,1 mIU/l), mírně suprimované TSH (0,11–0,49 mIU/l) a eutyreóza (TSH mezi 0,5 a 2 IU/l). Všichni účastníci vyplnili baterii dotazníků hodnotících depresi, úzkost, kvalitu spánku a kvalitu života. Deprese, úzkostné poruchy a problémy se spánkem byly častější u pacientů s DTC, přičemž byly výraznější ve skupině se suprimovaným TSH. Tyto výsledky nepřímo korelovaly s hodnotami TSH a pozitivně korelovaly s délkou užívání LT4 (17).

Supresní léčba dle dostupných dat pravděpodobně negativně ovlivňuje psychické zdraví a kvalitu života.

### Adherence k současným doporučením

V ČR nejsou k dispozici data o adherenci lékařů k současným doporučením substitučně supresní terapie u DTC. Velmi limitovaná zahraniční data ukazují, že téměř polovina specialistů nerespektuje platná doporučení a u pacientů s nízkorizikovým karcinomem cílí na hladinu TSH významně pod doporučené rozmezí.

V letech 2018–2019 proběhl v Georgii a Los Angeles průzkum mezi lékaři chirurgy a endokrinology, kteří mají v péči pacienty s DTC. Lékaři byli požádáni, aby uvedli, s jakou pravděpodobností doporučí supresní terapii, tj. TSH < 0,5 mIU/l ve třech klinických modelech: pacienti se středním rizikem, s nízkým rizikem a velmi nízkým rizikem recidivy PTC. Celkově 80,4 % lékařů pravděpodobně / velmi pravděpodobně doporučilo supresi TSH u pacientů se středně rizikovým papilárním karcinomem štítné žlázy; 48,8 % u pacientů s nízkým rizikem papilárního karcinomu štítné žlázy a 29,7 % u pacienta s velmi nízkým rizikem. Lékaři, kteří dispenzarizovali více pacientů, méně pravděpodobně doporučovali supresi TSH u pacientů s nízkým a velmi nízkým rizikem (18).

Velmi zajímavá průřezová studie byla provedena ve 21 lékařských centrech ve 12 městech v Turecku. Do studie bylo zařazeno 1 125 pacientů s DTC sledovaných nejméně jeden rok ve stejném centru. Během poslední návštěvy byly zaznamenány klinické údaje, sérové hladiny TSH, volného tyroxinu (FT4), tyreoglobulinu (Tg) a anti-Tg protilátek. Stratifikace rizika pro předpověď přetrvávání nebo rekurence onemocnění byla hodnocena pomocí kalkulatoru (American Joint Committee on Cancer-7<sup>th</sup> edition thyroid cancer staging calculator). Sérové koncentrace TSH byly hodnoceny jako těžká suprese (TSH < 0,01 mIU/l), střední suprese (TSH: 0,01–0,1 mIU/l), mírná suprese (TSH: 0,1–0,5 mIU/l), eutyreóza (TSH 0,5–4 mIU/l) a hypotyreóza (TSH > 4 mIU/l). U 29,2 % pacientů s DTC byly sérové hladiny TSH na cílové úrovni. Zbývající pacienti měli hladiny TSH pod nebo nad léčebným rozmezím, což představovalo riziko vedlejších účinků léčby (19).

### Závěr

Diferencovaný karcinom štítné žlázy patří mezi vzácné nádory se stále rostoucí incidencí. Standardizované diagnostické a léčebné postupy a pravidelná dispenzarizace přispívají k velmi dobré prognóze většiny pacientů. V posledních letech sílí tendence k minimálně invazivním způsobům léčby (lobektomie, MW či RF destrukce, bez následné léčby radiojódem) u nízkorizikových nádorů.

Vzhledem k možným rizikům supresní léčby (kardiovaskulární, kostní, psychické) je však klíčové ji indikovat uvážlivě na základě stratifikace pacientů podle rizikovitosti recidivy DTC a přítomných komorbidit, optimálně v souladu se současně platnými doporučeními. Velmi limitovaná

dostupná data o adherenci k aktuálním terapeutickým doporučením naznačují, že adherence lékařů není optimální.

*Práce byla podpořena Cooperatio 37 – Metabolic Diseases a MH CZ – DRO („Kralovské Vinohrady University Hospital – FNKV, 00064173“).*

## LITERATURA

1. Epidemiologie zhoubných nádorů data z roku 2021. Available from: [www: <https://www.svod.cz/>](http://www.svod.cz/).
2. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al. Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality. *Thyroid*. 2016;26(11):1535-1540.
3. Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1054-1067.
4. Vlček P, Nováková D, Katra R. Karcinomy štítné žlázy: současný pohled na diagnostiku a léčbu. *Vnitřní lékařství*. 2017;63(9):572-579.
5. Brierley JD (ed.), Gospodarowicz MK (ed.), Wittekind Ch (ed). *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edition. Wiley-Blackwell 2016. ISBN 978-1-119-26357-9. Available from: <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>.
6. 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.
7. Haddad R.I. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Thyroid Carcinoma. NCCN; Plymouth, PA, USA 2023. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf).
8. Bernardi S, Palermo A, Grasso RF, et al. Current Status and Challenges of US-Guided Radiofrequency Ablation of Thyroid Nodules in the Long Term: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2746.
9. Avram AM, Giovannella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022;63(6):15N-35N.
10. Sawin CT, Geller A, Wolf P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med*. 1994;331(19):1249-1952.
11. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Metaanalysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med*. 2008;148(11):832-845.
12. Quan ML, Pasieka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: A systematic overview of the literature. *J Surg Oncol*. 2002;79(1):62-70.
13. Ran B, Wei F, Gong J, Xu H, et al. Application and prospect of trabecular bone score in differentiated thyroid cancer patients receiving thyrotropin suppression therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 12;13:1004962. doi: 10.3389/fendo.2022.1004962
14. Ku EJ, Yoo WS, Lee EK, et al. Effect of TSH Suppression Therapy on Bone Mineral Density in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):3655-3667.
15. Park H, Park J, Yoo H, et al. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in differentiated thyroid carcinoma patients on TSH suppression therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(1):130-136.
16. Gülsoy Kirnap N, Turhan İyidir Ö, Bozkuy Y, et al. The effect of iatrogenic subclinical hyperthyroidism on anxiety, depression and quality of life in differentiated thyroid carcinoma. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):870-876.
17. Altuntaş SÇ, Hocaoglu Ç. Effects of Chronic Suppression or Oversuppression of Thyroid-Stimulating Hormone on Psychological Symptoms and Sleep Quality in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Horm Metab Res*. 2021;53(10):683-691.
18. Papaleontiou M, Chen DW, Banerjee M. et al. Thyrotropin Suppression for Papillary Thyroid Cancer: A Physician Survey Study. *Thyroid*. 2021;31(9):1383-1390.
19. Yavuz DG, Yazan CD, Hekimsoy Z, et al. Assessment of attainment of recommended TSH levels and levothyroxine compliance in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97(6):833-840.

## ON-LINE KURZ

# On-line kurz Kardiologie

### PŘEDNÁŠKY

- **Co je u nových tabulek SCORE opravdu důležité? Modelové situace v ordinaci a jak je řešit** – MUDr. Jaromír Ožana, MUDr. Michal Mačák
- **Speciality v léčbě hypertenze** – doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.
- **Aktuality a praktické tipy v léčbě dyslipidemie** – MUDr. Eva Tůmová, Ph.D.
- **Co (ne)budeme potřebovat od biochemické laboratoře pro stanovení kardiovaskulárního rizika?** – prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

### ODBOBNÝ GARANT:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.  
III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

**POŘADATEL:** SOLEN, s. r. o.

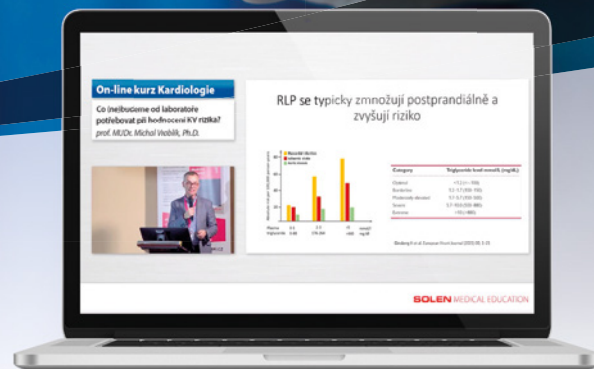
POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

**TERMÍN**  
září 2023  
až srpen 2024  
dostupný na  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

PARTNER

**SERVIER**  
moved by you



# Atypická forma Goodpastureovy nemoci

Michaela Habánová<sup>1,4</sup>, Petra Divácká<sup>2,4</sup>, Jitka Řehořová<sup>2,4</sup>, Iva Svobodová<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>Interní gastroenterologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

<sup>3</sup>I. ústav patologie, Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

<sup>4</sup>Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Goodpastureova nemoc a glomerulonefritida s pozitivitou anti-GBM protilátek (protilátky proti glomerulární bazální membráně) patří mezi vzácné autoimunitní vaskulitidy malých cév postihující převážně mladé muže. Zaujímá důležité místo v rámci diferenciální diagnostiky pulmorenálního syndromu. V diagnostice hraje zásadní roli průkaz cirkulujících autoprotiátek, typický histologický obraz biopsie ledviny s nálezem srpkovité glomerulonefritidy a klinický obraz nefritického syndromu. Naše kazuistika popisuje případ mladého pacienta s anti-GBM nefritidou charakteru rychle progredující glomerulonefritidy (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) s progresí do terminálního renálního selhání dependentního na dialýze. Netypicky došlo ke vzniku nefrotického syndromu s volum-dependentní hypertenzí. Případ byl komplikován rozvojem heparinem indukované trombocytopenie. Při kombinované imunosupresivní terapii s plazmaferézou se stav stabilizoval. K obnově renálních funkcí ale již nedošlo. Toto dříve fatální onemocnění má v dnešní době díky imunosupresivní terapii, plazmaferéze a hemodialyzačním metodám velmi dobrou prognózu přežití.

**Klíčová slova:** anti-GBM nefritida, Goodpastureova nemoc, imunosuprese, nefritický syndrom, plazmaferéza, rychle progredující glomerulonefritida.

## Atypical form of Goodpasture's disease

Goodpasture's disease and anti-glomerular basement membrane nephritis (anti-GBM nephritis) are rare autoimmune small vessel vasculitis predominantly affecting young men. Goodpasture's disease plays an important part in differential diagnosis of pulmonary – renal syndrome. The evidence of circulating autoantibodies, a typical histological appearance of the kidney biopsy with finding of the crescent glomerulonephritis and clinical presentation of nephritic syndrome play an important role in diagnosis. Our case report describes a case of a young male with anti-GBM nephritis that presents as rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) with progression to dialysis-dependent renal failure. The atypical sign of the case was development of nephrotic syndrome with volume-dependent hypertension. The case was complicated by heparin-induced thrombocytopenia. During combined immunosuppressive therapy with plasmapheresis, the condition of the patient has stabilized. However, renal function did not recover. This previously fatal disease has nowadays a very good survival rate because of immunosuppression therapy, plasmapheresis and hemodialysis.

**Key words:** anti-GBM nephritis, Goodpasture's disease, immunosuppression, nephritic syndrome, plasmapheresis, rapidly progressive glomerulonephritis.

## Úvod

Glomerulonefritida (GN) s pozitivními protilátkami proti bazální membráně glomerulů (anti-GBM nefritida, antirenální nefritida) je vzácné

autoimunitní onemocnění s roční incidencí 0,5–1 případů na milion obyvatel. Řadíme ji mezi RPGN, z nichž zaujímá 10–15 %. Z observačních studií vyplývá, že se anti-GBM nefritida vyskytuje dominantně u mužů

ve třetí dekádě s projevy postižení plic i ledvin. Druhým vrcholem je šestá dekáda, kdy se obvykle projeví jen postižením ledvin (1). Poprvé byl syndrom renálního selhání a plicních hemoragií popsán americkým lékařem Ernestem Goodpasturem v roce 1919 (2). V případě současného postižení ledvin a plic hovoříme o Goodpastureově nemoci. Termínem Goodpastureův syndrom je označována skupina glomerulonefritid charakteru RPGN s plicními hemoragiemi jakékoli genese např. i u systémového lupusu, Behcetovy nemoci, revmatoidní artritidy a dalších (3). Patogenetický mechanismus představují autoprotilátky proti kolagenu IV bazální membrány glomerulů (glomerular basement membrane, GBM) a alveolů plic. Spektrum projevů onemocnění je různorodé. Zahrnuje jednak minoritní a méně agresivní formu s dobrou funkcí ledvin, lehkou hematurií a proteinurií bez plicního poškození, ve většině případů se však prezentuje jako RPGN a v 50–75 % bývá doprovázená plicní hemoragií. U pacientů s typickým obrazem antirenální nefritidy nebo Goodpastureovy nemoci lze detekovat anti-GBM protilátky ve třídě IgG metodou ELISA. Nezbytný krok v diagnostice představuje biopsie ledviny. Zde světelnou mikroskopií prokážeme typický histologický obraz. Tím je v závislosti na časnosti odběru vzorků segmentální až difúzní proliferativní glomerulonefritida se srpkami, nekrotizací, případně až glomerulosklerózou či intersticiální fibrózou. K potvrzení definitivní diagnózy pak slouží imunofluorescence s průkazem lineární positivity IgG podél GBM (1, 3).

Z povahy onemocnění vyplývá, že základem terapie je imunosupresivní léčba v kombinaci s plazmaferézou. Při renálním selhání je nutné přistoupit k náhradám funkce ledvin. Cílem léčby je odstranění cirkulujících protilátek a prevence tvorby nových. V iniciální fázi jsou u všech indikovány glukokortikoidy, cyklofosfamid a provedení plazmaferézy. Léčba by měla být zahájena časně již při podezření na anti-GBM glomerulonefritidu v průběhu prvních 24 hodin bez ohledu na dostupnost výsledku biopsie. Výjimku z imunosuprese představují případy, kdy jsou již glomeruly postiženy z více než 85 % srpkami anebo nad 50 % glomerulosklerózou a současně nedošlo k plicnímu poškození. Dále nemá intenzivní imunosuprese opodstatnění při plně rozvinutém selhání ledvin a probíhající hemodialýze (4).

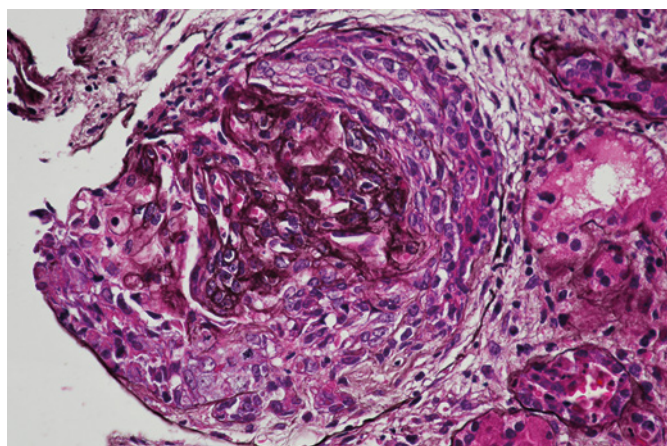
Observační studie ukazují, že restituce renálních funkcí je méně pravděpodobná, pokud je už v počátku nemoci přítomna oligurie s nutností

hemodialýzy, dále při hladině kreatininu nad 500  $\mu\text{mol/l}$  a při přítomnosti velkého počtu srpků v histologickém vyšetření. U pacientů s iniciálně nezbytnou hemodialýzou byla schopnost zotavení renálních funkcí jen 8 %. U pacientů s terminálním renálním selháním lze přistoupit k transplantaci ledviny při minimálně 6 měsících trvající séronegativitě. V opačném případě hrozí relaps s rizikem rejekce štěpu až v 50 % případů (5).

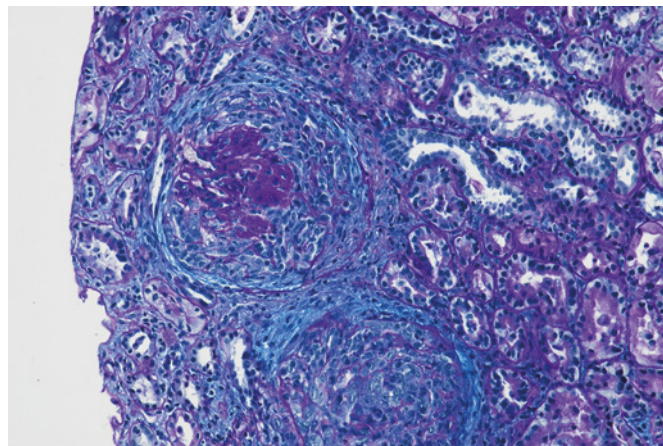
## Kazuistika

Devětatřicetiletý muž byl odeslán praktickým lékařem na ambulanci urgentního příjmu Fakultní nemocnice Brno pro 10 dnů trvající otoky dolních končetin, přírůstek na váze 5 kg a námahovou dušnost. Doposud se s ničím neléčil, neužíval žádnou chronickou medikaci. Neudával také užívání analgetik ani výživových doplňků a v pracovním prostředí nebyl exponován inhalačním toxinům. Anamnesticky přiznával abúzus 20 cigaret denně po dobu více než 10 let. Při klinickém vyšetření byly patrné bilaterální otoky dolních končetin do úrovně kolen bez jiných známek kongesce. Z hodnot vitálních funkcí dominovala arteriální hypertenze 180/90 mm Hg. Ve vstupních laboratorních odběrech byla patrná elevace dusíkatých látek, urea 16 mmol/l a kreatinin 444  $\mu\text{mol/l}$ , snížená celková bílkovina 56 g/l a albumin 28 g/l. V močovém sedimentu byla přítomnost bílkoviny i erytrocytů 3 arb. j., ostatní laboratorní parametry byly v normě. Pacient byl přijat k došetření na interní kliniku. Vzhledem k hodnotám dusíkatých látek byl doplněn ultrazvuk břicha včetně urotraktu a při údaji o námahové dušnosti byl proveden zadopřední rentgenový snímek hrudníku. Obě zobrazovací vyšetření neprokázala patologické nálezy. Dalším vyšetřením byla zjištěna proteinurie 14 g/24 hod., hraniční hladina cholesterolu 5 mmol/l a vyšší hodnota triacylglycerolu 2,0 mmol/l. Dle dostupných anamnestických, laboratorních i zobrazovacích vyšetření byla stanovena pracovní diagnóza neoligurického akutního renálního selhání de novo s nefrotickým syndromem. Pro arteriální hypertenzi byla zahájena kombinovaná terapie (perindopril, nitrendipin a doxazosin). Dále byla podávána diuretická terapie a profylaxe tromboembolické nemoci nadroparinem. Při terapii furosemidem byla diuréza zachována v objemu 2750 ml/24 h. Po úspěšné korekci tlaku byla bez komplikací provedena renální biopsie. Histologické vyšetření vzorku prokázalo difúzní floridní srpkovitou glomerulonefritidu (Obr. 1, 2). Biopsií bylo zachyceno celkem

**Obr. 1.** Kolabovaný glomerulární kapilární trs pod celulárním srpkem (stříbření, zvětšení 400 $\times$ ), archiv autorů

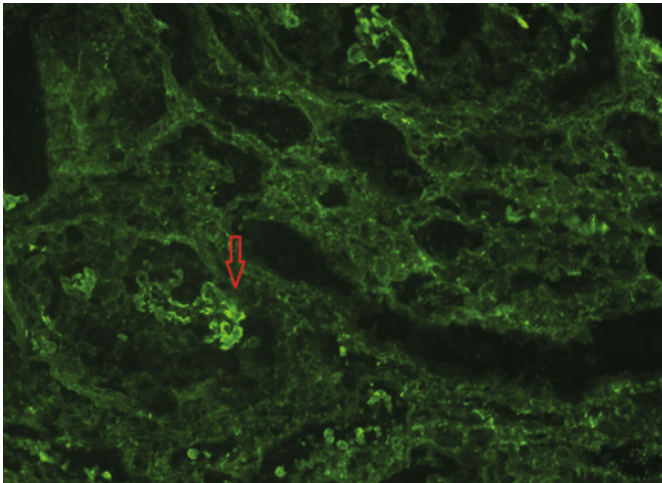


**Obr. 2.** Okludující srpek a pod ním zaniklý glomerulus (barvení PA, zvětšení 200 $\times$ ), archiv autorů

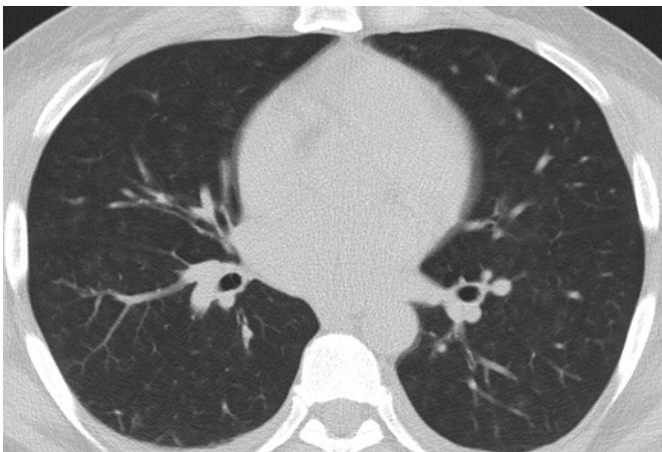


16 glomerulů, z toho 2 globálně zaniklé. V 12 glomerulech byl přítomen okludující celulární srpek a byla zachycena fokálně segmentálně fibrinoidní nekróza kapilárních trsů. Ve vyšetřovaném vzorku byla přítomna fibróza intersticia do 20 %. Tubuly byly bez atrofie s ložisky mírné dilatace s odloupanými epitelii a simplifikací epitelu, tedy obrazem akutní tubulární nekrózy. Průkaz cévních změn, jakožto zesílení stěny, byl v oblasti arteriol. Imunofluorescenční vyšetření potvrdilo lineární depozita IgG podél GBM (Obr. 3). V krvi byly detekovány anti-GBM protilátky s hodnotou 28 U/ml (norma do 20), ANA screening byl pozitivní s titrem 200. Ostatní protilátky (ANCA, ENA, ACLA, APLA2R, dsDNA, anti- $\beta$ 2GP1) byly negativní. V rámci screeningu infekce před zahájením imunosuprese absolvoval pacient sérologické vyšetření hepatitid, HIV a CMV s negativním výsledkem. V dalších krocích byl doplněn transtorakální ultrazvuk srdce a ultrazvuk renálních tepen, které neprokázaly patologii. Oční vyšetření ukazovalo na obraz hypertenzní angiosklerózy. CT (computed tomography) vyšetření hrudníku zobrazilo bilaterální difuzní centrilobulární denzity mléčného skla (Obr. 4) jako nespecifický nález, který by mohl nasvědčovat poškození alveolu s obrazem difuzní alveolární hemoragie (DAH). Proto bylo doplněno komplexní plicní vyšetření včetně spirometrie, bodypletysmografie a CO-difuze, vše

**Obr. 3.** Lineární závojitá pozitivita IgG na GBM (imunofluorescence), archiv autorů

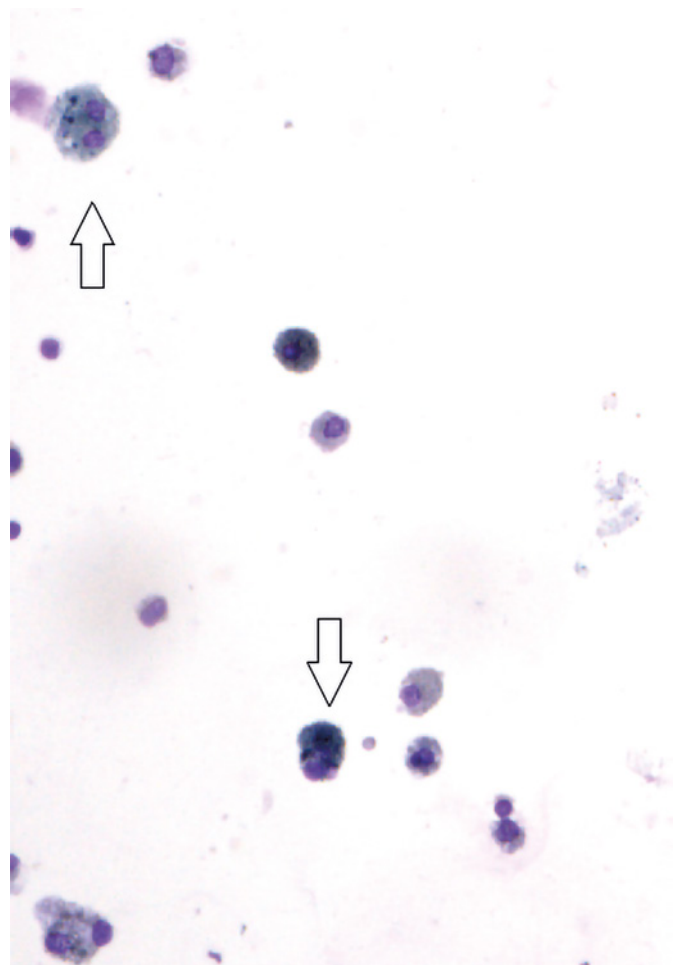


**Obr. 4.** CT hrudníku – bilaterálně difuzní centrilobulární denzity mléčného skla, transverzální řez – úroveň Th7 (se svolením Kliniky radiologie a nukleární medicíny, FN Brno, MUDr. R. Bárta)



s fyziologickým výsledkem. Bronchoskopické vyšetření prokázalo fyziologický nález sliznice s lehce zvýrazněnou cévní kresbou bez makroskopického obrazu krvácení. Analýza buněk z bronchoalveolární laváže (BAL) však potvrdila přítomnost 96 % makrofágů, z toho 55 % siderofágů, tedy nález svědčící pro DAH (Obr. 5). Po rychlém stanovení definitivní diagnózy z biopsie a positivity protilátek byla zahájena kombinovaná imunosupresivní terapie. Celkem byly podány tři pulzy metylprednisolonu, každý v dávce 750 mg i.v., s následným převodem na per os formu 80 mg prednisolonu denně a postupným snižováním dávky v následujících týdnech. Za hospitalizace byl podán 1. pulz cyklofosfamidu v dávce 1200 mg. Nutná byla redukce dávky na 12,5 mg/kg s ohledem na hladinu kreatininu. Podávání proběhlo standardně s uroprotekcí preparátem mesna. Dále byla indikována plazmaferéza. Celkem bylo provedeno 5 výměnných plazmaferéz v denním režimu, s průměrným objemem výměny 5234 ml plazmy, tedy 1,25x TPV (total plasma volume) pacienta. Substitučním roztokem byl zvolen 5% albumin a směsná lidská plazma. Při 1. plazmaferéze byl poměr substitučních roztoků 1 : 1 vzhledem k hypoalbuminemii. Po první plazmaferéze došlo k poklesu fibrinogenu, a proto bylo nutné navýšení substitučního roztoku plazmy. V průběhu imunosupresivní léčby byla podávána antibiotická profylaxe pneumocystové pneumonie co-trimoxazolem. I přes kombinovanou léčbu s plazmaferézou dochází k progresi renálních parametrů (urea

**Obr. 5.** Nálež siderofágů v bronchoalveolární tekutině, barvení May Grünwald Giemsa, zvětšení 100x (se svolením Ústavu patologie, FN Brno, MUDr. V. Kubeš)



**Tab. 1.** Dynamika laboratorních a klinických parametrů pacienta

	31. 1. 2022	16. 2. 2022	2. 5. 2022	1. 8. 2022	2. 3. 2023 před HD	2. 3. 2023 po HD
urea mmol/l	16	33	19,4	23	29	8,7
kreatinin μmol/l	444	673	791	1085	1113	459
CKD-EPI ml/s	0,22	0,14	0,11	0,08	0,07	—
P mmol/l	1,57	2,03	2,16	1,96	2,48	0,91
K mmol/l	4,1	3,5	5,8	4,1	4,3	3,6
pH	7,34	—	7,39	7,33	7,3	—
HCO <sub>3</sub> mmol/l	26,1	—	25,1	23,1	20,7	—
BE mmol/l	- 0,3	—	0,6	- 2,4	- 5	—
CB g/l	56	47	48	63	67	—
alb g/l	28	26	31	44	47	—
diuréza ml/den	2000	1750	1000	820	800	—
hmotnost kg	104	100	91	88,5	86	—

HD – hemodialýza, BE – base excess, CB – celková bílkovina, alb – albumin

33 mmol/l, kreatinin 670 μmol/l) a nutnosti provedení první akutní hemodialýzy. Další průběh komplikuje rozvoj heparinem indukované trombocytopenie (HIT) 2. typu při poklesu hladiny trombocytů z původních  $131 \times 10^9/l$  na  $58 \times 10^9/l$ . HIT byla stanovena screeningem protilátek IgG proti komplexu heparinu a destičkového faktoru 4 (metoda ELISA-HIT). Dále konfirmační vyšetření potvrdilo HIT excesivní agregací trombocytů v přítomnosti heparinu. Již po pozitivě screeningu HIT byl nadroparin nahrazen pentasacharidem fondaparinuxem. Vyloučena byla žilní trombóza dolních končetin kompresní ultrasonografií jakožto častá komplikace HIT. Pro trombocytopenii bylo nutné odložit 2. pulz cyklofosfamidu a redukovat jeho dávku na 10 mg/kg, tzn. celkem bylo podáno 1000 mg. Po vysazení nízkomolekulárního heparinu a redukci cyklofosfamidu došlo k postupnému nárůstu trombocytů se stabilizací hodnot. Progredující retence dusíkatých katabolitů a známky hyperhydratace vedly k zavedení pravidelné intermitentní hemodialýzy 3x týdně. Následující dny hospitalizace již byly bez komplikací. Pacient byl propuštěn po 26 dnech s nastavenou chronickou medikací zahrnující prednison v redukčním schématu, antihypertenziva (perindopril, nitrendipin, urapidil a doxazosin), dále furosemid, antikoagulační profylaxi fondaparinuxem, co-trimoxazol, omeprazol, atorvastatin a podpůrnou terapii (vitamin D, vápník, kyselina listová, vitaminy skupiny B, esenciální aminokyseliny). Dispenzarizace pokračovala v nefrologické ambulanci s podáváním 3.–6. cyklu cyklofosfamidu v dávce 1 110 mg (redukce dávky na 12,5 mg/kg) každé 3 týdny. Postupně byly redukovány glukokortikoidy na nutnou udržovací dávku při plicním postižení 2,5 mg prednisonu denně. Pacient byl nadále dependentní na hemodialýze bez schopnosti restituce renálních parametrů a dusíkaté katabolity se po 12 měsících od diagnózy pohybovaly na hodnotách urea 22 mmol/l, kreatinin 1130 μmol/l. S ohledem na neustupující hyperhydrataci trvala

nutnost vyšších ultrafiltrací v průběhu hemodialýz. Tím došlo k rychlejší ztrátě diurézy, která byla na podpoře vysokodávkovaným furosemidem pouze 600 ml/den. V pravidelných odběrech jsou patrné změny charakteristické pro chronické renální selhání, a to anémie (stabilní hodnoty 100–120 g/l), sekundární hyperparatyreóza (PTH 23 pmol/l, cut off 1,6–6) a hyperfosfatemie 1,86 mmol/l. Hladina trombocytů kolem  $150 \times 10^9/l$  se již stabilizovala. Dále je pacient sledován v ambulanci pro intersticiální plicní procesy. Kontrolní zobrazovací i funkční vyšetření plic byla bez zhoršení nálezu. Od stanovení diagnózy už pacient nekouřil. Pro nevratné selhání ledvin u mladého pacienta bylo zahájeno vyšetřování před zařazením na čekací listinu k transplantaci ledviny. Při trvající negativě anti-GBM protilátek byl zařazen po 10 měsících od stanovení diagnózy na čekací listinu. Transplantaci kadaverózní ledviny následně podstoupil bez komplikací.

## Diskuze

Goodpastureova nemoc se projevuje glomerulonefritidou charakteru RPGN s nefritickým syndromem a plicními hemoragiemi. Nefritický syndrom je způsobený intraglomerulárním zánětem. Ten vede k poškození GBM a následně i glomerulů. Důsledkem je hematurie a proteinurie. Popisovaná kazuistika ukazuje na atypický průběh, kdy se významnost proteinurie prezentovala nefrotickým syndromem. Ten dále zahrnuje hypoproteinemii, hyperlipidemii a otoky. Dalším atypickým příznakem onemocnění bylo jen mírné postižení plic a také hypertenze. Ta byla volum-dependentní při hyperhydrataci. Její významnost byla nepřímo závislá na míře ultrafiltrace.

Iniciálně bylo v rámci diferenciální diagnostiky dušnosti a otoků dolních končetin pomýšleno především na srdeční a renální selhání. Odlišení jednotlivých typů kardiorenálního syndromu je často ne-

snadné. K průkazu primárně renální etiologie nás navedou kromě anamnestických údajů především normální výsledky elektro a echokardiografie s relativně nízkými hodnotami natriuretických peptidů. Zde je nutno počítat s jejich vyšší hodnotou pro renální eliminaci. V prvním kroku vylučujeme široké spektrum reverzibilních příčin akutního renálního selhání prerenální a postrenální etiologie. Po klinickém vyšetření pokračujeme v dalších krocích ultrazvukem močových cest. Dále pak provádíme laboratorní odběry, zvláště dusíkaté katabolity, mineralogram, acidobázi, vyšetření moči biochemicky, močového sedimentu a kvantifikaci proteinurie. Po vyloučení nejčastějších příčin akutního selhání ledvin zvažujeme i možnou glomerulonefritidu. Při suspekci na RPGN cíleně pátráme po známkách plicní složky onemocnění. Rozšířenou diagnostiku v případě pulmorenálního syndromu pak tvoří vyšetření protilátek, složek komplementu, CT vyšetření plic a bronchoskopie. Úskalí v diagnostickém procesu může nastat v případě izolovaného nebo nedostatečně rozvinutého plicního nebo renálního postižení.

Z diagnostických autoprotilátek lze detekovat anti-GBM protilátky. Přítomnost protilátek je zásadní v časně diagnostice a možnosti zahájení léčby. Titr protilátek v době diagnostiky koreluje s prognózou. Také remise i případný relaps jsou detekovatelné právě na dynamice titru protilátek. Detekce nízkého titru může být u pacientů s izolovaným plicním postižením nebo v nejčasnější fázi renálního onemocnění. U 10 % pacientů bývají protilátky negativní a diagnostika je stanovena na základě klinického obrazu a imunohistologie (6). Tzv. dvojitá pozitivita protilátek, tj. anti-GBM a ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, protilátky proti cytoplasmě neutrofilů) je přítomná u 1/3 pacientů. Zde je charakter úvodních projevů renálního selhání s plicními hemoragiemi příznačný pro anti-GBM nefritidu. Dále však nese i znaky typické pro ANCA vaskulitidy, tedy vyšší věk, delší systémové prodromy, vyšší šanci renální reparační, ale i riziko relapsu (7, 8).

Podezření na RPGN je indikací k provedení renální biopsie. Biopsickým vyšetřením vzorku prokazujeme typický histologický obraz srpkovitě GN. Na základě imunofluorescenčního vyšetření poté rozlišujeme několik typů RPGN, a to anti-GBM onemocnění s lineárními depozity IgG podél GBM, pauciimunní ANCA vaskulitidy s minimem nebo zcela chybějícími depozity a imunokomplexové s granulárními depozity (postinfekční etiologie nebo při onemocnění pojiva). Při pokročilém stadiu glomerulárního zánětu může být architektura glomerulu natolik poškozená, že světelná mikroskopie zobrazí jen nekrozu a imunofluorescenční vyšetření biopsického vzorku neprokáže žádná lineární depozita (3, 9).

Při poškození plicního parenchymu se na rentgenovém snímku hrudníku zobrazí nespecifické bilaterální retikulární opacity a jejich kompletní obraz se rozvíjí v průběhu 2–3 týdnů. Specifičtější zobrazovací metodou je CT. Zde při známkách alveolárního poškození pozorujeme tzv. opacity mléčného skla (ground glass opacity, GGO). Zánětlivé poškození plic vede k DAH s přítomností krve v alveolu prokazatelné bronchoalveolární laváží. V průběhu několika dnů dochází k akumulaci hemosiderinem naplněných makrofágů v intersticiu, tzv. siderofágů, s charakteristickým obrazem na CT hrudníku, tzv. crazy paving neboli obraz dláždění netříděným kamenem (1, 10).

Diagnostika musí být provedena časně z důvodu možné rychlé progresy nemoci, a tím ovlivnění prognózy pacienta. V léčbě představuje účinnou metodu v odstranění autoprotilátek plazmaferéza. Ta vede v průběhu několika týdnů ke kompletní eliminaci protilátek. Nevýhodou je neselektivní odstranění všech plazmatických složek s nutností jejich substituce a aktivace komplementu při kontaktu s umělým povrchem. To může při vysoké frekvenci plazmaferéz spolu s imunosupresí vést ke vzniku těžkých oportunních infekcí. Další nevýhodou je schopnost odstranit jen cirkulující protilátky, přičemž zánětlivý proces probíhá hlavně ve tkáních. Proto nemusí dojít k dostatečnému potlačení zánětu a z toho vyplývá i nutnost použití kombinované imunosupresivní terapie ke zvýšení efektu. I přes relativní nevýhody plazmaferézy je tato metoda extrémně účinná v porovnání mortality před jejím zavedením do praxe, která činila 96 %. Dle observačních studií je nyní 5leté přežití u více než 90 % pacientů, kteří jsou včas adekvátně léčeni (4, 7, 11, 12).

V případě anti-GBM nefritidy jsou indikovány denní plazmaferézy po dobu 2–3 týdnů, eventuálně do vymizení positivity autoprotilátek. V naší kazuistice bylo provedeno jen 5 plazmaferéz s ohledem na nepříznivý nále v renální biopsii (postižení 75 % glomerulů okludujícími srpkami) a progredující renální dysfunkci s nutností zahájení dialyzační léčby při nevýznamném plicním postižení. Kontrolní vyšetření titru protilátek bylo provedeno až s odstupem 1 měsíce po ukončení plazmaferéz. Standardem je kontrola titru časněji již v průběhu plazmaferéz. Ta by však zde nevedla ke změně postupu. V současné době je doporučována kombinace vysokodávkovaných kortikosteroidů v kombinaci s p. o. cyklofosfamidem. U našeho pacienta byla zvolena pulzní léčba i. v. cyklofosfamidem z důvodu menší kumulativní dávky, a tak i nižšího rizika hematotoxicity při cytopenii.

Potenciálně novou léčbu představuje imlifidáza (IdeS = Immunoglobulin G Degrading Enzyme of *Streptococcus pyogenes*). Tato vysoce specifická endopeptidáza bakterie *Streptococcus pyogenes* štěpí všechny podtypy IgG. Mechanismem účinku je porušení vazby Fc fragmentu IgG na GBM jako kauzálního mechanismu renálního poškození. Ve studiích byla prokázána účinnost této molekuly u pacientů bez plicního postižení refrakterních na konvenční terapii a dependentních na hemodialýze i po několika plazmaferézách. Zde po aplikaci došlo k eliminaci anti-GBM protilátek z cirkulace do 2–6 hodin po podání. Právě použití imlifidázy by mohlo zefektivnit konvenční terapii a rozšířit možnosti v léčbě refrakterních onemocnění (13, 14).

U refrakterního onemocnění, s incidencí do 10 %, je záchrannou terapií rituximab. Významnou roli může sehrávat u dvojitě pozitivních pacientů, kdy svou buněčně i komplement mediovanou cytotoxicitou efektivněji suprimuje tvorbu ANCA protilátek. Rituximab je odstraňován plazmaferézou, proto je důležité podání správně načasovat ve vztahu k plazmaferéze (15, 16).

U anti-GBM nefritidy bez plicního postižení s negativitou autoprotilátek po dobu alespoň 6 měsíců již není další udržovací imunosuprese nutná. Relaps onemocnění je vzácný, avšak možný především při pokračujícím kouření či u trvající expozice inhalačním toxinům (4).

## Závěr

Kazuistika představuje případ relativně vzácného onemocnění, na které je nutno pomyslet v případě pulmorenálního syndromu nebo nejasného renálního selhání. Časná diagnostika i léčba jsou pro prognózu pacienta zcela zásadní, a proto musí být zařazeno do diferenciální diagnostiky. Z diagnostických metod je nutné provést vyšetření autoprotilátek (anti-GBM, ANCA) ve statimovém režimu, které jsou již v dnešní době běžně dostupné. Onemocnění je charakteristické rychlou progresí, prezentuje se nefritickým syndromem a v naprosté

většině případů při odstranění rizikových faktorů nerelabuje. Hlavním cílem léčby je stabilizace onemocnění, odstranění již přítomných protilátek a zabránění tvorby nových. Imunosuprese není v současné době schopna vrátit nebo zlepšit již proběhlé renální poškození. Nadějí může být kombinace nového preparátu imlifidazy a dostupných metod odstraňujících protilátky spolu s konvenční imunosupresí. Tato dříve infaustní diagnóza má nyní díky dostupné léčbě dlouhodobé přežití až u 90 % pacientů a v indikovaných případech umožňuje i zařazení do transplantačního programu.

## LITERATURA

1. Cui Z, Turner AN, Zhao MH. Antiglomerular basement membrane disease: Overview, clinical features and diagnosis, treatment and outcomes. In: Turner AN, et al, (eds). Oxford Textbook of Nephrology. 4th ed. Oxford: Oxford University Press;2015:598-608.
2. Goodpasture EW, The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. Am J Med Sci. 1919;158(6):863-870. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1097/00000441-191911000-00012>.
3. Feehally J, Floege J, Tonelli M, et al. Comprehensive Clinical Nephrology. In: Floege J, (eds) et al. 6th ed. Elsevier Inc: Edinburgh 2019: 281–289. ISBN 978-0-323-47909-7.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021). KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney international, 100(4S), S1-S276. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
5. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. Ann Intern Med. 2001;134:1033-1042.
6. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(7): 1162-1172.
7. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. Kidney Int. 2017; 9 (3):693-702. Available from: DOI: <http://doi:10.1016/j.kint.2017.03.014>.
8. Alchi B, Griffiths M, Sivalingam V, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort, Nephrology Dialysis Transplantation. 2015;30(5):814-821. Available from: doi: <http://doi: 10.1093/ndt/gfu399>.
9. Sethi S, Fervenza F. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis, Nephrology Dialysis Transplantation, 2019, 34:193-199, Available from: DOI: <http://doi: 10.1093/ndt/gfy220>.
10. Chudáček Z. HRCT plíc – technika vyšetření, CT anatomie, základní typy patologických nálezů. Med. Praxi. 2010;7 (6 a 7):299-302.
11. Derksen RH, Schuurman HJ, Meyling FH, et al. The efficacy of plasma exchange in the removal of plasma components. J Lab Clin Med. 1984;104 (3):346-5.
12. Lockwood CM, Boulton-Jones JM, Lowenthal RM, et al. Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. Br Med J. 1975;2(5965):252-4.
13. Soveri I, Molne J, Uhlin F, et al. The IgG-degrading enzyme of Streptococcus pyogenes causes rapid clearance of antiglomerular basement membrane antibodies in patients with refractory antiglomerular basement membrane disease. Kidney Int. 2019;96:1234-1238.
14. Paříková A, IgG-degradující enzym Streptococcus pyogenes (IdeS) vede k rychlému odstranění protilátek proti glomerulární bazální membráně (antiGBM) u pacientů s refrakterní antiGBM glomerulonefritidou. Postgraduální nefrologie. 2019;4:19-21. Available from: <https://www.postgraduálninefrologie.cz/cislo-xvii-4/igg-degradující-enzym-streptococcus-pyogenes-ides-vede-k-rychlému-odstranění-pro/>.
15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med. 2010;363 (3):221-32. Available from: DOI: <http://doi:10.1056/NEJMoa0909905>.
16. Touzot M, Poisson J, Faguer S, et al. Rituximab in anti-GBM disease: A retrospective study of 8 patients. J Autoimmun. 2015;60:74-79. d Available from: DOI: <http://doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.003>.



## 2. kongres diabetologie pro praxi



### PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

#### Diabetes mellitus

- ... a novinky ve farmakoterapii  
prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- ... a oční komplikace  
MUDr. Magdalena Kováčová
- ... využití nejnovějších technologií  
prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

**Diskuzní panel: Diabetická noha**  
MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

MÍSTO KONÁNÍ: **HOTEL FLORA**  
(CENTRAL PARK FLORA)  
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



**31. 1. 2024**  
CENTRAL PARK FLORA,  
OLOMOUC

Průběžně aktualizovaný program a registrace  
**www.diabetologiepropraxi.cz**



# Farmakologický profil mepolizumabu

**Norbert Pauk**

Klinika pneumologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

Zvýšený počet eozinofilů se podílí na několika chronických zánětlivých onemocněních 2. typu, která se vyskytují na různých místech v těle. Během posledních 20 let se naše znalosti o onemocněních asociovaných se zvýšeným počtem eozinofilů posunuly i díky vývoji léků, které eozinofily dokáží snižovat či dokonce eliminovat. Jednou z takových látek je mepolizumab, humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na interleukin-5 (IL-5). Článek stručně a přehledně shrnuje farmakologický profil mepolizumabu a jeho současné indikace u řady chronických eozinofilních onemocnění.

**Klíčová slova:** mepolizumab, těžké eozinofilní astma (SEA), chronická rinosinusitida s polypy (CRSwNP), eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), hypereozinofilní syndrom (HES).

## Pharmacological profile of mepolizumab

An elevated number of eosinophils have been implicated in several type 2 inflammatory chronic diseases that occur at various sites in the body. Over the past 20 years, our knowledge of diseases associated with increased numbers of eosinophils has advanced thanks to the development of drugs that can reduce or even eliminate eosinophils. One such agent is mepolizumab, a humanized monoclonal antibody that binds to interleukin -5 (IL-5). This article briefly and clearly summarizes the pharmacological profile of mepolizumab and its current indications for a number of chronic eosinophilic diseases.

**Key words:** mepolizumab, severe eosinophilic asthma (SEA), chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), hypereosinophilic syndrome (HES).

## Zařazení do skupiny léčiv

Mepolizumab je zařazen do farmakoterapeutické skupiny jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, ATC kód: R03DX09. Název přípravku obsahujícího mepolizumab je pod obchodním názvem Nucala (GSK). Jedna injekční lahvička obsahuje prášek 100 mg mepolizumabu. Léčivo je distribuováno nejen v podobě lyofilizátu k přípravě injekčního roztoku, ale také v předplněných stříkačkách a předplněném peru.

## Chemická struktura

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG1, kappa). Struktura je zobrazena na obrázku 1.

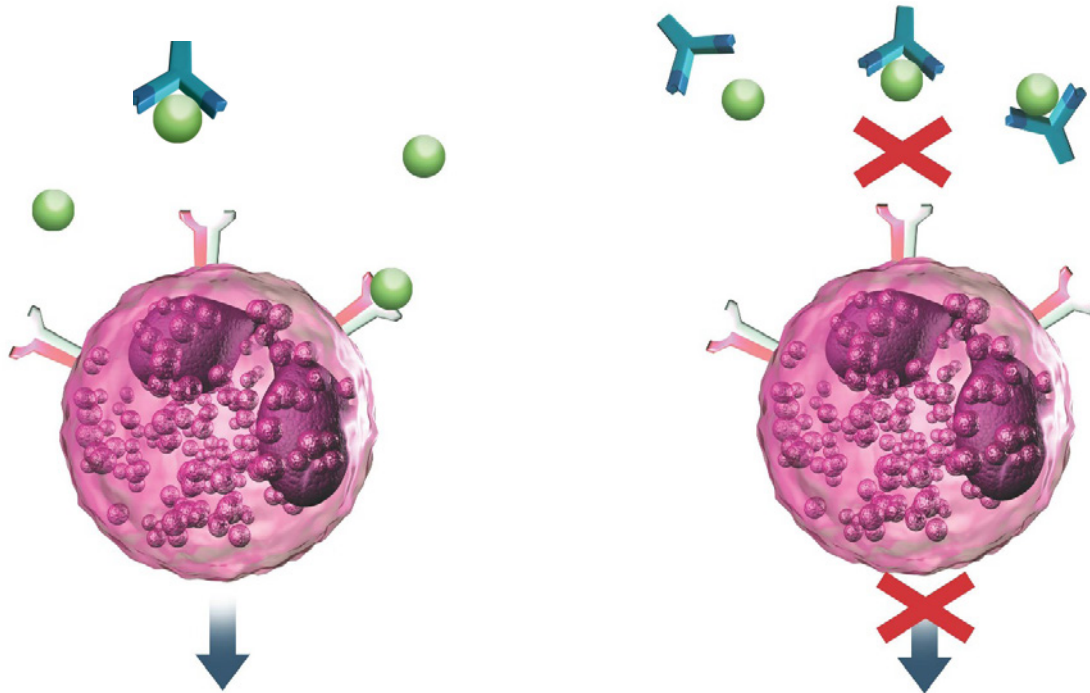
## Mechanismus účinku

Mepolizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která s vysokou afinitou a specificitou cílí k interleukinu-5 (IL-5) a inhibuje jeho biologickou aktivitu. IL-5 je významný cytokin, který ovlivňuje

**Obr. 1.** Struktura mepolizumabu (archiv autora)



**Obr. 2.** Mechanismus účinku mepolizumabu (archiv autora)



Vlevo – IL-5 (znázorněno zeleně) volně a po vazbě na receptor eozinofilu  
 Vpravo – blokáce vazby IL-5 na eozinofil po navázání na monoklonální protilátku anti-IL-5

růst, diferenciaci, migraci eozinofilů do tkání a jejich aktivaci a přežívání. Mepolizumab blokuje vazbu IL-5 na alfa řetězec komplexu IL-5 receptoru, který je umístěn na povrchu eozinofilní buňky. Jako humanizovaná monoklonální protilátka je vyráběna na ovariálních buňkách čínských křečků rekombinantní DNA technologií (1).

### Využití v praxi

Účinná léčba zánětlivých onemocnění je často náročná vzhledem k jejich heterogenní patofyziologii. Nyní rozumíme daleko lépe základním mechanismům onemocnění a víme, že eozinofily dnes hrají komplexní patofyziologickou roli v široké škále zánětlivých onemocnění druhého typu (type 2) (2). Standardní léčbou u těžkých refrakterních forem onemocnění byla donedávna perorální léčba kortikosteroidy a/nebo imunoterapie s řadou nežádoucích účinků. Současná selektivnější biologická terapie snižující počet eozinofilů poskytuje zlepšení klinických příznaků a exacerbací řady nemocí spojených s eozinofilním zánětem (3–4).

### Současné indikace mepolizumabu

V roce 2023 je mepolizumab (Nucala) používán v terapii již ve 4 indikacích.

1. Těžké eozinofilní refrakterní astma bronchiale (SEA)
2. Těžká chronická rinosinusitida s nosními polypy (CRSwNP)
3. Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)
4. Hypereozinofilní syndrom (HES)

### Těžké eozinofilní refrakterní astma bronchiale

Astma bronchiale je heterogenní chronické zánětlivé onemocnění průdušek. Cílem léčby je dosažení kontroly nad nemocí. Dle literatury

asi u 3–10 % astmatiků je kontrola nemoci obtížně dosažitelná, a to i přes maximální standardní kombinovanou léčbu. Pacienti s těžkým refrakterním astmatem mají časté exacerbace s rizikem hospitalizací, respiračního selhání a úmrtí. Heterogenita onemocnění souvisí s poznáním fenotypů onemocnění s různými patofyziologickými zánětlivými imunitními odpověďmi v dýchacích cestách. Těžké formy astmatu jsou často spojeny s eozinofilním fenotypem (3).

Účinnost mepolizumabu byla prokázána v případech těžkého refrakterního eozinofilního astmatu ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených klinických studiích s paralelními skupinami trvajících 24–52 týdnů u pacientů ve věku 12 let a starších. Nemocní neměli astma pod kontrolou (výskyt alespoň dvou těžkých exacerbací během předchozích 12 měsíců) jejich současnou standardní léčbou zahrnující kombinace vysokých dávek inhalačních kortikosteroidů (IKS) a přídatné udržovací léčby (inhalační dlouhodobě působící beta-2-agonisté, inhalační dlouhodobě působící anticholinergika, antagonisté leukotrienů, theofylin a perorální kortikosteroidy – OCS). Dvě studie se zabývaly výskytem exacerbací astmatu MEA 112997 (studie DREAM) (5) a MEA 115588 (studie MENSA) (6). Celkově zahrnovaly 1 192 pacientů v průměrném věku 49 let (rozmezí 12–82 let). V 60 % byly zastoupeny ženy. Podíl pacientů na udržovací OCS léčbě byl 31 %, resp. 24 %. Průměrný počet exacerbací v posledním roce byl 3,6 a průměrná prebronchodilatační hodnota FEV1 byla 60 % náležité hodnoty. V průběhu studií pacienti pokračovali v zavedené léčbě astmatu.

DREAM (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma) sledovala účinnost různých dávek. Byla to randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, multicentrická studie s paralelními skupinami v trvání 52 týdnů s počtem 616 zařazených pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kde mepoli-

zumab v dávce 75 mg, 250 mg nebo 750 mg podané intravenózně ve srovnání s placebem významně snižoval výskyt klinicky významných exacerbací astmatu o 39–52 % (5). Souvislost mezi počtem eozinofilů v krvi a odpovědí na mepolizumab byla potvrzena ve studii fáze III MENSA (MEpolizumab as adjuvative therapy in patients with Severe Asthma), kde se prokázal přímý vztah mezi výchozím počtem eozinofilů v krvi a snížením počtem exacerbací (6). Klinicky relevantní snížení počtu exacerbací (54 % ve studii DREAM a 53 % ve studii MENSA) bylo pozorováno při výchozím počtu eozinofilů v krvi  $\geq 150$  buněk/ $\mu\text{l}$ . Léčebné benefity byly navíc prokázány i ve zlepšení plicních funkcí a příznaků astmatu. Pokud bychom dali pozitiva dohromady, nemocní s těžkým eozinofilním astmatem léčeným mepolizumabem profitují s ohledem na snížení exacerbací, zlepšení plicních funkcí, zlepšení kontroly astmatu a kvality života (5–6).

Studie MEA 115575 SIRIUS (Steroid Reduction with mepolizumab Study) prokázala kortikoid-šetřící účinky u 135 pacientů. Tato studie hodnotila vliv mepolizumabu 100 mg podaného subkutánně na snížení potřeby podávání udržovacích perorálních kortikosteroidů při zachování kontroly astmatu (7). Dlouhodobá účinnost a bezpečnost byla prokázána řadou dalších studií MEA 115666 (COLUMBA) (8), MEA 115661 (COSMOS) a 201312 (COSMEX) (9).

Současná praxe ale ukázala, že pozitivní účinky z klinických studií, jsou dále potvrzovány i z velkých prospektivních studií z reálného života. Příkladem je studie REALITI-A (REAL world effectiveness of mepolizumab in patient care-Asthma), kde bylo prokázáno 83% snížení periferní eozinofilie a významné 69% snížení počtu exacerbací za posledních 12 měsíců (10). Dále pak i 52% snížení mediánu denní udržovací dávky celkových kortikosteroidů v posledním roce (11).

Od roku 2015 je mepolizumab indikován jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých pacientů, dospívajících a dětí od 6 let věku.

Mepolizumab je hrazen v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, kteří dodržují zákaz kouření, mají v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby dokumentováno nejméně 300 eozinofilů/ $\mu\text{l}$  periferní krve a nejméně 4 těžké řádně dokumentované exacerbace astmatu v průběhu 12 měsíců před zahájením léčby, a to navzdory vysokým denním dávkám inhalačních kortikosteroidů a přidání udržovací léčby, nebo užívají perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní nejméně 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby. V případě, že pacient užívá perorální kortikosteroidy v dávce ekvivalentní 5 mg prednizonu denně po dobu alespoň 6 měsíců před zahájením léčby, je dále nutný průkaz eozinofilie v periferní krvi v průběhu 12 měsíců před zahájením systémové kortikoterapie.

## Těžká chronická rinosinusitida s nosními polypy (CRSwNP)

CRSwNP je heterogenní onemocnění horních cest dýchacích charakterizované chronickým lokálním eozinofilním zánětem a příznaky ucpání nosu, ztráty čichu (anosmie), výtoky z nosu, bolesti a tlaku v obličejí a kýchání v důsledku ztluštění nosní sliznice a tvorby nosních polypů. Typický je často zánět 2. typu a je častou komorbiditou u pa-

cientů s těžkým eozinofilním astmatem (12). Úloha IL-5 v patogenezi nosních polypů byla prokázána v roce 1997, kdy byl nalezen ve významném množství ve vzorcích tkáně nosních polypů u nemocných s astmatem, kteří podstoupili polypektomii. Neutralizace IL-5 vedla ke snížení eozinofilie ve tkáních nosních polypů. V roce 2010 byl IL-5 prokázán jako prediktivní faktor těžkého astmatu u nemocných s nosními polypy. U pacientů s CRSwNP léčba systémovými kortikosteroidy redukuje velikost nosních polypů a zlepšuje příznaky, tato léčba má ale řadu nežádoucích účinků. Pacienti, kteří podstupují chirurgickou léčbu polypů, mají časté recidivy (12).

Ukázalo se, že u těžkých eozinofilních astmatiků léčených anti-IL-5 léčbu dochází také ke zlepšení příznaků u nosních polypů. Na základě těchto výsledků došlo ke studiu mepolizumabu u nemocných s relabujícími a refrakterními polypy. Ve studii fáze III SYNAPSE (Study in Nasal Polyps patients to assess the Safety and Efficacy of mepolizumab) dokázal mepolizumab 100 mg snížit počet chirurgických zákroků a nutnost užití celkových kortikosteroidů a zlepšit příznaky spolu s významnou redukcí počtu eozinofilů v krvi ve srovnání s placebem.

Od listopadu 2021 je indikace dále rozšířena jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům v léčbě dospělých pacientů s těžkou chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nevedou k dosažení dostatečné kontroly nad onemocněním. Hrazení mepolizumabu v této indikaci zatím v ČR není, ale nemocné je možné indikovat na paragraf 16.

## Eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA)

EGPA dříve nazývaná syndrom Churga-Straussové či alergická granulomatóza s angiitidou je velmi vzácné multisystémové onemocnění charakterizované astmatem, hypereozinofilií v periferní krvi a histologickým obrazem nekrotizující vaskulitidy, extravaskulárních granulomů a tkáňové eozinofilie. Incidence se odhaduje na 0,5–6,8 nových případů na 1 milion obyvatel. Prevalence EGPA je 10,7–13 případů na 1 milion obyvatel. Onemocnění postihuje hlavně dospělé ve věku mezi 40 a 50 lety (14). V séru jsou přítomny ANCA protilátky (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů) u 55–67 % nemocných. Většinou jsou to p-ANCA (perinukleární protilátky proti myeloperoxidáze, MPO). Typickým laboratorním nálezem je eozinofilie v diferenciálním krevním obraze přesahující  $1,5 \times 10^9/\text{l}$ . Moiseev rozdělil toto onemocnění do dvou odlišných syndromů na základě MPO + ANCA positivity. První skupina nemocných s EGPA má pozitivní MPO + ANCA protilátky a tvoří eozinofilní autoimunitní onemocnění, které sdílí podobné klinické rysy a HLA DQ (skupina molekul hlavního histokompatibilního komplexu II) asociací s MPO + ANCA asociovanou vaskulitidou. Nemocní mají často neuropatie a postižení ledvin – glomerulonefritidu. Druhá skupina jsou pacienti MPO + ANCA negativní. Tento fenotyp může mít původ v dysfunkci slizniční bariéry a u nemocných jsou přítomny plicní infiltráty a postižení srdce (15). Onemocnění probíhá ve třech fázích, první je charakterizovaná alergickými projevy jako alergickou rýmou a průduškovým astmatem, ve druhé fázi se objevuje eozinofilie v krvi a ve tkáních s eozinofilními plicními infiltráty a plicní nodulace bez tendence k rozpadům. Třetí fáze je vlastně již přítomnost systémové

vaskulitidy s celkovými projevy: únavou, horečkou, ztrátou hmotnosti, bolestmi kloubů, svalstva a projevy poškození jednotlivých orgánů (14).

Účinnost a bezpečnost mepolizumabu jako přídatné léčby k systémovým kortikosteroidům byla proti placebo u EGPA hodnocena ve studii MIRRA (16). Tato multicentrická randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III prokázala významně delší celkové období remise při léčbě mepolizumabem v. s. placebo (OR 5,91, CI 2,68–13,03;  $p < 0,001$ ). Dále 32 % pacientů ze skupiny mepolizumabu vs 3 % ze skupiny placebo dosáhlo remise ve 36. a 48. týdnu (OR 16,74, 95 % CI 3,61–77,56;  $p < 0,001$ ). Dále byl pozorován nižší výskyt relapsů při léčbě mepolizumabem vs. placebo. Mepolizumab oproti placebo významně prodloužil čas do prvního relapsu v průběhu 52 týdnů. Remise trávající  $\geq 24$  týdnů dosáhlo 33 % pacientů se vstupním počtem eozinofilů  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  léčených mepolizumabem vs. 0 % na placebo. Mepolizumab dále zajišťoval trvalé snížení počtu eozinofilů v periferní krvi oproti placebo. Byla prokázána i nižší průměrná dávka p. o. glukokortikoidů ve 48.–52. týdnu při léčbě mepolizumabem vs. placebo (OR 0,20, 95% CI 0,09–0,41;  $p < 0,001$ ) (16). Souhrnný článek o mepolizumabu ve vztahu k léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou byl nedávno publikován i u nás (17).

## Hypereozinofilní syndrom (HES)

HES je vzácná, heterogenní skupina onemocnění definovaná přítomností trvalého počtu eozinofilů v krvi a/nebo tkáni ( $\geq 1500$  buněk/ $\mu l$  v krvi) a eozinofilním poškozením cílových orgánů. Právě zvýšený počet eozinofilů v krvi je takovým náhradním markerem pro tkáňovou eozinofilii a orgánové poškození. Snížení eozinofilie je terapeutický cíl, který má zvrátit a zabránit dalšímu orgánovému poškození. Mechanismy zvýšené eozinofilie u HES se liší (subtypy HES). Vzájemně se liší klinickými projevy, prognózou a odpovědí na léčbu. Léčebné možnosti HES jsou podobné jako u EGPA omezené se standardní terapií zahrnující systémové kortikosteroidy a cytotoxickou/imunosupresivní terapii (18).

Studie 200622 pro HES byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebo kontrolovaná 32týdenní studie, které hodnotila 108 pacientů s HES ve věku  $\geq 12$  let (19). Pacientům byla jako doplněk k základní léčbě HES jednou za 4 týdny subkutánně podávána dávka 300 mg mepolizumabu nebo placebo. Základní léčba HES v této studii zahrnovala mimo jiné perorální kortikosteroidy, imunosupresiva, cytotoxickou léčbu a další symptomatickou léčbu HES. Pacienti zařazení do studie prodělali nejméně dvě vzplanutí HES a při screeningu měli počet eozinofilů v krvi  $\geq 1000$  buněk/ $\mu l$ . Ze studie byli vyloučeni pacienti s FIP1L1-PDGFR-alfa pozitivitou. Primárním cílem studie byl podíl pacientů, u nichž došlo v průběhu 32týdenního léčebného období ke vzplanutí HES. Vzplanutí HES bylo definováno jako zhoršení klinických známek a příznaků HES, jež vyvolalo potřebu zvýšit dávky celkových kortikosteroidů, případně jinou imunosupresivní medikaci. V průběhu 32týdenního léčebného období zaznamenalo vzplanutí HES nebo odstoupení ze studie o 50 % méně pacientů ve skupině léčené 300 mg mepolizumabu oproti skupině na placebo, konkrétně 28 % oproti 56 % (OR 0,28, 95 % CI 0,12–0,64) (19).

## Kontraindikace

Kontraindikace jsou velmi vzácné a zahrnují hypersenzitivitu na léčivou látku nebo na kteroukoliv obsaženou pomocnou látku. Po

podání mepolizumabu se vyskytly výjimečně akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. anafylaxe, kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se zpravidla objevily během několika hodin po podání, někdy měly opožděný nástup.

## Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby bolest hlavy (20 %), reakce v místě podání injekce (8 %) a bolest zad (6 %). Ve studiích s CRSwNP byly nejčastěji hlášeny během léčby bolest hlavy (18 %) a bolest zad (7 %). Ve studiích u pacientů s EGPA byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bolesti hlavy (32 %), reakce v místě vpichu (15 %) a bolest zad (13 %). U 4 % pacientů s EGPA byly hlášeny systémové alergické/hypersenzitivní reakce. U pacientů s HES byly nejčastěji hlášeny bolest hlavy (13 %), infekce močových cest (9 %), reakce v místě vpichu a horečka (obojí po 7 %).

## Zvláštní populace

U starších pacientů není nutná úprava dávky, úpravu dávky také nevyžaduje porušená funkce ledvin nebo jater.

## Parazitární infekce

Eozinofily mohou být zapojeny do imunologické odpovědi na některé parazity. Pacienty s již existující parazitární infekcí je nutno před zahájením léčby mepolizumabem léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby mepolizumabem a neodpovídají-li na antiparazitární léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby (21).

## Lékové interakce

Clearence mepolizumabu není ovlivněna enzymy cytochromu P 450, efluxními pumpami a mechanismem vazby na bílkoviny. Pravděpodobnost potencionálních lékových interakcí s mepolizumabem je tedy nízká (21).

## Fertilita, těhotenství a kojení (21)

Množství údajů o podávání těhotným ženám je omezené (výsledky u méně než 300 těhotenství). U opic prochází mepolizumab placentární bariérou. Studie na zvířatech nenaznačují reprodukční toxicitu. Potenciál škodlivosti pro plod není znám. Z bezpečnostních důvodů se nedoporučuje podávat přípravek Nucala během těhotenství. Podávání lze zvážit pouze pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoliv možné riziko pro plod (20).

Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. O tom, zda přerušit kojení, nebo ukončit podávání je nutno rozhodnout individuálně.

Studie na zvířatech také neprokázaly žádné nežádoucí účinky anti-IL-5 na plodnost (21).

## Dávkování a způsob podání (21)

Přípravek mepolizumab (Nucala) má být předepisován lékaři, kteří mají zkušenost s diagnózou a léčbou těžkého refrakterního

eozinofilního astmatu, CRSwNP, EGPA nebo HES, tedy indikace je pouze v centrech.

### Těžké eozinofilní astma

Dospělým a dospívajícím ve věku 12 let a starším je doporučená dávka mepolizumabu 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny. U dětí ve věku 6 až 11 let je doporučená dávka mepolizumabu 40 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je zde určen pro dlouhodobou léčbu. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba hodnotit alespoň jednou ročně na základě posouzení závažnosti astmatu a úrovně kontroly exacerbací.

### CRSwNP

Zde je mepolizumab indikován pro dospělé pacienty 100 mg subkutánně jednou za 4 týdny.

Přípravek Nucala je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, kteří po 24 týdnech léčby CRSwNP nevykazují žádnou odpověď, lze zvážit alternativní léčbu. U některých pacientů, u nichž je odpověď na léčbu zpočátku pouze částečná, může dojít ke zlepšení, pokud se v léčbě pokračuje po delší dobu než 24 týdnů. V době psaní článku je možné indikovat pouze na paragraf 16.

### EGPA

U dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších je dávka mepolizumabu 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny. Ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg je doporučená dávka mepolizumabu 200 mg subkutánně jednou za 4 týdny, u dětí ve věku 6 až 11 let s tělesnou hmotností  $< 40$  kg je doporučená dávka mepolizumabu 100 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny.

I zde je léčba dlouhodobá, potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení a zlepšení kontroly symptomů. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k rozvoji život ohrožujících projevů EGPA,

### LITERATURA

1. Matera MG, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Monoclonal antibodies for severe asthma: Pharmacokinetic profiles. *Respir Med.* 2019 Jul;153:3-13. doi: 10.1016/j.rmed.2019.05.005. Epub 2019 May 13. PMID: 31136930.
2. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021 Mar 18;184(6):1469-1485. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016. Epub 2021 Mar 11. Erratum in: *Cell.* 2021 Apr 29;184(9):2521-2522. PMID: 33711259.
3. GINA (Global Initiative for Asthma). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. <http://www.ginasthma.org>
4. Teřl M, Sedlák V, Krčmová I. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu. *Stud. Pneumol. Phthiseol.* 82, č. 4, 2022.
5. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X. PMID: 22901886.
6. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8. Erratum in: *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1777. PMID: 25199059.
7. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25199060.
8. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions. *Respir Res.* 2021 Jun 7;22(1):171. doi: 10.1186/s12931-021-01746-4. PMID: 34098955; PMCID: PMC8182929.

neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen. V případě EGPA zatím není léčba hrazena a pacienty je možno indikovat na paragraf 16.

### HES

Doporučená dávka mepolizumabu je 300 mg podaná subkutánně jednou za 4 týdny. Indikován pro dospělé pacienty.

I zde je léčba indikovaná dlouhodobě. Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit alespoň jednou ročně na základě lékařského posouzení závažnosti onemocnění a úrovně kontroly symptomů.

Potřebu pokračovat v léčbě je třeba přehodnotit rovněž u pacientů, u nichž dojde k život ohrožujícím projevům HES, neboť u této populace nebyl přípravek Nucala hodnocen.

I v případě HES zatím není indikace hrazena a pacienty je možno indikovat pouze na paragraf 16.

### Způsob podání

Mepolizumab (přípravek Nucala) je určen pouze pro subkutánní injekční podání. Injekce může být podána do horní části paže, do stehna nebo břicha. V případě podání více než jedné injekce se doporučuje, aby místa vpichu každé injekce byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm (21).

### Závěr

Mepolizumab (komerčně prodáván jako Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok) je účinné a bezpečné léčivo u řady chronických eozinofilních onemocnění. V současné době je tato biologická léčba indikována u nemocných s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem, chronickou rinosinuitidou s polypy, eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou a u hypereozinofilního syndromu. Indikace a podávání je vázáno v České republice na Národní centra těžkého astmatu (NTCA) (22) a v případě rinosinuitidy je v rukou ORL specialistů.

*Tato práce byla podpořena výzkumným programem Univerzity Karlovy, Cooperatio 34.*

9. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther.* 2019 Oct;41(10):2041-2056.e5. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31447130.
10. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J.* 2020 Oct 15;56(4):2000151. doi: 10.1183/13993003.00151-2020. PMID: 32817259; PMCID: PMC7559868.
11. Pilette C, Canonica GW, Chaudhuri R, et al. REALITI-A Study: Real-World Oral Corticosteroid-Sparing Effect of Mepolizumab in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Oct;10(10):2646-2656. doi: 10.1016/j.jaip.2022.05.042. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753668.
12. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology.* 2021 Apr 1;59(2):151-163. doi: 10.4193/Rhin20.570. PMID: 33459728.
13. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, et al. SYNAPSE study investigators. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1141-1153. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872587.
14. Raffray L, Guillemin L. Updates for the treatment of EGPA. *Presse Med.* 2020 Oct;49(3):104036. doi: 10.1016/j.lpm.2020.104036. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32652104.
15. Moiseev S, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. 2020 international consensus on ANCA testing beyond systemic vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2020 Sep;19(9):102618. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102618. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32663621.

## NUCALA: PROVĚŘENA U ČTYŘ EOZINOFILNÍCH ONEMOCNĚNÍ!\*



**Těžké  
eozinofilní  
astma  
(SEA)**



**Chronická  
rinosinitida  
s nosní polypózou  
(CRSwNP)**



**Eozinofilní  
granulomatóza  
s polyangiitidou  
(EGPA)**



**Hypereozinofilní  
syndrom  
(HES)**

Přípravek Nucala je indikován: jako přídatná léčba těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let; jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům při léčbě dospělých pacientů s nedostatečně kontrolovanou těžkou chronickou rinosinitidou s nosní polypózou (CRSwNP);<sup>1</sup> jako léčba dospělých, dospívajících a dětí od 6 let s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA);<sup>1</sup> a jako léčba dospělých pacientů s hypereozinofilním syndromem (HES).<sup>1</sup>

Reference: 1. Nucala SPC říjen 2022.

**Informace pro použití:** Přípravek Nucala není určen k léčbě akutních exacerbací astmatu. Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje. Po podání přípravku Nucala se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy, reakce v místě podání injekce a bolest zad.

**Zkrácená informace o přípravku:** Podezření na nežádoucí účinky nám, prosím, hlase na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). **Název přípravku:** Nucala 100 mg prášek pro injekční roztok, Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru a v předplněné injekční stříkačce, Nucala 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce\*. **Složení:** Jedna injekční lahvička obsahuje mepolizumabum 100 mg, 1 ml roztoku v předplněném peru a stříkačce obsahuje mepolizumabum 100 mg, 0,4 ml roztoku v předplněné stříkačce obsahuje mepolizumabum 40 mg\*. **Indikace:** Nucala je indikována jako přídatná léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu u dospělých pacientů, dospívajících a dětí ve věku od 6 let a starších\*, Nucala je indikována jako přídatná léčba k intranazálním kortikosteroidům k léčbě dospělých pacientů s těžkou CRSwNP, u nichž léčba systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nevedou k dosažení dostatečné kontroly nad onemocněním, Nucala je indikována jako přídatná léčba pro pacienty ve věku 6 let a starších s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA), Nucala je indikována jako přídatná léčba pro dospělé pacienty s nedostatečně kontrolovaným hypereozinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny. **Dávkování:** Dospělí a dospívajících ve věku 12 let a starší: Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů s těžkým astmatem, 100 mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů starších 18 let s těžkou CRSwNP, 300 mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů s relabující-remitentní nebo refrakterní eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA), 300 mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů starších 18 let s nedostatečně kontrolovaným hypereozinofilním syndromem bez zjištěné nehematologické sekundární příčiny. **Děti ve věku 6-11 let:** Doporučená dávka mepolizumabu je 40 mg s.c. jednou za 4 týdny\* u pacientů s těžkým eosinofilním astmatem. Přípravek Nucala 100 mg ve formě injekčního roztoku v předplněném peru a v injekčním roztoku v předplněné injekční stříkačce není určen k podání této skupině. Doporučená dávka mepolizumabu je 100 mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů s EGPA a tělesnou hmotností < 40 kg, 200mg s.c. jednou za 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg u pacientů s EGPA. Přípravek

Nucala je určen pouze pro subkutánní injekční podání. Injekce může být podána do horní části paže, do stehna nebo břicha. Při autopodání léčiva jsou doporučena místa podání do břicha nebo stehna. Ošetřující osoba může podat přípravek Nucala rovněž do horní části paže\*. U dětí ve věku od 6 do 11 let musí být podání provedeno zdravotnickým pracovníkem nebo vyškolenou ošetřující osobou. Prášek je před podáním nutno rekonstituovat a rekonstituovaný roztok má být okamžitě aplikován. V případě podání více než jedné injekce se doporučuje, aby místa vpichu každé injekce byla od sebe vzdálena alespoň 5 cm. Polymy pro rekonstituci léčivého přípravku před podáním - viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Nucala se nemá používat k léčbě akutních exacerbací astmatu. Během léčby se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s astmatem nebo exacerbacemi. Pacienty je nutno poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud není po zahájení léčby jejich astma pod kontrolou nebo se zhoršuje. Pokud je požadováno snižování dávek kortikosteroidů, má být postupně a prováděné pod dohledem lékaře. **Hypersenzitivita a reakce spojené s podáním:** Po podání přípravku Nucala se vyskytly akutní a opožděné systémové reakce včetně reakcí hypersenzitivity (např. kopřivka, angioedém, vyrážka, bronchospasmus, hypotenze). Tyto reakce se objevují většinou během několika hodin po podání, v některých případech však měly opožděný nástup (v průběhu několika dnů) a mohou se poprvé objevit až po delší době léčby. V případě reakce přecitlivělosti má být zahájena příslušná léčba podle aktuálního klinického stavu pacienta **Parazitární infekce:** Pacienti s již existující helmintickou infekcí je nutno před zahájením léčby přípravkem Nucala léčit. Jsou-li pacienti infikováni během léčby přípravkem Nucala a neodpovídají-li na anthelmintickou léčbu, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby. Přípravek Nucala nebyl u pacientů s projevy EGPA ohrožujícími orgány nebo život hodnocen (viz bod 4.2 SPC). Přípravek Nucala nebyl u pacientů s život ohrožujícími projevy HES hodnocen (viz bod 4.2 SPC). **Interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Pravděpodobnost potenciálních lékových interakcí s mepolizumabem je nízká. **Těhotenství:** Z bezpečnostních důvodů se upřednostňuje nepodávat přípravek Nucala v průběhu těhotenství. Podávání přípravku Nucala těhotným ženám je třeba zvážit pouze, pokud očekávaný přínos pro matku převyšuje jakékoli možné riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se mepolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Mepolizumab se však vylučoval do mléka opic rodu cynomolgus v koncentracích nižších než 0,5 % koncentrací detekovaných v plazmě. O tom, zda přerušit kojení nebo ukončit podávání přípravku Nucala, je nutno rozhodnout na základě

posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku. **Fertilita:** K dispozici nejsou žádné údaje týkající se fertility u člověka. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Nucala nemá žádný nebo má pouze zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: bolest hlavy, časté; infekce dolních cest dýchacích, infekce močových cest, faryngitida, hypersenzitivní reakce (systémové alergické), anafylaxe, kongesce nosní sliznice, bolest v nadbříšku, ekzém, bolest zad, angioedém, reakce spojené s podáním (systémové nealergické), reakce v místě podání injekce, pyrexie. U pediatrické populace byl profil NÚ stejný jako u dospělých\*. Ostatní nežádoucí účinky - viz SPC. Doba použitelnosti: 4 roky (prášek), 3 roky (předplněné formy). **Zvláštní opatření pro uchování:** Prášek: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchování po rekonstituci - viz SPC. Předplněné formy: Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pokud je to nutné, přípravek Nucala v předplněném peru a v předplněné injekční stříkačce může být vyjmut chladničky uchovávan v neotevřeném balení po dobu až 7 dnů při pokojové teplotě (do 30 °C), pokud je chráněn před světlem. Po 7 dnech mimo chladničku je třeba balení zlikvidovat. Předplněné pero nebo předplněná injekční stříkačka musí být podána do 8 hodin po otevření balení. Pokud není balení přípravku podáno do 8 hodin, je třeba ho zlikvidovat\*. **Druh obalu a obsah balení:** 10ml injekční lahvička z bezbarvého skla (sklo třídy I) s brombutylovou pryžovou zátkou a šedým hliníkovým uzávěrem s plastovým krytem obsahující 100 mg prášku pro injekční roztok. Velikost balení: 1 injekční lahvička. Nucala 100 mg injekční roztok v předplněném peru, v předplněné injekční stříkačce. Velikost balení: 1 předplněné pero či stříkačka\*. **Držitel rozhodnutí o registraci:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko. **Registrační čísla:** EU/1/15/1043/001-002, EU/1/15/1043/003-004, 007, EU/1/15/1043/005-006, 008, EU/1/15/1043/009-010 **Datum registrace:** 2. 12. 2015. **Datum revize textu: říjen 2022** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků zdravotního pojištění v indikaci léčba těžkého refrakterního eosinofilního astmatu pacientům od 18 let věku. Před předepsáním léku se, prosím, seznamte s úplnou informací o přípravku, kterou najdete v Souhrnu údajů o přípravku (SPC) na [www.gsk.compendium.cz](http://www.gsk.compendium.cz), nebo se obraťte na společnost GlaxoSmithKline, s. r. o., Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4; tel.: 222 001 111; email: [cz.info@gsk.com](mailto:cz.info@gsk.com); [www.gsk.cz](http://www.gsk.cz). Pokudné nežádoucí účinky nám, prosím, nahlase na [cz.safety@gsk.com](mailto:cz.safety@gsk.com). Zkrácená informace o přípravku je platná k datu vydání: 01/2023.

16. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079. PMID: 28514601; PMCID: PMC5548295.
17. Žurkova M, Jakubec P, Lošťáková V, et al. Mepolizumab v léčbě eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou. *Remedia.* 2023;33:1-6.
18. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, et al. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Aug;10(8):2125-2134. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.034. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470096.
19. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. HES Mepolizumab study group. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, pla-

cebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Dec;146(6):1397-1405. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.037. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32956756; PMCID: PMC9579892.

20. Domingo Ribas C, Carrillo Díaz T, Blanco Aparicio M, et al. REal world Effectiveness and Safety of Mepolizumab in a Multicentric Spanish Cohort of Asthma Patients Stratified by Eosinophils: The REDES Study. *Drugs.* 2021 Oct;81(15):1763-1774. doi: 10.1007/s40265-021-01597-9. Epub 2021 Sep 29. Erratum in: *Drugs.* 2021 Oct 21; PMID: 34586602; PMCID: PMC8550660.

21. Nucala 100 mg inj plv sol 1, Available from: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

22. Národní centra těžkého astmatu; Available from: [www.tezke-astma.cz](http://www.tezke-astma.cz).

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](http://online.solen.cz)  
nebo [www.jaknavertigo.cz](http://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](mailto:pavkova@solen.cz)  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

[www.jaknavertigo.cz](http://www.jaknavertigo.cz) ↓



## PARTNER KURZU



## MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



# Co je nového v pneumologii – rok 2022

**Kristián Brat<sup>1,2,3</sup>, Martina Doubková<sup>1,3</sup>, Monika Bratová<sup>1,3</sup>, Nela Štátná<sup>1,3</sup>, Jiří Wallenfels<sup>4</sup>, Ivana Čierná Peterová<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Brno

<sup>2</sup>International Clinical Research Center, Fakultní nemocnice u svaté Anny, Brno

<sup>3</sup>Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

<sup>4</sup>Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

<sup>5</sup>Plicní ambulance Brandýs nad Labem

Pneumologie a ftizeologie je pestrý medicínský obor, který v posledních dvou dekadách prochází dynamickým rozvojem. Minulost pneumologie patřila léčbě tuberkulózy a pneumonií, v dnešní době je těžištěm oboru péče o pacienty s chronickými plicními nemocemi (chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní procesy), ale také s akutními plicními stavy (pneumonie, nemoci pleury, respirační selhání), pneumoonkologie či vysoce specializovaná péče o vzácné plicní nemoci (cystická fibróza, vzácné nemoci intersticia). Významnou složkou oboru je také bronchologie, intervenční pneumologie a funkční vyšetřovací metody. Význam oboru také podtrhla pandemie covidu-19, během které patřila pneumologická pracoviště k nejvíce vytíženým.

V tomto článku přinášíme stručný přehled novinek v oboru pneumologie a ftizeologie za rok 2022, kdy se postupně věnujeme tematickým okruhům bronchologie, cystické fibrózy, chronické obstrukční plicní nemoci, bronchiálního astmatu, intersticiálních plicních procesů, pleurálních nemocí, pneumoonkologie a tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterií.

**Klíčová slova:** pneumologie a ftizeologie, tuberkulóza, chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní nemoci, pneumoonkologie.

## News in respiratory medicine

Pneumology and phthisiology (respiratory medicine) has undergone dynamic development in the last two decades. The main focus of pulmonology in the past was care for patients with tuberculosis and pneumonia. Since then, respiratory medicine evolved and the current focus is on chronic pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial lung diseases, but also on acute lung conditions (e.g., pneumonia, pleural diseases, respiratory failure), pneumooncology or highly specialized care for rare lung diseases (e.g., cystic fibrosis, rare interstitial diseases). Bronchology, interventional pneumology and pulmonary function testing are also important components of respiratory medicine. The importance of respiratory medicine was apparent during the COVID-19 pandemic. In this article, we provide a brief overview of the most important news to the field of respiratory medicine in the year 2022, addressing the thematic areas of bronchology, cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, interstitial lung diseases, pleural diseases, pneumooncology, tuberculosis and non-tuberculous mycobacteria.

**Key words:** pneumology, tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, interstitial lung diseases, pneumooncology.

## Úvod

Pneumologie a ftizeologie je velmi pestrý medicínský obor, který v posledních dvou až třech dekádách prochází dynamickým rozvojem a zvyšuje se tak jeho atraktivita. Obdobně jako v jiných medicínských oborech, i v pneumologii pozorujeme významný rozvoj jednotlivých subspecializací, které jsou součástí oboru. Minulost pneumologie (v té době spíše ftizeologie) patřila léčbě pneumonií a tuberkulózy, která byla „metlou“ lidstva až do objevu antituberkulotik ve druhé polovině 20. století. Pro ilustraci, v 19. století bylo přibližně každé čtvrté úmrtí dospělého člověka způsobeno tuberkulózou a jen v roce 1918 zemřelo v nově vzniklém Československu na tuberkulózu 34 tisíc lidí. V dnešní době je tuberkulóza spíše okrajovým (ale nikoliv nevýznamným) problémem, o čemž svědčí i epidemiologické statistiky; za rok 2022 bylo v České republice hlášeno „pouze“ 383 případů tuberkulózy.

K rozvoji oboru přispěly i epidemie poliomyelitidy a pandemie „španělské“ chřipky v 1. polovině 20. století. V moderní době se těžiště oboru přesunulo k diagnostice a managementu populačně častých chronických plicních nemocí (chronická obstrukční plicní nemoc, astma bronchiale, intersticiální plicní procesy), (sub-)akutních plicních stavů (pneumonie, nemoci pleury, respirační selhání), pneumoonkologii či vysoce specializované péči o vzácné plicní nemoci (cystická fibróza, vzácné nemoci intersticia). Důležitou součástí oboru je také bronchologie, intervenční pneumologie a funkční vyšetřovací metody.

V následujícím textu přinášíme stručný přehled novinek v oboru pneumologie a ftizeologie za rok 2022 (nebo ze sklonku roku 2021), kdy se postupně věnujeme tematickým okruhům bronchologie, cystické fibrózy, chronické obstrukční plicní nemoci, bronchiálního astmatu, intersticiálních plicních procesů, pleurálních nemocí, pneumoonkologie a tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterií.

## Bronchologie

V oblasti bronchologie se vývoj zaměřuje na zlepšení diagnostiky periferních nodulárních lézí (= plicních malignit nízkého stadia). Autorský kolektiv z Texasu v roce 2022 publikoval výsledky retrospektivní práce, ve které se zaměřili na diagnostickou výtežnost kombinace robotické bronchoskopie (robotic-assisted bronchoscopy, RAB) kombinované s radiálním endobronchiálním ultrazvukem (radial endobronchial ultrasound, rEBUS) a s cone beam počítačovou tomografií (CBCT) (1). Autoři analyzovali data 198 pacientů, u kterých bylo bioptováno celkem 209 nodulů, z nichž 64,1 % bylo maligní etiologie. Autoři referovali senzitivitu použité metody na úrovni 87,3 %, přičemž specifita byla 98,7 % (1). Je nutné prospektivní ověření těchto pozoruhodných výsledků.

V odborných kruzích pokračují i intenzivní debaty ohledně používání jednorázových bronchoskopů, kterých je k dispozici již celá řada od několika výrobců (2). Používání jednorázových bronchoskopů bylo ještě nedávno omezeno hlavně na prostředí intenzivních lůžek a jednodušších endoskopických procedur, a to hlavně z důvodu lepších mechanických i optických vlastností omyvatelných bronchoskopů i důvodů ekonomických. Velký rozvoj technologie a také rozšíření používání jednorázových bronchoskopů nastaly během pandemie covid-19. V posledních letech se technologie výrazně rozvinula a také zlevnila (2). Jednorázové bronchoskopy snižují riziko přenosu infekce,

a podle nových prací i vykazují větší rozsah pohyblivosti oproti klasickým omyvatelným endoskopům, začínají se tak uplatňovat i v oblasti intervenční bronchologie (2).

## Cystická fibróza

Již 3. rokem je v EU schválena vysoce efektivní modulatorová léčba CFTR kanálu pro pacienty s cystickou fibrózou (CF) elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Hned na počátku roku, 11. 1. 2022, EMA rozšířila indikační kritéria, tuto terapii v kombinačním režimu společně s ivacaftorem pro věkovou skupinu 6–11 let. 1500 evropských dětí tak dostalo novou šanci na kvalitnější a delší život. V ČR bylo podepsáno společné stanovisko VZP a odborné společnosti 31. 8. 2022.

Doposud jejího efektu mohli užívat pouze starší 12 let. Tato léčba dosáhla významných klinických úspěchů. Sekvenováním metagenomu respiračních patogenů bylo např. prokázáno, že tato terapie snižuje bakteriální nálož po ročním užívání léčby a zlepšila se diverzita mikrobiálního složení (3). Zatím omezená data máme o užívání po transplantaci plic. Terapii pacienti zahajovali většinou z mimoplicní manifestace nemoci. Nicméně efekt byl spíše mírný, 40 % pacientů léčbu předčasně vysadilo pro nežádoucí účinky (vč. poklesu plicních funkcí) (4).

Vedlejším účinkům se věnovali i další autoři. Již od uvedení preparátu na trh panovaly obavy z dopadu na duševní zdraví. Studie prokázala deterioraci mentálního zdraví u 7,1 % dospělých pacientů, kterou se u většiny podařilo eliminovat po snížení dávky, aniž by došlo k významnému poklesu plicních funkcí či hodnot potního testu (5).

Preklinické studie genové terapie poukázaly na slibnou budoucnost pro non-respondery na doposud schválenou léčbu. Pilotní studie prokázala bezpečnost a efektivitu přenosu funkčního mRNA CFTR selektivně do epitelu dýchacích cest formou aerosolu a druhá studie prokázala in vivo korekci mutace F508del pomocí intravenózně aplikovaných fenotypově a genotypově modifikovaných buněk vedoucích ke zlepšení funkce CFTR v tkáních respiračního i gastrointestinálního traktu (6, 7). S výsledky předběžně korelují i ty ze studií fáze I–II genové terapie pomocí virového vektoru aplikovaného inhalační formou.

V českém regionu jsme měli v loňském roce příležitost oslavit 30 let od založení Klubu cystické fibrózy. Tato pacientská organizace byla zapsána jako občanské sdružení již 7. dubna 1992 a za dobu svého působení měla nemalý vliv na pokroky v edukaci i péči o pacienty s CF. Ať už to bylo jejím hlasem v jednáních nejen o přijetí nových léčivých přípravků a legislativních změnách, ale také v pomoci konkrétním pacientům. Klub cystické fibrózy se stal jednou z nejviditelnějších pacientských organizací v České republice a svým entuziasmem je velkým přínosem nejen zdravotnickým pracovníkům. Oslava 30. výročí proběhla 14. září 2022 v pražské la Fabrice za přítomnosti patronů herecké rodiny Trojanových.

## Chronická obstrukční plicní nemoc

Pravidelná aktualizace dokumentu organizace Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) přinesla 1. 1. 2023 několik novinek (8). Navrhovaná klasifikace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) byla pozměněna na 3 skupiny – A (oligosymptomatictí pacienti bez exacerbací), B (symptomatictí pacienti bez exacerbací) a E

(exacerbuji pacienti). V dokumentu je dále posílena role eozinofilů v periferní krvi, které predikují léčebnou odpověď vůči inhalačním kortikosteroidům – hodnoty nad 300 buněk na  $\mu\text{l}$  krve jejich účinek předpovídají, zatímco hodnoty pod 100 buněk na  $\mu\text{l}$  krve ho téměř vylučují (8). Vyšetření krevního obrazu s diferenciálním rozpočtem leukocytů by tak mělo být jedním ze základních vyšetření u pacientů s CHOPN. V dokumentu je shrnut seznam farmakologických i nefarmakologických léčebných opatření, která snižují riziko mortality u pacientů s CHOPN. Bylo doplněno doporučení očkování pacientů s CHOPN proti covidu-19 a také doporučení ohledně moderních chirurgických a bronchologických možností léčby CHOPN (8).

Co se týče terapie CHOPN, v roce 2022 byly americkými autory (Frazier a kol.) publikovány výsledky rozsáhlé retrospektivní studie, kde byl zkoumán vliv domácí neinvazivní plicní ventilace (dNIV) na mortalitu, využívání zdravotních služeb a náklady na péči o pacienty s CHOPN a současně s chronickým respiračním selháním (CHRS), definovaným jako chronická hypoxemie a/nebo hyperkapnie (9). Ve studii bylo prokázáno, že z dNIV profitovali pouze pacienti s chronickou hyperkapnií, nikoliv však pacienti s hypoxemií nebo s kombinovaným typem CHRS (9). Přitom platilo, že čím dřív byla dNIV zahájena (ode dne diagnózy CHOPN + CHRS), tím vyšší redukce rizika mortality byla pozorována, například v případě iniciace léčby do 0–7 dnů od diagnózy byla redukce rizika mortality 43 %, při pozdějším zahájení dNIV pak byla redukce rizika mortality graduálně nižší (9). Dále autoři zjistili, že pacienti s CHOPN + CHRS, kteří zahájili dNIV do 30 dnů od diagnózy, měli cca 23% redukcí počtu hospitalizací, v případě hyperkapnického CHRS pak navíc i 6% redukcí akutních ambulantních návštěv. Co se týče nákladů na zdravotní péči, opět to byli pacienti s hyperkapnickým CHRS, u kterých byl pozorován největší ekonomický přínos dNIV; redukce nákladů pak byla tím vyšší, čím dříve byla dNIV zahájena (od diagnózy CHOPN + CHRS) (9). Tato studie tak poukazuje na možnost existence další léčby (vedle transplantace plic, substituce alfa1-antitrypsinu u deficientních pacientů, dlouhodobé domácí oxygenoterapie u pacientů se středně těžkou/těžkou hypoxemií, chirurgické volumredukce a odvykání od kouření v časných stadiích CHOPN), která by mohla mít vliv na mortalitu pacientů s CHOPN (9, 10). Výsledky této práce je však potřeba potvrdit prospektivní randomizovanou prací.

## Astma bronchiale

V oblasti astmatu se, obdobně jako u CHOPN, čím dál víc prosazuje nový koncept tzv. léčitelných rysů (11). Léčitelný rys by měl mít tyto atributy: 1. být klinicky významný (= měl by se vztahovat k riziku exacerbací, mortality či jiným výstupům), 2. být rozpoznatelný a/nebo měřitelný a 3. být léčitelný (11). Tento přístup umožňuje léčit pacienty cíleně, dle přítomnosti jednotlivých konkrétních rysů u každého individuálního pacienta.

Na poli těžkého nekontrolovaného astmatu se v posledních letech etablovala role biologické léčby (benralizumab, omalizumab, mepolizumab, dupilumab a reslizumab u T2-high „eozinofilního“ astmatu a tezepelumab u T2-low „non-eozinofilního nealergického“ astmatu) (12). Biologická léčba je účinná u těžkého nekontrolovaného eozinofilního astmatu, kde snižuje výskyt exacerbací a zlepšuje kvalitu života.

Z nefarmakologických modalit léčby se prokázal dlouhodobý efekt bronchiální termoplastiky, endoskopické metody, která dokáže zvrátit remodelaci dýchacích cest, ke které u astmatu v průběhu let dochází (13). Výsledky byly replikovány nejen na in vitro a zvířecím modelu, ale i u lidských subjektů, pacientů s astmatem (13). Dalším nefarmakologickým opatřením je fyzická aktivita, která u pacientů s astmatem zlepšuje kvalitu života i jiné aspekty nemoci (14).

## Intersticiální plicní procesy

Difúzní parenchymatózní nemoci plic neboli méně přesným, ale častěji užívaným názvem intersticiální plicní procesy (IPP) jsou heterogenní skupinou převážně chronických chorob charakterizovaných různým stupněm zánětu na úrovni respiračních bronchiolů, alveolárních duktů, alveolů, plicních kapilár, plicního intersticia a/nebo různým stupněm fibrózy plicní tkáně (15). IPP zahrnují kolem 200 nozologických jednotek. Jejich diferenciální diagnostika je široká od méně známých nebo vzácných jednotek, jakými jsou lymfangioleiomyomatóza a plicní alveolární proteinóza, přes systémová onemocnění pojiva, vaskulitidy, idiopatickou plicní fibrózu, až po běžnější sarkoidózu. Existují i familiární formy IPP, kdy za familiární plicní fibrózu je považován výskyt IPP u dvou a více osob, které jsou přímými příbuznými (15).

V současné době je pozornost věnována takzvaným progredujícím formám IPP, které mohou mít patogenetický mechanismus a klinický průběh podobný jako idiopatická plicní fibróza (IPF). Progresí se rozumí zhoršení v čase/zhoršení symptomů/plicních funkcí/radiologického nálezu (16). Týká se to zejména pacientů se systémovým onemocněním pojiva (systémová sklerodermie, revmatoidní artritida, polymyozitida a dermatomyozitida), chronickou formou hypersenzitivní pneumonitidy (fibrotický fenotyp), chronickou formou sarkoidózy, idiopatickou nespecifickou intersticiální pneumonií, neklasifikovatelnou plicní fibrózou a jinými procesy vedoucími k plicní fibróze se špatnou prognózou.

Hypersenzitivní pneumonitida (HP) neboli exogenní alergická alveolitida v posledních letech doznala změn stran chápání podstaty této nemoci. Současná úroveň poznání vedla ke změně přístupu k hodnocení; zohledněna je především přítomnost známek fibrotizace plicní tkáně, protože představuje pro nemocného důležitý aspekt ve volbě terapie a paralelně je prognostickým ukazatelem (17). V současnosti se HP dělí na fibrotický a nefibrotický fenotyp, místo původního dělení na akutní, subakutní a chronickou. Terapie sestává z monoterapie kortikosteroidy nebo kombinace s mykofenolátem mofetilem či azathioprinem; u progredujících forem se podávají antifibrotika (17).

U pacientů se sarkoidózou, primárně zánětlivým granulomatózním procesem, jsou dle doporučení jako léky 1. linie indikovány kortikoidy, jako terapie 2. linie kortikoidy šetřící léčba (GK + methotrexát, GK + azathioprin, GK + leflunomid a další), jako 3. linie anti-TNF alfa léčba nebo anti-CD-20 léčba (18). U pacientů se systémovým onemocněním pojiva typu systémové sklerodermie a IPP jsou lékem 1. volby imunosupresiva typu mykofenolátu mofetilu nebo cyklofosfamidu, role kortikosteroidů je kontroverzní a neměla by převyšovat dávku 10 mg/den, eventuálně antifibrotika. Navzdory předešlým datům, že methotrexát zapříčiňuje IPP u nemocných s revmatoidní artritidou, současná data ukazují, že naopak užívání methotrexátu nezvyšuje riziko RA-IPP (15).

Komorbidity se vysokou měrou podílejí na mortalitě pacientů s IPP, proto je jejich léčba stěžejní. Nejčastěji pacienti trpí na kardiovaskulární a tromboembolické nemoci, gastroezofageální reflux, deprese, spánkovou apnoe, plicní hypertenzi, cukrovku a bronchogenní karcinom (15).

Akutní exacerbace (AE IPF) označují příhodu, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení s progresí dušnosti, rozvojem nové či zhoršením stávající hypoxemie a ke zhoršení radiologického nálezu s obrazem mlhovitých opacit nasedajících na fibrotické změny. Pro akutní exacerbace IPF neexistuje léčebný postup s jednoznačně prokázanou účinností. Od dříve podávaných vysokých dávek kortikosteroidů (až 1 g nitrožilně) se ustupuje a podávají se nižší dávky většinou v kombinaci s pokrytím širokospektrými antibiotiky, nebo se doporučuje i management ne-kortikoidní terapie (15).

## Pleurální výpotky a pneumotorax

I v roce 2023 trvá problém nízké senzitivity neinvazivních vyšetřovacích metod (např. laboratorních biomarkerů) pro diagnostiku maligních pleurálních výpotků. Platí to zejména pro cytologické vyšetření výpotku, které má nízkou senzitivitu, a to zejména u některých typů nádorů; nejnižší senzitivitu má u maligního mezoteliomu pleury, kde je diagnostického záchytu nádorových buněk dosaženo pouze v 0–30 % případů (19).

O nový neinvazivní diagnostický nástroj, založený na multikomponentním skórovacím systému, se pokusili čínští autoři kolem Lua (20). Skórovací model je založený na hybridních snímcích z počítačové tomografie a pozitronové emisní tomografie (PET/CT), kde je analyzováno celkem osm PET/CT znaků s rozdílným bodovým ohodnocením. Celkové bodové skóre nad 6 bodů pak má vynikající predikční vlastnosti (senzitivita i specifita kolem 90 %, AUC kolem 0,9), a to jak v derivační, tak i ve validační kohortě (20). Představený nástroj nenahrazuje invazivní diagnostiku (histologizaci) maligních pleurálních lézí, ale může pomoci identifikovat ty pacienty, kteří budou profitovat z časně invazivní diagnostické procedury (20).

Co se týče invazivních pleurálních procedur a jejich bezpečnosti, v roce 2022 byl publikován strukturovaný přehledný článek oxfordských autorů kolem profesora Rahmana, kteří analyzovali bezpečnost pleurální punkce, drenáže hrudníku a novějších metod, zahrnujících zavedení tunelizovaného hrudního drénu („indwelling pleural catheter“ – IPC) a medicínské torakoskopie (pleuroskopie) (21). Autoři tak reflektují aktuální trendy v rámci této podoblasti pneumologie, kdy v poslední dekádě došlo k většímu rozšíření diagnostické i terapeutické pleuroskopie (v analgosedaci) a používání IPC (19). Tyto novější procedury mají své specifické komplikace. Autoři práce identifikovali celkem 4308 prací, ze kterých 48 splňovalo kritéria pro podrobnější analýzu a extrakci dat. Co se týče pleurální punkce, nejčastější komplikací zůstává iatrogenní pneumotorax (výskyt 0–6,9 %, průměr 3,3 %), který ale vyžaduje následnou intervenci (drenáž hrudníku) jen v 0,3 % punkcí. Rizikovými faktory rozvoje pneumotoraxu byly: nepoužívání hrudního ultrazvuku, CHOPN v anamnéze, nižší body mass index (< 18 kg/m<sup>2</sup>) a intervence při malém objemu fluidotoraxu. Krvácení u pleurální punkce bylo popsáno v 1,7 % případů, rizikovým faktorem byla koagulopatie. Reexpanzní edém plic vzniká v asi 0,1 % případů. Co se týče drenáže hrudníku, nejčastěji je

výkon komplikován krvácením (1 %, z toho 70 % závažné krvácení), obturací drénu (6,3 %) či jeho dislokací (6,8 %) (21). U IPC je nejčastěji pozorována infekce (povrchová, panikulitida nebo v pleurálním prostoru), a to v 5,8 % případů, dále obturace či zalomení drénu, lokulace výpotku a metastatický rozsev do kanálu drénu. Medicínská torakoskopie (pleuroskopie) je nejčastěji komplikována krvácením (1,6 %) po biopsii, při poranění parenchymového orgánu nebo interkostálního cévního svazku, infekcí pleurálního prostoru (4,8 %) nebo rozvojem podkožního emfyzému a/nebo perzistentního airleaku, zatímco nejzávažnější komplikace – postprocedurální mortalita – byla zjištěna na úrovni 0,1 % (21).

V oblasti primárního spontánního pneumotoraxu (PSP) byly v uplynulém roce publikovány výsledky randomizované prospektivní studie kolektivu autorů kolem profesora Rahmana z Oxfordu, kteří zkoumali cost-efektivitu ambulantního a standardního typu léčby u inicálně hospitalizovaných pacientů s PSP (22). Ambulantním typem léčby je myšleno zavedení PleuralVentu® (Rocket Medical, UK) oproti standardní terapii, která zahrnuje punkční desufiaci pneumotoraxu a/nebo drenáž hrudníku (22). Autoři práce prokázali, že terapie PSP s využitím PleuralVentu® nejen významně zkracuje hospitalizaci pacientů (1,3 vs. 4,1 dne;  $p < 0,0001$ ), ale je také ekonomicky výrazně výhodnější při nezhoršené kvalitě života (i po 12 měsících od ataky PSP) a uspokojivé bezpečnosti metody (22).

V roce 2022 byla očekávána i publikace nových doporučených postupů britské hrudní společnosti (British Thoracic Society, BTS) pro management a léčbu pneumotoraxu, která ale nebyla realizována a je nyní očekávána v průběhu roku 2023.

## Pneumoonkologie

Rok 2022 v pneumoonkologii přinesl další rozšíření možností moderní léčby pro pacienty s nádory plic a pohrudnice. Změny se udály jak v managementu nízkých stadií karcinomu plic, tak v systémové onkologické léčbě.

Stěžejním a hodně diskutovaným tématem bylo zavedení plošného screeningu karcinomu plic v České republice. Tento projekt probíhá od ledna 2022 spoluprací na ose praktický lékař/spádový pneumolog/radiolog/komplexní onkologické centrum (KOC). Cílem je vyhledávání rizikových pacientů – kuřáků a stopkuřáků věku 55–74 let a s anamnézou kouření více než 20 balíčkoroků. Pacienti jsou odesíláni k provedení nízko-dávkového CT hrudníku (low-dose CT, LDCT) a poté je nález na CT hodnocen proškoleným radiologem. Dle charakteru nálezu (pozitivní/negativní/neurčitý) je indikována CT kontrola v čase, či je nemocný směřován přímo do KOC k dalšímu došetření. K začátku května 2023 bylo provedeno celkem 2419 screeningových LDCT, z nichž byl nález pozitivní v 77 případech (3,2 %).

Co se managementu nízkých stadií karcinomu plic týče, na přelomu let 2022/2023 byla stanovena úhrada osimertinibu pro adjuvantní léčbu pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) stadia IB-IIIa a s pozitivní EGFR mutací. Jedná se o pacienty po radikální resekci nádoru plic a absolvované adjuvantní chemoterapii. Efektivitu této léčby dokládá studie ADAURA, která prokázala snížení rizika recidivy nemoci u pacientů léčených osimertinibem oproti placebo (4leté přežití bez nemoci pro osimertinib 70 % vs. 29 % pro placebo, hazard ratio 0,23 (95% CI 0,18–0,30)) (23). Tato léčba je v ČR hrazena až po dobu 3 let od plicní resekce.

Na poli personalizované léčby pokročilého karcinomu plic byl do portfolia inhibitorů anaplastické lymfomové kinázy (ALK) uveden nový lék vyšší generace – lorlatinib. Lorlatinib je indikován při progresi ALK-pozitivního NSCLC po léčbě alectinibem a ceritinibem v 1. linii anebo po selhání crizotinibu a dalšího ALK inhibitoru. Lék je dosud vyhrazen pouze do vyšších linií léčby, nicméně je usilováno o úhradu v první linii s ohledem na výrazné prodloužení doby bez progresu (PFS) ve srovnání s crizotinibem, které bylo prokázáno ve studii CROWN (24). Studie CROWN zároveň prokázala výjimečnou intrakraniální efektivitu lorlatinibu u pacientů s mozkovými metastázami (3leté PFS činilo 64 % v rameni pro lorlatinib vs. 19 % pro crizotinib) (24).

Dalším novým preparátem pro léčbu NSCLC, který jistě stojí za zmínku, je sotorasib. Jedná se o první specifický inhibitor mutace v genu KRAS G12C. Úhrada u tohoto léku dosud nebyla v ČR stanovena, nicméně lze ji od plátců péče žádat individuálně. Sotorasib prokázal signifikantní prodloužení PFS oproti docetaxelu u předléčených pacientů s KRAS G12C-pozitivním NSCLC (PFS 5,6 vs. 4,5 měsíce; hazard ratio 0,66 (95% CI 0,51–0,86)) (25).

V léčbě malobuněčného karcinomu plic (SCLC) došlo po desítkách let k velkému posunu vpřed v podobě možnosti přidání imunoterapie, konkrétně durvalumabu, k systémové chemoterapii, a to u extenzivního stadia nemoci. Stěžejní byla v tomto ohledu studie CASPIAN, jež prokázala delší celkové přežití pacientů léčených durvalumabem a chemoterapií ve srovnání s chemoterapií samotnou (OS 12,9 vs. 10,5 měs;  $p = 0,032$ ) (26).

U maligního mezoteliomu pleury (MPM) byla v roce 2022 uvedena nová léčebná kombinace pro 1. linii léčby pokročilého MPM. Do roku 2022 byla pro pacienty s MPM k dispozici pouze možnost podání systémové chemoterapie (platinový derivát a pemetrexed), od srpna 2022 se do léčebných algoritmů 1. linie začleňuje také duální imunoterapie (ipilimumab + nivolumab). Účinnost této léčebné kombinace prokázala studie CheckMate 473, v níž duální imunoterapie prodloužila celkové přežití pacientů na 18,1 měsíce oproti 14,1 měsícům u pacientů léčených chemoterapií (hazard ratio 0,74, 95% CI 0,60–0,91) (27).

## Tuberkulóza a netuberkulózní mykobakteriízy

Do registru tuberkulózy ČR bylo v roce 2022 nahlášeno 383 nových případů (a recidiv) tuberkulózy všech forem a lokalizací (= incidence 3,6 případů/100 000 obyvatel). Česká republika se tak i nadále řadí k zemím s nejnižší incidencí tuberkulózy v Evropě. Situace dětské tuberkulózy je rovněž příznivá, incidence byla pod 1/100 000. Podíl rezistentních forem tuberkulózy (jakákoliv rezistence) mezi případy s vyšetřenou citlivostí činil 16 %. Osoby narozené mimo ČR s tuberkulózou zjištěnou v ČR tvořily 43 % z celkové notifikace, nejčastěji se jednalo o Ukrajince. Od počátku války na Ukrajině do 31. 12. 2022 bylo v České republice hlášeno 53 případů tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků. Jednalo se o 26 žen, 19 mužů a 8 dětí ve věku do 18 let. Ve 44 případech byla tuberkulóza zjištěna až v ČR, v 9 případech nemocní diagnostikovaní na Ukrajině pokračují v léčbě v ČR.

## LITERATURA

1. Styravky K, Schwalk A, Pham D, et al. Shape-Sensing Robotic-Assisted Bronchoscopy with Concurrent use of Radial Endobronchial Ultrasound and Cone Beam Computed Tomography in the Evaluation of Pulmonary Lesions. *Lung*. 2022; 200(6):755-761.

Počet případů tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků je významně nižší, než se očekávalo na začátku války. To může být způsobeno všeobecně vyšším socioekonomickým statutem prchajících Ukrajinců (s nižším výskytem tuberkulózy) ve srovnání s Ukrajinci, kteří zůstali ve válečných oblastech na Ukrajině. Rovněž je pravděpodobné, že ne všechny případy tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků jsou diagnostikovány. Plošný screening tuberkulózy u ukrajinských uprchlíků se v ČR neprovádí.

Co se týče rezistentních forem tuberkulózy, Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala v roce 2022 nové doporučení pro léčbu multirezistentní tuberkulózy (28). Multirezistentní tuberkulóza (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB), definovaná rezistencí mykobakterií vůči rifampicinu a isoniazidu zároveň, byla do roku 2022 léčena za pomoci různých režimů, nejčastěji se jednalo o perorální režim v délce 18–20 měsíců, perorálně-injekční režim v délce 9–12 měsíců nebo jiný perorální režim v délce 9–12 měsíců (29). Úspěšnost těchto režimů léčby nepřesahovala 50 % (29). V roce 2022 však byly publikovány výsledky studie TB-PRACTECAL, která srovnávala účinnost dosavadních standard-of-care režimů se 6měsíčním plně perorálním režimem ve složení bedaquilin + pretomanid + linezolid + moxifloxacin (BPaLM), který vykázal nejen non-inferioritu, ale dokonce výrazně vyšší léčebnou efektivitu (> 70 %) BPaLM a také výrazně nižší výskyt nežádoucích účinků léčby (19 % vs. 59 %) (30). Obdobných výsledků u pacientů s MDR a zároveň s rezistencí vůči fluorochinolonům (tedy s pre-XDR kmenem mykobakterií) bylo dosaženo ve studii ZeNix, kde byla srovnávána účinnost standardních režimů s 3kombinační léčbou ve složení bedaquilin + pretomanid + linezolid (31). Uvedením 6měsíčních plně perorálních režimů BPaLM a BPaL do léčby MDR-TB a pre-XDR-TB, které se v posledních letech ukazovaly jako stále větší zdravotnický problém, tak svítla nová naděje pro kliniky i epidemiology angažované v boji s tuberkulózou.

Netuberkulózní mykobakteriízy (NTM) je skupina nemocí způsobených mykobakteriemi, na rozdíl od tuberkulózy však (s jednou výjimkou) u nich není možný interhumánní přenos a postihují imuno-kompromitované jedince, případně pacienty s chronickými plicními nemocemi vedoucími ke strukturálnímu poruše plicního parenchymu. V posledních letech je často diskutován vzájemný vztah NTM a bronchiektázií. V prospektivní práci autorského kolektivu kolem profesorů Blasiho a Alibertiho byl na vzorku 373 pacientů s bronchiektáziemi libovolné etiologie zjištěn alespoň 1 izolát NTM u 26,1 % probandů, přičemž plicní nemoc NTM jako takovou rozvinulo 12,6 % této populace (32). Nejčastěji byly izolovány kmeny *M. intracellulare* (38 %), *M. avium* (34 %), *M. abscessus* a *M. kansasii* (shodně 8,5 %). Léčebného úspěchu bylo dosaženo pouze v 52,2 % případů, což výrazně kontrastuje s výsledky léčby tuberkulózy, kde je pravděpodobnost léčebného úspěchu vyšší než 90 % (32). Problematika NTM a bronchiektázií byla též předmětem fóra s názvem 5<sup>th</sup> World Bronchiectasis & NTM Conference, které v roce 2022 proběhlo v Praze ve dnech 30. 6.–2. 7., za účasti světových i českých odborníků na tuto problematiku.

2. WABIP Academy: WCBIP Congress 2022 Published Abstracts (Abstract 216). Kurman J, Wagh A, Benn B, Islam S. A comparison of single-use bronchoscopes & reusable bronchoscopes for interventional pulmonology applications. Cited: 16. 5. 2023. Available from:

<https://www.wabipacademy.com/publications/abstracts/wcbip2022/131-wcbip-congress-2022-published-abstracts/file>.

3. Pallenberg ST, Pust MM, Rosenboom I, et al. Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on the Cystic Fibrosis Airway Microbial Metagenome. *Microbiol Spectr*. 2022;10(5):e01454-22.
4. Doligalski CT, McKinzie CJ, Yang A, et al. Poor tolerability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in lung transplant recipients. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2022;42(7):580-584.
5. Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21(6):1061-1065.
6. Ishimaru D, Boudko D, Meleshkevitch EA, et al. Functional Rescue of CFTR by Aerosolized Delivery of Optimized CFTR mRNA Using ReCode-LNPs in Primary Human Bronchial Epithelial Cells Derived from Patients with Cystic Fibrosis. In: D109. AIRWAY OF INTEREST: EPITHELIAL AND SMOOTH MUSCLE FUNCTION IN HEALTH AND DISEASE. American Thoracic Society; 2022:A5488-A5488.
7. Piotrowski-Daspit AS, Barone C, Lin CY, et al. In vivo correction of cystic fibrosis mediated by PNA nanoparticles. *Sci Adv*. 2022;8(40):eabo0522.
8. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2023. Navštíveno: 7. 5. 2023. Dostupné z: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
9. Frazier WD, DaVanzo JE, Dobson A, et al. Early Initiation of non-invasive ventilation at home improves survival and reduces healthcare costs in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A retrospective cohort study. *Respir Med*. 2022;200:106920.
10. Brat K, Koblížek V. Stanovení prognózy pacienty s CHOPN – význam pro klinickou praxi a jak na to. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2022;82(2):56-64.
11. McDonald VM, Gibson PG. Treatable traits in asthma: moving beyond diagnostic labels. *Med J Aust*. 2022;216(7):331-333.
12. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157-171.
13. Jendzjowsky N, Laing A, Malig M, et al. Long-term modulation of airway remodelling in severe asthma following bronchial thermoplasty. *Eur Respir J*. 2021;59(1):2100622.
14. Tyson L, Hardeman W, Marquette M, et al. A systematic review of the characteristics of interventions that promote physical activity in adults with asthma. *J Health Psychol*. 2022;27(12):2777-2796.
15. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769-786.
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18-e47.
17. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):518.
18. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079.
19. Brat K. Nové diagnostické a léčebné postupy u maligního pleurálního výpotku. *Onkologie*. 2023;17(1):16-21.
20. Lu P, Sun Y, Liang B, Yu L. Derivation and validation of a 18 F-FDG PET/CT scoring model to predict malignant pleural effusion. *Nucl Med Commun*. 2022;43(2):177-185.
21. Sundaralingam A, Bedawi EO, Harriss EK, et al. The Frequency, Risk Factors, and Management of Complications From Pleural Procedures. *Chest*. 2022;161(5):1407-1425.
22. Luengo-Fernandez R, Landeiro F, Hallifax R, et al. Cost-effectiveness of ambulatory care management of primary spontaneous pneumothorax: an open-label, randomised controlled trial. *Thorax*. 2022;77(9):913-918.
23. Herbst RS, Wu YL, John T, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(10):1830-1840.
24. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(4):354-366.
25. de Langen AJ, Johnson ML, Mazieres J, et al., CodeBreak 200 Investigators. Sotorasib versus docetaxel for previously treated non-small-cell lung cancer with KRASG12C mutation: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10378):733-746.
26. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
27. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10272):375-386.
28. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Cited: 6. 5. 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022-2>
29. Günther G, Ruswa N, Keller PM. Drug-resistant tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(3):211-217.
30. Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, et al.; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(25):2331-2343.
31. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al.; ZeNix Trial Team. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-823.
32. Suska K, Amati F, Sotgiu G, et al. Nontuberculous mycobacteria infection and pulmonary disease in bronchiectasis. *ERJ Open Res*. 2022;8(4):00060-2022.

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

6

- HLAVNÍ TÉMA: Alergologie a imunologie
- Multimorbidita při akutním poškození a selhání ledvin
- Endoskopická a chirurgická léčba obezity
- Vnútrohruďná infekcia vyvolaná baktériou *Delftia acidovorans* – kazuistika
- Subklinická hypotyreóza ve zkratce
- Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů

▼  
VYJDE  
V ŘÍJNU

# Finerenon: další možnost léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a diabetem 2. typu

**Roman Dvořák, Miroslav Souček**

II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Finerenon je selektivní nesteroidní antagonist mineralokortikoidních receptorů. Inhibuje nadměrnou aktivaci těchto receptorů, která u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a diabetem mellitem 2. typu spouští zánět a fibrózu a vede k progresi renálních a KV onemocnění. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně podávaná per os. Nejčastějším nežádoucím účinkem finerenonu byl mírný nárůst hyperkalemie. Nevykazuje však antiandrogenní nežádoucí účinky. V programu klinických studií finerenon prokázal účinnost při snížení progresu renální insuficience a výskytu KV příhod a příznivý bezpečnostní profil v léčbě pacientů s chronickou renální insuficiencí u diabetiků 2. typu.

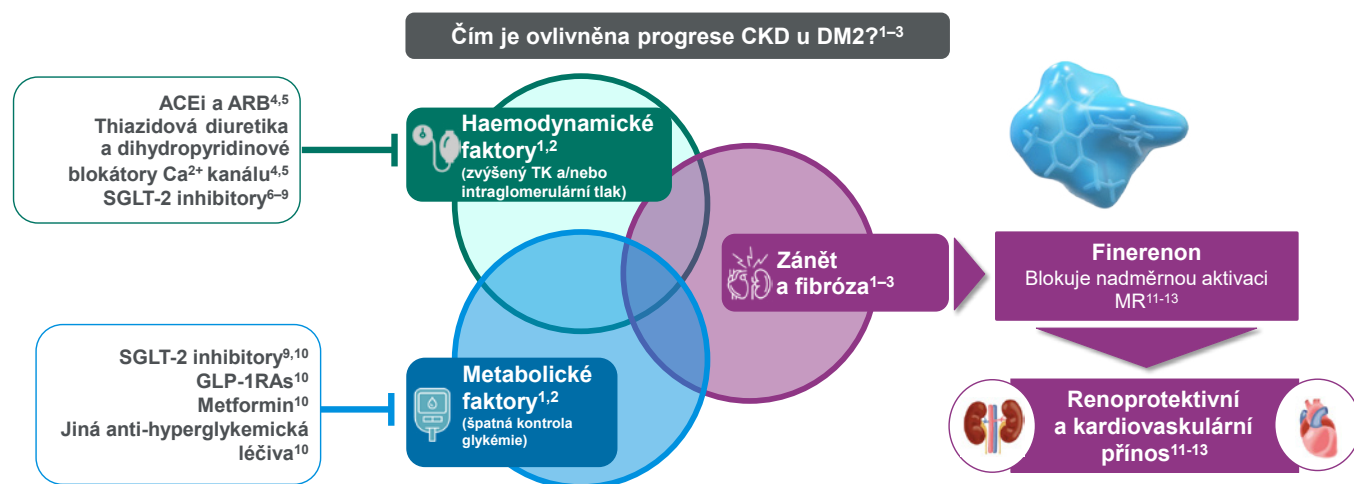
## Úvod

Diabetes mellitus (DM) je jednou z hlavních příčin konečného stadia onemocnění ledvin. Rozvoj chronického onemocnění ledvin navíc dále zvyšuje již tak výrazně zvýšené KV riziko pacientů s diabetem. Albuminurie i zhoršená funkce ledvin predikuje mortalitu související s KV onemocněním. Multifaktoriální patogeneze CKD související s DM zahrnuje strukturální, fyziologické, hemodynamické a zánětlivé procesy. V současné době je zapotřebí interdisciplinární koncepce léčby, která by zabránila další progresi CKD a snížila riziko kardiovaskulárních příhod a terminálního poškození ledvin (nutnost dialýzy, transplantace). Základem je kombinovaná léčba hypertenze, diabetu a hypolipidemická terapie, která brání progresi diabetického onemocnění ledvin. Často progresu CKD postupuje i u dobře kompenzovaného diabetika z pohledu tlaku a glykemie. Dalším efektivním nástrojem ke zlepšení nefroprotektce u CKD je přídatná léčba nesteroidním antagonistou mineralokortikoidních receptorů (1) (Obr. 1). V minulosti byly do klinické praxe zavedeny dvě látky steroidní povahy antagonizující mineralokortikoidní receptor. Prvním byl spironolakton jako diuretikum pro léčbu hypertenze, edémů a primárního hyperaldosteronismu. Na něj navázal selektivní derivát eplerenon. Obě látky prokázaly příznivý efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v kombinační léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, avšak indikaci v léčbě CKD nemají. Jejich nevýhodou byl vysoký výskyt epizod hyperkalemie, který vedl k nutnosti přerušování léčby. Dalším nežádoucím účinkem byl výskyt steroidních nežádoucích účinků, zejména gynekomastie. Novou třídou

antagonistů mineralokortikoidního receptoru jsou látky nesteroidní chemické struktury. Jejich vývoj měl za cíl lepší bezpečnost a účinnost v léčbě kardiorenálních onemocnění. Finerenon je prvním zástupcem této skupiny, který se dostává do klinické praxe (2).

## Mechanismus účinku finerenonu

Finerenon je selektivní antagonist mineralokortikoidního receptoru třetí generace. Jedná se o nesteroidní látku dihydropyridinové povahy s vysokou selektivitou. Přirozeným agonistou mineralokortikoidního receptoru je aldosteron. Za fyziologických okolností se podílí na udržování tekutinové, minerálové a hemodynamické homeostázy a také na reparaci tkání. Finerenon se na mineralokortikoidní receptor váže jiným způsobem než látky steroidní chemické struktury a inhibuje tak aktivaci specifických kofaktorů zapojených v expresi genů zapojených do patofyziologie zánětu, fibrotizace a hypertrofie tkání. Chronické onemocnění ledvin a další kardiorenální onemocnění jsou spojena s nadměrnou aktivací mineralokortikoidního receptoru, který je jednou z příčin zánětu a fibrotizace ve tkáních ledvin a kardiovaskulárního systému (2, 3). Finerenon je schopen zablokovat genovou expresi prozánětlivých a profibrotických faktorů zapojených v trvalém poškození těchto tkání. Tento mechanismus účinku ovlivňuje jeden z hlavních patofyziologických mechanismů progresu chronického poškození ledvin u diabetu 2. typu. Finerenon jako první účinná látka významně ovlivňuje mechanismus progresu poškození ledvin – zánět a fibrotizaci tkání. Finerenon je tedy v současné době indikován k léčbě chronické-

**Obr. 1.** Současné terapie pro pacienty s CKD a DM2 primárně ovlivňující hemodynamické a metabolické faktory

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2032–2045; 2. Mora-Fernández C, et al. *J Physiol* 2014;18:3997; 3. Bauersachs J, et al. *Hypertension* 2015;65:257–263; 4. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S135–151; 5. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S111–1340; 6. Kidokoro K, et al. *Circulation* 2019;140:303–315; 7. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–1855; 8. Heerspink HJ, et al. *Circulation* 2016;134:752–772; 9. Zelniker TA & Braunwald E. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:422–434; 10. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2020;43:S98–S110; 11. Alicic RZ, et al. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018;25:1941–191. 12. Kolkhof P, et al. *J Cardiovasc Pharm* 2014;64:69–78; 13. Grune J, et al. *Hypertension* 2018;71:599–608  
 CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; ACEi, inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinového receptoru; GLP-1RA, glukagon-like peptide receptor 1 agonista; TK, tlak krve; MR, mineralokortikoidní receptor

ho onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů (4).

### Klinické studie s finerenonem

V randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii fáze III FIDELIO-DKD (n = 5674) u pacientů s diabetem 2. typu a CKD (poměr albuminu ke kreatininu v moči (UACR) 30 až < 300 mg/g (3,39 g/mol až < 33,9 g/mol), odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) 25 až < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a diabetická retinopatie) nebo UACR 300 až 5000 mg/g (33,9 g/mol až 565 g/mol) a eGFR 25 až < 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) snížil finerenon incidenci renálního složeného parametru, který zahrnoval selhání ledvin, trvalý pokles eGFR od vstupu do studie o  $\geq 40$  % nebo úmrtí z renálních příčin, relativně o 18 % (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,93; p = 0,0014). Během mediánu doby sledování 2,6 roku se tento složený renální parametr vyskytl u 17,8 % pacientů s finerenonem a u 21,1 % pacientů s placebem. Ve stejné studii byl zároveň hodnocen sekundární složený KV parametr, který zahrnoval úmrtí z KV příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozkovou příhodu nebo hospitalizaci pro srdeční selhání. Po mediánu doby sledování 2,6 roku vedl finerenon k poklesu rizika těchto KV příhod relativně o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,75–0,99; p = 0,034), a to bez ohledu na přítomnost KV onemocnění při vstupu do studie. Účinek léčby na primární a hlavní sekundární cílový parametr byl obecně konzistentní mezi podskupinami, včetně regionu, eGFR, UACR, systolického krevního tlaku, HbA1c při výchozím stavu, nebo současném podávání GLP 1 agonistů nebo SGLT2i (5, 6, 7).

Studie FIGARO–DKD byla studie fáze III s trochu odlišnou populací pacientů (n = 7437). Randomizovaní pacienti měli o něco mírnější stupeň CKD (UACR 30 až < 300 mg/g (3,39 g/mol až < 33,9 g/mol) a eGFR 25 až 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo UACR 300 až 5000 mg/g a eGFR > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Obdobně jako v předešlé studii byli pacienti léčeni blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron, která byla před randomizací upravena na maximálně tolerovanou

dávku. Hodnotil se stejný kombinovaný KV i renální parametr jako ve studii FIDELIO. Během mediánu doby sledování 3,4 roku se vyskytla primární KV příhoda u 12,4 % ve skupině s finerenonem a u 14,2 % pacientů ve skupině s placebem (HR 0,87; 95% CI 0,76–0,98; p = 0,03), přičemž nejvýraznější přínos byl způsoben především snížením výskytu hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,71; 95% CI 0,56–0,90). Léčba finerenonem vedla rovněž k nižšímu výskytu složeného ledvinového cílového parametru, ke kterému došlo u 9,5 % pacientů léčených finerenonem a u 10,8 % v placebové větvi (HR 0,87; 95% CI 0,76–1,01; p = 0,07). Incidence trvalého přerušení léčby v souvislosti s hyperkalemií byla očekávaně mírně vyšší u finerenomu (1,2 %) než u placeba (0,4 %) (8).

### Souhrnná analýza FIDELITY

FIDELITY byla předem specifikovaná metaanalýza kombinující data na úrovni jednotlivých pacientů z FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD. Jejím cílem bylo vyhodnotit vztah mezi stadiem CKD a účinností finerenonu na kompozitní kardiovaskulární a renální cíle. Do analýzy bylo zahrnuto více než 13 000 pacientů (Obr. 2). Kardiovaskulárním cílovým parametrem této analýzy byl čas do prvního výskytu kompozitu kardiovaskulární smrti, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Renálním cílovým parametrem byl čas do prvního výskytu kompozitu selhání ledvin, snížení eGFR o 57 % nebo více od výchozího stavu trvajících po dobu nejméně čtyř týdnů nebo úmrtí na podkladě onemocnění ledvin. Kompozitní kardiovaskulární cílový parametr se vyskytl u 825 (12,7 %) pacientů užívajících finerenon a 939 (14,4 %) pacientů, kteří dostávali k jinak standardní léčbě placebo. Finerenon snížil riziko sledovaných kardiovaskulárních příhod relativně o 14 % ve srovnání placebem (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,0018, NNT po 3 letech = 46). Snížení rizika výskytu kardiovaskulárního cíle bylo dosaženo zejména redukcí hospitalizací pro srdeční selhání a snížením kardiovaskulární

mortality. Výsledek byl nezávislý na vstupní úrovni UACR, eGFR a na léčbě GLP-1 nebo SGLT2 inhibitory. Kompozitní renální cíl se vyskytl u 360 (5,5 %) pacientů užívajících finerenon a 465 (7,1 %) pacientů, kteří dostávali placebo. Riziko výskytu tohoto výsledku bylo relativně o 23 % nižší u finerenonu než u placeba (HR 0,77; 95% CI 0,67–0,88,  $p = 0,0002$ ). Výskyt všech složek kompozitního renálního cíle byl významně nižší u finerenonu než u placeba, kromě úmrtí z renálních příčin, ke kterému došlo zřídka na to, aby bylo možné provést mezi skupinami validní porovnání. Pokud jde o bezpečnost, výsledky byly mezi léčebnými rameny obecně podobné. Finerenon měl mírný vliv na hladinu draslíku v séru, s největším nárůstem po 1. měsíci léčby (9). Hyperkalemie byla sice častější u finerenonu (14,0 %) než u placeba (6,9 %), ale trvalé přerušení léčby v důsledku hyperkalemie nebylo časté (1,7 % ve skupině s finerenonem proti 0,6 % ve skupině s placebem). Souhrnná analýza FIDELITY ukazuje, že u diabetiků 2. typu finerenon ve srovnání s placebem snížil nad rámec standardní farmakoterapie riziko kardiovaskulárních komplikací a progresu onemocnění ledvin v celém spektru CKD. Kardiovaskulární a renální přínos léčiva byl konzistentní napříč kategoriemi eGFR a UACR, což naznačuje uplatnění finerenonu již v časných stádiích onemocnění ledvin u pacientů s diabetem 2. typu.

## Dávkování

Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu, jednou denně, per os. Při zahájení léčby je třeba stanovit aktuální hodnotu odhadované glomerulární filtrace (eGFR) a kalemie. Podávání finerenonu je možné zahájit při koncentraci sérového draslíku  $\leq 4,8$  mmol/l. Při hodnotách kalemie mezi 4,8 a 5,0 mmol/l lze zvážit zahájení léčby při dalším sledování kalemie během prvních 4 týdnů. Nad tuto hodnotu již léčba nemá být zahajována. Pokud jde o renální funkce, při hodnotě eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se léčba zahajuje dávkou 20 mg jedenkrát denně. Při hodnotách  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

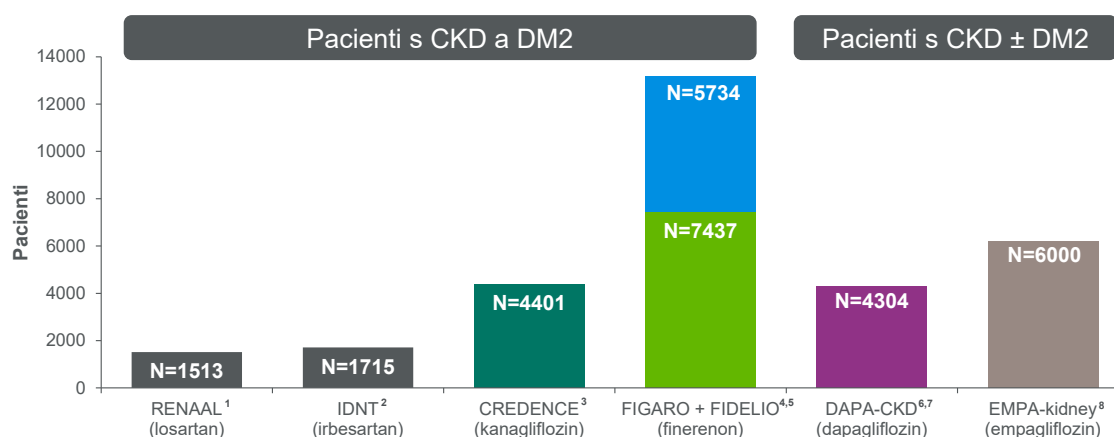
volíme zahajovací dávku 10 mg jedenkrát denně. Při eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> není doporučeno léčbu zahajovat. Po prvních 4 týdnech léčby je třeba znovu stanovit kalemii a eGFR k rozhodnutí, zda lze v léčbě pokračovat, respektive zda je možné dávku zvýšit na 20 mg. Pokračování léčby je možné při eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a při kalemii  $\leq 5,5$  mmol/l. Pokud je hladina kalemie  $\leq 4,8$  mmol/l, zvyšuje se nebo ponechává na dávce 20 mg. Pokud je hladina sérového draslíku mezi 4,8 a 5,5 mmol/l, ponechává se zahajovací dávka. Je-li nutné přerušit podávání pro vysokou kalemii ( $>5,5$  mmol/l), může se začít znovu po jejím poklesu  $\leq 5,0$  mmol/l dávkou 10 mg jednou denně (11).

## Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem finerenonu, který je závislý na dávce, byla hyperkalemie, která však byla mírná. V klinických studiích se vyskytovala u 14 % léčených finerenonem. Další časté poruchy iontové rovnováhy byly hyponatremie a hyperurikemie. Na dávce závislé a reverzibilní byly i hypotenze a pokles glomerulární filtrace. Méně častý byl pokles sérového hemoglobinu a hematokritu a anemie. Vyskytnout se mohou i alergické reakce. Finerenon má absenci antian-drogenních nežádoucích účinků, jako jsou gynekomastie nebo erektilní dysfunkce u mužů a poruchy menstruačního cyklu či bolestivost prsů u žen. Z interakcí je nejvýznamnější potenciace hyperkalemizujícího účinku finerenonu jinými léky. Není vhodné současné užívání jiných antagonistů aldosteronu (spironolaktonu nebo eplerenonu), nedoporučuje se ani kombinace s klasickými kalium šetřícími diuretiky (amilorid, triamteren). Současné podávání silných inhibitorů cytochromu P450 je přímo kontraindikováno. Nejčastěji v úvahu připadají klaritromycin, itraconazol a ritonavir. Stejně tak se nedoporučuje užívat grapefruitovou šťávu (11).

Přípravek Kerendia (finerenon) má od 1. 9. 2023 stanovenou úhradu. Jaká jsou indikační omezení úhrady přípravku (Obr. 3)?

**Obr. 2.** Finerenon se sledoval v rámci rozsáhlého klinického programu s CKD a DM 2. typu (1–8)



**Klinické studie FIDELIO-DKD a FIGARO-DKD společně zahrnují dostatečné množství pacientů na to, aby bylo možné rozsáhlé sledování účinku finerenonu na ledviny a KV výsledky v rámci celého spektra závažnosti CKD a DM2<sup>4,5</sup>**

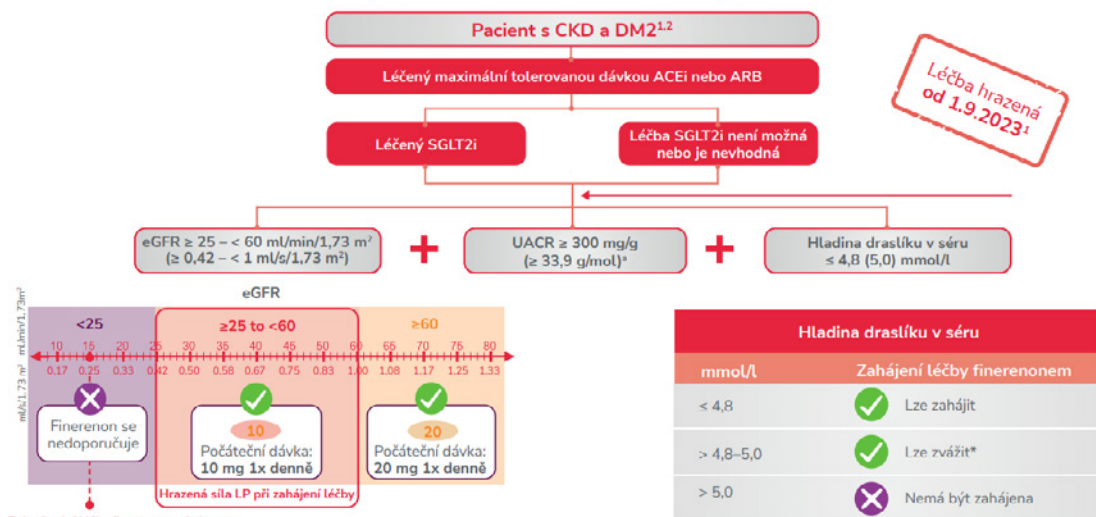
Vzhledem k rozdílným vstupním charakteristikám pacientů není možné porovnávat výsledky jednotlivých studií.

CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu

1. Brenner B, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:861–869; 2. Lewis EJ, a kol. *N Engl J Med* 2001;345:851–860; 3. Perkovic V, a kol. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306;

4. Bakris GL, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:333–344; 5. Ruilope LM, a kol. *Am J Nephrol* 2019;50:345–356; 6. Heerspink HJL, a kol. *Nephrol Dialy Transplant* 2020;35:274–282;

7. AstraZeneca <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036150> [Datum náhledu: 24. června 2020]; 8. Boehringer Ingelheim, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110> [Datum náhledu: 24. června 2020]

**Obr. 3.** Profil pacienta vhodný na zahájení léčby finerenonem (v souladu s indikačním omezením úhrady přípravku Kerendia®)

\*Zahájení léčby finerenonem lze zvážit při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů založeném na charakteristikách pacienta a hladinách draslíku v séru.

<sup>1</sup> V registrační studii FIDELIO-DKD byli pacienti vybráni na základě prokázané perzistentní albuminurie, UACR > 30 mg/g - 5 000 mg/g (3,39 g/mol - 565 g/mol).<sup>3</sup> CKD, chronické onemocnění ledvin; DM2, diabetes mellitus 2. typu; eGFR, odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; UACR, (ACR), poměr albuminu ke kreatininu v moči; ACEi, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu; ARB, blokátor angiotenzinových receptorů; SGLT2i, inhibitory sodíko-glukozového kotransportéru typu 2; LP, léčivý přípravek

Upraveno dle: 1. www.sukl.cz; 2. SPC přípravku Kerendia®, dostupné z: [https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia\\_SPC.pdf](https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf); 3. Bakris GL, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229.

Finerenon je hrazen jako přídavná terapie u dospělých pacientů s diabetem 2. typu a současným diabetickým onemocněním ledvin stupně 3 a 4 a odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) v rozmezí 25 až 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a albuminurií (alespoň 33,9 g/mol, odpovídá 300 mg/g kreatininu) kteří jsou:

- léčeni maximální tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a u kterých není možná nebo vhodná léčba gliflozinem,
- léčeni maximálně tolerovanou dávkou inhibitoru angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEi) nebo blokátoru receptoru typu 1 pro angiotenzin II (ARB) a gliflozinem.

## LITERATURA

1. Vachek J, Tesař V. Finerenon. Vnitř Lék. 2023; 69(3): E20-E23.
2. Folkerts K, Millier A, Smela B, et al. Real-world evidence for steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease. J Nephrol. 2022; Nov 23 doi: 10.1007/s40620-022-01492-w. Epub ahead of print. PMID: 36422853. J Nephrol. 2022; Nov 23 doi: 10.1007
3. Epstein M. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptor Signaling as Determinants of Cardiovascular and Renal Injury. From Hans Seley to the Present. Am J Nephrol. 2021; 52: 209-216.
4. Urbánek K. Finerenon: farmakologický profil. Klin Farmakol Farm. 2023; 37(1): 29-32.
5. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenon. Nephrol Dial Transplant. 2022; 37(6): 1014-1023.
6. Bakris G, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy. A Randomised Clinical Trial. JAMA 2015; 314(9): 884-894.

Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně 1 tableta denně. Léčba finerenonem je hrazena do poklesu eGFR pod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nebo do transplantace ledviny.

## Závěr

Finerenon je lék, který odlišným způsobem ovlivňuje hyperaktivitu mineralokortikoidního receptoru a tím příznivě zasahuje do patofyziologie kardiorenálních onemocnění. V dosud nejrozsáhlejšímu programu klinických studií finerenon prokázal účinnost a příznivý bezpečnostní profil v léčbě chronické renální insuficience u diabetiků 2. typu.

Podpořeno společností Bayer, s. r. o. (číslo schválení: PP-KER-CZ-0149-1, 08/2023).

7. Bakris G, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020; 383(23): 2219-2229.
8. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021; 385(24): 2252-2263.
9. Bakris G, Riulope L, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD and FIGARE-DKD Investigators. A prespecified exploratory analysis from FIDELIT examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Kidney Int. 2023 Jan; 130(1): 196-206.
10. A trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney disease (FIND-CKD). Available from: <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT05047263>.
11. SPC přípravku Kerendia® Available from: [https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia\\_SPC.pdf](https://www.bayer.com/sites/default/files/Kerendia_SPC.pdf).

Zkrácené informace o léku Kerendia® naleznete na straně 339.

## Nyní můžete pro své pacienty s CKD a DM2 udělat víc

- **Kardio-renální benefit<sup>1</sup>**
- **Ovlivnění zánětlivých a fibrotických faktorů<sup>1</sup>**

## Snížení rizika progresse chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus 2. typu<sup>1</sup>

### ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU

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

**Název přípravku:** Kerendia 10 mg potahované tablety, Kerendia 20 mg potahované tablety **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje finerenon 10 mg nebo 20 mg. **Indikace:** Přípravek Kerendia je indikován k léčbě chronického onemocnění ledvin (s albuminurií) spojeného s diabetem 2. typu u dospělých pacientů. Pro výsledky studie s ohledem na ledvinové a kardiovaskulární příhody viz bod 5.1. **Dávkování a způsob podání:** Ke zjištění, zda lze zahájit léčbu finerenonem, a k určení počáteční dávky je třeba stanovit hladinu draslíku v séru a odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR). U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 20 mg jednou denně; s hodnotou eGFR  $\geq 25$  až  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je počáteční dávka finerenonu 10 mg jednou denně. Doporučená cílová dávka je 20 mg finerenonu jednou denně. Pokud je hladina draslíku v séru  $\leq 4,8$  mmol/l, lze zahájit léčbu finerenonem, při hladině draslíku v séru  $> 4,8$  až  $5,0$  mmol/l, lze zvážit zahájení léčby finerenonem při dalším sledování hladiny draslíku v séru během prvních 4 týdnů. Léčba finerenonem nemá být zahájena u pacientů s hladinou draslíku v séru  $> 5,0$  mmol/l, u pacientů s eGFR  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s hodnotou eGFR  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> může léčba finerenonem pokračovat za předpokladu úpravy dávkování založené na hladině draslíku v séru. Pokud je hladina draslíku v séru  $> 5,5$  mmol/l, léčbu finerenonem je nutno přerušit. Jakmile je hladina draslíku v séru  $\leq 5,0$  mmol/l, lze opět zahájit léčbu finerenonem v dávce 10 mg jednou denně. Vynechanou dávku je třeba užít, jakmile si to pacient uvědomí, ale pouze ve stejný den. Pacient nemá užít 2 dávky, aby nahradil vynechanou dávku. Zvláštní popule viz SPC. Tablety lze zapít sklenicí vody a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla. Tablety se nemají užívat s grapefruem nebo grapefruitovým džusem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku/léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, souběžná léčba silnými inhibitory CYP3A4 (jako je např. itraconazol, ketokonazol, ritonavir, nefinavir, kobicistat, klaritromycin, telitromycin, nefazodon), Addisonova nemoc. **Zvláštní upozornění a opatření:** U pacientů léčených finerenonem byla pozorována hyperkalémie. Rizikové faktory zahrnují nízkou eGFR, vyšší hladinu draslíku v séru a předchozí epizody hyperkalémie. U těchto pacientů je třeba zvážit častější sledování. Hladina draslíku v séru a eGFR musí být u všech pacientů stanovena znovu za 4 týdny po zahájení nebo opětovném zahájení léčby finerenonem nebo zvýšení dávky finerenonu. Vzhledem k omezeným klinickým údajům má být léčba finerenonem přerušena u pacientů, jejichž onemocnění ledvin pokročilo do konečného stadia (eGFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Přípravek Kerendia obsahuje laktózu. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Finerenon se během těhotenství nemá podávat bez pečlivého posouzení prospěšnosti léčby pro matku a rizika pro plod. Jestliže žena během užívání finerenonu otěhotní, má být informována o možných rizicích pro plod. Ženy ve fertilním věku mají být upozorněny, aby během léčby finerenonem používaly účinnou antikoncepci. Ženy mají být upozorněny, aby

během léčby finerenonem nekojily. **Interakce:** Finerenon se nemá podávat souběžně s kalium šetřícími diuretiky, s jinými antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA) a se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Finerenon má být používán s opatrností a je nutné sledovat hladinu draslíku v séru, pokud je užíván souběžně s doplňky, které obsahují draslík, trimethoprimem nebo trimethoprimem/sulfamethoxazolem, se středně silnými a slabými inhibitory CYP3A4 a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. **Nežádoucí účinky:** velmi časté: hyperkalémie, časté: hyponatrémie, hypotenze, svědění, pokles glomerulární filtrace, méně časté: pokles hemoglobinu. **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/21/1616/001-005 (Kerendia 10 mg potahované tablety), EU/1/21/1616/006-010 (Kerendia 20 mg potahované tablety) **Datum poslední revize textu:** 6.2.2023.

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

MA-M\_FIN-CZ-0028-1  
08/2023

# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

**AMGEN**

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer  
Ingelheim**

**Dr.Max<sup>+</sup>**

 **KRKA**

 **VIATRIS™**

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

**sanofi**

**SERVIER**   
*moved by you*

**ZENTIVA**

## Zemřela prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc.

S lítostí oznamujeme, že dne 7. července 2023 zemřela ve věku 90 let paní prof. MUDr. Marie Brodanová, DrSc., významná osobnost 1. lékařské fakulty UK a českého lékařství.

Svůj profesní život spojila s 1. interní klinikou tehdejší Fakulty všeobecného lékařství UK a Všeobecné nemocnice v Praze, kam v roce 1961 nastoupila do výzkumné laboratoře prof. Hoeniga po krátkém působení na interním oddělení Příbramské nemocnice. A nejstarší české interní klinice zůstala věrná až do svého odchodu do důchodu. Byla u zrodu oboru hepatologie nejen na 1. interní klinice, ale v celém tehdejší Československu, a po dlouhou dobu udávala směr v mnoha oblastech hepatologie. Věnovala se především metabolismu železa, a to jak klinicky, tak experimentálně; tehdy sledovala největší soubor pacientů s hemochromatózou v naší zemi. Dalším těžištěm jejího zájmu byla jaterní cirhóza a portální hypertenze, dokonale ovládala metodu tehdejší laparoskopie s navazující jaterní biopsií. Z dnešního pohledu byly téměř vizionářské její poznatky týkající se jaterní steatózy. Kandidátskou dizertační práci na téma „Změny sérového železa a mědi u pacientů s hepatitidami“ obhájila v roce 1966. Rok 1969 pak strávila paní profesorka na King's College v Londýně u nestora evropské hepatologie Rogera Williamse. Jako na mnoha morálně ukotvených osobnostech, i na ní se neblaze podepsal komunistický režim, který výrazně zpomalil její akademický růst; až v roce 1986 habilitovala a stala se docentkou vnitřního lékařství. Svoji doktorskou práci věnující se metabolismu cukrů při jaterních onemocnění mohla před vědeckou radou Fakulty všeobecného lékařství obhájit až v roce 1990 a profesorkou vnitřního lékařství byla jmenována o dva roky později.

Byla vynikající učitelkou, která předávala nezapomenutelným způsobem svoje znalosti a zkušenosti mnoha generacím studentů i lékařů. Její texty a učebnice byly tím nejlepším, co domácí písemnictví mohlo nabídnout, a její schopnosti vystihnout podstatu věci a přehledně ji podat čtenáři jsou i v současnosti inspirací pro mnoho autorů.

Významně se podílela na činnosti České hepatologické společnosti, byla dlouholetou aktivní členkou výboru a pomáhala formovat současnou podobu České hepatologické společnosti. Profesorka Brodanová byla nejen skvělou hepatoložkou, ale současně i komplexní internistkou s velmi širokým záběrem. Svůj vztah k vnitřnímu lékařství prokazovala i dlouholetou prací ve výboru ČIS ČLS JEP. Za její práci se jí dostalo mnoha ocenění, mezi jinými např. Medaile J. E. Purkyně či ocenění děkana 1. lékařské fakulty UK.

Mezi kolegy i v odborné veřejnosti byla vnímána nejen jako vysoce erudovaná autorita, ale také jako hluboce lidská bytost, která byla ochotna naslouchat stejně pozorně jak pacientům, tak studentům i méně zkušeným kolegům.

Její lidský, chápavý, nezištný, a přitom pevný a v tom dobrém slova smyslu i tvrdohlavý přístup nám bude všem chybět. Ztrácíme v ní vynikající lékařku, oblíbenou učitelku, přítelkyni...

Čest její památce.

*Za všechny bývalé spolupracovníky*

*Radan Brůha*

*IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze*

*Předseda České hepatologické společnosti ČLS JEP*



# Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 5

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

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

## Užší redakční rada:

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

## Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard 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](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

## Předplatné v SR:

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://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 Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



# SOLEN

25 let s vámi

## 25% SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO  
**15. 12. 2023**

~~1 950 Kč~~

VAŠE CENA

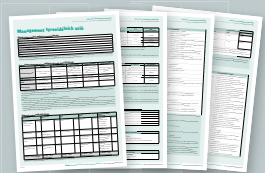
**1 463 Kč**

**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**8 čísel ve vaší schránce**

**Tematická suplementa**

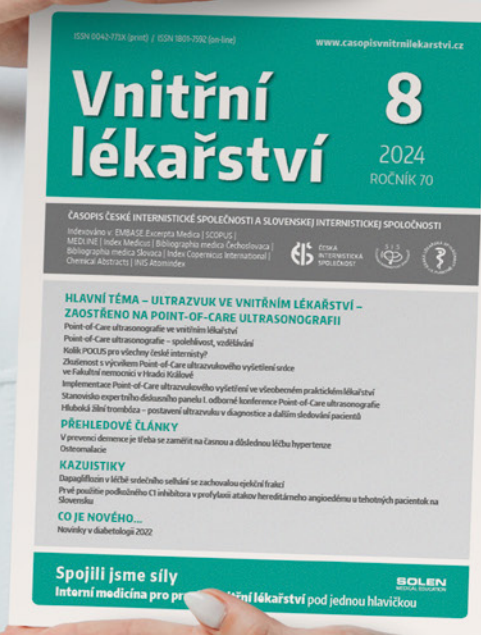
**Přístup k archivu PDF  
s praktickými tabulkami  
pro internisty**



**OBJEDNÁVEJTE**

[www.casopisvnitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz)

[predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz), 585 204 335

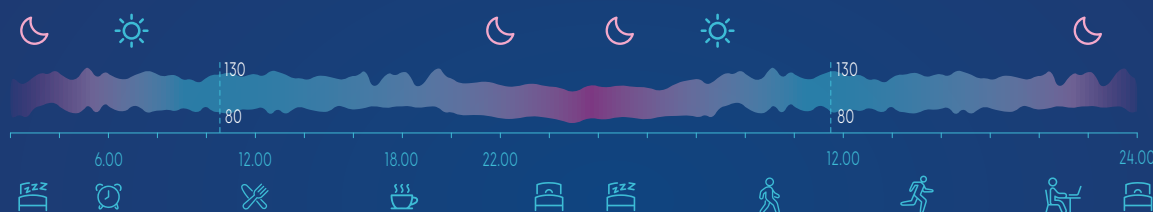




# YLPIO<sup>®</sup>

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

## CÍLOVÝ TLAK VE DNE V NOCI



Zkrácená informace o léčivém přípravku: **Ylpio 80 mg / 2,5 mg tablety**; **Složení:** Telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg v 1 tabletě. **Indikace:** Substituční terapie esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách, jako jsou v kombinaci. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky, sulfonamidy nebo pomocné látky, těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie, těžká porucha funkce ledvin, hypokalemie, obstrukční poruchy žlučových cest. Kontraindikace během druhého a třetího trimestru těhotenství. Léčba přípravkem se během kojení nedoporučuje. Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Nežádoucí účinky:** *Související s telmisartanem:* Infekce močových cest nebo horních cest dýchacích, hyperkalemie, synkopa, vertigo, bradykardie, kašel, průjem, dyspepsie, zvracení, pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka, myalgie, poškození ledvin včetně akutního renálního selhání, bolesti na hrudi, astenie, zvýšení hladiny kreatininu v krvi. *Související s indapamidem:* Hypokalemie, únava, závratě, bolest hlavy, parestezie, nauzea, zvracení, zácpa, sucho v ústech, hypersenzitivní reakce, makulopapulární vyrážky, purpura, fotosenzitivita. **Interakce:** Kombinace telmisartanu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu. Telmisartan může vyvolat hyperkalemii. Riziko se zvyšuje při kombinaci s dalšími látkami vyvolávajícími hyperkalemii (např. kalium šetřící diuretika, ACE inhibitory, NSAID, heparin, cyklosporin, takrolimus a trimethoprim). *Kombinace, které nejsou doporučeny:* Podání s draslíky šetřícími diuretiky nebo přípravky obsahujícími draslík (např. spironolakton, amilorid, triamteren, náhražky soli obsahující draslík). Při nezbytnosti současného podávání je nutno často kontrolovat kalemii, případně EKG. Přípravek může zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia. *Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:* Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) a kyselina salicylová (> 3 g/den) mohou snižovat antihypertenzní účinek. Při oslabené funkci ledvin může kombinace telmisartanu a přípravků blokujících cyklooxygenázu vést až k akutnímu selhání ledvin. U dehydratovaných pacientů hrozí riziko akutního renálního selhání. Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik vede k riziku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem. Kombinace s léčivými vyvolávajícími torsade de pointes (např. antiarytmika, některá antipsychotika, bepridil, erythromycin i.v., pentamidin, moxifloxacin, vinkamin i.v.) zvyšuje riziko ventrikulárních arytmií, zvláště torsade de pointes. Je tedy třeba sledovat a korigovat hypokalemii a monitorovat elektrolyty a EKG. Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii nehrozí riziko torsade de pointes. Jiná léčiva způsobující pokles hladiny draslíku (např. i.v. amfotericin B, kortikosteroidy, tetrakosaktid, stimulační laxativa) zvyšují riziko hypokalemie (kalemie se má sledovat a korigovat). Hypokalemie predisponuje k toxickým účinkům digitalisu a při současně léčbě se doporučuje monitorování kalemie a EKG. Zvýšené opatrnosti je třeba rovněž dbát při kombinaci s ACE inhibitory (zejména v počátcích léčby a při depleci sodíku nebo při městnavém srdečním selhání) a je třeba brát v úvahu, že se nedoporučuje duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů II nebo aliskirenu. Dále je třeba dbát zvýšené opatrnosti při kombinaci s baklofenem a alopurinolem. *Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:* Jiné antihypertenzní léky, imipraminová antidepresiva, neuroleptika, baklofen a amifostin mohou zvýšit antihypertenzní účinek. Ortostatická hypotenze může být potencionována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy. Opatrnosti je dále třeba při kombinaci s metforminem (riziko laktátové acidózy), jodovanými kontrastními látkami, vápníkem, cyklosporinem, takrolimem a kortikosteroidy. **Upozornění:** Léčba nesmí být zahájena během těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, musí být léčba přípravkem ihned ukončena. Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu hrozí během léčby zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

Thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin. U pacientů s poruchou renálních funkcí užívajících telmisartan se doporučuje sledování kalemie a kreatininem. U pacientů s primárním aldosteronismem se léčba telmisartanem nedoporučuje. Je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofičnou kardiomyopatií. Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků. U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě RAAS (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), může být léčba spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin. U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu nebo koncentrace sodíku (např. v důsledku diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení) se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Natrémii je nutno stanovit před zahájením léčby a pravidelně kontrolovat, častěji u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater. U rizikových pacientů z hlediska hyperkalemie se doporučuje kalemii monitorovat. Je třeba zabránit vzniku hypokalemie, zejména u vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu léků současně, u srdečních otoků a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen, pacientů se srdečním selháním a osob s dlouhým QT intervalem. V těchto případech je třeba častěji kontrolovat a korigovat kalemii, stejně jako u pacientů užívajících srdeční glykosidy nebo látky způsobující torsade de pointes. Přípravek může způsobit přechodné zvýšení hladiny vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalemie může být výsledkem nerozpoznané hyperparatyreózy. U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dní. Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční může dojít k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je jedna tableta denně. Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), u hemodialyzovaných pacientů a při těžké poruše funkce jater je přípravek kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování a dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu denně. Tablety se užívají před jídlem, během jídla nebo po jídle s trochou tekutiny. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** 30 tablet po 80 mg / 2,5 mg. **Datum revize textu:** 30. 8. 2022. S podrobnějšími informacemi o přípravku se seznamte v SPC. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Výrobce a držitel rozhodnutí o registraci:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

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

Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika  
www.promedcs.com

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



# Vnitřní lékařství

# E-5

2023  
ROČNÍK 69



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Úspěšná léčba SAPHO syndromu (nebakteriální osteomyelitidy a akné) anakinrou a denosumabem. Popis případu a přehled léčebných možností

Vybrané biomarkery ortostatickej intolerancie

Pacient s akutní závratí – role klinického vyšetření a zobrazovacích metod

### KAZUISTIKY

Steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídiou ako príčina akútnej encefalopatie

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



# Vnitřní lékařství

 Ročník 69, 2023, číslo 5**Předseda redakční rady:**

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

**Výkonní šéfredaktoři:**

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

**Užší redakční rada:**

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

**Širší redakční rada:**

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

**Vydavatel:**

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

**Adresa redakce:**

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

**Redaktorka:**

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

**Grafická úprava a sazba:**

DTP SOLENE, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

**Obchodní oddělení:**

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

**Vydavatel nenes 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](http://www.solen.cz),  
e-mailem: [predplatne@solen.cz](mailto:predplatne@solen.cz),  
telefonem: +420 734 254 064

**Předplatné v SR:**

Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a.s.  
Oddelenie inej formy predaja  
P. O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3  
tel: 0800 188 826  
e-mail: [predplatne@mpkapa.eu](mailto:predplatne@mpkapa.eu)  
[www.ipredplatne.sk](http://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 Českoslovacca, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



# Obsah

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Úspěšná léčba SAPHO syndromu (nebakteriální osteomyelitidy a akné) anakinrou a denosumabem.

#### Popis případu a přehled léčebných možností

Successful treatment of SAPHO syndrome (chronic nonbacterial osteomyelitis and acne) with anakinra and denosumab. Case report and review of therapy

Zdeněk Adam, Anna Šedivá, David Zeman, Zdeněk Fojtík, Hana Petrášová, Jana Diatková,  
Miroslav Tomáška, Zdeněk Král, Jana Treglerová, Vojtěch Peřina, Kateřina Kamarádová,  
Zdenka Adamová, Luděk Pour - - - - - E4

### Vybrané biomarkery ortostatickej intolerancie

Selected biomarkers of orthostatic intolerance

Barbora Bačkorová, Ivica Lazúrová - - - - - E15

### Pacient s akutní závratí – role klinického vyšetření a zobrazovacích metod

The patient with acute vertigo – the role of clinical examination and imaging

Lukáš Martinkovič - - - - - E20

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### Steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídou ako príčina akútnej encefalopatie

Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis as a cause of acute encephalopathy

Milan Mareta, Alexandra Lacková, Hedviga Wágnerová, Eva Feketeová, Zuzana Gdovinová - - - - - E25

# Úspěšná léčba SAPHO syndromu (nebakteriální osteomyelitidy a akné) anakinrou a denosumabem. Popis případu a přehled léčebných možností

Zdeněk Adam<sup>1</sup>, Anna Šedivá<sup>2</sup>, David Zeman<sup>3</sup>, Zdeněk Fojtík<sup>1</sup>, Hana Petrášová<sup>4</sup>, Jana Diatková<sup>1</sup>, Miroslav Tomáška<sup>1</sup>, Zdeněk Král<sup>1</sup>, Jana Treglerová<sup>5</sup>, Vojtěch Peřina<sup>5</sup>, Kateřina Kamarádová<sup>6</sup>, Zdenka Adamová<sup>7</sup>, Luděk Pour<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>2</sup>Oddělení imunologie FN Motol a 2. LF UK, Praha

<sup>3</sup>Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie, LF MU a FN Brno

<sup>4</sup>Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno

<sup>5</sup>Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie LF MU a FN Brno

<sup>6</sup>Fingerlandův ústav patologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové

<sup>7</sup>Ordinace praktického lékaře pro děti a dorost, Obilní trh, Brno

SAPHO syndrom představuje zastřešující termín pro autoinflamatorní kostní zánětlivé procesy spojené s osteolýzou a pro současně se vyskytující patologické morfy na kůži. SAPHO syndrom je akronym pro synovitis, akné, pustulózu, hyperostózu a osteitidu. Popisujeme 40letého muže, který si stěžoval na bolesti čelisti a v zádech vedoucí k výraznému snížení fyzické zdatnosti, úbytku hmotnosti a synovitidu četných kloubů, u něhož se objevily kožní změny typu akné. Laboratorní vyšetření odhalilo abnormálně zvýšené známky zánětu. Předchozí četná zobrazovací vyšetření odpovídala obrazu multifokální nebakteriální osteomyelitidy s osteolytickými změnami a periostálními infiltráty a synovitidy velkých kloubů. Pacient splňoval kritéria SAPHO syndromu, jiné příčiny těchto změn nebyly potvrzeny. Zpočátku byl léčen glukokortikoidy a nesteroidními antiflogistiky (NSAIDs). Účinné byly pouze vysoké dávky dexametazonu nebo prednisonu, což vedlo ke změně léčebné strategie a zahájení léčby anakinrou. Pro inhibici zvýšené aktivity osteoklastů, odbourávajících kostní tkáň, jsme upřednostnili denosumab před bisfosfonáty, protože je plánována osteosyntéza patologické fraktury mandibuly. Laboratorní zánětlivé markery se snížily, kostní bolesti ustoupily, ale kožní projevy ve formě akné vykazaly pouze částečný ústup. Kontrolní PET/MR vyšetření po pěti měsících léčby anakinrou a denosumabem prokázalo výraznou regresi metabolické aktivity a signifikantní zmenšení patologických perioseálních infiltrátů. Léčebnou odpověď na anakinru hodnotíme tedy jako parciální remisi. Text přináší přehled možností biologické terapie.

**Klíčová slova:** osteitis, osteomyelitis, SAPHO syndrom, anakinra, denosumab, mnohočetná kostní ložiska.

## Successful treatment of SAPHO syndrome (chronic nonbacterial osteomyelitis and acne) with anakinra and denosumab. Case report and review of therapy

SAPHO is an acronym derived from capital letters of Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis (SAPHO). SAPHO syndrome is an umbrella term covering a constellation of bone lesions and skin manifestations.

A 40-year-old male complained about his jaw and back pain, swelling of multiple joints and weight loss accompanied by

physical deterioration and acne type skin lesions. Laboratory tests revealed abnormal elevation of inflammatory markers. Imaging studies illustrated multiple osteolytic bone lesions and parosseal infiltrates. According to the set of criteria diagnosis of SAPHO syndrome was stated. The patient was treated with glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but only high dose dexamethasone and prednisone were effective. Daily subcutaneous administration of anakinra at the dose of 100 mg was initiated due to limited response to more classical therapies. Because of planned mandibular osteosynthesis initiation of denosumab was preferred before bisphosphonates. Therapeutic response was confirmed by FDG-PET/MR after 5 months of anakinra and denosumab therapy, showing decreased accumulation of FDG in periosteal and parosseal infiltrates. Inflammatory markers significantly decreased, bone pain deferred but skin manifestation receded only partially. Therefore the response was evaluated as partial remission.

**Key words:** osteitis, osteomyelitis, SAPHO syndrome, anakinra, denosumab, multiple bone osteolysis.

## Úvod a charakteristika SAPHO syndromu

SAPHO syndrom je akronym vytvořený z názvů typických příznaků této nemoci: Synovitis, Akné, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis. První popis SAPHO syndromu je z roku 1988 (1). Etiopatogeneze tohoto syndromu nebyla v době prvního popisu jasná, a tak ani nebylo jasné, do které kategorie tento syndrom zařadit. Až poté, co byla po roce 2000 definována skupina autoinflamatorních chorob, byl SAPHO syndrom přiřazen do této skupiny.

Autoinflamatorní onemocnění jsou charakterizována výraznými známkami zánětu na podkladě poruchy regulačních mechanismů zánětu na úrovni vrozené imunity. Tvoří vzácnou a relativně recentně popsanou kategorii poruch imunity s postupně narůstajícím počtem definovaných klinických jednotek. Skupina autoinflamatorních chorob čítá dle zprávy International Union of Immunological Societies celkem 37 monogenních autoinflamatorních chorob. Dále obsahuje četné autoinflamatorní choroby, u kterých zatím nebyla odhalena genetická podstata (2). K těm geneticky nedefinovaným patří syndrom Schnitzlerové a Stillova choroba vznikající v dospělosti, s nimiž jsme se u našich pacientů již setkali, a také SAPHO syndrom.

V roce 2013, tedy před 10 lety, byla definována skupina autoinflamatorních chorob, které postihují kosti. Některé choroby z této skupiny jsou již geneticky definované (monogenní), ale vedle nich existuje skupina geneticky nedefinovaných autoinflamatorních kostních chorob, k nimž patří SAPHO syndrom, kterému věnujeme tento text (1).

Na možnost SAPHO syndromu je vhodné pomyslet u pacientů, jejichž subjektivní potíže a klinické nálezy odpovídají osteitidě, hyperostóze, synovitidě, artropatii a entenzopatii provázené otokem postižených oblastí. Při uvedených lokalizovaných zánětlivých procesech může být přítomna horečka jako odraz systémové zánětlivé reakce. Zánětlivé změny při SAPHO syndromu postihují nejčastěji sternokostální a sternoklavikulární klouby, případně sakroiliakální, kyčelní či kolenní klouby.

Uvedené kostní a kloubní zánětlivé postižení může být provázeno kožními projevy typu akné, ale může probíhat i bez kožních projevů.

Na naše pracoviště přivedla pacienta osteolýza provázená zánětlivými projevy s podezřením na maligní krevní onemocnění typu mnohočetného myelomu, lymfomu nebo Castlemanovy choroby. Vzhledem k vzácnosti této klinické jednotky uvádíme popis případu a přehled současných léčebných možností. Biologická léčba velmi výrazně zlepšila prognózu nemocných.

## Popis případu

Diagnózu SAPHO syndromu jsme stanovili v roce 2022 u muže ve věku 42 let. První problémy začal pociťovat v únoru 2021, po extrakci třetího moláru z mandibuly vlevo. Při tomto výkonu byla odebrána granulační tkáň ze zubního lůžka k histologickému vyšetření. Hodnotící patolog popsal nespecifické zánětlivé změny kosti. Následně v březnu roku 2021 začaly bolesti v zádech, v oblasti hrudní a bederní páteře a sakroiliakálního skloubení a postupně se obnovily bolesti v dolní čelisti v místech extrahovaného moláru. Změny v čelisti ilustruje obrázek 1.

Pro bolesti způsobené patologickou frakturou mandibuly v oblasti levého čelistního úhlu byla provedena revize fraktury a resekce postižené kosti. Při dalším vyšetření byla sonograficky detekována mírně zvětšená krční uzlina, která byla vyjmuta pro histologické vyšetření. Morfologicky byl v uzlině popsán obraz, který by mohl odpovídat Castlemanově nemoci. V té době udával úbytek hmotnosti z 96 kg na 56 kg, na čemž se jistě také v poslední době podílely problémy s příjmem potravy po operaci dolní čelisti.

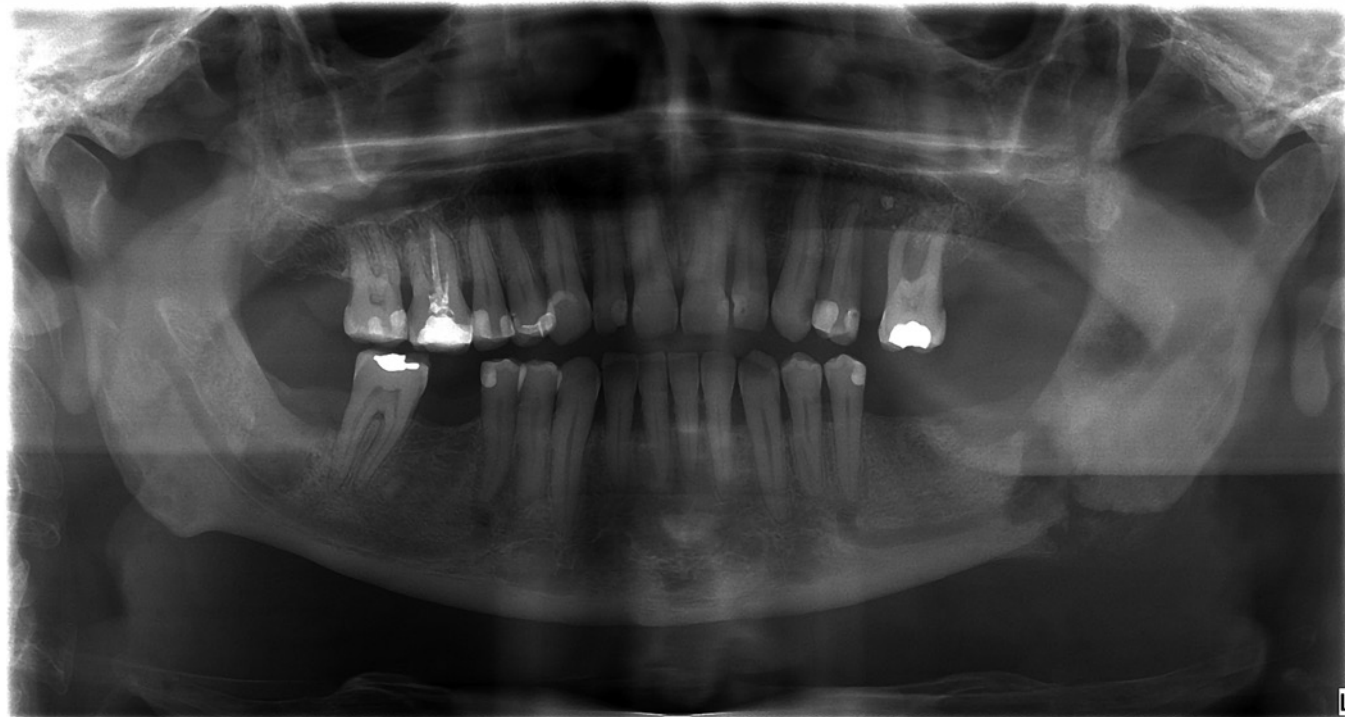
Při přeložení na naše pracoviště v červenci 2022 byl pacient značně kachektický, upoután na lůžko s končetinami ve flekční poloze, pohyb v končetinách byl limitován výraznou synovitidou nosných kloubů dolních končetin, ale postižené byly i klouby horních končetin. Dominovaly velmi silné bolesti kloubů, svalů, celého těla. Analgetická léčba, včetně silných opioidů, tyto bolesti zmírnila pouze částečně.

Vstupní laboratorní parametry odpovídaly nebakteriálnímu zánětlivému procesu s hodně vysokou hodnotou CRP a normální hodnotou prokalcitoninu.

Hematologické vyšetření krve prokázalo změny odpovídající anémii chronických chorob, v tomto případě anémii spojenou s chronickým zánětem: leukocyty  $12,8 \times 10^9/l$  (norma  $4-10 \times 10^9/l$ ), hemoglobin 86 g/l (norma 135–175 g/l), trombocyty  $626 \times 10^9/l$ , (norma  $150-400 \times 10^9/l$ ). Koagulační vyšetření prokázalo zvýšený fibrinogen, který byl vyšší než 7 g/l (norma 1,8–4,2 g/l). Biochemické vyšetření prokázalo zvýšené CRP 136 mg/l (norma 0–5 mg/l), prokalcitonin byl 0,22  $\mu g/l$  (norma 0,00–0,50  $\mu g/l$ ), kreatinin 37  $\mu mol/l$  (norma 59–104  $\mu mol/l$ ) vyšší byly hodnoty GGT 2,10  $\mu kat/l$  (norma 0,17–1,19  $\mu kat/l$ ) a ALP 4,67  $\mu kat/l$  (norma 0,67–2,15  $\mu kat/l$ ), Ferritin 588  $\mu g/l$  (norma 30–400  $\mu g/l$ ), Fe 2,7  $\mu mol/l$  (norma 5,8–34,5  $\mu mol/l$ ).

V séru byla zvýšená koncentrace IgG (31,7 g/l) a volných lehkých řetězců obou typů (free kappa 104 mg/l, free lambda 57,4 mg/l) s hraničním poměrem free kappa/free lambda (1,81; referenční meze dle

**Obr. 1.** První kontakt pacienta s naší nemocnicí byl v září 2021, kdy byl odeslán na pracoviště Kliniky ústní, čelistní a obličejové chirurgie (KUČOCH) pro frakturu dolní čelisti vlevo. Obraz dokumentuje široké lomné linie s relativně hladkým ohraničením fragmentů v oblasti úhlu mandibuly staršího data, nehojící se, z čehož vyplynulo podezření na patologický proces



výrobce diagnostické soupravy 0,26–1,65), zatímco koncentrace IgA byla normální (1,37 g/l) a koncentrace IgM mírně snížená (0,37 g/l). Po proběhlé léčbě došlo k normalizaci koncentrací IgG i volných lehkých řetězců. Koncentrace IgA a IgM se při kortikoterapii rovněž snížily (IgA 0,64 g/l, IgM 0,17 g/l) a dále klesaly po zahájení léčby anakinrou pod dolní hranici referenčního rozmezí ve všech třídách (IgG 5,03 g/l, IgA 0,49 g/l, IgA 0,08 g/l). Monoklonální komponenta nebyla při kontrolní imunofixaci v séru ani v moči prokázána, další imunofixace o měsíc později vykazala opět negativní výsledek.

Jako první celotělové vyšetření v naší nemocnici bylo provedené zobrazení FDG-PET/MR dne 30. 5. 2022, viz obrázek 2, které popsalo vícečetné extraoseální měkkotkáňové infiltráty se známky zvýšené akumulace FDG aktivity v oblasti mandibuly, páteře, žeber oboustranně, lopatek, podél ramenních a sterno-klavikulárních kloubů, podél žeber a pánve, i podél kloubů horních a dolních končetin. Obraz nebyl typický pro metastatický rozsev, parenchymatózní orgány byly bez ložisek. Na PET/MR zobrazení nebyly nalezeny metabolicky aktivní zvětšené uzliny, jejichž přítomnost je podmínkou multicentrické formy Castlemanovy nemoci.

V nevelkém časovém odstupu, 10. 6. 2022, bylo též provedeno zobrazení skeletu pomocí celotělového low dose CT, které ukázalo mnohočetné extraoseální, paraskelétální infiltráty navazující přímo na kosti s periferním kalcifikovaným lemem, viz obrázek 3.

Paravertebrálně byly popsány vícečetné drobné infiltráty v oblasti krční, hrudní a bederní páteře. Další objemné infiltráty průměru až 5 cm navazovaly ventrálně na lopatu kosti kyčelní vlevo, menší pak byly v pánvi bilaterálně. Četné infiltráty obklopovaly i akromio-klavikulární skloubení a sternoklavikulární skloubení bilaterálně, neostrá byla kontura

manubria sterni. Vícečetné okrouhlé infiltráty byly též zřetelné paraskapulárně oboustranně, v oblasti oblouků žeber oboustranně, v oblasti předloktí vlevo a v oblasti drobných kloubů ruky.

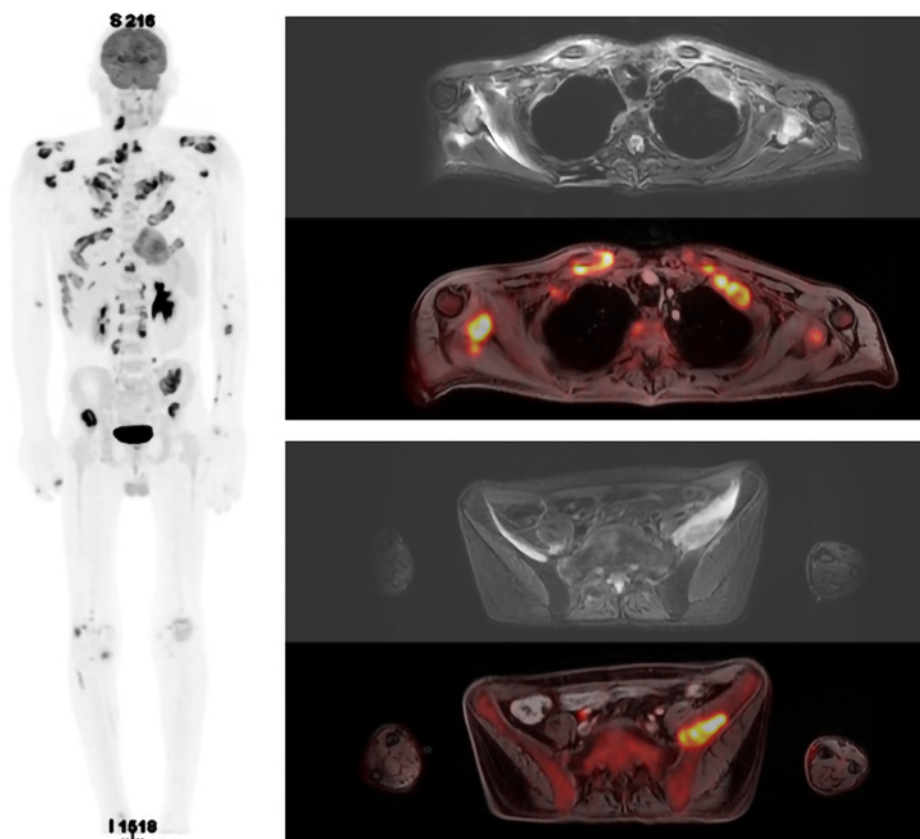
Takový obraz byl hodnocen jako netypický pro mnohočetný myelom, v diferenciální diagnostice bylo uvažováno spíše o rozsáhlém inflamatorním procesu, případně o maligním procesu s propagací hmot tumoru z kostní dřeně extraoseálně.

Na podkladě uvedených zobrazovacích vyšetření byly provedeny další biopsie. Nejprve pod CT kontrolou biopsie ložiska lopaty kosti kyčelní. Materiál z tohoto ložiska byl hodnocen jako „nespecifické zánětlivé změny“.

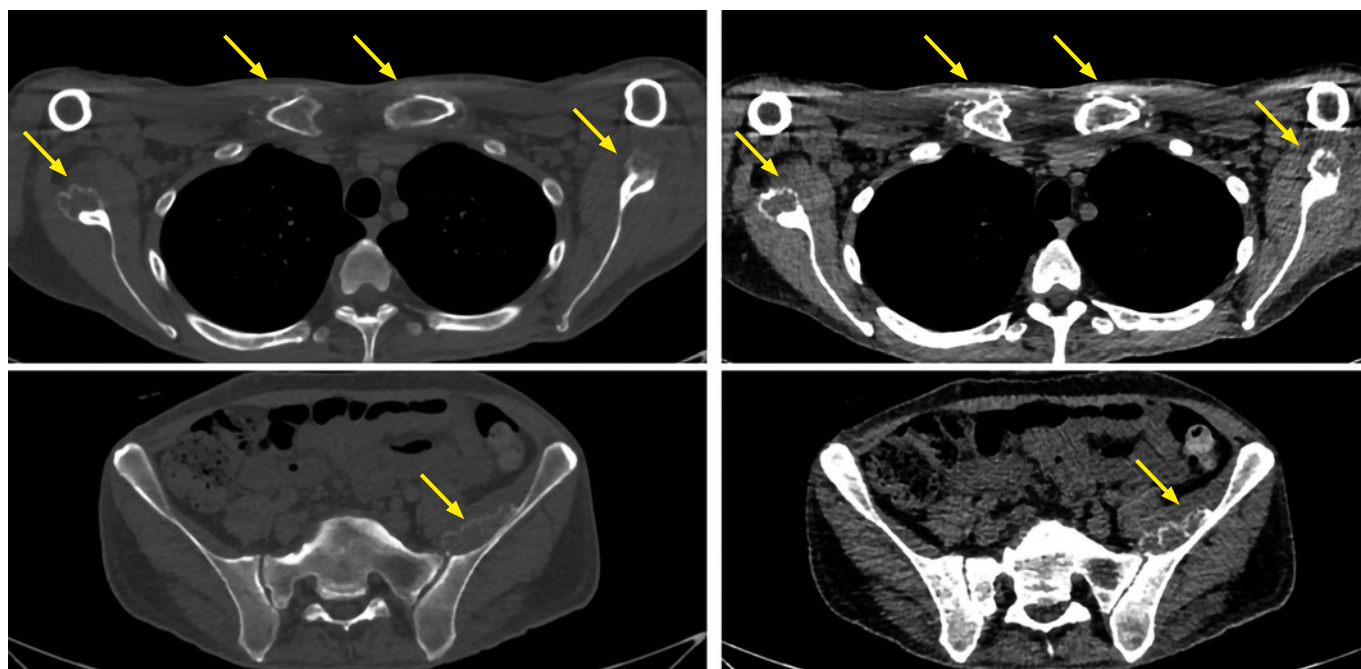
Pro stanovení diagnózy SAPHO syndromu bylo třeba sloučit závěry zobrazovacích, morfologických, laboratorních a klinických vyšetření. Morfologicky byl prokázán chronický sklerotizující a fibrózní zánět kosti s přestavbou spadající do obrazu chronické osteitidy, osteomyelitidy, s postižením přilehlých měkkých tkání s osifikací. Bakteriální etiologie zánětlivých změn nebyla prokázána. Celotělové zobrazovací metody prokázaly masivní zánětlivý proces kostí s přesahem do okolí. Proto bylo pojato podezření na autoinflamatorní kostní onemocnění typu rekurentní nebakteriální chronické osteomyelitidy anebo SAPHO syndromu.

Léčba za hospitalizace, kdy ještě nebyla známá definitivní diagnóza SAPHO syndromu, byla zahájena klasickými antiflogistiky a vysokými dávkami glukokortikoidů. Zpočátku nitrožilní aplikace metylprednisolonu (Solumedrol) 1 mg/kg přivodila s okamžitým efektem ústup bolestí, zlepšení hybnosti i celkového stavu. Pacient v průběhu několika dní začal chodit, byl téměř bez bolestí, bez nutnosti užívat analgetika. Celkové zlepšení bylo provázeno poklesem CRP do normy. Kortikoterapie dále pokračovala ambulantně po propuštění. Na

**Obr. 2.** *Obrazová dokumentace PET/MR vyšetření (PET MIP rekonstrukce v koronární rovině, autobind T2 WATER a fúzovaný PET + LAVA transverzálně), kde jsou patrná četná ložiska zvýšené metabolické aktivity v návaznosti na skelet – obě lopatky, žeberní oblouky, sternoklavikulární klouby, oblast páteře i pánve s měkkotkáňovými infiltráty*



**Obr. 3.** *Nativní celotělové low dose CT vyšetření v kostním a měkkotkáňovém přepočtu zobrazuje četné extraoseální, paraskelální infiltráty navazující přímo na kosti (lopatky, klíční kosti) s periferním kalcifikovaným lemem*



ambulanci zpočátku začal dostávat dexametazon v dávce 20 mg na 6 dní, a pak přešel na prednison v dávce 60 mg denně. Jakmile se ale dávka prednisonu začala snižovat na 40 a posléze na 30 mg denně, příznaky nemoci se vracely.

Kožní morfy na těle se objevily později. Exantém byl hodnocen jako možné steroidní akné. Po snížení dávky kortikoidů akné ustoupilo. V dalším průběhu při ambulantních kontrolách se opět akné objevilo v mnohem výraznější podobě a postihovalo celý trup. Kožní projevy v době maximální intenzity ilustruje obrázek 4. Akné se tedy objevilo s určitým zpožděním.

Protože k potlačení nemoci byly stále nutné vysoké dávky glukokortikoidů (více než 40 mg prednisonu denně), a ty při dlouhodobém podávání mohou způsobit četné nežádoucí účinky, bylo nutné přejít urychleně na jiný způsob léčby. Vzhledem k předpokládané zásadní roli interleukinu-1 (IL-1) v patofyziologii tohoto syndromu bylo zvoleno podání antagonisty receptoru pro IL-1, anakinry. Od 18. 8. 2022 byla po schválení revizním lékařem zahájena léčba SAPHO syndromu anakinrou v dávce 100 mg, podávané denně jako subkutánní injekce, na které je pacient doposud (červenec 2023). Pacient měl zpočátku lokalizované zarudnutí v místě aplikace anakinry, které ale po měsíci podávání postupně vymizelo. Zavedení anakinry do léčby umožnilo výrazné snížení dávky prednisonu na 10 mg denně a tuto dávku jsme postupně snižovali do vysazení. V současnosti si pacient bere prednison nárazově pouze v době akutní exacerbace potíží.

Výsledný efekt hodnotíme zatím jako parciální remisi, poněvadž kožní změny neustoupily, ale jen se zmírnily. Akné, které zpočátku postihovalo celý trup, je nyní přítomné jenom na zádech a v méně výrazné formě. Teploty a bolesti kostí při léčbě anakinrou téměř ustaly, ale nevymizely zcela. Pacient si po 12 měsících léčby stále stěžuje na občasnou bolest tu v horní končetině, tu v dolní končetině, tedy na stěhové bolesti. Markery zánětu v průběhu léčby anakinrou postupně klesají, viz tabulka 1. Léčba anakinrou je tedy účinná, ale i při této léčbě vznikají nová ložiska zánětlivé infiltrace s kalcifikacemi.

Pro osteolytickou aktivitu se jeví jako racionální použití léků inhibujících osteoklasty (bisfosfonáty nebo denosumab). Výhodou denosumabu je, že riziko osteonekrózy čelisti je zvýšeno pouze po dobu jeho podávání, takže po jeho ukončení by mohla proběhnout rekonstrukční operace čelisti bez rizika osteonekrózy. Proto jsme od 24. 11. 2022, po schválení plátcem zdravotní péče, zahájili aplikace denosumabu v 28denních intervalech a přidali suplementaci vitamínu D a vápníku pomocí preparátu Caltrate.

Pro přetrvávání potíží i při léčbě anakinrou jsme přidali lék ze skupiny DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs), sulfasalazin.

V každém případě lze potvrdit léčebnou účinnost podání anakinry. Vybrané laboratorní hodnoty před léčbou anakinrou a v průběhu léčby jsou uvedeny v tabulce 1.

V pátém měsíci léčby anakinrou proběhlo také kontrolní PET MR vyšetření, obrázek 5.

Ve srovnání s PET/MR před léčbou došlo k výrazné regresi metabolické aktivity ve většině minule popsanych postižených oblastí v návaznosti na skelet. Většina ložisek zvýšené metabolické aktivity vymizela či alespoň metabolicky regredovala. Signální změny v MR obraze jsou celkově též v parciální regresi. Takže PET/MR potvrdilo léčebnou odpověď, nedošlo ke kompletnímu vymizení všech patologických změn, ale k velmi výraznému zlepšení.

## Diskuze

Autoinflamatorní onemocnění představují heterogenní skupinu chorob spojených s mutacemi genů kódujících proteiny s klíčovou úlohou v regulaci zánětlivé odpovědi. Nejdéle známou skupinu představují syndromy periodické horečky, mezi něž se řadí například familiární středomořská horečka. Jedná se o monogenní onemocnění manifestující se většinou již v dětství. Mezi další autoinflamatorní choroby patří takzvané pyogenní syndromy, autoinflamatorní onemocnění kůže a kostí, kam

**Obr. 4.** Akné na zádech

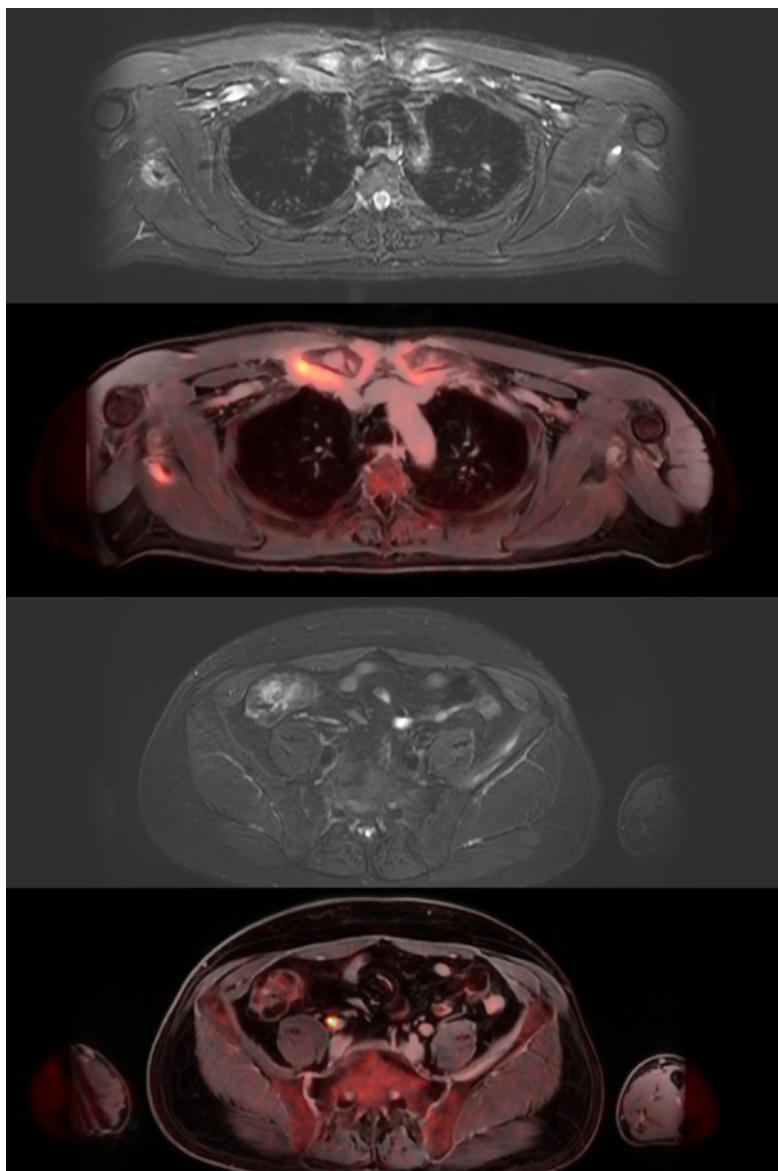
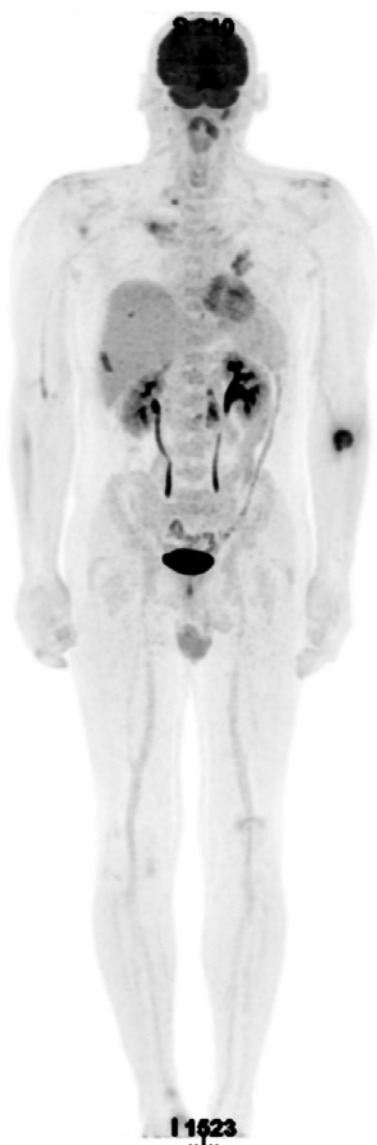


**Tab. 1.** Vybrané laboratorní hodnoty před léčbou a při léčbě anakinrou a denosumabem

	Leu (norma 4–10 × 10 <sup>9</sup> /l)	Hb (norma 135–175 g/l)	Trombo (norma 150–400 × 10 <sup>9</sup> /l)	Fib (norma 1,8–4,2 g/l)	CRP (norma 0–5 mg/l)	Ferritin (norma 30–400 µg/l)
<b>Hodnoty před zahájením léčby anakinrou</b>						
	12,8	86	626	Nad 7	147,8	725
<b>Hodnoty po zahájení léčby anakinrou dne 18. 8. 2022</b>						
29. 09. 2022	13,0	137	392		12,0	
27. 10. 2022	15,0	147	381		20,0	
24. 11. 2022	11,0	160	382	5,02	9,6	215
22. 12. 2022	10,7	148	319	5,31	16,8	266
22. 06. 2023	9,8	154	297	4,0	9,9	240

Leu – leukocyty, Hb – hemoglobin, Trombo – trombocyty

**Obr. 5.** Korespondující obrázky z kontrolního PET/MR vyšetření (vyšetření (PET MIP rekonstrukce v koronární rovině, autobind T2 WATER a fúzovaný PET + LAVA transverzálně), kde je patrná výrazná regrese metabolické aktivity ve většině minule postižených oblastí v návaznosti na skelet



lze přiřadit i SAPHO syndrom, granulomatózní choroby, monogenní vaskulopatie a onemocnění spojená s poruchou proteazomu. Z hlediska genetiky lze autoinflamatorní choroby dělit na choroby s definovanou genetickou poruchou a dále na autoinflamatorní choroby geneticky zatím nedefinované, ke kterým patří jak Stillova choroba dospělých a syndrom Schnitzlerové, tak i SAPHO syndrom a nebakteriální osteomyelitidy. Autoinflamatorní onemocnění jsou vzácné choroby s obtížnou diagnostikou, přesto je potřeba je vést v patrnosti, a to zejména u pacientů s febriliemi nejasné etiologie (1).

### Frekvence výskytu a klinické příznaky

SAPHO syndrom se může manifestovat v jakémkoliv věku. U kavkazské populace byla roční prevalence odhadnuta na 1 / 10000 obyvatel (3). Tato prevalence se může jevit poměrně vysoká, ale nutno připomenout, že v revmatologické literatuře se termín SAPHO syndrom uvádí jako zastřešující název (deštník) pro mnoho klinicky definovaných jednotek, jejichž projevy nemusí být tak mutilující jako u našeho pacienta (3, 4).

Názvy chorob v původním anglickém znění, které jsou řazeny pod zastřešující termín SAPHO syndrom, uvádí tabulka 2. Méně výrazné projevy SAPHO syndromu, sterno-kosto-klavikulární zduření s osifikacemi, nemusí být správně diagnostikovány. Uvádí se, že u chorobných stavů, patřících pod skupinové označení SAPHO syndrom, je sternoklavikulární ligamentum chorobou postiženo u 48 %, a proto je zduření v oblasti sternoklavikulárního skloubení (případně přední hrudní stěny) uváděno jako časný příznak SAPHO syndromu (3, 4).

Většina pacientů se SAPHO syndromem si stěžuje na chronické bolesti kostí a kloubů, na celkové zánětlivé příznaky a na patologickou únavu (fatigue). Noční bolesti se objevují u části pacientů a mohou být interpretovány jako růstové bolesti, případně jako osteom, osteosarkom. Někdy může být zduření nad bolestivou kostí. Bolest se může objevit akutně, ale obvykle je intenzita bolestí v průběhu času kolísavá (1–6).

Ložiska nemoci mimo hrudní stěnu často postihují metafýzy dlouhých kostí, hlavně dolních končetin, kolena a kotníky a často také klavikulu, sternoklavikulární skloubení, dále pak pánev včetně kosti

**Tab. 2.** *Názvy chorobných stavů, které patří pod zastřešující termín SAPHO syndrom, které ponecháváme v anglické formě, uvedené v časopise Modern Rheumatology v roce 2022 (4)*

SAPHO syndrom
Acquired hyperostosis syndrome
Anterior thoracic wall inflammatory syndrome
Recurrent relapsing symmetrical clavicular osteitis
Sterno-costo-clavicular hyperostosis
Inter-sterno-costo-clavicular ossification
Pustular arthro-osteitis
Pustulo-psoriatic hyperostosis and spondylarthritis
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis
Chronic mandibular osteitis
Follicular occlusive triad
Enteropathic spondylarthritis
Acne spondylarthritis

křížové, acetabulum a jeho okolí, pubické kosti. Podskupina pacientů ale má jako další příznak spondylitidu, tedy bolesti páteře. Proto je tento typ postižení někdy také přiřazován ke skupině spondylartropatií (1). Postižení sternu a jeho skloubení bývá častěji u dospělých než u dětí.

Zánětlivý proces postihuje také okolí kloubů a kostí a tato ložiska mohou být považována za neoplastické či lymfatické masy. Entezopatie může způsobit osifikaci. Zánětlivé změny větších kloubů jsou popisovány u 92 % případů SAPHO syndromu (3).

Možné je ale také dominující postižení čelisti. V odborné lékařské literatuře, evidované v databázi PubMed, jsme našli k datu prosinec 2022 jen šest publikací popisujících postižení čelisti SAPHO syndromem nebo chronickou nebakteriální osteomyelitidou. Takže postižení čelisti není běžné.

Přehled publikovaných lokalizací SAPHO syndromu shrnula Iva Rukavina (3) do následujícího pořadí:

- sternokostoklavikulární lokalizace 65–90 %
- páteř a paravertebrální lokalizace 32–52 %
- pánev 13–52 %
- dlouhé kosti 30 %
- mandibula 11 % (3).

Z dalších možných projevů nutno zmínit projevy kožní, ke kterým se počítá akné, psoriáza a palmoplantární pustulóza. Psoriáza a pustulóza se mohou manifestovat až po zahájení léčby. Bývá také zmiňována asociace se střevními záněty, což může vysvětlit kostní bolesti u některých pacientů se střevními záněty (5). Odraz SAPHO syndromu ve funkci mozku analyzovala jedna práce. Její autoři zjistili depresi u 46,2 % (u 13 z 28 pacientů). Tím můžeme vysvětlit špatnou vybitelnost všech předchozích vyšetření a léčení u našeho pacienta. Nemoc může začít v kterékoliv oblasti, a tak příznaky přivedou pacienty za lékaři všech možných specializací. Našeho pacienta přivedly první příznaky ke stomatochirurgům.

## Patofyziologie nemoci

SAPHO syndrom a chronická nebakteriální osteomyelitida (CNO) případně chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) jsou považovány za autoinflamatorní choroby (1, 2). Tyto nemoci souvisejí s alterovanou cytokinovou a chemokinovou expresí a aktivací buněk vrozené imunity. Monocyty od pacientů se SAPHO syndromem nebo

s CNO/CRMO obsahovaly zvýšené množství prozánětlivých cytokinů (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) a chemokinů (IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1a, MIP-1 b). Dále je známo, že pacienti s CNO/CRMO mají zvýšenou aktivaci NLRP3 inflamazomu (1, 5).

NLRP3 inflamazom je kritická komponenta vrozeného imunitního systému, která funguje jako rozpoznávací receptor patologického poškození, a tento receptor zprostředkuje aktivaci kaspázy-1 a sekreci proinflamatorních cytokinů IL-1 $\beta$ /IL-18 jako odpověď na mikrobiální a celulární poškození.

U větší části osob se SAPHO syndromem lze nalézt v rodině jiné autoimunitní/autoinflamatorní onemocnění včetně psoriázy, střevních zánětů nebo revmatické artritidy. Naš pacient svého otce nezná a u matky žádnou podobnou nemoc neuvedl.

Majeed syndrom je závažná familiární forma CNO/CRMO, projevující se sterilním kostním zánětem, dyserytroetickou anémií a neutrofilní dermatózou. Tato nemoc je autozomálně recesivně dědičná a je spojena s homozygotní mutací LPIN2 genu.

Léčebný úspěch anakinry potvrzuje centrální roli proinflamatorního cytokinu IL-1 $\beta$  v patofyziologii Majeed syndromu a vedl ke klasifikaci nemoci jako NLRP3 inflamazom-asociované onemocnění (inflammation-somopathy) (1).

Léčebné úspěchy anakinry u malé skupiny pacientů s Majeedovým syndromem zdůrazňují význam IL-1 $\beta$  v patofyziologii tohoto syndromu. Obojí, jak kostní zánět, tak anémie, ustoupilo při blokádě IL-1 $\beta$  (6).

Deficience antagonisty IL-1 receptoru (DIRA) je další, časně se manifestující, autoinflamatorní choroba charakterizovaná multifokální sterilní osteitidou, periostitidou a pustulózou. Pro tuto nemoc způsobenou genetickou poruchou je charakteristická autozomálně recesivní ztráta funkce (mutace IL-1RN) přirozeně se vyskytujícího inhibitoru receptoru pro IL-1, která má za následek neinhibovanou pro-inflamatorní IL-1 signalizaci. Proto je DIRA spojena se značnou morbiditou a mortalitou.

Pokud se však tato choroba (DIRA) zavčas rozpozná dle příznaků (časně se manifestující osteitida, periostitida a pustulóza, většinou v časném novorozeneckém věku), je možné podezření potvrdit DNA sekvenční analýzou. Pro onemocnění DIRA je jedinou léčbou substituce pomocí antagonisty IL-1 receptoru (1).

U většiny případů CNO/CRMO se však nejedná o monogenní chorobu.

V těchto případech se předpokládá genetická predispozice, podléhající se na patofyziologii této nemoci. Skutečností je, že mezi sporadickou, non-familiární CNO/CRMO a monogenní chorobou DIRA je hodně podobností. Je popisována změna exprese inhibitoru interleukinu-1 anebo redukce exprese imunoregulačního cytokinu IL-10 v monocyttech pacientů.

## Laboratorní vyšetření

Tato vyšetření jsou nespecifická, mírně či výrazně zvýšená hodnota CRP a zvýšené hodnoty sedimentace erytrocytů jsou přítomny u 50–80 % nemocných. Antinukleární protilátky jsou zvýšené v 8–38 % a HLA-B27 je pozitivní ve 2–25 %. Koncentrace TNF-alfa a IL-6 jsou mírně zvýšené u části pacientů. Jsou popisovány změny v koncentracích dalších cytokinů, ty však nejsou rutinně v nemocnicích vyšetřovány (1).

Do konce roku 2022 byla zveřejněna pouze jedna práce, v níž autoři analyzují vliv přítomnosti zvýšené koncentrace IgG4 na průběh SAPHO syndromu. Autoři prokázali zvýšenou koncentraci IgG4 u 23 % (12/52) pacientů se SAPHO syndromem a tyto pacienti se vyznačovali závažnějším průběhem nemoci (7). Náš pacient měl vstupně zjištěnou poměrně vysokou koncentraci imunoglobulinů IgG 31 g/l, jejichž koncentrace při kortikoterapii a další léčbě poměrně rychle klesala. Podtřídily imunoglobulinu IgG a tedy IgG4 jsme u našeho pacienta před léčbou nevyšetřili.

## Zobrazovací vyšetření

Na klasických rentgenových snímcích má nemoc nespecifický obraz. Nejčastějším místem postižení bývá sternoklavikulární kloub pod obrazem osteitidy a hyperostózy. Dalšími morfologickými obrazy mohou být osteoskleróza obratlových těl, osteolytická nebo osteosklerotická ložiska v metafýzách dlouhých kostí nebo sakroiliitida. Jejich absence však nemoc nevylučuje. U dospělých na rozdíl od dětí je optimální zobrazení metodou počítačové tomografie (CT) případně magnetické rezonance (MR). MR je dnes preferovanou metodou pro monitorování chronické nebakteriální osteomyelitidy (CNO). Výhodou MR je vysoký tkáňový kontrast a absence ionizujícího záření. Metoda magnetické rezonance umožňuje posouzení jak oseálních, tak i extraoseálních struktur a stanovení rozsahu zánětlivých změn (8). V české literatuře přínos MR zobrazení pro detekci změn skeletu nebakteriální osteomyelitidou popsala Korčáková (9), Skotáková a Červinková (10).

V poslední době se objevují práce o přínosu zobrazení rozsahu SAPHO syndromu pomocí radiofarmaka fluorodeoxyglukózy (FDG) metodou FDG-PET/CT (1). U našeho pacienta jsme použili zobrazení pomocí FDG-PET/MR. Zatím v databázi PubMed není evidována žádná publikace o FDG-PET/MR zobrazení této nemoci. Dle našich zkušeností je FDG-PET/MR zobrazení velmi přínosné jak pro stanovení rozsahu nemoci, tak i pro vyhodnocení léčebné odpovědi.

## Histologie kosti

Kostní biopsie v případě SAPHO syndromu či CNO nemůže tyto diagnózy stanovit, identifikovat specifický znak těchto chorob, ale může vyloučit jiné nemoci, jako je fibrózní dysplazie, malignity nebo histiocytózu z Langerhansových buněk, které by podobný zobrazovací nález mohly způsobit. Histologické nálezy z CNO popisují známky osteitidy s denzními infiltráty zánětlivých elementů, kostní osteolýzu, remodelaci s nadprodukcí osteoidu a zmožnění osteoblastů fibrózou kostní dřevě. V časných stádiích choroby se popisují buňky vrozené imunity, tedy neutrofilů, monocytů/makrofágů. Lymfocyty, včetně buněk plazmatických, se objevují v pozdějších stádiích. Makrofágy jsou považovány za nejstabilnější komponentu ve všech fázích vývoje. Nicméně infiltráty vrozené a adaptivní imunity mohou koexistovat jako důsledek kolísavé intenzity projevů. V některých případech byly identifikovány bakterie *Propionibacterium/Cutibacterium acnes*, které mohou komplikovat stanovení diagnózy. *Propionibacteriae* jsou považovány za kontaminace (11).

Histologické hodnocení vzorku z periostálních infiltrátů či z kosti může popsat sice zánětlivé změny, ale nemůže prokázat, že se jedná o autoinflatorní onemocnění!

## Stanovení diagnózy SAPHO syndromu

SAPHO syndrom a chronická nebakteriální osteomyelitida nemají specifických znaků, dle nichž by bylo možné tyto nemoci morfologicky (histologicky) rozpoznat. Stejně tak zatím nebyla odhalena genetická příčina onemocnění, takže ani molekulárně biologické vyšetření nemůže stanovit diagnózu. Proto se diagnóza této nemoci stále stanovuje na základě splnění klinických kritérií, která požadují typické zánětlivé změny na kostech, kloubech, případně na kůži a na základě pečlivého vyloučení jiných příčin těchto kostních změn, jak uvádí tabulka 3.

Diagnózu SAPHO syndromu lze zvažovat, když je naplněna jedna ze čtyř charakteristik (inclusion kritérií):

- závažná forma akné a osteoartikulární zánětlivé projevy,
- palmo-plantární pustulóza a osteoartikulární zánětlivé projevy,
- hyperostosis postihující přední hrudní stěnu, končetiny či páteř s nebo bez kožních projevů typu akné a palmoplantární pustulózy,
- chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) postihující axiální či periferní skelet s nebo bez popsaných kožních projevů (12).

Modifikovaná kritéria zveřejnil v roce 2004 Hayem (13), tento návrh byl založen na analýze 120 pacientů se SAPHO syndromem. Tato kritéria se opět zakládají na přítomnosti typických osteoartikulárních a kožních projevů, podobně jak popsal Kahn. Podmínkou je opět vyloučení jiných příčin těchto změn:

- poškození kostí a kloubů asociované s palmoplantární pustulózou, poškození kostí a kloubů asociované se závažnou formou akné.
- nebo izolovaná či multifokální sterilní hyperostóza/osteitida u dospělých či chronická rekurentní multifokální osteomyelitida u dětí (13).

Od zveřejnění prvních kritérií v roce 1993 do roku 2022 se tyto principy stanovení diagnózy SAPHO syndromu nezměnily. Stanovení diagnózy je stále založeno na přítomnosti osteoartikulárních a kožních změn a vyloučení jiných známých příčin kostních a kožních projevů. Pomyslet na tyto nemoci se má vždy, pokud je splněna charakteristika této nemoci. Diagnóza se považuje za stanovenou, pokud je vyloučena jiná diagnóza, která by tyto změny mohla zapříčinit. Diagnostická kritéria a diferenciativně diagnostické alternativy, které je před stanovením diagnózy SAPHO syndromu třeba vyloučit, uvádí tabulka 3 (1, 12, 13).

Citovaný princip (per exclusionem) stanovení diagnózy vysvětluje, proč pod tento zastřešující termín SAPHO syndrom mohou být zařazeny různé aktivní a různě rozsáhlé zánětlivé změny kostí, kloubů a okolních struktur, pro něž se nenajde jiná prokazatelná etiologie.

Revmatologové, do jejichž oboru patří systémové zánětlivé nemoci pojiva dospělých, tedy i autoinflatorní choroby, používají termín SAPHO syndrom v souvislosti s chronickou nebakteriální osteomyelitidou. Termín SAPHO syndrom by ale měl být vyhrazen pro stavy s přítomností kožních změn odpovídajících akné a pustulóze (1).

V pediatrické literatuře se častěji používá termínu „chronic non-bacterial osteomyelitis, chronická nebakteriální osteomyelitida“, která se popisuje ponejvíce u dětí a adolescentů, ale může postihnout i dospělé jedince. Chronická nebakteriální osteomyelitida může mít velmi různorodý klinický průběh a spektrum příznaků, od self-limiting

**Tab. 3.** Diagnostická kritéria a diferenciálně diagnostické alternativy, které je před stanovením diagnózy SAPHO syndromu třeba vyloučit

Kritéria z roku 1993–1994 pro zvažování diagnózy SAPHO syndromu. Přítomnost jednoho kritéria je dostačující pro zvažování této nemoci (12) (Kahn, 1993)	Modifikovaná kritéria z roku 2004. Přítomnost jednoho kritéria je dostačující pro zvažování této nemoci (13) (Hayem 2004)
1. Osteoartikulární multifokální zánětlivé projevy s nebo bez závažné formy akné. 2. Osteoartikulární zánětlivé projevy s palmo-plantární pustulózou, akné, či psoriázou. 3. Hyperostosis postihující přední hrudní stěnu, končetiny či páteř s nebo bez kožních projevů typu akné a palmoplantární pustulózy. 4. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) postihující axiální či periferní skelet s nebo bez kožních projevů.	1. Poškození kostí a kloubů asociované s palmoplantární pustulózou anebo psoriázou. 2. Poškození kostí a kloubů asociované se závažnou formou akné. 3. Izolovaná či multifokální sterlní hyperostóza/osteitida u dospělých. 4. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida u dětí. 5. Poškození kostí a kloubů asociované s chronickým onemocněním střeva.
Choroby, které je nutno vyloučit před stanovením diagnózy SAPHO syndrom	
Choroby či skupiny chorob	Příklady
Karcinomy a sarkomy nebo benigní kostní tumory	Primární kostní malignity (Ewingův sarkom, osteosarkom, chondrom), metastázy solidních tumorů do kostí (u dětí např. i neuroblastomu), benigní tumory, například osteoidní osteom
Hematologické malignity	Leukemie, lymfomy a mnohočetný myelom
Metabolické choroby	Hypofosfatemie
Infekce kostí a kloubů	Bakteriální osteomyelitida, bakteriální spondylitida, pyogenní artritida
Neinfekční nemoci kloubů	Chronická artritida, ankylozující spondyloartritida
Primární deficit imunity	Defekt IFN-gama/IL-12 osy (facilituje vznik mykobakteriálních infekcí)
Deficit vitamínů	Kurděje, deficit vitamínu C
Jiné autoinflamatorní choroby postihující i kosti	Deficit antagonisty receptoru IL-1 (DIRA), pyoderma gangrenosum a akné (PAPA), Majeed syndrom
Jiné	Histiocytóza z Langerhansových buněk, fibrózní dysplazie, kostní cysty

monofokálního ložiska po chronicky aktivní a rekurentní multifokální chorobu. Pro tyto závažné případy se používá termín „chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)“, tedy chronická rekurentní multifokální osteomyelitida. Autoinflamatorní choroby postihující kosti, klouby a kůži, byly v české a slovenské odborné literatuře opakovaně popsány, i když počet publikací „in extenso“ není velký (14, 15).

## Léčba

### Kortikoidy, nesteroidní antiflogistika a léky ze skupiny DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

Léčba této nemoci se odvozuje od publikovaných popisů případů, žádné randomizované klinické studie u této diagnózy nebyly prováděny.

Kortikosteroidy, podobně jako nesteroidní antiflogistika (NSAIDs), inhibují tvorbu zánětlivých cytokinů inhibicí fosfolipázy-A1. Kortikosteroidy inhibují tvorbu pro-inflamatorních cytokinů, které jsou regulovány transkripčním faktorem NFκB, včetně IL-1, IL-6 a TNF-α.

V klinické praxi se tedy používá prednison v dávce 2 mg/kg/den po dobu 5–10 dní, k pokrytí období než léky ze skupiny DMARDs rozvinou svůj potenciál. Kortikosteroidy sice mají schopnost rychle zmírnit probíhající kostní zánět ve většině případů, ale nevedou k dlouhodobým remisím, navíc je jejich dlouhodobé podávání provázeno nežádoucími účinky potřebných vysokých dávek.

Nesteroidní antiflogistika mají potenciál zmírnit symptomy a mohou u části pacientů pomoci s mírněním zánětu kostí. Jejich účinek je ale limitovaný jak intenzitou, tak i časově. Nesteroidní antiflogistika mírně

redukuje tvorbu cytokinů stimulujících zánět ve skeletu, samotná anti-flogistika ale nemají potenciál nemoc zmírnit (1, 2).

Z těchto důvodů se obvykle podávají současně s léky řazenými do skupiny „Disease Modifying Anti-Rheumatic drugs – DMARDs“, kam je řazen sulfasalazin, metotrexát, cyklosporin-A, cyklofosamid a thalidomid, případně další léky ze skupiny Imunomodulatory Drugs (IMiDs). Nově byl popsán také pozitivní efekt leflunomidu. Retinoidy byly použity s cílem zmírnit akné. Léky ze skupiny konvenčních DMARDs mají omezený potenciál zásadně zmírnit průběh nemoci a skutečný zřetelný efekt mají jen ve výjimečných případech (16).

### Bisfosfonáty

Bisfosfonáty pomáhají u pacientů s výraznou osteolýzou, inhibují osteoklastickou aktivitu. Pamidronát má potenciál tlumit i expresi pro-inflamatorních cytokinů. Pamidronát indukoval dle několika publikací dlouhotrvající remise u CNO pacientů. V podstatě byly použity dva léčebné pamidronátové režimy, 1 mg/kg maximálně 60 mg 1x za měsíc nebo stejnou dávkou 3 dny po sobě každé 3 měsíce po dobu 9–12 měsíců. Bisfosfonáty jsou tedy u pacientů s patologicky aktivovanou aktivitou osteoklastů vždy vhodným lékem (17). Použití denosumabu v této indikaci bylo zveřejněno až v roce 2023.

### Biologické léky používané pro SAPHO syndrom

#### Blokátory TNF

Léky blokující tumor nekrotizující faktor (anti-TNF léky) jsou nejdéle a tedy nejvíce používány pro léčbu SAPHO syndromu.

**Tab. 4.** Zhodnocení účinnosti jednotlivých léčiv použitých pro léčbu SAPHO syndromu. Převzato z publikace „New Insights in the Treatment of SAPHO Syndrome and Medication Recommendations“ (53)

	Léky blokující						
	TNF- $\alpha$	IL-1	IL-6	IL-23	IL-17	JAK	PDE-4
<b>Osteoartikulární symptomy</b>	+++	++	-	+	++	+++	++
<b>Kožní symptomy</b>	++	-	-	+	+++	+++	++

Pro jejich použití mluví vysoká exprese TNF- $\alpha$  v kostních biopsiích a abnormální exprese IL-8 a IL-18 v séru u pacientů se SAPHO syndromem. Vysoká exprese těchto cytokinů ovlivňuje aktivitu neutrofilů a jejich počet v oběhu a zvyšuje expresi TNF- $\alpha$ . Blokátory TNF- $\alpha$  dosahují poměrně rychle léčebné odpovědi, ale obvykle je třeba dlouhodobé léčby a zde mohou být problémem jejich nežádoucí účinky. U pacientů se SAPHO syndromem byly popsány léčebné úspěchy po použití infliximabu, etanerceptu, adalimumabu a certolizumabu. Podání TNF- $\alpha$  inhibitorů se dle vysokého počtu publikací s pozitivním hodnocením jeví jako léčba první volby pro pacienty se SAPHO syndromem (1, 18), nicméně dlouhodobá aplikace těchto léků je spojena s určitými riziky plynoucími z imunosuprese, mimo jiné s rizikem vzplanutí tuberkulózy (18, 19).

### Anakinra

Dalším potenciálně přínosným lékem jak pro SAPHO syndrom, tak pro klasické CNO/CRMO je blokáda interleukinu-1 pomocí anakinry, antagonisty receptoru pro IL-1. Používání tohoto léku bylo v Evropské unii schváleno již v roce 2002. Jednoznačnou indikací pro anakinru jsou takzvané periodické horečky, familiární středozezemní horečka, Stillova choroba dospělých a syndrom Schnitzlerové, ale i další monogenní a polygenní autoinflamatorní choroby.

Anakinra velmi účinně tlumí kostní příznaky, asi v 80 %, ale efekt na kožní příznaky se popisuje jako malý (20–25), což potvrzuje i naše zkušenost.

Wendling popsal použití anakinry u 8 pacientů se SAPHO syndromem. Tato práce je důležitá tím, že popisuje pozitivní účinek anakinry dokonce u dvou pacientů, u nichž nebyla dostatečná odpověď na léčbu s pomocí anti-TNF (25). Na anakinru lze v této indikaci tedy pohlížet jako na další alternativu pro iniciační léčbu.

Léčba anakinrou zasahuje do imunitní reaktivity organismu, a tak není překvapením, že při léčbě anakinrou jsou popisovány závažné infekce u 1–10 % pacientů. Nicméně tyto informace jsou odvozeny od studií hlavně s revmatoidní artritidou a v některých z nich byla použita anakinra s dalšími léky (s metotrexátem a někdy s anti-TNF preparáty). Ovlivnění imunitní odpovědi anakinrou je důvod, proč se tento lék nedoporučuje u pacientů s aktivní infekcí, u pacientů s latentní tuberkulózou anebo u pacientů s leukopenií. Při závažné infekci se má léčba anakinrou přerušit. Zvýšené riziko infekcí je popisováno mimo jiné také při léčbě anti-TNF inhibitory, a proto se nedoporučuje kombinovat anakinru s TNF-inhibitory. Vzácnou komplikací je pokles leukocytů anebo trombocytů, a proto je vhodné osoby léčené anakinrou pravidelně komplexně kontrolovat.

### Další alternativy biologické léčby

Testována byla také inhibice interleukinu-6 pomocí tocilizumabu, což je humanizovaná monoklonální protilátka proti receptoru interleukinu-6. Publikované zkušenosti však nehodnotí tuto léčbu jako efektivní (26). V současnosti probíhá testování i další formy biologické léčby působící na osu IL-23/IL-17. Testována byla inhibice IL-17 preparátem secukinumab (27, 28) a inhibice osy IL-12/23 preparátem ustekinumab (29) s pozitivním výsledkem. Jako velmi nadějně byly hodnoceny první zkušenosti s inhibitory Janusových kináz (JAK) tofacitinibem (30, 31) a inhibitory fosfodiesterázy-4 (PDE-4), preparátem s názvem apremilast (32) a dalšími (33, 34).

Historicky je tedy nejvíce zkušeností s preparáty, které inhibují TNF, ale léčba anakinrou má také dostatečné opodstatnění dle počtu publikací s pozitivním hodnocením. S nověji zavedenými léčebnými alternativami je zatím méně publikovaných zkušeností. Vyhodnocení účinnosti léčby jednotlivými biologickými preparáty bylo zveřejněno v roce 2022 v článku nazvaném „New Insights in the Treatment of SAPHO Syndrome and Medication Recommendations“ (16). Tabulku 4 jsme z této publikace převzali.

### Závěr

SAPHO syndrom a chronická nebakteriální osteomyelitida jsou onemocnění řazená mezi autoinflamatorní choroby. Je charakterizován bolestí, otokem a deformitami kostí a v některých případech i patologickými frakturami ve spojení s kožními zánětlivými projevy. V etiopatogenezi má centrální roli porucha regulace zánětlivých mechanismů spojená s dysregulací exprese cytokinů a s patologickou aktivací inflamazomu. V našem případě šlo o mnohočetné postižení skeletu, první manifestace nemoci však byla atypicky v dolní čelisti.

Diagnózu SAPHO syndromu či nebakteriální osteomyelitidy musí stanovit klinik. Role patologa zde je pomocná, morfologicky nelze tyto choroby diagnostikovat, lze však morfologicky rozpoznat jiné choroby, které by mohly vytvořit podobný klinický obraz (35).

Pro léčbu jsou používány léky inhibující zánět, nesteroidní antiflogistika, kortikosteroidy, klasické DMARDs, ale hlavně biologická léčba. Z preparátů biologické léčby je nejvíce zkušeností s podáním TNF- $\alpha$  inhibitorů a anakinrou. Zobrazení s pomocí pozitronové tomografie umožňuje hodnocení aktivity nemoci (36). Popis našeho případu potvrzuje velmi dobrou účinnost anakinry na kostní postižení a menší na kožní projevy SAPHO syndromu.

*Text vytvořen na podporu MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705)*

*Děkujeme revizní lékařce MUDr. Kristině Slavíkové a Ústředí Vojenské zdravotní pojišťovny ČR (201) za vstřícnost a za schválení léčby pro velmi vzácné onemocnění ze skupiny autoinflamatorních chorob.*

## LITERATURA

- Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF, et al. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol*. 1988;6(2):109-112.
- Němec P. *Rheumatologie pro praxi. 2., přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing, 2021;819 s
- Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop*. 2015;9(1):19-27.
- Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, et al. SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis.
- Girschick H, Finetti M, Orlando F, et al. The multifaceted presentation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a series of 486 cases from the Eurofever international registry. *Rheumatology*. 2018;57(8):1504-1506.
- Roy NBA, Zaal Al, Hall G, et al. Majeed syndrome: description of a novel mutation and therapeutic response to bisphosphonates and IL-1 blockade with anakinra. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(2):448-451.
- Li C, Xiang Y, Wu X, Cao Y, et al. Serum IgG4 elevation in SAPHO syndrome: does it unmask a disease activity marker? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):35-41.
- Zhao Y, Sato TS, Nielsen SM, et al. Development of a scoring tool for chronic nonbacterial osteomyelitis magnetic resonance imaging and evaluation of its interrater reliability. *J Rheumatol*. 2020;47(5):739-747.
- Korčáková E, Jeremiáš P, Ríčař J, et al. SAPHO - vzácná diagnóza. *Česká radiologie*. 2017;71(3):201-206.
- Skotáková J, Červinková I, Šenkyřík J, et al. Význam MR vyšetření u diagnózy chronické rekurentní multifokální osteomyelitidy. *Česká radiologie*. 2017;71(3):197-200.
- Watanabe S, Sawa N, Mizuno H, et al. Bone histomorphometric and immunohistological analysis for hyperostosis in a patient with SAPHO syndrome: A case report. *Bone Rep*. 2020;13:100296. doi:10.1016/j.bonr.2020.100296
- Kahn MS: Proximal arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis et osteitis. *Current Opinion in Rheumatology*. 1993;5:428-435.
- Hayem G. SAPHO syndrome. *Rev Prat*. 2004;54(15):1635-1636.
- Bouchalová K, Fráňová J, Schüller M, et al. Chronická rekurentní multifokální osteomyelitida (CRMO) v dětském věku – přehled a vlastní výsledky. *Česká Revmatol*. 2019;27(3):116-124.
- Růžičková-Jarešová L, Machovcová A. SAPHO syndrom. *Dermatologie pro praxi*. 2009;3(4):188-190.
- Cheng W, Li F, Tian J, et al. New Insights in the Treatment of SAPHO Syndrome and Medication Recommendations. *J Inflamm Res*. 2022;15:2365-2380.
- Otto S, Troeltzsch M, Burian E, et al. Ibandronate treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible: pain relief and insight into pathogenesis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43:1837-42.
- Vekic DA, Woods J, Lin P, et al. SAPHO syndrome associated with hidradenitis suppurativa and pyoderma gangrenosum successfully treated with adalimumab and methotrexate: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):10-18.
- Vilar-Alejo J, Dehesa L, de la Rosa-del Rey P, et al. SAPHO syndrome with unusual cutaneous manifestations treated successfully with etanercept. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):531-532.
- Colina M, Pizzirani C, Khodeir M, et al. Dysregulation of P2X7 receptor-inflammasome axis in SAPHO syndrome: successful treatment with anakinra. *Rheumatology*. 2010;49(7):1416-1418.
- Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, et al. Biologics in SAPHO syndrome: a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum*. 2019;48(4):618-625.
- Pardeo M, Pires, S, Marafon D, et al. Anakinra in a cohort of children with chronic non-bacterial osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1231-1238.
- Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, et al. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet, DiS*. 2020;12:1759720X20959575. doi:10.1177/1759720X20959575.
- Firinu D, Garcia-Larsen V. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(6):35. doi: 10.1007/s11926-016-0583-y
- Wendling D, Prati C, Aubin F. Anakinra treatment of SAPHO syndrome: short-term results of an open study. *Ann. Rheum. DiS*. 2012;71(6):1098-1100.
- Sun XC, Liu S, Li C, et al. Failure of tocilizumab in treating two patients with refractory SAPHO syndrome: a case report. *J Int Med Res*. 2018;46(12):5309-5315.
- Sun B, Cao Y, Wang L, Wang M, Li C. Successful treatment of refractory mandibular lesions in SAPHO syndrome with secukinumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):473-474.
- Wang L, Sun B, Li C. Clinical and radiological remission of osteoarticular and cutaneous lesions in SAPHO patients treated with secukinumab: a case series. *J Rheumatol*. 2021;48(6):953-955.
- Cornillier H, Kervarrec T, Tabareau-Delalande F, et al. Interstitial granulomatous dermatitis occurring in a patient with SAPHO syndrome one month after starting leflunomide, and subsequently disappearing with ustekinumab. *Eur J Dermatol*. 2016;26(6):614-615.
- Yang Q, Zhao Y, Li C, et al. Case report: successful treatment of refractory SAPHO syndrome with the JAK inhibitor tofacitinib. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(25):e11149.
- Li C, Li Z, Cao Y, et al. Tofacitinib for the treatment of nail lesions and palmoplantar pustulosis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):74-78.
- Adamo S, Nilsson J, Krebs A, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. *Br J Dermatol*. 2018; 179(4):959-962.
- Wang L, Gong L, Zhang X, et al. Tripterygium wilfordii Hook F. in the treatment of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a clinical trial. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2427-2438.
- Li C, Sun X, Cao Y, et al. Case report: remarkable remission of SAPHO syndrome in response to Tripterygium wilfordii hook f treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(47):e8903.
- Ščudla V, Horák P, Karásek D. *Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství 1*. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2021. 679 stran.
- Němec P, Řehák Z, Fabián P. Využití pozitronové emisní tomografie (18F- FDG PET) v diagnostice chronických periaortitid. *Vnitř Lék*. 2008;54(11):1093-1099.

# Vybrané biomarkery ortostatickej intolerancie

**Barbora Bačkorová, Ivica Lazúrová**

1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF Košice

Ortostatická intolerancia (OI) sa definuje ako skupina ochorení, pre ktoré je typická manifestácia príznakov v stojacej polohe. Tieto príznaky vyplývajú z cerebrálnej hypoperfúzie a vymiznú v polohe ležiacej. Do tejto skupiny chorôb zaradíme syndróm posturálnej ortostatickej intolerancie (POTS), ortostatickú hypotenziu (OH) a vazovagálnu ortostatickú synkopu. Jednotlivé ochorenia majú podobný klinický obraz (poruchy vízu, slabosť, závraty, nevoľnosť, bolesti hlavy, únava). Vzájomne sa však odlišujú biochemickými, autonómnymi a hemodynamickými charakteristikami.

Cieľom uvedenej práce je podať prehľad poznatkov o humorálnych a neuronálnych markeroch, ktoré sa zapájajú do etiopatogenézy ortostatickej intolerancie.

**Kľúčové slová:** biomarkery, ortostatická intolerancia, POTS, vazovagálna synkopa.

## Selected biomarkers of orthostatic intolerance

Orthostatic intolerance (OI) is defined as a group of diseases which symptoms are typically manifested in a standing position. These symptoms result from cerebral hypoperfusion and disappear in the supine position. We include postural orthostatic intolerance syndrome (POTS), orthostatic hypotension (OH) and vasovagal orthostatic syncope in this group of diseases. Each of them have similar clinical presentation (blurred vision, weakness, dizziness, nausea, headaches, fatigue). However, they vary from each other in biochemical, autonomic and hemodynamic characteristics.

The aim of the work is to provide an overview of humoral and non-human markers that are involved in the etiopathogenesis of orthostatic intolerance.

**Key words:** biomarkers, orthostatic intolerance, POTS, vasovagal syncope.

## Úvod

Nerovnováha v autonómnom nervovom systéme vedie k vzniku ortostatickej intolerancie (OI). Klasickými príznakmi sú závraty, bolesti hlavy, porucha vízu, či krátkodobé poruchy vedomia (synkopy). Napriek intenzívnemu výskumu stále nie je úplne objasnený presný patomechanizmus jej vzniku. Príznaky sú vyvolané hypoperfúziou v centrálnom nervovom systéme, ktorá presahuje autoregulačné mechanizmy mozgovej regulácie. Predpokladá sa, že až 25 % populácie zažije aspoň raz v živote epizódu synkopy (1). Ortostatická intolerancia je súhrnný názov pre syndrómy posturálnej ortostatickej intolerancie (POTS), ortostatickej hypotenzie (OH) a vazovagálnej ortostatickej synkopy. Aj keď rozličné syndrómy ortostatickej intolerancie sa manifestujú podobnými prejavmi, existujú rozdiely v ich biochemických a hemodynamických parametroch. Ortostatická intolerancia je častá vo všetkých vekových skupinách, najčastejšia však v staršom veku (2). U zdravých jedincov dôjde pri postavení sa k zníženiu venózneho

návratu krvi a zároveň poklesu srdcového výdaja, čím sa aktivujú baroreceptory v karotickom sínuse a aorte. Tým dochádza k poklesu aktivity parasympatikového nervového systému a nárastu srdcovej frekvencie, čo v konečnom dôsledku vedie k zvýšeniu srdcového výdaja. Zároveň sa aktivuje sympatikový nervový systém, ktorý vedie ku zvýšeniu srdcovej frekvencie (SF), kontraktility a periférneho cievného odporu prostredníctvom vazokonstrikcie arteriol (3). Najrozšírenejšou diagnostickou metódou je realizácia head up tilt testu (HUT testu). Jeho cieľom je posúdenie hemodynamickej odpovede jedinca pri naklonení pacienta do 60-stupňového uhla na naklonenej rovine. Počas neho dochádza k stagnácii krvi pod bránicou, čo vedie k poklesu venózneho návratu a stimulácii autonómneho nervového systému. Existuje niekoľko protokolov, pričom najpoužívanejším je taliansky protokol, pri ktorom v prípade, že sa počas prvých 20 minút testu neobjavia typické príznaky hypoperfúzie mozgu, sú pacienti stimulovaní sublingválnou aplikáciou nitroglycerínu (1, 33).

**Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS)** je definovaný ako nárast SF o 30/min, alebo sínusová tachykardia viac ako 120/min počas prvých 10 minút od postavenia sa, bez výrazného poklesu tlaku krvi (1, 4).

**Ortostatická hypotenzia (OH)** je charakterizovaná ako pokles systolického tlaku o 20 mm Hg a/alebo diastolického o 10 mm Hg. Rozlišujeme klasickú, iniciálnu a oneskorenú formu. Klasická forma sa manifestuje do 3 minút od postavenia sa. Pri iniciálnej forme dôjde k rozvoju príznakov počas prvých 15 sekúnd. Táto forma je pozorovaná iba pri aktívnom postavení sa a nie pri HUT teste. Na základe štúdií nevedie k zvýšenému riziku mortality a morbidity. Pri oneskorenej OH dochádza k poklesu tlaku krvi po 3 minútach od postavenia sa. Pri tejto forme je časom pozorovaný rozvoj neurodegeneratívnych ochorení. Príčiny vzniku OH rozdeľujeme na neurogénne a neneurogénne. K neneurogenným príčinám zaraďujeme dehydratáciu, adrenálnu insuficienciu, závažnú anémiu, alkohol, alebo užívanie niektorých liekov, akými sú tricyklické antidepresíva, diuretiká, či nitráty. Častá býva aj pri kardiálnej dekompenzácií. Na vzniku neurogénej OH sa najčastejšie podieľa Parkinsonova choroba, demencia s Lewyho telieskami a multisystémová atrofia. Neurogénna OH môže byť prvou manifestáciou Parkinsonovej choroby. Ortostatická hypotenzia je častá hlavne u starších pacientov. Až 20 % ľudí nad 70 rokov má dokumentovanú OH. Vo všeobecnosti je asociovaná s vyšším rizikom kardiovaskulárnych ochorení (vyššie hladiny fibrinogénu, troponínov, NT-proBNP, zhrubnutá intima karotíd, hypertrofia ľavej komory, diastolická dysfunkcia, fibrilácia predsiení, cievna mozgová príhoda, infarkt myokardu), rovnako ako aj s vyšším rizikom pádov (5, 6, 7, 8, 9).

Liečebnou metódou sú režimové opatrenia, zvýšený prísun soli a kompresívne pančuchy. Medikamentózne sa ako prvá línia liečby OH používa fludrokortizón (syntetický mineralokortikoid), ktorý zvyšuje cirkulujúci objem a tlak krvi spätnou resorbciou sodíka v tubuloch a midodrin, ktorý pôsobením cez alfa receptory funguje ako vazokonstriktor (5, 10, 11).

**Vazovagálna synkopa (VVS)** sa definuje ako nerovnováha medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Na základe odpovede v HUT teste sa rozdeľuje na kardioinhibičnú (pokles SF o 40/min na viac ako 10 s), vazodepresorickú (prudký pokles krvného tlaku, ale SF neklesne o viac ako 10 %), alebo zmiešanú formu. Existuje niekoľko hypotéz mechanizmu vzniku, podľa ktorých dochádza pravdepodobne k zvýšenej aktivite parasympatika a inhibícii sympatikovej aktivity (12).

## Najvýznamnejšie biomarkery OI

### Kopeptín a vazopresín

Kopeptín je syntetický glykopeptid syntetizovaný z vazopresínu (AVP), ktorý sa na rozdiel od nestabilného AVP v in vivo podmienkach vylučuje v rovnakej miere, ale zostáva stabilný v krvnom obehu. Za fyziologických okolností sa AVP syntetizuje v závislosti od osmotického tlaku a cirkulujúceho objemu krvi. Pri náraste osmolarity dochádza k sekrécii AVP, ktorý svojimi účinkami vyvolá spätnú resorpciu vody v obličkách a normalizáciu osmolarity krvi. Pokles tlaku pri POTS vedie

k stimulácii sekrécie AVP. Blokovaním beta receptorov sa znižuje hladina katecholamínov v krvi. Redukcia SF pri POTS je však kontraproduktívna v prípade, že nárast srdcovej frekvencie je v dôsledku nízkeho srdcového výdaja (hypovolemický typ POTS), ale môže byť efektívna pri tachykardii vyvolanej nadmernou aktiváciou sympatika (hyperadrenergický typ) (13, 14). Zhao et al. sledovali vo svojej práci hladiny kopeptínu ako potenciálneho markera terapeutickú účinnosti liečby metoprololom pri POTS. Hladina kopeptínu bola v tejto štúdii vyššia u pacientov s POTS (13). V inej štúdii pacienti s VVS mali vyššie hodnoty vazopresínu, ktorý pôsobí ako vazokonstriktor pôsobením na V1 receptor v cievach. Zároveň spätne resorbuje vodu cez V2 receptory v obličkách. Jeho vplyvom na V3 receptory neurónov hypofýzy dochádza k uvoľneniu ACTH. Vazopresín podľa týchto autorov zvyšuje senzibilitu baroreflexu (15).

Barbot et al. vo svojej štúdii sledovali OH u pacientov s **diabetes insipidus**. Porušená autonómna regulácia a prejavy ortostatickej hypotenzie boli prítomné aj napriek substitučnej liečbe dezmpresínom, stabilizácii elektolytov a vodnej bilancie. Autori to vysvetľujú vazoaktívnym vplyvom vazopresínu na hladké svaly. Masívne uvoľnenie vazopresínu slúži ako kompenzačná reakcia pri prevencii cerebrálnej hypoperfúzie. Desmpresín má v porovnaní s vazopresínom vyšší antidiuretický efekt, ale minimálny presorický efekt, na základe čoho si autori vysvetľujú pretrvávajúcu ortostatickú hypotenziu aj pri adekvátnej substitučnej liečbe. Vazopresín pôsobením na locus coeruleus vyvoláva nárast krvného tlaku a srdcovej frekvencie stimuláciou sympatika. Nedostatok vazopresínu preto vysvetľuje absenciu reflexnej tachykardie pri poklese tlaku (16).

### Adrenomedulín

Adrenomedulín je peptid s vazodilatačným, antimitogénnym a diuretickým účinkom. Jeho stanovenie v plazme je problematické pre krátky polčas rozpadu, preto sa stanovuje jeho stredný fragment (proadrenomedulín), ktorý sa do krvi vylučuje v rovnakom množstve. Adrenomedulín má aj centrálné účinky na sympatikový nervový systém, vďaka čomu vyvoláva tachykardiu u pacientov s POTS. Zvýšené hladiny boli pozorované u pacientov s POTS a zároveň boli vyššie u tých jedincov, ktorí priaznivo reagovali na liečbu midodrinom. Autori si vyššie hladiny vazodilatačného adrenomedulínu vysvetľujú ako kompenzačnú reakciu na vazokonstričné účinky midodrinu pôsobiaceho na alfa receptory (17). Plasek et al. vo svojej práci nezaznamenali významnú zmenu hladiny adrenomedulínu u pacientov s VVS v porovnaní s kontrolnou vzorkou (18).

### Rezistín

Rezistín je peptid syntetizovaný z adipocytov, ktorý vedie k vazokonstrikcii a redukcii diastolickej funkcie srdca. Jeho hladiny sú vyššie u pacientov s POTS. Na patogenéze vzniku POTS sa podieľa aj periférna vazodilatácia. V krvi pacientov boli namerané vyššie hladiny oxidu dusnatého a syntázy oxidu dusnatého. Rezistín ako vazokonstriktor podporuje zápalovú reakciu v stene ciev pôsobením cez prozápalové cytokíny a indukuje hyperpláziu endotelu ciev, pôsobením na signálne dráhy v bunke. Rezistín teda môže pôsobiť ako protektívny faktor v patogenéze vzniku POTS, čím by predstavoval nový prístup v liečbe pacientov. V tejto štúdii tiež autori zaznamenali pozitivitu širokého

spektra autoprotilátek, čo vedie k predpokladu, že na vzniku POTS sa môžu podieľať autoimunitné ochorenia (19).

### Noradrenalin a adrenalin

Bazálne hladiny noradrenalinu v krvi pacientov s POTS sú v norme, avšak pri HUT teste dochádza k jeho rýchlemu vzostupu. Vyššie hladiny noradrenalinu poukazuje na pozitívnu asociáciu medzi hladinou NA a účinnosťou betablokátorov. Pri POTS sa opisuje tzv. reninovo aldosterónový paradox. Napriek nízkemu objemu krvi v cirkulácii, nedochádza ku kompenzačnému nárastu hladiny renínu a aldosterónu. To vedie k poklesu venózneho návratu krvi a presynkopálnym stavom, ktoré sú sprevádzané reflexnou tachykardiou. Tento stav je sprevádzaný zvýšenou hladinou noradrenalinu v plazme, ktorý vzniká kompenzačne ako dôsledok autonómnej neuropatie, alebo hypovolémie. Existujú aj formy bez asociácie s autonómnou neuropatiou, alebo hypovolémiou, akou je napríklad mutácia v transportérovom kanáli pre noradrenalin (2, 19, 12, 20). Pacienti s vazovagálnou synkopou majú vyššie hladiny katecholamínov v krvi, adrenalinu aj noradrenalinu. Aj keď adrenalin má prevažne vazokonstrikčné účinky pôsobením na alfa receptory, v prípade VVS spolu s noradrenalinom pravdepodobne vedú k vazodilatácii skeletálnych svalov, splachnickej oblasti a hepatálnej cirkulácie. Zároveň však dochádza k vazokonstrikcii na periférii (15).

### Atriálny nátriuretický peptid, mozgový nátriuretický peptid a C typ nátriuretického peptidu (ANP, BNP a CNP)

**ANP** je polypeptid syntetizovaný kardiomyocytmi predsiení na základe cirkulujúceho objemu krvi a sympatikovej nervovej aktivity. Pacienti s POTS mali v štúdiách signifikantne vyššiu hladinu ANP v plazme. Autori si to vysvetľujú aktiváciou sympatikového nervového systému. Srdcová frekvencia pozitívne korelovala s hladinou ANP v krvi. Freitas et al. ale udávajú, že v porovnaní s ostatnými syndrómami ortostatickej intolerance boli hladiny ANP a BNP nižšie u pacientov s POTS (2, 21). Pacienti s OH majú vyššie hladiny BNP. Autori si to vysvetľujú ako subklinický prejav kardiálnej dysfunkcie (2).

Hladina **NT-proBNP** bola signifikantne vyššia u pacientov s kardiálnou etiológiou synkopy. Pacienti s kardiálnou synkopou mali vyššie hladiny NT-proBNP v porovnaní so skupinou s vazovagálnou synkopou. Hladina vyššia ako 210,5 pg/ml svedčí o kardiogénnej synkope so senzitivitou 94 % a špecifitou 98 %. Kardiogénna synkopa je podmienená arytmiami, dysfunkciou SA uzla, alebo poruchou implantovaných stimulátorov (10, 22).

Ako potenciálny ukazovateľ účinnosti liečby metoprololom pri POTS by mohol slúžiť aj **C natriuretický peptid (CNP)**. CNP zohráva úlohu v patogenéze srdcového zlyhávania a pri infarkte myokardu. V podmienkach in vitro redukuje tlak krvi, inhibuje proliferáciu hladkých svalov, systém renin angiotenzín aldosterón a zohráva úlohu v procese vazodilatácie a diurézy. Pacienti s POTS mali v štúdiu vyššie hladiny CNP v porovnaní so zdravými pacientami a zároveň hladina CNP priamo korelovala so závažnosťou klinických prejavov. Pacienti, ktorí priaznivo reagovali na liečbu metoprololom, mali vyššie hladiny CNP v krvi ako nonrespondéri (23).

### Serotonín a kortizol

Serotonín je syntetizovaný enterochromafínnymi bunkami gastrointestinálneho traktu. Pôsobí ako neurotransmitter. Zohráva úlohu v regulácii vaskulárneho tonu, tlaku krvi, koagulácie a agregácie krvných doštičiek. Funguje ako vazokonstriktor aj vazodilatátor, v závislosti od typu receptorov prítomných v stene ciev, orgánov a hladných svalov. Autori práce zistili vyššie hladiny serotonínu u pacientov s POTS. Zároveň zistili, že pacienti s POTS mali vyššie hladiny kortizolu a prolaktínu, ktorých hladiny v krvi reguluje práve serotonín. Hladiny kortizolu boli vyššie aj u pacientov s vazovagálnou synkopou (24, 25).

### Rastový hormón

Pacienti s POTS majú vyššie hladiny rastového hormónu (RH), pričom tieto hladiny sú vyššie u žien. Tieto zmeny poukazujú na neuroendokrinnú dysreguláciu závislú od pohlavia. RH je anabolický neuropeptid regulujúci metabolizmus cukrov a tukov interakciou s inzulínom a insuline-like growth factor-1 (IGF-1). Vylučovaný je vplyvom prozápalových cytokínov, akými sú tumor necrosis faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) a interleukín 1 (IL-1). Tie sa pravdepodobne podieľajú na rozvoji IGF-1 rezistencie tým, že oslabujú signálne dráhy v myoblastoch, čím negatívnou spätnou väzbou zvyšujú sekréciu RH. Pacienti s POTS majú zároveň nižšie hladiny body mass indexu (BMI). To si autori vysvetľujú lipolýzou pri vyšších hladinách RH. Pacienti s POTS zároveň priaznivo reagovali na somatostatínové analógy, ktoré inhibujú sekréciu RH. Rozdiely v pohlaví autori interpretujú vyššou citlivosťou adenohipofýzy na stres v prípade ženského pohlavia. Estrogén hrá úlohu v sekrécii RH. Johansson et al. rovnako skúmali rastový hormón (RH) u POTS. Z ich výsledkov ale vyplýva, že pacienti s POTS majú nižšie hladiny RH. Zároveň majú aj nižšie ukazovatele kvality života na základe dotazníkov. Substitučná liečba RH viedla k zníženiu rizika kardiovaskulárnych ochorení, normalizácii lipidového profilu, aj metabolizmu glukózy. Nižšie hladiny RH sú asociované s výraznou sympatikovou aktivitou. Pri nedostatku RH sa kompenzačne zvyšuje sekrécia somatoliberínu. Na základe toho autori predpokladajú pozitívny spätno-väzobný mechanizmus medzi somatoliberínom a noradrenalinom. Fyzická aktivita je stimulom pre tvorbu RH. Nakoľko pacienti s POTS sú nútení redukovať fyzickú aktivitu pre príznaky ortostatickej intolerance, nižšie hladiny RH môžu byť dôsledkom inaktivity pri POTS. Rozdiely medzi výsledkami štúdií si autori vysvetľujú odlišnou kontrolnou vzorkou (4, 26).

### Endotelín 1

Endotelín 1 pôsobí ako mohutný vazokonstriktor a jeho hladina je elevovaná pri OH (10). Nižšie hladiny boli asociované so zvýšenou pravdepodobnosťou vzniku VVS. Pacienti s pozitívnym HUT testom mali aj vyššie hladiny pankreatického polypeptidu v krvi, autori ho preto považujú za marker zvýšenej vágovej aktivity (15).

### Vitamín D

Viacere práce sa zamerali na štúdium vplyvu hladiny vitamínu D na výskyt OH. Annwailer et al. zistili, že ženy s hypovitaminózou D majú vyššiu

prevalenciu OH až o 19,2 %. Deficit vitamínu D je asociovaný s OH hlavne u pacientok starších ako 80 rokov. Uvádza sa, že vitamín D ovplyvňuje vaskulárnu rezistenciu. Jeho nedostatok pravdepodobne vedie k dysfunkcii endotelu a baroreflexu. Rovnaké výsledky priniesla aj štúdia kolektívu Duval et al. Hypovitaminóza D bola asociovaná s vyššou frekvenciou pádov a výskytom OH, pričom rozdiel medzi koncentráciou vitamínu D u pacientov s pádmi a bez pádov nebol významný. Vzájomný vzťah bude pravdepodobne komplexnejší. Na druhej strane však suplementácia vitamínu D vedie k zníženiu frekvencie pádov (27, 28).

### Galanín

Galanín znižuje hladinu noradrenalínu, a tým aj krvný tlak, ako odpoveď na ortostázu. Zároveň pôsobí ako inhibitor acetylcholínu, glutamátu a sekrécie inzulínu. U pacientov s VVS došlo v štúdií k nárastu hladiny galanínu, zatiaľ čo u zdravých jedincov k jeho poklesu. Podľa niektorých štúdií by sa mohol galanín používať ako marker rekurencie vazovagálnej synkopy (10, 15, 18).

### Adenozín

Adenozínové receptory sa nachádzajú na povrchu kardiomyocytov, endotelálnych buniek, buniek hladkých svalov ciev a fibroblastov. Pôsobením na A1 receptory adenozín vyvoláva bradykardiu, zatiaľ čo cez A2 receptory vazodilatáciu. Pacienti s vazovagálnou synkopou majú vysoké hodnoty adenozínu v plazme a vysokú expresiu adenozínových receptorov, ako aj CC variantu v géne pre A2A receptor. Ich A1 receptory sú pri vysokých hladinách adenozínu v krvi saturované a vznik bradykardie je málo pravdepodobný. Pacienti so synkopami bez prodrómov majú nízke hodnoty adenozínu v plazme, nízku expresiu adenozínových receptorov a TC variantu v géne pre A2A receptor. Títo pacienti sú vysoko senzitivní na adenozín, ich voľné A1 receptory sú senzibilizované a tranzientné uvoľnenie adenozínu môže vyvolať náhly vznik idiopatickej paroxyzmálnej AV blokády a zastavenie srdca. U týchto pacientov sa zdá byť účinná liečba teofylínom (neselektívnym antagonistom adenozínového receptora) ako prevencia rekurencie synkopy (29, 30).

### Ďalšie markery

Hladina **myoglobínu** bola nižšia u pacientov s POTS, hlavne medzi mužským pohlavím. Autori si tento nález dávajú do súvislosti

s redukciou fyzickej aktivity, ktorá je vo všeobecnosti horšie tolerovaná u pacientov s POTS. Nižšie hladiny myoglobínu môžu súvisieť aj s redukciou zásob železa v krvi. Pacienti s POTS majú aj nižšie hladiny **tyretropínu (TSH), väzbovej kapacity železa a hladiny sérového vitamínu B12**. Nedostatok B12 vedie k demyelinizácii, poklesu nervovej vodivosti a k elevácii hladiny noradrenalínu. Nedostatok vitamínu B12 ovplyvňuje funkciu postgangliových vlákien. Vitamín B12 funguje ako kofaktor pre enzým konvertujúci noradrenalín na adrenalín. Tiež pôsobí ako kofaktor pri degradácii katecholamínov a ako kofaktor enzýmu podieľajúceho sa na syntéze myelínu. Keďže dysfunkcia sympatického nervového systému predstavuje hlavný mechanizmus vzniku POTS a autonómny nervový systém je úzko prepojený s endokrinným systémom, odpoveďou na vysokú sympatickú aktivitu je aj aktivácia tyroidálnych hormónov a súčasný pokles hladiny TSH (4, 21, 31).

V rámci diferenciálnej diagnostiky synkopy je treba myslieť aj na **hypopituitarizmus**, obzvlášť v prípade keď sa vyskytujú prejavy akými sú únava, slabosť, pokles hmotnosti a hyponatriémia, ktoré sú typické pre kortikoadrenálnu insuficienciu. Títo pacienti majú zároveň nízke hladiny kortizolu v sére a moči (32).

### Záver

Ortostatická intolerancia je súhrnný názov pre syndrómy posturálnej ortostatickej intolerancie, ortostatickej hypotenzie a vazovagálnej ortostatickej synkopy. Aj keď rozličné syndrómy OI sa manifestujú podobne, existujú rozdiely v ich biochemických a hemodynamických parametroch. Presné patomechanizmy uvedených syndrómov stále nie sú objasnené a hľadajú sa potenciálne biomarkery, ktoré by mohli mať úlohu v diagnostike a diferenciálnej diagnostike jednotlivých foriem OI. Medzi najvýznamnejšie a najprebádanejšie z nich patria hormóny, ako katecholamíny, kopeptín, rastový hormón, adenozín, ale skúmajú sa aj iné humorálne mechanizmy, ako napr. nátriuretické peptidy, endotelín, adrenomedulín a ďalšie. Z uvedených štúdií vyplýva, že humorálna patofyziológia synkopálnych stavov je zatiaľ multifaktoriálna a v blízkej budúcnosti nebude možné pomocou jedného biomarkera diagnostikovať ortostatickú intoleranciu. Skôr sa zdá, že uvedené poznatky budú môcť slúžiť na diferenciálnu diagnostiku týchto stavov a prípadné terapeutické ovplyvnenie.

### LITERATÚRA

- Gilmore S, Hart J, Geddes J, et al. Classification of orthostatic intolerance through data analytics. *Med Biol Eng Comput.* 2021;59(3):621-632.
- Freitas J, Azevedo E, Santos R, et al. Autonomic activity and biomarker behavior in supine position and after passive postural stress in different orthostatic intolerance syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2015;34(9):543-9.
- van Dijk JG, van Rossum IA, Thijs RD. The pathophysiology of vasovagal syncope: Novel insights. *Auton Neurosci.* 2021;236:102899.
- Medic Spahic J, Ricci F, Aung N, et al. Proteomic analysis reveals sex-specific biomarker signature in postural orthostatic tachycardia syndrome. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):190.
- Frith J, Parry SW. New Horizons in orthostatic hypotension. *Age Ageing.* 2017;46(2):168-174.
- Jones PK, Shaw BH, Raj SR. Orthostatic hypotension: managing a difficult problem. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(11):1263-76.
- Lei LY, Chew DS, Raj SR. Differential diagnosis of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci.* 2020;228:102713.
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):735-746.
- Fedorowski A, Ricci F, Sutton R. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. *Kardiol Pol.* 2019;77(11):1020-1027.
- Krishnan B, Benditt DG. Neuropeptides and peptide hormones in syncope and orthostatic intolerance. *Cardiol J.* 2014;21(6):591-600.
- Veazie S, Peterson K, Ansari Y, et al. Fludrocortisone for orthostatic hypotension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5(5):CD012868.
- Pektas A, Koken R, Koca HB. Serum vitamin B-12 in children presenting with vasovagal syncope. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(1):176-181.
- Zhao J, Du S, Yang J, et al. Usefulness of plasma copeptin as a biomarker to predict the therapeutic effectiveness of metoprolol for postural tachycardia syndrome in children. *Am J Cardiol.* 2014;114(4):601-5.
- Lazurová Z, Čabrová M., Mitro P. Syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie. *Interná med.* 2022; 22 (12):508-512.

15. Benditt DG, van Dijk JG, Krishnappa D, et al. Neurohormones in the Pathophysiology of Vasovagal Syncope in Adults. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:76.
16. Barbot, M., Ceccato, F., Zilio, M. et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with idiopathic diabetes insipidus. *Pituitary.* 2018; 21, 50-55.
17. Zhang F, Li X, Ochs T, et al. Midregional pro-adrenomedullin as a predictor for therapeutic response to midodrine hydrochloride in children with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(4):315-20.
18. Plasek J, Doupal V, Furstova J, et al. The role of adrenomedullin and galanin in recurrent vasovagal syncope: a case control study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157(2):162-7.
19. Bai W, Han Z, Chen S, et al. Serum Resistin Negatively Correlates with Clinical Severity of Postural Tachycardia Syndrome in Children. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(8):1639-1644.
20. Mar, PL and Raj, SR. Neuronal and hormonal perturbations in postural tachycardia syndrome. *Front. Physiol.* 2014;5:220.
21. Zhao J, Yang J, Du S, et al. Changes of atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in children with postural tachycardia syndrome and orthostatic hypertension: a case control study. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(10):1853-7.
22. Stryjewski PJ, Nessler B, Kuczaj A, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics and differentiation of cardiac and reflex syncope in adults: relative importance to clinical presentation and medical examinations. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;41(1):1-8.
23. Lin J, Han Z, Li H, et al. Plasma C-Type Natriuretic Peptide as a Predictor for Therapeutic Response to Metoprolol in Children with Postural Tachycardia Syndrome. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0121913.
24. Raziq H, Fayyaz H, Azhar R, et al. Association of serotonin levels in patients of vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(8):1963-1966.
25. Khan HF, Ambreen S, Raziq H, et al. Comparison of cortisol levels in patients with vasovagal syncope and postural tachycardia syndrome. *Pak J Med Sci.* 2022;38(1):185-189.
26. Johansson M, Ricci F, Schulte J, et al. Circulating levels of growth hormone in postural orthostatic tachycardia syndrome. *Sci Rep.* 2021;11(1):8575.
27. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, et al. Vitamin D deficiency is associated with orthostatic hypotension in oldest-old women. *J Intern Med.* 276(3):285-295.
28. Duval GT, Paré PY, Gautier J, et al. Vitamin D and the Mechanisms, Circumstances and Consequences of Falls in Older Adults: A Case-Control Study. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(10):1307-1313.
29. Brignole M, Rivasi G. New insights in diagnostics and therapies in syncope: a novel approach to non-cardiac syncope. *Heart.* 2021;107(11):864-873.
30. Brignole M, Groppelli A, Brambilla R, et al. Plasma adenosine and neurally mediated syncope: ready for clinical use. *Europace.* 2020;22(6):847-853.
31. Stickford AS, VanGundy TB, Levine BD, et al. Menstrual cycle phase does not affect sympathetic neural activity in women with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Physiol.* 2015;593(9):2131-43.
32. Prado M, Fiorelli EM, Tobaldini E, et al. An unusual syncope. *Intern Emerg Med.* 2013;8(1):65-7.
33. Brignole M., Moya A., de Lange F. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope, *European Heart Journal*, 2018, 39, 21, 1883-1948.

## E-SHOP

## SOLEN MEDICAL EDUCATION

Vydáváme knihy  
oceňované odbornými  
lékařskými společnostmi

Prohlédněte si ukázky publikací  
dostupných v našem e-shopu  
na [www.solen.cz](http://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



# Pacient s akutní závratí – role klinického vyšetření a zobrazovacích metod

**Lukáš Martinkovič**

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol

Závrativé obtíže či poruchy rovnováhy patří mezi velmi časté stížnosti pacientů v akutních ambulancích. Až 25 % z nich je potenciálně v ohrožení života, zejména na podkladě kardiovaskulárních či cerebrovaskulárních příhod. Kombinace pečlivého odběru anamnézy (spouštěče, trvání obtíží, přidružené symptomy) a provedení základního vestibulárního vyšetření (nystagmus, okulomotorika, head impulse test, polohové manévry, vyšetření stoje a chůze) vede ke spolehlivému odlišení centrální a periferní vestibulární etiologie. Standardizované diagnostické algoritmy (HINTS, HINTS+, STANDING) slouží k identifikaci rizikových pacientů vyžadujících akutní péči. Zobrazovací metody je v akutní fázi třeba interpretovat se zvýšenou obezřetností pro jejich nízkou senzitivitu (CT mozku prokazuje akutní ischemii v zadní jámě lební v pouhých 16 %, MR mozku je u pacientů s iktem v prvních 48 hodinách až ve 20 % případů falešně negativní).

**Klíčová slova:** závrať, vestibulární systém, head impulse test, nystagmus, cévní mozková příhoda, zobrazovací metody.

## The patient with acute vertigo – the role of clinical examination and imaging

Vertigo/dizziness or balance disorders are among the most common patients complaints in emergency clinics. Up to 25% of them are potentially life-threatening, especially cardiovascular or cerebrovascular events. The combination of a careful history taking (triggers, duration of difficulties, associated symptoms) and the performance of a basic vestibular examination (nystagmus, oculomotor, head impulse test, positional maneuvers, standing and walking examination) leads to a reliable differentiation of central and peripheral vestibular etiology. Standardized diagnostic algorithms (HINTS, HINTS+, STANDING) are used to identify high-risk patients requiring urgent care. Imaging methods must be interpreted with caution to their low sensitivity in acute phase (sensitivity of non-contrast brain CT for ischemia in the posterior cranial fossa is only 16%, MRI of the brain is false negative in up to 20% of cases in stroke patients in the first 48 hours).

**Key words:** vertigo, vestibular system, head impulse test, nystagmus, stroke, neuroimaging.

## Úvod

Závratě a poruchy rovnováhy patří mezi časté stížnosti pacientů na akutních ambulancích. Dle epidemiologických dat z USA zahrnují tito pacienti 4 % všech návštěv a až 20 % neurologických konzultací na urgentních příjmech (1, 2). Až u 40 % pacientů je vstupně provedeno zobrazení mozku, zejména CT (3). Většina pacientů spadá do kategorie nezávažných diagnóz, jako je např. benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV), ortostatická hypotenze, periferní vestibulární syndrom, Ménièreova choroba. Až 25 % pacientů má potenciálně život ohrožující onemocnění, zejména kardiovaskulární či cerebrovaskulární (ischemické cévní mozkové příhody se vyskytují ve 4–15 % případů),

dále metabolické či toxické poruchy (4). Pro diagnostiku je zásadní systémové uvažování a interdisciplinární přístup. V prvním kontaktu s pacientem je velmi často lékař urgentního příjmu či internista, proto cílem této práce je představit jednoduchý diagnostický algoritmus sloužící k identifikaci rizikových pacientů a jejich směřování ke specializované neuro-otologické péči.

## Diagnostický postup

V rámci základního přístupu k pacientovi se závratí je třeba si uvědomit, že velká část těchto obtíží nemá vestibulární příčinu. Může se jednat o projevy interních onemocnění (hypotenze, hypertenze, arytmie, hypoglykemie,

anémie), neurologických poruch (periferní neuropatie, mozečkové léze) a psychiatrických onemocnění. Velmi často se jedná o vedlejší účinek podávaných léků. Vyloučení závažné nevestibulární závratě proto patří mezi základní otázky, které si pokládáme. Navazující otázka směřuje k odlišení centrální (potenciálně život ohrožující) vestibulární příčiny od periferní.

Jednoduchý postup v primárním hodnocení pacienta s akutní závratí představuje koncept **TITrATE** (= **T**iming, **T**rigger **A**nd **T**argeted **E**xams).

Zaměřujeme se na časový průběh obtíží, jestli se jedná o první či opakovanou epizodu, zajímá nás délka trvání. Pátráme po vyvolávající příčině či doprovázející události (trauma, infekce, změna medikace). Esenciální je znalost celkového stavu pacienta (chronická onemocnění – kardiovaskulární, metabolická) a rizikových faktorů (věk, trombofilní stavy, antiagregační/antikoagulační medikace). V rámci odběru anamnézy nesmíme také opomenout doprovodné příznaky. Jedná se zejména o interní (bolest na hrudi, palpitace, dušnost), kochleární (porucha sluchu, tinnitus) a neurologické (bolest hlavy, nauzea, zvracení, porucha zraku, cití, motoriky, léze hlavových nervů). Rotační závrať je typicky spojována s postižením vestibulárního aparátu, nicméně popis obtíží pacientem může být zavádějící.

## Klinické vyšetření

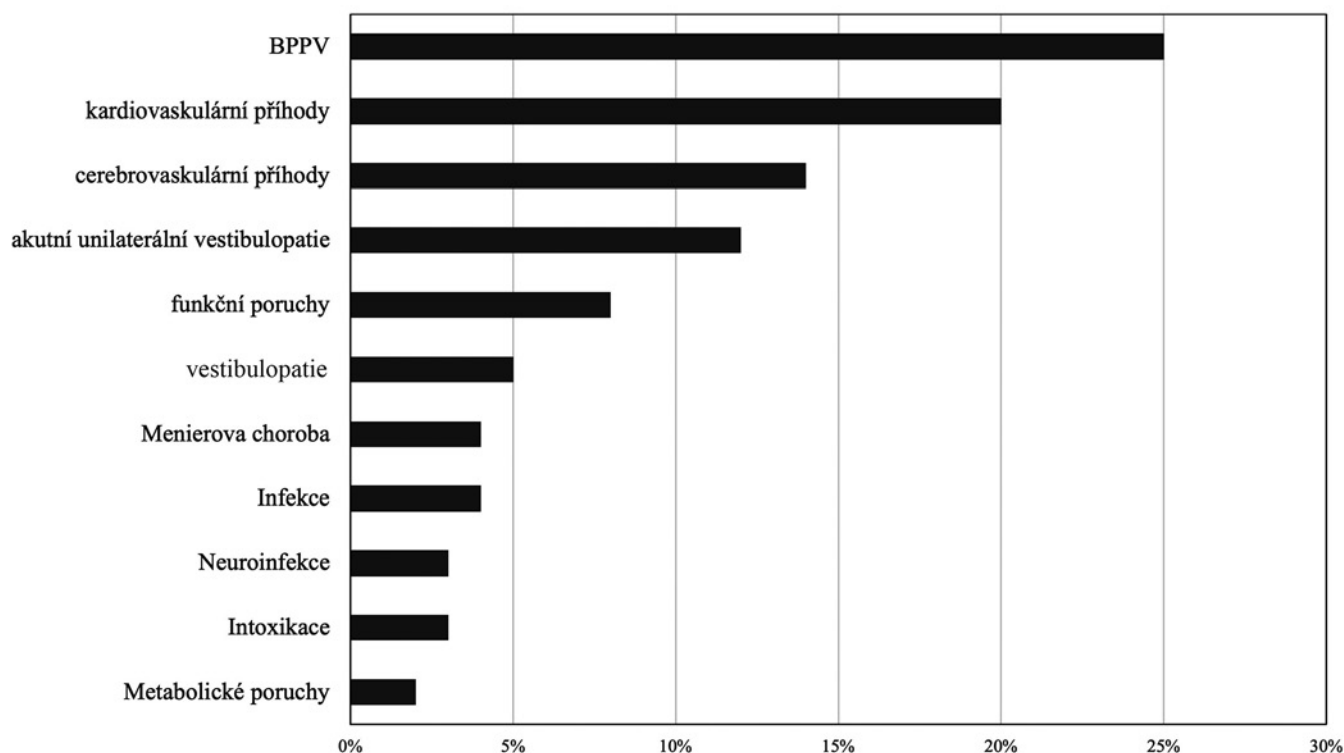
Fyzikální vyšetření pacienta je klíčové pro správné stanovení diagnózy. V rámci prvního kontaktu s pacientem jsou v akutní ambulanci (urgentním příjmu) velmi často lékaři se specializací interní či urgentní medicíny. Snahou tedy je stanovit algoritmus klinického vyšetření na základě několika jednoduchých testů, které s co největší senzitivitou a specificitou odhalí závažnou příčinu obtíží.

V první řadě se zaměříme na zhodnocení základních životních funkcí – posuzujeme stav vědomí (např. Glasgow coma scale), krevní tlak, tepovou frekvenci, SpO<sub>2</sub>. Za pomoci jednoduchých komplementárních metod u lůžka můžeme zhodnotit základní mineralogram, hodnotu hemoglobinu, glykemii, srdeční markery apod.

Při základním vestibulárním vyšetření posuzujeme

- 1) přítomnost nystagmu a jeho charakter
- 2) okulomotoriku, postavení očí v orbitě, úklon hlavy
- 3) funkci vestibulo-okulárního reflexu pomocí HIT (head impulse test)
- 4) stoj a chůze (stoj spojný při otevřených očích, tandemová chůze)
- 5) polohové testy (Dix-Hallpike)

**Obr. 1.** Příčiny akutních závrativých stavů (upraveno dle Zwergal a Dieterich, 2020)



**Tab. 1.** Vestibulární a nevestibulární příčiny závratí (upraveno dle příručky *Akutní závrať*, Koucký et al., 2022)

Vestibulární příčiny		Nevestibulární příčiny
Periferní vestibulární aparát	Centrální vestibulární aparát	
semicirkulární kanálky	vestibulární jádra	kardiovaskulární (akutní koronární syndrom, plicní embolie, arytmie, hypo/hypertenze, vazovagální synkopa)
polohové váčky (sacculus, utriculus)	kmen (paramediální část pontinní RF)	hypovolemie
vestibulární nerv VIII. hlavového nervu	mozeček	metabolické (hypo/hyperglykemie, iontové dysbalance)
	thalamus	toxické (otravy, nežádoucí účinky léků)
	vestibulární kůra (temporo-parietální a inzulární oblast)	psychogenní

**Tab. 2.** Primární hodnocení pacienta s akutní závratí (upraveno dle příručky *Akutní závratě*, Koucký et al., 2022, primární práce Newman-Toker et al. 2015)

<b>TiTrATE = Timing, Triggers And Targeted Exams</b>
<b>Timing</b> (charakteristika časového průběhu obtíží) = první vs. opakovaná epizoda? délka trvání obtíží?
<b>Triggers</b> (vyvolávající událost) = vyvolávací faktory? doprovodné příznaky?
<b>Targeted Exams</b> (klinické testy k rozlišení benigní a závažné příčiny) = HINTS? Dix Hallpike?

Při HIT provádíme rychlé pasivní pohyby hlavou v rovinách jednotlivých polokruhových kanálků, přičemž pacient má za úkol fixovat stále stejný bod. U periferní vestibulární léze je zraková fixace narušena, při dokončení pohybu ke straně léze se objevuje korekční sakáda k fixovanému bodu. Nejčastější polohový test (Dix-Hallpike) je zaměřen na vyšetření zadního polokruhového kanálku. U pacienta sedícího na lůžku provedeme rotaci hlavy 45° doprava či doleva, poté co nejrychleji jej položíme do mírného záklonu asi 30°. Vyšetření označujeme jako pozitivní, pokud vyvoláme typický nystagmus.

V rámci základní syndromologické diagnostiky rozlišujeme akutní (nekompenzovaný) periferní vestibulární syndrom, centrální vestibulární syndrom a polohově vázanou závrat, nejčastěji BPPV (benigní paroxysmální polohové vertigo).

Zhodnocení výše uvedených parametrů vede s velmi vysokou jistotou k odlišení periferní vestibulární léze od centrální. Kombinace těchto jednotlivých vyšetření je shrnuta do diagnostických škál, přičemž nejvíce signifikantní jsou tyto:

HINTS (= **H**ead **I**mpulse test, **N**ystagmus, **T**est of **S**kew deviation) vykazují senzitivitu 100%, přičemž specificita tohoto testu je 96%.

U pacienta s akutní periferní vestibulární patologií ukazuje směrově stálý spontánní nystagmus s pozitivním HIT ke straně léze, není přítomna vertikální divergence očních bulbů. U centrálních lézí je HIT negativní, nystagmus je směrově měnlivý, pozorujeme vertikální divergenci očních pohybů při střídavém zakrytí očí (skew deviation nemusí být vždy patrné, pro centrální původ obtíží je směrodatný měnlivý charakter nystagmu a negativní head impulse test).

HINTS+ (**plus** = kochleární příznaky) zahrnuje navíc anamnestické údaje v podobě náhle vzniklé poruchy sluchu.

STANDING (**S**pon**T**Aneous **N**ystagmus, **D**irection, head **I**mpulse test, standi**NG**) posuzuje přítomnost nystagmu a jeho směr, funkci vestibulo-okulárního reflexu a navíc zahrnuje testování stoje a chůze. Jeho senzitivita je 95%, specificita 87%.

Kombinací těchto uvedených testů se blížíme ke stoprocentní senzitivě a specificitě stanovení centrální příčiny obtíží. Zavedení a rutinní provádění těchto testů v rámci prvního kontaktu s pacientem s akutní závratí povede k lepší diagnostice a snížení chybovosti, která může vyplývat z nedostatečné zkušenosti vyšetřujícího lékaře.

## Zobrazovací metody

Zobrazení mozku pomocí CT je u akutní závratí využíváno relativně často, dle epidemiologických dat z USA se provádí nekontrastní CT až ve 40 % případů (3).

Nativní CT je vhodné ke zobrazení patologie kostních struktur či rozsáhlejších ložiskových procesů, senzitivita pro zobrazení hemoragických příhod je 99%. Oproti tomu k zobrazení časných ischemických

**Tab. 3.** Dělení závratí dle vazby na vyvolávající událost (upraveno dle příručky *Akutní závratě*, Koucký et al., 2022)

Spontánní závrat = bez zřejmé vyvolávající příčiny	Vyvolaná závrat = s vazbou na zřejmou vyvolávající událost
ischemická/hemoragická CMP tranzitorní ischemická ataka (TIA) vestibulární migréna Ménièreova choroba vestibulární neuronitida roztřesená skleróza tumor mostomozečkového koutu	změna polohy hlavy trauma hlavy/krku aku/barotrauma Valsalvův manévr zánět středouší situačně vázané aplikace vestibulotoxických látek (aminoglykosidy, cisplatin)
	→ benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV), ortostatická závrat, cervikogenní závrat* → komoce labyrintu, zlomenina spánkové kosti perilymfatická píštěl, cervikogenní závrat → otřes labyrintu, perilymfatická píštěl → perilymfatická píštěl, dehiscence horního semicirkulárního kanálku → serózní/hnisavá labyrintitida → mořská nemoc, výšková závrat → oboustranná periferní vestibulární léze

CMP = cévní mozková příhoda

\* cervikogenní závrat je obecně velmi nadužívanou diagnózou, kterou lze u pacienta s akutní závratí stanovit až per exclusionem. Přítomnost nystagmu pak tuto diagnózu vylučuje. Naopak akutní závrat s blokádou cervikální oblasti může být projevem subarachnoidálního krvácení či disekce a. vertebralis

**Tab. 4.** Dělení závratí dle časového průběhu (upraveno dle příručky *Akutní závratě*, Koucký et al., 2022)

Čas*	
Sekundy → minuty	TIA**, BPPV, perilymfatická píštěl, dehiscence horního polokruhového kanálku, ortostatická závrat, srdeční arytmie
Minuty → hodiny	TIA**, Ménièreova choroba, vestibulární migréna
Hodiny → dny	CMP ***, vestibulární neuronitida, vestibulární migréna, roztřesená skleróza, labyrintitida, psychogenní vertigo
Týdny a progredující	Vestibulární schwannom, autoimunitní onemocnění, neurogenerativní onemocnění

\* vyjadřuje schematicky nejčastější délku trvání symptomů pro danou diagnózu

\*\* TIA je definována jako klinicky manifestní ložiskové poškození mozku trvající několik minut, maximálně však 24 hodin, bez následného patologického nálezu na MRI.

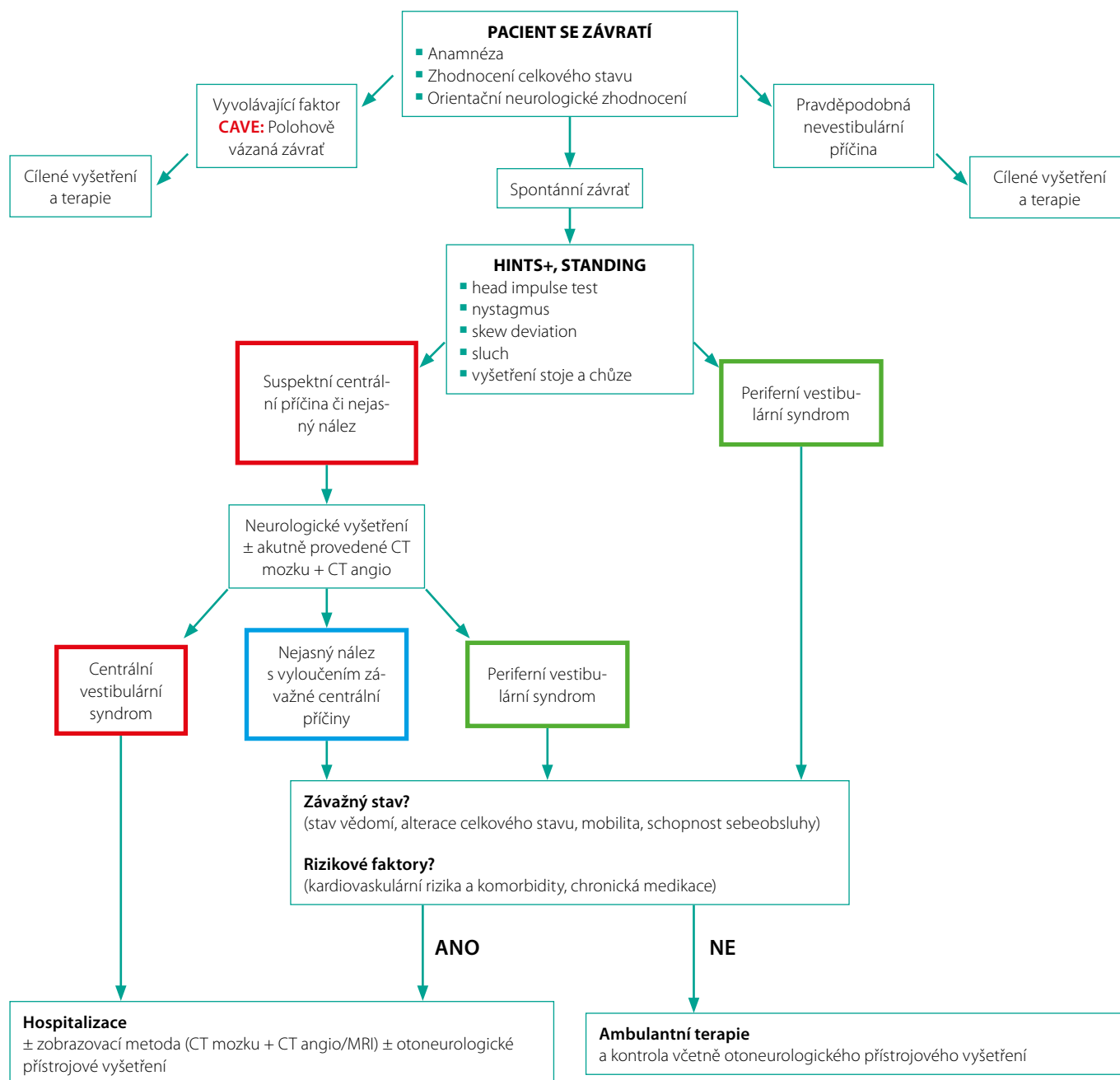
CMP je klinický projev

poškození mozku s prokázanou čerstvou lézí na zobrazovacích metodách

\*\*\* rozvoji CMP mohou v předchozích dnech, týdnech či měsících předcházet opakované TIA projevující se také závratí

**Tab. 5.** Syndromologická diagnostika (upraveno dle Jeřábek, Algoritmy diagnostiky a léčby závrativých stavů, 2020)

Syndrom	Nystagmus	Head impulse test	Dix Hallpikeův polohový test	Přidružená symptomatika
Periferní vestibulární syndrom nekompenzovaný	horizontální rotační tlumící se fixací	Pozitivní	negativní	není
Centrální vestibulární syndrom	vertikální, rotační, diagonální	Negativní	negativní	symptomatika kmenová, mozečková, ostatní mozkové nervy
Benigní paroxysmální polohové vertigo (BPPV)	rotační nystagmus ke spodnímu uchu a k čelu při záchvatu	Negativní	pozitivní pro postiženou stranu	není

**Obr. 2.** Diagnostický algoritmus; převzato z příručky Akutní závratě, Koucký et al., 2022

příhod je její senzitivita pouhých 16 % (9, 10). Vzhledem k dostupnosti v akutní fázi je přesto tato metoda nejvíce využívána. CT angiografie extra a intrakraniálních tepen přináší informace o cévních strukturách, jednoznačným nálezem je průkaz okluze či disekce tepny, ostatní radio-

logické nálezy (stenóza, hypoplazie aj.) nejsou signifikantní k průkazu akutního centrálního vestibulárního syndromu.

MR mozku je výhodná k zobrazení nervových struktur a měkkých tkání, využití vysokého rozlišení a speciálních protokolů zlepšuje dia-

agnostiku patologických nálezů v zadní jámě lební. Pro ischemické změny je senzitivita MRI 83%, specificita 98%. Co se týče pacientů s izolovaným vertigem, v prvních 48 hodinách může být až ve 20 % případů falešně negativní výsledek (ložiska ischemie v mozečkové hemisféře menší než 1 cm či v oblasti mozkového kmene). U pacientů s podezřením na ischemickou CMP v zadním povodí doporučujeme provádět MRI s časovým odstupem (léčbu samozřejmě zahajujeme neprodleně), naopak vyloučení nádorových či zánětlivých procesů (např. absces) v zadní jámě lební je indikací k statim provedení MRI mozku. V neposlední řadě je třeba si uvědomit, že určité klinické jednotky, jako vestibulární neuronitida, vestibulární migréna či benigní paroxysmální polohové vertigo, vykazují normální radiologický nálezu. V těchto případech je třeba se spoléhat na anamnestická data a správnost klinického vyšetření.

## Shrnutí

U pacientů s akutní závratí je v první fázi třeba rozlišit závažné život ohrožující postižení. Nevestibulární původ závratí je velmi častý. Kombinace pečlivého odběru anamnézy (spouštěče, trvání obtíží,

přidružené symptomy) s provedením základních vestibulárních vyšetření (nystagmus, okulomotorika, head impulse test, polohové manévry, vyšetření stoje a chůze) vede ke spolehlivému odlišení centrální a periferní vestibulární etiologie. K tomu nám slouží standardizované diagnostické algoritmy (HINTS+, STANDING). Zobrazení struktur zadní jámy pomocí CT či MRI je v časně fázi zatíženo nízkou senzitivitou či poměrně výraznou falešnou negativitou výsledků. U cévně rizikových pacientů (kardiovaskulární onemocnění, DM, dyslipidemie, věk  $\geq 50$  let) s akutní závratí (symptomy trvající méně než 24 hodin) doporučujeme ve statimovém režimu indikovat nejen nativní CT mozku, ale i CT angiografii k možnému průkazu postižení stěny či lumen magistrálních tepen. V rámci diagnostických rozpaků by měl pacienta s akutní závratí vždy vyšetřit neurolog, který vyloučí/potvrdí zejména podezření na centrální příčinu obtíží. Zároveň bychom měli mít na paměti, že „normální“ nálezu na zobrazovacích metodách nevylučuje patologickou jednotku. Nejvyšší senzitivitu a specificitu k objasnění centrální příčiny závratí přináší precizní anamnéza a klinické vyšetření.

## LITERATURA

1. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nation-ally representative sample. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:765-775.
2. Royl G, Ploner CJ, Leithner C. Dizziness in the emergency room: diagnoses and misdiagnoses. *Eur Neurol.* 2011;66:256-263.
3. Tehrani, A. S. S. et al. Rising Annual Costs of Dizziness Presentations to U.S. Emergency Departments. *Acad Emerg Med.* 20,689-696(2013).
4. Zwergal A, Dieterich M. Vertigo and dizziness in the emergency room. *Curr Opin Neurol.* 2020(33):117-125.
5. Koucký V, Balatková Z, Čada Z, et al. Akutní závrat – příručka pro praxi, Maxdorf, Praha, 2022.
6. Newman-Toker, et al. TiTrATE: A Novel, Evidence-Based Approach to Diagnosing Acute Dizziness and Vertigo, *Neurol Clin.* 2015.
7. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, et al. HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 2009;40:3504-3510.
8. Jeřábek J. Algoritmy diagnostiky a léčby závrativých stavů. *Neurol. praxi.* 2020;21(6):472-476.
9. Hwang P, et al. Comparative Sensitivity of Computed Tomography vs. Magnetic Resonance Imaging for Detecting Acute Posterior Fossa Infarct. *J Emerg Medicine.* 2012.
10. Chalela JA, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke, *Lancet* 2007.
11. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke.* 2006;37:2484-7.
12. Kabra R, Robbie H, Connor SE. Diagnostic yield and impact of MRI for acute ischaemic stroke in patients presenting with dizziness and vertigo. *Clin Radiol.* 2015;70:736-742.
13. Jeřábek J. Diagnostika pacienta s akutní závratí. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie.* 2015(78): 03-510.
14. Ambler Z, Jeřábek J. Diferenciální diagnóza závratí. 2. vyd. Praha: Triton, 2008, ISBN 978-80-7387-127-7.
15. Čada Z, Černý R, Čákr O. Závratě. *Medicína hlavy a krku.* Havlíčkův Brod: Tobiáš; 2017. ISBN 80-7311-165-6.

# Steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídou ako príčina akútnej encefalopatie

Milan Maretta<sup>1</sup>, Alexandra Lacková<sup>1</sup>, Hedviga Wágnerová<sup>2</sup>, Eva Feketeová<sup>1</sup>, Zuzana Gdovinová<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika UPJŠ LF a UN LP v Košiciach

<sup>2</sup>I. interná klinika UPJŠ LF a UN LP v Košiciach

Steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná s autoimunitnou tyreoiditídou (SREAT) označovaná ako aj Hashimotova encefalopatia (HE) predstavuje heterogénne ochorenie s neurologickými a neuropsychiatrickými príznakmi, pri laboratórnom náleze protilátok proti štítnej žľaze a absencii inej príčiny encefalopatie. V klinickom náleze sa najčastejšie stretávame s akútnym vznikom encefalopatie pod obrazom porúch pamäti a správania, prítomnosťou epileptických záchvatov ako aj cerebelárnej alebo extrapyramídovej symptomatológie. U väčšiny pacientov pozorujeme dobrý efekt kortikoidov (metylprednisolon, prednison) s rýchlou úpravou stavu, a len malá časť pacientov vyžaduje inú imunosupresívnu terapiu (plazmaferéza, intravenózne imunoglobulíny). V práci prezentujeme prípady dvoch pacientok s akútnym rozvojom encefalopatie, status epilepticus na poklade SREAT, s úpravou stavu po kortikoidnej terapii.

**Kľúčové slová:** SREAT, status epilepticus, kortikoidy.

## Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis as a cause of acute encephalopathy

Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT), known as Hashimoto's encephalopathy (HE), represents a heterogeneous group of neurological and neuropsychiatric symptoms associated with a presence of antithyroid antibodies in case of other causes of encephalopathy were excluded. Clinical symptoms most commonly includes acute onset of encephalopathy, behaviour changes and cognitive dysfunction, epileptic seizures as well as cerebellar and extrapyramidal symptoms. Corticoids provides rapid and sustained therapeutic benefit in most patients and only a few patients require other immunosuppressive therapy such as plasmapheresis, intravenous immunoglobulins, or others. We present the cases of two patients with acute onset of encephalopathy, status epilepticus based on SREAT, with rapid improvement after steroid treatment.

**Key words:** SREAT, status epilepticus, steroid therapy.

## Úvod

Hashimotova encefalopatia (HE) bola prvýkrát opísaná v roku 1966 v prípade 48-ročného pacienta s prejavmi encefalopatie prejavujúcej sa poruchou správania, zmätenosťou, poruchou vedomia a elektroencefalografickými abnormalitami s anamnézou Hashimotovej choroby (1). Vzhľadom na pozitívny vplyv kortikoidnej liečby sa v súčasnosti preferuje označenie steroid rezpozívna encefalopatia asociovaná

s autoimunitnou tyreoiditídou (steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis; SREAT) (2). Toto zriedkavé ochorenie postihuje častejšie ženy v šiestej dekáde života, s prevalenciou približne 2,1/100 000 (3). Manifestácia SREAT je variabilná, ochorenie sa prejavuje širokou škálou neurologických príznakov od akútne vzniknutých porúch správania, pamäti, epileptických záchvatov až po extrapyramídové prejavy ako je chorea, opsoklonus alebo myoklonus.

Vzhľadom na rozmanitý klinický obraz a kombináciu pyramídovej, extrapyramídovej a cerebelárnej symptomatológie môže toto ochorenie svojimi príznakmi napodobňovať aj priebeh Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (CJD) (4–7). U tretiny pacientov sú prítomné aj psychiatrické symptómy v podobe epizód psychózy, bipolárnej afektívnej poruchy alebo demencie (8–10). V diferenciálnej diagnostike akútnych stavov zmätenosti by sme preto spoločne s inými neurologickými alebo psychiatrickými ochoreniami mali uvažovať aj nad SREAT ako možnou príčinou encefalopatie. V práci prezentujeme dva prípady pacientok, u ktorých sme na základe klinického obrazu stanovili diagnózu SREAT so zlepšením stavu po kortikoidnej terapii.

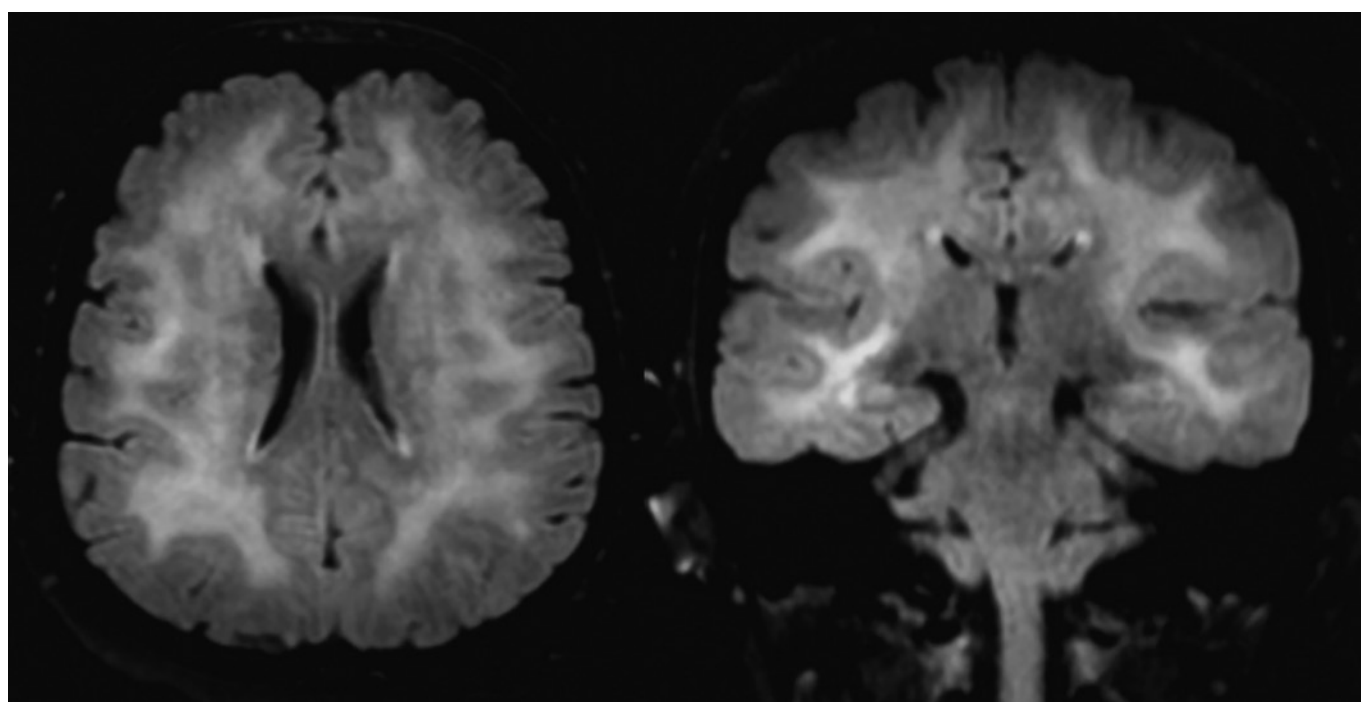
## Opis prípadu 1

59-ročná pacientka liečená na arteriálnu hypertenziu, bez anamnézy ochorenia štítnej žľazy bola prijatá na Neurologickú kliniku UPJŠ LF a UNLP pre stav po poruche vedomia a pravostrannú slabosť končatín. Pre výrazný psychomotorický nepokoj jej bol rýchlou lekárskou pomocou (RLP) podaný midazolam za účelom sedácie. Anamnesticky rodina pacientky udávala postupný, približne trojmesačný, vývoj porúch pamäte. Náhla progresia stavu nastala dva týždne pred hospitalizáciou, keď pacientka prekonala generalizovaný tonicko-klonický epileptický záchvat s následným rozvojom poruchy správania a dezorientáciou. Pacientka vtedy s hospitalizáciou nesúhlasila. Ambulantne bolo realizované elektroencefalografické (EEG) vyšetrenie, ktoré epileptické grafoelementy neodhalilo. Pri prijíme na jednotku intenzívnej starostlivosti neurologickej kliniky bola pacientka kardiálne kompenzovaná, hypotenzná (95/60 mm Hg), tachykardická (110/min), afebrilná. Vstupné laboratórne vyšetrenie odhalilo eleváciu zápalových parametrov (CRP 28 mg/l), leukocytózu ( $14 \cdot 10^9$ ) s neutrofiliou (82 %), ľahkú hypokaliémiu (3,4 mmol/l), hraničnú hypochloremickú (96,4 mmo/l) hyponatriémiu (134,8 mmol/l). Po doznení sedatívneho účinku midazolamu bol prítom-

ný psychomotorický nepokoj, dezorientácia, v neurologickom náleze dominovali zmiešané fatické poruchy a pravostranná lateralizácia. CT vyšetrenie mozgu neodhalilo prítomnosť čerstvých ložiskových zmien. Po stabilizácii stavu bolo doplnené MRI vyšetrenie mozgu, ktoré odhalilo prítomnosť obojstranných splývavých hyperintenzívnych (T2W, FLAIR) lézií, lokalizovaných supratentoriálne (fronto-temporo-parietálne) ako aj infratentoriálne v oblasti mezencefala aj mozočka (Obr. 1). Nález mal charakter difúznej leukoencefalopatie, čerstvé ischemické zmeny prítomné neboli. EEG vyšetrenie neodhalilo prítomnosť špecifických epileptických grafoelementov.

Vyšetrenie mozgovo-miechového moku preukázalo zvýšenú hladinu bielkovín (proteinorachia 1 702 mg/l; norma 150 – 450 mg/l) bez prítomnosti bunkových elementov. Mikrobiologické vyšetrenie likvoru vylúčilo infekčný pôvod. Oligoklonálna syntéza imunoglobulínov bola pozitívna s prítomnými 4 pásmi v likvore aj v sére. Panel so zameraním na protilátky asociované s autoimunitnými encefalitidami (anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-CASPR, anti-LG1, anti-GABAB-R) ako aj onkoskríning bol negatívny. Po úvodnom zlepšení neurologického nálezu na desiaty deň hospitalizácie pacientka prekonala generalizovaný tonicko-klonický epileptický záchvat, po ktorom perzistovala porucha vedomia, s rozvojom respiračnej insuficiencie. Stav sme hodnotili ako status epilepticus, bola nasadená protizáchvatová liečba levetiracetamom (3 g denne) a pacientka bola za účelom intenzívnej starostlivosti preložená na pracovisko anesteziológie a intenzívnej medicíny. Kontrolné EEG vyšetrenie potvrdilo nález regionálnej abnormity hemisferálne vľavo s ojedinelým výskytom komplexov hrot-vlna. Opakované vyšetrenie mozgovo-miechového moku potvrdilo perzistujúci obraz proteino-cytologickej disociácie (proteinorachia 1 859 mg/l). Laboratórne vyšetrenia realizované v rámci diferenciálnej diagnostiky odhalili pozitívitu protilátok proti štítnej žľaze (Tab. 1). Endokrínologické vyšetrenie potvrdilo novozistenú primárnu hy-

**Obr. 1.** MRI nález difúznej leukoencefalopatie u pacientky so SREAT (vľavo axiálny rez, vpravo koronárny rez, FLAIR sekvencia)



**Tab. 1.** Laboratórny nálezy u pacientov so SREAT

Parameter	Pacientka 1	Pacientka 2	Referenčné hodnoty
FT3 (pmol/l)	4,41	—	3,8 – 6
FT4 (pmol/l)	9,60	10,17	7 – 15,9
TSH (mIU/l)	17,7*	3,28	0,38 – 5,33
Anti-TPO (kIU/l)	575,9*	> 600*	5 – 34
Anti-TG (kIU/l)	409,7*	793,2*	10 – 115
<b>Vyšetrenie mozgo-miechového moku</b>			
Bielkoviny (mg/l)	1 702*	1 133,5*	150 – 450
Glukóza (mmol/l)	3,95	3,10*	2,20 – 3,90
Chloridy (mmol/l)	118,3	112	115 – 132

\*patologická hodnota

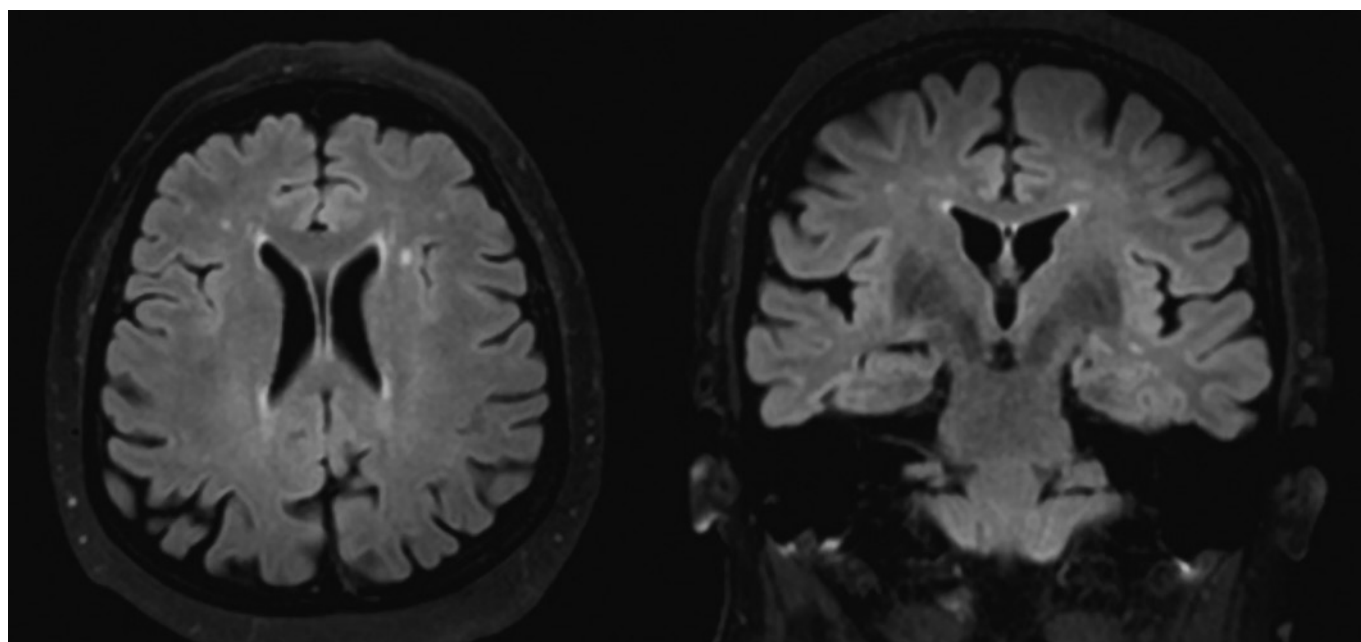
potyreózu na podklade autoimunitnej tyreoiditídy, indikovaná bola substitučná liečba levotyroxínom (50 µg denne).

Vzhľadom na klinický obraz sme suponovali diagnózu SREAT, iniciovali sme pulznú liečbu metylprednisolonom v dávke 1 g/denne po dobu piatich dní, s následným prechodom na per os formu prednisonu (60 mg denne) s postupným vysadzovaním v priebehu štyroch mesiacov. Kontrolné EEG vyšetrenie po pulznej liečbe metylprednisolonom bolo bez prítomnosti špecifickej epileptickej aktivity. Pri kontrolnom laboratórnom vyšetrení klesli hladiny antityreoidálnych protilátok (anti-TPO 258,4 kIU/l; anti-TG 98,5 kIU/l). Pri prepustení bol neurologický nález upravený, bez rekurencie porúch vedomia, pacientka bola pri vedomí, správne orientovaná, bez porúch reči, bez fokálneho neurologického deficitu. Pacientka bola po prepustení sledovaná ambulantne, bez rekurencie záchvatovej aktivity, postupne sme redukovali až následne ukončili protizáchvatovú liečbu. MRI vyšetrenie mozgu s odstupom štyroch mesiacov odhalilo kompletnú regresiu difúznej leukoencefalopatie (Obr. 2).

## Opis prípadu 2

59-ročná pacientka s negatívnym predchorobím bola prijatá na Neurologickú kliniku UPJŠ LF a UNLP pre štyri dni trvajúce poruchy

reči. Pacientka pri prijíme bola kardiálne kompenzovaná, normotenzná, afebrilná, bez EKG zmien, laboratórny skrining neodhalil patologický nález. V neurologickom náleze boli prítomné fatické poruchy charakteru anomickéj afázie, bez lateralizácie na končatinách. Vstupné CT vyšetrenie mozgu prítomnosť čerstvých ložiskových zmien neodhalilo. Doplnené MRI vyšetrenie mozgu nepotvrdilo prítomnosť čerstvých ischemických zmien, alebo lézií bielej hmoty mozgu. Počas hospitalizácie sme zaznamenali rozvoj dezorientácie, halucinácií a prejavov kortikálnej dysfunkcie (dysgrafia, dyskalkúlia). Vzhľadom na klinický nález sme doplnili vyšetrenie mozgo-miechového moku, s nálezom proteino-cytologickej disociácie (proteinorachia 1 133 mg/l), bez prítomnosti bunkových elementov (Tab. 1). Likvorologický nález vylúčil neuroinfekciu. Intratekálna oligoklonálna syntéza imunoglobulínov v likvore nebola dokázaná. V diferenciálnej diagnostike CJD nebola potvrdená génová mutácia E200K. Laboratórny skrining na prítomnosť paraneoplastických protilátok bol negatívny. EEG vyšetrenie zobrazilo difúzne abnormálny záznam nešpecifického charakteru, špecifické epileptické grafoelementy neboli prítomné. V laboratórnom vyšetrení boli prítomné antityreoidálne (anti-TPO, anti-TG) protilátky (Tab. 1). Ultrasonografické vyšetrenie zobrazilo nodóznou strumu pravého laloka štítnej žľazy, en-

**Obr. 2.** Kontrolné MRI vyšetrenie mozgu (po 4 mesiacoch) odhaľuje regresiu prejavov difúznej leukoencefalopatie (vľavo koronárny rez, vpravo axiálny rez; FLAIR sekvencia)

doktrinológom bola nasadená suplementačná liečba tyroxínom (50 µg denne). Na základe klinického obrazu sme vyslovili podozrenie na SREAT, iniciovali sme liečbu metylprednisolonom v celkovej dávke 5 g (1 g/deň) s prechodom na per os formu prednisonu (60 mg denne) s postupnou redukciou dávky počas dvoch mesiacov. Kontrolné EEG vyšetrenie, po kortikoidnej liečbe, potvrdilo regresiu nešpecifických difúzných EEG abnormalít. Počas hospitalizácie sme pozorovali zlepšenie neurologického nálezu v zmysle regresie kortikálnej dysfunkcie a psychiatrických symptómov. Pri prepustení pacientka bola pri vedomí, orientovaná, bez fokálneho neurodeficitu. U pacientky sme počas dispenzarizácie v našej ambulancii nezaznamenali rekurenciu neurologických alebo psychiatrických symptómov.

## Diskusia

SREAT, pôvodne označovaná aj ako Hashimotova encefalopatia, je aj v súčasnosti pre niektorých autorov kontroverzná téma, a to z viacerých pohľadov (11–12). V prvom rade, protilátky proti štítnej žľaze, ktoré sú prítomné u pacientov so SREAT, sa často vyskytujú aj v zdravej populácii, pričom ich výskyt stúpa s vekom a autori zároveň poukazujú na fakt, že nebola zistená korelácia medzi ich hodnotou a závažnosťou klinického obrazu u pacientov so SREAT (13). Súčasne väčšina pacientov v čase manifestácie encefalopatie nemá poruchu funkcie štítnej žľazy a SREAT sa môže manifestovať aj bez ohľadu na aktuálny hormonálny status (14). Mattozzi (12) prezentoval súbor 24 pacientov, ktorí spĺňali kritériá pre SREAT, z ktorých len 34 % dosiahlo zlepšenie stavu po kortikoidnej liečbe, a títo pacienti mali hladiny anti-TPO protilátok porovnateľné s pacientami s inými autoimunitnými neurologickými ochoreniami ako je sclerosis multiplex, neuromyelitis optica alebo autoimunitná encefalitída (12). Na druhej strane, práve dobrá terapeutická odpoveď na kortikoidy (a inú imunosupresívnu liečbu) u väčšiny pacientov naznačuje autoimunitný poklad ochorenia. V roku 2016 boli navrhnuté diagnostické kritériá HE (SREAT), podľa ktorých musia byť splnené všetky podmienky na stanovenie diagnózy, medzi ktoré patrí aj prítomnosť anti-TPO a anti-TG protilátok a absencia iných neuronálnych protilátok, ktoré sú asociované napríklad s autoimunitnými encefalitídami. Súčasne musí byť vylúčená iná príčina vzniku encefalopatie (Tab. 1).

Patogenéza vzniku SREAT nie je úplne objasnená, nepredpokladá sa však vplyv hormónov vo vzťahu k manifestácii ochorenia, keďže väčšina pacientov v čase klinických symptómov nemá prítomnú poruchu funkcie štítnej žľazy. Práve prítomnosť protilátok proti štítnej žľaze a následná regresia klinického ako aj rádiologického nálezu po imunosupresívnej liečbe podčiarkuje možný autoimunitný podklad, pričom protilátky sú skôr považované za markery autoimunitného procesu, ako za etiologický agens (16). Napriek vysokým hladinám týchto protilátok zistených v likvore aj v sére pacientov so SREAT, nebola ich prítomnosť potvrdená v nervovom systéme (17).

Klinická manifestácia je pomerne variabilná, najčastejšie sa stretávame s epileptickými záchvatmi (47 %), zmätenosťou a poruchami pamäte (46 %), naopak izolovaná porucha pamäte alebo psychiatrické prejavy ako je depresia alebo paranoidná schizofrénia sú menej časté (11 % resp. 10 %) (18). Časový priebeh encefalopatie môže mať relaps-remitujúci (50 %) alebo progresívny priebeh (40 %) a podľa klinického

prejavu sa SREAT môže manifestovať stroke-like epizódami s motorickým deficitom a poruchou vedomia (tzv. vaskulitický typ), alebo prejavy encefalopatie môžu mať progresívny priebeh s deterioráciou kognitívnych funkcií a epileptickými záchvatmi (19–21). V prípade našej prvej pacientky bola prítomná niekoľkokomesačná anamnéza progresívnych porúch pamäte, ku ktorej sa pridružili epileptické záchvaty s následnou dezorientáciou a poruchou správania s rozvojom refraktérneho status epilepticus. Status epilepticus nie je častý prejav SREAT (12 %), na druhej strane, epileptické záchvaty sú prítomné u viac ako polovice (52 – 66 %) pacientov (22).

Ako už bolo spomenuté, jedným z predpokladov stanovenia diagnózy SREAT je prítomnosť protilátok proti štítnej žľaze (anti-TPO, anti-TG) v čase manifestácie ochorenia. Približne tri štvrtiny pacientov (69 %) majú zvýšené hladiny anti-TPO aj anti-TG protilátok, u tretiny (34 %) pacientov boli prítomné vyššie hodnoty anti-TPO protilátok, a len 7 % pacientov má izolované zvýšenie hodnôt protilátok proti tyreoglobulínu (7 %). Porucha funkcie štítnej žľazy je prítomná u približne tretiny pacientov (32 %; 80/248), najčastejšie pod obrazom hypotyreózy (18). Avšak aj samotná prítomnosť protilátok nám diagnózu SREAT neurčuje, keďže ich prítomnosť môžeme odhaliť u tretiny žien vo veku nad 60 rokov, a preto pri absencii klinickej symptomatológie a prejavov SREAT musíme ich laboratórne potvrdenie brať s opatrnosťou (13). Obidve nami prezentované pacientky mali v čase prejavov SREAT zaznamenané abnormálne hladiny anti-TPO a anti-TG protilátok a kortikoidná liečba viedla následne k poklesu týchto hodnôt u jednej pacientky. Podobný nález bol prítomný v literatúre u väčšiny sledovaných pacientov, kde úprava neurologickej dysfunkcie bola spojená s poklesom hladín anti-tyreoidálnych protilátok, avšak samotný klinický obraz nie je závislý od ich hodnôt (18, 22).

Vzhľadom na absenciu jednoznačných markerov SREAT, ktoré by nám jednoznačne potvrdili diagnózu, pri jej stanovení musíme v prvom rade vylúčiť iné príčiny encefalopatie (infekčné, paraneoplastické, autoimunitné encefalopatie, štrukturálne poškodenie mozgu), v čom nám pomáha vyšetrenie mozgo-miechového moku a neurozobrazovacie vyšetrenie mozgu. Likvorologický nález u pacientov so SREAT je nešpecifický, najčastejším nálezom je zvýšená hladina bielkovín v likvore (hyperproteinorachia), u pätiny pacientov je dokázaná aj prítomnosť bunkových elementov (priemerne 8 buniek/mm<sup>3</sup>) (18). Podobne ako v sére, boli aj v likvore zaznamenané vyššie hladiny protilátok (23/53), ale táto kvantifikácia nemusí byť

**Tab. 2.** Diagnostické kritériá Hashimotovej encefalopatie (15)

Diagnóza môže byť stanovená, ak sú splnené všetky z nasledujúcich kritérií:
1. Encefalopatia s epileptickými záchvatmi, myoklonom, halucináciami alebo stroke-like epizódami
2. Absencia ochorenia/subklinické ochorenie štítnej žľazy (obvykle hypotyreóza)
3. Nešpecifický alebo normálny nález na magnetickej rezonancii mozgu
4. Prítomnosť protilátok proti štítnej žľazy v sére (tyreoidálnej peroxidáze, tyreoglobulínu)*
5. Absencia neuronálnych autoprotilátok (sérum aj likvor)
6. Vylúčenie iných alternatívnych príčin encefalopatie

\*bez kvantifikácie cut-off hladiny

relevantná vzhľadom na absenciu štandardných vyšetrovacích metód týchto protilátok v likvore (18). V prípade našich pacientok nebolo možné laboratórne stanoviť ich hladiny v mozgovo-miechovom moku. Neurozobrazovacie vyšetrenie mozgu má za úlohu vylúčiť iné príčiny encefalopatie. Podobne ako v prípade vyšetrenia likvoru, je aj neurozobrazovací nálež u pacientov so SREAT nešpecifický a môže zahŕňať prítomnosť demyelinizačných lézií bielej hmoty mozgu aj v difúznej forme, pod obrazom leukoencefalopatie. Polovica pacientov však nemá abnormálny MRI nálež (18, 20–21). Popisované zmeny sú často reverzibilné s ich regresiou po kortikoidnej liečbe (23–24). Takýto priebeh ochorenia a MRI nálezu bol typický aj v prípade našej pacientky, kde vstupné MRI vyšetrenie odhalilo difúzne prejavy leukoencefalopatie, s kompletnou regresiou po kortikoidnej liečbe s odstupom troch mesiacov. Neurozobrazovací nálež druhej pacientky bol negatívny na prítomnosť ložiskových zmien. Nielen vstupné, ale aj kontrolné neurozobrazovacie vyšetrenie, má význam v sledovaní priebehu ochorenia.

Vzhľadom na predpokladaný autoimunitný pôvod SREAT v liečbe sa uplatňuje imunosupresívna terapia. Vysokoučinná je kortikoidná liečba, kde až 91 % pacientov dosiahne kompletnú alebo parciálnu remisiu stavu. Spravidla sa liečba začína pulznou dávkou, metylprednisolonom (1 g/denne v trvaní 3 – 5 dní) s pokračovaním v perorálnej forme prednisonom (1 g/kg) s postupným redukovaním dávky (22, 25). V oboch

prípadoch našich pacientok sme po kortikoidnej liečbe zaznamenali rýchle zlepšenie neurologického stavu s regresiou symptómov a v prípade jednej pacientky aj regresiu MRI abnormalít mozgu. Približne štvrtina pacientov (59/228) bola liečených druhou líniou liečby (azathioprin, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulíny a iné) či už z dôvodu nedostatočného efektu predchádzajúcej liečby (14/59), alebo relapsu ochorenia (5/59). Liečba vedie k rýchlemu zlepšeniu klinického stavu (v priemere päť dní), so súčasným poklesom hladín protilátok. Relapsy ochorenia sa vyskytujú u približne 16 % pacientov v prvom roku sledovania (18).

## Záver

SREAT predstavuje zriedkavú formu encefalopatie, ktorej mechanizmus vzniku nie je úplne objasnený. Heterogenita symptómov často napodobňujúcich iné neurologické (extrapyramídové, autoimunitné, neurodegeneratívne) ochorenia predstavuje nevyspytateľnosť tejto diagnózy. Aj keď nemáme v súčasnosti špecifický test, ktorý by nám SREAT potvrdil, a nálež sa opiera o často nešpecifické výsledky laboratórnych alebo neurozobrazovacích vyšetrení, SREAT by mal byť zahrnutý do diferenciálnej diagnostiky akútne manifestovaných neurologických alebo neuropsychiatrických prejavov, aj keď prítomnosť protilátok proti štítnej žľaze v laboratórnom náleze sama o sebe ešte diagnózu SREAT nepotvrdzuje.

## LITERATÚRA

- Brain EH, Jellinek KB. Hashimoto's disease and encephalopathy. *The Lancet*.1966;288(7462):512-514.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*.2006;63:197-202.
- Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci*.2004;217(2):165-168.
- Sharan A, Sengupta S, Mukhopadhyay S, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with chorea. *J Assoc Physicians India*.2015;63(9):83-84.
- Salazar R, Mehta C, Zaher N, et al. Opsoclonus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *J Clin Neurosci*.2012;19(10):1465-1466.
- Arya R, Anand V, Chansoria M. Hashimoto encephalopathy presenting as progressive myoclonus epilepsy syndrome. *Eur J Pediatr Neurol*.2013;17(1):102-104.
- Gauthier AC, Baehring JM. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci*.2017;35:72-73.
- Müssig K, Bartels M, Gallwitz B, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with bipolar affective disorder. *Bipolar disorders*.2005;7(3):292-297.
- Lin YT, Liao SC. Hashimoto encephalopathy presenting as schizophrenia-like disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*.2009;22(3):197-201.
- Arrojo M, Perez-Rodriguez M, Mota M, et al. Psychiatric presentation of Hashimoto's encephalopathy. *Psychosomatic medicine* 2007;69(2): 200-201.
- Tyler KL, Rüegg S. The neuromyology of Hashimoto encephalopathy: The emperor has no clothes. *Neurology*.2020;94(2):55-56.
- Mattozzi S, Sabater L, Escudero D, et al. Hashimoto encephalopathy in the 21st century. *Neurology* 2020;94(2):e217-e224.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*.2002;87(2):489-499.
- Payer J, Lisý L, Baqi L, et al. Hashimotova encefalopatia–vzácnny a neobvyklý syndróm. *Vnitř Lék*.2007;53(3):300-306.
- Graus F, Titulaer M, Balu R. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*.2016;15:391-404.
- Waliszewska-Prosól M, Ejma M. Hashimoto Encephalopathy—Still More Questions than Answers. *Cells* 2022;11(18):2873.
- Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, Churilov LP, Ferrari SM, Antonelli A. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101367
- Laurent C, Capron J, Quillerou B, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev*.2016;15(12):1129-1133.
- Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*.1996;243(8):585-593.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol*.2006;63(2):197-202.
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy. *CNS drugs* 2007;21(10):799-811.
- Montagna G, Imperiali M, Agazzi P, et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare protein disorder. *Autoimmun Rev*.2016;15(5):466-476.
- Bohnen NILJ, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*.1997;49(1):246-247.
- Chang T, Riffys MTM, Gunaratne PS. Hashimoto encephalopathy: clinical and MRI improvement following high-dose corticosteroid therapy. *The neurologist*.2010;16(6):394-396.
- Zhou JY, Xu B, Lopes J, et al. Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(3):285-290.

# Vnitřní lékařství

[www.casopisvitrnilekarstvi.cz](http://www.casopisvitrnilekarstvi.cz)