

# Vnitřní lékařství

# 6

2023  
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## HLAVNÍ TÉMA – BIOMARKERY ASTMATU

Alarminy – nové terče biologické léčby bronchiálního astmatu?

Role alergénové imunoterapie v ordinaci internisty

Role eozinofilů v patogenezi, diagnostice a léčbě bronchiálního astmatu

FENO a potenciál jeho využití u astmatu

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Multimorbidita při akutním poškození a selhání ledvin

## KAZUISTIKY

Srdeční selhání jako první klinický projev amyloidózy

Vnútrohruďná infekcia vyvolaná baktériou Delftia acidovorans

## DOBRÁ RADA

Subklinická hypotyreóza

## CO JE NOVÉHO V...

Co je nového v revmatologii

Obsahuje  
i E-VERZI



**Spojili jsme síly**

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# 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 dnů 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  $< 1/10$ ): dysgeuzie, 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:** 20.7.2023. 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-0128



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

## Hlavní téma – biomarkery astmatu

Přestože stále není problematika biomarkerů astmatu dokonalá, vývoj na tomto poli dospěl do značně propracované podoby. V současné době rozlišujeme tři významné biomarkery, tj. FENO, eozinofily slizniční a v periferní krvi a specifická a celková IgE detekovatelná v séru. Těžké astma je částečně řešitelné stále dokonalejší biologickou léčbou, která ovšem vyžaduje pro efektivní výsledek přesnou fenotypizaci i tzv. endotypizaci. Právě tomu slouží zmíněné ukazatele, které pomáhají objektivizovat a kvantifikovat onemocnění. V současné době neexistuje univerzálně sdílený algoritmus pro aplikaci biomarkerů astmatu. Očekávání vkládaná do všestranné využitelnosti samotného FENO (frakční vydechovaný oxid dusnatý) mohou být někdy v praxi mírně nadsazená, a naopak ta, která byla spatřována v eozinofilech, jsou už méně podhodnocená, a to zejména u těžké formy onemocnění. Astma je natolik nestejnorodé onemocnění, že ambice vystihnout jedním jediným biomarkerem tak složité onemocnění je naprosto nespílnitelná. Může však v kombinaci s ostatními biomarkery být velmi užitečné. V případě testování FENO jde o metodu nákladově efektivní a bylo prokázáno, že v kombinaci s klinickým hodnocením zlepšuje léčbu astmatu. Výzkum relativně nákladné biologické léčby hledá nové terče. Na začátku zánětlivé kaskády ve sliznici průdušek se nyní v centru zájmu objevují tzv.

alarminy, což jsou prozánětlivé cytokiny IL-25, IL-33 a TSLP (thymický stromální lymfopoetin). Tyto alarminy jsou důležitými mediátory zánětu se široce exprimovanými receptory na buňkách vrozené a adaptivní imunity i strukturálních. Ty vyvolávají iniciaci zánětlivé kaskády a vedou k dysfunkci hladkého svalstva a tím i k bronchiální hyperreaktivitě. Proto léčba monoklonálními protilátkami blokujícími individuálně vybrané alarminy, spouštěné v rané fázi zánětlivé reakce, může být velmi slibným léčebným přístupem. Role eozinofilů v patogenezi, diagnostice a léčbě bronchiálního astmatu doznala v poslední době významného upřesnění na základě řady klinických studií. Zralé eozinofily nejsou strukturně, funkčně ani imunologicky homogenní populací. Ukazuje se, že pochopení funkcí eozinofilních subpopulací a jejich identifikace ve tkáních je základní podmínkou správné diagnostiky, klasifikace a léčby nemocí asociovaných s eozinofily. Přestože se vyšetření eozinofilů v periferní krvi stalo nezbytnou podmínkou diagnostiky a fenotypizace astmatu, izolované stanovení jejich počtu vykresluje složité biologické procesy jen v hrubých rysech. Toto vyšetření je samo o sobě nedostatečné pro rozhodnutí, který léčebný postup má větší šanci na úspěšnou kontrolu astmatu, respektive navození klinické či kompletní remise.

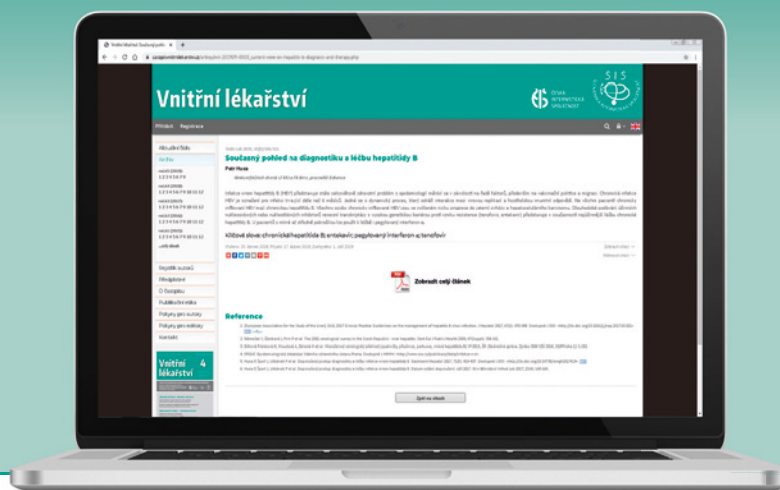
doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

## Navštivte web Vnitřního lékařství



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

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



# Obsah


 článek v e-verzi

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Hlavní téma – biomarkery astmatu

Petr Čáp - - - - - 347

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Alarmíny – nové terče biologické léčby bronchiálního astmatu?

Alarmins – novel targets for biological therapy

Irena Krčmová, Jakub Novosad - - - - - 352

### Role alergenové imunoterapie v ordinaci internisty

The role of allergen immunotherapy in the internist's consulting room

Petr Čáp - - - - - 359

### Role eozinofilů v patogenezi, diagnostice a léčbě bronchiálního astmatu

The role of eosinophils in the pathogenesis, diagnosis and treatment of asthma

Jakub Novosad, Irena Krčmová - - - - - 365

### FENO a potenciál jeho využití u astmatu

FENO potential in asthma

Petr Čáp - - - - - 373

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Multimorbidita při akutním poškození a selhání ledvin

Multimorbidity in acute kidney injury

Vladimír Teplan - - - - - 380

### Endoskopická a chirurgická terapie obezity

Endoscopic and surgical therapy for obesity

Jan Král, Filip Doleček, Kateřina Waloszková, Jana Selucká, Evžen Machytka, Julius Špičák, Marek Bužga

### Terapie kmenovými buňkami při léčbě chronické končetinové ohrožující ischemie u diabetiků

Stem cell therapy in the treatment of chronic limb-threatening ischemia in diabetic patients

Dominika Sojáková, Jitka Husáková, Vladimíra Fejfarová, Veronika Wosková, Andrea Němcová, Radka Jarošíková, Michal Dubský

### Point-of-care ultrasonografie (POCUS): revoluce v běžné denní praxi internistu ?

Point-of-care ultrasonography: a revolution in a daily routine of an internist ?

Juraj Smaha, Jakub Falat, Anzhelika Shevchuk, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Juraj Payer

## KAZUISTIKY / CASE REPORTS

### Srdeční selhání jako první klinický projev amyloidózy

Heart failure as the first clinical symptom of amyloidosis

František Novák, Jan Václavík - - - - - 387

### Vnútrohrušná infekcia vyvolaná baktériou *Delftia acidovorans*

 Intrathoracic bacterial infection caused by *Delftia acidovorans*

Róbert Rosolanka, Peter Bánovčín, Peter Lipták, Diana Važanová, Lenka Nosáková - - - - - 391

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

### Subklinická hypotyreóza

Subclinical hypothyroidism

Jan Drugda, Jan Čáp, Filip Gabalec - - - - - 394

# SOLEN

25 let s vámi

## 25% SLEVA

Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO  
**15. 12. 2023**

~~1 950 Kč~~

VAŠE CENA

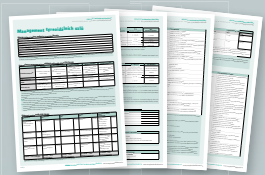
**1 463 Kč**

**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**8 čísel ve vaší schránce**

**Tematická suplementa**

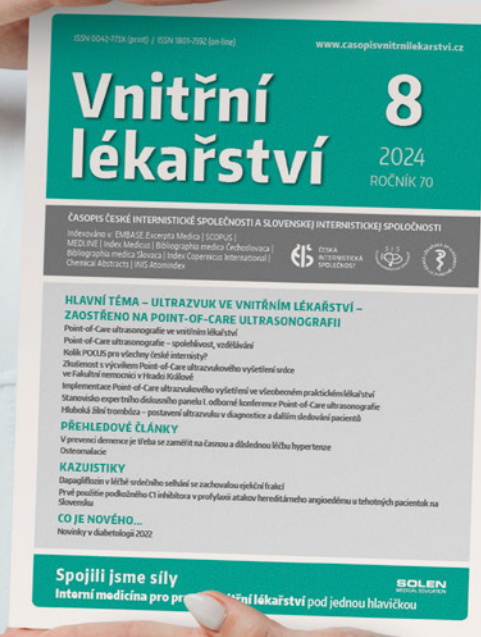
**Přístup k archivu PDF  
s praktickými tabulkami  
pro internisty**



**OBJEDNÁVEJTE**

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

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



## CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

**Co je nového v revmatologii**

What's new in rheumatology

Ladislav Šenolt, Mária Filková, Kristýna Bubová, Jakub Závada, Michal Tomčík, Jiří Vencovský,  
Šimon Tichý, Karel Pavelka

397

## VE ZKRATCE / IN BRIEF

**Rosacea: kožní nebo systémové onemocnění?**

Rosacea: skin disease or a systemic disorder?

Štefan Alušík

# Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

7

- Hlavní téma: Angiologie
- Kdo léčí diabetiky v České republice?
- Neurologické komplikace diabetu
- Lze měřením arteriální tuhosti detekovat pacienty s hypertenzí se zvýšeným rizikem demence?
- Diferenciální diagnostika kožních krvácivých projevů
- Co je nového v endokrinologii



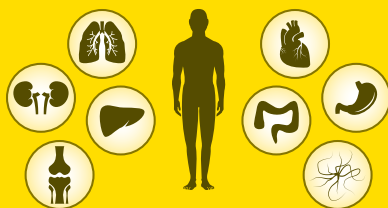
VYJDE  
V LISTOPADU

# 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



# Alarminy – nové terče biologické léčby bronchiálního astmatu?

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Biologická léčba je nadějí pro těžké astmatiky a jsou očekávána další biologika ve fázích klinických zkoušek cílená na typy respiračního zánětu. Výběr biologik u pacientů s těžkým astmatem vychází z diagnostického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický) anebo T2-low (t. j. noneozinofilní) zánětlivý endotyp/fenotyp astmatu. V klinické praxi máme dostupné tři molekuly s antieozinofilním přístupem do dráhy cytokinu 5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), molekulu zaměřenou na receptor pro IL4/13 (dupilumab), molekulu s vazbou na imunoglobulin E (omalizumab). Poslední molekulou, která vstoupila do klinické praxe, je tezepelumab blokující cytokin ze skupiny epiteliálních alarminů – thymický stromální lymfopoetin. Inhibice alarminů („upstream“ cytokinů) je novým konceptem cytokinové blokace. Studovány jsou další molekuly určené k inhibici alarminových drah, z nichž jako slibný se jeví anti-IL33 itepekimab. Blokace epiteliálních alarminů může být i perspektivou pro astmatiky s T2-low typem zánětu, kde účinné biologikum zatím chybí.

**Klíčová slova:** astma, biologická léčba, alarminy, cytokiny TSLP, IL-33, IL-25.

## Alarmins – novel targets for biological therapy

Biological therapy shows promise for patients with severe asthma, and more biological drugs in clinical trial phases targeted at types of airway inflammation are expected. The choice of biologicals in patients with severe asthma is based on a diagnostic assessment of whether the inflammatory asthma endotype/phenotype is T2-high (i.e., eosinophilic, allergic, or non-allergic) or T2-low (i.e., non-eosinophilic). In clinical practice, three molecules with an anti-eosinophilic access to the cytokine 5 pathway (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), a molecule targeted at the IL4/13 receptor (dupilumab), and a molecule binding to immunoglobulin E (omalizumab) are available. The latest molecule to have been introduced in clinical practice is tezepelumab that blocks thymic stromal lymphopoietin, an epithelial alarmin cytokine. Inhibition of alarmins (upstream cytokines) is a novel concept of cytokine blockade. Other molecules intended to inhibit alarmin pathways are also being studied, among which anti-IL33 itepekimab shows promise. Blockade of epithelial alarmins can be promising for asthma patients with the T2-low type inflammation where an effective biological drug is lacking.

**Key words:** asthma, biological therapy, alarmins, TSLP cytokines, IL-33, IL-25.

## Úvod

Systém péče o astmatické pacienty je v České republice na vysoké diagnostické a léčebné úrovni i v rámci srovnání s jinými státy Evropské unie. V klinické praxi v ČR je péče o astmatiky řešena v ordinacích ambulantních alergologů a pneumologů s dobrým přístupem k vyšetřovacím a terapeutickým možnostem, kooperace mezi oběma medicínskými obory se jeví jako velmi funkční. Nemocní s diagnózou

těžkého bronchiálního astmatu svou náročností přesahují rámec této péče a měli by být odesíláni na specializovaná pracoviště národních center pro těžké astma (NCTA).

V centrech je upřesňován fenotyp bronchiálního astmatu s možnostmi finančně náročné biologické léčby či dalšími terapeutickými postupy. Pro respirační specialisty v ambulantní praxi je zásadní identifikovat ty těžké astmatiky, kteří by měli být včas odesláni na specializovaná

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové,  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové  
[irena.krcmova@fnhk.cz](mailto:irena.krcmova@fnhk.cz)

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(6):352-358

Článek přijat redakcí: 3. 8. 2023

Článek přijat po recenzích: 7. 9. 2023

pracoviště. Koncept diagnostiky a terapie vychází ze základního 3krokového postupu, kdy bychom si měli vždy ozřejmit uvedené body:

1. Jedná se skutečně o (těžké) astma?
2. Je dané astma eozinofilní?
3. Pokud je dané astma eozinofilní, je rozhodující příčinou stávající eozinofilie přítomnost alergie?

Obecně vzato, **těžké astma** je to, které vyžaduje ke své kontrole středně vysoké až vysoké dávky IKS v kombinaci s LABA, ev. dalšími kortikoidy šetrícími/ad on léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). U každého těžkého astmatika bychom si však měli položit otázku, zda se u něj jedná o obtížně léčitelné astma (OLA) či těžké refrakterní astma. Termín **obtížně léčitelné astma** je uváděn v situaci, kdy důvodem nedostatečné kontroly není závažnost vlastní choroby, ale nepoznané/nedostatečně ovlivněné komorbidity či souběh diagnóz (obezita, GERD, ICHS, neuropatologie), trvající expozice alergenům nebo profesním noxám, kouření a/nebo hrají roli osobnostní rysy pacienta s nízkou adherencí k léčbě, popřípadě se špatnou inhalační technikou.

**Těžké refrakterní astma (TRA)** je astma, které není kontrolováno navzdory řádnému **užívání klasické farmakoterapie**, tj. vysokých dávek IKS v kombinaci s LABA, ev. s dalšími léky (LAMA, antileukotrieny, teofyliny). K dosažení kontroly u těchto nemocných může přispět nasazení biologik, které se dnes snažíme jednoznačně preferovat před dlouhodobou systémovou kortikoterapií. Především díky biologické léčbě se u většiny „refrakterních“ astmatiků daří dosáhnout kontroly astmatu.

Je důležité si uvědomit,  **kterého těžkého astmatika a v jaké fázi choroby do centra** odeslat. Doporučen by měl být zejména ten pacient, jehož onemocnění se při nejlepší snaze nedaří uvést pod kontrolu maximální standardní léčbou a především v době, kdy spěje do kortikodependence. Léčba trvalou kortikoterapií je až poslední možností a jejímu nasazení by měla vždy předcházet úvaha o biologické léčbě. Pacient, u kterého proběhly dva a více pulzů systémové kortikoterapie/rok pro těžké exacerbace, je ohrožen rozvojem kortikodependence (1).

Při odesílání astmatika do centra je třeba poskytnout lékařům dokumentaci základních vyšetření dle 3krokového schématu (1. funkce plic, 2. eozinofilie a 3. alergie) a vyplnit krátký dotazník (informace a kontakty viz [www.tezke-astma.cz](http://www.tezke-astma.cz)). Podklady od ošetřujícího lékaře jsou velmi cenným zdrojem pro určení fenotypu astmatu centrovými lékaři. Pro nasazení biologické léčby je zásadní triáda tří údajů z posledních 12 měsíců:

- I. výsledky vyšetření **eozinofilie** v diferenciálním krevním obraze (vždy při exacerbaci astmatu před nasazením systémových KS a aspoň 1x ročně v klidové fázi choroby),
- II. dokumentování těžkých **exacerbací** s návštěvou zdravotnického zařízení,
- III. informace o ev. podávání dlouhodobé **systémové kortikoterapie**.

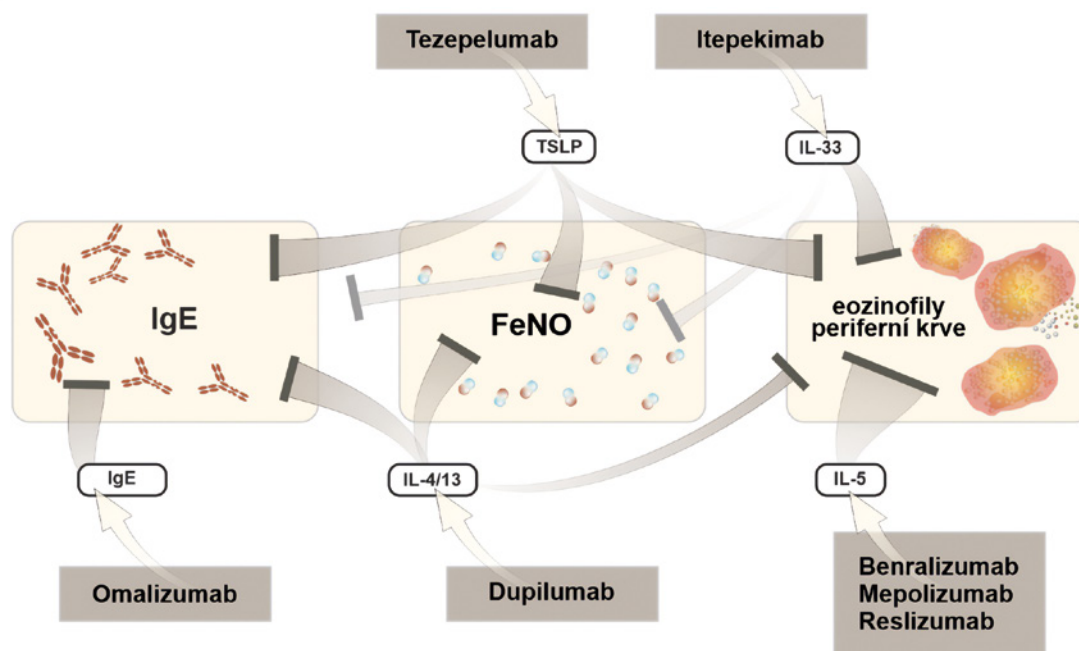
V posledních dvou desetiletích dramaticky narostly studie a klinické užití biologické léčby v terapii astmatu. V České republice je díky spolupráci dvou odborností pneumologů a imunoalergologů dobrá informovanost o systému péče těžkých astmatiků. Výběr biologické

léčby u pacientů s těžkým astmatem vychází z kritického posouzení, zda se jedná o T2-high (tj. eozinofilní, alergický či nealergický), anebo T2-low (tj. noneozinofilní) zánětlivý endotyp/fenotyp astmatu. T2-high fenotyp astmatu reprezentuje většinu i mezi těžkými formami, je více prozkoumán a k ovlivnění významných terčů obou jeho subtypů jsou k dispozici monoklonální protilátky. Méně častý T2-low fenotyp astmatu se jeví velmi heterogenně, je méně prozkoumán a nejsou určeny rozhodující terče pro jeho cílenou léčbu. Přidání nových molekul do léčby těžkého onemocnění vyžaduje zkušený klinický úsudek v osudu astmatika, neboť molekuly biologik se v některých účincích překrývají a rozšiřují se jejich indikace v dalších chorobách T2-high zánětu. V klinické praxi máme nyní dostupné tři molekuly se selektivním antieozinofilním přístupem do dráhy cytokinu 5 (mepolizumab, benralizumab, reslizumab), molekulu zaměřenou na receptor pro IL4/13 (dupilumab), molekulu s vazbou na imunoglobulin E (omalizumab). V tomto roce očekáváme stanovení úhrady u slibné molekuly (tezepelumab), která blokuje thymický stromální lymfopoetin, cytokin pocházející z epitelálních buněk a je významný v patogenezi astmatu. Astmatolog při navození terapie biologiky musí zvažovat (kromě indikačních kritérií dle SPC/podmínek úhrady) tíži/fenotyp astmatu, refrakternost vůči farmakoterapii, kortikodependenci, exacerbace a kontrolu astmatu, eozinofilii v krvi, FENO, alergické senzibilizace, komorbidity a taktéž psychosociální faktory pacienta včetně jeho adherence k léčbě. S rozšiřováním dalších indikací biologik musí specialista pronikat mezioborově do dalších diagnóz a indikovat léčbu s ohledem na možnost ovlivnění více chorob v rámci T2 zánětu. Do léčby chronické rinosinuitidy s nosní polypózou pronikly molekuly mepolizumabu, dupilumabu a omalizumabu, který je taktéž sdílen s dermatology v léčbě chronické idiopatické urtikárie (2, 3, 4). Mepolizumab jako cílená antieozinofilní terapie je úspěšný v léčebném schématu hypereozinofilního syndromu a eozinofilní granulomatózní polyangiitidy. Dupilumab je již déle než pro diagnózu těžkého T2 astmatu aplikován pro těžký průběh atopické dermatitidy, nově je dle FDA indikován pro prurigo nodularis a pro svízelnou diagnózu eozinofilní ezofagitidy.

## Alarmíny – nové terče v léčbě AB

Bronchiální astma je etiologicky heterogenní zánětlivé onemocnění a možnost zasáhnout do cytokinových kaskád biologickou léčbou skutečným obrazem personalizované medicíny. Očekávána jsou další biologika v různých fázích klinických zkoušek cílená i na jiné typy respiračního zánětu.

Epitel dýchacích cest je protektivní bariérou a environmentálním senzorem. Epitelové buňky jsou první obrannou linií, která reaguje na inhalační podněty (alergeny, viry, bakterie, polutanty) prostřednictvím receptorů pro rozpoznávání vzorů exprimovaných transmembránově nebo intracelulárně. Aktivace receptorů pro rozpoznávání vzorů spouští uvolňování tzv. alarminových cytokinů IL-25, IL-33 a TSLP. Tyto alarmíny jsou důležitými mediátory zánětu se široce exprimovanými receptory ve strukturních buňkách i v buňkách vrozené a adaptivní imunity. Ty vyvolávají iniciální imunitní kaskády, udržování zánětu a vedou k dysfunkci hladkého svalstva (a tím k hyperreaktivitě dýchacích cest). Mnoho klíčových efektorových buněk v alergické a eozinofilní kaskádě jsou

**Obr. 1.** Přehledové schéma účinku alarminů a regulace T2-high cytokinů (12)

schopny taktéž produkovat cytokiny typu alarminů, čímž dále přispívají k zánětlivému onemocnění dýchacích cest T2-high typu zánětu.

V současnosti vyvstává otázka, zda místo blokování prozánětlivých cytokinů či jejich receptorů pro IL4/13, IL5 či neutralizací IgE protilátek není výhodnější cílit na epiteliální alarminy („upstream“ cytokiny), jako jsou IL-33, thymický stromální lymfopoetin a IL-25 jako určité řešení heterogenity imunologické podstaty respiračního zánětu. Stávající biologika zaměřená na cytokinové cesty IL-5 a IL-4/13 dle systematických přehledů (Cochran databáze) dokladovaly zlepšení četnosti exacerbací přibližně o 60 % až 70 %, stejně tak snížení systémové kortikoidní terapie přibližně o 50 % dávky (5, 6). Stejně tak bylo dokladováno zlepšení FEV1 (usilovný výdechový objem v l/s) a ACQ (Asthma Control Questionnaire), i když na nižším stupni statistické významnosti (dle užití terapie a kromě supre-respondérů) (7, 8, 9, 10, 11).

Randomizované kontrolované klinické studie dokladovaly klinický přínos v léčbě eozinofilního astmatu, pokud byla aplikací biologických protilátek blokována dráha cytokinů TSLP a IL-33. Alarminy se tak stávají novými cíli pro léčbu těžkého astmatu.

### Anti-TSLP terapie (tezepelumab)

Thymický stromální lymfopoetin (TSLP) je klíčový epiteliální alarmin, který, zapojený do vazby antigen prezentujících buněk a vede k aktivaci tzv. „downstream“ T2 prozánětlivých cytokinů včetně IL-4, IL-5 a IL-13. U typu eozinofilního astmatu TSLP aktivuje dráhy zahrnující TH2 lymfocyty, bazofily a žírné buňky s nárůstem tkáňové eozinofilie. TSLP je také schopen přímo stimulovat mastocyty k produkci T2 cytokinů, přičemž mastocyty jsou schopny produkovat množství TSLP při „zesíťování“ IgE protilátek na svém buněčném povrchu (23–25). Souběžně je TSLP schopen interakce mezi epitelem dýchacích cest a imunokompetentními buňkami, které nejsou přímo zapojeny do T2 typu zánětu (24). Podílí se tedy na aktivaci T2-high typu zánětu (eozinofilního) i T2-low

zánětu (neutrofilního). Z výše uvedených důvodů se jeví blokáce TSLP jako klinicky žádoucí.

Monoklonální protilátkou (IgG2 $\lambda$ ) namířenou proti TSLP je tezepelumab, který se specificky váže na jeho vazebné místo a brání tak interakci s receptorem. Blokování TSLP tezepelumabem snižuje široké spektrum biomarkerů a cytokinů spojených se zánětem dýchacích cest, jedná se o eozinofily v krvi i submukóze dýchacích cest, IgE, FeNO, IL-5 i IL-13 a další (13, 14, 15). Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA v červenci 2022 doporučil ke schválení tezepelumab pro doplňkovou léčbu u dospělých a dospívajících pacientů s těžkým astmatem. Léčebný přípravek je registrován pod názvem Tezpire (AstraZeneca), v této fázi je jednáno v ČR o jeho úhradě.

Ve fázi 2 b studie PATHWAY trvající 52 týdnů tezepelumab v dávce 210 mg s. c. každé 4 týdny snížil celkový počet exacerbací o 71 % (16). Signifikantní redukce exacerbací byla pozorována u pacientů s T2-high i T2-low typem zánětu (děleno dle hodnot eozinofilů v periferní krvi více než 250 nebo < 250 buněk/ $\mu$ l nebo FeNO < 24 nebo více než 24 ppb. Kromě toho byl účinek tezepelumabu dokladován na snížení eozinofilů, FeNO a celkového IgE ve srovnání s placebem, z čehož vyplývá široké spektrum účinku na cytokinovou dráhu IL-4 (IgE), IL-13 (FeNO) a IL-5 (eozinofily). Redukce počtu eozinofilů v periferní krvi však nebyla tak zásadní jako u anti-IL5 biologické léčby (snížení ve výši průměrného poklesu přibližně 150 bb/ $\mu$ l z průměrné výchozí hodnoty 365 bb/ $\mu$ l). V následné 3. fázi exacerbační studie NAVIGATOR byly potvrzeny předchozí výsledky, po dobu 52 týdnů, tezepelumab 210 mg významně snížil počet exacerbací o 56 % (17, 18).

Tezepelumab také přinesl signifikantní zlepšení v dalších sekundárních cílech studie včetně FEV1 (+ 130 ml) a v kvalitě života dle dotazníků. Stejně jako ve studii PATHWAY došlo ke snížení T2 biomarkerů s poklesem FeNO, AEC a celkového IgE ve srovnání s placebem. V „post hoc“ analýze bylo dokladováno, že redukce exacerbací byla ve větší míře

snížena u pacientů s vyšší výchozí hodnotou eozinofilů a FENO, resp. s více vyjádřeným T2 zánětem.

Obecně lze říci, že skupina astmatiků s nízkými projevy T2 zánětu projevovala značnou heterogenitu v klinické odpovědi ve srovnání s více homogenní odezvou ve skupině pacientů s vyššími markery T2 zánětu. Jinými slovy lékaři mohou očekávat předvídatelnější odpověď na tezepelumab u jedinců s více vyjádřeným typem T2-high astmatu (AEC, FeNO), hodnota celkového IgE se dle statistických analýz nejeví jako určující determinanta.

Uvedené výsledky z 2. a 3. fáze studií společně dokumentují, že blokování „upstream“ alarminu TSLP pomocí tezepelumabu způsobuje klinicky významné zlepšení kontroly astmatu u pacientů s vysokým typem T2-high astmatu (počet exacerbací, FEV1, ACQ). Nicméně i přes variabilní odezvu u astmatiků s typem zánětu T2-low lze konstatovat, že tezepelumab je prvním biologikem s klinickou odezvou. Tito pacienti jsou terapeuticky obtížně řešitelní a zatím nemáme vhodné biomarkery pro tento typ zánětu, které by byly nápomocné v predikci efektivity léčby tezepelumabem u uvedené skupiny pacientů (19, 20).

Předběžná data ze studie SOURCE (3. fáze, NCT03406078) je zatím obtížné hodnotit. Do studie byli zařazeni těžcí astmatici na léčbě systémovou kortikoterapií. Subkutánní aplikace tezepelumabu 210 mg à 4 týdny po dobu 48 týdnů prokázala z hlediska výsledků určité zklamání, pokud se jedná o celkově nevýznamné snížení počtu exacerbací o 22 %, ač došlo k signifikantnímu nárůstu v FEV1 a v dotazníku ACQ. Jsou diskutovány určité faktory. Předpokládá se, že má-li biologický přípravek snižovat systémové kortikosteroidy, musí účinně regulovat systémový kompartment cirkulujících eozinofilů (viz biologika anti-IL-5/R), popř. bránit eozinofilům v úniku z cévního kompartmentu (biologikum anti-IL-4/13). Tezepelumab snižuje chemotaxi v respirační sliznici a redukuje cytokinovou aktivitu IL-13 se snížením FeNO obdobným způsobem jako dupilumab, ale suprese eozinofilů je nižší ve srovnání s biologiky anti-IL-5/R. Při hodnocených datech se jeví, že tezepelumab i dupilumab poskytují obdobné klinické účinky na kontrolu astmatu, jako je počet exacerbací AB, ACQ a zlepšené plicní funkce jako FEV1.

Další součástí fenotypu astmatického zánětu je přítomnost hyperreakivity dýchacích cest. IL-13 je uváděn jako klíčový cytokin v navození bronchiální hyperreakivity. V randomizované studii CASCADE 2. fáze bylo prokázáno signifikantní zvýšení dávky mannitolu nutného k vyvolání bronchiální hyperreakivity ve srovnání s placebem, stejně jako významné snížení eozinofilů v bioptických vzorcích dýchacích cest (21).

Zajímavou terapeutickou otázkou je, zda lokálně působící inhalační anti-TSLP by dokázal být stejně účinný jako systémově aplikovaný tezepelumab nebo mít efekt na malé dýchací cesty. Inhalační aplikace s látkou anti-TSLP CSJ117 po dobu 12 týdnů u lehkých astmatiků prokázala snížení bronchokonstrikce navozené alergenem, redukcii eozinofilů ve sputu a hodnot FeNO ve srovnání s placebem (22). Možná se jedná o nadějnou cestu.

Tezepelumab je tedy jedinečný mezi aktuálně dostupnými biologiky v tom smyslu, že významně potlačuje všechny 3 biomarkery T2-high zánětu (AEC, celkové IgE, FeNO), stejně tak jako snižuje bronchiální hyperreaktivitu. Dle studií by mohl mít obdobnou účinnost jako dupilumab z hlediska blokády IL-4/13 prostřednictvím suprese FeNO a IgE,

ale taktéž částečně potlačující krevní eozinofily přidavným působením blokády IL-5 (23).

Další studie s podnětnými cíli jsou nyní v přípravě či již probíhají – jsou očekávány výsledky studií WAYFINDER a SUNRISE (vliv na redukcii systémových kortikosteroidů u těžkých astmatiků). Probíhají studie REVERT (reverze remodelace dýchacích cest u astmatu), INCEPTION (chronická urtikárie), CROSSING (eozinofilní ezofagitida), COURSE (CHOPN) (13).

## Anti-IL-33 terapie (itepekimab)

IL-33 je produkován především fibroblasty a epiteliálními a endoteliálními buňkami plic, pokožky a gastrointestinálního traktu. Je ligandem pro ST2 receptor (někdy také označovaný jako receptor IL-1RL1), který je hojně exprimován na buňkách vrozené imunity (eozinofily, bazofily, mastocyty, makrofágy a ILC2) a na TH2 buňkách. Naopak není exprimován na TH1 a regulačních T-lymfocytech. Zvýšené hladiny IL-33 messenger RNA produkované buňkami hladkého svalstva dýchacích cest jsou detekovány ve vyšší míře z biopsií astmatiků ve srovnání s kontrolními subjekty. IL-33 spolu s IL-5 podporuje tvorbu, aktivaci a přežití eozinofilů, a tím hraje klíčovou roli u astmatu s T2-high typem zánětu, navíc může pro TH2 lymfocyty sloužit jako chemoatraktant (24, 25).

Randomizovaná studie 2. fáze byla srovnávací – byla podávána anti-IL-33 monoklonální protilátka itepekimab při subkutánní dávce 300 mg každé 2 týdny samostatně, dupilumab 300 mg podávaný samostatně, itepekimab a dupilumab podávaný jako kombinovaná terapie nebo placebo. Hodnoceny byly parametry u astmatiků na udržovacích dávkách IKS/LABA s redukcí terapie – vysazení LABA bylo provedeno ve 4. týdnu, dávky IKS byly snižovány postupně od 6. týdne. Pro primární výsledek ztráty kontroly nad astmatem po 12 týdnech byl itepekimab spojen v 58 % a dupilumabem s 67 % ve srovnání s placebem (26).

Je zajímavé, že kombinace itepekimabu a dupilumabu neprokázaly výsledky lepší než kterýkoli z léků samostatně. Pro sekundární koncové body průměrné zlepšení FEV1 o 0,14 l byly pozorovány u samotného itepekimabu a 0,16 l se samotným dupilumabem, které byly oba signifikantní ve srovnání s placebem, ale kombinace nebyla lepší než placebo. AEC byl zvýšen ve skupině se samotným dupilumabem, ale nikoli v kombinaci nebo samotným itepekimabem, což naznačuje, že itepekimab blokuje „downstream“ signalizaci IL-5. Samotný itepekimab snižoval FeNO a IgE ve srovnání s placebem navozujícím přerušení signalizace IL-13 nebo IL-4, i když ne ve stejné míře jako kombinace obou biologik. U pacientů s AEC < 300 buněk/μl nebyl pozorován žádný významný vliv na kontrolu astmatu nebo FEV1 s kteroukoli z aplikovaných látek, což by mohlo naznačovat, že itepekimab nemá zásadní vliv na onemocnění s nízkým T2 typem zánětu. Pojetí studie bylo unikátní, neboť se zatím jedná o jedinou publikovanou randomizovanou studii s kombinací biologik.

## Anti-IL-25 terapie (brodalumab)

IL-25, také známý jako IL-17E, je produkován bronchiálními epiteliálními buňkami a aktivuje TH2 buňky, bazofily, eozinofily a mastocyty, čímž udržuje zánětlivou odpověď T2 typu ve sliznici astmatika. TH17 buňky převážně uplatňují svůj účinek produkcí široké cytokinové rodiny IL-17

(IL-17 A-17F). Svým biologickým účinkem se IL-25 (IL-17E) funkčně od cytokinové IL-17 rodiny odlišuje, neboť je schopen vazby na receptorový komplex heterodimeru IL-17RA a IL-17RB exprimovaného na buňkách hladkého svalstva dýchacích cest, a tím pravděpodobně hraje klíčovou roli v respiračním zánětu (40, 41). Laboratorně (in vitro) bylo prokázáno, že IL-25 je asociován s angiogenezí a remodelací dýchacích cest, což může přispívat k progresi astmatu (27, 28).

V 2. fázi randomizované studie s monoklonální anti-IL-17RA protilátkou (brodalumab), která blokuje IL-17A, IL-17F a IL-17E (IL-25), nebyla pozorována

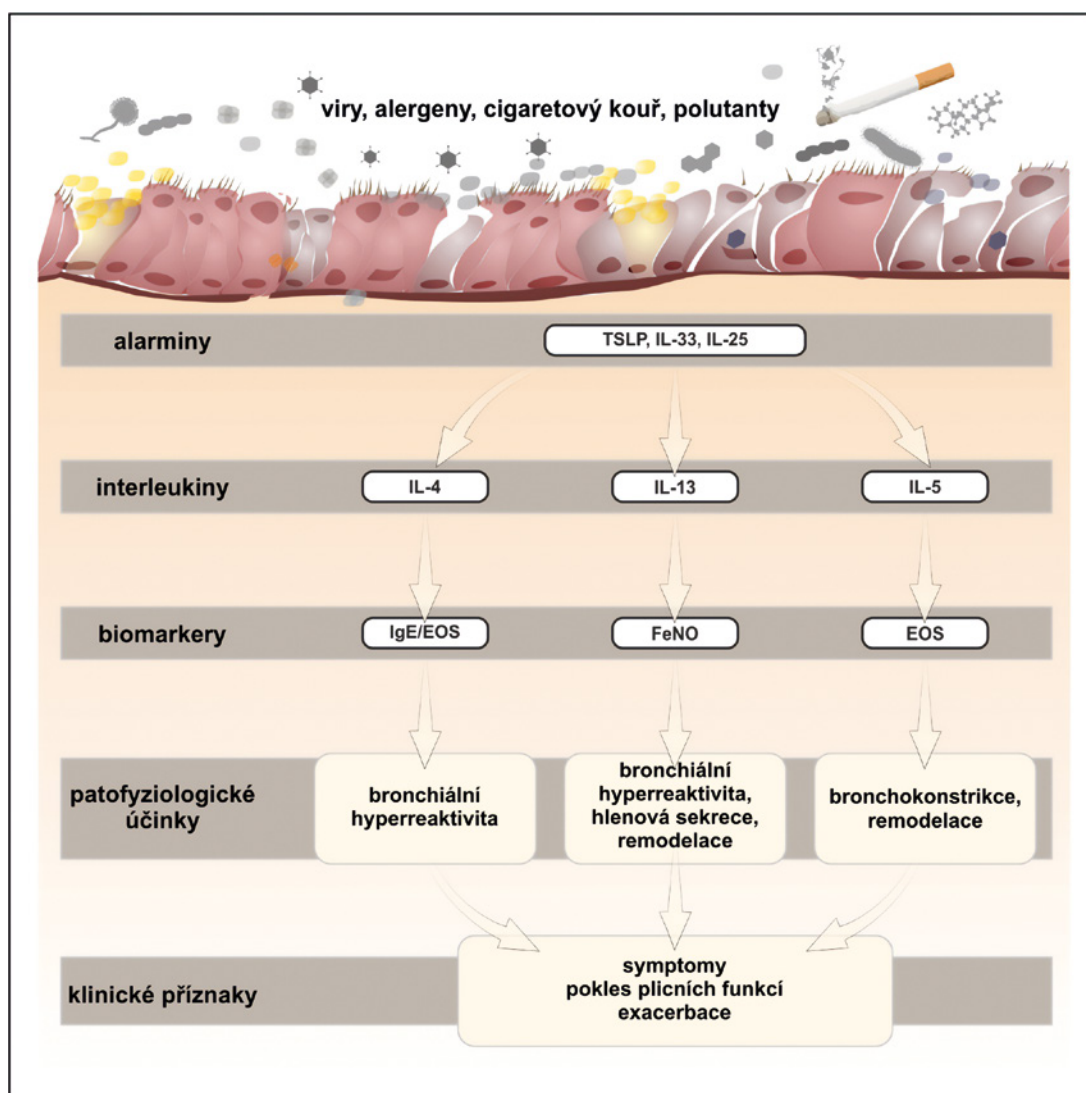
žádná zlepšení v primárním cíli ACQ po 12 týdnech léčby u pacientů s nedostatečně kontrolovaným středně těžkým až těžkým astmatem (29). Taktéž zlepšení v sekundárních bodech nebyla statisticky významná či s klinickou odezvou (FEV1). Vzhledem k heterogenitě v patofyziologii astmatu byly provedeny podskupinové analýzy s dílčími výsledky, ale pravděpodobně jsou nutné další studie k posouzení účinnosti blokády anti-IL-25.

**Tab. 1.** Přehled účinnosti biologik na sledované parametry bronchiálního astmatu (13)

Biologika	Anti-IL-33	Anti-TSLP	Anti-IL-4ra	Anti-IL-5(ra)
FEV1 (L/s)	↑	↑	↑	↑
FEF25-75 (L/s)	↑	N/A	↑	N/A
ACQ (asthma control quest.)	↓	↓	↓	↓
Počet exacerbací AB	N/A	↓	↓	↓
AEC (buňky/μl)	↓	↓	↑ / ↔	↓↓
FeNO (ppb)	↓	↓	↓	↔
celkové IgE (IU/ml)	↓	↓	↓	↔
kortikosteroid-šetřící efekt	N/A	↔	↓	↓
bronchiální hyperreaktivita	N/A	↓	N/A	N/A

N/A – není aplikovatelné

**Obr. 2.** Terapeutické cíle biologických protilátek v léčbě AB



## Zařazení antialarminové léčby do spektra současných biologik

Na základě konkrétních endotypů onemocnění a dle užívaných biomarkerů (FeNO, AEC, IgE) můžeme mít určitou pragmatickou představu, která by mohla doporučit optimální první a druhou linii „downstream“ blokátorů cytokinů nebo užití „upstream“ epiteliální antialarminové léčby těžkých astmatiků (týká pacientů, kteří neužívají OKS, a bez ohledu na alergický stav). Prahové hodnoty počtu eozinofilů < 300, 300–1 000 a 1 000 buněk/μl jsou používány k označení nízké, střední, respektive vysoké hodnoty AEC. U pacientů s vysokou hodnotou AEC je nezbytné vyloučit diagnózu eozinofilní granulomatózy s polyangiitidou. Stejně tak hodnoty FeNO < 25, více než 25 a více než 50 ppb je užíváno k dělení na nízké, střední a vysoké hladiny FeNO (aktuální směrnice American Thoracic Society, 30). Přehled účinnosti biologik na sledované parametry uvádí tabulka č. 1.

Velmi obecně lze uvést, že u pacientů se středně těžkou eozinofilii a se střední až vysokou elevací FeNO lze v první linii potenciálně užít buď anti-IL-5(R), nebo anti-IL-4R, neboť obě biologika jsou účinná u astmatu s více vyjádřeným T2-high zánětem (31).

U pacientů se střední až vysokou hodnotou AEC (bez ohledu na FeNO) lze předpokládat dominující zánět řízený převážně IL-5, a proto by u těchto astmatiků měla být preferována anti-IL-5/R v první linii. V podmínkách reálné praxe v léčbě těžkého eozinofilního astmatu byla klinická účinnost mepolizumabu a benralizumabu nezávislá na výchozí hodnotě FeNO (32, 33).

Pacienti s nízkou hodnotou AEC a zvýšenou až vysokou hodnotou FeNO mají převážně onemocnění vyvolané IL-13, a proto by léčba anti-IL-4R měla být považována za první volbu.

Ačkoliv bylo dokladováno, že dupilumab je účinnější u pacientů s AEC 300 bb/μl nebo FeNO nad 50 ppb, existuje určitá obava ohledně rizika vyvolání hypereozinofilie, zejména u pacientů s již existující hypereozinofilii nebo tam, kde by mohla být maskována předchozí léčbou anti-IL-5 nebo OKS (1). Zůstává však otázkou, zda tato obava je klinicky relevantní, pokud na druhé straně blokování signalizace IL-13 vede potlačení tkáňových eozinofilů.

Vzniká otázka, kde by mohla být léčba anti-TSLP aplikována vzhledem k jejímu širokému spektru účinku na inhibici „downstream“ signalizace IL-4/5/13? Jednou z možností je, že tezepelumab by mohl být indikován obdobně jako dupilumab, zejména u pacientů s vysokou

hodnotou FeNO, neboť poskytuje podobné inhibiční účinky na „downstream“ signální dráhu IL-4/13. Nicméně, jak se jeví, tezepelumab potlačuje eozinofilii, a proto byl potenciálně vhodný u pacientů se souběžnou vysokou hodnotou AEC (23).

Je k diskusi, zda bychom indikovali tezepelumab jako alternativu první linie k léčbě anti-IL-5/R u pacientů s vysokou hodnotou AEC a nízkou hodnotou FeNO, když zeslabuje „downstream“ regulaci IL-5. Klinická praxe ukáže, zda tuto monoklonální protilátku podávat spíše jako volbu druhé linie při „switch“ postupu.

Lze konstatovat, že tezepelumab je v současné době jedině biologikum, které funguje u T2-low zánětu, a proto by byl optimální volbou pro tyto astmatiky, i když s ohledem na pravděpodobnost variabilnější odpovědi.

## Závěr a výhled do budoucna

Terapie monoklonálními protilátkami představuje novou éru léčby těžkého astmatu, která nabízí pacientům (zejména s četnými exacerbacemi navzdory vysoké farmakoterapii) přídatnou účinnější a bezpečnější možnost.

Inhibice cytokinových cest T2-high zánětu aktuálně dostupnými biologickými přípravky nezabrání však průlomovým exacerbacím. Toto omezení současných biologik může být důsledkem zablokování některých „downstream“ drah v imunologické kaskádě a ostatní zůstávají nadále aktivní. Blokující „upstream“ alarminy, spouštěné v rané fázi zánětlivé reakce, mohou být slibným léčebným přístupem.

Výzkum úlohy alarminů v patogenezi astmatu zlepší naše porozumění v heterogenní etiopatogenezi choroby. Probíhají celogenomové studie demonstrující asociace mezi jednonukleotidovými polymorfismy genů TSLP a IL-33 a riziky astmatu, což by bylo důležité pro konkrétní podskupiny astmatiků, kteří by mohli mít nejvyšší efektivitu z antialarminové terapie. Další výzkum by měl zahrnovat studie rozdílů mezi rolemi alarminů v různých klinických fenotypech astmatu (např. eozinofilní astma s pozdním nástupem versus časný nástup alergického astmatu, stejně jako souvislost s komorbiditami, jako je atopická dermatitida a nosní polypóza). Pochopení klinického účinku každého alarminu u pacientů se specifickými fenotypy a T2 komorbiditami bude klíčové pro správný výběr terapeutického antialarminu a popřípadě povede k rozvaze, zda pro astmatika nebude v dalším vývoji výhodnější kombinace biologik.

## LITERATURA

1. Teřl M, Sedlák V, Krčmová I, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby těžkého astmatu, Geum, 1. vydání, 2023, ISBN 978-80-87969-64-9
2. Strizl I, Golebski K, Strizova Z, et al. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis. *Clinical Science* (2023) 137 727-753 <https://doi.org/10.1042/CS20190281>
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2022. Available from: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com) [cit. 28. 7. 2023]
4. Hutyrová B. Novinky v biologické léčbě bronchiálního astmatu. *Interní Med.* 2019; 21(5):266-269.
5. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):CD010834.
6. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003559.
7. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
8. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma.* 2019;56:1110-9.
9. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448-58.
10. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378:2475-85.
11. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:47-58.

12. Porsbjerg CM, Sverrild A, Clare M, Lloyd CM, et al. Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020 Nov;56(5):1-14. doi: 10.1183/13993003.00260-2020.
13. Chan R, Stewart K, Misirovs R, et al. Targeting Downstream Type 2 Cytokines or Upstream Epithelial Alarmins for Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 10(6), June 2022;1497-1505.
14. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:257-68.e6.
15. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24:777-92.
16. Corren J, Gil GE, Griffiths MJ, et al. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126,2:187-193.
17. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021;384:1800-9.
18. Menzies-Gow A, Brightling CE, Ambrose CS, et al. Effect of tezepelumab in oral corticosteroid-dependent patients with severe asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1442.
19. Wechsler M, Gow AM, Brightling CE, et al. Oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:A1197.
20. Tezpire 210 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Souhrn údajů o přípravku. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezpire-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezpire-epar-product-information_cs.pdf) [cit. 27. 7. 2023]
21. Diver S, Khalifaoui L, Emson C, et al. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1299-312.
22. Gauvreau G, Hohlfeld J, Boulet L-P, et al. Late Breaking Abstract—Efficacy of CSJ117 on allergen-induced asthmatic responses in mild atopic asthma patients. *Eur Respir J*. 2020;56 (Suppl 64):3690.
23. Zoumot Z, Busaidi AI N, Tashkandi W, et al. Tezepelumab for patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2022;15:371-379.
24. Préfontaine D, Nadigel J, Chouiali F, et al. Increased IL-33 expression by epithelial cells in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:752-4.
25. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, et al. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1484-90.
26. Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, et al. Efficacy and safety of itepekimab in patients with moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:1656-68.
27. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Tworek D, Mitchell PD, et al. IL-25 and IL-33 induce type 2 inflammation in basophils from subjects with allergic asthma. *Respir Res*. 2016;17:5.
28. Deng C, Peng N, Tang Y, Yu N, et al. Roles of IL-25 in type 2 inflammation and autoimmune pathogenesis. *Front Immunol*. 2021;12:691559.
29. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:1294-302.
30. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, et al. Use of fractional exhaled nitric oxide to guide the treatment of asthma: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204:e97-109.
31. Shrimanker R, Keene O, Hynes G, et al. Prognostic and predictive value of blood eosinophil count, fractional exhaled nitric oxide, and their combination in severe asthma: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:1308-12.
32. Hearn AP, Kavanagh J, d'Ancona G, et al. The relationship between Fenofen and effectiveness of mepolizumab and benralizumab in severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2093-6.
33. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018;6:51-64.

## 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](https://online.solen.cz)

PARTNER

**SERVIER**  
moved by you



# Role alergenové imunoterapie v ordinaci internisty

**Petr Čáp**

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Text nabízí aktuální pohled na alergenovou imunoterapii (AIT) jako metodu velmi účinného navození tolerance na aeroalergeny roztočů, pylů a jedu blanokřídlého hmyzu. Má vliv nejen na zmírnění, event. vymizení příznaků rinokonjunktivitidy, ale pronikavě snižuje riziko rozvoje astmatu či zmírňuje jeho projevy. V případě alergie na jed blanokřídlých (vosa a včela) může velmi účinně předcházet anafylaxi, což je život ohrožující alergie. Informovanost internistů o současných možnostech moderních galenických forem AIT je důležitá a velmi žádoucí pro včasné indikace a doporučení ke specialistům, protože farmakoterapie řeší pouze následek, nikoli příčinu. Naopak AIT má i chorobu modifikující účinek, je však potřeba ji podávat alespoň po dobu tří let. Je vhodná v indikovaných případech pro děti starší 5 let a u dospělých do 65 let. Nové snadno rozpustitelné a z dutiny ústní se přímo resorbující tablety mimo jiné nesmírně napomáhají adherenci k léčbě. Vyžadují však jistou osobní disciplínu a odpovědnost za vedení léčby.

**Klíčová slova:** alergenová imunoterapie, sublinguální tablety, astma.

## The role of allergen immunotherapy in the internist's consulting room

The text offers an up-to-date view of allergen immunotherapy (AIT) as a method of very effective induction of tolerance to aeroallergens of mites, pollens and venom of white-winged insects. It has an effect not only on the alleviation or disappearance of rhinoconjunctivitis symptoms, but it pervasively reduces the risk of asthma development or alleviates its manifestations. In the case of allergy to the venom of white-winged animals (wasp and bee), it can very effectively prevent anaphylaxis, which is a life-threatening allergy. Awareness of internists about the current options of modern galenic forms of AIT is important and highly desirable for early indication and referral to specialists, as pharmacotherapy only addresses the effect not the cause. Conversely, AIT also has a disease-modifying effect but needs to be administered for at least three years. It is suitable in indicated cases for children over 5 years and for adults up to 65 years. Among other things, the new easily dissolvable tablets, which are directly resorbable from the oral cavity, help enormously with adherence to treatment. However, they require some personal discipline and responsibility for treatment management.

**Key words:** allergen immunotherapy, sublingual tablets, asthma.

## Úvod

Alergenová imunoterapie (AIT) je způsob terapeutické intervence usilující o navození potřebné tolerance v organismu na imunoglobulinem E (IgE) zprostředkovanou přecitlivělost na běžné aeroalergeny (většinou pyly, roztoče domácího prachu a jed blanokřídlého hmyzu). Důvodem tohoto postupu není jen minimalizovat či odstranit projevy alergické rinokonjunktivitidy, ale ovlivnit i riziko rozvoje případného alergického astmatu či již existující výrazně zmírnit. Klasický protokol,

známý z minulého století prakticky od roku 1911, zahrnuje opakovanou subkutánní injekční aplikaci zvyšujícího se množství alergenového extraktu následovanou udržovacími injekcemi po dobu tří let. Tím se dosáhne specifické tolerance, která poskytuje klinický přínos i řadu let po jeho vysazení. V poslední době se jako účinná a bezpečná alternativa k injekční aplikaci prosazuje podávání sublinguálních rychle dispergovatelných tablet. U pacientů s potravinovou alergií tzv. perorální imunoterapie alergie na arašidy sice vyvolává účinnou „desenzibilizaci“, ale zatím

doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha  
Petr.Cap@homolka.cz

Převzato z: Farmakoter Revue. 2023;8(2):161-165.

ne dlouhodobou toleranci. Výzkum posledních desetiletí objasnil mechanismy AIT, které jsou základem imunoterapií indukované tolerance. Zahrnují snížení alergen specifických pomocných T leukocytů (T helper cells, Th2), indukci regulačních T a B lymfocytů a produkci IgG a IgA blokujících protilátek. Tyto a další mechanismy jsou stále předmětem dalšího bádání ve snaze dosáhnout bezpečnějších, účinnějších a pohodlnějších režimů a také trvalejší dlouhodobé tolerance. Předmětem zkoumání jsou také nová adjuvancia, rekombinantní alergeny (včetně hypoalergenních variant) a kombinace alergenů s imunomodifikátory nebo monoklonálními protilátkami zaměřenými na Th2 buněčné dráhy. To je však samozřejmě vysoce experimentální oblast.

## Alergenová imunoterapie

Alergenová imunoterapie je léčba, jejímž cílem je normalizovat patologicky zvýšenou odpověď organismu na neškodné látky (alergeny), kterým je vystaven, tedy navodit vůči nim toleranci. Imunoterapii alergenem v ČR indikují a provádějí výhradně alergologové. Je však důležité a v zájmu pacientů vysloveně žádoucí, aby se s jejími principy a možnostmi seznámili i lékaři jiných oborů, jako jsou praktici, pediatři, internisté, pneumologové a otorinolaryngologové. Jen tak je možno v dostatečné míře zabezpečit, aby byla tato specializovaná léčba zahájena včas. Bylo zjištěno, že průměrná prodleva od stanovení diagnózy alergie do zahájení imunoterapie je několik let, přičemž jen malý podíl nemocných potenciálně profitujících z této léčby ji skutečně dostává.

- Podstatou AIT je dlouhodobé podávání přesně stanovených dávek příčinného alergenů ve snaze indukovat specifickou toleranci na příslušný alergen.
- Na rozdíl od jakékoli farmakoterapie působí kauzálně. Alergenová imunoterapie odstraňuje příčinu (specifickou přecitlivělost), na jejímž podkladě se alergické onemocnění rozvíjí.
- AIT je zatím jedinou léčebnou metodou schopnou ovlivnit dlouhodobý vývoj a průběh alergického onemocnění.

Alergenová imunoterapie se v praxi provádí řadu desetiletí (poprvé byla popsána v roce 1911), nejprve jen empiricky, v posledních desetiletích jako metoda už zcela vyhovující požadavkům medicíny založené na důkazech (evidencebased medicine, EBM). V minulých letech byl často užíván výraz hyposenzibilizace, později specifická imunoterapie (alergenem). V současné době je doporučován název alergenová imunoterapie, který zdůrazňuje imunologickou intervenci léčebným alergenem.

Mechanismus účinku AIT zatím není zcela přesně objasněn. Cílem je potlačit převahu Th2 lymfocytů, která je podstatou alergické reaktivity ve prospěch Th1 odpovědi. Klíčová je zřejmě aktivace T a B regulačních lymfocytů (Treg, Breg), ale i regulačních buněk z oblasti přirozené imunity (regulační přirozené lymfoidní buňky [regulatory innate lymphoid cells, ILCreg] a regulační přirození zabíječi [regulatory natural killers, NKreg]) a tvorba blokujících protilátek izotypu IgG4. Byly prokázány změny v produkci atopických cytokinů, potlačení vlivu Th2 na produkci cytokinů IL4, IL5 a IL13, a naopak vzestup antialergicky tlumivě působících cytokinů IL10 a transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ). V důsledku těchto změn klesá produkce

specifických protilátek IgE a je snížena aktivace efektorových buněk účastnících se alergického zánětu (mastocyty, bazofily a eozinofily).

## Indikace AIT

Alergenová imunoterapie je indikována u pacientů s alergickou rýmou a alergickým bronchiálním astmatem a u pacientů se závažnou celkovou reakcí na jed blanokřídlého hmyzu. Nezbytnou podmínkou správné indikace AIT je průkaz přecitlivělosti I. typu (protilátkami IgE zprostředkované přecitlivělosti) na určitý alergen a současně průkaz příčinné souvislosti mezi expozicí tomuto alergenem a vznikem obtíží. To znamená, že k indikaci AIT nestačí testační a/nebo laboratorní průkaz senzibilizace na konkrétní alergen, ale pacient musí mít současně i klinické symptomy alergie při kontaktu s tímto alergenem. To znamená, že má obtíže v době kvetení sezonních pylových alergenů či existuje jasná souvislost mezi kontaktem s celoročně se vyskytujícími alergeny (roztoči z prachu, zvířecí alergeny) a rozvojem alergických potíží. V současné době se doporučuje používat výhradně standardizované alergeny s účinností prokázanou v klinických studiích. Na českém trhu aktuálně splňují výše uvedené požadavky tyto terapeutické alergeny: extrakty pylů břízy (břízovitých), dále travin a plevelů a extrakty roztočů a jedů blanokřídlého hmyzu (včela a vosa). Terapeutické extrakty alergenů psa a kočky jsou zatím stále podávány, ale jejich distribuce i schémata podávání jsou poněkud problematická a diskutabilní. Podávání dalších léčebných alergenů (potravin, léků) a AIT u pacientů s jinými diagnózami (potravinová alergie, atopický ekzém...) se provádí ve specializovaných centrech a mají zatím spíše experimentální charakter.

## Kontraindikace AIT

U každého pacienta je nutno individuálně zvážit přínos a rizika této léčby. Alergenová imunoterapie je kontraindikována u nemocných s maligními a závažnými interními chorobami a u pacientům s aktivním autoimunitním onemocněním. V případě akutního infekčního onemocnění se doporučuje při alteraci celkového stavu pacienta léčbu přechodně přerušit. Léčbu nezahajujeme u dětí mladších 5 let a u osob starších 65 let pro nedostatek dat z klinických studií. Rovněž tak nezahajujeme léčbu AIT v graviditě, přičemž pokračování dobře tolerované léčby v tomto období je přípustné. Vždy je nutná kontrola a případná úprava souběžně užívané léčby (betablokátory, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, které představují jistý potenciál nežádoucí bronchokonstrikce či případné diatézy angioedému). U pacientů s astmatem není možné podat AIT, pokud by plicní funkce nebyly dostatečné (objem vzduchu vydechnutého během první sekundy usilovného výdechu musí být alespoň > 70 % náležitých hodnot). Kontraindikací je samozřejmě i nonadherence k léčbě ze strany pacienta.

## Způsob podávání AIT

Aplikace subkutánní (SCIT): Depotní injekce jsou podávány do paže ve dvou fázích (vzestupné, trvající cca čtyři měsíce s aplikací 1x za jeden až za dva týdny, a udržovací s aplikací 1x za čtyři až osm týdnů). Účinná úhrnná doba léčby se doporučuje tři až pět let. U pacientů se sezónní pylovou alergií existují i zkrácené formy předsezónní terapie (nejčastěji

šest injekcí v průběhu tří měsíců před pylovou sezónou), avšak zde nelze počítat s potřebným dlouhodobým účinkem léčby.

Aplikace sublinguální (SLIT): Alergenový extrakt je podáván v roztoku či formou rychle dispergovatelných tablet (v ČR aktuálně dostupné jen pro alergeny pylů a roztočů), které se vstřebávají po rozpuštění přímo ze sliznice ústní dutiny. Aplikace alergického extraktu je u tablet každodenní (1x denně). Celková délka léčby je stejná jako u formy subkutánní.

## Nežádoucí účinky

Každá aplikace alergenu, subkutánní i sublinguální, může vyvolávat nežádoucí reakci. Buď lokální, která je poměrně častá a nebývá silná a naopak je dobře tolerována, nebo velmi ojediněle i systémovou, vzácně s vážným průběhem. Ohrožení systémovou reakcí (nastávající většinou při nedodržení správného postupu) je důvodem, proč smí být léčba injekční prováděna pouze na pracovišti technicky, a hlavně personálně vybaveném pro zvládnutí anafylaktické reakce. Pacient musí být po subkutánní aplikaci AIT vždy 30 minut sledován. Do této doby se podle literatury vyskytuje 90 % všech celkových anafylaktických reakcí. Aplikace SLIT byla vyvinuta jako bezpečnější a pacienty i personál méně časově zatěžující forma léčby. Podání alergenu je při jejím zahájení téměř pravidelně provázeno mírnou lokální reakcí sliznice ústní dutiny. Ta je však dobře tolerována a obvykle mizí do dvou týdnů od začátku kúry. První dávka alergenu by měla být vždy podána v ambulanci alergologa s následnou 30minutovou observací. Zde je nezbytné pacienta poučit o riziku závažnější reakce při nedodržení léčebného režimu (především o nutnosti přerušit léčbu v případě zvýšené teploty či při narušení celistvosti sliznice ústní dutiny po zubolékařských výkonech nebo příliš razantním čištění zubů).

Odpovědnost za nekomplikovaný průběh zde spočívá ve větší míře na pacientovi samotném.

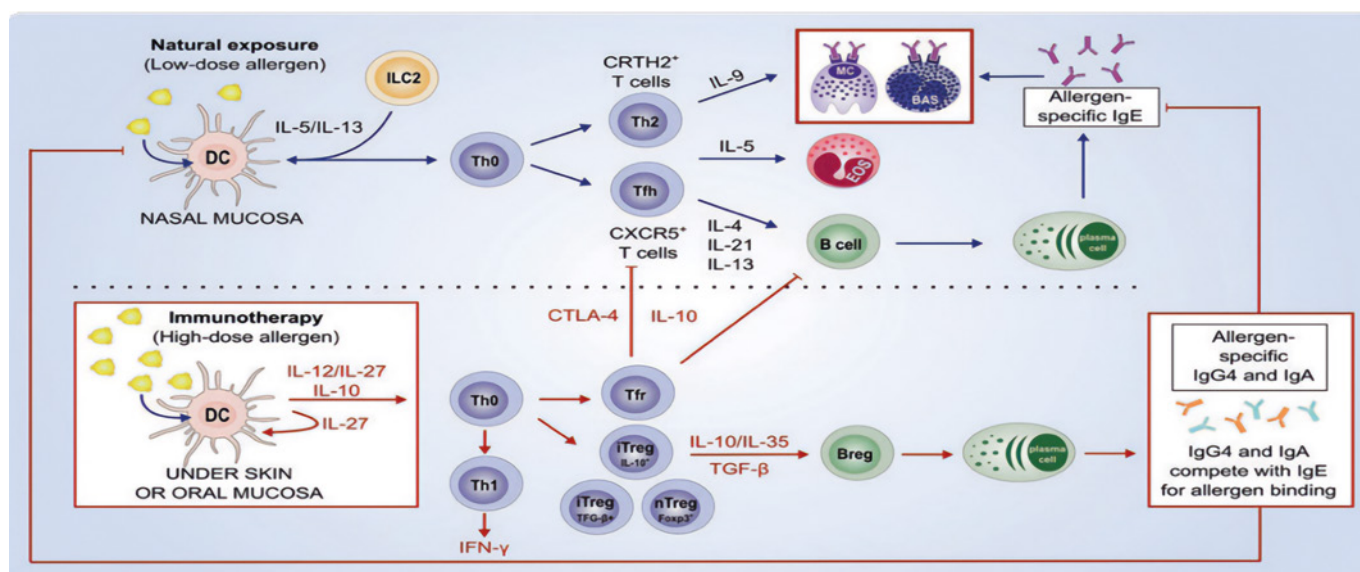
## Účinek AIT

Alergenová imunoterapie tak nejenže zmírňuje příznaky alergie, ale vede až k vymizení příznaků příslušné alergie a redukcí užívané symptomatické léčby. Je též prevencí progresu alergického onemocnění jak ve smyslu snížení intenzity onemocnění a rozvoje komplikací (rozvoj astmatu u pacientů s alergickou rýmou), tak i ve smyslu snížení rizika rozšíření alergie z původně monovalentní či oligovalentní na polyvalentní rozsah alergií. Preventivní a dlouhodobé působení AIT je v poslední době zvláště zdůrazňováno jako významný přínos této léčby. Bylo prokázáno především u kontinuálního dlouhodobého podávání subkutánní formy alergenu po dobu tří až pěti let. Vyhodnocení účinků AIT je možné pouze sledováním výskytu a intenzity alergických symptomů. Doporučeno je užívat vizuální analogovou škálu a spotřebu úlevové léčby. Laboratorní změny po AIT nekorelují s klinickou účinností AIT a nelze je v praxi využívat k jejímu spolehlivému hodnocení. Uznávaným měřítkem účinku AIT není ani pokles kožní reaktivity v kožním vpichovém (prick) testu na daný alergen.

## Vedení léčby

Léčba AIT se liší od běžné farmakoterapie i tím, že je naprosto individuální. Vhodnost indikace je nezbytné zvážit z mnoha pohledů. Kromě přesné diagnózy a celkového zdravotního stavu hraje roli i úroveň adherence k léčbě ze strany pacienta. Nejdůležitější je však typ alergenu, na který je pacient přecitlivělý, průkaz kauzality tohoto alergenu a u polyvalentních alergiků (jichž je většina) také vyhledání tzv. dominantního alergenu, jehož tolerance může zlepšit dlouhodobý

**Obr. 1.** Zjednodušené mechanismy AIT ilustrující schematicky význam inhibičního vlivu AIT na počátek i konec procesu alergie



BAS – bazofil, basophil; Breg – B regulační lymfocyt; regulatory B cell; CRTH2 – receptor prostaglandinu D2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes; CTLA-4 – cytotoxický protein asociovaný s T lymfocyty 4 (CD152); cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CXCR5 – C-X-C chemokinový receptor 5, C-X-C chemokine receptor type 5; DC – dendritická buňka, dendritic cell; EOS – eozinofil, eosinophil; Foxp3 – transkripční faktor z rodiny FOX, forkhead box P3 (scurfin); IFN – interferon; Ig – imunoglobulin, immunoglobulin; IL – interleukin; ILC2 – přirozená lymfoidní buňka typu 2, type 2 innate lymphoid cell; iTreg – indukovaný T regulační lymfocyt, inducible regulatory T cell; MC – žírná buňka, mast cell; nTreg – přirozený T regulační lymfocyt, natural regulatory T; Tfh – folikulární pomocný T lymfocyt, follicular helper T; TGF – transformující růstový faktor, transforming growth factor; Th – pomocný T lymfocyt, T helper cell

Zdroj: převzato z Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy. Allergy. 2019;74(Suppl):3-25.

stav a kvalitu života. Proto musí být pacient důkladně vyšetřen kompetentním specialistou a nelze se při indikaci léčby opírat pouze o výsledky hodnot specifických IgE protilátek. Mechanismy AIT nejsou dosud zcela objasněny a známé mechanismy ilustruje schéma 1.

## Alergoidy

Alergoidy jsou chemicky modifikované alergeny, které jsou v důsledku modifikace méně alergenní (méně nežádoucích účinků), více imunogenní (snazší dosažení dostatečné dávky alergenu, možnost kratšího podávání) a jsou lépe odolné proti proteolýze (možnost kombinovat alergeny s proteolytickou aktivitou v jednom přípravku). Mechanismus účinku AIT není do detailů znám, do popředí výzkumu se stále více dostávají slizniční dendritické buňky a regulační subtypy T lymfocytů a B lymfocytů (Treg a Breg), pro jejichž indukci je nezbytná dostatečná doba podávání AIT. Tyto přístupy užívají kratší léčebné režimy, například se třemi až šesti předsezónními injekcemi pro pylovou alergii. Není proto divu, že v nejlepším případě prokázaly pouze skromnou účinnost a žádné výhody z hlediska bezpečnosti ve srovnání s delšími cykly v průběhu několika let s použitím konvenčních standardizovaných alergenových extraktů. Zatím nejsou žádná přímá srovnání s těmito přístupy a konvenčními alergenovými extrakty.

Chemická modifikace alergenů pomocí glutaraldehydu nebo formaldehydu za vzniku alergoidů, se změněnou terciární strukturou a sníženou alergenicitou prokázala mírnou účinnost, ale žádné zjevné výhody oproti standardním extraktům, pokud jde o snížení alergických nežádoucích účinků.

## AIT u astmatu

V polovině 90. let minulého století byla publikována metaanalýza poukazující na skutečnost, že AIT je léčebnou možností u vysoce selektovaných pacientů s alergickým astmatem. V následujících letech řada dalších studií a metaanalýz opakovaně reportovala snížení symptomů, snížení bronchiální hyperreakivity a redukcí užívání protiastmatické medikace u SCIT i SLIT oproti placebo. Sublinguální imunoterapie na roztoče domácího prachu (house dust mite sublingual immunotherapy, SLITHDM) prokázala signifikantní snížení symptomů a signifikantní redukcí denní dávky inhalačních kortikosteroidů a během pětiletého sledování (tři roky léčby, dva roky poté sledování) snížení rizika rozvoje astmatu u dětí. Účinek léčby byl natolik významný, že byla SLITHDM implementována do guidelines Global Initiative for Asthma (GINA 2020) pro léčbu lehkého až středně těžkého asthma bronchiale dospělých a dětí starších 12 let.

## Perorální AIT potravinových alergií

Perorální imunoterapie potravinových alergií je stále převážně intenzivně studovanou oblastí moderní alergologie. Už v roce 2017

obsahoval doporučený postup European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) pro AIT, že perorální AIT může být zvážena u dětí od čtyř až pěti let s perzistující IgE zprostředkovanou alergií na kravské mléko, slepičí vejce a arašidy. Většina studií prokazovala účinek desenzibilizace u 60–80 % léčených dětí, čímž se zvýší práh pro reaktivitu při náhodném požití alergenu. Počátkem roku 2020 byl americkou Food and Drug Administration (FDA) schválen v USA první přípravek pro perorální AIT u alergie na arašidy u dětí Palforzia (peanut allergen powderdnfp). Užívá se jako prášek zamíchaný do jídla, po titraci s dávkou v řádu týdnů je denně podávána udržovací dávka. Léčba zvyšuje tolerovanou dávku alergenního proteinu, současně je ale nadále nutné pokračovat v eliminační dietě.

## Závěr

Internisté by dnes měli vědět, že alergolog disponuje uznávanou metodou AIT, jejíž účinnost a poměr riziko/přínos je nesrovnatelně vyšší než tzv. desenzibilizace v letech minulých. Došlo k vývoji nových galenických forem, zejména rychle rozpustných sublinguálních tablet, snáze použitelných u dětí a výrazně zvyšujících adherenci pacientů k této léčbě. Dříve byly pro tento účel používané jen injekční formy alergenů, a pokud byly na trhu perorální kapky (na cukr pro děti), nebyly vstřebatelné z dutiny ústní a jejich skutečná biologická dostupnost byla problematická. Výsledky byly také tím pádem nestandardní. U některých alergenových vakcín byl doložen v poslední době i chorobu modifikující účinek, což žádná farmaka v alergologii neumějí. Přitom cena AIT není tak astronomická jako u biologické léčby a nemá její úskalí ani nebyl doložen rozvoj následné autoimunity po jejím užití. Podání AIT má své vymezené indikace a kontraindikace. Je známo, že AIT má mnohostranně příznivý vliv. Terapie AIT zmírňuje klinickou symptomatologii alergické rinokonjunktivitidy, zabraňuje rozšíření i na jiné pylové alergeny a snižuje riziko rozvoje astmatu. Její mechanismus účinku není zatím zcela objasněn. Důležitá je aktivace především tzv. regulačních buněk, zejména T a B lymfocytů navozujících postupně určitou toleranci k příslušnému alergenu, s produkcí protizánětlivých cytokinů, zejména IL10, a tvorbou blokujících protilátek izotypu IgG4. Vše ve výsledku vede k určité zpětnovazební blokaci specifických IgE protilátek (cestou blokujících IgG4) a inhibici Th2 odpovědi jako takové. Zkušenosti s AIT jsou v ČR velmi bohaté u dětí i dospělých, s pyly i roztoči. V poslední době jsou k dispozici i studie s robustními daty nejen o rinokonjunktivitidě, ale i o vlivu AIT na asthma bronchiale. Téměř skokově se změnila situace v oblasti galenických forem AIT. Velmi se v praxi posledních let i u nás osvědčily sublinguální rychle dispergovatelné tablety nerozlišující dávku pro děti či dospělé vyžadující každodenní aplikaci jednotné dávky, což nesmírně usnadňuje adherenci k léčbě a velmi výrazně zlepšuje i léčebné výsledky, kterými se samozřejmě účinnost měří. Zájemce o hlubší ponor do velmi zajímavé oblasti nezbývá než odkázat na oborovou literaturu.

## LITERATURA

1. Čáp P. Role alergologie ve vnitřním lékařství dnes a naopak. *Vnitr Lek.* 2019;65:143-147.
2. Čáp P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. *Remedia.* 2017;27:78-84.
3. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:450-453.
4. Global initiative for asthma (GINA). 2022 GINA report; Global strategy for asthma management and prevention, 2022 [Internet]. GINA, 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2022/07/GINAMainReport2022FINAL220701WMS.pdf>.
5. Hamilton R. Diagnostika a léčba alergie na jedy blanokřídlého hmyzu. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:323-329.



# VÍCE LEPŠÍCH DNŮ bez alergie na trávový pyl<sup>3</sup>

GRAZAX®: Jediná trávová SLIT\* tableta se schváleným  
nemoc modifikujícím účinkem léčby.<sup>1,2</sup>

Zacílením na základní příčinu alergie na trávový pyl, GRAZAX® poskytuje trvalé snížení užívání symptomatické léčby a přináší dlouhodobou úlevu od příznaků rinitidy a konjunktivitidy a efekt přetrvává i po ukončení léčby.<sup>2-4</sup>

Zkrácený souhrn údajů o přípravku  
GRAZAX 75 000 SQ-T sublingvální lyofilizát

**Složení a léková forma:** Standardizovaný alergenový extrakt z travního pylu bojínku lučního (*Phleum pratense*). Alergeni pollinis graminis extractum 75 000 SQ-T na sublingvální lyofilizát. Sublingvální lyofilizát. Bílý až šedobílý kruhový sublingvální lyofilizát označený vyraženým symbolem na jedné straně. **Terapeutické indikace:** Onemocnění modifikující léčba rinitidy a konjunktivitidy vyvolané trávovým pylem u dospělých pacientů a dětí (starších 5 let) s klinicky významnými příznaky a diagnostikované pozitivním kožním prick testem a/nebo specifickým IgE testem na travní pyl. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka pro dospělé a děti (starší 5 let) je jeden sublingvální lyofilizát denně (75 000 SQ-T). Léčba přípravkem Grazax smí být zahájena pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou alergických onemocnění a s léčbou alergických reakcí. Způsob podání: Aby mohli pacient a lékař diskutovat o všech nežádoucích účincích a možném působení, doporučuje se, aby byla první dávka sublingválního lyofilizátu vzata pod lékařským dohledem (20 - 30 minut). Klinické účinky léčby alergické rinitidy a konjunktivitidy vyvolané trávovým pylem v sezóně je dosaženo, jestliže se s léčbou započato nejméně 4 měsíce před očekávaným začátkem sezóny travního pylu a pokračováno během celé sezóny. Jestliže je léčení započato 2-3 měsíce před sezónou, ještě může být dosaženo určitého účinku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku. Maligní nádorové onemocnění nebo systémové onemocnění postihující imunitní systém, například autoimunitní onemocnění, imunokomplexové onemocnění nebo nemo-

ci imunodeficiency. Zánětlivá onemocnění ústní dutiny s těžkými příznaky jako orální lichen planus se vředy nebo těžká orální mykóza. Pacienti s nekontrolovaným nebo těžkým astmatem (u dospělých: FEV1 < 70 % z předvídané hodnoty po přiměřené farmakologické léčbě, u dětí: FEV1 < 80 % z předvídané hodnoty po přiměřené farmakologické léčbě) nesmí být léčeni přípravkem Grazax. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Byly hlášeny závažné anafylaktické reakce, a proto je lékařský dohled na začátku léčby důležitým opatřením. V některých případech se závažné anafylaktické reakce vyskytly po dávce, která následovala po dávce zahajovací. Nástup systémových příznaků může zahrnovat zrudnutí, intenzivní pruritus dlaní rukou a plosek nohou, i jiných částí těla (jako při kopřivce). Může se též vyskytnout pocit horka, pocit nepohody a neklid anebo úzkost. V případě těžkých systémových reakcí, angioedému, polykacích obtíží, dýchacích obtíží, změně hlasu nebo pocitu plnosti v hrdle je třeba se ihned poradit s lékařem. Při léčení přípravkem Grazax je pacient vystaven alergenů způsobujícím příznaky alergie. Proto lze po dobu léčení očekávat především mírné až středně těžké místní alergické reakce. Astma je známým rizikovým faktorem těžkých systémových alergických reakcí. Grazax nebyl studován u pacientů s těžkým a nekontrolovaným astmatem. Pacienti s astmatem musí být informováni o nutnosti okamžitě vyhledat lékaře, pokud dojde k náhlému zhoršení astmatu. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Neexistují

## GRAZAX®

75 000 SQ-T sublingvální lyofilizát

extrakt alergenů trávového pylu z *Phleum pratense*

**UŽ DNES  
PRO JEJICH BUDOUCNOST<sup>4</sup>**

žádné údaje o klinických zkušenostech s užíváním přípravku Grazax u těhotných žen. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se laktace a užívání přípravku Grazax. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje týkající se fertilita a užívání přípravku Grazax. **Nežádoucí účinky:** Jedinci, kteří užívají Grazax, mohou především očekávat mírné až středně těžké lokální alergické reakce, které se objeví na počátku léčby, a které mají tendenci ke spontánnímu ústupu během 1 až 7 dnů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou svědění úst, podráždění v hrdle a otoky v ústech. Ve většině případů se očekává, že se reakce objeví do 5 minut po podání přípravku Grazax v každý den výskytu a vymizí po minutách až hodinách. Mohou se objevit těžší lokální nebo systémové alergické reakce. **Přípravek patří do farmakoterapeutické skupiny:** Alergenové extrakty, travní pyl, ATC skupina V01AA02. **Seznam pomocných látek:** želatina (rybího původu), mannitol, hydroxid sodný (pro úpravu pH). **Druh obalu a obsah balení:** Hliníkové blistrové karty s odstranitelnou hliníkovou fólií ve vnější krabičce. 30, 90 a 100 sublingválních lyofilizátů. Lék je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen ze zdravotního pojištění. **Držitel rozhodnutí o registraci:** ALK Abelló A/S, Bøge Alle 6-8, 2970 Horsholm, Dánsko. **Registrační číslo:** 59/467/06-C **Datum revize textu:** 16. 9. 2022

Zastoupení v ČR: ALK Slovakia s.r.o. – odštěpný závod  
Türkova 2319/5b, 149 00 Praha 4  
tel.: +420 233 312 907, www.alk.net/cz

**Reference:** 1. Senna GE, Calderon M, Milani M. Allergy immunotherapy tablet: Grazax® for the treatment of grass pollen allergy. Expert Rev Clin Immunol 2011 Jan;7(1):21–27. 2. SPC Grazax, Duben 2020. 3. Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-725. 4. Valovirta E et al. J Allergy Clin Immunol 2017 (in press) Doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014.

\*SLIT=sublingvální lyofilizát

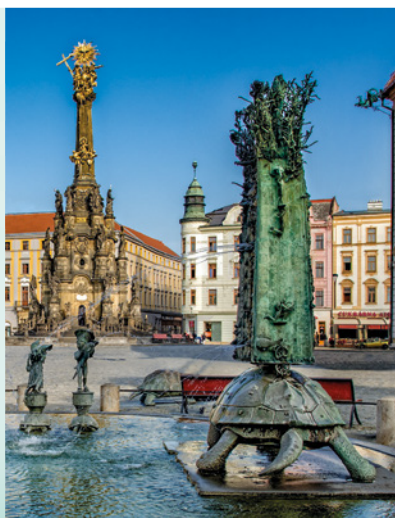
Datum zpracování textu: Březen 2023  
Kód: CZ-GZX-2300001

**ALK**

6. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has longterm preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10year followup on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-948.
7. Kučera P. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu. *Alergie* 2017;3:186-190.
8. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, doubleblind, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:568-575.
9. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (the PATstudy). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-256.
10. Petrů V. Specifická alergenová imunoterapie. *Med Praxi*. 2011;8:4077-4079.
11. PurreloD'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295-1302.
12. Rybníček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií, Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČSL JEP. 3. přepracované vydání [Internet]. ČSA-KI, 2021. Available from: [https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce\\_IT.pdf](https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce_IT.pdf).
13. Seberová E. Specifická alergenová imunoterapie dnes. *Med po prom*. 2018;1:11-22.
14. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;4:744-816.
15. Vachová M. Alergie na blanokřídlý hmyz. *Postgraduální medicína*. 2019;4:291-296.
16. Vachová M, Panzner P. Diagnostika alergie na jed hymenoptera. *Alergie*. 2017;3:165-171.
17. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1715-1725.



## 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](http://www.diabetologiepropraxi.cz)**



# Role eozinofilů v patogenezi, diagnostice a léčbě bronchiálního astmatu

**Jakub Novosad, Irena Krčmová**

Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové  
Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Existence buněk odpovídajících eozinofilům byla histopatologicky doložena již v první polovině 19. století. Samotný termín „eozinofily“ byl však poprvé použit až Paulem Ehrlichem v roce 1878. Od jejich objevení byla jejich existence spojována s bronchiálním astmatem, patogenezi helmintóz a později alergiemi. Od počátku 21. století prošlo chápání podstaty této buněčné populace zásadním přehodnocením a v roce 2010 J. J. Lee navrhl koncept „LIAR“ (Local Immunity And/or Remodeling/Repair), podtrhující rozsáhlé imunoregulační funkce eozinofilů v kontextu zdraví a nemoci. Brzy se dále ukázalo, že zralé eozinofily nejsou strukturně, funkčně ani imunologicky homogenní buněčnou populací. Tvoří naopak podtypy charakterizované odlišným vývojem, imunofenotypem, citlivostí na růstové faktory, lokalizací, rolí a osudem ve tkáních a především podílem na patogenezi onemocnění včetně astmatu. Pro hlavní podskupiny eozinofilů byly nedávno navrženy termíny rezidentní (rEos) a zánětlivé (iEos) eozinofily. Ukazuje se, že pochopení funkcí eozinofilních subpopulací a jejich identifikace ve tkáních je základní podmínkou správné diagnostiky, klasifikace a léčby chorob s eozinofily asociovaných. Lze tudíž předpokládat, že nové biomarkery odhalující hlubší biologickou povahu těchto buněk mohou významně rozšířit stávající paletu validovaných parametrů sledovaných u bronchiálního astmatu.

**Klíčová slova:** biologická léčba, biomarkery, bronchiální astma, eozinofily, imunofenotyp.

## The role of eosinophils in the pathogenesis, diagnosis and treatment of asthma

Cells corresponding to eosinophils were already histopathologically documented in the first half of the 19th century. However, the term „eosinophils“ was first used by Paul Ehrlich in 1878. Since the discovery of eosinophils, their existence has been associated with bronchial asthma, allergies and the pathogenesis of helminthic disorders. Since the beginning of the 21st century, understanding this cell population's nature has undergone a fundamental reassessment. In 2010, J. J. Lee proposed the concept of „LIAR“ (Local Immunity And/or Remodeling /Repair), underscoring the extensive immunoregulatory functions of eosinophils in the context of health and disease. It soon became apparent that mature eosinophils are not structurally, functionally, or immunologically homogeneous cell populations. On the contrary, they form subtypes characterized by distinct development, immunophenotype, sensitivity to growth factors, localization, role and fate in tissues and their contribution to the pathogenesis of various diseases, including asthma. Resident (rEos) and inflammatory (iEos) eosinophils have recently been proposed for the main eosinophil subsets. It turns out that understanding the functions of eosinophil subpopulations and their identification in tissues is an essential condition for the correct diagnosis, classification and treatment of diseases associated with eosinophils. It can therefore be assumed that new biomarkers revealing these cells' more profound biological nature can significantly expand the existing range of validated parameters monitored in bronchial asthma. Concurrently, they will contribute to more accurate diagnosis and more effective treatment of this disease.

**Key words:** biological treatment, biomarkers, bronchial asthma, eosinophils, immunophenotype.

## Úvod

Existence buněk odpovídajících eozinofilům byla pravděpodobně poprvé histopatologicky doložena v učebnici patologie Gottlieba Glugeho z roku 1843. Termín „eozinofily“ byl však poprvé navržen až Paulem Ehrlichem v roce 1878. Již v té době byla jejich existence spojována s patogenezi bronchiálního astmatu. V průběhu 20. století prošly představy o úloze eozinofilů v lidském těle značnými turbulencemi. Zatímco v průběhu 70. a 80. let byly eozinofily vnímány jako regulační prvky tlumící prozánětlivou aktivitu mediátorů uvolňovaných žírnými buňkami, na konci 80. a 90. let 20. století začaly být vnímány jako terminální efektorové buňky imunopatologického zánětu způsobující tkáňové poškození. Tradičně byla jejich přítomnost ve tkáních spojována především s obranou proti helmintárním infekcím a s patogenezi alergií a vykazovala typicky vysokou míru závislosti zejména na aktivitě jejich hlavního růstového faktoru – interleukinu-5 (IL-5).

Od počátku 21. století byly teorie o jejich fyziologických rolích v lidském těle kompletně revidovány a v roce 2010 J. J. Lee, bývalý prezident Mezinárodní společnosti pro eozinofily, navrhl koncept „LIAR“ (Local Immunity And/or Remodeling/Repair) (1) model komplexní úlohy eozinofilů v remodelačních a reparačních procesech, a to jak ve zdraví, tak v nemoci. Působivá práce nicméně vyvolala nemalé kontroverze a vznesla několik evolučně biologických otázek týkajících se fundamentální role eozinofilů v průběhu fylogeneze: 1) Proč si některé organismy vyvinuly jedinečnou hematopoetickou linii jako obranný mechanismus proti vybraným patogenům (helmintům), které obecně nejsou považovány za život ohrožující? 2) Proč eozinofilní leukocyty chybí téměř u všech metazoi a jsou přítomny až u pěti tříd obratlovců kmene Chordata (fylogeneticky se vyvíjejí jen cca 600 milionů let)? A dále, 3) jestliže se vyvinuly eozinofily jako vrozená obrana hostitele proti helmintům, proč selektivní tlaky řízené patogeny nevedly ke vzniku alternativních hematopoetických signálních drah mimo interleukin-5 (IL-5)? (Vznik a vývoj eozinofilů je sice dále regulován prostřednictvím IL-3 a kolonie stimulující faktor pro granulocyty a makrofágy – GM-CSF, nicméně v daleko menší míře) (1).

Kromě předpokládaných antimikrobiálních funkcí začala být nově eozinofilům přisuzována rovněž úloha v morfogenezi tkání, slizniční homeostáze a metabolismu, ačkoli důkazy pocházely a pocházejí především ze zvířecích modelů (2). Jejich regulační a imunomodulační potenciál byl jednoznačně prokázán v gastrointestinálním traktu (tenké střevo navíc představuje fyziologický rezervoár eozinofilů v těle) (3), v tukové tkáni (4) či plicích (5). Společnou charakteristikou oblastí s vysokým počtem eozinofilů je vysoký buněčný obrat (1).

Brzy se ukázalo, že zralé eozinofily nejsou imunologicky homogenní buněčnou populací, ale tvoří více či méně strukturně a funkčně odlišné podtypy, které mají rozdílný vývoj, lokalizaci, úlohu a osud ve tkáních, zejména během stavů aktivace zánětu (5–7). Proto bylo navrženo nové klasifikační schéma, které sestává z eozinofilních progenitorů, eozinofilů v ustáleném stavu a dále regulačních/rezidentních eozinofilů (rEos, někdy též označovaných jako eozinofily typu 1) a zánětlivých/inflamatorních eozinofilů (iEos, nebo eozinofily typu 2) (5, 8).

Je zřejmé, že pochopení vzniku a funkcí fenotypově odlišných skupin eozinofilů je nezbytnou podmínkou k objasnění patogeneze chorob

s těmito buňkami asociovaných a dále k jejich efektivní diagnostice a konečně i léčbě, zejména biologické.

## Konvenční pohled na roli eozinofilů ve tkáních

Experimentální studie prováděné převážně na zvířecích modelech (zejména myších) opakovaně prokázaly, že tkáňové eozinofily kromě jistého antiinfekčního potenciálu přispívají např. k regeneraci svalové tkáně, normálnímu vývoji mléčných žláz a pohlavních orgánů, tvorbě IgA protilátek v trávicím traktu a ovlivňují citlivost na inzulín v tukové tkáni (3–5, 7). V kostní dřeni eozinofily produkcí IL-4 např. podporují zrání B-lymfocytů a udržují po dlouhou dobu při životě plazmatické buňky. Eozinofily mají pravděpodobně také imunomodulační potenciál při vytváření repertoáru specifických receptorů T-lymfocytů v thymu jako součást centrální indukce tolerance (9). Evolučně biologicky lze předpokládat, že se eozinofily mediovaná imunitní reakce (později označovaná jako „T2- high“ reaktivita nebo reaktivita typu 2, viz dále) mohla vyvinout za účelem omezení poškozujícího zánětu. Existují dokonce důkazy, že některé parazitární infekce mohou regulační funkce eozinofilů zneužívat ve svůj prospěch a usnadnit si tak vlastní přežívání ve tkáních (10).

Konvenčně však byly eozinofily vnímány (zejména v průběhu 80. a 90. let 20. století) jako buňky schopné omezit růst parazitů ve tkáních. Podmínkou efektorových antiinfekčních i regulačních mechanismů eozinofilů je jejich schopnost uvolňovat do svého okolí biologicky vysoce aktivní látky vznikající v buněčných organelách či lipidových tělískách (kationické proteiny a lipidové mediátory). Eozinofily dále vylučují Charcot-Leydenovy krystaly (Galektin 10) z primárních granulí a velké množství cytokinů, chemokinů a růstových faktorů (11). Vlastní proces aktivace eozinofilů je iniciován vazbou příslušného aktivního ligandu na povrchový receptor.

K uvolnění všech produktů může dojít několika způsoby, 1) klasickou exocytózou (zejména v prostředí bakteriální infekce), 2) složenou exocytózou (vylučování několika různých produktů najednou přes nově vytvořený „fúzní“ buněčný kompartment, časté u helmintůz), 3) nejčastěji se vyskytující postupná degranulace, zprostředkovaná především tzv. „sombrovými granulami“ (unikátní vezikulotubulární struktury sloužící pravděpodobně především k transportu obsahu specifických granulí na povrch eozinofilu). Ke konečnému způsobu uvolnění aktivních mediátorů do okolí dochází při 4) cytolýze po nekrotické smrti eozinofilu (16, 18), která je spolu s postupnou degranulací pro úlohu eozinofilů ve tkáních nejdůležitější. Po cytolýze eozinofilů zůstávají izolovaná uzavřená granula ve tkáních exprimující na svém povrchu receptory pro cytokiny, chemokiny a cysteinylóvé leukotrieny. Interakce s příslušnými ligandy vede k následnému uvolnění obsahu granulí (9). Volná eozinofilní granula (FEG) pravděpodobně hrají významnou roli v patogenezi astmatu (14) a jejich výskyt může být spojen také s tvorbou autoprotiátek proti proteinům produkovanými eozinofily, jako je eozinofilní peroxidáza (EPX) (15).

Některé proteiny produkované eozinofily mají vlastnosti, které mohou kromě eliminace helmintů bránit i infekcím virovým, bakteriálním a plísňovým. Eozinofily jsou schopny fagocytózy a intracelulárního zabíjení (produkují k tomuto účelu volné kyslíkové a dusíkové radikály,

exprimují indukovatelnou NO syntetázu (iNOS) a generují NO působící toxicky na intracelulární parazity včetně virů (16) a prezentace antigenu pomocným T-lymfocytům (17). Některé kationické proteiny mají RNAázovou aktivitu. V neposlední řadě mohou eozinofily vytvářet tzv. „extracelulární DNA pasti“ (Extracellular Eosinophil Traps – EET), jimiž mohou eliminovat gramnegativní bakterie např. ve sliznici gastrointestinálního traktu, některé parazity a viry. Tvorba EET je spojena se smrtí eozinofilů značovanou jako EETóza.

Tkáňová a imunopatologická aktivita eozinofilů může být následně spojena s 1) tvorbou trombů, 2) poškozením neuronů a konečně 3) fibrotizací (17). V dýchacích cestách je tak jejich komplexní působení spojováno s procesy remodelace (19).

## Eozinofily jako biomarker astmatu

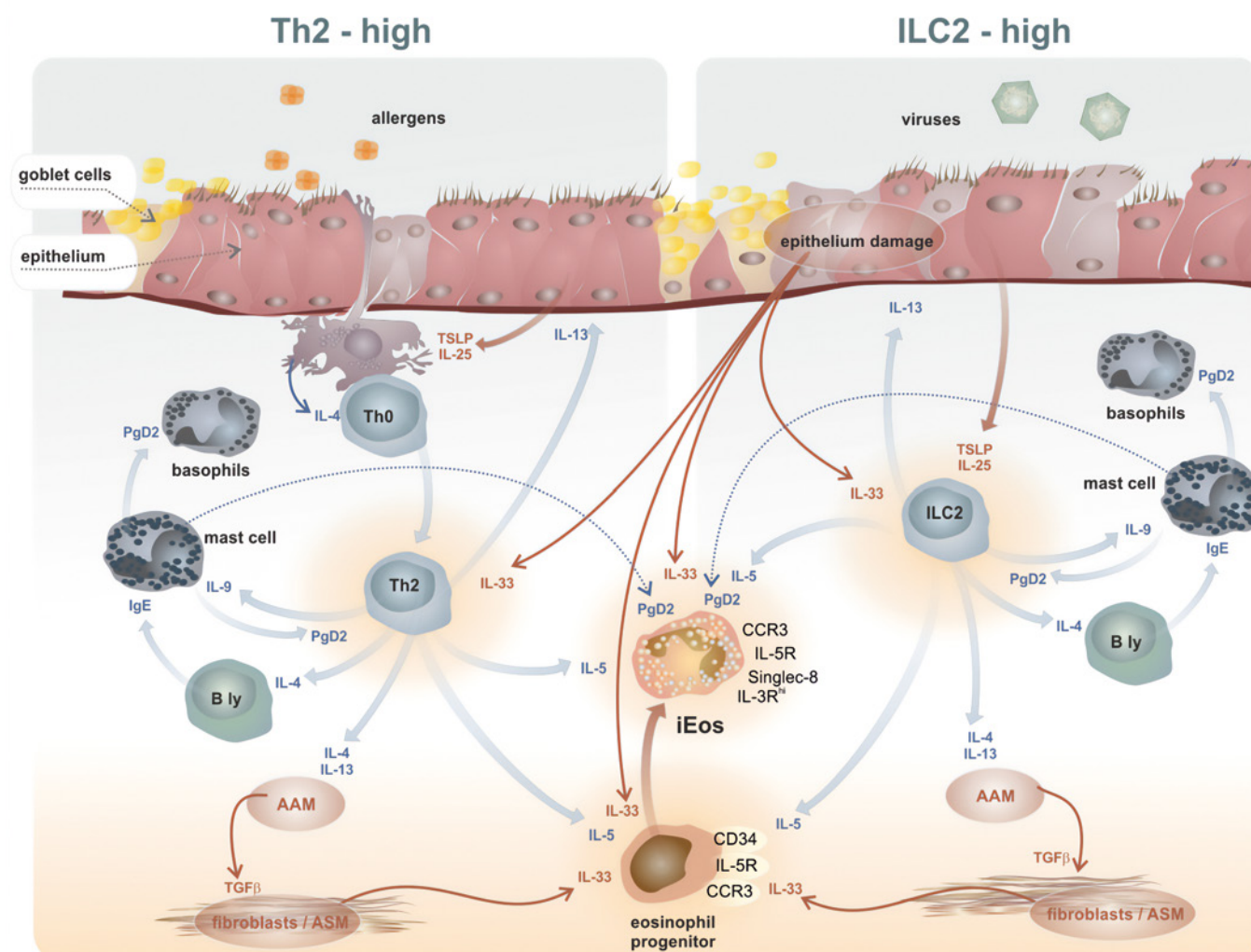
Vyšetření eozinofilů u pacientů s bronchiálním astmatem obecně má mezi ostatními biomarkery jedinečné postavení, vzhledem k přesvědčivým důkazům o jejich zásadní roli v samotné patogenezi onemocnění. Průkaz jejich přítomnosti ve sputu byl již v 50. letech 20. století spojován se zvýšenou vnímavostí astmatu ke kortikoidní léčbě. Jejich přítomnost v bioptických a cytologických vzorcích dýchacích cest dala vzniknout konceptu eozinofilního a neeozinofilního astmatu a ve své podstatě i pojmům fenotyp a endotyp. V současnosti jsou zánětlivé

endotypy astmatu označovány jako tzv. „T2- high“ (dříve eozinofilní) nebo „T2- low“ (dříve non-eozinofilní), kde primárním rozlišujícím faktorem je přítomnost eozinofilního zánětu (nověji obecně označeného tzv. jako zánět typu 2 pro vůdčí roli Th2 a ILC2 buněk). U nemocných trpících astmatem se známkami T2-high zánětu musíme následně rozlišit, zda k němu dochází primárně na základě specifické, alergické, atopické reaktivity (Th2- high, eozinofilní, alergické astma), nebo je-li zánětlivý proces řízen dominantně nespecifickými, nealergickými, neatópickými mechanismy prostřednictvím vrozené imunity (ILC2-high, eozinofilní, nealergické astma). Imunologické a do značné míry i klinické důsledky obou příslušných aktivačních modelů jsou částečně podobné, přičemž se eozinofily vyskytují v samotném jádru zánětlivých procesů (20), viz obr. 1: T2-high zánětlivé endotypy astmatu.

Identifikace zánětlivého endotypu astmatu se ukázala být nezbytnou nejen pro diagnostiku onemocnění, ale také pro odhad jeho klinické závažnosti, rizika exacerbací, bronchiální hyperreaktivity či remodelace dýchacích cest a je rovněž významným prediktorem odpovědi na konvenční protizánětlivou léčbu inhalačními nebo systémovými kortikoidy.

Zlatým standardem pro průkaz eozinofilního – T2-high zánětlivého endotypu je tradičně považován relativní počet eozinofilů v indukovaném sputu přesahující 2 nebo 3 %. V klinické praxi se však toto vyšetření pro svou náročnost jak při odběru, tak v preanalytické i analytické fázi

**Obr. 1.** T2-high zánětlivé endotypy astmatu (44), obrázek autora, komentář v textu



měření provádí jen výjimečně. V současné době proto za tímto účelem používáme trojici validovaných a standardizovaných biomarkerů – absolutní počet eozinofilů v periferní krvi (AEC), frakci oxidu dusnatého ve vydechaném dechu (FeNO) a produkci imunoglobulin E (IgE) spolu s alergologickým vyšetřením (21, 22). Vzájemný vztah mezi uvedenými biomarkery je však stále předmětem diskuzí, nicméně jistě není lineární, a to ani mezi krevními a tkáňovými eozinofily.

Patrně největší množství informací a dat o vyšetření krevních a tkáňových eozinofilů bylo získáno díky biomarkerovým studiím a studiím účinnosti biologické terapie zaměřené proti IL-5. První randomizovaná kontrolovaná studie (fáze IIa) hodnotila účinek monoklonální protilátky anti-IL-5 (SB-240563) na stav dýchacích cest po expozici inhalačním alergenem u neselektovaných pacientů s mírným astmatem v roce 2000. Výsledkem sice bylo významné snížení eozinofilů v periferní krvi po dobu 16 týdnů a v indukovaném sputu čtyři týdny po infuzi, nicméně bez vlivu na klinické výsledky – pozdní alergickou reakci nebo hyperreaktivitu vyvolanou histaminem (23). Zklamání z neúspěchu antieozinofilní terapie u astmatu vedlo dokonce k pochybnostem o kauzalitě vztahu mezi eozinofily a bronchiálním astmatem. Jak se však později ukázalo, zásadním důvodem selhání byla velká biologická variabilita onemocnění, která snížila statistickou sílu pro průkaz klinického efektu léčby. Bylo proto do budoucna nutné lépe specifikovat cílovou skupinu astmatiků, kteří by mohli mít z terapie prospěch. V té době (v roce 2008) přišel Haldar se svou první shlukovou analýzou, která do jisté míry prokázala možnou nezávislost klinických projevů na intenzitě zánětu, a tím i existenci diskordantních forem onemocnění (symptomy bez zánětu nebo naopak zánět bez příznaků) (24). Pokud studijní skupiny aplikovaly léčbu nově pouze u astmatiků s převažujícím eozinofilním zánětem definovaným eozinofilii sputa navzdory systémové léčbě kortikosteroidy, bylo dosaženo statisticky, ale zejména i klinicky významného účinku (25–27). Zpočátku byli tito pacienti charakterizováni zvýšenými eozinofily v indukovaném sputu ( $\geq 3\%$ ). Později (pro umožnění rutinního hodnocení) byly definovány zvýšením počtu eozinofilů v periferní krvi ( $\geq 150$  buněk/ $\mu\text{l}$  v době screeningu nebo  $\geq 300/\mu\text{l}$  alespoň jednou za poslední rok) (28). Hlavním přínosem uvedených studií byl tedy jednak definitivní důkaz účinnosti antieozinofilní anti-IL-5 léčby, ale stejně tak i logické zařazení identifikace imunologického fenotypu astmatu do rutinních diagnosticko-terapeutických algoritmů.

V dalších fázích klinického testování léčby zaměřené proti IL-5 byly prahové hodnoty absolutního počtu periferních eozinofilů identifikující vhodné nemocné nejčastěji stanoveny v rozmezí 150–400 buněk/ $\mu\text{l}$ . Obecně se však ukázalo, že čím vyšší je počet eozinofilů v periferní krvi, tím větší je pravděpodobnost jejich přítomnosti ve tkáních, včetně indukovaného sputa (pravděpodobně existuje určitá „spouštěcí hladina“ eozinofilů v periferní krvi, která umožní jejich vstup do tkání), a tím větší je i předpokládaný efekt antieozinofilní léčby (29).

Diskuze o vztahu vyšetření periferních eozinofilů k eozinofilii v dýchacích cestách a jeho přínosu k identifikaci zánětlivého endotypu, rizika zhoršení nebo exacerbace astmatu a hodnocení jeho odezvy na terapii (biologickou nebo konvenční protizánětlivou) nadále přetrvává. Manali Mukherjee a Parameswaran Nair zdůraznili mnoho problémů:

1. eozinofily v indukovaném sputu mohou předpovídat ztrátu kontroly astmatu s vyšší citlivostí ve srovnání s jejich počtem v periferní krvi,
2. korelace mezi eozinofily v periferní krvi a indukovaným sputem se s rostoucí tíží astmatu snižuje,
3. eozinofily v periferní krvi nemusí nutně odrážet fenomén lokální eozinofiloózy v periferní tkáni,
4. zvýšení počtu eozinofilů v periferní krvi bylo prokázáno např. v souvislosti s terapií lebrikizumabem (anti-IL-13) nebo dupilumabem (anti-IL-4R $\alpha$ ) bez vazby na ztrátu kontroly astmatu,
5. spíše než samotný jejich počet je třeba brát v úvahu funkční stav, aktivaci a degranulaci (30).

Pochybnosti ohledně spolehlivé implementace vyšetření eozinofilie periferní krve do běžné klinické praxe přizívají i další důležité otázky. Mezi ně patří mimo jiné:

6. nejistota týkající se asociace klinických výsledků léčby s hodnotami periferní eozinofilie,
7. jaká (pokud existuje) je skutečně spolehlivá prahová hodnota eozinofilie periferní krve pro predikci klinického průběhu onemocnění a jeho odpovědi na cílenou terapii zaměřenou proti IL-5(R),
8. kolikrát by vzhledem k jeho variabilitě měla být eozinofilie prokázána a nakonec,
9. lze sledováním počtu eozinofilů v periferní krvi sledovat účinnost léčby, zejména u pacientů s těžkou formou onemocnění, u kterých je nízký stupeň korelace s eozinofily v indukovaném sputu nejvíce patrný (29)?

Shrňme, že vyšetření eozinofilů v periferní krvi je nezbytné (i když v některých ohledech stále diskutabilní a problematické) vyšetření při kontrolách pacientů s bronchiálním astmatem. Nepochybně poskytuje informace o zánětlivém endotypu nemoci, přispívá k lepšímu odhadu prognózy a pravděpodobnosti efektu protizánětlivé léčby (steroidy nebo biologiky především zaměřenými proti eozinofilům), nicméně musí být vždy interpretována opatrně a v širokém klinickém kontextu choroby a již probíhající terapie (31).

## Tkáňové eozinofily a nové pohledy na jejich plasticitu a funkci

Eozinofily jsou mimořádně dynamickou a nehomogenní buněčnou populací, a to jak na úrovni progenitorů (především v kostní dřeni, ale i v periferních tkáních, včetně plic v průběhu tzv. eozinofiloózy *in situ*), tak ve stadiu plně vyzrálých a imunokompetentních buněk. Historicky byly popisovány dva typy eozinofilů s odlišnou specifickou hmotností: jednak eozinofily s normální hustotou (normodenzní, specifická hmotnost  $\geq 1,085$  g/l), a ty s nižší hustotou (hypodenzní, specifická hmotnost  $< 1,085$  g/l), přičemž hypodenzní představují aktivovaný fenotyp (32). Autoři Prin a kol. byli první, kteří zaznamenali, že vyšší cytotoxické schopnosti eozinofilů byly pozorovány u hypodenzních eozinofilů a byly spojeny s vyšší úrovní vakuolizace (33). Další výzkum odhalil, že zvýšený počet hypodenzních eozinofilů v periferní krvi souvisí např. i s klinickou závažností astmatu a hyperreaktivitou dýchacích cest (34). Tyto buňky

byly rovněž pozorovány v tekutině z bronchoalveolární laváže (BALF) po expozici antigenu (32).

Později Abdala-Valenciová a spol. analyzovali plasticitu fenotypu myších eozinofilů v natrávené plicní tkáni a BALF pomocí průtokové cytometrie 6 hodin po stimulaci ovalbuminem. Postupný průnik eozinofilů z plicního intersticia do dýchacích cest byl spojen s transformací fenotypu Siglec-F<sup>med</sup>CD11c na fenotyp Siglec-F<sup>high</sup>CD11c<sup>low</sup>. Navíc s konkrétními imunofenotypy souvisely i specifické morfologické rozdíly (Siglec-F<sup>med</sup>CD11c- eozinofily měly jádro prstencového tvaru, a představovaly možný analog k normodenzním eozinofilům, zatímco Siglec-F<sup>high</sup>CD11c<sup>low</sup> buňky měly jádra segmentovaná, známky vyšší vakuolizace a nižší denzitu). Autoři pozorovali, že vznik fenotypu Siglec-F<sup>high</sup>CD11c<sup>low</sup> (hypodenzní eozinofily) je spojen s migrací do slizničního kompartmentu (35). Jiní popsali podobné subpopulace eozinofilů i v myších plicích stimulovaných alergenem. Tento koncept byl následně rozšířen na tkáňovou klasifikaci myších eozinofilů rozlišující mezi:

1. progenitory eozinofilů (nezralé eozinofily rekrutované jako prekurzory nebo procházející hematopoézou in situ),
2. eozinofily v ustáleném stavu (klidové eozinofily),
3. eozinofily typu 1 (obsahující kruhové jádro, mající normální denzitu a fenotyp Siglec-F<sup>med</sup>CD11c) a,
4. eozinofily typu 2 (nesoucí imunofenotyp Siglec-F<sup>high</sup>CD11c<sup>low</sup> se segmentovaným jádrem, vakuolizací a nízkou denzitou).

Eozinofily typu 1 jsou intersticiální / stromální eozinofily sehrávající pravděpodobně důležitou úlohu v průběhu imunitní aktivace typu 1 (T2- low) na rozdíl od eozinofilů typu 2 asociovaných dominantně s epitelem a imunitní reaktivitou typu 2 (8).

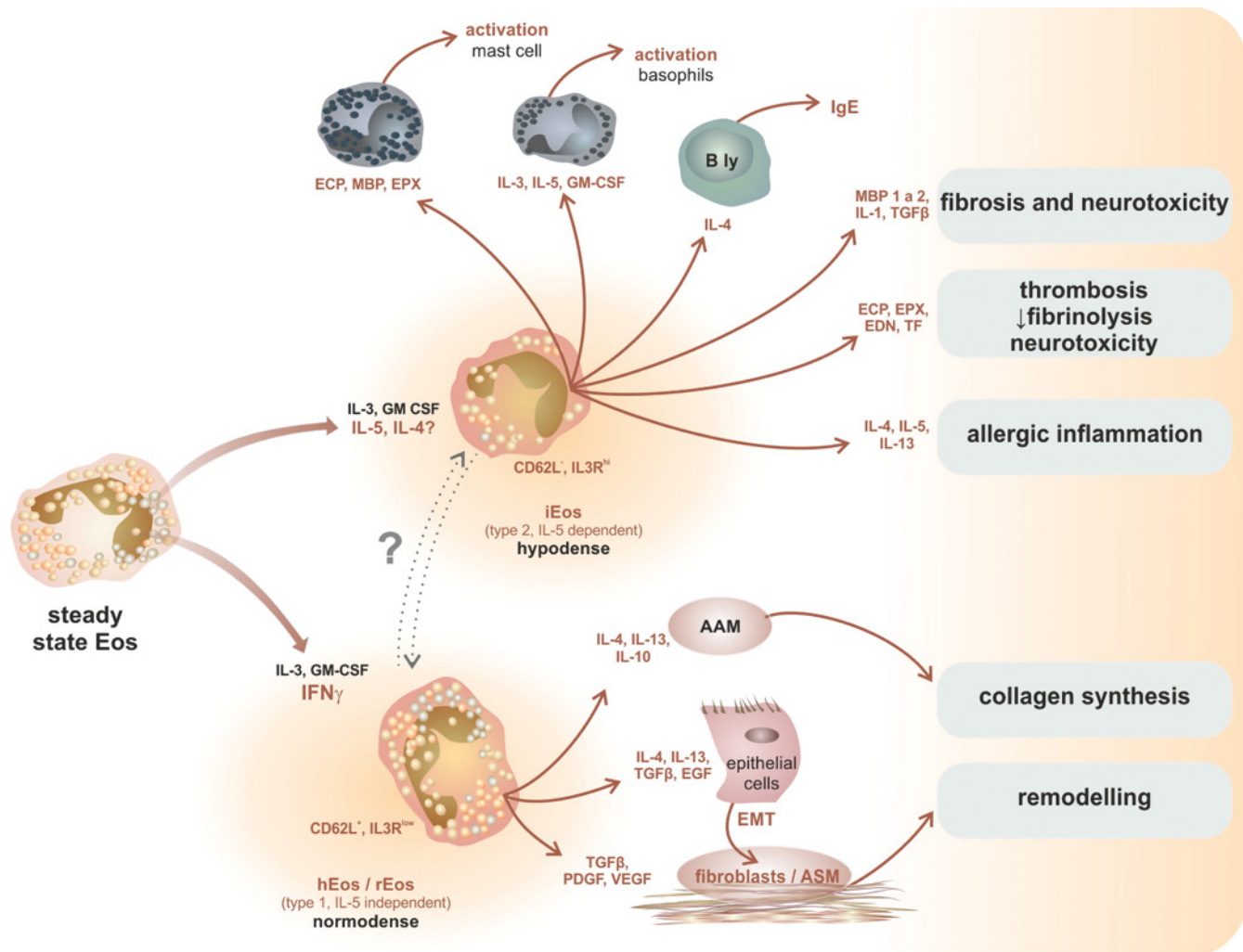
V souladu s dichotomickým modelem eozinofilů typu 1 a 2 Mesnilová a kol. v roce 2016 objevili fenotypově odlišné podtypy eozinofilů v myších plicích jak v klidovém stavu, tak po iniciaci alergického zánětu roztočí domácího prachu. Tyto buňky byly následně označeny jako rezidentní eozinofily – rEos (Siglec-F<sup>med</sup>CD62L<sup>+</sup>CD101<sup>low</sup>, na IL-5 nezávislé parenchymální buňky s kruhovitým jádrem) a zánětlivé eozinofily – iEos (Siglec-F<sup>high</sup>CD62L<sup>+</sup>CD101<sup>high</sup>, peribronchiální buňky závislé na IL-5 se segmentovaným jádrem). Studie dále prokázala, že rEos aktivují geny zapojené v negativní regulaci imunitní odpovědi a potlačují zánět typu 2. Autoři navíc popsali dvě analogické fenotypově odlišné skupiny eozinofilů i v lidských plicích zdravých dárců – CD62L<sup>+</sup>IL-3Rlow a ve sputu pacientů s astmatem CD62LlowIL-3Rhigh (5). Replikace protokolu imunofenotypizace odhalila přítomnost těchto buněk i v nosních polypech pacientů trpících CRSwNP (36). Publikované nálezy tedy naznačují, že jsou klasifikace založené na morfologických změnách, denzitě nebo imunofenotypu téměř identické a extrapolovatelné z myších modelů i na lidské jedince (37).

Z předchozích nálezů dále vyplývá, že jak již samotný přestup eozinofilů z krevního řečiště do tkání, tak následná interakce s buňkami intersticia jsou neodmyslitelně spojeny s jejich významnou morfologickou a funkční transformací, která je příkladem intratkáňové buněčné diferenciaci a mobility. Tyto imunofenotypové změny navíc korelují se závažností onemocnění (37) a odrážejí aktivaci tkáňových eozinofilů. Pro tento účel můžeme analyzovat i mnoho dalších povrchových mar-

kerů, s pozitivní (např. CD11b, CD11c, CD13, CD18, CD25, CD69, CD123 (IL-3Ra), HLA-DR nebo TSLPR) nebo negativní (např. CR3, IL-5Ra, a CD62L (L-selektin)) korelací se stavem aktivace (36, 37).

Značné úsilí bylo věnováno odhalení hlavních rolí různých eozinofilních subpopulací (zejména rEos a iEos) ve zdraví i nemoci (9). Za fyziologických okolností rEos pravděpodobně významně přispívají k regeneraci tkání (38) a mají potenciál inhibovat zánět typu 2 v plicích (5). Naopak iEos buňky vládnou potenciálně významně destruktivní silou iniciující možnou tkáňovou patologii (1, 7, 9). Navíc v souladu s tkáňovou kinetikou naivních a aktivovaných eozinofilů jsou rEos lokalizovány hlavně v plicním parenchymu, na rozdíl od iEos, které sídlí primárně ve sliznici dýchacích cest a unikají do sputa (2, 5). Rozsáhlá analýza eozinofilů v dýchacích cestách tento názor podpořila a zároveň prokázala, že intraepiteliální eozinofily jsou spojeny s endogenní hyperreaktivitou dýchacích cest (AHR) a zánětem typu 2 a mohou interagovat s intraepiteliálními mastocyty prostřednictvím cysteinylových leukotrienů (CysLT) k regulaci zánětu dýchacích cest (39). Funkční subtypy eozinofilů jsou schematicky znázorněny na obr. 2.

Je stále předmětem diskuze, zda je tato fundamentální funkční diferenciaci eozinofilů iniciována již v kostní dřeni, v periferní krvi, nebo až po vstupu do tkání. Jinými slovy, zda jsou tyto procesy odrazem „endotypizace“ eozinofilů již během jejich vývoje v kostní dřeni, nebo následkem tkáňově indukované „plasticity“, čili lokální transformace eozinofilů prostřednictvím interakce s tkáňovým mikroprostředím (2). První studie z 80. let minulého století prokázaly přítomnost hypodenzních eozinofilů u astmatických pacientů v oběhu (40), a tyto buňky byly od počátku interpretovány jako aktivované eozinofily. Vykazují zvýšené přežívání, adhezi, metabolismus kyslíku, produkci superoxidu a cytotoxicitu závislou na protilátkách ve srovnání s eozinofily normodenzními (41). Pozdější imunofenotypizační studie potvrdily přítomnost různých podskupin eozinofilů (rEos a iEos) v periferní krvi i tkáních (5, 42). Stále však není jasné, zda hlavní zdroj signálů ovlivňujících funkční transformaci pochází dominantně z kostní dřeni nebo z periferních tkání, či zda je pod vlivem léčby (2). Van Hulst a kol. porovnávali profily genové exprese eozinofilů v krevním oběhu u zdravých kontrol a pacientů s alergickým nebo těžkým eozinofilním astmatem (T2-high zánětlivý endotyp) léčených buď mepolizumabem (anti-IL-5), nebo omalizumabem (anti-IgE). Zjistili, že prakticky žádný rozdíl v programu genové aktivity rezidentních eozinofilů u pacientů léčených mepolizumabem ve srovnání s eozinofily zdravých kontrol a pacientů léčených omalizumabem není patrný. Tyto výsledky podporují myšlenku, že biologika namířená proti IL-5 do tohoto procesu pravděpodobně významněji nezasahují (43). Nadcházející studie by proto měly porovnat heterogenitu krevních (a dřeňových) eozinofilů pacientů s astmatem (nebo jinými eozinofilními poruchami) s různými zánětlivými fenotypy (2) a dále, zda identifikace jejich fenotypu dokáže přispět ke zpřesnění indikace cílené biologické léčby namířené buď proti cirkulujícímu IL-5 (mepolizumab, reslizumab), nebo proti receptoru (IL-5Ra – benralizumab) (44–46). Konečně, vzájemný vztah mezi zrajícími tkáňovými eozinofily a specifickým tkáňovým mikroprostředím může být bilaterální. Nejen eozinofily, ale i plně diferencované epiteliální buňky mohou podléhat určité reverzibilní fenotypové transformaci za

**Obr. 2.** Funkční subtypy eozinofilů (44), obrázek autora, komentář v textu

řízení cytokiny indukovanými mj. i eozinofily (IL-4 a IL-13 nebo růstové faktory, např. TGFβ či fibroblastový růstový faktor FGF) – epiteliálně-mezenchymální tranzici (EMT) (47).

### Jaké otázky stále čekají na odpovědi?

Již více než sto let vnímáme spojení mezi eozinofily a eozinofilním (T2- high) astmatem jako klinicky relevantní, což vedlo k rozvoji nových diagnostických a terapeutických možností a zejména pak k zavedení cílené biologické léčby. Navzdory obrovskému pokroku v této oblasti se však stále potýkáme s elementárními problémy spojenými s fenotypizací onemocnění, výběrem, načasováním, monitorováním, změnou nebo indikací k ukončení specifické antieozinofilní léčby. Některé iritující otázky mohou znít:

1. Jak můžeme zjednodušit a zpřesnit diagnostiku astmatu, zejména ve smyslu identifikace zánětlivého endotypu? (Reálná role biomarkerů je stále předmětem diskuze)

2. Jaká biologická léčba bude pro konkrétního pacienta nejlepší? (Imunologické charakteristiky potenciálních respondérů na příslušné léčebné modality se v současné době významně překrývají)

3. Jak monitorovat účinek léčby? (Je vhodnější řídit se klinickým nebo laboratorním nálezem? Jaká je hierarchie jednotlivých vyšetření a jejich spolehlivá interpretace?)

4. Pokud registrujeme klinický efekt léčby, můžeme si být jisti, že dosažená účinnost je nejlepší možná? Jak rychlá a stabilní může klinická odpověď být?

5. Je pozorovaná klinická odpověď dostatečná pro pokračování v léčbě, nebo bychom měli zvážit její změnu, ukončení, nebo úpravu dávkování?

Jak již bylo zmíněno dříve, identifikace zánětlivého fenotypu či endotypu astmatu je nezbytným krokem k nastavení efektivní terapie, zejména biologické. V každodenní klinické praxi se za tímto účelem musíme řídit krom klinického stavu a anamnézy pouze vyšetřeními validovaných a standardizovaných biomarkerů s dobře definovanými hraničními hodnotami (AEC v periferní krvi nebo ve sputu, FeNO a alergologické vyšetření a stanovení celkového a specifického IgE). Všechny tyto výstupy mají za cíl detekovat T2-high zánětlivý endotyp, nicméně jejich klinická interpretace je odlišná, vzhledem k tomu, že jde o odlišně regulované parametry. Izolovaná nebo kombinovaná pozitivita tudíž informuje o odlišné dominující cytokinové signalizaci v patogenezi onemocnění a podporuje tak odlišnou léčebnou strategii. Je častým problémem, že jeden pacient může být potenciálně vhodný pro více terapeutických přístupů. Například 88 % všech pacientů s těžkým astmatem v International Severe Asthma Registry (ISAR) mělo alespoň

jeden pozitivní biomarker, 59 % mělo dvojnásobnou pozitivitu a 27 % bylo trojnásobně pozitivní (hranice byly: AEC  $\geq$  300/ $\mu$ l, FeNO  $\geq$  25 ppb a IgE  $\geq$  75 kU/l) (48). V jiné průřezové analýze výchozích dat celkové populace nemocných s astmatem splňovalo 78 % charakteristiky alergického astmatu (potenciálně způsobilých pro anti-IgE terapii), 39,5 % z nich by však mělo reagovat i na antieozinofilní léčbu (anti-IL-5(R)). A ze 40,6 % pacientů s eozinofilním astmatem (pravděpodobní respondéři na anti-IL-5(R) terapii) by 75,8 % z nich mohlo potenciálně reagovat na léčbu anti-IgE díky přítomné alergické reaktivitě (49). Všechna biomarkerová vyšetření jsou navíc v čase nestabilní, a je tudíž obtížné stanovit jednoduchou a všeobjímající interpretaci příslušných nálezů (50).

Klinická povaha onemocnění (fenotyp) je vždy směsí odlišných patogenetických procesů (endotypy), které se mohou různě kombinovat (51). Tato redundance může rezultovat v nedostatečnou účinnost léčby, která cílí na jeden konkrétní imunologický proces. Není proto překvapivé, že i správně indikovaná biologická léčba dokáže redukovat těžké exacerbace astmatu pouze o 30–50 % (52). Antieozinofilní léčba namířená proti IL-5(R) u pacientů s těžkým eozinofilním astmatem je účinná jen u cca 83 % nemocných (69 % respondérů a pouze asi 14 % superrespondérů definovaných klinickým, laboratorním a spirometrickým zlepšením) (53). Ačkoli jsou klinické a laboratorní charakteristiky pacientů potenciálně vhodných pro anticytokinovou (anti-IL-5) nebo antireceptorovou (anti-IL-5R) léčbu prakticky stejné, důsledky použití jednotlivých biologik se výrazně liší. Stejně tak je i nestejná povaha tzv. průlomových exacerbací v případech selhání léčby (54, 55) vyžadující rozdílné terapeutické řešení (56). Kromě toho pouze u 30,12 % pacientů s astmatem léčených mepolizumabem a u 40 % pacientů léčených benralizumabem je onemocnění po 12 měsících léčby uvedeno do kompletní remise (57–59).

Řešení všech výše uvedených limitací úspěšné biologické léčby těžkého astmatu vyžaduje podrobnější pochopení imunopatogeneze choroby. Současné používané biomarkery zjevně nejsou dostatečné k identifikaci superrespondérů mezi všemi pacienty

s těžkým astmatem, a poskytují pouze rozmazaný obraz endo/ fenotypu onemocnění. Na druhou stranu máme k dispozici důkazy, že např. zvýšený počet hypodenzních/aktivovaných eozinofilů v periferní krvi je patognomickým rysem eozinofilního bronchiálního astmatu (40), vykazujícího jistou míru korelace s antigenní expozicí dýchacích cest (32) a se závažností onemocnění (34). Fenotypové změny eozinofilů (60) jsou pravděpodobně v souladu s možnou dysregulací rezidentních a zánětlivých eozinofilů (rEos/iEos) v průběhu vzniku a rozvoje astmatu (5).

Příslušné buněčné populace mohou být navíc relativně snadno detekovatelné v periferní krvi a deregulace jejich poměrů např. může odrážet alergickou stimulaci u pacientů s alergickým astmatem (42) nebo přítomnost komorbidit, jako je CRSwNP (36). Tato vyšetření mohou tedy pravděpodobně mít potenciál zpřesnit naše rozhodovací algoritmy pro volbu biologické léčby (6), a proto jsou další klinická data podporující tuto hypotézu očekávána s velkými nadějemi.

## Závěr

Eozinofily představují fascinující buněčnou populaci s rozsáhlým polem působení v lidském těle. Naše chápání jejich role ve specifických patologiích se za posledních 20 let exponenciálně rozšířilo a vedlo k vývoji cílené antieozinofilní biologické terapie založené na interakci buď s hlavním růstovým faktorem eozinofilů (IL-5), nebo s povrchovými molekulami eozinofilů (IL-5R $\alpha$ ). Obě léčebné modalities se nicméně liší jak v klinických, tak biologických a laboratorních dopadech. Přestože se vyšetření eozinofilů v periferní krvi stalo nezbytnou podmínkou diagnostiky a fenotypizace astmatu, izolované stanovení jejich počtu vykresluje složité biologické procesy jen v hrubých rysech a je nedostatečné pro rozhodnutí, který léčebný postup má větší šanci na úspěšnou kontrolu astmatu nebo dokonce na navození klinické či kompletní remise. Věříme, že funkční a fenotypová charakteristika cirkulujících či tkáňových eozinofilů může přispět k řešení alespoň některých klinických otázek.

## LITERATURA

- Lee JJ, Jacobsen EA, McGarry MP, et al. Eosinophils in health and disease: The LIAR hypothesis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2010;40:563-575.
- Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ. Eosinophils as drivers of severe eosinophilic asthma: Endotypes or plasticity? *Int J Mol Sci*. 2021;22:10150.
- Loktionov A. Eosinophils in the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of major colorectal disorders. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:3503-3526.
- Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, et al. Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014;157:1292-1308.
- Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *Journal of Clinical Investigation* 2016;126:3279-3295.
- Rothenberg ME. A hidden residential cell in the lung. *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126:3185-3187.
- Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:1-6.
- Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol*. 2018;104:95-108.
- Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:746-760.
- Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, et al. Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol*. 2009;182:1577-83.
- McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:1-14.
- Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: Form and function. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289:17406-17415.
- Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104:85-93.
- Persson C, Uller L. Theirs but to die and do: primary lysis of eosinophils and free eosinophil granules in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:628-633.
- Mukherjee M, Bulir DC, Radford K, et al. Sputum autoantibodies in patients with severe eosinophilic asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018;141:1269-1279.
- Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al. Human and mouse eosinophils have antiviral activity against parainfluenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55:387-394.
- Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, et al. Eosinophils from Physiology to Disease: A Comprehensive Review. *Biomed Res Int*. 2018;2018:28.
- Mukherjee M, Lacy P, Ueki S. Eosinophil extracellular traps and inflammatory pathologies-untangling the web! *Front Immunol*. 2018;9:2763.
- Humbles AA, Lloyd CM, McMillan SJ, et al. A Critical Role for Eosinophils in Allergic Airways Remodeling. *Science* (1979). 2004;305:1776-1779.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2022;386:157-171.
- Global Initiative For Asthma (GINA). DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. 2019.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2022 update). Global Initiative for Asthma. 2022;1-186.

23. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*. 2000;356:2144-8.
24. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:218-224.
25. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma. *N Engl J Med*. 2009;360:973-984.
26. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for Prednisone-Dependent Asthma with Sputum Eosinophilia. *New England Journal of Medicine*. 2009;360:985-993.
27. Pavord ID, Haldar P, Bradding P, et al. Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. *Thorax*. 2010;65:370.
28. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *New England Journal of Medicine*. 2014; 71:1198-1207.
29. Nair P, O'Byrne PM. Measuring Eosinophils to Make Treatment Decisions in Asthma. *Chest*. 2016;150:485-7.
30. Mukherjee M, Nair P. Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med*. 2015;3:824-825.
31. Kostikas K, Brindicci C, Patalano F. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD. *Curr Drug Targets*. 2018;19:1882-1896.
32. Kroegel C, Liu MC, Hubbard WC, et al. Blood and bronchoalveolar eosinophils in allergic subjects after segmental antigen challenge: Surface phenotype, density heterogeneity, and prostanoid production. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 93:725-734.
33. Prin L, Capron M, Tonnel AB, et al. Heterogeneity of human peripheral blood eosinophils: Variability in cell density and cytotoxic ability in relation to the level and the origin of hypereosinophilia. *Int Arch Allergy Immunol*. 1983; 72:336-346.
34. Kuo HP, Yu TR, Yu CT. Hypodense eosinophil number relates to clinical severity, airway hyperresponsiveness and response to inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *European Respiratory Journal*. 1994;7:1452-1459.
35. Abdala Valencia H, Loffredo LF, Misharin A V, et al. Phenotypic plasticity and targeting of Siglec-FhighCD11c low eosinophils to the airway in a murine model of asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;71:267-271.
36. Matucci A, Nencini F, Maggiore G, et al. High proportion of inflammatory CD62L low eosinophils in blood and nasal polyps of severe asthma patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023;53:78-87.
37. Kanda A, Yun Y, Bui D Van, et al. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions. *Allergology International*. 2021;70:9-18.
38. Shah K, Ignacio A, McCoy KD, et al. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2020;13:574-583.
39. Al-Shaikly T, Murphy RC, Parker A, et al. Location of eosinophils in the airway wall is critical for specific features of airway hyperresponsiveness and T2 inflammation in asthma. *European Respiratory Journal*. 2022;60:2101865.
40. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, et al. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;132:981-985.
41. Peters MS, Gleich GJ, Dunnette SL, et al. Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: A morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood*. 1988;71:780-785.
42. Januskevicius A, Jurkeviciute E, Janulaityte I, et al. Blood Eosinophils Subtypes and Their Survivability in Asthma Patients. *Cells*. 2020;9:1248.
43. Van Hulst G, Jorssen J, Jacobs N, et al. Anti-IL5 mepolizumab minimally influences residual blood eosinophils in severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2022;59:2100935.
44. Novosad J, Krčmová I, Souček O, et al. Subsets of Eosinophils in Asthma, a Challenge for Precise Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 5716.
45. Freeman CM, Curtis JL, Hastie AT. Finding the Right Biological: Eosinophil Subset Differences in Asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. Epub ahead of print 13 June 2023. DOI: 10.1164/RCCM.202305-0811ED.
46. Cabrera López C, Sánchez Santos A, Lemes Castellano A, et al. Eosinophils Subtypes in Asthmatic and COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. Epub ahead of print 18 April 2023. DOI: 10.1164/rccm.202301-01490C.
47. Ijaz T, Pazdrak K, Kalita M, et al. Systems biology approaches to understanding Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) in mucosal remodeling and signaling in asthma. *World Allergy Organ J*. 2014;7:13.
48. Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9:2680-2688.e7.
49. Chen M, Shepard K, Yang M, et al. Overlap of allergic, eosinophilic and type 2 inflammatory subtypes in moderate-to-severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2021;51:546-555.
50. Corren J, Du E, Gubbi A, et al. Variability in Blood Eosinophil Counts in Patients with Eosinophilic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2021;9: 1224-1231.e9.
51. Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, et al. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:13978.
52. Rogliani P, Calzetta L, Matera MG, et al. Severe Asthma and Biological Therapy: When, Which, and for Whom. *Pulm Ther*. 2020;6:47-66.
53. Eger K, Kroes JA, ten Brinke A, et al. Long-Term Therapy Response to Anti-IL-5 Biologics in Severe Asthma-A Real-Life Evaluation. *J Allergy Clin Immunol. Pract* 2021;9:1194-1200.
54. McDowell PJ, Diver S, Yang F, et al. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1174-1184.
55. Poznanski SM, Mukherjee M, Zhao N, et al. Asthma exacerbations on benralizumab are largely non-eosinophilic. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;76:375-379.
56. Nair P, O'Byrne PM. Medical algorithms: Approach to adult asthma exacerbations. *Allergy*. 2021;76:3556-3559.
57. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145:75-65.
58. Menzies-Gow A, Szeffler SJ, Busse WW. The Relationship of Asthma Biologics to Remission for Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9:1090-1098.
59. Maglio A, Vitale C, Pelaia C, et al. Severe Asthma Remissions Induced by Biologics Targeting IL5/IL5R: Results from a Multicenter Real-Life Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24:2455.
60. Mengelers HJJ, Maikoe T, Hooibrink B, et al. Down modulation of L-Selection expression on eosinophils recovered from bronchoalveolar lavage fluid after allergen provocation. *Clinical and Experimental Allergy*. 1993;23:196-204.

## Pro věrné čtenáře

Součástí Vnitřního lékařství 6/2023 je navíc supplementum **Zaznělo na XXXI. výročním sjezdu České kardiologické společnosti.**

Najdete v něm přehledná shrnutí několika zajímavých bloků z jarního kongresu České kardiologické společnosti v Praze a Brně.

Věříme, že pro vás připomenutí této významné internistické akce bude přínosné.



# FENO a potenciál jeho využití u astmatu

**Petr Čáp**

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Autor rekapituluje mechanismy vzniku FENO v epiteliálních buňkách sliznice dolních dýchacích cest a zaměřuje se na využití tohoto biomarkeru astmatu v klinické praxi i s ohledem na nově nastupující biologickou léčbu těžké formy onemocnění. Frakční vydechovaný oxid dusnatý (FeNO) je endogenní plynná molekula, reflektující neinfekční zánět dýchacích cest. Rozebírá recentní světové práce o významu FENO u omalizumabu, dále u léčby cílené na blokaci interleukinu IL-5, tedy mepolizumabu, reslizumabu nebo receptoru proti IL-5 benralizumabu, které jsou schválené jako přídatná léčba u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu dospělých. FENO jako marker astmatu ovlivnitelný biologickou léčbou, a tedy využitelný k hodnocení účinnosti léčby, se však zdá vhodný zejména u dupilumabu (anti-IL-4 a 13) a nejnověji u tezepelumabu (anti-TSLP). Biologická léčba zaměřená na IL-5 sice snižuje eozinofilní zánět, ale má omezený vliv na aktivaci epiteliálních buněk, kde se FENO tvoří. Testování FENO je nákladově efektivní a v kombinaci s klinickým hodnocením zlepšuje léčbu astmatu.

**Klíčová slova:** FENO, astma, biologická léčba.

## FENO potential in asthma

Mechanisms of FENO production in epithelial cells in the area lower airways is being resumed. The author focuses on usage of this biomarker in clinical practice and with respect to new established upcoming biological treatment just in severe variants of the disease. Recent publications of FENO are analysed in omalizumab and other types of biological treatment such as mepolizumab and reslizumab, concentrated on IL-5 or receptor for IL-5 benralizumab. They have been approved as an additional treatment of severe refractory eosinophilic adult asthma. FENO as a marker of asthma influenceable by biological treatment can be used to evaluate the efficiency of therapy and it is mainly suitable in dupilumab (anti-IL-4 and 13) and the latest in tezepelumab (anti-TSLP). The biological treatment focused on IL-5 reduces eosinophilic inflammation, however has a limited influence to activate epithelial cells where FENO is being created. The cost to benefit ratio of FENO is advantageous and this biomarker in combination with other clinical assessment improves asthma treatment.

**Key words:** FENO, asthma, biological treatment.

## Úvod

Astma je značně heterogenní onemocnění a účinnost jeho léčby vyžaduje přesnou diagnostiku. Pro její stanovení je rozhodující anamnéza, stále je důležité i fyzikální vyšetření a z pomocných metod je zlatým standardem i nadále spirometrie. Máme však ještě další možnosti k upřesnění diagnózy, a to jsou u astmatu některé biomarkery, jejichž významu se v posledních letech věnuje opět pozornost s nástupem biologické léčby indikované u těžkých forem onemocnění (1).

U astmatu byly k predikci léčebné odpovědi, hodnocení adherence a pro vedení optimální léčby navrženy klíčové biomarkery astmatu. Jde především o v praxi vyzkoušený a osvědčený vydechovaný oxid dusna-

tý, tzv. FENO (fractional exhaled nitric oxide), dále eozinofily (ve sputu a v periferní krvi) a celkové IgE (imunoglobulinu izotypu IgE). Vyšetření eozinofilů v indukovaném sputu je bohužel značně pracné a povahou semiinvazivní, a proto není v praxi rutinně používán. U eozinofilů v krvi se nehodnotí procentuální podíl, ale absolutní počet AEC (absolute eosinophil counts). Všechny uvedené ukazatele jsou cenné, nikoli však zcela rovnocenné. Není ani tak důležitá jejich korelace, ale jejich vzájemné doplnění, které poskytuje komplexnější obraz nemoci u konkrétního jedince. Kromě konvenčních biomarkerů astmatu (FENO, AEC a celkové IgE) existuje samozřejmě řada dalších indikátorů potenciálně využitelných u astmatu (cytokiny, prostaglandiny, leukotrieny, resolviny,

malonyldialdehyd aj.) detekovaných a kvantifikovaných v tzv. kondenzátu vydechovaného vzduchu. Ty jsou však stále jen předmětem výzkumu, a to nejen medicínského, ale i potravinářského a vojenského. Zkoumání exhalovaných biomarkerů dnes představuje velké interdisciplinární pole. Přes nespornou výhodu neinvazivního charakteru těchto biomarkerů však brání jejich zavedení do praxe chybějící standardizace. Fenotypizace astmatu rozlišuje stále astma eozinofilní (alergické a nealergické) a noneozinofilní. V rámci endotypizace se u astmatu nyní užívá označení slizniční zánět typu T2-low a T2-high. Th2 lymfocyty produkují interleukin IL-4, IL-5 a IL-13 a ty vedou k aktivaci B-lymfocytů (plazmocytů) tvořících IgE (imunoglobulin izotypu E), žírných buněk a bazofilů a eozinofilních granulocytů. Podle buněk regulujících eozinofilní astma se rozděluje skupina T2-high ještě na dvě podskupiny: první je zánět řízený pomocnými Th2 lymfocyty (zpravidla alergický, eozinofilní) a druhá je „ILC2-high“ řízený dominantně přirozenými lymfoidními buňkami ILC2 (innate lymphoid cells) (zpravidla nealergické, eozinofilní). Tyto ILC2 jsou aktivovány převážně epiteliálními cytokiny IL-25 a IL-33 a TSLP (thymickým stromálním lymfopoetinem). Obě tyto cesty T2-high se navzájem prolínají a vedou ke zvýšené infiltraci eozinofilů v dýchacích cestách.

Tzv. astma T2-low je spojeno se slizniční neutrofilii DC či pauci-granulocytárním profilem a často fixovanou obstrukcí. U neutrofilního zánětu mezi klíčové mediátory patří IL-8, IL-17 a IL-23. Tento typ astmatu na rozdíl od T2-high nereaguje na léčbu KS (kortikosteroidy). Zánět typu T2 reflektují z biomarkerů FENO a eozinofily sputa či AEC, pro noneozinofilní zánět není odpovídající biomarker zatím k dispozici.

## Vydechovaný oxid dusnatý

Vyšetření frakčně exhalovaného oxidu dusnatého (FENO) je v současné době nepochybně významným pomocníkem v detekci a kvantifikaci slizničního eozinofilního zánětu dolních dýchacích cestách (DC) a má diagnostický význam jako doprovodný ukazatel bronchiálního astmatu a je užitečný v diferenciální diagnóze respiračních chorob. Po bezmála 15 letech zkušeností s měřením FENO jako užitečné neinvazivní a rychlé diagnostické metody užívané alergology a pneumology jako POCT (point of care testing) díky malému přenosnému přístroji s okamžitou dostupností bez závislosti na laboratoři máme k dispozici i řadu recentních přehledových textů světových periodik, které detailně popisují metodu i její souvislosti (2, 3). Využití FENO má za sebou již bohatou historii se všemi fázemi vývoje postojů k nové metodě uvedené nově na trh od nekritického nadšení, přes zklamání z nadměrného očekávání i relativní vyvážení v přístupu dnes, které je samozřejmě dané nárůstem údajů z klinických studií a vlastních již značných zkušeností s měřením tohoto biomarkeru u různých stavů. Oxid dusnatý (NO)

v orálně vydechovaném vzduchu pochází hlavně z respiračního epitelu. Plyn NO je produkován indukovatelnou (zánětotočnou) NO-syntázou (iNOS), která je regulována transkripčním faktorem STAT-1, pod vlivem homeostatického interferonu gama. U pacientů s astmatem je exprese iNOS zvýšena interleukinem IL-4 a IL-13 prostřednictvím aktivace STAT-6 v bronchiálním epitelu. Vydechovaný NO tedy primárně signalizuje lokální T-pomocnými buňkami typu 2 řízený zánět v bronchiální sliznici. S těmito charakteristikami je vydechovaný NO vhodným markerem pro predikci odpovědi na inhalační KS a pro sledování protizánětlivého účinku. Metodika měření vydechovaného NO byla standardizována na základě mezinárodního konsenzu (4, 5). Současně doporučované mezní hodnoty jsou uvedeny v přehledné tabulce 1. Relativizujícími faktory hodnot FENO jsou kromě jiných asi nejvýznamnější věk a výška, kouření, expozice alergenu u senzibilizovaných jedinců a samozřejmě terapie KS. Stále konsenzus ATS z r 2011 zohledňuje tyto četné faktory v doporučení používat spíše mezní body (zvláště pro děti a dospělé) než stanovení referenčních rozsahů (Tab. 1). To nové, co v poslední době ještě více oživilo zájem o FENO, je nebyvalý vzestup nabídky biologické léčby, včetně té zaměřené na těžké astma, která však potřebuje objektivizovat a kvantifikovat zánět v dolních DC. Ten je ovšem u astmatu značně heterogenní. Úspěšnost léčby je přitom dosti závislá na imunofenotypizaci slizničního zánětu, k čemuž FENO významně přispívá, nikoli však exkluzivně. Poslední poznatky doporučují používat ho v kombinaci s ostatními metodami v zájmu vyšší výpovědní hodnoty, tedy v klinickém kontextu (ACQ-asthma control questionnaire) a s AEC. Zájemce o hlubší ponor do dané problematiky nezbyvá pro omezený publikační prostor odkázat na články z recentních světových periodik (6, 7).

## Další biomarkery u astmatu

Dle recentních doporučení využívat FENO v kombinaci s ostatními metodami je nezbytné alespoň krátce zmínit ostatní v praxi užívané biomarkery astmatu. Stanovení AEC je levné, snadno měřitelné a re-produkovatelné a do jisté míry koreluje s počtem eozinofilů ve sputu. Zvýšení AEC je spojeno se závažností astmatu i zvýšeným rizikem astmatických exacerbací. Rozpětí AEC  $\geq 300\text{--}400/\mu\text{l}$  ( $\geq 0,3\text{--}0,4 \times 10^9/\text{l}$ ) se obvykle používá jako mezní hodnota pro identifikaci zvýšeného počtu těchto buněk. Léčba systémovými KS snižuje AEC. Tento počet se může v průběhu času měnit, což vyžaduje opakovaná vyšetření. Navíc počet eozinofilů v rozmezí od 150 do 400 buněk/ $\mu\text{l}$  může také predikovat odpověď na biologickou léčbu cílenou na dráhu IL-5 (mepolizumab, reslizumaba benralizumab). Kromě AEC je v praxi dostupné jako biomarker astmatu celkové IgE. Protože terapeutická účinnost omalizumabu je srovnatelná u pacientů s výchozími hodnotami IgE mezi 30 a 700 U/ml,

**Tab. 1.** Tabulka mezních hodnot FENO dle různých směrnic

Mezní hodnoty FENO podle různých doporučení		
	Dospělí	Děti
<b>ATS (2011)</b> <b>(Americká hrudní společnost)</b>	Vysoká: > 50 ppb Střední: 25–50 ppb Nízká: < 25 ppb	Vysoká: > 35 ppb Střední: 20–35 ppb Nízká: < 20 ppb
<b>NICE (2017)</b> <b>(National Institute for Health and Care Excellence UK)</b>	> 40 ppb	> 35 ppb

# O TĚVÍREJME SVĚT AŽ ZA HRANICE ASTMATICKÝCH PŘÍZNAKŮ

JEDINÉ DUÁLNÍ BIOLOGIKUM, KTERÉ PŘÍMO PŮSOBÍ NA SIGNALIZACI  
IL-4 A IL-13, ČÍMŽ SNIŽUJE RIZIKO ZÁNĚTU TYPU 2 U ASTMATU.<sup>1-4</sup>

## DUPIXENT – INDIKACE ASTMA<sup>1</sup>

### Dospělí a dospívající

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých a dospívajících od 12 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách a zároveň dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

### Děti ve věku od 6 do 11 let

Přípravek Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství vydechovaného oxidu dusnatého (FeNO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve středních až vysokých dávkách a zároveň dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě.

**Reference:** 1. SPC Dupixent, datum revize textu 28. 7. 2023. 2. Robinson D, Humbert M, Buhl R, et al. Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(2):161–175. doi:10.1111/cea.12880. 3. Hamdad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):193–204. doi:10.1038/nri2275. 4. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi:10.1038/nrd4624.

### Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Dupixent 200 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru, Dupixent 300 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru. **Léčivá látka:** Dupilumab. **Indikace: Atopická dermatitida (AD):** Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké AD u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. **Astma:** Dupixent je indikován jako přídatná udržovací léčba u dospělých, dospívajících od 12 let a dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem se zánětem typu 2 charakterizovaným zvýšeným počtem eozinofilů v krvi a/nebo zvýšením množství exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO), jejichž nemoc není dostatečně kontrolována inhalačními kortikosteroidy (IKS) ve vysokých dávkách (v případě dětí od 6 do 11 let ve středních až vysokých dávkách) a dalším léčivým přípravkem k udržovací léčbě. **Chronická rinosinusitida s nosní polypózou (CRSwNP):** Dupixent je indikován jako přídatná terapie k intranazálním kortikosteroidům pro léčbu dospělých s těžkou CRSwNP, u nichž terapie systémovými kortikosteroidy a/nebo chirurgický zákrok nezajišťují dostatečnou kontrolu onemocnění. **Prurigo nodularis:** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké prurigo nodularis (PN) u dospělých, kteří jsou vhodnými kandidáty pro systémovou terapii. **Eozinofilní ezofagitida (EoE):** Přípravek Dupixent je indikován k léčbě eozinofilní ezofagitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž onemocnění není dostatečně kontrolováno konvenční léčbou, netolerují ji nebo kteří nejsou pro konvenční léčbu vhodnými kandidáty. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Dávkování a způsob podání subkutánní injekce: Atopická dermatitida:** Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s hmotností méně než 60 kg: úvodní dávka 400 mg, následovaná dávkou 200 mg každý druhý týden. U dospívajících s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 15 kg až méně než 60 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg v den 15 a následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 5 až méně než 15 kg: úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 200 mg každé 4 týdny. U dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s hmotností 15 až méně než 30 kg: úvodní dávka 300 mg, následovaná dávkou 300 mg každé 4 týdny (Q4W), počínaje 4 týdny po dávce v den 15. Dávka může být u pacientů s tělesnou hmotností 15 kg až méně než 60 kg na základě posouzení lékařem zvýšena na 200 mg Q2W. U dětí ve věku 6 až 11 let s hmotností 60 kg nebo více: úvodní dávka 600 mg, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 5 až méně než 15 kg: úvodní dávka 200 mg, následovaná dávkou 200 mg každé 4 týdny (Q4W). U dětí ve věku od 6 do 11 let s hmotností 60 kg nebo více: 200 mg každý druhý týden (Q2W). U pediatrických pacientů (ve věku od 6 do 11 let) s astmatem a komorbidní atopickou dermatidou má být podle schválené indikace dodržována doporučená dávka uvedená pro atopickou dermatitidu. Pacienti užívající současně perorální kortikosteroidy mohou snížit dávku steroidů, pokud již léčbu dupilumabem došlo ke klinickému zlepšení. Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. Potřeba pokračování v léčbě má být zvažována nejméně jednou ročně na základě lékařského vyhodnocení závažnosti příznaků astmatu u pacienta. **CRSwNP:** Doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů je 300 mg dupilumabu, následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab je určen pro dlouhodobou léčbu. U pacientů, u nichž nebyla po 24 týdnech zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit ukončení léčby. Prurigo nodularis: Doporučená úvodní dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě 300mg injekce), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. Dupilumab lze používat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. **Eozinofilní ezofagitida:** Doporučená dávka dupilumabu u pacientů od 12 let s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je 300 mg každý týden. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Dupilumab není určen k léčbě akutních příznaků astmatu ani akutních exacerbací. Dupilumab není určen k léčbě akutního bronchospasmu ani status asthmaticus. Po zahájení léčby dupilumabem se nesmí náhle vysadit systémové, topické či inhalační kortikosteroidy. **Hypersenzitivita:** Pokud dojde k systémové hypersenzitivní reakci (okamžitě nebo opožděně), musí být podávání dupilumabu okamžitě přerušeno a musí být zahájena příslušná léčba. **Eozinofilní stav:** U dospělých pacientů léčených dupilumabem, kteří se zúčastní programu zaměřeného na vývoj astmatu, byly hlášeny případy eozinofilní pneumonie a případy vaskulitidy konzistentní s eozinofilní granulomatózou s polyangiitidou (EGPA). **Parazitární infekce (helminthy):** Pacienti se známými parazitárními infekcemi by měli být vyloučeni z účasti v klinických studiích. Pacienti s již existujícími parazitárními infekcemi mají být léčeni ještě před zahájením léčby dupilumabem. Pokud se pacienti nakazí během léčby dupilumabem a neregují na antiparazitární léčbu, musí být léčba dupilumabem přerušena, dokud infekce neodezní. **Příznaky související s konjunktivitidou a keratitidou:** Pacienti léčení dupilumabem, u nichž dojde k rozvoji konjunktivitidy přetrvávající i po standardní léčbě, nebo pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu mají v případě potřeby podstoupit oftalmologické vyšetření. **Komorbidní astma:** Pacienti léčení dupilumabem pro středně těžkou až těžkou AD nebo těžkou CRSwNP, kteří mají také komorbidní astma, nemají upravovat nebo přerušovat léčbu astmatu bez konzultace s lékařem. Pacienti s komorbidním astmatem mají být pečlivě sledováni pro vysazení dupilumabu. **Čekání:** Živé nebo atenuované vakcíny se nemají aplikovat při podávání dupilumabu, protože nebyla stanovena jejich klinická bezpečnost a účinnost. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Interakce:** V klinické studii u pacientů s AD byly hodnoceny účinky dupilumabu na PK substrátů CYP. Účinek dupilumabu na PK souběžně podávaných léčiv se nepředpokládá. **Fertilita, těhotenství a kojení: Žehatství:** Údaje o podávání dupilumabu těhotným ženám jsou omezené. Dupilumab lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud potenciální přínos převládá potenciální riziko pro plod. **Kojení:** Není známo, zda se dupilumab vylučuje do mateřského mléka nebo zda se systémově absorbován po perorálním podání. Je třeba rozhodnout, zda je vhodné přerušit kojení nebo přerušit léčbu dupilumabem s přihlednutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu. **Fertilita:** Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Dupilumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou reakce v místě injekce (včetně erytému, edému, pruritu, bolesti, otoku a modřin), konjunktivitida, alergická konjunktivitida, artralgie, herpes úst a eozinofilie. Bezpečnostní profil pozorovaný u dospívajících ve věku od 12 do 17 let a u dětí ve věku od 6 do 11 let v klinických studiích s atopickou dermatitidou byl podobný jako u dospělých. Bezpečnostní profil u dospívajících pacientů ve věku od 12 do 17 let s astmatem nebo EoE byl podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů. U dětí ve věku od 6 do 11 let se středně těžkým až těžkým astmatem byly reportovány mírné až středně závažné případy enterobiózy a eozinofilie bez nutnosti přerušit léčbu dupilumabem. **Předávkování:** Pro předávkování dupilumabem neexistuje žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba u pacienta sledovat jakékoliv známky a příznaky nežádoucích účinků a okamžitě zahájit vhodnou symptomatickou léčbu. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávat v chladničce (2–8 °C). Chránit před mrazem, uchovávat v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Balení:** Dupixent 200 mg v 1,14 ml roztoku a Dupixent 300 mg v 2 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce / v předplněném peru. **Registrační číslo:** EU/1/17/1229/001-002, 004-006, 008, 017, 018, 020, 026-028. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly. **Datum poslední revize textu:** 28. 7. 2023. Přípravek Dupixent je vydáván pouze na lékařský předpis, je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění dospělým pacientům, dětským a dospívajícím pacientům s těžkou atopickou dermatitidou od 6 let do 18 let a v léčbě dospělých pacientů s těžkým refrakterním eozinofilním astmatem. V indikaci u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let s těžkou formou atopické dermatitidy, chronickou rinosinusitidou s nosní polypózou, u dětí ve věku od 6 do 11 let s těžkým astmatem, prurigo nodularis a eozinofilní ezofagitidou není dosud hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před použitím přípravku se seznáme s úplnou informací o přípravku. **Další informace jsou k dispozici na adrese:** sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, tel.: 233 086 111, fax: 233 086 222, nebo na www.sanofi.cz.

Učteno pro odbornou veřejnost. MAT-CZ-2300547-1.0-09/2023

**sanofi** **REGENERON**

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

**DUPIXENT**  
(dupilumab)

nelze proto celkové IgE spolehlivě využít jako biomarker predikce odpovědi na léčbu omalizumabem. Bez ohledu na to, že existují důkazy o imunologickém dopadu omalizumabu, nebyla dosud využitelnost IgE jako biomarkeru alergického zánětu objasněna zcela beze zbytku. Hodnoty celkového IgE však mohou být využity v monitorování produkce IgE i k úpravě léčby na individuální úrovni. Celkové IgE koreluje se závažností astmatu a se zvýšeným rizikem ztráty kontroly, včetně těžkých exacerbací. Naopak stanovení antigen-specifických IgE (sIgE) na aeroalergeny prokázalo relativně vysokou citlivost pro diagnózu astmatu. Navíc bylo prokázáno, že hladiny specifických IgE byly spojeny se závažnějším astmatem u velké kohorty mladých astmatiků. Vzhledem k tomu, že celkové sérové IgE není specifické pro alergeny a může být ovlivněno řadou faktorů (atopická dermatitida či jiná atopická onemocnění), je specifické IgE považováno za spolehlivější biomarker jak pro diagnostiku astmatu, tak pro hodnocení závažnosti onemocnění. Podrobnější rozbor problematiky těchto dalších biomarkerů astmatu by nepochybně vyžadoval samostatné sdělení.

## FENO a biologická léčba astmatu

V rámci biologické léčby špatně kontrolovaného těžkého astmatu existuje několik monoklonálních protilátek, z nichž všechny se zaměřují na dráhy typu Th 2, vhodné jako přídatná terapie u těžkého astmatu. Použití biomarkerů, včetně FENO, může významně napomoci selektovat jedince, kteří pravděpodobně budou odpovídat na léčbu. První biologická léčba schválená jako přídatná léčba těžkého nekontrolovaného alergického astmatu, omalizumab, je anti-IgE monoklonální protilátka, povolená u dětí a dospělých pacientů ve věku  $\geq 6$  let. Studie EXTRA použila post hoc analýzu k vyhodnocení účinků hodnot FENO v odpovědi na omalizumab. Pacienti byli zařazeni do podskupiny s nízkým FENO ( $< 19,5$  ppb) nebo s vysokým FENO ( $\geq 19,5$  ppb) podle jejich výchozích hodnot. V podskupině s vysokým FENO došlo ke snížení exacerbací o 53 %, ve skupině léčené omalizumabem oproti placebo ve srovnání s 16% snížení v podskupině s nízkým FENO po 48 týdnech léčby (8). Nicméně velká observační studie omalizumabu odhalila pozitivní odpověď u 87 % jedinců (podle míry klinických exacerbací, plicních funkcí nebo skóre ACT) bez ohledu na hladinu FENO (9). Úloha FENO jako biomarkeru pro omalizumab proto zůstává nejasná. Biomarker FENO je mediován prostřednictvím signalizace IL-13, zatímco eozinofily jsou řízeny IL-5. Protilátky anti-IL-5 mepolizumab a reslizumab a proti receptoru IL-5 benralizumab jsou schváleny jako přídatná léčba u těžkého refrakterního eozinofilního astmatu u dospělých a pro mepolizumab u dětí ve věku  $\geq 6$  let. Počáteční studie ukázaly, že tyto tři biologické léky snižují exacerbace se současným poklesem krevních eozinofilů, ale neprokázaly významný pokles hladin FENO. Ani se zde neprokázalo, že FENO, na rozdíl od krevních eozinofilů, je prediktorem odpovědi. Post hoc analýza studie fáze 2 b DREAM však zjistila, že léčba mepolizumabem u pacientů s vysokým FENO ( $\geq 25$  ppb) a zvýšenými eozinofily v krvi ( $\geq 300$  buněk/ $\mu$ l) má větší snížení počtu exacerbací než nemocní s nízkým FENO ( $< 25$  ppb) a zvýšenými eozinofily v krvi (62 vs. 34 %). U mepolizumabu a nízkého počtu eozinofilů v krvi ( $< 300$  buněk/ $\mu$ l) nedošlo k žádné významné změně v míře exacerbace bez ohledu na FENO (10). Nedávná retro-

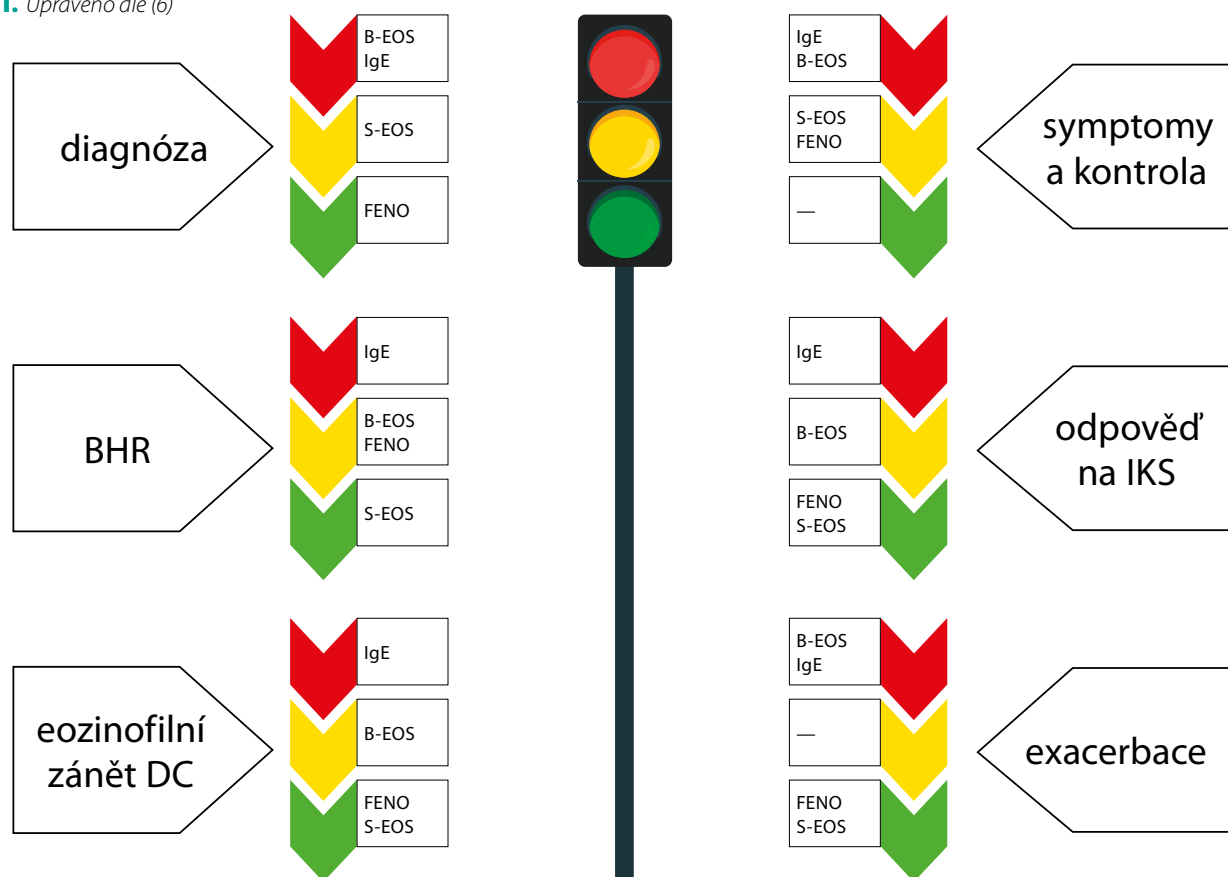
spektivní studie z reálného života navíc zjistila, že jedinci s vysokou výchozí hodnotou FENO ( $\geq 75$  ppb) měli po 1 roce léčby benralizumabem významný pokles hladin FENO ze 100 ppb na 58 ppb, což naznačuje, že buňky exprimující IL-5R, včetně eozinofilů a bazofilů, mohou být důležitým zdrojem IL-13 (11). Bylo prokázáno, že FENO je produkt zánětu indukovaného IL-13, což je doloženo jeho reakcí na léčbu dupilumabem, monoklonální protilátkou proti receptoru pro IL-4 a 13. Ve fázi 2 b klinické studie se ukázalo, že vede k významnému a trvalému snížení FENO spolu se snížením dalších biomarkerů typu 2, jako je IgE (12). Sice došlo ke zvýšení počtu eozinofilů v krvi, ale přechodnému (12). Předem navržená analýza podskupin ze studie fáze 3 ukázala, že zvýšené výchozí hladiny FENO ( $\geq 25$  ppb) předpovídají snížení četnosti exacerbací a zvýšení FEV1 (13). Významná byla také velikost výchozího FENO; například pokud jde o změnu FEV1 oproti výchozí hodnotě, pacienti s vysokým FENO ( $\geq 50$  ppb) na 300 mg dupilumabu vykázali zlepšení o 0,39 l (95 % CI: 0,26–0,52) ve srovnání s odpovídajícím placebem, zatímco ti se středním FENO ( $\geq 25$  až  $< 50$  ppb) prokázali zlepšení o 0,12 l (95% CI: 0,03–0,21) ve srovnání s placebem (13). Léčba dupilumabem snížila hladiny FENO velmi rychle do 2. týdne v kombinaci s významným snížením užívání perorálních KS. Snížení počtu exacerbací a zlepšení FEV1 byly také výraznější se zvýšeným FENO a/nebo počtem eozinofilů (14). Tezepelumab, se kterým je zatím nejméně zkušeností, je lidská monoklonální protilátka, která blokuje TSLP (thymický stromální lymfopoetin). Ve studiích PATHWAY a NAVIGATOR vedla intervence touto léčbou ke snížení četnosti exacerbací a zlepšení plicních funkcí se současným a trvalým snížením FENO a krevních eozinofilů spolu s postupným poklesem IgE během 52 týdnů (15, 16). Ve studii fáze 3 NAVIGATOR vedlo podávání tezepelumabu k poklesu počtu eozinofilů a hodnot FENO v krvi do 2. týdne a přetrvávalo 52 týdnů studie. Snížení počtu exacerbací bylo zjištěno nezávisle na krevních eozinofylech nebo FENO. Snížení počtu exacerbací za rok při této léčbě však bylo výraznější při vysoké ( $\geq 25$  ppb) výchozí hodnotě FENO. Léčba tezepelumabem vedla k poměru četností exacerbací 0,68 (95 % CI: 0,51–0,92) u jedinců s počáteční hodnotou FENO  $< 25$  ppb, která se snížila na 0,32 (95% CI: 0,25–0,42) s vysokou výchozí hodnotou FENO ve srovnání s placebem. Toto současné snížení FENO, eozinofilů v krvi a IgE naznačuje, že tato biologická intervence potlačuje různé zánětlivé dráhy a může mít i širší účinek než cílení na jednotlivé cytokiny 2. typu.

## Diskuze

V současné době neexistuje univerzálně sdílený algoritmus pro aplikaci biomarkerů. Očekávání vkládaná do univerzální využitelnosti samotného FENO u astmatu jsou nyní stále poněkud nadhodnocená a naopak ta, která byla spatřována v AEC, už jsou méně podhodnocená, a to zejména u těžké formy onemocnění.

Vyšetření AEC jako biomarkeru zvláště těžkého astmatu se na rozdíl od nedávné doby jeví jako velmi praktické, protože je rychlé, levné a snadno opakovatelné ve srovnání např. s eozinofily ve sputu. Naproti tomu FENO má několik relativizujících faktorů více či méně zkreslujících interpretaci (kouření, léčbu KS, expozici aeroalergenům, souběžnou infekci DC, případně i dietu apod.). Je také nutné připo-

Obr. 1. Upraveno dle (6)



BHR – bronchiální hyperreaktivita, DC – dýchací cesty. Vysvětlivky barev: červená: chabé důkazy, žlutá: diskutabilní, zelená: dostatečné důkazy



# QuickSeal

Váš specialista na POCT přístroje a rychlou diagnostiku

Jasná volba pro lékaře a pacienty

## Jedinečný systém Vivatmo

Měření FeNO - metoda pro monitoring léčby astmatu



# BOSCH

Stvořeno pro život

### Vivatmo pro

- Navrženo pro profesionální použití.
- Snadné měření díky intuitivnímu vedení uživatele a vizuální animaci.
- Flexibilita: bezkabelové zařízení a indukční způsob napájení.
- Bezúdržbový systém: po celou dobu životnosti přístroje není nutná kalibrace.
- Snadné použití a intuitivní ovládání pro okamžité a spolehlivé výsledky.



### Vivatmo me

- Určeno i pro domácí použití (pro sebetestování).
- Přenosné, uživatelsky přívětivé zařízení se snadno stane součástí každodenního života pacientů.
- Pravidelné měření FeNO dává pacientům cenné informace o průběhu onemocnění.
- Výsledek je zobrazen ihned po dokončení měření. Červená, oranžová a zelená barva značí úroveň změřené hodnoty FeNO.
- Flexibilita: bezkabelové zařízení na baterie



První certifikovaný přístroj pro domácí použití.

Veškerá sdělení mají pouze informační charakter, bez záruky správnosti jeho obsahu. Reklama je určena pro odborníky. Pozorně si přečtěte návod k použití. Použití obrázků a textů není bez předchozího souhlasu dovoleno. Všechna práva vyhrazena. © 2023 QUICKSEAL INTERNATIONAL, s. r. o. Datum vydání 9/2023

menout, že až 25 % pacientů trpí astmatem neutrofilním, spouštěným většinou virovou infekcí, a zde FENO jako marker alergického procesu ve sliznici DC tento typ zánětlivého děje nereflakuje vůbec. Nic také neplatí v rámci fenotypizace absolutně vyhraněně a často je slizniční zánět smíšený. Rozlišení typu zánětu (fenotypů a podskupin endotypů) u astmatu není tedy vždy černobílé, nálezy se mohou prolínat. Dále musíme vzít v úvahu, že většina údajů o biomarkerech včetně FENO je publikována na základě randomizovaných klinických studií (RCT – randomised clinical trials) a méně dle studií z reálného života (RWE – real world evidence), a nelze tedy všechny poznatky RCT převést automaticky na obecnou (neselektovanou) populaci. Ani studie typu RWE však neodpovídají zdaleka na všechny otázky. I zde platí, že pacienti nutně nestonají dle učebnic. V literatuře o FENO se mnohdy zmiňují různá zvýšení či snížení naměřených hodnot. Není však vždy upřesněno, zda jde o jednotky ppb nebo desítky. Text je pak pro čtenáře nejen poněkud nepřesný, ale v myšlenkových důsledcích může být až zavádějící. Mírná zvýšení nízkých hodnot mohou být prakticky málo významná a ta kolem mezních bodů už nikoli. Některé nálezy zvýšených hodnot FENO perzistujících i při jinak efektivní protizánětlivé léčbě mohou mít různé příčiny, a to i v kombinaci. Může jít o špatnou adherenci, nedostatečnou kontrolu zvolenou léčbou, v ojedinělých detailech event. o polymorfismy NO syntázy aj.) Na každou výzvu triggerem nebo induktorem zánětu existuje heterogenní odpověď mezi astmatiky. Vывozování závěrů o typu astmatu pouze na podkladě jednoho biomarkery (FENO nebo AEC či sputu nebo celkového IgE) není možné vzhledem k omezené výpovědní hodnotě. Aktuálně se zdůrazňuje shoda v nezbytnosti biomarkery kombinovat a rozhodně nespolehat pouze na jeden vybraný. Proto nelze očekávat, že FENO bude univerzální ukazatel efektivity nebo dokonce marker délky biologické léčby. Přičemž biologická léčba astmatu se dosti liší svými zvolenými terči. Hodnoty FENO zřetelně reagují na dupilumab (anti-IL-4 a 13) a tezepelumab (antiTSLP), zatímco na mepolizumab, reslizumab a benralizumab (cílí na eozinofily) buď vůbec, nebo minimálně. Přesná role výběru správné biologické léčby a hodnocení odpovědi na ni u těžkého astmatu musí být ještě plně objasněna. Schematické zhodnocení síly biomarkery astmatu v klinické praxi je shrnuto na obrázku 1 (6). Využití FENO jako doprovodného biomarkery T2 zánětu u astmatu je mnohostranné. Např. vzhledem k tomu, že hodnoty FeNO u eozinofilního astmatu jsou vyšší u dosud KS neléčených pacientů, může být tento biomarker využit i jako indikátor špatné adherence k léčbě (3). Ve srovnání s FENO mají eozinofily jako biomarker (AEC) nízkou specificitu, protože mohou být zvýšeny u několika autoimunitních či atopických onemocnění. Specificitu FENO také snižují atopická dermatitida a rinitida. Avšak FENO na rozdíl od AEC není zpravidla ovlivňováno nemocemi mimo respirační systém. (3). Vysoké hodnoty FENO byly také spojeny s poklesem plicních funkcí u astmatu (17). Hodnoty FeNO byly využity pro vedení protizánětlivé léčby ICS. Tyto studie byly shrnuty v systematickém přehledu databáze Cochrane z roku 2018, který posoudil 16 studií hodnotících účinnost postupů v léčbě vedené dle FeNO. Algoritmy vedení léčby ICS dle hodnot FeNO se v jednotlivých studiích lišily, přičemž dávka ICS se zvyšovala,

pokud bylo FeNO zvýšené nad předem stanovenou mez, a analogicky snížena při FeNO pod předem stanovenou mezí. Léčebný postup založený na léčbě FeNO významně snížil podíl pacientů s exacerbací astmatu jak u dospělých, tak u dětí (18). Včasná a přesná diagnostika jako předpoklad účinné léčby s užitím biomarkery by měla mít ambici časně detekce záchytu procesu u subklinických stavů s cílem minimalizovat riziko rozvoje bronchiální obstrukce s deteriorací plicních funkcí, jež určují prognózu onemocnění. Recentně je doporučováno kombinovat FENO a AEC s biomarkery funkčně plicními, jež slibují senzitivní detekci subtilních či časných změn v malých DC (19).

## Závěr

Astma je natolik nestejnorodé onemocnění, že ambice vystihnout jedním jediným biomarkery tak složité onemocnění je naprosto nespílnitelná. Může však v kombinaci s ostatními biomarkery být velmi užitečný. U astmatiků s alergickou rýmou upozorňuje vysoké FENO také na nekontrované nosní příznaky (léčba intranazálními KS naopak snižuje FENO u těchto pacientů). Hodnoty FENO jsou u kouřících astmatiků ve srovnání s nekouřícími sniženy (až o desítky %), ale stále vyšší než u kontrolních kuřáků bez astmatu. Vysoké hodnoty FENO u astmatiků pomáhají předvídat odpověď na inhalační kortikosteroidy (IKS) a míra poklesu FENO po intervenci IKS může umožnit odhalení či sledování adherence k léčbě (20). Výrazně zvýšené hodnoty FENO jsou také prediktorem rizika astmatu s vyšší četností exacerbací a rychlým poklesem plicních funkcí. Pro nedostatek dlouhodobých studií nelze FENO doporučit k ukončení léčby IKS. Ne všechny cílené terapie zaměřené na inhibici zánětu T2 ovlivňují hodnoty FENO. Hodnoty FeNO korelují s terapeutickou odpovědí na dupilumab, a naopak FeNO není ovlivněno biologickými léky zaměřenými na IL-5 jako mepolizumab. Bylo prokázáno, že mepolizumab konzistentně snižuje počet eozinofilů v krvi a sputu u pacientů s eozinofilním astmatem, bez vlivu na hodnoty FeNO. To není redukováno anti-IL-5 monoklonálními protilátkami, které sice účinně snižují eozinofilní zánět, ale mají zcela omezený vliv na aktivaci epiteliálních buněk. Jiná situace je u anti-IL-4/IL-13 léčby (dupilumab), neboť FENO je produkt zánětu indukovaného IL-13. Léčba cílená na TSLP vedla k významnému poklesu FENO spolu s exacerbacemi astmatu jak u eozinofilních, tak i u neeozinofilních astmatiků. To naznačuje těsný vztah TSLP a FENO. Pro praxi internisty je důležité vědět, že FENO je jistě užitečný doprovodný biomarker Th-2 zánětu u astmatu, avšak v důsledku zkrslujících faktorů (hlavně kouření, léčba KS a expozice aeroalergenům aj.) je jeho interpretace silně závislá na anamnéze a příznacích konkrétního jednotlivce. Využitelnost FENO se na současné úrovni poznatků doporučuje v kombinaci s dalšími biomarkery astmatu, a to nejlépe s AEC. Eozinofily v indukovaném sputu sice přesněji reflektují slizniční eozinofilní zánět, nicméně vyšetření je semiinvasivní a dosti pracné a časově a personálně náročné. Testování FENO je nákladově efektivní a bylo prokázáno, že v kombinaci s klinickým hodnocením zlepšuje léčbu astmatu. Zmíněná problematika je velmi bohatá a poznatky narůstají. Pro detailnější analýzu poznatků z dalších studií s FENO nezbyvá než odkázat na recentní světové přehledové články s neomezenou literární citací.



# Multimorbidita při akutním poškození a selhání ledvin

**Vladimír Teplan**

Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity, Ostrava  
Subkatedra nefrologie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Akutní poškození a selhání ledvin (AKI) je často spojeno s postižením dalších orgánů. Nejčastěji se jedná o postižení kardiální, plicní, jaterní, gastrointestinální, CNS, cévní či kožní. Závažné jsou stavy akutního poškození ledvin při oběhovém selhání a toxicitě, ale i jako následek poruch vodního a elektrolytového metabolismu (hypotenze, krvácení, průjmy, zvracení). Akutní poškození ledvin může být spojeno s hypertenzí, především maligní, ale i s otoky (při velké proteinurii), které mohou být i jiné etiologie (kardiální selhání, cévní záněty, jaterní léze, gastrointestinální postižení, onkologické onemocnění apod.). Polékové a infekční poškození ledvin je také často spojeno s postižením dalších orgánů, jako jsou játra, plíce, cévy, svaly, kostní dřeň apod. Víceorgánové postižení významně modifikuje další léčebné postupy.

**Klíčová slova:** akutní poškození a selhání ledvin, víceorgánové postižení.

## Multimorbidity in acute kidney injury

Acute kidney injury (AKI) is often associated with other organ damage. The most frequent are cardiac, lung, liver, gastrointestinal, vascular and skin disturbances. Serious illness is acute kidney injury due to circulation break down and toxicity, and disorders of water and mineral metabolism (hypotension, bleeding, diarrhoea, vomiting). AKI can be connected with heavy hypertension, and also with oedemas (high proteinuria) of different etiology (cardiac failure, vessel inflammation, liver and gastrointestinal lesion, oncologic illness etc.). Frequently, there is acute kidney damage in poisoning and infectious damage together with liver, lung, vessel, muscle, bone marrow injury. No doubt, multiorgan damage modify following medical management.

**Key words:** acute kidney injury, multiorgan damage.

## Úvod

Onemocnění ledvin a močových cest je v populaci velmi časté. Většinou se jedná o lehčí formy poškození, které však v komplikovaných situacích mohou přejít až do selhání ledvin (1).

Na onemocnění ledvin je závažné, že je často sdruženo s postižením dalších orgánů. Může se jednat o primární ledvinné onemocnění s průvodními klinickými projevy vedoucími k dalšímu orgánovému poškození, jako je poškození myokardu, mozku a plic, či dokonce specifický syndrom sdruženého orgánového postižení, jako je kardiorenální či hepatorenální syndrom. Postižení ledvin je často druhotně sdružené s hlavním onemocněním a představuje tak významnou komplikaci v klinickém stavu i léčbě. Příkladem je nefropatie při hypertenzi či diabetu. Poškození ledvin může probíhat akutně nebo i v dlouhodobém časovém horizontu

jako onemocnění chronické, a to v závislosti na reziduálním poškození renální funkce po AKI. Také proto by pacienti po proběhlém AKI měli být následně pravidelně kontrolováni. Zvláště závažné je akutní poškození či selhání ledvin s rizikem poškození dalších orgánů spojené s hypotenzí různé etiologie, které se může vyvinout jako následek poruch vodního a elektrolytového metabolismu, např. při průjemovitých onemocněních či zvracení. Klinické příznaky otoků mohou být projevy ledvinného onemocnění spojeného s velkými ztrátami bílkovin, ale mohou mít i jinou etiologii (kardiální selhání, cévní záněty, jaterní léze, gastrointestinální postižení, onkologické onemocnění apod.). Velmi aktuální kapitolou je polékové poškození a infekce v rámci léčby interních onemocnění, které může být spojeno i s postižením dalších orgánů (játra, svaly, kostní dřeň apod.) a může tak významně modifikovat naše další léčebné postupy (2).

Pro klinickou praxi je proto nezbytné, aby bylo vždy v rámci diferenciální diagnostiky uvažováno o možném poškození ledvin a při skriningových vyšetřeních byla tato alternativa vyloučena či potvrzena. Je však třeba si také uvědomit, že funkce ledvin se s věkem fyziologicky snižuje a získané hodnoty funkčního vyšetření ledvin pod tímto zorným úhlem hodnotit (3).

## Akutní poškození a selhání ledvin

Akutní poškození ledvin (AKI) je náhlý, výrazný, často však reverzibilní pokles exkrečně-metabolické funkce ledvin, který je ve své těžší formě spojen s výrazným poklesem diurézy (oligurie, anurie).

Je spojen s poškozením řady orgánů, především srdce, plic, jater, gastrointestinálního traktu a s rozvratem vnitřního prostředí.

### 1. Incidence a příčiny akutního poškození ledvin

U hospitalizovaných nemocných bylo zjištěno významné snížení renálních funkcí v průměru u 5 % pacientů a asi u 20 % z nich se rozvinulo akutní selhání ledvin. Téměř 75 % případů těžké formy AKI bylo zjištěno u chirurgických nemocných, popálenin a traumat, především při multiorgánovém selhání. Podle statistik ERA-EDTA ([https:// www.era-online.org/research-education/era-registry/annual-reports/](https://www.era-online.org/research-education/era-registry/annual-reports/)) činila mortalita samotného ASL pouhých 8 %, zatímco při multiorgánovém selhání až 70 % (4, 5).

AKI je způsobeno vždy poškozením renálním, z hlediska základní příčiny lze užít zjednodušené dělení příčin na:

Akutní poškození ledvin provází často multiorgánové selhání u kriticky nemocných. Významným faktorem v etiologii AKI je seps. Spolu s kardiopulmonálním selháním a následnou těžkou a perzistentní renální hypoperfuzí. Při endotoxemii a sepsi se uplatňují i četné humorální a celulární reakce, které významným způsobem ovlivňují nejenom prognózu AKI, ale i osud nemocného (6, 7).

I když je zřejmé, že AKI je způsobeno vždy poškozením renálním, z hlediska základní příčiny lze užít zjednodušené dělení příčin na:

- prerenální (tzv. funkční),
- renální (primární poškození ledvinného parenchymu),
- postrenální (urologické, při obstrukci močových cest).

Výrazná hypovolemie se může vyvinout u nemocných při závažném krvácení (hemoperitoneum, rozsáhlé hematomy, krvácení z GIT). Při těžkých popáleninách se kombinuje účinek ztrát tekutiny, elektrolytů, tělesných bílkovin s resorpcí toxických látek z rozsáhlých nekrotických ploch a popáleninovým šokem. K výrazné hypovolemii

**Tab. 1.** Kritéria RIFLE a stadia akutního poškození ledvin (AKI) dle současné klasifikace

RIFLE	S-kreatinin v séru (μmol/l) Glomerulární filtrace (ml/s)	Diuréza (ml/h)	AKI stadia (AKIN)
Riziko (Risk)	Skr > o 50 % (1,5x) GF < o 25 %	oligurie – D < 0,5 ml/kg/hod min. 6 hod neoligoanurie – diuréza zachována	I. stadium
Poškození ledvin (Injury)	Skr > o 100 % (2x) GF < o 50 %	oligurie – D < 0,5 ml/kg/hod minimálně 12 hod neoligoanurie – diuréza zachována	II. stadium
Selhání ledvin (Failure)	Skr > o 200 % (3x) či > 350 μmol/l*) při vzestupu o 50 μmol/l*) GF < o 75 %	oligurie – D < 0,3 ml/kg/hod delší než 24 hod či anurie min. 12 hod neoligoanurie – výjimečně diuréza zachována	III. stadium akutní selhání ledvin
Ztráta funkce ledvin (Loss)	akutní selhání ledvin s afunkcí delší než 4 týdny	anurie či oligurie	
Terminální selhání funkce (End-stage kidney disease)	afunkce trvající déle než 3 měsíce	anurie či oligurie	

Pozn.: \*) Přepočten na Skr v μmol/l = mg% × 10<sup>4</sup>

**Tab. 2.** Příčiny AKI prerenální etiologie

I.	<b>Snížení efektivního intravaskulárního objemu</b>	<b>a) Objemová deplece</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ krevní ztráty, hypoalbuminemie</li> <li>■ ztráty elektrolytů, především NaCl</li> <li>■ gastrointestinální ztráty (zvracení, průjmy, sondy, drény)</li> <li>■ renální ztráty (diuretika, polyurické stavy)</li> <li>■ ztráty rannými plochami/kůží (popáleniny, pocení)</li> </ul> <b>b) Objemová redistribuce</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ přesun tekutin do třetího prostoru (pankreatitida, ascites, peritonitida, popáleniny, nefrotický syndrom)</li> <li>■ periferní vazodilatace (seps, hypotenziva, anafylaxe)</li> </ul>
II.	<b>Snížený srdeční výdej</b>	městnavá srdeční slabost, kardiomyopatie, infarkt myokardu, perikardiální tamponáda, kardiorenální sy I. typu, masivní plicní embolie, umělá ventilace
III.	<b>Poruchy intrarenální hemodynamiky</b>	inhibitory syntézy prostaglandinů (nesteroidní antiflogistika, kyselina acetylsalicylová) vazodilatátory eferentní arterioly (inhibitory ACE, sartany) vazokonstrikční léky (alfa-adrenergní látky, angiotenzin II) kalcineurinové inhibitory (cyklosporin, tacrolimus) hepatorenální syndrom
IV.	<b>Renovaskulární obstrukce</b>	aterosklerotické a fibromuskulární stenózy a uzávěry, trombózy (žilní a tepenné), disekující aneuryzma, vaskulitidy, zevní komprese

vedou nejen ztráty tekutin z GIT, ale i polyurické stavy, např. diabetické hyperosmolární kóma. Sekvestrace tekutiny s hypovolemickým AKI se může vyskytnout při akutní pankreatitidě či peritonitidě (8).

Relativně vysoká je i incidence AKI neoligoanurické či oligoanurické formy u nemocných po kardiovýkonech při mimotělním oběhu (u nepřípravených a neadekvátně hrazených nemocných až 25 %).

Také nesteroidní antiflogistika a léky inhibující syntézu renálních prostaglandinů mohou vést především u starších nemocných či nemocných s kardiální insuficiencí, jaterní cirhózou, nefrotickým syndromem či preexistující glomerulopatií k těžké vazokonstrikci spojené s poklesem renálních funkcí. Zvláště závažné jsou kombinace s dalšími rizikovými faktory, např. současné podání velkých dávek diuretik, kontrastní látky, nefrotoxických antibiotik, cyklosporinu apod. (9).

Ischemické poškození renálního parenchymu je charakterizováno hemodynamicky významnou hypoperfuzí renálního parenchymu na podkladě sníženého přítoku krve do ledviny. Nejčastěji vzniká na pokladě stenózy či uzávěru jedné (solitární ledvina, štěp po transplantaci) či obou renálních tepen. Těžká renální hypoperfuze je spojena s výrazným poklesem glomerulární filtrace, ale vitalita renální tkáně může být v důsledku rozvoje kolaterálního oběhu dlouho zachována.

Hlavní příčiny jsou u mladších nemocných fibromuskulární dysplazie, vaskulitidy, trauma s kompresí lumen cév (tepny i žíly), u starších pacientů pak uzávěry aterosklerotické, eventuálně disekce břišní aorty přecházející na renální tepny (10). Častým vyvolávajícím momentem je výrazné snížení systémového krevního tlaku účinnými hypotenzivy, především ACE inhibitory. Za těchto podmínek dojde za kritickou stenózou k těžké hypoperfuzi. Současně se při podání ACE inhibitorů uplatní jejich inhibiční účinek na tvorbu angiotenzinu II, který za těchto podmínek zajišťuje vazokonstrikci, a tak dále klesá perfuzní tlak v glomerulárních kapilárách. Významnou roli hraje stav cévní stěny (11).

Na možnost embolie či trombózy renálních cév je vždy nutno pomýšlet u všech rizikových nemocných (pokročilá ateroskleróza, embolizující onemocnění, operace, úrazy, tumory, hyperkoagulační a hyperagregační stavy včetně nefrotického syndromu a těžké dehydratace, hyperviskózní stavy, cévní vyšetření kontrastní látkou apod.). Klinicky se často projevuje příznaky náhlé příhody břišní, bolestmi v bedrech, teplotou, zvracením, vzestupem krevního tlaku, hematurií.

## 2. Akutní poškození ledvin z příčin primárně renálních

Glomerulonefritidy a vaskulitidy vedoucí primárně k akutnímu selhání ledvin představují pouze kolem 10 % všech případů, ale jejich časná diagnostika a správné léčení jsou nesmírně důležité pro další osud nemocných (12).

### Rychle progredující glomerulonefritida (RPGN)

Onemocnění je charakterizováno rychlou progresí renálního postižení vedoucí během týdnu až několika měsíců k ledvinnému selhání. Při podezření na RPGN je indikována okamžitá renální biopsie

Největší klinický význam z hlediska incidence mají ve střední Evropě RPGN na podkladě ANCA vaskulitidy, glomerulonefritidy antirenální či imunokomplexové, dále systémový lupus erythematoses a polyarteriitidis nodosa. Akutní poststreptokoková glomerulonefritida, jejíž incidence výrazně klesla, způsobuje AKI vzácně.

Z hlediska diagnostického je vedle specifických nálezů protilátek proti bazální membráně glomerulů (antirenální glomerulonefritida, Goodpastureův syndrom), ANCA protilátek (vaskulitidy) a anti-dsDNA protilátek (SLE) rozhodující především rychlá renální biopsie. K základním léčebným opatřením patří opakovaná plazmaferéza či výměna plazmy a podávání imunosupresivních léků.

**Tab. 3.** AKI z primárně renálních-glomerulárních příčin

1.	<b>Primární systémové vaskulitidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ AAV-ANCA asociovaná vaskulitida s granulomy bez astmatu (původní nomenklatura Wegenerova granulomatóza)</li> <li>■ ANCA vaskulitida bez granulomů a astmatu (mikroskopická polyarteritida)</li> <li>■ ANCA vaskulitida s granulomy a astmatem (syndrom Churg-Straussové)</li> </ul>
2.	<b>Glomerulonefritida s pozitivními antirenálními protilátkami proti bazální membráně glomerulů</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ pulmo-renální syndrom (Goodpastureův syndrom) s postižením alveolárních kapilár</li> <li>■ izolovaná antirenální glomerulonefritida</li> </ul>
3.	<b>Systémové choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ systémový lupus erythematoses</li> <li>■ esenciální smíšená kryoglobulinemie</li> <li>■ Henochova-Schönleinova purpura</li> <li>■ relabující polychondritida</li> <li>■ Behcetův syndrom</li> <li>■ revmatoidní artritida</li> </ul>
4.	<b>Primární glomerulonefritidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ membranoproliferativní glomerulonefritida</li> <li>■ IgA nefropatie</li> <li>■ membranózní nefropatie v rámci nefrotického syndromu</li> </ul>
5.	<b>Postinfekční glomerulonefritidy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ poststreptokoková a ostatní formy akutní proliferativní glomerulonefritidy</li> </ul>
6.	<b>Paraneoplastické glomerulopatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ karcinomy</li> <li>■ lymfomy (Hodgkin- a non-Hodgkinského typu)</li> </ul>
7.	<b>Malígní hypertenze</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ esenciální</li> <li>■ sekundární</li> </ul>
8.	<b>Lékové postižení</b>	<p>Přímé poškození:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) podocyty (interferony, bifosfonáty, lithium, steroidy, chlorochinoliny)</li> <li>b) endotelie (inhib. angiogeneze, mitomycin-C, gemcitabin, cisplatin, oxymorfon)</li> <li>c) buňky mezangia (tabákový kouř)</li> </ul> <p>Imunitně zprostředkované: soli zlata, penicilamin, kaptopril, NSAID, hydralazin</p>

## Diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolyticko-uremický syndrom

Těžké multiorgánové selhání, především spojené se šokem a sepsí, je často doprovázeno akutní diseminovanou intravaskulární koagulopatií (DIC). Ta se může prezentovat generalizovaným profuzním krvácením v důsledku masivní konzumpce destiček, fibrinogenu a dalších koagulačních faktorů. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory jsou gramnegativní a grampozitivní bakteriální infekce, těžké virové infekce, malárie, šokové stavy (hypovolemie, srdeční selhání, plicní embolie), polytraumata, rozsáhlé chirurgické výkony, popáleniny, těžké pankreatitidy, jaterní léze, inkompatibilní transfuze, preeklampsie, abrupce placenty, septický potrat, generalizace některých tumorů (adenokarcinomy, hemoblastózy), toxiny (hadí jed apod.). Generalizovaná aktivace koagulace vede v ledvině mikrocirkulaci k trombózám glomerulárních kapilár a kortikálními infarktům. Současně je v důsledku šoku a sepse porušena endoteliální integrita a zvýšena vaskulární permeabilita. Významnou roli zde hraje aktivace cytokinů, tumor nekrotizujícího faktoru, interleukinu 1, destičkového aktivačního faktoru a metabolických produktů kyseliny arachidonové (prostaglandiny, leukotrieny).

### 3. Tubulointerstiální poškození

Akutní tubulointerstiální nefritida je charakterizována poškozením renálních tubulů a zánětlivými změnami postihujícími intersticiu. Poškození tubulárních buněk má různou intenzitu, od malých změn kartáčového lemu až po těžkou nekrózu. Zánětlivý infiltrát obsahuje nejčastěji lymfocyty, někdy i granulocyty a je spojen s intersticiálním edémem (13). Tubulointerstiální poškození polékové je mnohem častější než poškození glomerulární.

Tubulointerstiální poškození vedoucí k AKI je často spojeno se šokem nebo sepsí, nefrotoickým účinkem exo- či endogenních toxinů či patologicky zvýšenou hladinou látek fyziologicky se vyskytujících v organismu (hyperkalcemie, krevní barviva apod.).

Velmi častý je i toxoalergický účinek léků a bakteriální či virové infekce.

### Akutní interstiální nefritida poléková

V patogenezi akutní (tubulo)interstiální nefritidy se uplatňují především imunitní mechanismy (tvorba protilátek proti bazální membráně tubulů při alergické formě polékové, depozice imunokomplexů podél stěn tubulů při systémových chorobách), infekční infiltrace intersticia a infiltrace maligními buňkami.

Nejčastější vyvolávající příčinou alergické interstiální nefritidy jsou léky.

Tab. 4. Tubulární poškození vedoucí k AKI

<b>Akutní tubulární nekróza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ ischemická</li> <li>■ proloupaná hypoperfuze při prerenální formě AKI (hypovolemie, snížený srdeční výdej, porušená intrarenální hemodynamika), hemodynamicko-hypovolemický šok, operace v mimotělním oběhu</li> <li>■ při septických stavech (toxoinfekčně-hypovolemický šok)</li> <li>■ při multiorgánovém poškození</li> <li>■ nefrotoická antibiotika, cytostatika a imunosupresiva, organická rozpouštědla, glykoly, houby, jedy, těžké kovy, radiokontrastní látky</li> <li>■ při pigmenturii</li> <li>■ při těhotenství a po porodu</li> </ul>
<b>Intratubulární obstrukce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ depozice krystalů</li> <li>■ depozice proteinů</li> </ul>

## Postižení intersticia u hemoblastóz a systémových onemocnění

Masivní infiltrace ledvinového intersticia vedoucí až k AKI se může vyskytnout u myelo- a lymfoproliferativních chorob. Účinná chemoterapie a ozáření může dramaticky zlepšit renální funkce.

Při systémových chorobách postihujících renální glomeruly bývá tubulointerstiální postižení většinou sekundární. Výrazné tubulointerstiální postižení s mírným glomerulárním postižením vedoucí k oligoanurické formě AKI bylo nalezeno u některých případů systémového lupus erythematodes. Také tubulointerstiální rejeckce po transplantaci má charakteristický intersticiální infiltrát s malými změnami na glomerulech. Rovněž sarkoidóza se v ojedinělých případech může prezentovat akutním selháním ledvin. V bioptickém obraze převládají mnohojaderné obrovské buňky nebo intersticiální granulomy. Renální selhání reaguje při včasné diagnóze promptně na podávání kortikoidů.

### 4. Akutní poškození ledvin z postrenálních příčin

Překážka v urodynamice vyvolá následně vzestup tlaku nad obturovaným místem. I krátkodobá obstrukce trvající několik hodin může vést k akutnímu, potenciálně plně reverzibilnímu selhání ledvin. Stane se tak především při oboustranné obstrukci či postižení solitární ledviny. Vzácna není ani reflexní anurie druhé ledviny při renální kolice. Dlouhodobá obstrukce vede k významné tlakové hydronefróze s poškozením renálního parenchymu. K podobným změnám, navíc často komplikovaným dlouhodobou infekcí, dochází při těžké refluxové nefropatii. V prvních hodinách po uzávěru vytváří postižená ledvina

Tab. 5. Hlavní příčiny tubulointerstiální nefritidy

<b>Léky</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ antibiotika</li> <li>■ analgetika</li> <li>■ nesteroidní antiflogistika</li> <li>■ diuretika</li> <li>■ antikonvulziva</li> <li>■ další léky</li> </ul>
<b>Infekce</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bakteriální (bakterie, spirochety, rickettsie)</li> <li>■ viry</li> <li>■ ostatní</li> </ul>
<b>Infiltrace maligními buňkami</b>	
<b>Systémová onemocnění</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ systémový lupus erythematodes</li> <li>■ mnohočetný myelom – myelomová ledvina</li> <li>■ AL a AA amyloidóza</li> <li>■ sarkoidóza</li> <li>■ Sjögrenův syndrom</li> </ul>
<b>Interstiální rejeckce po transplantaci ledviny</b>	
<b>Idiopatické příčiny</b>	

**Tab. 6.** Akutní poškození ledvin z postrenálních příčin (obstrukce močových cest)

<b>Konkrementy</b>	pozor: solitární ledvina, klinická němá urátová litiáza, reflexní druhostranná anurie
<b>Prostata</b>	hypertrofie, tumor, zánět, litiáza
<b>Tumory</b>	pánvička, ureter, měchýř, útlak z okolí
<b>Nekróza papily</b>	analgetická, urátová nefropatie, diabetes mellitus, TBC ledvin
<b>Ligatura močovodu</b>	gynekologická a chirurgická komplikace
<b>Retroperitoneální hematom</b>	trauma, operace
<b>Urologické vyšetření</b>	edém sliznice, kontrastní látka
<b>Retroperitoneální fibróza</b>	
<b>Velká krevní koagula a nekrotické tkáně</b>	biopsie, operace, nekrózy
<b>Lymfokéla</b>	operace, transplantace
<b>Atonie a ruptura močového měchýře</b>	

hyperosmolární moč s nízkým obsahem Na. Aferentní arterioly jsou dilatovány účinkem prostaglandinů a je zvýšený průtok krve ledvinou. Později se průtok krve ledvinou sníží a poklesne i glomerulární filtrace. Iniciální mírný pokles glomerulární filtrace je důsledkem zvýšeného hydrostatického tlaku nad místem obstrukce. Po uvolnění obstrukce se jak průtok krve, tak glomerulární filtrace rychle vrací k výchozím hodnotám.

## Orgánové komplikace při akutním poškození ledvin

K častým orgánovým komplikacím patří postižení gastrointestinálního traktu. Vyskytuje se především při multiorgánovém postižení, sepsi a u metabolicky nevyrovnaných nemocných. Nejzávažnějším projevem je gastrointestinální krvácení (stresový ulcerus, erozivní gastritida, enteroragie), ke kterému přispívá i častá hemoragická diatéza. Méně závažné jsou známky uremického gastrointestinálního syndromu (anorexie, nauzea, zvracení, průjmy) u špatně léčených nemocných.

Uremická perikarditida se může vyskytnout při AKI jak ve fázi oligoanurické, tak ve fázi časné diurézy. Není vyloučena ani při neoligoanurické formě. Je velmi závažným klinickým příznakem nedostatečně léčeného nemocného. U pacientů je nutná intenzivní dialyzační léčba a pro nebezpečí rychlého vzniku hemoragického exsudátu s tamponádou i pravidelné echokardiografické kontroly.

Časté jsou rovněž komplikace hematologické. V souvislosti se základní příčinou AKI může být přítomna normochromní normocytární anémie (hemodiluce, hemolýza, krvácení). Anémie však není typická pro AKI. Naopak, její přítomnost nám může významně pomoci při diferenciální diagnostice s chronickým selháním ledvin. Poruchy hemokoagulace mohou být způsobeny jak trombocytopenií a trombocytopatií, tak poruchou koagulačních faktorů (sepsis, léky, toxiny, DIC apod.).

Neurologické poruchy se projevují především postižením CNS. Vyskytují se hlavně u nemocných v těžkých stavech (umělá ventilace, CAVH, dialýza). Projevují se letargií, somnolencí, někdy naopak zvýšenou dráždivostí, zmateností a křečemi. Příčina není jednotná, může se zde uplatnit řada podpůrných faktorů (endotoxin, hypovolemie, disekvilibrum, iontové poruchy, hyperkalcemie).

## Průběh a prognóza AKI

Akutní selhání ledvin probíhá v několika fázích:

- 1. fáze počátečního poškození (oligoanurie x neoligoanurie),
- 2. fáze časné diurézy,

**Tab. 7.** Indikace k urgentní dialýze u nemocných s akutním selháním ledvin (po vyčerpání konzervativních postupů)

<b>Absolutní</b>	1. Hyperkalcemie > 6,0 (v závislosti na pH krve)
	2. Hyperhydratace se srdečním selháním
	3. Těžká dekompenzovaná metabolická acidóza
	4. Klinicky vyjádřená uremie (perikarditida, GIT, neuropatie apod.)
	5. Intoxikace dialyzovatelným jedem
<b>Nutná</b>	6. Hyperazotemie (urea > 35 mmol/l, kreatinin > 500–600 μmol/l)
	7. Hyperkalcemie > 3,5 mmol/l, hyperurikemie těžkého stupně (nad 800 μmol/l) neovlivnitelné léky
	8. Oligoanurie > 2 dny bez známek plicního edému

**Tab. 8.** Rizikové faktory pro vznik AKI

Sepsis
Šok
Akutní pankreatitida
Rhabdomyolýza
Hemolýza
Kardiální a jaterní insuficience
Léčba aminoglykosidovými antibiotiky
Léčba cytostatiky (akutní hyperurikemie)
Nutnost umělé ventilace při respiračním a oběhovém selhání
Terapeutická hypovolemie (rychlé odvodnění diuretiky)
Podání kontrastních látek i. v. (preexistující onemocnění ledvin)
Diabetes mellitus a obezita
Paraproteinemie
Hypovolemie

- 3. fáze pozdní diurézy (polyurie),
- 4. fáze reparace (glomerulární, následně tubulární funkce).

Zatímco ve fázi oligurie trvající většinou 1–2 týdny je nemocný ohrožen především hyperhydratací, hyperkalcemií a těžkou acidózou, ve fázi polyurie je ohrožen naopak dehydratací a hypokalcemií. Od druhého týdne se při neadekvátní léčbě mohou objevit uremické komplikace. Fáze časné diurézy je charakterizovaná diurézou přesahující 300 ml/den. Tato diuréza je spojena s nízkou úrovní glomerulární filtrace a porušenými funkcemi tubulárními. Hladina dusíkatých látek je dosud vysoká a také v této fázi se objevují uremické komplikace. Fáze pozdní diurézy je charakterizována polyurií, poklesem hladiny dusíkatých katabolitů a postupnou normalizací glomerulární filtrace. Návrat k původní úrovni funkce však nemusí být úplný. Dlouhodoběji

**Tab. 9.** Faktory ovlivňující přežívání nemocných s AKI

1.	Etiologie AKI	
2.	Stupeň poškození (oligurie, kreatinin, frekvence dialýz či délka kontinuální metody)	
3.	Počet a stupeň současně postižených orgánů	
4.	Věk, preexistující choroby (diabetes, ICHS, jaterní léze apod.)	
5.	Komplikace	infekční
		septikemie, plicní infekce, uroinfekce
		metabolické
		katabolismus, dehydratace, iontový rozvrat
		orgánové
		kardiorespirační selhání, gastrointestinální komplikace, těžší jaterní léze, poruchy CNS, pankreatitida, popáleniny

přetrvává porušení tubulární funkce (porucha koncentrační schopnosti 3–12 měsíců). Prognóza renálního selhání závisí významně na časnosti správné diagnózy a bezprostředních léčebných opatřeních. Prognóza nemocných je však úzce závislá i na základním onemocnění a ani moderní léčebné metody hemodialýzou, CAVH a hemofiltračí nenesly zásadním způsobem přežití nemocných. Nemocní však neumírají na selhání ledvin, ale buď na základní chorobu, nebo v důsledku komplikací vzniklých v průběhu nemoci (sepsis, krvácení apod.). Také se výrazně zvýšil věk nemocných a přibývá případů s multiorgánovým selháním.

### Profylaxe AKI

V počátečním stadiu AKI často zjišťujeme závažné poruchy elektrolytů a známky dehydratace (především prerenální forma). Důležitým prostředkem je parenterální substituce a úprava vnitřního prostředí. Zvýšenou pozornost však je třeba věnovat již preventivně rizikovým nemocným.

### Prognóza nemocných při akutním poškození ledvin

Mortalita zůstává i přes zavedení nových léčebných metod i vzhledem k věku nemocných relativně vysoká. Pohybuje se u multiorgánových postižení, sepsí, chirurgických a posttraumatických stavů až mezi 50–80 %. Při AKI polékovém a toxickém činí většinou maximálně 10–30 %. Vždy je třeba počítat vedle základního onemocnění s nebezpečím kumulace nepříznivých faktorů vč. přidružených onemocnění tj. věk, diabetes, kardiální a plicní selhání, jaterní léze, gastrointestinální postižení vč. pankreatitidy, krvácení, koagulopatie, iontový rozvrat, dehydratace, nefrotoxické léky ap. (14, 15).

Prognóza pacientů s neoligoanurickou formou je výrazně lepší, s výjimkou nemocných s popáleninami.

### Léčebné postupy při AKI

Z hlediska klinické praxe lze doporučit následující časový sled léčebných opatření (2, 3):

1. zvládnutí život ohrožujících stavů a komplikací,
2. odstranění vyvolávající příčiny AKI,
3. úprava konzervativními prostředky (adekvátní hydratace, ionty, pH, stabilizace TK apod.),
4. dialyzační a kontinuální metody (hemodialýza, hemofiltrace, hemodiafiltrace, plazmaferéza, hemoperfuze, CAVH, CVVH apod.).

### Podávání tekutin a iontů

Prívodem tekutin a deficitních iontů upravujeme složení vnitřního prostředí. Tím dosáhneme vzestupu prokrvení ledvin, snižuje se toxicita antibiotik a kontrastních látek, upravuje se pooperační pokles glomerulární filtrace. Podáváme fyziologický roztok a 5% glukózu, nejlépe doplněné 8,4% NaHCO<sub>3</sub> v dávce 40 ml/l nejlépe tak, aby rychlost podání nepřesáhla 500 ml/hod. Léčbu kontrolujeme měřením ČŽT.

Furosemid je kličkovým saluretikem. Zvyšuje průtok krve ledvinami, nemá však vliv na výši glomerulární filtrace ani na reparaci renální funkce. Kromě toho navodí vazodilataci ledvinových cév v kortikální oblasti, a tedy přísun krve z dřeně do korové zóny. Furosemid zvyšuje toxicitu některých antibiotik, např. aminoglykosidových, proto je společně nepodáváme. Dávka by neměla překročit 500 mg i. v., nejlépe přímo v infuzi 20% albuminu k zaručení transportu do cílové oblasti Henleovy kličky. Lze opakovat další den pro obnovení diurézy. Pokud není dosaženo požadovaného efektu, podání již dále neopakujeme.

Ochranný vliv se připisuje podání alkalizačních látek NaHCO<sub>3</sub> („bikarbonátová diuréza“), a to především při tubulárních lézích (tvorba urátů, rhabdomyolýza, hemolýza, podání kontrastních látek).

Ochranný účinek byl popsán i u parenterálně podaném N-acetylcysteinu v prevenci kontrastové nefropatie, a to spolu s i. v. hydratací (1000 ml fyziologického roztoku s 40 ml 8,4% NaHCO<sub>3</sub> den před vyšetřením, opakovat následující dva dny po vyšetření při laboratorní kontrole renálních funkcí).

### Závěry

Akutní poškození ledvin (AKI) se vyskytuje relativně často a vždy by na ně mělo být pomýšeno v kritických situacích. Většinou se jedná o lehčí formy poškození, které však v komplikovaných situacích mohou přejít až do akutního selhání ledvin. Je velmi závažné, že AKI bývá sdruženo s postižením dalších orgánů, především srdce, CNS, plic, jater a GIT. AKI se může též vyvinout jako důsledek poruch vodního a elektrolytového metabolismu s acidobazickou rovnováhou a současně i při závažně porušené funkci ledvin tyto poruchy vyvolává či zhoršuje. Velmi časté je polékové a infekční poškození ledvin, které může být spojeno s postižením dalších orgánů (játra, svaly, srdce, kostní dřeň, GIT).

Akutní selhání ledvin vyžaduje intenzivní léčebný postup většinou na JIP či ARO spojený s užitím dialýzy či dalších extrakorporálních kontinuálních metod. Při správné a včasné léčbě je reparace renálních funkcí i dalších orgánových postižení relativně velmi dobrá.

## LITERATURA

1. Teplan V. Nefrologické minimum pro klinickou praxi, 3. přepracované a doplněné vydání. Praha: Maxdorf, 2020.
2. Petejová N, Martínek A. The basic principles of critical care nephrology. Nova Science Publishers Inc. New York 2018.
3. Teplan V, et al. Akutní poškození a selhání ledvin v klinické medicíně. Praha: Grada, 2010.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012;2:1-138.
5. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet.* 2016 May 14;387(10032):2017-2025
6. Meola M, Samoni S, Petrucci I, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Post-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016;188:64-68.
7. Adu D, Okyere P, Boima V, et al. Community-acquired acute kidney injury in adults in Africa. *Clin Nephrol.* 2016 Supplement 1;86 (2016)(13):48-52.
8. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2015 May;11(5):264-276.
9. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-1353. doi: 10.1002/cphy.c110041. PMID: 23798302; PMCID: PMC3919808.
10. Václavík J. Obtížně léčitelná hypertenze. Mladá franta, ed. Medical Services, Praha 2015.
11. Václavík J. Blood vessel ageing and vascular memory. *Vnitr Lek.* 2020;66(2):104-110.
12. Singbartl K, Formeck CL, Kellum JA. Kidney-Immune System Crosstalk in AKI. *Semin Nephrol.* 2019 Jan;39(1):96-106.
13. Beloncle F, Rousseau N, Hamel JF, et al. Determinants of Doppler-based renal resistive index in patients with septic shock: impact of hemodynamic parameters, acute kidney injury and predisposing factors. *Ann Intensive Care.* 2019 Apr;24:9(1):51.
14. Haitma Mulier JLG, Rozemeijer S, Röttgering JG, et al. Renal resistive index as an early predictor and discriminator of acute kidney injury in critically ill patients; A prospective observation cohort study. *PLoS One.* 2018 Jun;13(6):e0197967.
15. Savira F, Magaye R, Liew D, et al. Cardirenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br J Pharmacol.* 2020;177(13):2906-2922.



## 1. kongres diabetologie pro praxi

14. 2. 2024  
PARKHOTEL  
PLZEŇ



[www.visitplzen.eu](http://www.visitplzen.eu)

### PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

#### Diabetes mellitus

- ...a kardiologie – prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.
- ...a uro-gynekologická problematika – doc. MUDr. Taťána Šrámková, CSc.
- ...jako psychosomatický problém – prof. MUDr. Kateřina Štečková, Ph.D.
- ...a obezita – MUDr. Roman Dohnal
- ...a játra – prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

MÍSTO KONÁNÍ: **PARKHOTEL  
CONGRESS CENTER PLZEŇ,**  
U Borského parku 31, Plzeň



# Srdeční selhání jako první klinický projev amyloidózy

František Novák<sup>1</sup>, Jan Václavík<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interní oddělení Podhorské Nemocnice Agel, Bruntál

<sup>2</sup>Interní a kardiologická klinika Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Pojem amyloidóza zahrnuje skupinu poruch, při kterých dochází k ukládání proteinů, přirozených i mutovaných, do tkání. Z těchto proteinů vzniká uspořádaná vláknitá, špatně rozpustná matrix zvaná amyloid. Její ukládání poškozuje funkci postižených orgánů (1, 2). Diagnostika je obtížná a často pozdní (3). Postižení srdce je velmi časté a nejvíce limituje prognózu nemocného (4). Popisujeme případ pacientky, u které ani relativně časná diagnóza srdeční amyloidózy nezabránila jejímu náhlému úmrtí.

**Klíčová slova:** srdeční amyloidóza, diagnostika, náhlá srdeční smrt.

## Heart failure as the first clinical symptom of amyloidosis

The term amyloidosis includes a group of disorders in which proteins, both native and mutated, are deposited in the tissues. These proteins form an ordered fibrous, poorly soluble matrix called amyloid. Its deposition impairs the function of the affected organs (1, 2). Diagnosis is difficult and often late (3). Heart involvement is very common and limits the prognosis of the patient (4). We describe the case of a patient in which even the relatively early diagnosis did not prevent her sudden death.

**Key words:** cardiac amyloidosis, diagnosis, sudden cardiac death.

## Úvod

Amyloidóza je postižení, při kterém dochází k ukládání bílkovin různého původu (amyloidu) do tkání. Amyloid lze charakterizovat jako vláknitou, špatně rozpustnou matrix, odolnou vůči proteolýze (1, 2). V současnosti je známo více než 30 bílkovin, které mohou být příčinou amyloidózy. Jedná se o velmi vzácné onemocnění s výskytem 5–12 případů/1 milion obyvatel/rok. Včasná diagnostika a léčba je pro další prognózu pacienta zásadní (3).

Může být jak lokalizovaná na jeden orgán, tak systémová s postižením více orgánových systémů. Systémové amyloidózy mohou být hereditární, ale nejčastěji se vyskytují formy získané, z nichž 70 % tvoří AL amyloidóza (3).

AL amyloidóza je způsobena ukládáním volných lehkých řetězců imunoglobulinů (free light chains; FLC), které jsou produkovány klonálními plazmatickými buňkami. V 10–20 % případů je AL amyloidóza asociována s hematologickými nádorovými onemocněními, zpravidla mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií (2).

Další relativně časný typ získané amyloidózy je AA amyloidóza (cca 6 %) provázející chronická zánětlivá, zejména revmatická, onemocnění, ale také nespecifické stěvné záněty, chronické osteomyelitidy apod. Při těchto onemocněních se tvoří sérový amyloid A (5).

Dalším typem je tzv. senilní amyloidóza (cca 6 %), která vzniká ukládáním nativního nemutovaného transtyrektinu čili wild-type transtyrektinu (6).

Hereditární amyloidózy vznikají mutací genu pro vlastní amyloidový prekurzor a patologicky pozměněná bílkovina, obtížněji podléhající proteolýze, tvoří depozita amyloidu. Tento typ bílkovin můžeme mimo jiné prokázat genetickým vyšetřením periferní krve. Postižení je řada, nejčastěji vzniká ukládáním mutovaného transtyrektinu (ATTR amyloidóza, cca 7 %) (7).

Nejčastěji postiženými orgány jsou srdce, ledviny, nervový systém, játra, ale postiženy bývají i měkké tkáně, GIT či plíce. Postižení srdce ve formě koncentrické hypertrofie nejvíce ovlivňuje prognózu nemocných (3, 4).

Prognóza závisí na včasnosti diagnózy a je závislá na míře poškození srdce. U neléčeného pacienta s projevy srdečního selhání a elevací NTproBNP nad 1 800 mg/l je medián přežití okolo 6 měsíců (8). Smrt nastává obvykle v důsledku progresu srdečního selhání, maligní arytmie, asystolie nebo elektromechanické disociace (9).

Diagnostika amyloidózy se opírá o průkaz přítomnosti amyloidu, jeho typizaci a průkaz poškození orgánu či orgánů amyloidem. Typizace amyloidu je naprosto nezbytná pro nasazení adekvátní léčby (3). Zdaleka nejčastější je AL amyloidóza. Klinické známky, které by nás k této diagnóze mohly nasměrovat, jsou únava, kožní purpura, lámavé nehty, hypotenze, projevy srdečního a ledvinového selhání, makroglosie, pseudohypertrofie svalstva, periorbitální hemoragie, syndrom karpálního tunelu, hepatomegalie... (1). Dále se diagnostika opírá o stanovení přítomnosti monoklonálního imunoglobulinu a monoklonální plazmocelulární populace v kostní dřeni. K posouzení hereditární amyloidózy se provádí genetické vyšetření z periferní krve. I při průkazu přítomnosti monoklonální gamapatie je nezbytné vyloučit hereditární formu amyloidózy, neboť až ve 12 % se může jednat o koincidenci. U senilní amyloidózy se koincidence vyskytuje dokonce až u 33 % případů. Průkaz amyloidu je založen na histologickém vyšetření. Biopsie se provádí buď nečleně z podkožního tuku z oblasti pupku, malých labiálních slinných žláz, rekta nebo jazyka, případně cíleně z postiženého orgánu (ledviny, srdce, nerv, játra) (10). Pro specifické znázornění amyloidu se používá barvení Kongo červení (2). Typizace amyloidu se provádí imunohistochemicky, imunofluorescenčně, pomocí hmotnostní spektrometrie (3). Souběžně je nutné posouzení přítomnosti orgánového postižení.

Při postižení srdce amyloidem je typický nálezy EKG s nízkou nebo normální voltáží při echokardiograficky prokázané výrazné hypertrofii LK, dále Q vlny bez anamnézy infarktu myokardu. Echokardiograficky zjišťujeme hypertrofii stěn levé i pravé komory, bývá postiženo i síňové

septum. Myokard má zrnitou strukturu a můžeme najít i separaci perikardu. Síně bývají dilatované, komory pouze zřídka. Dopplerem typicky nacházíme restriktivní plnění LK (1). K diagnostice může přispět i vyšetření MR s nálezem pozdního syčení myokardu (gadolinium delayed enhancement) (11).

Léčba amyloidózy závisí na jejím typu. U nejčastější AL amyloidózy se jedná o kombinaci protinádorové léčby, ve hře je autologní transplantace krvetvorných buněk. AA amyloidózu léčíme tím, že léčíme základní onemocnění. K léčbě pacientů s transtyretinovou amyloidní kardiomyopatií je nově využíván přípravek tafamidis (12, 13). U některých typů hereditárních amyloidóz může pomoci transplantace jater, u senilní amyloidózy doxycyklin (3).

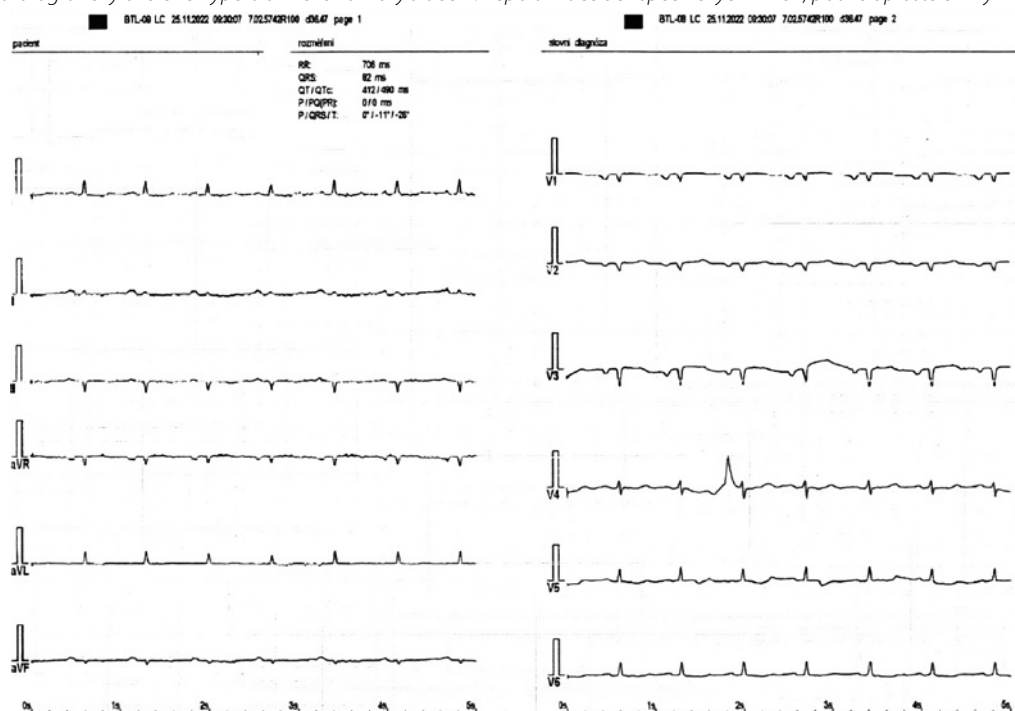
## Popis případu

69letá žena, kuřačka, po interní strážce léčená dosud pouze s arteriální hypertenzí, přichází k prvnímu vyšetření po objednání rodinou do spádové kardiologické ambulance pro asi půl roku trvající dušnost, nižší krevní tlak, vyšší tepovou frekvenci, únavu, ztrátu na váze, nejistotu při chůzi. Sama vyslovila podezření na plicní hypertenzi, o které četla v časopise a jejíž příznaky u sebe pozorovala. Na hypertenzi užívala betaxolol 20 mg ½-0-0, amlodipin 5 mg 1-0-0, candesartan/hydrochlorothiazid 32 mg/12,5 mg 1-0-0.

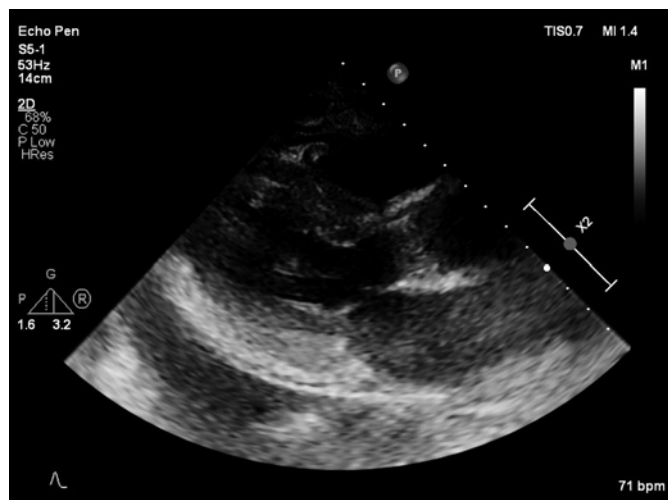
Klinickým vyšetřením byla zjištěna lehká pletora ve tvářích, zvýšená náplň krčních žil, systolický šelest v prekordiu, oslabené dýchání vlevo bazálně, otoky kolem kotníků, hypertrofie svalstva (na dotaz, zda v mládí cvičila, neboť má svaly jako gymnastka, odpověděla, že nikoliv). Makroglosie jistě byla přítomná, ale popsána byla až při vyšetření na hematologické klinice. Krevní tlak byl 105/70 mm Hg.

Na EKG vstupně sinusový rytmus, tepová frekvence 85/min, Q kmity V1–V3, oploštěné T difuzně, nižší voltáž (Obr. 1).

**Obr. 1.** Na EKG vidíme sinusový rytmus s tepovou frekvencí 85/min, Q kmity V1–V3 bez předchozí anamnézy infarktu myokardu, ve všech svodech je nízká voltáž při echokardiograficky ověřené hypertrofii levé komory srdeční. Repolarizace bez specifických změn, pouze oploštělé vlny T



**Obr. 2.** Na echo zřetelná výrazná hypertrofie stěn nedilatované levé srdeční komory, dilatace levé síně, srpkovitá separace perikardu. Je zřetelná zrnitá struktura myokardu a větší pleurální výpotek



Postupně bylo doplněno echokardiografické a laboratorní vyšetření, rtg S+P, CT plic.

Základní laboratorní ukazatele se jeví bez pozoruhodností, kromě hodnoty NTproBNP 2200 ng/l.

Na echokardiografickém vyšetření byla zjištěna výrazná hypertrofie stěn LK, normální systolická funkce LK, dilatace levé síně, perikard s drobnou separací. Byla přítomna zrnitá denzita myokardu a výrazný pleurální výpotek (Obr. 2)

Na rtg S+P bylo přítomno syté zastření dolního plicního pole a zevní části středního pole vlevo, popsáno jako fluidothorax.

U pacientky byla stanovena diagnóza srdečního selhání se zachovalou systolickou funkcí při výrazné hypertrofii myokardu. Byl vysazen amlodipin a candesartan/hydrochlorthiazid, nasazena diuretika a pozvána na kontrolu za týden. V mezidobí bylo doplněno CT – potvrzen fluidothorax, bez nálezu tumoru. Při kontrole došlo ke zlepšení stavu, zlepšení dýchání, úbytku na váze 3 kg. Kontrolní laboratoř byla bez pozoruhodností. Vzhledem k dobrému efektu diuretik punkce fluidothoraxu zatím nebyla indikována.

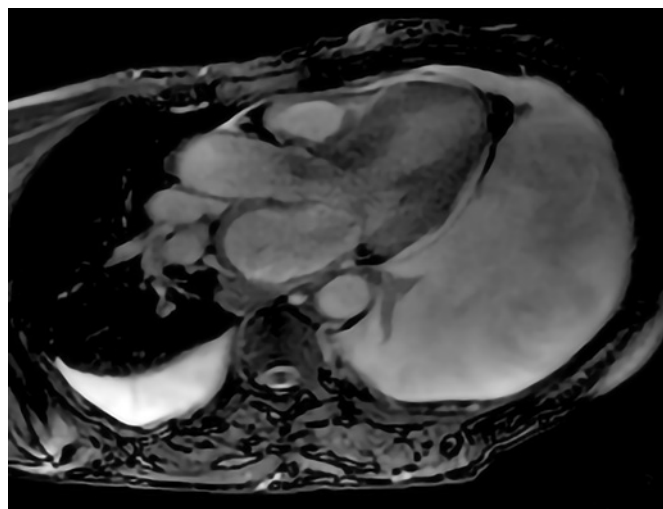
Příznaky byly typické pro amyloidózu, ale konkrétní podezření ještě nebylo vysloveno. Vzhledem k abnormální denzitě myokardu na ECHO a příznakům, které nesvědčily pro hypertenzní kardiomyopatii ani hypertrofickou kardiomyopatii, bylo vysloveno podezření na střádavé onemocnění srdce. Vzhledem k dobré spolupráci s kardiocentrem byla pacientka po domluvě již za 3 týdny po prvním vyšetření přijata k provedení SKG a MR srdce. Selektivní koronarografie neprokázala obstrukci koronárních tepen.

Na MR srdce byla levá komora bez dilatace s těžkou hypertrofií stěn – maximum báze septa 17 mm, bez segmentární poruchy kinetiky, s dobrou systolickou funkcí, bylo přítomno mírné ztlustění stěn pravé komory i levé síně, postkontrastně difuzní syčení myokardu komor a síní – jednalo se tedy o typický nálezu svědčící pro amyloidózu (Obr. 3).

V laboratoři byla zjištěna vysoká pozitivita volných lehkých řetězců (FLC). Proto byla kontaktována hematologická klinika a domluven časný termín kontroly a naplánován následný postup.

Dále byla v kardiocentru pro známky opětovné srdeční dekompenzace navýšena dávka diuretik, provedena evakuační punkce pleurálního výpot-

**Obr. 3.** MR srdce ukazuje těžkou hypertrofií stěn nedilatované levé komory – maximum báze septa 17mm. Dále přítomno mírné ztlustění stěn pravé komory i levé síně, postkontrastně difuzní syčení myokardu komor a síní. Bilaterální pleurální výpotek, výrazně větší vlevo



ku. Vzhledem k záchytu bradykardií byl vysazen betablokátor. Klinický stav pacientky se zlepšil a 5. den hospitalizace byla propuštěna z kardiocentra.

Následující den byla ambulantně vyšetřena v hematologické ambulanci fakultní nemocnice – provedeny odběry periferní krve na gamapatiu a k vyloučení hereditárních amyloidóz, znovu byla potvrzena vysoká pozitivita FLC. Nebyla prokázána žádná mutace způsobující amyloidózu. Vzhledem ke klinickému stavu pacientky a vzdálenému místu bydliště bylo naplánováno došetření za hospitalizace na hematologické klinice. K hospitalizaci měla přijít další den.

V noci mezi ambulantním vyšetřením a plánovanou hospitalizací pacientka doma ve spánku umírá. Ohledání provedeno koronerem, pitva neprovedena.

## Diskuze

Kazuistika dokládá závažnost onemocnění AL amyloidózou, zvláště v případě postižení srdce. Naše pacientka měla již vstupně příznaky srdečního selhání a elevaci NTproBNP nad 1 800, tzv. red flags, příznaky varující před rizikem brzkého úmrtí (8). Zároveň ukazuje obtížnost diagnostiky amyloidózy (typické klinické příznaky byly přítomny již při prvním vyšetření, ale podezření na amyloidózu nebylo tehdy vysloveno).

I přes potřebu řady vyšetření se v tomto případě ve spolupráci s kardiocentrem podařilo stanovit diagnózu během měsíce od prvního vyšetření. Klíčová byla zejména role echokardiografie a magnetické rezonance srdce (1, 11).

Ačkoliv byla diagnostika rychlá, nepodařilo se zabránit tragickému konci. Pacientka zemřela ještě před dokončením diagnostiky a započatím specifické terapie. Nabízí se otázka, zda by rychlejší nasazení léčby za monitorace mohlo zvrátit pacientčin osud. Bohužel v praxi není realizovatelné, aby byl takový pacient pod neustálou monitorací.

Dalším poučením je, že relativně vzácné diagnózy se nevyhýbají ani malým nemocnicím a terénním ambulantím. Je třeba být ve střehu, zasáhnout pokud možno co nejrychleji a pacienta směřovat do zařízení, kde mu může být poskytnuta náležitá diagnostika a léčba. Ani tento postup však, bohužel, nepřinese vždy úspěch.

## Závěr

Ačkoliv nebyla diagnóza potvrzena vyšetřením kostní dřeně a biopsií, téměř jistě se jednalo o srdeční postižení při AL amyloidóze a náhlou srdeční smrt v důsledku tohoto onemocnění.

## LITERATURA

1. Dubrey S. Amyloid heart disease. *Brit. Jour. Card.* 2009;16:36-41.
2. Adam Z, Ščudla V, Hájek R, et al. Diagnostika a léčba systémové AS amyloidózy. Doporučení CMG a myelomové sekce CHS CLS JEP. *Tansf. Hematol. Dnes* 2013;19:suppl.
3. Zahradová L. Systémová amyloidóza. *Onkologija.* 2016;11(6):361-364.
4. Hassan W, Al-Segrani H, Mourad W et al. Amyloid Heart Disease. *Tex. Heart Inst. J.* 2005;32:178-184.
5. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gillbertson JA, et al. Natural History and Outcome in Systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007;356:2361-2371.
6. Wechelekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic Amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-2654.
7. Ryšavá R. Systémové amyloidózy a jejich léčba. Praha: Maxdorf Jessenius, 2013.
8. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised Prognostic Paging System for

Echokardiografické vyšetření je primárním vyšetřením pro časnou diagnostiku a je třeba myslet na možnou amyloidózu při signifikantní hypertrofii stěn levé komory bez zjevné příčinné souvislosti.

Endomyokardiální biopsie je základní diagnostickou metodou v diferenciální diagnostice kardiální amyloidózy.

Light Chain Amyloidosis Incorporatin Cardiac Biomarkers and Serum Free Light Chain Measurement. *J Clin Oncol.* 2012;30:989-995.

9. Kristen AV, Dengler TJ, Hegenbart U, et al. Prophylactic Implantation of Cardioverter-defibrillator in Patients with Severe Cardiac Amyloidosis and High Risk for Sudden Cardiac Death. *Heart Rhythm.* 2008;254-255.

10. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis; Pathogenesis and New Therapeutic Options. *J Clin Oncol.* 2011;29:1924-1933.

11. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2005;111:195-202.

12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.

13. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaquel-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyndaquel-epar-product-information_cs.pdf).



# VYSÍLÁME **PODCASTY**

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

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



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



Ochrana osobních údajů ve zdravotnictví – praktické otázky a odpovědi



Děti a zdravotní rizika při cestách do zahraničí



Právní aspekty zaměstnávání osob se zdravotním postižením



Onemocnění srdce, nebo rozvinutí stresové reakce v panickou poruchu?



Paliativní medicína – sdělení nepříznivé zprávy



V podcastových aplikacích hledejte **HOVORY O MEDICÍNĚ**

# Vnútrohruďná infekcia vyvolaná baktériou *Delftia acidovorans*

Martin Sučík<sup>1</sup>, Róbert Rosolanka<sup>1</sup>, Peter Bánovčan<sup>2</sup>, Peter Lipták<sup>2</sup>, Diana Važanová<sup>2</sup>, Lenka Nosáková<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Univerzitná nemocnica Martin  
a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

<sup>2</sup>Interná klinika – gastroenterologická, Univerzitná nemocnica Martin  
a Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského, Martin

*Delftia acidovorans* je gramnegatívna aeróbná tyčinkovitá baktéria. Ochorenia u ľudí vyvoláva len raritne. Spôsobuje predovšetkým nozokomiálne nákazy, opisované častejšie u imunokompromitovaných pacientov v rámci všetkých vekových skupín. V odbornej literatúre bolo v posledných rokoch publikovaných niekoľko prípadov, v rámci ktorých sa uplatnila pri vzniku infekcií postihujúcich rôzne orgánové systémy. S ohľadom na častú rezistenciu voči aminoglykozidom a polymyxínom, ktoré mnohokrát slúžia ako záchranné liečivá pri komplikovaných infekciách gramnegatívnymi baktériami, nastáva nevyhnutne potreba jej rýchlej identifikácie s následne správne zvolenou liečbou. V kazuistike opisujeme prípad pacientky s rozsiahlym fluídothoraxom hrudníka v dôsledku infekcie baktériou *Delftia acidovorans* a sumarizujeme aktuálne dostupné informácie o infekciách spôsobených týmto zriedkavým patogénom.

**Kľúčové slová:** *Delftia acidovorans*, infekcia gramnegatívnou baktériou, oportúnna infekcia, rezistencia na aminoglykozidy, rezistencia na kolistín, vnútrohruďná infekcia, zriedkavý patogén.

## Intrathoracic bacterial infection caused by *Delftia acidovorans*

*Delftia acidovorans* is a Gram-negative, aerobic, rod-shaped bacterium which causes infections in humans only rarely. It causes mostly nosocomial infections, described more frequently in immunocompromised patients across all age groups. In recent years, several cases involving this bacterium in infections affecting various organ systems have been published in the literature. With regard to its common resistance to aminoglycosides and polymyxins, which oftentimes serve as salvage therapy for complicated Gram-negative bacterial infections, there is inevitably a need for its quick identification followed by a correctly chosen treatment. This article describes a case of a patient with extensive pleural effusion due to *Delftia acidovorans* infection and also summarizes the currently available information on infections caused by this rare pathogen.

**Key words:** *Delftia acidovorans*, gram-negative bacterial infection, opportunistic infection, aminoglycoside resistance, colistin resistance, intrathoracic infection, rare pathogen.

## Úvod

*Delftia acidovorans* (DA), v minulosti označovaná aj ako *Comamonas acidovorans* a *Pseudomonas acidovorans*, je gramnegatívna aeróbná nefermentujúca tyčinkovitá baktéria. Infekcie u ľudí vyvoláva zriedkavo. Dostupné informácie o DA vychádzajú predovšetkým z doteraz publikovaných kazuistík a retrospektívnych štúdií, ktoré boli realizované v rámci

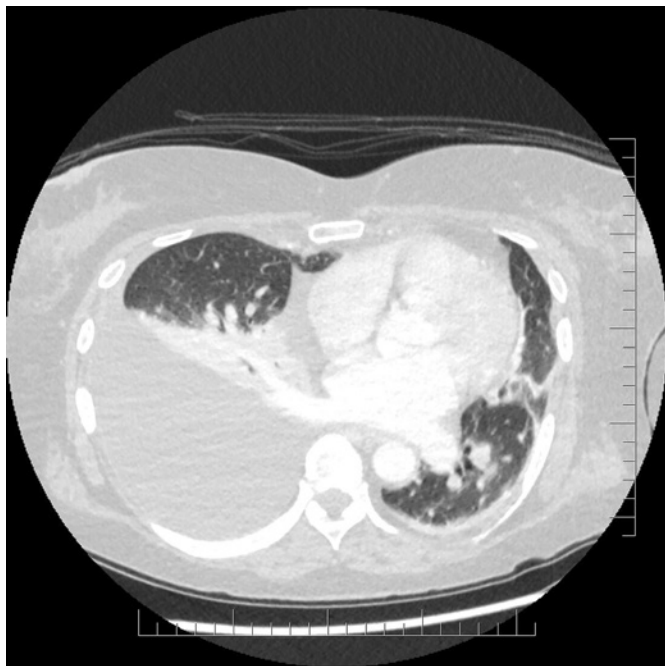
malých súborov pacientov (1–3). Vzhľadom na jej predchádzajúce zaradenie do rodu *Pseudomonas* možno prirodzene predpokladať citlivosť na antibiotiká (ATB) s protipseudomonádovým účinkom. DA však v mnohých prípadoch vykazuje rezistenciu na aminoglykozidy a kolistín. Empirické použitie uvedených ATB v prípade záchytu gramnegatívnej tyčinky v rámci iniciálneho mikrobiologického vyšetrenia bez dostupnej

citlivosti tak môže v niektorých prípadoch infekcií touto baktériou viesť k zlyhaniu liečby (2–5). Na nasledujúcich riadkoch prezentujeme prípad pacientky s empyémom pleurálnej dutiny v dôsledku komplikovanej infekcie baktériou DA.

## Opis prípadu

52-ročná pacientka s početnými komorbiditami (cirhóza pečene v štádiu Child-Pugh C, trombocytopénia ťažkého stupňa zmiešanej etiológie, normocytárna normochrómna anémia, ischemická choroba srdca (ICHS) s chronickým srdcovým zlyháváním (CHSZ), perzistentná astma bronchiale, deficit v oblasti nešpecifickej celulárnej imunity) bola hospitalizovaná v Univerzitetnej nemocnici v Martine pre poruchu vedomia a dyspnoe so súčasným krvácaním z ústnej dutiny. V čase príjmu bola pacientka hypotenzná, hypoxemická, s ťažkou poruchou vedomia bez verbálneho kontaktu a absenciou reakcií na algický podnet. Vstupne realizovaná výpočtová tomografia (CT – computed tomography) mozgu nepreukázala známky intrakraniálnej ischemie či hemorágie. CT-pulmoangiografia bez obrazu poruchy plnenia pulmonálnych artérií, avšak s nálezom rozsiahleho fluidothoraxu tiahnuceho sa od bázy až po hrot pľúc v pravej časti hrudníka (obr. 1). Pre zvýšenú zápalovú aktivitu s leukocytózou bola empiricky zahájená antibiotická liečba kombináciou cefotaxim a metronidazol. V dôsledku ťažkej poruchy vedomia bola pacientka zaintubovaná a pripojená na umelú pľúcnu ventiláciu. Po hematologickej príprave s cieľom korigovať závažnú koagulopatiu bola nasledujúci deň realizovaná drenáž pravého hemithoraxu s evakuáciou cca 1 500 ml serosangvinolentného obsahu. V kultivačnom vyšetrení fluidothoraxu nález gramnegatívnych tyčínok, ktoré boli neskôr identifikované ako *Delftia acidovorans*. Vykultivovaný kmeň vykazoval citlivosť na cefepím, cefoperazón-sulbaktám, kolistín a meropeném. Intermediárne bol citlivý na piperacilín, piperacilín-tazobaktám, ceftazidím a ciprofloxacín, voči gentamicínu bol daný

**Obr. 1.** Rozsiahly pravostranný fluidothorax zachytený pri vstupne realizovanej CT-pulmoangiografii



kmeň DA rezistentný. Podľa výsledkov kultivácie a citlivosti iniciované podávanie meropenému. O 3 dni neskôr opakované mikrobiologické vyšetrenie vzorky punkčátu fluidothoraxu s opätovným nálezom DA bez zmeny kvalitatívnej citlivosti. Všetky vykultivované kmene vykazovali citlivosť voči meropenému. V priebehu 7 dní liečby meropenémom postupne dochádza k celkovému zlepšeniu zdravotného stavu pacientky. Kontrolný röntgen hrudníka realizovaný deň pred demitáciou s obrazom imitujúcim prítomnosť minimálneho reziduálneho fluidothoraxu v kardiorenickom uhle, diferenciálne podmieneným možným artefaktom v dôsledku sumačného prekrytia mäkkými časťami hrudníka. Pacientka bola demitovaná po 25 dňoch hospitalizácie afebrilná a plne kardiopulmonálne kompenzovaná so stabilizovanými chronickými komorbiditami.

## Diskusia

*Delftia acidovorans* sa v prírode bežne vyskytuje ako saprofyt vo vode a pôde (2, 3). Často kolonizuje rôzne materiály v nemocničnom prostredí, pričom u ľudí môže kolonizovať respiračný trakt či sekréty z oka (4). Pri kultivácii vykazuje rast na krvnom, čokoládovom a MacConkeyho agare (6). Identifikovať ju možno na základe oranžového sfarbenia pri indolovom teste, ktorý odráža schopnosť DA produkovať antranilovú kyselinu z tryptofánu po pridaní Kovacsovho činidla (5). V odbornej literatúre boli opísané prípady, keď sa u imunokompromitovaných jedincov ako kauzálny patogén uplatnila pri vzniku infekčnej endokarditídy, peritonitídy, infekcií močových ciest, respiračného systému, vrátane komplikovanej pneumónie s formáciou kavít, infekcií oka, stredného ucha a katérových infekcií krvného riečiska (2, 3, 7–9). Zdokumentovaný bol dokonca prípad komplikovanej infekcie orbity spôsobenej DA u pacientky, ktorú poškriabala mačka, na základe čoho možno prítomnosť tejto baktérie diferenciálne diagnosticky zvažovať aj v rámci infekcií po poranení zvieratami (10). Infekcie DA môžu postihnúť všetky vekové skupiny vrátane detí. Agarwal et al. publikovali prípad včasnej neonatálnej sepsy s fatálnym priebehom, pri ktorej bola DA zachytená v hemokultúrach. Závažné infekcie vyvolané DA však boli opísané aj u imunokompetentných pacientov bez zrejmych komorbidít (4). Publikovaný bol napríklad letálny priebeh infekcie u 4-ročnej pacientky s empyémom hrudníka (5). K najväčším štúdiám venujúcim sa problematike infekcií spôsobených DA patrí kohortová štúdia autorov z Dánska, v rámci ktorej analyzovali prípady v časovom horizonte rokov 2002 – 2020. Autori štúdie skúmali charakteristiky, antimikrobiálnu citlivosť, priebeh hospitalizácie a mortalitu v rámci súboru 59 pacientov s infekciou spôsobenou DA. V danom súbore tvorili 29 % (17 subjektov) deti, 44 % (26 subjektov) dospelí a 27 % (16 subjektov) seniori. Len v 2 prípadoch nebola zistená súčasná prítomnosť komorbidity. Úmrtie behom 1 roka od prvého kultivačného záchytu DA nastalo až v 25 % prípadoch. K záchytu DA najčastejšie dochádzalo v hemokultúrach, sekrétoch dýchacích ciest, moči a ranách. Ako monokultúra bola DA zachytená v 30 %, vo zvyšných prípadoch boli súbežne detegované ďalšie mikroorganizmy. Najčastejšie išlo o *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus* spp. a kvasinky. Väčšina skúmaných kmeňov DA bola citlivá na ceftazidím, imipeném, cipro-

floxacín a piperacilín-tazobaktám. Naopak, najvyššiu mieru rezistencie vykazovali voči tobramycínu, gentamicínu a kolistínu (2).

V súlade s výsledkami uvedenej štúdie bola nami opísaná infekcia DA detegovaná u dospelkej pacientky s početnými komorbiditami. Potvrdil sa tak predpoklad, že DA pôsobí predovšetkým ako oportúnny patogén vyvolávajúci infekcie u imunokompromitovaných pacientov. Vykultivovaný kmeň DA z fluidothoraxu vyššie opísaného prípadu však v porovnaní s výsledkami danej štúdie vykazoval značné rozdiely. Voči ceftazidímu, ciprofloxacínu a piperacilín-tazobaktámu bol citlivý len intermediárne, naopak voči kolistínu, u ktorého sa často opisuje rezistencia, bol citlivý. Citlivosť vykazoval aj voči cefepímu, cefoperazón-sulbaktámu a meropenému, ktorý bol v danom prípade liečivom voľby. Potvrdila sa aj vo všeobecnosti udávaná rezistencia DA voči gentamicínu.

Vďaka súčasným pokrokom na úrovni diagnostiky a liečby, ktoré zabezpečujú predĺžovanie dĺžky života pacientov so závažnými komorbiditami, sa stáva problematika oportúnnych infekcií stále aktuálnejším problémom. Rozširovanie znalostí o zriedkavých patogénoch, ktoré za normálnych okolností u ľudí nespôsobujú infekcie, je vzhľadom na rastúci počet imunokompromitovaných jedincov žiaduce u všetkých lekárov poskytujúcich zdravotnú starostlivosť tejto skupine pacientov.

DA má potenciál spôsobovať infekcie na úrovni mnohých orgánových systémov v rámci všetkých vekových skupín, pričom zriedkavo môže viesť k ochoreniu aj u ľudí bez zrejmych komorbidít. S prihliadnutím na vysokú mieru mortality v priebehu 1 roka od zachytenia infekcie DA možno prítomnosť tejto infekcie považovať za negatívny prognostický faktor pri zohľadňovaní celkovej prognózy pacienta (2).

## Záver

Na základe dostupných informácií z odbornej literatúry a skúsenosti z nami publikovaného prípadu vyplýva, že pri liečbe závažných infekcií spôsobených baktériou *Delftia acidovorans* je nutné mnohokrát siahnuť po záložných antibiotikách, vrátane karbapenémov. „Protipseudomonádové“ antibiotiká ako piperacilín-tazobaktám, ceftazidím a ciprofloxacín sa vo všeobecnosti pri infekciách DA uvádzajú ako účinné, zachytený kmeň v nami opísanej kazuistike však voči uvedeným antibiotikám vykazoval opakovane len intermediárnu citlivosť. V dôsledku častej rezistencie na aminoglykozidy a kolistín možno tieto ATB podávať len na základe laboratórne potvrdennej citlivosti vykultivovaného kmeňa DA. Ich empirické podanie je v prípade infekcie týmto raritným patogénom zaťažené značným rizikom zlyhania liečby.

## LITERATÚRA

1. Török ME, Moran E, Cooke FJ. Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology. 2nd ed. Oxford University Press: Oxford (UK) 2016. ISBN 978-0-19-967132-8
2. Højgaard SMF, Reza Hosseini O, Knudsen JD, et al. Characteristics and Outcomes of Patients with *Delftia acidovorans* Infections: a Retrospective Cohort Study. *Microbiology Spectrum* 2022;10(4):e0032622. Available from: DOI: <http://doi: 10.1128/spectrum.00326-22>.
3. Patel D, Iqbal AM, Mubarak A, et al. *Delftia acidovorans*: A rare cause of septic pulmonary embolism from catheter-related infection. *Respiratory Medicine Case Reports* 2019; 27:100835 Available from: <http://doi: 10.1016/j.rmcr.2019.100835>.
4. Bilgin H, Sarmis A, Tigen E, et al. *Delftia Acidovorans*: A Rare Pathogen in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 2015;26(5):e277-e279. Available from: DOI: <http://doi: 10.1155/2015/973284>.
5. Khan S, Sistla S, Dhodapkar R, et al. Fatal *Delftia acidovorans* infection in an immunocompetent patient with empyema. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012;2(11): e923-924. Available from: DOI: <http://doi: 10.1016/S2221-1691(12)60254-8>.
6. Agarwal N, Jindal A, Bhargava A. *Delftia acidovorans*: Rarely a Pathogen. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2023;42(4):e130-e131. Available from: DOI: <http://doi: 10.1097/INF.0000000000003818>.
7. Deb A, Chavhan P, Chowdhury S, et al. Endophthalmitis due to *Delftia acidovorans*: An unusual ocular pathogen. *Indian Journal of Ophthalmology* 2020;68(11):e2591-e2594. Available from: <http://doi: 10.4103/ijo.IJO\_373\_20>.
8. Lang KJ, Chinzowu T, Cann KJ. *Delftia acidovorans* as an Unusual Causative Organism in Line-Related Sepsis. *Indian Journal of Microbiology* 2012;52(1):e102-e103. Available from: <http://doi: 10.1007/s12088-011-0221-3>.
9. Yıldız H, Sünnetçioğlu A, Ekin S, et al. *Delftia Acidovorans* pneumonia with lung cavities formation. *Colombia Medica* 2019;50(3):e215-e221. Available from: DOI: <http://doi:10.25100/cm.v50i3.4025>.
10. Smits WJ, Feucht HH, Oellig F, et al. Orbita-Infektion mit *Delftia acidovorans* nach Katzenkratzer. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2020;145(21):e1559-e1561. Available from: DOI: <http://doi: 10.1055/a-1173-4598>.

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, článcích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtypičtější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →

COVID-19      Covid-19

✓ covid-19

V době pandemie covidu-19 došlo k...

20-tiletá pacientka

20-tiletá pacientka

20-letá pacientka

✓ 20letá pacientka

SOLEN MEDICAL EDUCATION

# Subklinická hypotyreóza

Jan Drugda, Jan Čáp, Filip Gabalec

IV. interní klinika Fakultní nemocnice Hradec Králové a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Subklinická hypotyreóza je poměrně častým jevem, zejména u starších pacientů. Je definována zvýšeným TSH spolu s normálními hladinami volných hormonů štítné žlázy. Oproti klinicky vyjádřené hypotyreóze jsou její rizika podstatně menší, a proto je klíčové vybrat pacienty, u kterých potencionální benefit léčby převáží její nežádoucí účinky. K tomu je třeba vzít v potaz věk pacienta, komorbidity, příznaky a míru elevace TSH. Léčba spočívá v substituci levothyroxinem s šetrnou titrací dávky vedoucí k normalizaci TSH. Neléčení pacienti by měli být sledováni v závislosti na rizikových faktorech, zejména pak na riziku progresse do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Přístup ke každému pacientovi by měl být vždy individuální a flexibilní.

**Klíčová slova:** štítná žláza, hypotyreóza, subklinická hypotyreóza, TSH, levothyroxin.

## Subclinical hypothyroidism

Subclinical hypothyroidism is a relatively common condition characterized by elevated serum TSH levels, but normal free thyroxine levels. The risks associated with subclinical hypothyroidism are less severe compared to those with overt hypothyroidism, making it essential to carefully select patients who would benefit from the treatment. Factors such as the patient's age, comorbidities, symptoms, and TSH concentration need to be considered in this selections proces. The therapy, if required, consists of levothyroxine substitution with carefull dose titration to avoid overtreatment. The goal is to normalize TSH levels. Untreated patients should be folowed up accordingly to their risk factors mainly the risk of progression to overt hypothyroidism. Approach to each patient should be individulized and flexible.

**Key words:** thyroid gland, hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, TSH, levothyroxine.

## Úvod

Subklinická hypotyreóza je definována jako elevace štítnou žlázu stimulujícího hormonu (TSH) nad referenční mez s volnými hormony štítné žlázy (fT3 a fT4) v referenčních mezích, na rozdíl od klinicky vyjádřené hypotyreózy, u které klesají fT3 a fT4 pod referenční mez. Definice je poměrně jasná, nicméně management pacientů se subklinickou hypotyreózou přináší spoustu úskalí vyplývajících z celé řady faktorů, které musí brát ošetřující lékař v potaz. Roli hraje věk pacienta, příznaky, předcházející onemocnění štítné žlázy, další komorbidity a v neposlední řadě také míra elevace TSH. Je nutno konstatovat, že většina dat týkajících se této problematiky pochází z observačních studií a metaanalýz, randomizované prospektivní studie sice existují, ale často jsou limitovány malým počtem pacientů. Tomu odpovídají i mírné rozdíly v doporučených postupech evropských a amerických odborných společností. Cílem tohoto článku je utřídit dostupná data a nabídnout návod, jak u pacientů se subklinickou hypotyreózou postupovat.

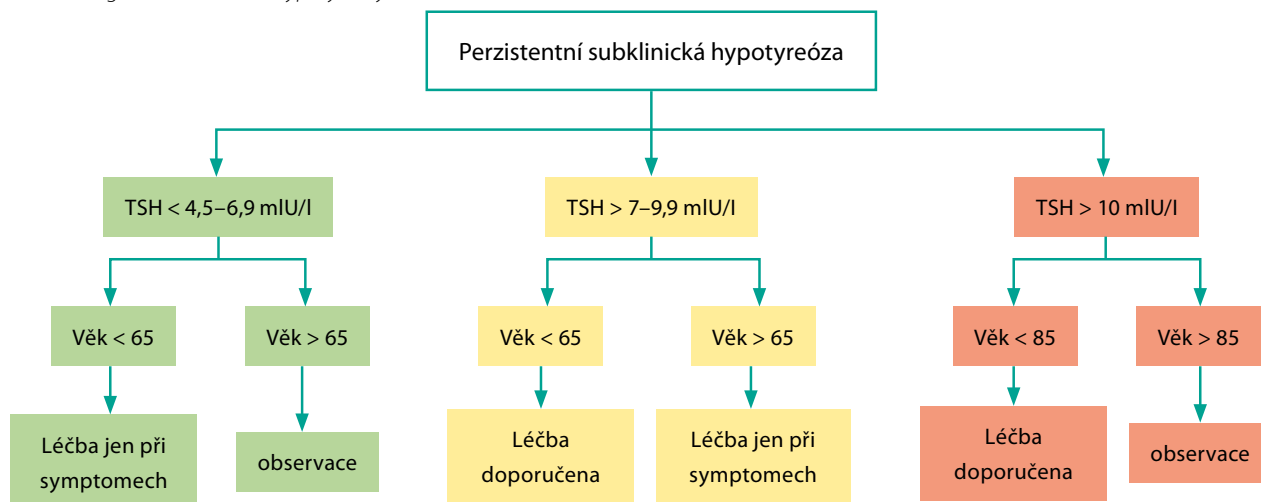
## Epidemiologie

Incidence subklinické hypotyreózy se pohybuje v rozmezí 4–10 % (1–2) v závislosti na pohlaví, věku a studované populaci. S věkem incidence výrazně narůstá a nad 70 let má až 15 % lidí TSH vyšší než 4,5 mIU/l, některé práce proto naznačují, že by se z velké části mohlo jednat o fyziologickou reakci na stárnutí a měli by se používat referenční rozmezí vztažená k věku (3). Dle dostupných dat tvoří 75 % případů subklinické hypotyreózy pacienti s TSH mezi 4,5–6,9 mIU/l, 20 % má TSH mezi 7–9,9 mIU/l a pouze 5 % má TSH > 10 mIU/l (3).

## Příznaky hypotyreózy

Jen velmi málo pacientů se subklinickou hypotyreózou vykazuje klasické příznaky hypotyreózy (1), navíc s věkem se příznaky zmírňují, proto u starších pacientů probíhá zpravidla asymptomaticky. Z observačních studií založených na dotaznících je patrný malý, ale signifikantní rozdíl v porovnání s kontrolní skupinou s normální funkcí štítné žlázy. Mezi nejčastěji udávané příznaky patří únava, suchá kůže, pocit chla-

Obr. 1. Management subklinické hypotyreózy



du, svalová slabost, zhoršení kognice a zácpa (1, 4). Nicméně je nutno podotknout, že z těchto studií také vyplývá, že léčba levothyroxinem povětšinou nevede k ústupu či zmírnění těchto příznaků (5).

### Potencionální rizika

V porovnání s klinicky vyjádřenou hypotyreózou jsou rizika spojená s touto subklinickou podstatně menší. Na základě provedených studií nebyl prokázán vliv subklinické hypotyreózy na renální funkce, kostní denzitu, paměť či kognitivní funkce (6–8). Jinak je tomu u kardiovasku-

lárního systému, kde dostupná data naznačují signifikantní vliv na riziko rozvoje závažné kardiovaskulární příhody (srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, mozkové příhody...) (9–11), zejména u mladších pacientů s  $TSH > 10 \text{ mIU/l}$ , v menší míře také u pacientů s  $TSH > 7 \text{ mIU/l}$ . Pacienti mladší 65 let s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním tak mohou benefitovat z léčby levothyroxinem. Dalším možným rizikem je progresse do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Ta je častější při pozitivitě protilátek proti tyreoperoxidáze a proti tyreoglobulinu (ATPO, ATG), u pacientů s  $TSH > 7 \text{ mIU/l}$  a u těch po parciální tyreoidektomii (2).

**Euthyrox**

## Na přesnosti záleží

- Splňuje přísné mezinárodní standardy<sup>2</sup>
- Užší variabilita a vyšší stabilita garantovaná po 3 roky<sup>2</sup>
- Přesná titrace díky 9 silám a 15 kombinacím<sup>1</sup>
- Bez barviv a laktózy<sup>1</sup>

**Reference:** 1. SPC přípravku Euthyrox. 2. Gottwald-Hostalek U, Uhl W, Wolna P, Kahaly GJ. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):169-74 doi:10.1080/03007995.2016.1246434.

CZ-EUT-00089

**MERCK**

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

Sledování těchto pacientů by proto mělo být důslednější. Za zmínku stojí také pacienti s uzlovou přestavbou štítné žlázy. Elevace TSH je prokazatelně asociována s vyšším rizikem rozvoje karcinomu (12). TSH je tak v podstatě nezávislým prediktorem malignity a proto by mělo být u pacientů s uzly štítné žlázy udržováno ve fyziologickém rozmezí.

## Diagnostika

Základem diagnostiky je pochopitelně vyšetření TSH, FT3 a FT4 doplněné o protilátky proti štítné žláze (ATPO a ATG), protože autoimunitní tyreoiditida je zdaleka nejčastější příčinou subklinické hypotyreózy (13). Doporučuje se však odběr zopakovat za 2–3 měsíce k vyloučení přechodné elevace TSH (subakutní tyreoiditida, sick euthyroid syndrom, nežádoucí efekt některých léků – např. amiodaron, lithium, tyrozín-kinázové inhibitory, interferon...). Významnou roli samozřejmě hraje i fyzikální vyšetření a důkladně odebraná anamnéza zaměřená na výše zmíněné rizikové faktory. Ultrazvukové vyšetření je vhodné doplnit v případě některých klinických indikací (struma, asymetrie štítné žlázy, hmatný uzel...), rutinní provedení však není zcela nezbytné.

## Koho léčit

Na základě výše uvedeného lze pacienty rozdělit do tří skupin dle míry elevace TSH. Pacienti s TSH > 10 mIU/l by měli být léčeni, pokud není léčba kontraindikována, výjimkou jsou pacienti nad 85 let, u kterých je na místě spíše observace. Pacienti s TSH 7–9,9 mIU/l by měli být léčeni, pokud jsou mladší 65 let, zejména pak pokud mají kardiovaskulární komorbidity. U starších se léčba doporučuje, pouze pokud mají jasně vyjádřené příznaky. Poslední skupinu tvoří pacienti s TSH 4,5–6,9 mIU/l u kterých se léčba paušálně nedoporučuje, výjimku tvoří symptomatizující pacienti mladší 65 let, u kterých je doporučena zkušební léčba, která by měl být ukončena, pokud do 3 měsíců nedojde k ústupu příznaků (14–15). Z neléčených pacientů ze všech skupin by měli být důkladně sledováni ti s vyšším rizikem progresu do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Stranou stojí také pacienti s uzlovou přestavbou štítné

žlázy a těhotné nebo o těhotenství usilující ženy, u kterých by mělo být TSH vždy udržováno ve fyziologickém rozmezí. Je třeba zdůraznit, že přístup ke každému pacientovi by měl být individuální a měl by být podepřen znalostí všech již zmíněných faktorů. Rozdělení pacientů dle věku je pouze orientační (Obr. 1).

## Jak léčit

Základem léčby je pochopitelně substituční léčba levothyroxinem. Iničiální dávka bývá obvykle 50 µg/den s následnou titrací dle hladin TSH zpravidla ve dvouměsíčních intervalech. Opatrnější titrování s úvodní dávkou 25 µg/den (nebo nově dostupnou dávkou 13 µg/den) je doporučeno u kardiovaskulárně komorbidních pacientů. U naprosté většiny pacientů se subklinickou hypotyreózou je k normalizaci TSH zapotřebí dávka mezi 50–100 µg/den (14). Zejména u starších pacientů je nutné myslet také na faktory, které snižují biologickou dostupnost levothyroxinu (onemocnění žaludku a tenkého střeva, lékové interakce, noncompliance). Důležitá je také včasná redukce dávky při známkách předávkování (zejména pak při rozvoji arytmie), které je poměrně časté a hlavně u starších pacientů může svými důsledky převážit benefit léčby. Po ustálení TSH ve fyziologickém rozmezí se doporučuje sledování pacienta jednou ročně.

## Závěr

Subklinická hypotyreóza je poměrně častým jevem. V porovnání s klinicky vyjádřenou hypotyreózou jsou s ní spojená rizika výrazně menší, ale jistě ne zanedbatelná. V jejím managementu je klíčový výběr pacientů, kteří by mohli profitovat z léčby levothyroxinem na základě jejich věku, příznaků, komorbidit a míry elevace TSH. Vstupně by měla být diagnóza potvrzena dvěma odběry s odstupem 2–3 měsíců k vyloučení přechodné elevace TSH. Pokud začneme pacienta léčit levothyroxinem, je nutné šetrně vytitrovat dávku, tak abychom co nejvíce snížili riziko předávkování. Sledování neléčených pacientů se odvíjí zejména od rizika progresu do klinicky vyjádřené hypotyreózy. Doporučené postupy jsou pouze orientační, postup by měl být u každého pacienta individuální a flexibilní.

## LITERATURA

1. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28;160(4):526-34. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>>.
2. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 Jul;43(1):55-68. Available from: DOI:<<http://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>>.
3. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4575-82. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499>>.
4. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, et al. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):145-53. doi: 10.1210/jc.2005-1775. Epub 2005 Nov 1. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2005-1775>>.
5. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;2007(3):CD003419. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003419.pub2>>.
6. Meuwese CL, van Diepen M, Cappola AR, et al. Low thyroid function is not associated with an accelerated deterioration in renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:650-59. Available from: DOI:<<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy071>>.
7. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May 26;313(20):2055-65. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1001/jama.2015.5161>>.
8. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, et al. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:150. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00150>>.
9. Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation.* 2012;126:1040-49. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.096024>>.
10. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-74. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1001/jama.2010.1361>>.
11. Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol.* 2014;29:791-800. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1007/s10654-014-9946-8>>.
12. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum Thyrotropin Concentration as a Novel Predictor of Malignancy in Thyroid Nodules Investigated by Fine-Needle Aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4295-301. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jc.2006-0527>>.
13. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221-3226. Dostupné z DOI:<<https://doi.org/10.1210/jcem.87.7.8678>>.
14. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013 Dec;2(4):215-28. doi: 10.1159/000356507. Epub 2013 Nov 27. Dostupné z DOI:<<http://doi.org/10.1159/000356507>>.
15. Biondi B, Cappola AR. Subclinical hypothyroidism in older individuals. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Feb;10(2):129-141. Dostupné z DOI:<[http://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00285-0](http://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00285-0)>.

# Co je nového v revmatologii

**Ladislav Šenolt, Mária Filková, Kristýna Bubová, Jakub Závada, Michal Tomčík, Jiří Vencovský, Šimon Tichý, Karel Pavelka**

Revmatologický ústav, Praha

Revmatologická klinika, 1. LF UK, Praha

Revmatologie zažívá v posledních letech významný pokrok, který je důsledkem zdůrazňování časně diagnostiky a uplatňování principů léčby k cíli, stejně jako nových imunopatogenetických poznatků a dostupnosti širokého spektra biologických a cílených syntetických léčivých přípravků. V tomto sdělení přinášíme nové poznatky z oblasti diagnostiky a léčby vybraných revmatických onemocnění, a to konkrétně revmatoidní artritidy, spondyloartritid, systémového lupus erythematosus, systémové sklerodermie, idiopatických zánětlivých myopatií, systémových vaskulitid, revmatické polymyalgie a obrovskobuněčné arteriitidy a také osteoartrózy. Toto sdělení si klade za cíl přinést souhrn nejnovějších poznatků a trendů v diagnostice a léčbě těchto revmatických onemocnění, které mají zásadní vliv na kvalitu života pacientů.

**Klíčová slova:** novinky, doporučené postupy, cílená léčba, revmatická onemocnění.

## What's new in rheumatology

Rheumatology has experienced significant advances in recent years as a result of the emphasis on early diagnosis and the application of treat-to-target principles, as well as new immunopathogenetic findings and the availability of a wide range of biologic and targeted synthetic drugs. In this communication, we present new findings in the diagnosis and treatment of selected rheumatic diseases, specifically rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, systemic scleroderma, idiopathic inflammatory myopathies, systemic vasculitis, rheumatic polymyalgia and giant cell arteritis, and osteoarthritis. This communication aims to provide a summary of the latest findings and trends in the diagnosis and treatment of these rheumatic diseases, which have a major impact on the quality of life of patients.

**Key words:** news, recommendations, targeted treatment, rheumatic diseases.

## Úvod

Revmatologie, specializující se na diagnostiku a léčbu onemocnění pohybového aparátu, zažívá v posledních letech významný pokrok. Tento pokrok je důsledkem zdůrazňování časně diagnostiky a uplatňování principů léčby k cíli, stejně jako nových poznatků v oblasti patogeneze imunitně podmíněných onemocnění, které vedly k rozšíření spektra biologických a cílených léčivých přípravků.

V tomto přehledovém sdělení přinášíme nové poznatky o vybraných revmatických onemocněních. Zaměřujeme se především na revmatoidní artritidu, spondyloartritidu, systémový lupus erythematosus, systémovou sklerodermii, idiopatické zánětlivé myopatie, systémové vaskulitidy, revmatickou polymyalgii a obrovskobuněčnou arteriitidu.

Nezapomínáme ani na osteoartrózu, která je nejčastějším revmatickým onemocněním.

## Revmatoidní artritida – nová doporučení a obavy ohledně inhibitorů januskináz

Revmatoidní artritida (RA) je nejčastější chronické zánětlivé autoimunitní onemocnění, které se typicky projevuje jako symetrická polyartritida drobných ručních a nožních kloubů, vede k ireverzibilnímu strukturálnímu poškození, vzniku deformit a funkční disabilitě. Kromě časně klasifikace je důležitý princip léčby k cíli (treat to target, T2T), kterým je remise či nízká kloubní aktivita, s využitím „okna příležitosti“ a nasazením léčby do 3 měsíců od manifestace.

V době rychle se rozšiřujících terapeutických možností a poznatků o jejich bezpečnosti a účinnosti jsou mezinárodní doporučení Evropské aliance revmatologických společností (EULAR) průběžně aktualizovaná přibližně každé 3 roky. Poslední aktualizace bezpečnosti a účinnosti terapie RA a doporučení EULAR pro léčbu RA proběhla v roce 2022 (1). Nejvíce změn se týká kortikoterapie a cílené léčby inhibitory januskináz (JAK).

Přemostující principy zdůrazňující sdílené rozhodování mezi pacientem a lékařem, adjustaci léčby podle individuálních aspektů, dostupnost choroby modifikujících léků (DMARD) s odlišným mechanismem účinku, roli revmatologa ve vedení komplexní léčby, tak jako výše uvedené principy T2T zůstávají beze změn. Doporučení jednoznačně podporují léčbu methotrexátem (MTX) jako lékem první linie s rychlou eskalací při adekvátní suplementaci kyselinou listovou, bez preferované formy podání. V případě kontraindikace této léčby je doporučen leflunomid nebo sulfasalazin, hydroxychlorochin má být podáván pacientům s mírným průběhem RA nebo pokud jsou ostatní konvenční syntetická DMARD (csDMARD) kontraindikovaná či netolerovaná. Při iniciaci nebo změně csDMARD lze zvážit terapii glukokortikoidy, v současných doporučeních s velkým důrazem na jejich krátkodobé podání, detrakci a úplné vysazení, které má být tak rychlé, jak to jen klinický stav dovolí. Užívání glukokortikoidů 3 měsíce je definováno jako krátkodobé, 4–6 měsíců dlouhodobé a nad 6 měsíců jako chronické. Pokud při intenzivní léčbě csDMARD nedosáhneme po 6 měsících terapeutického cíle, je třeba zvážit faktory spojené s horší prognózou RA (např. vysoká aktivita, eroze, pozitivita autoprotilátek). U pacientů bez rizikových faktorů můžeme v druhé linii zahájit léčbu jiným csDMARD, případně jejich kombinaci, u nemocných s nepříznivými prognostickými faktory léčbu eskalujeme přidáním biologické léčby, lze zvážit i terapii inhibitory januskináz, ale musí být přihlédnuto k rizikovým faktorům kardiovaskulárních komplikací a malignit: věk  $\geq$  65 let, kouření, další kardiovaskulární rizikové faktory (např. diabetes, obezita, hypertenze) a rizikové faktory malignit a tromboembolických komplikací (anamnéza infarktu myokardu/srdečního selhání, malignity, trombózy/embolie, vrozené trombofilní stavy, kombinovaná hormonální antikoncepce/hormonální substituční terapie, podstoupení velké operace či imobilita). Po vyloučení kontraindikace se nasazuje léčba inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNFi) (včetně schválených biosimilárních léků), abataceptem nebo inhibitory receptoru interleukinu 6 (IL-6Ri). Rituximab je doporučován u pacientů po selhání léčby alespoň jednoho TNFi, v první linii je vhodný u pacientů s kontraindikacemi jiných biologických léků, např. v případě lymfomu či demyelinizačního onemocnění. Všechny biologické léky a inhibitory januskináz by měly být ideálně podávány v kombinaci s MTX ev. jiným csDMARD. V případě monoterapie se jako nejhodnější alternativou jeví IL-6Ri, případně inhibitory januskináz. Pokud není dosaženo cíle léčby po 6 měsících, je na místě změna na jiný biologický lék nebo inhibitory januskináz s ohledem na individuální rizikové faktory, doporučení dále podrobně instruuje o výběru léku s ohledem na předchozí terapii. Po vysazení glukokortikoidů, a pokud je pacient v trvalé remisi (minimálně 6 měsíců), je možné snížení dávky DMARD. Vzhledem k tomu, že ukončení léčby vede u většiny pacientů s RA k relapsu, přistupujeme k redukci léčby snížením dávky nebo prodloužením intervalu podání. Kompletní ukončení léčby se nedoporučuje.

V klinických hodnoceních nejsou obvykle zahrnuti pacienti s vysokým kardiovaskulárním rizikem, rizikem tromboembolických příhod nebo nádorů. V klinickém programu pro vývoj tofacitinibu byl pozorován nárůst v lipidovém spektru a výskyt malignit. Regulační úřady proto daly podnět k prospektivnímu sledování bezpečnosti v přímém srovnání tofacitinibu s TNFi. Klinické hodnocení ORAL Surveillance (2) u rizikových pacientů s aktivní RA starších 50 let a alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem prokázalo vyšší výskyt závažných kardiovaskulárních nežádoucích příhod a malignit (s výjimkou nemelanomových nádorů kůže) u pacientů ve skupinách léčených tofacitinibem v porovnání s TNFi. Úmrtí bez ohledu na příčinu a v důsledku plicní embolie byla vyšší u pacientů léčených tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně než u pacientů léčených TNFi inhibitory, což vedlo k redukci dávky tofacitinibu na 5 mg dvakrát denně. Post-hoc analýza (3) dále prokázala, že u rizikových pacientů mladších 65 let a nekuřáků byl výskyt těchto událostí u pacientů na tofacitinibu ve srovnání s TNFi srovnatelný. Tato data zdůrazňují individuální zvážení poměru benefit/riziko v případě léčby inhibitory januskináz a obezřetnost v jejich indikaci se odrazila i ve výše zmíněných doporučeních pro léčbu RA (1).

## Axiální spondyloartritida a psoriatická artritida – nové terapeutické cíle

Spondyloartritidy (SpA) jsou systémová zánětlivá onemocnění postihující páteř, nevyhýbají se periferním kloubům a relativně časté jsou také mimokloubní projevy v podobě akutní přední uveitidy (AAU), psoriázy nebo idiopatického střevního zánětu (IBD). Podle převažujících projevů můžeme SpA rozdělit na predominantně axiální (axSpA), kam řadíme non-radiografickou (nr-axSpA) a radiografickou axSpA známou pod pojmem ankylozující spondylitida, a dále predominantně periferní SpA, kde je nejčastějším zástupcem psoriatická artritida.

V první linii léčby axiálního postižení jsou nesteroidní antirevmatika. U pacientů s aktivním onemocněním a typickým nálezem sakroiliitidy, ať již v podobě kostního edému na magnetické rezonanci, nebo strukturální změny na konvenčním rentgenovém snímku sakroiliakálních skloubení, přichází na řadu 2. linie ve formě léčby biologické. V roce 2016 přibýly k TNFi (etenercept, infliximab, abalimumab, certolizumab pegol a golimumab) rovněž IL-17i (secukinumab a ixekizumab). Vzhledem k časté přítomnosti mimokloubních příznaků je nutné léčbu pro jednotlivé pacienty individualizovat. Monoklonální protilátky proti TNF – infliximab, adalimumab a golimumab mají dobrou účinnost v léčbě IBD, navíc jsou první dva zmíněné preparáty efektivní v léčbě AAU. V této oblasti jsou novinkou výsledky studie C-VIEW (4), která hodnotila efekt certolizumabu pegol na AAU. Byla pozorována signifikantní redukce počtu vzplanutí AAU (o 82 %) v přepočtu na jednotlivé pacienty i na pacientorky v porovnání s intervalem dvou let před zahájením léčby. Navíc bylo pozorováno snížení délky trvání vzplanutí u pacientů, u kterých se objevila epizoda AAU v průběhu léčby. U psoriázy mají IL-17i lepší efekt než TNFi, na druhou stranu se IL-17i nedoporučují podávat pacientům s IBD, kde zabránil překvapivý nástup paradoxní exacerbace onemocnění jejich schválení v této indikaci. Relativní novinkou v léčbě axSpA je cílená syntetická léčba inhibitory januskináz, u kterých jsou pro indikaci axSpA schválené tofacitinib (inhibitor JAK1 a JAK3) a upadaci-



# Hukyndra<sup>®</sup>

adalimumab

## Nový biosimilární adalimumab

**ZKRÁCENÁ INFORMACE o přípravku HUKYNDRA 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce 40 mg injekční roztok v předplněném peru 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.** Indikační skupina: imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- $\alpha$ ) Složení: jedna předplněná injekční stříkačka/předplněné pero na jedno použití obsahuje adalimumabum 40 mg v 0,4 ml roztoku. Jedna předplněná injekční stříkačka na jedno použití obsahuje adalimumabum 80 mg v 0,8 ml roztoku. **Indikace Hukyndra 40 mg:** revmatoidní artritida, juvenilní idiopatická artritida, axiální spondylartritida, psoriatická artritida, psoriáza, ložisková psoriáza u pediatrických pacientů, hradenitis suppurativa (HS), Crohnova choroba, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, ulcerózní kolitida, ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů, uveitida, uveitida u pediatrických pacientů. **Indikace Hukyndra 80 mg:** revmatoidní artritida, psoriáza hradenitis suppurativa (HS), Crohnova choroba, Crohnova choroba u pediatrických pacientů, ulcerózní kolitida, ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů, uveitida, uveitida u pediatrických pacientů. **Dávkování a způsob užívání: léčba má být zahájena a sledována odborným lékařem se zkušenostmi v diagnostice a léčbě těch typů onemocnění, pro něž je přípravek Hukyndra indikován. Pacienti musí být vybaveni speciální informační kartičkou.** **Revmatoidní artritida:** doporučená dávka u dospělých pacientů je 40 mg adalimumabu podávaného jako jedna dávka subkutánně každý druhý týden. **Ankylozující spondylartritida, axiální spondylartritida bez radiologického průkazu AS a psoriatická artritida:** doporučená dávka je 40 mg adalimumabu podávaného každé dva týdny v jedné dávce subkutánně. Klinické odpovědi na léčbu je dosaženo obvykle během 12 týdnů léčby. **Psoriáza:** doporučená úvodní dávka pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi. **Hradenitis suppurativa (HS):** doporučená dávka u dospělých pacientů s HS je 160 mg ve dni 1 (podaná jako čtyři injekce 40 mg ve dni 1 nebo jako dvě injekce 40 mg denně po dva po sobě jdoucí dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg ve dni 15 (podanou jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). O dva týdny později (den 29) se pokračuje dávkou 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny (podanou jako dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a poté 80 mg v týdně 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny. **Ulcerózní kolitida:** doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou je 80 mg v týdně 0, dále pak 40 mg v týdně 2. V případě nutnosti rychlejšího nástupu odpovědi na léčbu je možno použít dávkovací schéma se 160 mg týdně 0 (podáno jako čtyři injekce 40 mg v jednom dni nebo dvě injekce 40 mg za den ve dvou následujících dnech) a poté 40 mg v týdně 2 (podáno jako dvě injekce 40 mg v jednom dni). Po zahájení léčby je doporučená dávka 40 mg každé dva týdny. **Uveitida:** doporučená úvodní dávka u dospělých pacientů s uveitidou je 80 mg, následovaná jeden týden po úvodní dávce dávkou 40 mg podávanou jednou za dva týdny. **Pediatrická populace:** přípravek Hukyndra je dostupný pouze ve formě 40 mg předplněné injekční stříkačky, 40 mg předplněného pera a 80 mg předplněné injekční stříkačky. Není tedy možné podávat přípravek Hukyndra pediatrickým pacientům, kteří potřebují menší než plnou 40 mg dávku. **Juvenilní idiopatická artritida: polyartikulární juvenilní idiopatická artritida od 2 let** – doporučená dávka vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 1). Přípravek Hukyndra se podává jednou za dva týdny. **Psoriatická artritida a axiální spondylartritida včetně ankylozující spondylitidy:** použití adalimumabu u pediatrické populace není v indikaci AS nebo psoriatické artritidy relevantní. **Ložisková psoriáza u pediatrických pacientů:** doporučená dávka ve věku od 4 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 3). **Hradenitis suppurativa u dospívajících (od 12 let s tělesnou hmotností nejméně 30 kg)** – doporučená dávka je 80 mg v týdně 0 následovaná dávkou 40 mg podávanou každý druhý týden od týdně 1 ve formě subkutánní injekce. U dospívajících pacientů s nedostatečnou odpovědí na dávku 40 mg podávanou každé dva týdny může být zváženo zvýšení dávky na 40 mg jednou týdně nebo 80 mg jednou za dva týdny. **Crohnova choroba u pediatrických pacientů** – doporučená dávka ve věku od 6 do 17 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 4). **Ulcerózní kolitida u pediatrických pacientů** – doporučená dávka u pacientů ve věku 6 až 17 let s ulcerózní kolitidou vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 5). **Uveitida u pediatrických pacientů** – doporučená dávka u pediatrických pacientů s uveitidou od 2 let vychází z tělesné hmotnosti (SPC tabulka 6). **Způsob podání:** přípravek Hukyndra se podává subkutánní injekcí. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v SPC bodě 6.1. Aktivní tuberkulóza nebo jiné závažné infekce, jako je sepse a oportunní infekce (viz bod 4.4). Středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (viz bod 4.4). **Interakce:** podávání adalimumabu bez methotrexátu vedlo ke zvýšené tvorbě protilátek, zvýšené clearance a snížené účinnosti adalimumabu (viz bod 5.1). Kombinovat adalimumab s anakinrou nebo s abataceptem se nedoporučuje (viz bod 4.4). „Současné podávání biologických DMARD nebo antagonistů TNF“. **Hlavní nežádoucí účinky:** nejčastěji hlášené jsou infekce (jako je nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě injekčního vpichu (erytém, svědění, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest. Adalimumab ovlivňuje imunitní systém a jeho užití může ovlivňovat obranyschopnost organismu vůči infekci a rakovinnému bujení. U adalimumabu byly také hlášeny fatální a život ohrožující infekce včetně sepse, oportunních infekcí TBC, HBV reaktive a různé malignity (včetně leukémie, lymfomů a HSTCL). **Upozornění: sledovatelnost** - aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Infekce** - pacienti užívající TNF-antagonisty jsou více náchylní k závažným infekcím. Pacienti musí být pečlivě sledováni z hlediska výskytu infekcí včetně tuberkulózy, a to před léčbou, během léčby i po ukončení léčby přípravkem Hukyndra. Vzhledem k tomu, že eliminace adalimumabu z organismu může trvat až čtyři měsíce, sledování musí trvat po celou tuto dobu. **Závažné infekce** - byly hlášeny závažné infekce, včetně sepse způsobené bakteriemi, mykobakteriemi, invazivními plísněmi, parazity, viry či jiné oportunní infekce jako například listerióza, legionelóza a pneumocystóza. **Před zahájením léčby přípravkem Hukyndra musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní či inaktivní („latentní“) tuberkulózy.** Doporučuje se, aby provedení těchto testů a jejich výsledky byly zaznamenány v informační kartičce pacienta. **Jiné oportunní infekce** – byly hlášeny oportunní infekce, včetně invazivních fungálních infekcí. **Reaktivace hepatitidy B** – reaktivace hepatitidy B se objevila u těch pacientů, užívajících TNF-antagonisty včetně adalimumabu, kteří jsou chronickými nositeli tohoto viru (tedy surface antigen pozitivní). Některé z případů byly fatální. Pacienti by měli být testováni na přítomnost možné nákazy H. **Neurologické příhody** – v souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu se vzácně vyskytly případy nového vzniku nebo exacerbace klinických symptomů a/nebo radiografického průkazu demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému, včetně roztroušené sklerózy a optické neuritidy a periferního nervového systému, včetně Guillain-Barré syndromu. **Doporučuje se, aby pediatři pacienti absolvovali, pokud možno všechna doporučená očkování v souladu se současnými vakcinačními směrnicemi ještě před zahájením léčby přípravkem Hukyndra.** Pacienti léčení přípravkem Hukyndra mohou být souběžně očkováni, s výjimkou očkování živými vakcínami. Podávání živých vakcín (např. BCG vakcín) dětem, které byly in utero adalimumabu vystaveny, se nedoporučuje po dobu 5 měsíců po poslední injekci adalimumabu, kterou matka v průběhu těhotenství dostala. **Těhotenství a kojení:** během těhotenství pouze tehdy, pokud je to nezbytně nutné. Přípravek Hukyndra lze podávat během kojení. **Balení na trhu:** 1, 2 nebo 6 předplněných injekčních stříkaček/ předplněných per balených v blistru z PVC/PE, s 1, 2 nebo 6 tampóny napuštěnými alkoholem. **Hukyndra 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:** 1 předplněná injekční stříkačka balená v blistru z PVC/PE s 1 tampónem napuštěným alkoholem. **Podmínky uchování:** uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Jednotlivá předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero může být uchováno při teplotě do maximálně 25 °C po dobu až 14 dní. Předplněná injekční stříkačka nebo předplněné pero musí být znehodnoceno, pokud není použito v průběhu těchto 14 dní. **Datum poslední revize textu:** 11/2021 **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo **Registrační číslo:** Hukyndra 40 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; EU/1/21/1589/001-003. Hukyndra 40 mg injekční roztok v předplněném peru; EU/1/21/1589/004-006. Hukyndra 80 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce; EU/1/21/1589/007.



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se seznáme s úplným souhrnem údajů o přípravku.

tinib (selektivní inhibitor JAK1), které pozitivně ovlivňují příznaky IBD. V současnosti byl nově pro léčbu axSpA a psoriatické artritidy schválen bimekizumab, první inhibitor IL-17 A a IL-17 F.

U pacientů s psoriatickou artritidou, u kterých nebyla dostatečná terapeutická odpověď na léčbu csDMARD, jsou jako další linie léčby doporučeny již výše zmíněné inhibitory TNF a IL-17. V posledních letech se do popředí dostává i inhibice signální cesty IL-12/IL-23. Do této skupiny patří ustekinumab, lidská IgG1 monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40 IL-12 a IL-23. Účinek této terapie byl prokázán u pacientů s ložiskovou psoriázou a také u pacientů s PsA (PSUMMIT I, PSUMMIT II), kde bylo pozorováno významné zlepšení příznaků, kvality života a zpomalení radiografické progresy. Navíc byl pozorován příznivý účinek této léčby u pacientů s IBD, pro které má tento preparát rovněž schválenou indikaci. Dalším přípravkem je risankizumab, humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou selektivně váže na 19p podjednotku IL-23 bez vazby na IL-12. Její účinek byl prokázán v několika studiích na pacientech s ložiskovou psoriázou a následně u pacientů s PsA (KEEPSAKE-1, KEEPSAKE-2), kde byl prokázán významný účinek na potlačení aktivity onemocnění, zlepšení kvality života a zpomalení radiografické progresy (5). Guselkumab je lidskou monoklonální protilátkou IgG1, která se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na IL-23. Efekt léčby plakové psoriázy byl prokázán ve studiích VOYAGE 1 a VOYAGE 2, v případě PsA ve studiích DISCOVER 1 a DISCOVER 2 s prokázaným účinkem na aktivitu nemoci, kvalitu života a radiografickou progresi (6). Celá skupina inhibitorů IL-12/IL-23 je indikována po nedostatečné odpovědi na předchozí terapii nebo intoleranci csDMARDs, čímž se dostávají na úroveň TNFi a IL-17i. Mezi cílené syntetické léky pro terapii PsA inhibitory januskináz (tofacitinib a upadacitinib) a inhibitor fosfodiesterázy 4 (apremilast) modifikující expresi prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů tím, že zvyšuje intracelulární hladiny cyklického adenosin monofosfátu. Výše zmíněná cílená syntetická léky jsou rovněž indikovány u pacientů s PsA po selhání nebo intoleranci minimálně jednoho csDMARDs. V případě použití inhibitorů januskináz je nutné přihlížet k rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění a malignit, jak je uvedeno výše.

## Systémový lupus erythematoses – mnoho nových léků a naděje spojené s CAR T-buněčnou terapií

Systémový lupus erythematoses (SLE) je autoimunitní onemocnění charakterizované aktivací adaptivního imunitního systému, tvorbou řady autoprotilátek a zánětlivým orgánovým poškozením. Vývoj bezpečné a účinné léčby pro pacienty se SLE stále představuje zásadní výzvu pro lékařský výzkum a rok 2022 byl v tomto směru pro SLE velmi zajímavý (7). Anifrolumab (inhibitor receptoru pro interferon) se stal teprve druhou cílenou látkou, která byla v Evropě schválena pro léčbu SLE. Kromě toho byly také zveřejněny výsledky post-hoc analýzy shromážděných dat ze dvou randomizovaných klinických zkoušení (RCT) fáze 3 (TULIP-1/2), která podpořila konzistentní účinnost a dobrý bezpečnostní profil anifrolumabu napříč různými podskupinami pacientů se SLE. Integrovaná data z několika RCT umožnila dále prozkoumat bezpečnost první dosud schválené cílené léčby SLE –

belimumabu (inhibitor BAFF, aktivátoru B-lymfocytů). Wallace a kol. provedli souhrnnou post-hoc analýzu ze studie fáze 2 a pěti studií fáze 3 s belimumabem zahrnující více než 4 000 dospělých pacientů se SLE. Výskyt všech nežádoucích příhod (AE) byl mezi placebem a belimumabem srovnatelný s výjimkou mírně vyššího podílu systémových reakcí po infuzi/injekci ve skupině léčené belimumabem. Díky této rozsáhlé integrované analýze je belimumab jedním z nejméně prostudovaných léků z hlediska bezpečnosti léčby SLE. Van Vollenhoven a spol. publikovali konečné výsledky dvouleté nezaslepené extenze studie fáze 2 hodnotící účinnost a bezpečnost ustekinumabu (inhibitor IL-12/IL-23) u SLE. Byla pozorována klinicky významná zlepšení v měření globální a orgánově specifické aktivity SLE. Do 120. týdne mělo 86 % všech pacientů léčených ustekinumabem alespoň jednu AE, nejčastěji infekce; 17 pacientů léčených ustekinumabem mělo závažnou nežádoucí příhodu (SAE). Nevyskytla se ale žádná úmrtí, malignita, oportunní infekce nebo tuberkulóza. Furie a kol. publikovali výsledky RCT (NOBILITY) hodnotící léčbu obinutuzumabem (humanizovanou protilátkou proti CD20 typu II) oproti placebo pro léčbu proliferativní lupusové nefritidy (LN) v kombinaci se standardními terapiemi. Dosažení kompletní odpovědi bylo větší u obinutuzumabu v 52. týdnu (35 % vs. 23 %) a ve 104. týdnu (41 % vs. 23 %). Léčebný účinek obinutuzumabu se zdál být největší u pacientů s vysokými hladinami proteinurie na začátku studie a u pacientů s LN třídy IV. Obinutuzumab vedl k rychlé a významné depleci periferních CD19+ B buněk bez zvýšení incidence SAE, infekcí nebo úmrtí ve srovnání s placebem. Litifilimab (monoklonální protilátka proti BDCA2, antigenu 2 na plazmacytoidních dendritických buňkách) byla studována v léčbě kožního i systémového lupusu. Ve studii fáze 2 byla léčba litifilimabem lepší, pokud jde o měření kožní aktivity. Následně byl litifilimab studován také u pacientů se systémovým onemocněním, tentokrát ale s negativními výsledky z hlediska účinnosti. Werth et al. publikovala výsledky RCT fáze 2 studující využití lanraplenibu (inhibitoru SYK, slezinné tyrozinkinázy) a filgotinibu (preferenčního inhibitoru JAK1) u pacientů s aktivním kožním lupusem. Primární cíl nebyl splněn, léčba filgotinibem však vedla k trendu naznačujícímu zlepšení kožních projevů ve srovnání s placebem u podskupin pacientů se závažnějšími projevy. Povzbudivé výsledky pocházejí ze studie fáze 2 pacientů s aktivním SLE s deukravacitinibem (inhibitorem Tyk2, tyrozinkinázy 2). Léčba deukravacitinibem vedla k vyšší odpovědi SRI-4 (SLE responder index) a jeho bezpečnostní profil byl přijatelný. Další novou molekulou, která je hodnocena pro léčbu SLE, je iberdomid (modulátor transkripčních faktorů Ikaros a Aiolos), který ovlivňuje vývoj leukocytů a autoimunitu. Ve studii fáze 2 iberdomid vedl u vyššího procenta pacientů k odpovědi SRI-4 než placebo. AE spojené s iberdomidem zahrnovaly infekce močových cest a horních cest dýchacích a neutropenii. V multicentrické studii RCT fáze 2 LUPIL-2 byl hodnocen potenciální přínos nízkodávkové terapie interleukinem-2 (IL-2) u aktivního SLE, avšak primární cíl nebyl splněn. Konečně byla v časopise Nature Medicine publikována průlomová práce o účinku CAR-T buněčné terapie u pacientů s velmi závažným průběhem SLE refrakterním na konvenční léčbu (8). Pět pacientů se SLE a vysoce aktivním onemocněním (medián SLEDAI 16) refrakterním na řadu imunosupresivních léků bylo zařazeno do programu využití chimerických antigenních receptorů (CAR) T buněk v terapii SLE. Autologní

T buňky získané od pacientů se SLE byly transdukovány lentivirovým anti-CD19 CAR vektorem, expandovány a reinfundovány po předchozí lymfodeplekci fludarabinem a cyklofosfamidem. CAR-T buňky expandované in vivo vedly k hluboké depleci B-lymfocytů, zlepšení klinických příznaků a normalizaci laboratorních parametrů včetně sérokonverze protilátek proti dvouvláknové DNA. Remise SLE podle kritérií DORIS bylo dosaženo u všech pěti pacientů po 3 měsících a medián skóre aktivity SLEDAI po 3 měsících byl 0. Remise bez léků se udržela i během delšího sledování (medián 8 měsíců) po podání CAR-T buněk. CAR-T léčba byla dobře snášena pouze s mírným syndromem uvolňování cytokinů. Tyto údaje naznačují, že přenos CD19 CAR-T buněk je u SLE proveditelný, tolerovaný a vysoce účinný.

## Systémová sklerodermie – využití biologické léčby a naděje na zlepšení

Systémová sklerodermie (SSc) je vzácné, autoimunitní systémové onemocnění pojiva, pro které je charakteristická vaskulopatie kapilár a tepen malého průřezu, dysregulace imunitní odpovědi a progresivní tkáňová fibróza postihující kůži, plíce, srdce, trávicí trakt a ledviny. Prevalence SSc je kolem 17,6/100 000 a incidence 1,4/100 000/rok a postihuje častěji ženy než muže (5 : 1) v průměrném věku 34–60 let při stanovení diagnózy (9). SSc je provázena aktuálně nejvyšší specifickou úmrtností, zejména na vrub intersticiálního plicního postižení, plicní arteriální hypertenze, postižení srdce a ledvin, a představuje jedno z nejhůře farmakologicky ovlivnitelných systémových onemocnění pojiva. Základem včasného stanovení diagnózy je rozpoznat dvě nejčastější časně manifestace SSc, zejména Raynaudův fenomén (v 90 %, epizodické tri- nebo bifázické, ostře ohraničené barevné změny akrálních částí těla vyvolané chladem nebo stresem) a difúzní nedolíčkující otok prstů rukou, nohou či obličeje, který předchází rozvoji charakteristické kožní fibrózy. Takového pacienta je potřebné odeslat k revmatologickému vyšetření – zejména kapilaroskopii nehtových valů a vyšetření antinukleárních protilátek, s následným skrínigovým vyšetřením specifických orgánových manifestací. V diagnostice mikrovaskulopatie je pořád zlatým standardem kapilaroskopie nehtových valů, i když do popředí se dostávají experimentální metody využívající laser, infračervenou tomografii či optickou koherenční tomografii. Léčba Raynaudova fenoménu a digitálních ulcerací se opírá o režimová opatření, kalciové blokátory, inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5i), antagonisty endotelinových receptorů, prostanoidy, lokální aplikaci botulotoxinu či různé formy sympatektomie a chirurgické ošetření nekrotéz či gangrény. Experimentálně se zkouší techniky perkutánní angioplastiky či tzv. fat grafting (lokální aplikace kmenových buněk tukové tkáně). Zlatým standardem vyšetření kůže je subjektivní hodnocení intenzity a rozsahu kožní fibrózy pomocí modifikovaného Rodnanova kožního skóre. Biopsie je potřebná většinou jen v nejasných případech nebo k odlišení dalších kožních fibrotizujících procesů. Zatím experimentálně se zkouší techniky vysokofrekvenčního ultrazvuku či magnetické rezonance. Z farmakoterapie zde volíme imunosupresiva jako methotrexát, mykofenolát mofetil, cyklofosfamid, případně biologické preparáty rituximab (B depleční terapie) či tocilizumab (IL-6Ri) anebo autologní transplantaci kmenových buněk kostní dřeně (ASCT). Diagnostika intersticiálního plicního

postižení spoléhá zejména na počítačovou tomografii s vysokým rozlišením (HRCT) a pravidelné plicní funkční vyšetření (spirometrie) včetně difúzní kapacity pro oxid uhelnatý (DLCO). Experimentálně se zkouší ultrasonografie, magnetická rezonance či kvantitativní CT. V terapii volíme zejména cyklofosfamid, v poslední době čím dále častěji mykofenolát mofetil, při nedostatečné odpovědi pak rituximab, tocilizumab nebo ASCT. V případě progresivního fibrotizujícího fenotypu máme nově k dispozici antifibrotikum nintedanib. U tzv. end-stage postižení plic je ke zvážení transplantace. Diagnostika plicní hypertenze se opírá zejména o pravidelný skrínig pomocí echokardiografie s využitím spirometrie a DLCO, testu 6minutové chůze, biomarkeru NT-proBNP a verifikaci pomocí pravostranné srdeční katetrizace. V terapii používáme antagonisty endotelinových receptorů, PDE5i, prostanoidy a nově i agonisty solubilní guanylátcyklázy (riociguat) nebo prostacyklinových receptorů (selexipag). Do popředí se dostává již iniciální kombináční terapie těmito preparáty.

V diagnostice velmi častého postižení trávicího traktu se mimo standardní ultrazukové a endoskopické metody uplatňuje zejména polykací akt, jícnová manometrie či dechový test s vodíkem. V terapii mají své nezastupitelné místo inhibitory protonové pumpy či blokátory histaminových H2 receptorů a prokinetika. U syndromu bakteriálního přerůstání v tenkém střevě je indikováno intermitentní podávání antibiotik. Experimentálně se zkouší fekální transplantace a chirurgické metody jako bypass žaludku či fundoplikace. Diagnostika sklerodermické renální krize spočívá v pravidelné domácí monitoraci krevního tlaku, pravidelného vyšetření funkce ledvin a močového sedimentu. Zlatým standardem potvrzení diagnózy zůstává renální biopsie. V terapii této manifestace jsou na prvním místě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, případně další antihypertenziva a často se uplatňují metody náhrady funkce ledvin a jejich transplantace. V poslední době se čím dále častěji diskutuje vhodnost přidání imunosupresivní terapie zejména cyklofosfamidu a rituximabu (10).

## Idiopatické zánětlivé myopatie – prediktivní autoprotilátky a první schválená terapie

Idiopatické zánětlivé myopatie (IZM) či zkráceně myozitidy jsou heterogenní skupinou onemocnění variabilně postihující zánětem příčně pruhované svalstvo, kůži, klouby, plíce a případně další orgány. Základní klinickou manifestací je svalová slabost; nekonstantně mohou být přítomné myalgie a příznaky při postižení dalších orgánů (11).

V posledních letech se stále více ukazuje, že dříve relativně často diagnostikované onemocnění polymyozitidou je velmi raritní a většina takto v minulosti označovaných nemocných má ve skutečnosti buď myozitidu s inkluzními tělisky (IBM), imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii (IMNM), antisyntetázový syndrom (ASS), smíšené onemocnění pojiva nebo jiný překryvný syndrom. To je klinicky důležité, protože každé z těchto onemocnění vyžaduje jiný přístup – ať už při rutinním zvládnutí choroby, nebo v rámci klinických hodnocení s novými léky. Zatímco u IBM nemáme vůbec žádný farmakologický nástroj k ovlivnění této nemoci a nemá smysl léčit glukokortikoidy a imunosupresivy, u nemocných s ASS je taková léčba často úspěšná, včetně podání rituximabu, nebo je vidět efektivita intravenózních

imunoglobulinů (IVIG) u rezistentních pacientů s IMNM. Určitou naději k léčbě IBM dává nové zjištění přítomnosti zvláštních vysoce cytotoxických T lymfocytů v zánětlivých svalových infiltrátech. Tyto buňky jsou rezistentní k apoptóze, nesou na povrchu marker KLRG1 a jsou identické s velkými granulárními lymfocyty u leukemie z těchto buněk. ABC008 je monoklonální protilátka namířená proti KLRG1, která potently snižuje počty KLRG1+ buněk. V současné době proto probíhá velké klinické hodnocení fáze 2/3 u projektovaných 231 pacientů s IBM k ověření možnosti této léčby.

Objevení několika různých autoprotilátek u nemocných s dermatomyozitidami (DM) v posledních 5–10 letech vedlo k možnosti separace podtypů s významně rozdílným klinickým průběhem a odlišnou prognózou. Pacienti s anti-MDA5 autoprotilátkami mají často celkově závažné onemocnění a mohou mít rychle progredující intersticiální plicní zánět s vysokou a časnou mortalitou. Je proto na místě je léčit rychle a agresivně kombinací imunosupresiv. Nemocní s anti-TIF1 protilátkami mají v desítkách procent se vyskytující DM spolu s maligním procesem. Podrobné vyšetření umožní najít nádor v časném stadiu. Protilátky anti-NXP-2 se vážou s přítomností závažnější podkožní kalcinózy nebo i těžkým a neléčitelným průběhem nemoci. U všech pacientů s dermatomyozitidou jsou nápadné známky aktivace interferonu typu I, což má jednak celkově prozánětlivé důsledky, ale také přímý cytotoxický vliv na svalové buňky. Terapie mířená na modulaci této možné patogení dráhy u DM přináší efekt, např. při použití inhibitorů januskináz.

Téměř všechny léky, které jsou používány pro léčbu myozitid, jsou „off label“. Nedávné období přineslo první schválení lékovými agenturami pro IVIG v léčbě DM. Hodnocení ProDERM přesvědčivě ukázalo ve dvojitě slepém uspořádání, že 79 % ze 47 pacientů vykázalo zlepšení v kompozitním indexu po 16 týdnech léčby, zatímco v placebové větvi to bylo jen 44 % ze 48 pacientů. Zlepšila se i celá řada sekundárně sledovaných parametrů. Nemocní iniciálně léčení placebem se rychle dostali na úroveň léčených IVIG po jejich zavedení od 16. týdne léčby (12). IVIG se snáší celkem dobře, asi největší obava panuje z možných tromboembolických příhod, kterých bylo pozorováno celkem 6. Nežádoucím účinkům se dá částečně předejít zpomalením rychlosti infuze a rozdělením do více dnů podání.

## Polymyalgia rheumatica a obrovskobuněčná arteriitida – využití inhibice IL-6R v léčbě

Polymyalgia rheumatica (PMR) a obrovskobuněčná arteriitida (OBA) jsou úzce vázané syndromy, které se vyskytují současně, následně nebo izolovaně. U pacientů s OBA se polymyalgie vyskytuje v 40–60 %, jako iniciální symptom pak ve 20 %. Klinická diagnóza PMR je zdánlivě jednoduchá, protože jde o typický obraz bolestí pletenců ramenních a pánevních v kombinaci se zvýšenými reaktanty akutní fáze a vyloučením všech jiných příčin. Jde tedy také o diagnózu per exclusionem, a to je spolu s absencí specifického biomarkeru jednou z příčin diagnostických rozpaků u lékařů první linie a internistů. Proto nutno uvítat novější zobrazovací metody prokazující zánět u PMR. Diskutuje se senzitivita a specifita ultrazvuku, ale řada studií byla provedena při použití 18FDG PET/CT nebo MRI s kontrastem. Určitým překvapením byl nález poškození svalů v retrospektivní studii pacientů s proběhlou PMR, který

činil až 34 % (kontroly 10 %), přičemž svalové poškození nekorelovalo ani s věkem, CRP ani s celkovým skórem PMR. Etiopatogeneze PMR není jasná, byly získány některé nové poznatky z oblasti genetického pozadí, tak vnějších faktorů. Bylo prokázáno, že některé varianty blízko IL-6R genů (nazývané Proxi IL 6Ri) snižují riziko vzniku PMR. Toto zjištění může sloužit jako podpora strategie léčby IL-6R inhibitory. Zajímavé jsou přehledy týkající se nežádoucích účinků vznikajících při léčbě rakoviny inhibitory kontrolních bodů. Mezi imunitně podmíněnými nežádoucími účinky s revmatologickou manifestací bylo 20 % s onemocněním blízcím se PMR. Byla také provedena studie průběhu PMR a OBA u pacientů s infekcí covid-19. Závažný průběh nebo úmrtí se vyskytlo při OBA/PMR u 26,1 % pacientů. Představovalo to přibližně trojnásobné riziko proti pacientům s revmatoidní artritidou, ale po adjustaci na další rizikové faktory již nebylo významné a vliv vaskulitidy na mortalitu při covidu-19 nebyl prokázán.

U čisté PMR jsou lékem první volby glukokortikoidy, iniciální dávka 15–20 mg prednisonu denně. Pokud není efekt do 4 týdnů, doporučuje se zvýšit dávku prednisonu na 30 mg. Pro podávání glukokortikoidů byla navržena různá detrakční schémata, protože je prokazatelný kumulativní efekt dávky glukokortikoidů na výskyt nežádoucích účinků, např. osteoporózy, ale i dalších. Proto se i u PMR uvažuje o podávání tzv. glukokortikoidy šetřících léků. U PMR byly zkoušeny azathioprin a methotrexát. Z novějších léků nebyly úspěšné TNFi, ale pozitivní zkušenost byla získána s tocilizumabem (IL-6Ri), který snižoval kumulativní dávku glukokortikoidů až 58–70 % (13). Efekt tocilizumabu byl průkazný pouze v kombinaci s glukokortikoidy, nikoliv v monoterapii.

Na OBA je nutné pohlížet jako na urgentní situaci, kterou je nutné řešit okamžitě, jinak hrozí ireverzibilní ztráta zraku, akutní ischemie různých orgánů nebo aneuryzma. Oční vyšetření je nutné provést statimově i při nepřítomnosti vizuálních příznaků. Biopsie temporální arterie je vždy ke zvážení, ale neměla by být příčinou oddálení léčby. Do jisté míry může pomoci ultrasonografie, přičemž v ložském roce byl publikován konsenzuální dokument EULAR o metodologii hodnocení sonografie temporálních arterií (14). Dalšími zobrazovacími metodami, které se doporučují, jsou MRI, MRI angiografie, PET CT a 18 FDG PET/CT, které mohou objasnit postižení oblouku aorty a jejich větví na straně jedné a intrakraniální postižení na straně druhé.

Při terapii OBA jsou indikovány glukokortikoidy ve vysokých dávkách. Při stavu bez vizuálních příznaků v dávce 1 mg/kg per os, při vizuálních příznacích v pulzní formě (1000 mg methylprednisolonu i. v.). Po navození remise je pak nutné začít aplikovat detrakční schémata tak, aby délka podávání a tím i kumulativní dávky glukokortikoidů byla co nejnižší na straně jedné, ale aby se snížilo riziko relapsu, které je jinak poměrně vysoké. Proto se stále diskutuje úloha dalších imunosupresivních léků, které by zkrátily délku léčby glukokortikoidy, ev. snížily nutné dávky. Zkoušen byl v minulosti především methotrexát, ale podstatně lepších výsledků je dosahováno při aplikaci IL-6Ri (tocilizumabu). Efekt tocilizumabu prokázala především studie GIACTA, ve které byla remise po roce léčby dosažena při iniciálním režimu glukokortikoid + tocilizumab v 53 %, zatímco v monoterapii glukokortikoidy pouze v 18 % ( $p < 0,001$ ). Aktuálně byly prezentovány výsledky studie GIACTA po 3 letech, které stále potvrdily benefit iniciální léčby tocilizumabem. Je zají-

mavé, že v Doporučeních pro léčbu OBA se poněkud liší americká (ACR) a evropská (EULAR) doporučení. Zatímco ACR doporučuje tocilizumab u všech pacientů s OBA, evropský konsenzus doporučuje tocilizumab jako součást iniciační strategie pouze u pacientů s rizikovými faktory nežádoucích účinků kortikoterapie nebo riziky refrakterní nemoci. Jako další glukokortikoidy šetřící léky byly zkoušeny biologické léky zasahující na úrovni kostimulace T-lymfocytů, IL-17, IL-12/IL-23, faktoru stimulačního kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF), ale také inhibitory januskináz (baricitinib a upadacitinib) (15). Jsou však nutné další, větší a delší studie u lépe definovaných kohort pacientů, přičemž jedna studie s baricitinibem jako investigátorem iniciovaný projekt Vídeňské a Karlovy univerzity právě probíhá.

## ANCA vaskulitidy – nová klasifikační kritéria a účinné biologické léky

ANCA asociované vaskulitidy (AAV), tedy granulomatóza s polyangiitidou (GPA), mikroskopická polyangiitida (MPA) a eozinofilní granulomatóza s polyangiitidou (EGPA), jsou již tradičně jednou z předních oblastí zájmu ve skupině zánětlivých onemocnění cév, a to nejen v revmatologii, vzhledem k jejich potenciálu působit závažné multiorgánové postižení. Probíhající rozsáhlý výzkum na poli AAV si klade za cíl jednak usnadnit diagnostiku a stanovit spolehlivé prognostické biomarkery, ale především optimalizovat terapii, a tím zlepšit výsledky léčených pacientů. Z historických dat víme, že před zavedením imunosupresivní terapie skončilo úmrtím pacienta během prvního roku až 80 % případů. To, že se stále jedná o závažné, život ohrožující onemocnění, bylo prokázáno v recentně publikované studii, která měla za cíl prozkoumat dlouhodobé následky a prediktory mortality těchto onemocnění na souboru sedmi velkých evropských kohort (16). V této velké kohortě se pět let dožilo 81,2 % pacientů, 15 let pak pouze 54,2 %, a mortalita ve všech věkových skupinách byla výrazně vyšší oproti běžné populaci. Navzdory moderní terapii jsou pacienti s AAV stále zatíženi významnou mortalitou.

K usnadnění dalšího výzkumu napomohou nová klasifikační kritéria AAV publikovaná v roce 2022 na základě mezinárodního projektu DCVAS. Jejich smyslem je především odlišení jednotlivých tří fenotypů AAV, které by mělo usnadnit výběr homogenních skupin pacientů k sestavení výzkumných kohort. Novinkou je zde využití již běžně dostupné sérologie anti-PR3/-MPO, nebo nálezů zobrazovacích metod. Někteří experti však vyjadřují obavu z toho, že kritéria nejsou vzájemně exkluzivní a někteří stávající pacienti tak splní kritéria více než jedné z diagnóz, nebo že mohla být přeceněna významnost sérologického nálezu (17).

Zásadní publikací loňského roku jsou však upravená doporučení k léčbě pacientů s AAV vydaná evropskou asociací EULAR, která reflektují nejnovější poznatky a výsledky randomizovaných studií z posledních let (18). V terapii GPA a MPA se výrazněji prosazuje rituximab, který je nově preferován v indukční i udržovací terapii oproti konvenčním imunosupresivům. Důležitým bodem je také důraz na rychlejší detrakci glukokortikoidů, která byla prokázána jako non-inferiorní, ale méně toxická. Jako alternativa systémových glukokortikoidů je pak doporučen nový lék avacopan (inhibitor C5 receptoru), který dle srovnávací studie dokáže systémovou terapii glukokortikoidy zcela nahradit. V terapii

EGPA je nově uveden mepolizumab (inhibitor IL-5), který je doporučen k indukci remise jako lék volby u relabujících nebo refrakterních forem onemocnění, ale i jako udržovací terapie.

## Osteoartróza – stále výzva, přemýšlíme o využití léků na diabetes a důležitosti pohybu

Osteoartróza (OA) je degenerativní onemocnění kloubů, při kterém dochází ke strukturálnímu poškození hyalinní chrupavky a subchondrální kosti, ale také ke změnám synovie, kloubního pouzdra a vazů. Prevalence onemocnění se pohybuje mezi 12–20 %. Mezi hlavní příznaky patří bolest, ztuhlost a omezení pohyblivosti. OA je heterogenní skupina onemocnění, nejčastěji bývají postiženy ruční klouby, kolena a kyčle. Účinná terapie chybí, využívají se režimová opatření, fyzioterapie a redukce hmotnosti (u lidí s nadváhou), běžně se podávají analgetika a symptomatické pomalu působící léky (chondroitinsulfát, glukosamin-sulfát nebo piascledine a nitrokloubně podávaná kyselina hyaluronová), jejichž účinek je sporný. Při selhání konzervativního postupu je v pokročilých případech indikována léčba chirurgická.

V současné době je cílem zlepšit léčbu OA v různých fázích klinického zkoušení několik potenciálních přípravků, které jsou cíleny proti zánětu, na metabolismus subchondrální kosti, na podporu regenerace chrupavky nebo na periferní nociceptivní dráhy (19). Navzdory úspěšnému používání chorobu modifikujících antirevmatických léků u revmatoidní nebo psoriatické artritidy nebyl zjištěn žádný přínos ve smyslu zlepšení příznaků nebo strukturálního poškození u pacientů s OA. Žádný ze zkoumaných biologických léků zaměřených proti TNF (např. adalimumab, etanercept), IL-1 (anakinra, canakinumab, lutikizumab nebo gevokizumab) nebo IL-6R (tocilizumab) nebyl u pacientů s OA účinný. Podobně selhalo zkoušení konvenční antirevmatické léčby za využití methotrexátu nebo hydroxychlorochinu. V posledních letech se rozšiřují léčebné možnosti zaměřené na hyalinní chrupavku – studovány jsou přípravky zasahující na úrovni Wnt signalizace, cathepsinu K, fibroblastového růstového faktoru 18 (FGF18), transformujícího růstového faktoru  $\beta$ , matrixových metaloproteináz nebo proteinkinázy aktivované adenosinmonofosfátem (AMPK). Nejpokročilejší jsou přípravky lorecivint (Wnt inhibitor) a sprifermin (FGF18 inhibitor), které prochází nebo mají ukončené fáze 3 klinického zkoušení, podávaly se intraartikulárně pacientům s OA kolenních kloubů. Přestože se zdá, že vedou ke zpomalení úbytku hyalinní chrupavky, jejich symptomatický účinek je nejistý. Bez většího úspěchu se zkouší také přípravky využívané v léčbě osteoporózy, tedy s předpokladem ovlivnění subchondrální kosti, ale i chrupavky, např. bisfosfonáty, denosumab, calcitonin, stroncium ranelát a teriparatid. Nejslibnější výsledky jsou zatím popsány při léčbě erozivní OA pomocí přípravku denosumab (inhibitoru ligandu receptoru aktivujícího nukleární faktor  $\kappa$ B (RANKL)), který tlumí tvorbu, funkci a přežívání osteoklastů, čímž snižuje kostní resorpci. Mezi přípravky ovlivňující bolest, které mají popsáný symptomatický, ale ne strukturální účinek, patří monoklonální protilátky proti nervovému růstovému faktoru (tanezumab nebo fasinumab), nebo přípravky selektivně tlumící iontové kanály TRPV1 nociceptivních neuronů (např. mavatrep).

Velmi zajímavá je studie prokazující souvislost mezi atopickým onemocněním a rozvojem OA. Na souboru 117 346 pacientů s astma-

tem nebo atopickou dermatitidou z národní databáze pojišťovny ve Spojených státech byla popsána o 58 % vyšší incidence OA v porovnání se skupinou 1 247 196 kontrolních jedinců. U pacientů s astmatem i atopickou dermatitidou byla šance vzniku OA dokonce více než dvojnásobná (20). Na patogenezi OA se podílí aktivované mastocyty a cytokiny zapojené do průběhu alergické reakce (IL-4 nebo IL-5), přičemž zatím není známo, zda by pacienti s OA mohli mít potenciálně léčebný nebo preventivní prospěch z antiastmatické léčby, která inhibuje žírné buňky a alergické cytokiny. V patogenezi OA hraje také důležitou roli apoptóza chondrocytů a oxidační stres, pochody, které za využití proteinkinázy AMPK na molekulární úrovni ovlivňuje metformin. Nedávná dvojité zaslepené placebo kontrolovaná klinická studie na malém souboru 88 pacientů s OA kolenních kloubů a nadváhou, ale bez diabetu, prokázala, že metformin příznivě ovlivňuje příznaky OA (21). Podávání metforminu po dobu čtyř měsíců bylo ve srovnání s placebem spojeno se snížením bolesti, zlepšením každodenních aktivit i kvality života. Některá data poukazují na ochranný vliv metforminu na rozvoj OA, ale také na nižší riziko nutnosti implantace endoprotézy. Intervenční studie s metforminem pro prevenci nebo léčbu OA však zatím chybí.

Mezi lékaři a laickou veřejností existují stále představy o tom, že běhání může zhoršovat rozvoj a příznaky OA kolenních kloubů. Více důkazů však potvrzují opak, včetně nedávného literárního přehledu na souboru více než 14 000 lidí (22). Nejen, že nebyly zjištěny významné rozdíly v prevalenci radiografické OA kolenních kloubů nebo v tloušťce chrupavky na magnetické rezonanci mezi běžci a lidmi, kteří neběhají, běžci udávali významně menší intenzitu bolesti kolenních kloubů. Na podkladě stávajících informací je možné spíše podpořit příznivé účinky fyzické aktivity, včetně běhu, na příznaky OA.

## Závěr

Posledních pár let přineslo revmatologii významný pokrok jak v oblasti poznání patogeneze, tak v diagnostických a terapeutických doporučeních. Změny v doporučených postupech pro reumatoidní

artritidu se zaměřují především na zvýšení bezpečnosti kortikoterapie a inhibitorů januskináz, kdežto v léčbě psoriatické artritidy dochází k významnému obohacení léčebného repertoáru o antic cytokinové protilátky, které tlumí signální cesty IL-12/IL-23 nebo IL-17 a inhibitory januskináz. Pokrok v oblasti diagnostiky, který zde nebyl podrobně diskutován, lze např. očekávat využitím umělé inteligence při hodnocení magnetické rezonance a rentgenových snímků.

Nastává konečně značný posun v léčbě systémových onemocnění pojiva. Výzkum systémového lupus erythematosus prochází nebyvalým rozmachem. Po schválení biologického léku belimumabu je nyní dostupný druhý cíleně působící lék anifrolimumab, který zasahuje na úrovni receptoru pro interferon. Probíhá také testování řady biologických a cílených syntetických léků, přičemž obrovské naděje se vkládají do imunoterapie využívající chimerický antigenní receptor (CAR-T buněčná terapie). Pacienti trpící systémovou sklerodermií profitují z terapie zaměřené na B-lymfocyty a IL-6. Pro dermatomyozitidu byl poprvé schválen léčivý přípravek intravenózními imunoglobuliny a díky hodnocení specifických autoprotilátek je nyní možné rozlišovat jednotlivé podtypy myozitidy s různým klinickým průběhem a prognózou. V léčbě revmatické polymyalgie a obrovskobuněčné arteriitidy je účinná terapie blokující IL-6 receptor, a pro ANCA asociované vaskulitidy byla vypracována nová klasifikační kritéria a k dispozici je nová léčba zaměřená proti C5 receptoru a IL-5. Tyto pokroky přinášejí nové naděje pro pacienty trpící zánětlivými revmatickými onemocněními a otevírají dveře k efektivnější diagnostice a léčbě v blízké budoucnosti.

Je však třeba poznamenat, že nejčastější revmatické onemocnění – osteoartróza – stále nemá k dispozici slibné pokroky, které by bylo možné aplikovat v klinické praxi. Tato oblast vyžaduje další výzkum a inovace, aby bylo možné zlepšit péči o pacienty trpící touto chorobou.

*Tato práce byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví ČR pro koncepční rozvoj výzkumné organizace 023728, NU21-05-00322, NU21-05-00276, GAUK-114122 a SVV 260638.*

## LITERATURA

- Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1):3-18.
- Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27; 386(4):316-326.
- Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):901-910.
- van der Horst-Bruinsma IE, van Bentum RE, Verbraak FD, et al. Reduction of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis on certolizumab pegol treatment: final 2-year results from the multicenter phase IV C-VIEW study. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 29;13:1759720X211003803.
- Östör A, Van den Bosch F, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:351-358.
- Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke W, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF $\alpha$  inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7:e001457.
- Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 May;41(5):997-1008.
- Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2022 Oct;28(10):2124-2132.
- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
- Lepri G, Orlandi M, Di Battista M, et al. Systemic sclerosis: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(10):1911-20.
- Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86.
- Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessel J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al. Trial of Intravenous Immune Globulin in Dermatomyositis. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1264-1278.
- Stone JH, Spotswood H, Unizony SH, et al. New-onset versus relapsing giant cell arteritis treated with tocilizumab: 3-year results from a randomized controlled trial and extension. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Jul 6;61(7):2915-2922.
- Dejaco C, Ponte C, Monti S, et al. The provisional OMERACT ultrasonography score for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec 12;ard-2022-223367. Epub ahead of print.
- Nepal D, Putman M, Unizony S. Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Treatment Approaches and New Targets. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023 Aug;49(3):505-521.
- Sánchez Álamo B, Moi L, Bajema I, et al. EUVAS. Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Jan 6;38:320. doi: 10.1093/ndt/gfac320. Epub ahead of print.

17. Pyo JY, Lee LE, Park YB, Lee SW. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J.* 2023 Jan;64(1):11-17.
18. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 16;ard-2022-223764. doi: 10.1136/ard-2022-223764. Epub ahead of print.
19. Gezer HH, Ostor A. What is new in pharmacological treatment for osteoarthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 Jun 9;101841. doi: 10.1016/j.berh.2023.101841. Epub ahead of print. PMID: 37302928.

20. Dhillon J, Kraeutler MJ, Belk JW, et al. Effects of Running on the Development of Knee Osteoarthritis: An Updated Systematic Review at Short-Term Follow-up. *Orthop J Sports Med.* 2023 Mar 1;11(3):23259671231152900.
21. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, et al. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther.* 2023 Mar 7;25(1):35.
22. Baker MC, Sheth K, Lu R, et al. Increased risk of osteoarthritis in patients with atopic disease. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar 27;ard-2022-223640. doi: 10.1136/ard-2022-223640. Epub ahead of print. PMID: 36987654.

## KNIŽNÍ NOVINKY



### Srdeční selhání pro klinickou praxi

#### 2., zcela přepracované a doplněné vydání

Vojtěch Melenovský, Josef Kautzner a kolektiv

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění s vysokou morbiditou a mortalitou, jehož prevalence v České republice i Evropě významně narůstá. Diagnostika a léčba srdečního selhání jsou tedy celosvětovou zdravotnickou prioritou, vedoucí k rychlému vývoji nových léčebných přístupů. Klinika kardiologie IKEM má v problematice diagnostiky a léčby různých forem srdečního selhání dlouhodobě bohaté zkušenosti. Na základě mnohaleté každodenní praxe vznikla vlastní filosofie přístupu k srdečnímu selhání, formovaná novými studiemi a doporučeními Evropské kardiologické společnosti.

Druhé, zcela přepracované a doplněné vydání publikace v plném rozsahu reflektuje současné poznatky, guidelines a moderní možnosti léčby. Zařazena byla řada nových kapitol, například problematika chlopenních vad, diabetu a obezity ve vztahu k srdečnímu selhání, taktika diuretické léčby, režimová opatření.

Kniha se věnuje srdečnímu selhání velmi komplexně, od epidemiologie, přes zobrazovací metody, genetická rizika a moderní léčbu až transplantaci srdce a potransplantančí léčbu.

Kniha zaujme kardiology, internisty, intenzivisty, praktické lékaře, ale i mediky a zdravotní techniky.

Cena: 1099 Kč, stran: 528, ISBN: 978-80-271-3732-9, vydáno: 2023



### Urgentní příjem – nejčastější znaky, příznaky a nemoci na oddělení urgentního příjmu

#### 3., přepracované a doplněné vydání

Martin Polák

Publikace se věnuje nejčastějším stavům, se kterými se může lékař na oddělení urgentního příjmu setkat, především stavům interní povahy. Ukazuje, jak přistupovat k pacientovi na základě triáže, a to s ohledem na obtíže, se kterými přichází, nebo na již zjištěné onemocnění, se kterým je na urgentní příjem transportován. Kniha uvádí také kritéria pro přijetí či propuštění pacienta, diferenciální diagnostiku pro uvedené stavy, způsob diagnostiky i iniciální opatření na urgentním příjmu. Součástí jsou také mnemotechnické pomůcky pro zapamatování. Čtenář najde i některé specifické situace, jako přístup k pacientům jiného náboženského vyznání, postup u závažných stavů na palubě letadla apod. Třetí vydání knihy navazuje na velmi úspěšná a rozebraná předchozí vydání. Od doby druhého vydání v roce 2016 se v medicíně mnohé změnilo, objevily se nové nozologické jednotky, jako např. covid-19, jsou k dispozici nové diagnostické i léčebné postupy. Na urgentních příjmech se stále více lékařů setkávají s dalšími závažnými stavy, které vyžadují jejich pozornost. Zdravotníci jsou nuceni čelit obrovskému fyzickému i psychickému tlaku, jsou kladeny velké nároky na vlastní ochranu. Toto vše je zohledněno v novém vydání. Jsou zařazeny nové kapitoly (například únava, panická ataka, COVID-19, okluze a. centralis retinae), další kapitoly jsou přepracovány či doplněny.

Kniha je určena lékařům, kteří pečují o pacienty s emergentními a urgentními stavy, a to jak na odděleních emergency, tak interních odděleních. Podle zkušeností s již rozebranými vydáními knihu také využívají lékaři i záchranáři ZZS, letecké společnosti v ČR a studenti lékařských fakult.

Cena: 1299 Kč, stran: 888, ISBN: 978-80-271-3506-6, vydáno: 2023

# Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 6

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

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

## Užší redakční rada:

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

## Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,  
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,  
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,  
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,  
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,  
prof. MUDr. Marián 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





## Nolpaza – ochrana žaludku ve dne i v noci

Vaše volba pro prevenci a léčbu refluxní choroby jícnu<sup>1,2,3</sup>



# Nolpaza<sup>®</sup>

20 mg, 40 mg enterosolventní tablety

pantoprazolum

### NOLPAZA Zkrácená informace o přípravku

**Název přípravku:** Nolpaza 20 mg, Nolpaza 40 mg, enterosolventní tablety. **Složení:** 1 enterosolventní tableta obsahuje pantoprazolum 20 mg nebo 40 mg (ve formě pantoprazolum natrium sesquihydrátem). **Indikace:** Nolpaza 20 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy. Dospělí: Proflaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID. Nolpaza 40 mg: Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida. Dospělí: Eradikace H. pylori v kombinaci s adekvátní terapií antibiotiky u pacientů s vředy souvisejícími s H. pylori. Žaludeční a duodenální vředy. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece. **Dávkování:** **Nolpaza 20 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let Symptomatická léčba refluxní choroby jícnu: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně. K ústupu potíží dochází obvykle během 2–4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, ústupku obtíží je zpravidla dosaženo během dalších 4 týdnů. Jestliže již bylo úspěšně dosaženo úlevy, případné potíže, které se znovu objeví, mohou být zvládnuty dávkovacím režimem 20 mg jednou denně podle potřeby. V případě, že nelze touto léčbou podle potřeby dosáhnout uspokojivého potlačení příznaků, lze zvážovat přechod na souvislou léčbu. Dlouhodobá léčba a prevence recidiv refluxní ezofagitidy: Při dlouhodobé léčbě se doporučuje udržovací dávka 1 tableta přípravku denně. Pokud dojde k relapsu, zvyšuje se dávkování na 40 mg pantoprazolu denně. Pro tento případ je k dispozici přípravek Nolpaza 40 mg. Po vyléčení relapsu lze dávku opět snížit na 20 mg. Dospělí: Proflaxe gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID u rizikových pacientů s nutnou pokračující léčbou NSAID: Doporučená perorální dávka je 1 tableta přípravku denně.

**Nolpaza 40 mg:** Dospělí a dospívající ve věku od 12 let: Refluxní ezofagitida: 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety přípravku denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. K vyléčení refluxní ezofagitidy je obvykle třeba 4 týdnů. Pokud toto období není dostatečné, je vyléčení obvykle dosaženo během dalších 4 týdnů. Dospělí Eradikace H. pylori v kombinaci se dvěma vhodnými antibiotiky: V závislosti na možné rezistenci je možné pro eradikaci H. pylori doporučit následující kombinace: a) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 500 mg klaritromycinu b) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu)+2x denně 250–500 mg klaritromycinu c) 2x denně 1 tableta přípravku Nolpaza 40 mg+2x denně 1 000 mg amoxicilinu+2x denně 400–500 mg metronidazolu (nebo 500 mg tinidazolu). V průběhu kombinované terapie pro eradikaci infekce H. pylori je třeba podat druhou tabletu přípravku Nolpaza 40 mg 1 hodinu před večeří. Kombinovaná terapie má obecně trvat 7 až 14 dní. Léčba žaludečního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Délka léčby 2–4 týdnů. Léčba duodenálního vředu: 1 tableta přípravku denně. V individuálních případech může být dávka zdvojnásobena (na 2 tablety Nolpaza 40 mg denně), zvláště pokud pacient nereagoval na jinou léčbu. Léčba 2–4 týdnů. Zollinger-Ellisonův syndrom a jiné stavy patologické hypersekrece: V dlouhodobé léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu a dalších stavů patologické hypersekrece mají pacienti léčbu zahájit denní dávkou 80 mg (2 tablety přípravku Nolpaza 40 mg). Poté může být dávka titrována směrem nahoru nebo dolů podle potřeby stanovené měněním sekrece žaludeční kyseliny. Údavek nad 80 mg denně má být dávka rozdělena a podávána 2x denně. Přechodné zvýšení dávky nad 160 mg pantoprazolu je možné, ale nemá být podáváno déle než je nezbytné k adekvátní kontrole kyselosti. Délka léčby není omezena. **Obě síly přípravku:** Podávání přípravku dětem ve věku do 12 let se nedoporučuje. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nemá denní dávka překročit 20 mg pantoprazolu. Tablety se nesmí žvýkat nebo drtit, polykají se celé 1 hodinu před jídlem a zapíjejí se trochou vody. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku, substituované benzimidazoly, sorbitol nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se mají v průběhu léčby pantoprazolem pravidelně kontrolovat jaterní enzymy, zejména při dlouhodobém užívání. Užívání přípravku k prevenci gastroduodenálních vředů vyvolaných NSAID se má omezovat na pacienty, u nichž je potřeba pokračovat v léčbě NSAID a mají zvýšené riziko vzniku gastrointestinálních komplikací.

Symptomatická odpověď na pantoprazol může zakrýt příznaky maligního onemocnění žaludku a tím zpochybí stanovení diagnózy. Pokud se vyskytne jakýkoliv varovný příznak (např. výrazný nechtěný úbytek hmotnosti, opakující se zvracení, dysfagie, hemateméza, anémie nebo melena) a v případě podezření na přítomnost nebo potvrzení žaludečního vředu, je třeba vyloučit malignitu. Současné podávání pantoprazolu s inhibitory HIV proteázy jako atazanavir se nedoporučuje. Pantoprazol může snížit absorpci vitamínu B12. Může se mírně zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí. U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy (IPP), jako je pantoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezémie. U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení stavu hypomagnezémie (a hypokalémie a/nebo hypokalémie spojené s hypomagnezemií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnesiem. IPP, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob se známými rizikovými faktory. S PPI jsou velmi vzácně spojeny případy subakutní kožní lupus erythematosus. Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Přípravek obsahuje sorbitol (18 mg v 1 tabletě Nolpaza 20 mg a 36 mg v 1 tabletě Nolpaza 40 mg). Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně. Přípravek obsahuje také sodík (méně než 23 mg v 1 tabletě, tzn. je v podstatě bez sodíku). **Interakce:** Pantoprazol může snižovat absorpci léků, jejichž biologická dostupnost závisí na pH (například ketokonazol, itraconazol, posakonazol, erlotinib, atazanavir). Inhibitory HIV proteázy: Kumarinová antikoagulační. Methotrexát. Fluvoxamin. Rifampicin a třezalka tečkovaná. **Těhotenství a laktace:** Přípravek se v těhotenství nedoporučuje. V případě kojení je třeba vyhodnotit přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu. **Nežádoucí účinky:** Přibližně u 5 % pacientů lze očekávat výskyt nežádoucích účinků. Mezi časté patří polypye ze žlázek fundu žaludku (benigní). **Balení: 20 mg:** 14 a 98 enterosolventních tablet. **40 mg:** 28 a 84 enterosolventních tablet. **Doba použitelnosti:** 5 let. **Uchovávání:** Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn proti vlhkosti.

**Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete.**  
Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

Datum poslední revize textu SPC: 30. 7. 2022. Držitel rozhodnutí o registraci: Krka, d.d., Novo mesto, Slovinsko. Reg. č.: Nolpaza 20 mg: 09/422/07-C, Nolpaza 40 mg: 09/423/07-C. Přípravek Nolpaza 20 mg v balení po 14 tabletách je vydáván bez lékařského předpisu a není hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Přípravy Nolpaza 20 mg v balení 98 tablet a Nolpaza 40 mg jsou vydávány pouze na lékařský předpis a jsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Nešetřivě a veřejně informační služba: tel.: +420 221 115 150, e-mail: info.cz@krka.biz, www.krka.cz/cz/lecliva-a-jine-produkty

Krka ČR, s.r.o.  
Sokolovská 192/79  
186 00 Praha 8 – Karlín  
Tel. +420 221 115 115  
www.krka.cz

Sil. Med. 10/2023, Czech Republic, 2023 I-J-A-41

Literatura: 1. Dabrowski A, Štabuc B, Lazebnik L. Meta-analysis of the efficacy and safety of pantoprazole in the treatment and symptom relief of patients with gastroesophageal reflux disease – PAN-STAR. Gastroenterology Rev 2018; 13 (1): 6–15. 2. Leow AH, Lim YY et al. Time trends in upper gastrointestinal diseases and Helicobacter pylori infection in a multiracial Asian population – a 20-year experience over three time periods. AP&T 2016; 43: 831–837. 3. SPC Nolpaza 20 mg a SPC Nolpaza 40 mg



STOJÍME PŘI VÁS PRO ZDRAVÍ



# Vnitřní lékařství

# E-6

2023  
ROČNÍK 69



## E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ  
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Endoskopická a chirurgická terapie obezity

Terapie kmenovými buňkami při léčbě chronické končetinu  
ohrožující ischemie u diabetiků

Point-of-care ultrasonografie (POCUS): revolúcia v bežnej  
dennej praxi internistu?

## VE ZKRATCE

Rosacea: kožní nebo systémové onemocnění?

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



# Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 6

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

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

## Užší redakční rada:

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

## Širší redakční rada:

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



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

## Vydavatel:

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

## Adresa redakce:

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

## Redaktorka:

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

## Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

## Obchodní oddělení:

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

**Vydavatel 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

### Endoskopická a chirurgická terapie obezity

Endoscopic and surgical therapy for obesity

Jan Král, Filip Doleček, Kateřina Waloszková, Jana Selucká, Evžen Machytka, Julius Špičák, Marek Bužga - - - - - E4

### Terapie kmenovými buňkami při léčbě chronické končetinu ohrožující ischemie u diabetiků

Stem cells therapy in patients with chronic limb-threatening ischemia

Dominika Sojáková, Jitka Husáková, Vladimíra Fejfarová, Veronika Wosková, Andrea Němcová, Radka Jarošíková, Michal Dubský - - - - - E12

### Point-of-care ultrasonografie (POCUS): revolúcia v bežnej dennej praxi internistu?

Point-of-care ultrasonography: a revolution in a daily routine of an internist?

Juraj Smaha, Jakub Falat, Anzhelika Shevchuk, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Juraj Payer - - - - - E19

## VE ZKRATCE / IN BRIEF

### Rosacea: kožní nebo systémové onemocnění?

Rosacea: skin disease or a systemic disorder?

Štefan Alušík - - - - - E29

# Endoskopická a chirurgická terapie obezity

Jan Král<sup>1,4</sup>, Filip Doleček<sup>3</sup>, Kateřina Waloszková<sup>1</sup>, Jana Selucká<sup>1</sup>, Evžen Machytka<sup>1</sup>, Julius Špičák<sup>1</sup>, Marek Bužga<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddělení pro metabolickou endoskopii, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Oddělení fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>3</sup>Oddělení chirurgie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

<sup>4</sup>2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol, Praha

Obezita je závažné onemocnění, jehož incidence nadále celosvětově roste. Onemocnění asociovaná s obezitou vedou ke snížení kvality života a vyšší mortalitě (vysoký krevní tlak, dyslipidemie, diabetes mellitus 2. typu a další). Léčba obezity je multidisciplinární a komplexní proces, který vyžaduje důslednou spolupráci pacienta. Změna životního stylu je stavebním kamenem úspěšné terapie obezity. Farmakologická terapie zažívá v posledních letech renesanci a její role, jak už v monoterapii, tak i v kombinaci s jinými metodami, bude postupně nabývat na významu. Endoskopická terapie je rychle se vyvíjející podobor digestivní endoskopie, která nabízí celou řadu nových metod redukujících například objem žaludku nebo bypass tenkého střeva. Metody jsou efektivní a zároveň mají nízké riziko komplikací. Chirurgická terapie je na druhou stranu vysoce účinná, nicméně je zatížena vyšším výskytem komplikací. Bariatrická chirurgie je určena především pro pacienty s pokročilým stadiem obezity s komorbiditami. Cílem této publikace je dát souhrnný přehled dosavadních endoskopických a chirurgických metod v léčbě obezity.

**Klíčová slova:** obezita, endoskopie, chirurgie, redukce hmotnosti.

## Endoscopic and surgical therapy for obesity

Obesity is a serious disease whose incidence continues to rise worldwide. Obesity-associated diseases lead to reduced quality of life and increased mortality (high blood pressure, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus, etc.). The treatment of obesity is a multidisciplinary and complex process that requires consistent patient cooperation. Lifestyle change is the cornerstone of successful obesity treatment. Pharmacological therapy has experienced a renaissance in recent years and its role, both in monotherapy and in combination with other methods, will gradually become more important. Endoscopic therapy is a rapidly evolving subfield of digestive endoscopy that offers a variety of new methods to reduce, for example, gastric volume or small bowel bypass. The methods are both effective and have a low risk of complications. Surgical therapy, on the other hand, is highly effective, but is burdened with a higher incidence of complications. Bariatric surgery is primarily for patients with advanced obesity with comorbidities. The aim of this publication is to give a comprehensive review of the current endoscopic and surgical methods in the treatment of obesity.

**Key words:** obesity, endoscopy, bariatric surgery, weight loss.

## Úvod

Nadváha a obezita je závažné onemocnění, jehož incidence nadále celosvětově roste. Odhaduje se, že nadváhou trpělo v roce 2019 více než 52,7 % dospělých evropské populace a ve Spojených státech amerických

(USA) v roce 2017 byla prevalence obezity 41,9 % (1, 2). Data z roku 2016 ukazují, že více než 1,9 miliardy obyvatel planety trpí nadváhou a 650 milionů je již ve stadiu obezity. Dětská populace je také ohrožena, statistika Světové zdravotnické organizace (WHO) je alarmující. Celkem

340 milionů dětí do 5 let trpí nadváhou nebo jsou již obézní (3). V České republice trpí 35 % dospělé populace nadváhou a 23 % populace je obézní a předpokládá se, že trend bude nadále růst (4). Studie Zdraví dětí z roku 2016 ukazuje výskyt obezity u dětí v České republice 10 % a opět trend nadále roste jako u dospělé populace (5). S rostoucí incidencí jak nadváhy, tak obezity se zvyšují náklady na léčbu obezity, ale rovněž i komplikací s obezitou spojených. Roční náklady v Evropě dosahovaly celkem 70 miliard euro a v USA okolo 173 miliard amerických dolarů (1, 2). WHO považuje obezitu v dnešní době za pandemii a závažný zdravotní problém (6).

Obezita je dle WHO definována jako abnormální nebo excesivní akumulace tuku, která představuje signifikantní zdravotní riziko a je úzce spojena s dalšími četnými onemocněními a dlouhodobými komplikacemi. Kritérium obezity je stanoveno jako body mass index (BMI – index tělesné hmotnosti) roven nebo vyšší než 30 kg/m<sup>2</sup> (Tab. 1).

Vznik obezity je komplexní proces, který zahrnuje genetickou predispozici, faktory prostředí a západní styl života. Důležitými faktory vzniku onemocnění jsou sedavý životní styl, průmyslově zpracované potraviny, vysokokalorická dieta, nedostatek fyzické aktivity, ekonomický růst a další. Obezita je významně spojena se vznikem dalších onemocnění, jako je diabetes mellitus 2. typu (T2DM), vysoký krevní tlak, steatóza jater, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, riziko zhoubných nádorů, onemocnění pohybového aparátu, psychiatrická onemocnění, neplodnost a mnoho dalších. Obezita je velkou zátěží nejen pro zdravotní systém, ale také pro ekonomiku (8–11).

Léčba obezity je dlouhý proces vyžadující multidisciplinární přístup mnoha expertů (diabetolog, nutriční specialista, psycholog, psychiatr, chirurg, gastroenterolog, fyzioterapeut a další). Jednu z klíčových rolí v redukci hmotnosti hraje spolupráce pacienta stran dodržování doporučení odborníků. Léčba obezity zahrnuje dietní opatření a pravidelný pohyb. Dalšími možnostmi terapie jsou farmakologická (orlistat, naltrexon-bupropion, liraglutid, semaglutid, tirzepatid), endoskopická nebo chirurgická terapie (12, 13).

**Tab. 1.** BMI klasifikace

Klasifikace	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Podvýživa	<18,5
Normální váha	18,5–24,9
Nadváha	25,0–29,9
Obezita I. stupně	30,0–34,9
Obezita II. stupně	35,0–39,9
Obezita III. stupně	≥40

**Tab. 2.** Typy IGB

Typ IGB	objem	náplň	materiál	Doba implantace	Metoda zavedení
Orbera™	400–700 ml	Fyziologický roztok		6 měsíců	endoskopie
Heliosphere	550 ml	Vzduch		6 měsíců	endoskopie
Medsil	400–700 ml	Fyziologický roztok		6 měsíců	endoskopie
ReShapeDuo™	900 ml	Fyziologický roztok		6 měsíců	endoskopie
Silimed	250–700 ml	Fyziologický roztok		6 měsíců	endoskopie
Spatz™	700 ml max.	Fyziologický roztok		12 měsíců	endoskopie
Elipse®	550 ml	Fyziologický roztok		3 měsíce	Polykací balon
Obalon®	250–450 ml	Vzduch		4 měsíce	Polykací balon
Ullorex®	300 ml	Oxid uhličitý		1 měsíc	Polykací balon

Endoskopická léčba obezity je rychle se vyvíjející podobor digestivní endoskopie, která nabízí vyšší účinnost nežli farmakologická léčba a zároveň je méně invazivní a má menší rizika komplikací nežli chirurgická terapie. V některých ohledech je endoskopická terapie i ekonomicky méně zatěžující nežli ta chirurgická. Z pohledu efektivity dokáže endoskopická terapie obezity dosáhnout celkové redukce hmotnosti (% TBWL) okolo 10–25 %, a tím snížit riziko kardiovaskulárních onemocnění či DM 2. typu (14, 15). Chirurgická terapie je doposud nejefektivnější metoda stran redukce hmotnosti s efektem pohybujícím se okolo 15–35 % TBWL. Na druhou stranu chirurgická léčba obezity je méně dostupná a nese s sebou vyšší riziko komplikací. Recentní doporučení Americké společnosti pro metabolickou a bariatrickou chirurgii (ASMB) společně s Mezinárodní federací pro chirurgickou léčbu obezity a metabolických poruch (IFSO) je bariatrická chirurgie doporučena pro pacienty s BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup> bez ohledu na přítomnost komorbidit. U pacientů s T2DM je doporučena bariatrická chirurgie v případě BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (16).

## Endoskopické bariatrické metody

Endoskopické bariatrické výkony lze rozdělit do několika skupin:

- výkony redukcující objem žaludku,
- restriktivní výkony,
- bypassové výkony,
- ostatní.

### 1. Výkony redukcující objem žaludku

#### Intragastrický balon

Intragastrický balon (IGB) je metoda, která redukuje objem žaludku. Mechanismus účinku spočívá ve stimulaci mechanoreceptorů žaludku stimulující vagový nerv s následným vysláním impulzu do hypotalamu. Tento signál vede k navození pocitu sytosti a zároveň ke zpomalení evakuace žaludku. V dnešní době existuje celá řada IGB, které jsou zpravidla naplněny na objem okolo 400–700 ml. IGB mohou být kromě tekutiny naplněny i vzduchem nebo kombinací vzduchu a tekutiny. Nejčastěji jsou zaváděny pod endoskopickou kontrolou, některé z nich mohou být zavedeny ve formě polykací kapsle (Elipse®, Allurion, USA; Obalon®, Obalon Therapeutics, USA; Ullorex®, Obalon Therapeutics). Nejčastější doba zavedení je okolo 6 měsíců. Následně je IGB extrahován endoskopicky, anebo spontánně odchází přirozenou cestou (17, 18). U některých IGB může být objem během zavedení měněn, a to už ve formě navýšení nebo redukce (Spatz, USA). Menší objem balonu v počátku zmenšuje

riziko komplikací a následné doplnění na větší objem zlepšuje účinnost metody. Tabulka 2 dává souhrnný přehled dostupných IGB.

Tate a kol. publikovali metaanalýzu 8 randomizovaných studií, které srovnávaly % TBWL u pacientů s IGB a kontrolní skupiny. V pěti studiích byl IGB implantován na 6 měsíců s průměrným % TBWL 9,7 % oproti 5,6 % v kontrolní skupině. Průměrný výskyt komplikací byl vysoký (10,5 %; kontinuální zvracení, bolesti břicha, vředová choroba žaludku, perforace) (19). Vargas a kol. publikovali studii hodnotící bezpečnost, účinnost a toleranci IGB (Orbera®). Do studie bylo zařazeno celkem 321 pacientů. V šestém měsíci byla % TBWL 5 %, 10 % a 15 % dosaženo a v 88 %, 62 % a 31 %. Výsledky studie ukázaly rovněž pokles v lipidovém spektru, glykovaném hemoglobinu či zlepšení kompenzace arteriální hypertenze. Studie také prokázala bezpečnost metody, kdy nebyla hlášena žádná těžká nežádoucí událost (SAE) (20). Jednou z limitací IGB je riziko opětovného nárůstu váhy poté, co je balon extrahován. Herve a kol. na toto poukázali ve své studii, kde bylo zařazeno celkem 100 pacientů. Redukce nadměrné hmotnosti (% excess weight loss; % EWL) bylo po extrakci okolo 36,8 % a po dvanácti měsících došlo k poklesu % EWL na 26,8 % (21, 22).

### TransPyloric Shuttle (TPS)

TPS je tvořen ze silikonového balonu, který je ukotven v oblasti antra žaludku. Balon je připojen katétretem k druhému menšímu balonu, který je uložen v bulbu duodena skrze pylorus. Mechanismem účinku je rychlé navození sytosti a pomalá evakuace žaludku. Marinos a kol. publikoval v roce 2014 výsledky studie TPS u 20 pacientů, kde průměrné BMI bylo 36,0 kg/m<sup>2</sup>. TPS byl implantován na celkovou dobu 3 a 6 měsíců. Pacienti s TPS na 3 měsíce měli pokles v % EWL okolo 25,1 % s % TBWL okolo 8,9 %. U pacientů s TPS na 6 měsíců došlo k poklesu % EWL o 41 % a % TBWL 14,5 % (23). V dnešní době probíhá studie The ENDObesity® II trial (ClinicalTrials.gov – NCT02518685), jejíž výsledky nebyly prozatím publikovány.

### SatiSphere

SatiSphere (EndoSphere Inc., Kolumbus, USA) je implantabilní zařízení složené z nitinolového vodícího drátu, který je napojen na polyetylenový balon. Ten je pod endoskopickou kontrolou zaveden do pyloru a duodena v celkové anestezii. Mechanismus účinku tkví ve zpomalení průchodu nutrientů skrze duodenum. V roce 2013 Sauer a spol. publikovali studii s 31 pacienty (21 pacientů s implantací zařízení, 10 pacientů kontrolní skupina). Zařízení bylo implantováno na celkem 3 měsíce, při kterých došlo k redukci % EWL o 18,4 %. Bohužel u 10 z 21 pacientů došlo k migraci zařízení s nutností chirurgického řešení, což následně vedlo k ukončení studie (24).

## 2. Restriktivní výkony

### Endoskopická sleeve gastroplastika (ESG)

ESG je metoda, která napodobuje chirurgickou sleeve gastrektomii, jež vede k redukci objemu žaludku. Výkon je prováděn v celkové anestezii pod endoskopickou kontrolou se speciálním zařízením určeným k plikaci žaludku. V dnešní době se jedná o následující zaří-

zení: EndoTools Therapeutics Endomina, Belgie; Apollo Endosurgery OverStich™ Endoscopic Suturing System, USA. Výkon spočívá v prošíání celé stěny žaludku od angulární řasy proximálně k fundu žaludku. Cílem metody je po dotažení stehů zmenšení objemu žaludku. Barrichello a spol. publikovali výsledky 193 pacientů, kteří podstoupili ESG (Apollo OverStich™) v sedmi centrech. Průměrnou % TBWL po 6 měsících od procedury bylo 14,25 % ± 5,26 % a % EWL 56,15 % ± 22,93 %. Rok od výkonu došlo k poklesu % TBWL o 15,06 % ± 5,22 % a % EWL o 59,41 % ± 25,69 %. Výskyt SAE se pohyboval okolo 1 % (25). Huberty a spol. publikovali výsledky ESG u 71 pacientů s použitím Endominy (49 pacientů s ESG, 22 pacientů kontrola). Při srovnání obou skupin byl pokles % EWL po 6 měsících signifikantní u skupiny, která podstoupila ESG, oproti kontrole (38,6 % vs. 13,4 %). Opět nebyla hlášena žádná SAE (26).

### Primary Obesity Surgery Endoluminal (POSE)

POSE (USGI Medical, USA) je endoskopická metoda která redukuje objem žaludku za pomoci, tvorby plikací od fundu až k antru žaludku. Výkon je prováděn v celkové anestezii a mechanismus účinku je redukce objemu žaludku a navození rychlé sytosti. V roce 2015 Lopez-Nava a spol. publikovali studii zaměřující se na zhodnocení efektivity a bezpečnosti metody POSE. Ve studii bylo zařazeno celkem 147 pacientů, kteří byli sledováni jeden rok. Studii dokončilo 116 pacientů s iniciálním BMI 38,0 ± 4,8 kg/m<sup>2</sup>. Po roce sledování došlo k poklesu % TBWL o 15,1 % ± 7,8 % a % EWL o 44,9 % ± 24,4 %. Ve studii nebyla hlášena žádná nežádoucí událost (27). Sullivan a spol. zveřejnili výsledky studie, kde byl proveden POSE u 332 pacientů (POSE = 221, sham = 111). Celková % TBWL po 12 měsících byla 4,95 % ± 7,04 % u POSE versus 1,38 % ± 5,58 % ve skupině sham. SAE bylo hlášeno v 5 % výkonů (28). POSE a endoskopická sleeve gastroplastika za pomoci Endominy či Apollo OverStich™ jsou výkony, které redukuje objem žaludku. Rozdílem v těchto metodách je, že POSE vytváří pliky v žaludku, zatímco zbylé zařízení prošívají žaludek a utažením stehu jej zmenšují.

### Transorální gastroplastika

Transorální gastroplastika využívá TOGA systému (Satiety Inc., Kalifornie, USA), který má za úkol zachytit sliznici žaludku v oblasti malé křivosti a nasazení sutury o délce cca 8 cm a vytvoření malého pouče v proximální části žaludku (29). V roce 2008 Deviere a spol. publikovali studii hodnotící bezpečnost a efektivitu TOGA systému. Do studie bylo zařazeno celkem 21 pacientů. Po měsíci od výkonu došlo k poklesu % EWL o 16,2 % a po 6 měsících o 24,4 %. Komplikace byly především zvracení, bolest, nauzea a přechodná dysfagie (30). Další studie hodnotící TOGA systém byla publikována Morenem a spol. U 11 pacientů byla po měsíci od výkonu pozorována % EWL 19,2 % a po 6 měsících 46,0 % (31).

## 3. Bypassové výkony

### Duodenojejunální bypass (DJB)

DJB je endoskopická metoda, při které je v celkové anestezii zaváděn teflonový rukáv o délce 60 cm do tenkého střeva, který je ukotven v oblasti bulbu duodena EndoBarrier® (GI Dynamics, Lexington,

USA). Mechanismem účinku je imitace gastrického bypassu, kde strava prochází teflonovým rukávem a nedostává se do kontaktu se sliznicí duodena. V roce 2014 byla publikovaná multicentrická studie hodnotící efektivitu a bezpečnost DJB v léčbě obezity a DM 2. typu. Bylo zařazeno celkem 34 pacientů, u kterých po 6 měsících od implantace došlo k signifikantnímu poklesu % EWL (32,0 % vs. 16,4 %). Rovněž pokles glykovaného hemoglobinu byl signifikantní (7,0 % vs. 7,9 %) (32). Forner a spol. implantovali DJB 114 pacientům, kdy průměrná doba zavedení byla 52 týdnů. Průměrný pokles % TBWL byl 10,5 %. Nicméně nežádoucí události byly reportovány v 74 % případů včetně SAE (6x obstrukce, 5x krvácení, 2x absces jater, 1x akutní pankreatitida). Z důvodu četných nežádoucích událostí byla studie ukončena (33). Z důvodu četných SAE v dalších studiích napříč zeměmi, včetně studie probíhající v České republice, FDA ukončila všechny probíhající studie.

### Gastroduodenojejunální bypass

Během gastroduodenojejunálního bypassu je do lumen trávicí trubice zaveden rukáv (ValenTX Inc., Kalifornie, USA), který je fixován v oblasti gastroezofageální (17). Tímto je zajištěn bypass žaludku, duodena a jejunu. Sandler a kol. publikovali doposud jedinou studii zabývající se gastroduodenojejunálním bypasse. V prospektivní studii bylo zařazeno celkem 13 pacientů. Průměrné BMI pacientů bylo 42 kg/m<sup>2</sup>. Po roce od implantace byl pokles % EWL v průměru 54 %. Po celou dobu studie nebyly evidovány nežádoucí události (34).

## 4. Ostatní metody

### Aspirační terapie

Aspirační terapie (Aspire Assist®, Aspire Bariatrics, USA) spočívá v zavedení systému podobného PEGu, kdy pacient cca 20 minut po příjmu potravy odsává ze žaludku přibližně 30 % obsahu. Tímto dochází ke kontrole příjmu kalorií pacientem. V roce 2016 Noren a spol. publikovali sérii 25 pacientů, kterým byla zavedena aspirační terapie. Iničiální BMI bylo 39,8 kg/m<sup>2</sup>. Jeden rok od zavedení došlo k poklesu BMI na 32 kg/m<sup>2</sup> a k poklesu % EWL o 54,4 % (35). Thomson a spol. v roce 2019 publikovali studii, kde shrnuli zkušenosti s aspirační terapií za 4 roky. V multicentrické studii bylo zahrnuto celkem 10 center a 171 pacientů bylo randomizováno do dvou větví (aspirační terapie versus kontrolní skupina). Osmdesát dva pacientů dokončilo první rok terapie a 58 celkové 4 roky. Průměrné BMI před zahájením studie bylo 41,6 ± 4,5 kg/m<sup>2</sup>. Na konci prvního roku došlo k poklesu BMI u skupiny s aspirační terapií na 34,1 ± 5,4 kg/m<sup>2</sup> a poklesu % TBWL o 18,3 ± 8,0 %. Po čtyřech letech byl pokles % TBWL 18,7 %. Během studie byly zaznamenány dvě komplikace, které vedly k extrakci zařízení (36).

### Magnetická anastomóza

Magnetická anastomóza je endoskopická metoda, která spočívá ve vytvoření tlakové anastomózy za pomoci dvou magnetů, které jsou umístěny endoskopicky do oblasti ilea a jejunu. Machytka a spol. publikovali pilotní studii která zahrnovala 10 pacientů, kterým byla provedena magnetická anastomóza (průměrné BMI 41 kg/m<sup>2</sup>). Průměrný pokles % TBWL byl 14,6 %, rovněž došlo k poklesu v glykovaném hemoglobinu

u pacientů s T2DM o 1,9 %. Nevýhodou této metody byla její technická náročnost (37).

### Botulinum toxin A

Další možnou endoskopickou metodou je aplikace botulotoxinu A skrze injektor do oblasti antra či fundu žaludku. Mechanismem účinku je zpomalení vyprazdňování žaludku a navození časné sytosti. Efekt terapie je limitován na dobu zhruba 3–6 měsíců. Metaanalýza od Banga a spol. vyhodnotila dohromady 8 studií s celkovým počtem 115 pacientů (79 botulotoxin A, 36 placebo). V analýze byl nicméně pouze konstatován výraznější pokles hmotnosti u pacientů s botulotoxinem oproti placebo, % TBWL nebo % EWL nebylo uvedeno (38).

### Experimentální metody

Jak již bylo uvedeno v úvodu, bariatriká endoskopie je rychle vyvíjející se podobor digestivní endoskopie a jak incidence obezity roste, se objevují nové a nové experimentální metody v terapii obezity. V roce 2023 mluvíme hlavně o dvou novinkách. ForePass (Keyron), což je duodenojejunální bypass, který funguje obdobně jako EndoBarrier, nicméně jeho způsob ukotvení je zcela odlišný, kdy část žaludku se naplní tekutinou a tím se zajistí, aby nedošlo k migraci zařízení. Druhou novinkou na poli endoskopické terapie obezity je EndoZip (Nitinotes). Jedná se o endoskopickou sleeve gastroplastiku, při které se pod vakuem nasává stěna žaludku a poté se provádí cirkulární prošití stěny. Během tohoto výkonu se proces prošívání opakuje celkem 3–4x, čím dochází k redukci objemu žaludku. V této chvíli probíhají klinické studie na obě nová zařízení.

### Chirurgická léčba obezity

Obezita léčená pomocí chirurgického výkonu patří mezi nejefektivnější metody k redukci hmotnosti a především jejímu dlouhodobému udržení. Kromě redukce hmotnosti dochází také ke zlepšení, někdy až vymizení přidružených onemocnění (vysoký tlak, DMT2, spánková apnoe atd.). Chirurgická léčba a její indikační kritéria jsou určena pro pacienty trpící závažnou obezitou (BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> pokud je pacient zdrav, nebo BMI ≥ 30–34,9 kg/m<sup>2</sup> pokud pacient trpí přidruženými onemocněními) (38). Indikace k bariatriké operaci by měla být ve spolupráci multioborového indikačního semináře, stejně jako u endoskopických metod. Mezi ně patří bariatriký chirurg, obezitolog/diabetolog, psycholog, nutriční specialista a další. Chirurgická terapie je brána jako metoda bezpečná, perioperační mortalita je nízká, pohybuje se mezi 0,03 % až 0,2 % (39).

Bariatriké operace se dají obecně rozdělit do těchto skupin:

- restriktivní – operace, při kterých se zmenšuje objem žaludku,
- malabsorpční – změníme, vynecháme prostor pro vstřebávání živin v trávicím ústrojí,
- operace, kdy dochází ke kombinaci obou výše zmíněných typů,
- reoperace – s nárůstem počtu bariatrikých operací celosvětově a s uznáním obezity jako chronického, recidivujícího a multifaktoriálního onemocnění stoupá potřeba revizních operací. Indikace jsou různé (znovunabytí hmotnosti, nedostatečný úbytek hmotnosti, nedostatečné zlepšení přidružených onemocnění anebo nutnost zvládnutí komplikací (např. gastroesofageální reflux).

## Chirurgické bariatrické operační metody:

- Výkony restriktivní:
  - Gastrická bandáž
  - Sleeve-gastrektomie
  - Gastrická plikace
- Výkony malabsorpční:
  - Bilio-pankreatická diverze
  - Bilio-pankreatická diverze s duodenální výměnou (BPD-DS)
- Výkony kombinované:
  - SADIS (Single anastomosis duodenoilealis-sleeve gastrectomy),
  - Bypassové operace:
    - Roux-en-Y gastric bypass,
    - OAGB (one anastomosis gastric bypass),
- Výkony reoperační

### Gastrická bandáž

Metoda, která měla dříve velkou oblibu, ale nyní její popularita klesá. Hlavně kvůli tomu, že její efektivita v porovnání s ostatními operacemi je nízká. Nicméně občas tuto metodu vidíme i dnes. Princip této metody je jednoduchý. V oblasti kardié žaludku aplikujeme silikonový kroužek, kterým docílíme zmenšení průsvitu žaludku, tím vytvoříme malý pouch nad prstencem, tím pádem se pacient cítí mnohem dříve syt a příjem potravy klesá. Dříve se k provedení používala cévní protéza, nicméně posléze se zjistilo, že tvoří komplikace, které mohou být i vážné. Bandáž se mohla proříznout do žaludku nebo jakkoli migrovat. Cévní protézu pak nahradila adjustabilní bandáž, která byla tvořena dvěma částmi. Samotná nafukovací silikonová manžeta a manipulační (adjustabilní) port, který byl v podkoží. Tímto portem pomocí injekční stříkačky a tekutiny docházelo k upravení průsvitu žaludku, a tím i jeho zvětšení nebo zmenšení, jak bylo potřeba. S velmi dlouhodobým sledováním více než osmi tisíc pacientů bylo O'Brienem a kolektivem dosaženo dobrého úbytku váhy (po 20 letech - 49 % EWL; 22 % celkového úbytku váhy; úbytek váhy 30 kg) bezpečně. Jiní autoři hlásí podobné výsledky po 20 letech. Výsledky po deseti letech po LAGB z 17 různých skupin jsou uvedeny v referenci (40).

### Sleeve gastrektomie

Operace spolu s bypassovou operací patří mezi nejčastější prováděné operace. Spolu s bypassem jsou prováděny v 90 % případů bariatrických operací (41). Při této operaci dochází k restrikci příjmu potravy a patří tedy do restriktivních typů operace. Během operace provádíme odstranění cca 80 % objemu žaludku. Ponechaná část vypadá a má tvar rukávu, proto sleeve. Velikost je řádově 100–150 ml. Resekcí dochází k výraznému snížení sekrece orexigenního hormonu (ghrelin), a proto také ke snížení chuti k jídlu. Současně rychlý průchod ne zcela natrávené stravy duodenem a orálním jejunem vede ke zvýšení plazmatických hladin inkretinů, například GLP-1 (glucagon-like peptid 1), který působí na specifické receptory, zejména v Langerhansových ostrůvcích pankreatu, a stimuluje sekreci inzulínu, a tím lépe kompenzuje i diabetes mellitus (42).

V České republice je sleeve gastrektomie zastoupena více než 50 % všech bariatrických operací. Výhody této operace jsou v první

řadě její menší technická náročnost, a tím pádem může být provedena i u pacientů s vyšším perioperačním rizikem. Pokud hovoříme o % EWL, tak se pohybujeme na 50–60 %. Nicméně i tato metoda má své limity. Při operaci je větší pravděpodobnost leaků, což je netěsnost v resekcční linii. Dále pak jsou ve 30 %, někdy až v 75 % popisované výrazné refluxy, špatně reagující na léčbu inhibitory protonové pumpy (PPI), které v mnoha případech končí reoperací a převedením sleeve gastrektomie na jednu z bypassových operací (43, 44). V neposlední řadě je popisován až v 75 % selhání metody, a tedy k znovunabytí již snížené váhy do 6 let od operace (45, 46).

### Gastroplikace

Laparoskopické přeložení žaludku podél větší křiviny (gastric greater curvature plication) je další z řady restriktivních chirurgických zákroků, které se používají k léčbě morbidní obezity. Během tohoto postupu dochází k uvolnění velké křiviny žaludku, což umožňuje vytvoření inverzního záhybu dovnitř, čímž se snižuje objem žaludku. Tato metoda byla mezi pacienty oblíbená především proto, že nezahrnuje implantaci cizorodých materiálů do břicha (jako je tomu u bandáží), nevyžaduje střevní spojení v zažívacím traktu (jako u bypassu) a ani resekci žaludku. I přes své přednosti však laparoskopické žaludeční přeložení postupem času ztratilo na popularitě. Důvodem je nízká efektivita této metody, což bylo zdůrazněno v několika studiích. Studie Abdelgawada a spol. Výzkum ukazuje, že efekty této metody se mohou časem snižovat a udržení hmotnosti může být obtížné (47). Další studie, jako je ta od Khidira, Al Dhaheriho a kolegů, zmiňují podobné problémy (48). Zároveň studie Gudaitytě a spol. identifikuje faktory spojené s neúspěchem této metody (49). Celkově lze tedy říci, že nízká efektivita a nespokojenost s dlouhodobými výsledky patří mezi faktory, které přispěly k menšímu používání laparoskopického žaludečního přeložení jako bariatrického zákroku.

### Parciální jejunální diverze – také známá jako jejunostomie

Jde o zákrok, který není běžně používán ve světě, a proto jsem ho ani nezmiňoval. Nelze brát za referenční hodnotu, že se provádí pouze na jednom pracovišti v České republice. Zajímavě, podle článku od Alvarez, Sandovala a Seeleyho (2020), je efektivita tohoto zákroku v porovnání se sleeve gastrektomií nízká (50). Proto se tento zákrok již nevyužívá.

### Biliopankreatická diverze (BPD)

Je typ operace na snížení hmotnosti, která zahrnuje omezení a redukci absorpce živin. Je navržena tak, aby pomohla osobám s těžkou obezitou zhubnout tím, že omezuje množství potravy, kterou mohou sníst, a omezuje absorpci živin.

Biliopankreatická derivace (BPD) je spojována s některými z nejsilnějších metabolických účinků a dlouhodobým úbytkem váhy ze všech bariatrických zákroků. Průměrný EWL dosahuje 75 % po 10 letech (52).

Vliv na komorbiditu, včetně diabetes mellitus 2. typu (úplné vyléčení v 60 až 85 % případů), hypertenze (zlepšení v 60 % případů), spánková apnoe (89 %) a dyslipidemie (90 %), je také dobře popsán (53, 54). Účinek

na hypertriglyceridemii je nejsilnější ze všech bariatrických zákroků. Tento zákrok však souvisí s častějšími gastrointestinálními vedlejšími účinky, včetně častějšího počtu stolic (průměrně 3× denně), průjmů, nadýmání.

Při BPD nejdříve resekuje žaludek, velká část žaludku je odstraněna, čímž zůstává menší pouch. Druhá část procedury spočívá v rozdělení tenkého střeva hned za nově vytvořeným žaludečním pouche. Spodní část rozděleného tenkého střeva je následně spojena s nově vytvořeným žaludkem. Tento krok umožňuje potravě obejít většinu tenkého střeva, včetně dvanáctníku a části jejunu. Horní část rozděleného tenkého střeva, která je stále spojena s žlučovodem a pankreatickým vývodem, je opětovně spojena s tenkým střevem dále na traktu. Tato spojka umožňuje smísení trávicích šťáv (žluč a pankreatické enzymy) s potravou níže v tenkém střevě.

BPD obvykle vede ke značnému a trvalému úbytku váhy, což z něj činí účinný postup pro osoby s těžkou obezitou. Tato operace může vést k dlouhodobému udržení váhy u mnoha pacientů. Na rozdíl od některých jiných bariatrických operací není nutné se vyhýbat určitým typům potravy, protože ovlivňuje hlavně absorpci živin.

Nicméně kvůli omezené absorpci hrozí pacientům vyšší riziko nedostatečného zásobení živin, včetně vitaminů a minerálů (jako železo, vápník a vitaminy A, D, E a K). Pravidelné monitorování hladin živin a vhodné doplňování je po operaci nezbytné.

BPD je složitější operace a může mít vyšší riziko komplikací ve srovnání s jinými bariatrickými operacemi. Je důležité poznamenat, že BPD se obvykle považuje za poslední možnost u osob s těžkou obezitou, které dosáhly úspěšného snížení váhy jinými méně invazivními způsoby. Stejně jako u jakékoli bariatrické operace je důležité diskutovat o rizicích, přínosech a dlouhodobých důsledcích s kvalifikovaným bariatrickým chirurgem, aby se zjistilo, zda je BPD nejvhodnější volbou pro jedinečnou situaci pacienta.

## Biliopankretická diverze s duodenálním zapojením duodena (Duodenal switch)

Patří do kategorie operací malabsorpčních. Je to nejefektivnější, ale také nejagresivnější operace v bariatrické chirurgii. Tato operace vyžaduje důsledný pooperační monitoring a velmi dobrou spolupráci pacienta. Při non-compliantním pacientovi dochází k protrahovaným průjmům, možné dehydrataci, ale co je hlavní, dochází k nedostatečnému vstřebávání živin a může dojít k poklesu sérových hodnot minerálních látek, vitaminů a ohrožení života pro malnutrici.

Duodenal Switch je spojen s jedním z nejlepších dlouhodobých hubnutí ze všech procedur, při 86,3 % EWL. Je také dobře dokumentováno zlepšení komorbidit, včetně DM (90 %), hypertenze (60 %), spánkové apnoe (70 %) a dyslipidemie (90 %). Je rovněž efektivnější než Roux-en-Y žaludeční bypass nebo sleeve gastrektomie pro většinu metabolických komplikací (51).

Při této operaci začínáme vytvořením žaludečního pouche ve tvaru trubice podobného sleeve gastrektomie. Na tento zmenšený nově vytvořený žaludek našijeme anastomózu s tenkým střevem. Poté vytvoříme druhou spojku mezi kličkami tenkého střeva oblasti cca 100 cm od Bauhinské chlopně, touto spojkou přitékají trávicí šťávy ze

žlučníku a slinivky. Resorpce tuků je tak redukována jen na malý úsek tenkého střeva.

## Bypassové operace

Tyto výkony spadají spolu se sleeve gastrektomií mezi nejčastěji prováděné. Hlavním zástupcem je Roux-en-Y bypass. Druhým zástupcem je OAGB (one-anastomosis-gastric-bypass) neboli jednoanastomozový bypass, také minigastrický bypass nebo omega-loop bypass. Tyto operace patří do skupiny, kdy kombinujeme restriktivní i malabsorbční efekt. Jde o operace s vysokou účinností, kdy je uváděno 81,2 % EWL (8). Nejenže výrazně redukuje hmotnost, ale také mají značný efekt na diabetes mellitus, vysoký tlak a další kardiovaskulární onemocnění.

Účelem bypassové operace je přemostění prvního úseku tenkého střeva duodenum a na něj navazující jejunum. Tím docílíme metabolického efektu operace. Výhody této operace jsou dlouhotrvající efekt, pozitivní vliv na přidružené onemocnění. Jde o odzkoušenou a standardizovanou metodu. Nevýhody jsou v náročnosti operace v porovnání se sleeve gastrektomií. Dochází zde také k deficitu vitaminů a minerálních látek, které je potřeba pravidelně suplementovat (55, 56).

Patofyziologie při bypassových operacích, jako je gastrický bypass, spočívá v trávicích a metabolických změnách po zákroku. Horní část žaludku je vytvořena jako malý pouch omezený na jídlo, což snižuje kalorický příjem. Část tenkého střeva je odvedena, což omezuje absorpci kalorií a živin. To vyžaduje dodržování vitaminů a minerálů. Bypassy ovlivňují hormonální signalizaci, což snižuje chuť k jídlu, reguluje hladinu cukru u diabetiků a může snižovat záněty a aterosklerózu. Metabolismus se přizpůsobuje novým podmínkám trávení a vstřebávání živin, což ovlivňuje energetickou spotřebu a rychlost hubnutí. Patofyziologie a účinky jsou složité a individuální.

## Roux-en-Y bypass

Při tomto výkonu je žaludek nejprve rozdělen na dvě části. Horní část je menší a nazývá se pouch, má objem zhruba 25 ml. Druhá část žaludku je vyřazena z normální trasy, což omezuje množství jídla, které je možné sníst najednou. Dále je tenké střevo rozděleno a připojeno k novému žaludečnímu pouchi, aby umožnilo průchod potravy. Konkrétně se segment tenkého střeva, který vyprazdňuje vyřazenou nebo větší část žaludku, spoj s tenkým střevem asi 200 cm níže po proudu, což vytváří spojení střev ve tvaru písmene Y (tudíž název „Roux-en-Y“).

Tímto způsobem potrava obejde větší část žaludku a horní část tenkého střeva, což omezuje absorpci kalorií a živin. Na konci se žaludeční kyseliny a trávicí enzymy z vyřazené části žaludku a první části tenkého střeva smísí s jídlem, které je konzumováno v novém žaludečním pouchi.

## OAGB (one-anastomosis-gastric-bypass)

Výkon je jednodušší než Roux-en-Y bypass, protože je provedena jen jedna spojka tenkého střeva se žaludkem. Nejprve opět rozdělíme, zmenšíme žaludek, ale tentokrát necháme větší část, než u Roux-en-Y

bypassu. Velikost je asi 80 ml. Na tento žaludeční pouch napojíme střevo ve vzdálenosti cca 200 cm od Treitzova ligamenta.

### SADIS (single-anastomosis-duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy)

Poslední metoda, která je také nejmladší z uváděných, je SADIS (Single Anastomosis Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy). Nejprve se resekuje žaludek jako při sleeve gastrektomii. Poté se žaludek oddělí od druhé porce duodena za pylorem. Opět se odměří tenké střevo od ileocekálního spojení ve vzdálenosti 250–300 cm. Takto naměřené střevo se napojí na duodenum. Tato metoda má opět dobrý efekt na přidružená onemocnění, hlavně na diabetes mellitus 2. typu. Dále má i tato metoda dlouhodobý pozitivní efekt na hmotnost a její udržení. Metodu lze použít i u pacientů, kteří již podstoupili sleeve gastrektomii a výsledky jsou neuspokojivé. Co se týče nevýhody této operace, uvádí se snížená resorpce vitaminů a minerálních látek, možnost zhoršení nebo nově vytvořeného refluxu.

Ztráta hmotnosti po SADIS se v některých studiích pohybuje od přibližně 20 % %EWL v prvních 3 měsících až po téměř 100 % po 2 letech, což ve střednědobém horizontu prokazuje srovnatelný úbytek hmotnosti jako při bypassu (RYGB). Dlouhodobě SADIS vykazují lepší výsledky (55, 56).

### Závěr

Obezita a komplikace s ní spojené představují celosvětový problém. Západní styl života, minimální fyzická aktivita a pokračující vysoce kalorická dieta povede nadále ke zvyšující se incidenci této choroby a s tím spojené i vysoké náklady na léčbu obezity a jejích komplikací (57).

### LITERATURA

1. Overweight and obesity – BMI statistics, <[https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics)> (
2. Adult Obesity Facts, <<https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>> 2020.
3. Organization, W. H. Obesity and overweight, <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> 2020.
4. Purkyně, Čl s JE Obezita v České republice, <<https://www.nzip.cz/clanek/728-obezita-v-ceske-republice>> 2013.
5. ústav, S. z. Studie Zdraví dětí 2016, <<https://szu.cz/tema/studie-zdravotniho-stavu-obyvatelstva/deti/studie-2016/>> 2016.
6. World Health, O. Obesity and overweight. 2021.
7. Yumuk V, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts* 2015; 8:402-424. Available from: <https://doi.org/10.1159/000442721>
8. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288-298. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>
9. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine* 2017;376:254-266. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
10. Cusi K. Role of Obesity and Lipotoxicity in the Development of Nonalcoholic Steatohepatitis: Pathophysiology and Clinical Implications. *Gastroenterology* 2012;142:711-109. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003>
11. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *The New England journal of medicine* 2002;346:591-602. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra012586>
12. Eldar S, Heneghan HM, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery for treatment of obesity. *International journal of obesity* 2011;35:S16-S21. Available from: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.142>
13. Smith BR, Schauer P, Nguyen NT. Surgical Approaches to the Treatment of Obesity: Bariatric Surgery. *Medical Clinics of North America* 2011;95:1009-+. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.010>

Léčba obezity je multidisciplinární proces zahrnující celou škálu specialistů z různých oborů. Léčba musí být vysoce individualizovaná a motivace bude klíčem k zajištění dostatečné spolupráce pacienta. V dnešní době existují 4 modalit v léčbě obezity: úprava životního stylu, farmakologická, endoskopická a chirurgická léčba.

Endoskopická terapie obezity je rychle se vyvíjející podobor digestivní endoskopie a již dnes zahrnuje celé spektrum výkonů od intra-gastrických balonů až po sofistikované komplexní procedury, jako je endoskopická sleeve gastroplastika či magnetická anastomóza. Jedná se o miniinvazivní metody, které zahrnují sedaci či krátkou celkovou anestezii a jsou zatíženy malým rizikem komplikací. Výhodou těchto metod je do jisté míry reverzibilita a možnost navázání chirurgickým výkonem. Na druhou stranu v porovnání s chirurgickou terapií je endoskopická terapie méně efektivní. V dnešní době je endoskopická léčba obezity nedílnou součástí armamentária v terapii obezity.

Chirurgická léčba obezity je již roky ověřený postup, který patří mezi nejefektivnější metody v léčbě obezity a jejích přidružených komorbidit, především T2DM, který se dá touto cestou dostat nejen pod kontrolu, ale i dokonce vyléčit. Zároveň patří mezi metody dlouhodobé, bezpečné. Je potřeba také zdůraznit, že někdy jde o metody nevratné a rizika v porovnání s endoskopickými metodami jsou vyšší. Bariatrické operace je vhodná jen pro pacienty s morbidní obezitou BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, potažmo  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> a zároveň tam, kde došlo k selhání konzervativních možností léčby obezity

Výběr operačního výkonu, zda restriktivní, malabsorpční či jejich kombinaci, je potřeba vždy řádně zvážit a probrat s pacientem. Vysvětlit mu veškerá pro a proti, aby byla konkrétní metoda dostatečně efektivní. Bariatrická chirurgie by měla být dnes již nedílnou součástí chirurgického oddělení stejně jako operace žlučníku, operace kýly nebo onkochirurgická operace.

14. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine* 2002;346:393-403. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
15. Jung SH, et al. Comparative efficacy of bariatric endoscopic procedures in the treatment of morbid obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Endoscopy* 2020;52:940-954. Available from: <https://doi.org/10.1055/a-1149-1862>
16. Eisenberg D, et al. American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Obesity surgery* 2022;33:3-14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06332-1>
17. Neylan CJ, Dempsey DT, Tewksbury CM, et al. Endoscopic treatments of obesity: a comprehensive review. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2016;12:1108-1115. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.02.006>
18. Sullivan S, Edmundowicz SA, Thompson CC. Endoscopic Bariatric and Metabolic Therapies: New and Emerging Technologies. *Gastroenterology* 2017;152:1791-1801. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.044>
19. Tate CM, Geliebter A. Intra-gastric Balloon Treatment for Obesity: Review of Recent Studies. *Adv Ther* 2017;34:1859-1875. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0562-3>
20. Vargas EJ, et al. Single Fluid-Filled Intra-gastric Balloon Safe and Effective for Inducing Weight Loss in a Real-World Population. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2018;16:1073-1080 e1071. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.046>
21. Abu Dayyeh BK, et al. Endoscopic bariatric therapies. *Gastrointestinal endoscopy* 2015;81:1073-1086. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.02.023>
22. Herve J, et al. What becomes of patients one year after the intra-gastric balloon has been removed? *Obesity surgery* 2005;15:864-870. Available from: <https://doi.org/10.1381/0960892054222894>

23. Marinou G, Eliades C, Muthusamy VR, et al. Weight loss and improved quality of life with a nonsurgical endoscopic treatment for obesity: clinical results from a 3- and 6-month study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2014;10:929-934. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.03.005>
24. Sauer N, et al. A new endoscopically implantable device (SatiSphere) for treatment of obesity—efficacy, safety, and metabolic effects on glucose, insulin, and GLP-1 levels. *Obesity surgery* 2013;23:1727-1733. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1005-0>
25. Barrichello S, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty in the management of overweight and obesity: an international multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy* 2019;90:770-780. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.06.013>
26. Huberty V, et al. Endoscopic sutured gastroplasty in addition to lifestyle modification: short-term efficacy in a controlled randomised trial. *Gut* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322026>
27. Lopez-Nava G, Bautista-Castano I, Jimenez A, et al. The Primary Obesity Surgery Endolumenal (POSE) procedure: one-year patient weight loss and safety outcomes. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2015;11:861-865. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.09.026>
28. Sullivan S, et al. Randomized sham-controlled trial evaluating efficacy and safety of endoscopic gastric plication for primary obesity: The ESSENTIAL trial. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25:294-301. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.21702>
29. Kumar N. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2015;7:847-859. Available from: <https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i9.847>
30. Deviere J, et al. Safety, feasibility and weight loss after transoral gastroplasty: First human multicenter study. *Surgical endoscopy* 2008;22:589-598. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9662-5>
31. Moreno C, et al. Transoral gastroplasty is safe, feasible, and induces significant weight loss in morbidly obese patients: results of the second human pilot study. *Endoscopy* 2008;40:406-413. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2007-995748>
32. Koehestanie P, et al. The effect of the endoscopic duodenal-jejunal bypass liner on obesity and type 2 diabetes mellitus, a multicenter randomized controlled trial. *Annals of surgery* 2014;260:984-992. Available from: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000794>
33. Forner PM, Ramacciotti T, Farey JE, et al. Safety and Effectiveness of an Endoscopically Placed Duodenal-jejunal Bypass Device (EndoBarrierA (R)): Outcomes in 114 Patients. *Obesity surgery* 2017;27:3306-3313. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2939-4>
34. Sandler BJ, et al. One-year human experience with a novel endoluminal, endoscopic gastric bypass sleeve for morbid obesity. *Surgical endoscopy* 2015;29:3298-3303. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4081-5>
35. Norén E, Forssell H. Aspiration therapy for obesity; a safe and effective treatment. *BMC Obes* 2016;3:56. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40608-016-0134-0>
36. Thompson CC, et al. Aspiration therapy for the treatment of obesity: 4-year results of a multicenter randomized controlled trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2019;15:1348-1354. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.04.026>
37. Machytka E, et al. Partial jejunal diversion using an incisionless magnetic anastomosis system: 1-year interim results in patients with obesity and diabetes. *Gastrointestinal endoscopy* 2017;86:904-912. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.009>
38. Bang CS, et al. Effect of intragastric injection of botulinum toxin A for the treatment of obesity: a meta-analysis and meta-regression. *Gastrointestinal endoscopy* 2015;81:1141-1149 e1141-1147. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.12.025>
39. Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, et al. Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults: A Review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2020;324:879-887. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12567>
40. O'Brien PE, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. *Obesity surgery* 2019;29:3-14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3525-0>
41. Almimo Ramos LK, Wendy Brown, Richard Welbourn, et al. 5th IFSO global registry report. 2019.
42. Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth International Consensus Conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2016;12:750-756. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2016.01.022>
43. Musella M, et al. Evaluation of reflux following sleeve gastrectomy and one anastomosis gastric bypass: 1-year results from a randomized open-label controlled trial. *Surgical endoscopy* 2021; 35, 6777-6785. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08182-3>
44. Sancho Moya C, et al. The Impact of Sleeve Gastrectomy on Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Morbid Obesity. *Obesity surgery* 2022;32:615-624. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05808-w>
45. Gagner M, Deitel M, Erickson AL, et al. Survey on laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) at the Fourth International Consensus Summit on Sleeve Gastrectomy. *Obesity surgery* 2013;23:2013-2017. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-013-1040-x>
46. Lauti M, Kularatna M, Hill AG, et al. Weight Regain Following Sleeve Gastrectomy—a Systematic Review. *Obesity surgery* 2016;26:1326-1334. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2152-x>
47. Abdelgawad M, et al. Long-Term Outcomes of Laparoscopic Gastric Plication for Treatment of Morbid Obesity: a Single-Center Experience. *Obesity surgery* 2022;32:3324-3331. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06217-3>
48. Khidir N, et al. Outcomes of Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication in Morbidly Obese Patients. *J Obes* 2017;2017:7989714. <https://doi.org/10.1155/2017/7989714>
49. Gudaityte R, Adamonis K, Maleckas A. Laparoscopic Gastric Greater Curvature Plication: Intermediate Results and Factors Associated with Failure. *Obesity surgery* 2018;28:4087-4094. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3465-8>
50. Alvarez R, Sandoval DA, Seeley RJ. A rodent model of partial intestinal diversion: a novel metabolic operation. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery* 2020;16:270-281. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.10.026>
51. Nakanishi H, et al. Impact on Mid-Term Health-Related Quality of Life after Duodenal Switch: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery* 2023;33:769-779. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-022-06449-3>
52. Scopinaro N, et al. Biliopancreatic diversion. *World journal of surgery* 1998;22:936-946. Available from: <https://doi.org/10.1007/s002689900497>
53. Scopinaro N, et al. Biliopancreatic diversion for obesity at eighteen years. *Surgery* 1996; 119, 261-268. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(96\)80111-5](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(96)80111-5)
54. Bianchi A, Pagan-Pomar A, Jimenez-Segovia M, et al. Biliopancreatic Diversion in the Surgical Treatment of Morbid Obesity: Long-Term Results and Metabolic Consequences. *Obesity surgery* 2020;30:4234-4242. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04777-w>
55. Lyo V, Schafer AL, Stewart L. Roux-en-Y gastric bypass is a safe and effective option that improves major Co-Morbidities associated with obesity in an older, veteran population. *American journal of surgery* 2019;218:684-688. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.07.027>
56. Hatoum IJ, Kaplan LM. Advantages of percent weight loss as a method of reporting weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1519-1525. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.20186>
57. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, et al. S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>

# Terapie kmenovými buňkami při léčbě chronické končetinu ohrožující ischemie u diabetiků

Dominika Sojáková<sup>1,2</sup>, Jitka Husáková<sup>1,2</sup>, Vladimíra Fejfarová<sup>1</sup>, Veronika Wosková<sup>1</sup>, Andrea Němcová<sup>1</sup>,  
Radka Jarošíková<sup>1</sup>, Michal Dubský<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrum diabetologie, Institut klinické a experimentální medicíny Praha

<sup>2</sup>1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Autologní buněčná terapie je už řadu let využívána u pacientů s chronickou končetinu ohrožující ischemií. Byly publikovány četné studie a metaanalýzy, které posuzovaly benefity terapie a představily i její nové možnosti. Kromě standardně využívaných zdrojů kmenových buněk (kostní dřeň a periferní krve) se otevírají nové možnosti využití jiných alternativ – různých typů tkání. Stále však přetrvává otázka porovnání účinků jednotlivých typů buněk a jejich aplikace. Velmi zajímavé jsou i možnosti kombinované terapie hyperbarickou oxygenoterapií společně s buněčnou terapií. Dle zkušenosti našeho pracoviště je autologní buněčná terapie efektivní metoda s nízkým počtem nežádoucích událostí.

**Klíčová slova:** kmenové buňky, končetinová ischemie, syndrom diabetické nohy, revaskularizace.

## Stem cells therapy in patients with chronic limb-threatening ischemia

Autologous cell therapy has been used in patients with chronic limb-threatening ischemia for many years. Numerous studies and meta-analyses assessed benefits of cell therapy and also presented its new possibilities. In addition to the standard sources of stem cells, like bone marrow and peripheral blood, new possibilities of using various types of tissues were considered. There is still question about a comparison of the effect among different types of cells and their administration. The possibility of combined therapy consisting of hyperbaric oxygen therapy and stem cell therapy is also an interesting approach. According to the experience from our centre, autologous cell therapy is an effective method with low rate of adverse events.

**Key words:** stem cells, limb ischemia, diabetic foot disease, revascularisation.

## Úvod

Incidence diabetes mellitus 2. typu i ischemické choroby dolních končetin (ICHDK) celosvětově stoupá. Právě ischemie spolu s neuropatií jsou hlavní příčinou syndromu diabetické nohy, které vedou k ulceracím a v mnoha případech i ke ztrátě končetiny (1). Syndrom diabetické nohy je jednou z nejčasnějších a nejzávažnějších komplikací u diabetiků. Infekce se u pacientů s ulceracemi vyvíjí v 50–60 % případů a v průměru 20 % případů infekce progreduje do stadia, kdy je vysoká amputace nevyhnutelná (2).

Chronická končetinu ohrožující ischemie (Chronic Limb-Threatening Ischemia – CLTI) je považovaná za nejpokročilejší formu ICHDK a je nezávislým rizikovým faktorem pro vysoké amputace u diabetických pacientů (3). I vzhledem k typickému postižení zejména podkolenních

tepen u pacientů s diabetem je první volbou léčby endovaskulární řešení – perkutánní transluminální angioplastika (PTA) se zavedením samo-expandibilního nebo balon-expandibilního stentu. Je možnost použití i lékových balonů nebo lékových stentů (drug-eluting balloons or drug-eluting stents), se kterými je prokázána delší průchodnost a nižší počet opakovaných revaskularizací (4). V poslední době je velká pozornost věnována revaskularizaci dle angiosomů (tzv. přímá revaskularizace). Angiosom představuje oblast tkáně, která je zásobovaná stejnou tepnou. Na rozdíl od nepřímé revaskularizace můžeme dosáhnout zprůchodnění postižené cévy přímo podle postiženého okrsku tkáně. Jongsma et al. publikoval studii, ve které provedení přímé revaskularizace zlepšilo hojení defektů a zredukovalo počet vysokých amputací. V případech nepostižených kolaterál mezi angiosomy byly výsledky

pro přímou i nepřímou revaskularizaci bez významného rozdílu (5). Nadějnou metodou revaskularizace je léčba mimotělovými rázovými vlnami (extracorporeal shockwave – ECSW). Jejich účinek je potvrzen v léčbě muskuloskeletálních nemocí a jiných onemocnění přes potlačení zánětlivé reakce, redukci pocitu bolesti a podporu regenerace tkáně. ECSW je prováděna za pomoci litotriptoru, který generuje rázové vlny do postižené oblasti. Klinická studie potvrdila významný rozdíl stupně stenóz hodnocených Dopplerovským vyšetřením u pacientů léčených ECSW a kontrolní skupinou. Navíc byla u pacientů pozorována redukce klidových bolestí a prodloužený klaudikační interval (6).

Navzdory vysokému využití endovaskulárních metod jsou stále případy, u kterých je preferované provedení cévního bypassu před PTA. Jedná se o pacienty s postižením cév na vícero úrovních nebo s dlouhým uzávěrem cév. Mezi další indikace patří neúspěšný předchozí endovaskulární výkon nebo opakované uzávěry cév po endoskopické revaskularizaci. Provedení bypassu může být dále preferováno u pacientů s rozsáhlými nehojícími se defekty. Studie publikovaná Saanen et al. prokázala, že po jednom roce od provedení bypassu bylo 71,2 % a po pěti letech 76,5 % bypassů klinicky primárně patentních, tj. bez potřebné další revaskularizace. Kromě toho byla sledována delší funkčnost by-passu, když byla preferována popliteální tepna jako přívodní céva před femorální. Prožívání pacientů bez potřeby amputace (amputation-free survival) bylo do jednoho roku 58,4 % (7).

Dle studie Basil, která srovnávala oba přístupy, má chirurgická revaskularizace ve srovnání s endovaskulárním řešením větší riziko perioperačního infarktu myokardu, náhlého úmrtí a mrtvice. Na druhé straně u endovaskulárního přístupu byly pozorované častější revaskularizace (8).

### „No-option CLTI“

V průměru u 40 % pacientů s CLTI však není možné provést PTA ani jiný způsob revaskularizace (9). Tyto případy jsou označovány jako „no-option CLTI“ a jsou prediktorem nehojících se defektů a neúspěchu chirurgických zákroků (3). Pacienti s nemožností revaskularizace mají velmi malou šanci se amputací vyhnout. Dle studie Verwer et al. jenom 43 % no-option pacientů s CLTI nepodstoupilo amputaci během pěti let od zařazení do studie (10). Představují skupinu pacientů s vysokou mortalitou (10–54 %) a nejhorší prognózou (11).

V případech nemožnosti revaskularizace se nabízí několik alternativních terapeutických postupů. Benefit vazoaktivních léků jako natriodofuryl, cilostazol nebo pentoxyfyllin pro hojení defektů a prevenci amputací nebyl potvrzen. Pozitivní efekt na hojení ran a prevenci amputací nebyl prokázán ani u prostainoidů (1).

Hyperbarická kyslíková terapie (HBOT) je založena na mechanismu urychlení procesu hojení defektů skrze stimulaci proliferace fibroblastů, produkci kolagenu, neovaskularizaci a epitelizaci. Kromě toho má i antiedematózní a imunomodulační vliv (12). Podle 10. konsenzuální evropské konference o vhodných a nevhodných klinických indikacích HBOT je doporučeno aplikovat HBOT u obtížně se hojících diabetických ischemických ulcerací bez možnosti provedení revaskularizačního výkonu nebo po provedení cévně-chirurgického výkonu, pokud se rána dále nehojí i při komplexní léčbě po dobu nejméně 4 týdnů (13).

Nedávno publikovaná multicentrická randomizovaná studie Santema et al. neprokázala benefit ve využití HBOT v souvislosti se zhojením defektů a záchranou postižené končetiny (14). Na druhou stranu dle naší umbrella analýzy 8 studií má HBOT statisticky významný přínos jak v hojení ran, tak i v redukci vysokých amputací (15). Realizaci větších randomizovaných zaslepených studií ohledně využití a úspěšnosti HBOT u no-option pacientů s CLTI omezuje nedostatečný přístup pacientů k HBOT, ať už z důvodů nedostatku příslušných léčebných zařízení, nebo v důsledku finančních nákladů. Posouzení indikace HBOT u nehojících se diabetických ulcerací na nohou je i podle našich zkušeností individuální a je dáno zkušenostmi indikujících lékařů.

Jedním z nadějných postupů je také arterializace hlubokých žil dolní končetiny (deep venous arterialization – DVA), při které se vytvoří anastomóza mezi proximálním arteriálním přítokem a žilou a zároveň se odstraní žilní chlopně. Arterializace DVA tedy umožní přítok krve do distálních částí dolní končetiny, čím se dosáhne redukci bolesti a zlepšení hojení defektů. Dnes již je možné provést DVA nejen chirurgickým přístupem, ale i perkutánně a kombinovaně (provedení anastomózy s endoskopickou valvulotomií). Je uvedeno, že 60–70 % pacientů, kteří podstoupili perkutánní DVA, nemuselo následně podstoupit vysokou amputaci, u kombinovaného přístupu je to 46–69 % pacientů (16).

### Terapie kmenovými buňkami

V poslední době je velká pozornost věnována terapii CLTI pomocí autologní buněčné terapie (Autologous Cell Therapy – ACT). Kmenové buňky (KB) jsou buňky, které se mají schopnost dělit a diferencovat na jiné buňky. Za nejčastěji používaný zdroj KB se považuje kostní dřev, ze které je možné izolovat mononukleární frakci buněk kostí dřene (bone marrow-derived mononuclear cells – BMMNC). Pojem BMMNC popisuje buňky s jednodalčným nebo okrouhlým jádrem a malým množstvím granulí v cytoplazmě, které se nacházejí v kostní dřeni a je pro ně typická exprese povrchových markerů CD34, CD45, CD133 a stromálního prekursorového antigenu-1 (STRO1) (9) (17).

Mononukleární frakci buněk je možné využít i z periferní krve (human Peripheral Blood Mononuclear Cells – PBMMNC), avšak je nutné zvýšit jejich počet přes systémové podání kolonie stimulujícího faktoru granulocytů (G-CSF) nebo kolonie stimulujícího faktoru makrofágů a granulocytů (GM-CSF). Bylo uvedeno, že stimulace G-CSF je víc preferovaná kvůli vyšší efektivitě, ale jednotlivé studie jsou zatíženy rozdílem v etnicitě a přítomnosti přidružených nemocí. Po stimulaci se následně buňky odseparují od ostatních buněk aferézou (9).

Již bylo publikováno několik studií a metaanalýz, které porovnávaly účinek BMMNC a PBMMNC. Metaanalýza publikovaná Liew et al. poukázala na snížení výskytu vysokých amputací, lepší hojení defektů a výraznější zvýšení výsledků kotník-paže indexu (ankle-brachial index – ABI index) u pacientů, kteří byli léčeni PBMMNC (18). Studie, která probíhala na našem pracovišti, významný rozdíl mezi efektem léčby BMMNC a PBMMNC neprokázala (19). Při terapii PBMMNC je však méně invazivní odběr a zpracování, a s tím spojený menší počet nežádoucích účinků. Nesmíme ale opomenout, že u podání G-CSF při využití PBMMNC byly popsány také nežádoucí účinky jako bolesti kostí, bolest hlavy, únava a flu-like syndrom (20). Jen ojediněle byly popsány závažné případy

jako ruptura sleziny, akutní poškození plic a přechodný hyperkoagulační stav (9).

Mezenchymální kmenové buňky (mesenchymal stem cell – MSC) představují heterogenní podskupinu stromálních buněk, které se mohou vyskytovat téměř ve všech tkáních, ale ve velmi malém množství (přibližně 1 ku 10 000 buněk kostní dřeně). Je však možné namnožit je in vitro (9). Pro MSC je charakteristická přítomnost znaků CD29, CD73, CD90, CD44. Zdrojem MSC je kostní dřeň, periferní krev, tuková tkáň, embryonální tkáň a fetální tkáň (krev pupečnicku, Warthonův rosol, amnion, amnionová tekutina a placenta). K dalším alternativním zdrojům patří zubní dřeň, periodontální ligamenta, nervová tkáň a endometrium (17, 21). Zvažovala se i možnost použití menstruační krve, čímž by se zjednodušil odběr i pro samotnou pacientku (22).

MSC v porovnání s BMMNC a PBMNC mají několik výhod. Jsou lehké dostupné na odběr a mají širokou schopnost diferenciaci na jiný typ tkáně. Jejich imunosupresivní a protizánětlivé vlastnosti jsou pořád předmětem diskuze (23). Výhodou je také jejich nízká imunogenita, tím pádem je možné zvážit i alogenní ACT od zdravého dárce (21). Nevýhodou je potřeba kultivace, což zvyšuje časovou náročnost jejich využití. Odebraná tkáň je promývána a nařezána na několikamilimetrové části, které jsou následně vloženy do nádob s kultivačním médiem, kde několik dnů rostou. Je možnost tkáň nejprve kultivovat s enzymatickým roztokem (např. Hankův roztok), které z tkáně odstraní zbývající extracelulární matrix. Tím pádem se izolované buňky nebo jejich shluky uvolní od ostatních složek tkáně a můžou být dále kultivovány (24).

Dle metaanalýzy Sun et al. 2022 není zatím jasné, jestli mají větší terapeutický efekt MSC pocházející z kostní dřeně, nebo PBMNC (25). Jiná studie publikovaná Lu et al. z roku 2011 prokázala více zhojených defektů za kratší čas (přesněji o 4 týdny) po aplikaci MSC z kostní dřeně oproti aplikaci BMMNC. Došlo i ke zlepšení perfuze podle měření transkutánní tenze kyslíku (TcPO<sub>2</sub>), ABI, hodnocení délky chůze bez klaudikací, ABI a magnetické rezonanční angiografie. Na druhé straně nebyl pozorován rozdíl mezi počtem amputací a redukcí bolesti (26).

Byly také identifikovány endoteliální prekursorové buňky (endothelial progenitor cell – EPC), které představují skupinu buněk skládající se z 2 hlavních linií, a to z hematopoetické a endoteliální. Hlavní zástupci hematopoetické linie jsou myeloidní angiogenní buňky (myeloid angiogenic cells – MAC) pocházející z mononukleární frakce periferní krve. Nejsou schopné diferenciaci na endotelové buňky, avšak podporují angiogenezi přes jejich parakrinní aktivitu. Endoteliální linii představují endoteliální kolonie formující buňky (endothelial colony forming cells – ECFC), které pocházejí z pupečnickové krve nebo mononukleární frakce periferní krve. Mají proliferační potenciál a schopnost formace cév de novo i reparace poškozených cév (27).

Za pomoci neurálních kmenových buněk (neural stem cell – NSC) je potenciálně možné docílit regenerace postižených periferních nervů (28). NSC se nachází ve ventrikulární, subventrikulární (v-SVZ) a subgranulární zóně (SGZ) mozku (29). Použití těchto buněk má ale několik limitací. První z ní je vysoké riziko při jejich odběru, dále malé množství odebraných buněk, a nakonec i jejich nízký proliferační potenciál (30). Studie ohledně použití NSC při léčbě pacientů s CLTI zatím žádné nejsou. Dosud byla publikovaná pouze studie ohledně použití NSC u pacientů po cévní mozkové příhodě, která popsala určité zlepšení motorické hybnosti u pacientů po ACT, ale je potřeba ještě mnoha dalších studií (31).

Endometriální kmenové buňky (endometrial-derived stem cells – EnSC) mají vysokou schopnost proliferace a diferenciaci, proto představují potenciál pro regeneraci tkáně. Rovněž jako MSC vykazují nízkou imunogenitu a schopnost parakrinní aktivity, což má klíčovou roli v procesu angiogeneze (17). Navíc endometriální progenitorové buňky a mezenchymální buňky pocházející z menstruační krve jsou schopné se in vitro i in vivo podmínkách transdiferencovat na myoblasty/ myocyty (32). Nakonec v in vitro podmínkách byla potvrzena i schopnost diferenciaci EnSC na neurální buňky. Pomocí EnSC by bylo proto potenciálně možné nejenom stimulovat angiogenezi v postižené končetině, ale i zlepšit stav svalové tkáně a periferních nervů (17). Jednotlivé typy kmenových buněk a jejich znaků jsou uvedeny v tabulce 1.

**Tab. 1.** Přehled kmenových buněk, jejich zdroje a typické povrchové znaky (17)

Typ kmenových buněk	Zdroj	Povrchové znaky (phenotype)
Mononukleární frakce buněk kostní dřeně (BMMNC)	Kostní dřeň	CD34+, PROM1 (CD133)+, KIT (C-Kit)+, CD14-, CD45-
Frakce jaderných buněk z periferní krve (PBMNC)	Periferní krev, krev z pupečnicku, vyplavené z kostní dřeně	CD34+, CD14-, CD45-
Mezenchymální kmenové buňky (MSC)	Kostní dřeň, periferní krev, pupečník, tuková tkáň, svalová tkáň, kůže, tkáň srdce	CD73+, CD90+, 105+, CD34-, CD45-, D11b-, CD14-, CD19-, CD79a-, HLA-DR-
Myeloidní angiogenní buňky (MAC)	Mononukleární frakce periferní krve	CD45+, CD14+, CD31+
Endoteliální buňky formující kolonie (ECFC)	Pupečnicková krev, mononukleární frakce periferní krve	CD31+, CD105+, CD146+, CD 34+ (exprimace může v průběhu expanze in vitro klesat)
Neurální kmenové buňky (NSC)	Ventrikulární, subventrikulární a subgranulární zóna mozku, neurosféry, prekursorové neurální embryonální kmenové buňky	CD184+, CD24+, nestin+, FGF-R+, GFAP+, SOX1/2+, FOXO-3+, TLX+, CD271+, CD44+
Endometriální kmenové buňky (EnSC)	Endometrium	CD146+, PDGF-, Rβ+, CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+, SSEA-1, CD34-, CD31-, CD45-

CD – the cluster of differentiation, PROM1 – prominin-1, c-Kit – stem cell factor receptor, HLA – hlavní histokompatibilní komplex, FGF-R – receptor pro fibroblastový růstový faktor, GFAP – gliální fibrilární protein, SOX1/2 – SOX transkripční faktor, FOXO-3 – Forkhead box O3, TLX – TLX transkripční faktor, PDGF – destičkový růstový faktor, SSEA-1 – stage-specific mouse embryonic antigen

## Mechanismus léčby kmenovými buňkami

Bylo popsáno několik teorií ohledně mechanismu kmenových buněk při léčbě CLTI. Ashara et al. poukazyval na to, že při ACT s využitím BMMNC a PBMNC mají CD34+ buňky v periferní krvi schopnost diferenciaci na endoteliální buňky (33). Jiné studie tuto teorii nepotvrdily, proto zůstává stále kontroverzní (34, 35). Dále bylo publikováno, že neovaskularizace může být dosažena díky diferenciaci pericytů, které mají nezastupitelnou roli ve stabilizaci cévních stěn a taky regulují proliferaci endotelových buněk kapilár (36). Tento mechanismus účinku se zatím jeví jako pravděpodobný. Z toho vyplývá, že BMMNC nebo PBMNC nestimulují vaskulární růst skrze jejich inkorporaci do cévních stěn, ale fungují spíše jako podpůrné buňky. Kromě toho BMMNC i PBMNC mají schopnost sekrece pro-angiogenních faktorů, jako vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF), fibroblastový růstový faktor (bFGF), růstový faktor hepatocytů (HGF) a angiopoetin-1. Tímto parakrinním účinkem dále přispívají k podpoře neovaskularizace (9).

U MSC byly popsány tři mechanismy neovaskularizace, a to parakrinní aktivita, ke které se radí i jejich imunomodulační účinek, dále přímá diferenciaci a mitochondriální transfer. Detailněji jsou mechanismy popsány na obrázku 1 (21).

## Realizace ACT a možnosti jejich podání

Na našem pracovišti Centra diabetologie IKEM pro ACT využíváme BMMNC, které získáváme od pacienta punkcí kostní dřeně z kosti kyčelní ve sterilním prostředí operačního sálu. Výkon se provádí preferenčně v epidurální nebo spinální anestezii, ale je možný i v celkové anestezii. Kostní dřeň se nabírá do stříkaček, ve kterých je přítomen antikoagulant. V odběrovém vaku je následně přenesena do laboratoře, kde se odehrává izolace kmenových buněk. Zpracovanou kostní dřeň s kmenovými buňkami pak chirurg na operačním sále aplikuje stříkačkou pacientovi hluboce intramuskulárně do blízkosti obturovaných cévních kmenů.

Aplikace se provádí v sérii 40–60 vpichů distálně od kolenního kloubu, tedy do obou hlav musculus gastrocnemius, musculus soleus, musculus fibularis a tibialis anterior. Na noze pak do krátkých extenzorů na dorzu nohy a do svalů planty. Pokud je přítomen defekt, tak také do okrajů defektu. Proces ACT s využitím nebo potenciálně zvažovanými buňkami je znázorněn na obrázku 2.

## Způsoby aplikace kmenových buněk

Již několik studií porovnávalo různé způsoby podání kmenových buněk. Dodnes neexistuje jednotný názor, jestli je některý způsob efektivnější. Výhodou intramuskulárního podání je možnost vpravit buňky přímo do místa defektu, přičemž se stimuluje i parakrinní aktivita a uvolní se angiogenní cytokiny, jako dříve zmíněné VEGF, bFGF, placentární růstový faktor (PIGF) a (MCP-1) (21). Studie publikovaná Dongem et al. dokonce prokázala signifikantně zvýšené hodnoty ABI a  $TcPO_2$  po podání MSC intramuskulárně. U intraarteriálního podání byly popsány horší výsledky u sledovaných parametrů (37). Na druhou stranu studie publikované Klepance et al. neprokázala signifikantní rozdíl v zachování končetiny a hojení defektů mezi intramuskulárním a intraarteriálním podáním kmenových buněk (38). Celkově je nevýhodou lokálního podání KB jejich častá apoptóza. Méně časté je systémové podání kmenových buněk. U intravenózního systémového podání dochází k signifikantnímu efektu prvního přechodu plícemi, kde část buněk zůstává, a proto je potřebná dávka aplikovaných buněk, aby se co největší množství dostalo k místu ischémie. Možností, jak se tomuto efektu vyhnout, je intraarteriální systémové podání, které je pro aplikaci mnohem náročnější (21).

## Možnost kombinované terapie ACT a HBOT

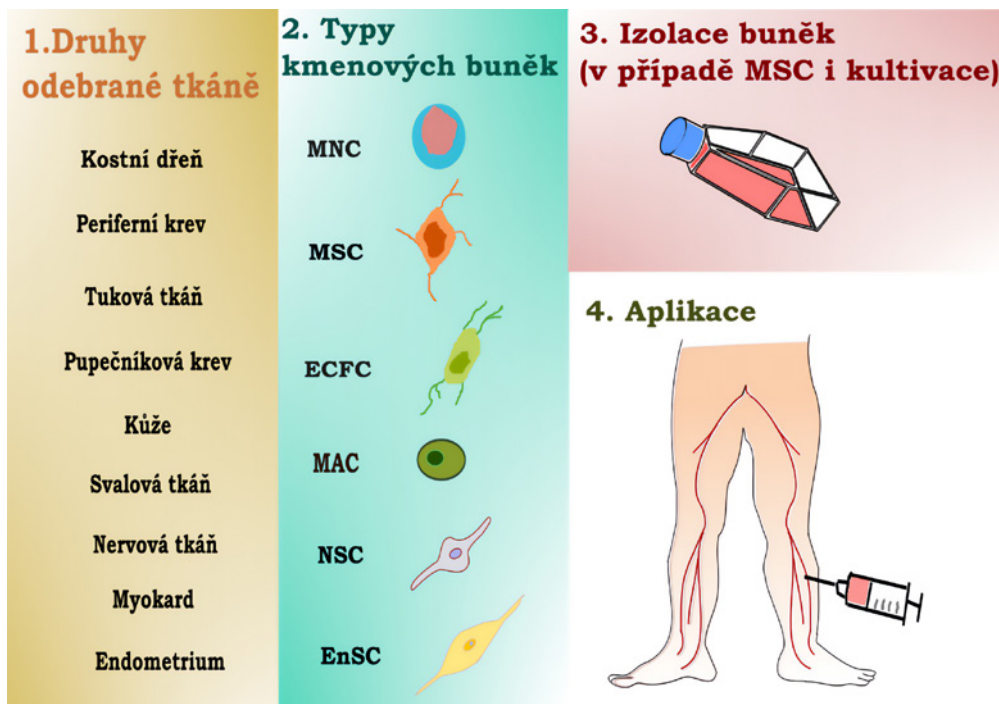
Jak bylo výše zmíněno, HBOT je jednou z možných postupů u no-option pacientů s CLTI. Další vystávající otázkou je využití HBOT v kombinaci

**Obr. 1.** Mechanismy účinku mezenchymálních kmenových buněk (MSC) v rámci autologní terapie kmenovými buňkami (21)



IGF-1 – inzulin podobný růstový faktor 1; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor; bFGF – fibroblastový růstový faktor; TGFβ – transformující růstový faktor; vWF – von Willebrandův faktor; CD – the cluster of differentiation; SDF-1 – chemokínový faktor-1 odvozený od stromálních buněk; ANG-1 – angiopoetin-1; EPO – erythropoetin; PDGF – destičkový růstový faktor; PIGF – placentární růstový faktor; IL – interleukin; HGF – růstový faktor hepatocytů; EGF – epidermální růstový faktor; MCP-1 – monocytární chemotaktický protein-1; M-CSF – kolonie stimulující faktor makrofágů; IL-1ra – antagonist receptoru pro IL-1; MIP-1α – makrofágový zánětlivý protein-1 alpha; MIP-1β – makrofágový zánětlivý protein-1 beta

**Obř. 2.** Aplikace, druhy odebrané tkáně a typy kmenových buněk (upraveno podle Beltrán-Camacho L, Rojas-Torres M, Durán-Ruiz MC. Current Status of Angiogenic Cell Therapy and Related Strategies Applied in Critical Limb Ischemia. *Int J Mol Sci.* 2021;26(22):2335.)



MNC – mononukleární frakce buněk (mononuclear cells); MSC – mezenchymální kmenové buňky (mesenchymal stem cell); ECFC – endoteliální kolonie formující buňky (endothelial colony forming cells); MAC – myeloidní angiogenní buňky (myeloid angiogenic cells); NSC – neuronální kmenové buňky (neural stem cell); EnSC – endometriální kmenové buňky (endometrial-derived stem cells)

s ACT. V roce 2019 byla publikovaná zajímavá experimentální studie, při které byli použiti potkani s CLTI, kterým byly aplikovány EPC, dále potkani, na kterých byla použita HBOT a skupina s kombinovanou aplikací EPC a HBOT. Jako kontrolní skupina byli vybráni potkani bez CLTI a extra skupinou byli potkani s CLTI, kterým bylo podáváno kultivační médium. Tahle studie přišla s několika tvrzeními. Za prvé zjistili, že hladina cirkulujících EPC byla nižší u potkanů s CLTI oproti kontrolní skupině, avšak hladina EPC vzrostla nejvíc u skupiny s kombinovanou aplikací EPC i HBOT. Ze toho se dá usoudit, že HBOT kromě jiných účinků zvyšuje počet EPC jejich mobilizací z kostní dřeně. Také biomarkery angiogeneze byly nejvyšší u skupiny s kombinovanou aplikací, z toho vyplývá, že HBOT neúčinkuje jen lokálně, ale i systémově. Dále počet EPC v místě ischemie byl vyšší u skupiny s HBOT a EPC, proto předpokládáme, že HBOT zvyšuje expresi EPC v zóně ischemie. A nakonec krevní průtok byl lepší u kombinované aplikace než u ostatních, což potvrzuje synergický efekt EPC a HBOT (39).

Ačkoliv jsou výsledky této studie slibné, je jasné, že je zapotřebí provedení klinických studií na dostatečném počtu pacientů se zhodnocením všech parametrů, jako je např. vliv na transkutánní tenzi kyslíku ( $TcPO_2$ ), hojení ran a snížení vysokých amputací. Otázkou je, zda je možné těchto benefitů kombinované léčby dosáhnout pouze s EPC, nebo i s jinými kmenovými buňkami. Z praktického hlediska by určitě byla nevyhnutelná spolupráce vícero pracovišť, aby nebyla porušena časová návaznost těchto dvou typů léčby. Důležitým by pak také byla compliance pacientů podrobit se oběma léčebným metodám.

### Parametry hodnotící ACT a její úspěšnost

Pro posuzování úspěšnosti ACT jsou sledovány parametry ischemie. Nejčastěji se používá  $TcPO_2$ , která reflektuje množství kyslíku, které

přechází z kapilár přes kůži k „Clark-type“ elektrodám na stranu měření (40). Referenční hodnoty jsou 50–70 mm Hg, hodnoty < 40 mm Hg svědčí pro komplikované hojení defektů a hodnoty < 30 mm Hg poukazují na CLTI (41). Další možností posouzení efektu ACT je magnetická rezonanční spektroskopie s izotopem  $^{31}P$ , která sleduje změny metabolismu svalů nejen v klidu, ale i během fyzické námahy a po ní, což činí tuhle metodu jedinečnou (42). Hodnocení ABI u diabetických pacientů není spolehlivé pro častý výskyt mediokalcinózy, která vede k falešně zvýšeným hodnotám ABI (43). Kromě parametrů ischemie se dále hodnotí parametry rychlosti hojení defektů, počet vysokých amputací provedených po aplikaci kmenových buněk, čas po ACT bez potřeby amputace (amputation-free survival – AFS), redukce bolesti (pokojových i klaudikačních) a zlepšení kvality života pacientů (quality of life – QoL).

První studie, která představila výsledky intramuskulárního podání BMMNC nebo PBMNC, byla publikovaná v Lancetu v roce 2002. Studie prokázala lepší hodnoty ABI,  $TcPO_2$  a redukci bolesti. Zlepšení perfuze bylo potvrzeno i angiogramem. U skupiny pacientů, kterým byly aplikovány PBMNC, se pozorovalo méně výrazné zlepšení perfuze než u pacientů s BMMNC (44).

Studie TACT byla první studií, která popisovala benefit aplikace MSC do ischemické končetiny. Prokázala, že 60 % pacientů s kritickou končetinovou ischemií v průběhu tří let po ACT nepodstoupilo amputační zákrok. Popisovala také redukci velikosti defektů, redukci bolesti a prodloužení klaudikační vzdálenosti. Změny v ABI a  $TcPO_2$  nebyly signifikantní (45).

Studie PROVASA, u které byly aplikovány BMMNC intraarteriálně, potvrdila benefit léčby pro redukci bolesti postižené končetiny a urychlení hojení chronických defektů. Avšak u pacientů s gangrénou nebo

kritickou ischemií stupně šest dle Rutheforda se benefit dle této studie nepotvrdil. Tato studie ještě poukázala na fakt, že lepší hojení defektů je pozorováno při opakovaní aplikaci kmenových buněk (46). V roce 2015 byla publikována studie JUVENTAS, která sledovala benefit ACT, přesněji BMMNC vs. placebo, přičemž buňky byly aplikované opět intraarteriálně. Podle této studie ACT nevede ke snížení počtu vysokých amputací. Ve skupině pacientů, kterým byly podávány BMMNC, došlo ke zlepšení kvality života, redukcí klidové bolesti a zvýšení hodnot ABI i TcPO<sub>2</sub>, avšak rozdíl mezi skupinami nebyl signifikantní (47). Je však potřeba dodat, že tato studie měla zařazeny i pacienty se stenózami proximálně od a. poplitea, přičemž ACT je indikována hlavně u pacientů s postižením bérce a distálně. Aplikovala také menší objem buněčné suspenze, než je standardem (jenom 50 ml oproti standardním 250 ml). Na druhou stranu jedna z nejnovějších metaanalýz, kterou publikoval Pu et al., potvrdila u pacientů léčených ACT signifikantní pokles počtu vysokých amputací, zlepšení ABI, TcPO<sub>2</sub> a snížení klidových bolestí (48). Metaanalýza od Sun et al., 2022 dokonce pozorovala i zlepšení hojení defektů a redukcí klaudikačních bolestí (25). Ve studii Panunzi et al. byla pozorována redukce bolesti po aplikaci PBMNC, snížené užívání opiátů a opětovné možnosti chůze (3).

V roce 2016 až 2019 na našem pracovišti proběhla randomizovaná studie, ve které jsme posuzovali účinek ACT u pacientů s CLTI v porovnání s pacienty léčenými konzervativně. Hodnotili jsme proces hojení ulcerací, výskyt amputací a stupeň bolesti u pacienta dle Visual Analogue Score (VAS). Do studie bylo zařazeno celkem 40 pacientů. U těch, kteří podstoupili ACT (n = 21), byl pozorován vzestup hodnot TcPO<sub>2</sub> oproti pacientům léčených standardně (n = 19), kde vzestup pozorován nebyl. Signifikantně se také zlepšilo hojení defektů a zmírnil stupeň bolesti. Rozdíl v počtu vysokých amputací jsme však na tomto počtu pacientů nepozorovali (43).

## LITERATURA

- Ruemenapf G, Murbach S, Sigl M. Therapeutic Alternatives in Diabetic Foot Patients without an Option for Revascularization. *J Clin Med.* 2022;11(8):2155.
- Edmonds M, Manu C, Vas P. The current burden of diabetic foot disease. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;17:88-93.
- Panunzi A, Madotto F, Sangalli E, et al. Results of a prospective observational study of autologous peripheral blood mononuclear cell therapy for no-optional critical limb-threatening ischemia and severe diabetic foot ulcers. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21(1):196.
- Lindquist J, Schramm K. Drug-Eluting Balloons and Drug-Eluting Stents in the Treatment of Peripheral Vascular Disease. *Semin Intervent Radiol.* 2018;35(5):443-452.
- Jogsma H, Bekken JA, Akkersdijk GP, et al. Angiosome-directed revascularization in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2016; 65(4):1208-1219.
- Ciccione MM, Notarnicola A, Scicchitano P, Sassara M, Carbonara S, Maiorano M, Moretti B. Shockwave therapy in patients with peripheral artery disease. *Adv Ther.* 2012;29(8):698-707.
- Saarienen E, Kauhanen P, Söderström M, et al. Long-term Results of Inframalleolar Bypass for Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(6):815-822.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J et al. BASIL Trial Participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9501):1925-1934.
- Yunir E, Kurniawan F, Rezaprasga E, et al. Autologous Bone-Marrow vs. Peripheral Blood Mononuclear Cells Therapy for Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients. *Int J Stem Cells.* 2021;14(1):21-32.
- Verwer MC, Wijnand JGJ, Teraa M, et al. Long Term Survival and Limb Salvage in Patients With Non-Revascularisable Chronic Limb Threatening Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(2):225-232.
- Ilyas S, Powell RJ. Management of the no-option foot: Deep vein arterialization. *Semin Vasc Surg.* 2022;35(2):210-218.
- Kessler L, Bilbault P, Ortega F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2378-82.

## Sledované komplikace při terapii

Murphy et al. se ve své studii zaměřili primárně na bezpečnost ACT s aplikací BMMNC a po dvanácti měsících pozorovali jen 2 případy nežádoucích událostí. U jednoho pacienta se objevily ST deprese bez elevace kardiospecifických markerů s poklesem hemoglobinu s následnou úpravou po transfuzi. U druhého případu byly angiograficky sledované mikroembolismy, které byly úspěšně řešené chirurgicky (49). Jako nežádoucí události při realizaci ACT na našem pracovišti jsme pozorovali inguinální hematom, periferní otok v souvislosti s intramuskulárními injekcemi, hypotenzi při mobilizaci po výkonu a jeden případ dočasně zhoršení kritické ischemie vlivem otoku. Obecně lze tedy shrnout, že terapie kmenovými buňkami je nejen efektivní, ale i dobře tolerovaná a bezpečná metoda (48).

## Závěr

Buněčná terapie má nezastupitelné místo v terapii pacientů s no-option CLTI. Nejnovější studie již potvrdily, že ACT zlepšuje parametry ischemie a snižuje počet vysokých amputací, i když ve starších studiích existují ohledně některých benefitů ACT diskrepance. U pacientů je pozorovaná redukce klidových i klaudikačních bolestí, a tím se zvyšuje kvalita jejich života. Stále je však ještě mnoho výzev a nových možností v rámci využití kmenových buněk u pacientů s CLTI. Probíhá několik studií, které stále detailněji popisují benefity, další možnosti i omezení této terapie.

*Podpořeno projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU a projektem MZO 00023001.*

- Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med.* 2017;47(1):24-32.
- Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower extremity ulcers in patients with diabetes: Results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. Commentary on article in *Diabetes Care.* Undersea Hyperb Med. 2018;45(1):114-115.
- Jirkovská A, Dubský M, Fejfarová V. Syndrom diabetické nohy- prevence, diagnostika a terapie. Adaptovaný doporučený postup na základě mezinárodních guidelines. *Geum: Semily* 2022: 126-127. ISBN: 978-80-87969-61-8.
- Ho VT, Gologorsky R, Kibrik P. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage. *J Vasc Surg.* 2020;71(6):2152-2160.
- Khodayari S, Khodayari H, Barough-Ebrahimi S. Stem Cell Therapy in Limb Ischemia: State-of-Art, Perspective, and Possible Impacts of Endometrial – Derived Stem Cells. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10. Dostupné z DOI <<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.834754>>
- Liew A, Bhattacharya V, Shaw J, et al. Cell therapy for critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Angiology.* 2016;67(5):444-55.
- Dubsky M, Jirkovska A, Bem R, et al. Both autologous bone marrow mononuclear cell and peripheral blood progenitor cell therapies similarly improve ischaemia in patients with diabetic foot in comparison with control treatment. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013;29(5):369-76.
- Hölig K. G-CSF in healthy allogeneic stem cell donors. *Transfus Med Hemother.* 2013;40(4):225-35.
- Lozano Navarro LV, Chen X, Viviescas LTG, et al. Mesenchymal stem cells for critical limb ischemia: their function, mechanism, and therapeutic potential. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):345.
- Galea C, Riva N, Calleja-Agius J. Non-gynaecological applications of menstrual-derived stem cells: a systematic review. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2022; 14(1):10-29.
- Kim JH, Park JS. Usage of Human Mesenchymal Stem Cells in Cell-based Therapy: Advantages and Disadvantages. *Dev. Reprod.* 2017;21(1):1-10.

24. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*. 2018;93(1):19-31.
25. Sun Y, Zhao J, Zhang L, et al. Effectiveness and safety of stem cell therapy for diabetic foot: a meta-analysis update. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):416.
26. Lu D, Chcen B, Linag Z, et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(1):26-36.
27. Medina RJ, Barber CL, Sabatier F, et al. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6(5):1316-1320.
28. Sullivan, R, Dailey T, Duncan K, et al. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):2101. Dostupné z DOI <<https://doi.org/10.3390/ijms17122101>>
29. Fuentealba LC, Obernier K, and Alvarez-Buylla A. Adult Neural Stem Cells Bridge Their Niche. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):698-708.
30. Kaneko N, Kako E, and Sawamoto K. Prospects and Limitations of Using Endogenous Neural Stem Cells for Brain Regeneration. *Genes (Basel)*. 2011;2(1):107-30.
31. Muir K, Bulters D, Willmot M. Intracerebral implantation of human neural stem cells and motor recovery after stroke: multicentre prospective single-arm study (PISCES-2). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(4):396-401.
32. Cui CH, Uyama, T, Miyado K, et al. Menstrual Blood-Derived Cells Confer Human Dystrophin Expression in the Murine Model of Duchenne Muscular Dystrophy via Cell Fusion and Myogenic Transdifferentiation. *Mol Biol Cell*. 2007;18(5):1586-94.
33. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*. 1997;275(5302):964-7.
34. Göthert JR, Gustin SE, van Eekelen JA, et al. Genetically tagging endothelial cells in vivo: bone marrow-derived cells do not contribute to tumor endothelium. *Blood*. 2004;104(6):1769-77.
35. Purhonen S, Palm J, Rossi D, et al. Bone marrow-derived circulating endothelial precursors do not contribute to vascular endothelium and are not needed for tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(18):6620-5.
36. Bergers G, Song S. The role of pericytes in blood-vessel formation and maintenance. *Neuro Oncol*. 2005;7(4):452-64.
37. Dong Z, Chen B, Fu W, et al. Transplantation of purified CD34+ cells in the treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2013;58(2):404-411.
38. Klepanec A, Mistrík M, Altaner C. No difference in intra-arterial and intramuscular delivery of autologous bone marrow cells in patients with advanced critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2012;21(9):1909-18.
39. Hsu SL, Yin TC, Shao PL, et al. Hyperbaric oxygen facilitates the effect of endothelial progenitor cell therapy on improving outcome of rat critical limb ischemia. *Am J Transl Res*. 2019;11(4):1948-1964.
40. Fejfarová V, Matuška J, Jude E, et al. Stimulation TcPO2 Testing Improves Diagnosis of Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetic Foot. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. Available from: DOI <<https://doi.org/10.3389/fendo.2021.744195>>
41. Baláž D, Komorníková A, Sabaka P, et al. Význam transkutánného monitorovania tkanivového kyslíka u pacienta s diabetes mellitus s jeho komplikáciami. *Vnitř Lék*. 2015;61(2):106-113.
42. Hájek M, Šedivý P, Kovář J, et al. Dynamická in vivo 31P MR spektroskopie člověka. *Chem Listy*. 2017;111:516-523.
43. Dubský M, Husáková J, Bém R, et al. Comparison of the impact of autologous cell therapy and conservative standard treatment on tissue oxygen supply and course of the diabetic foot in patient with chronic limb-ischemia: A randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 29. Available from: DOI <<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.888809>>
44. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360 (9331):427-35.
45. Matoba S, Tatsumi T, Murohara T, et al. Long-term clinical outcome after intramuscular implantation of bone marrow mononuclear cells (Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation [TACT] trial) in patients with chronic limb ischemia. *Am Heart J*. 2008;156(5):1010-8.
46. Walter DH, Krankenberg H, Balzer J, et al. Intraarterial Administration of Bone Marrow Mononuclear Cells in Patients With Critical Limb Ischemia. A Randomized-Start, Placebo-Controlled Pilot Trial (PROVASA). *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):26-37.
47. Teraa M, Sprengers RW, Schutgens REG, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplement. *Circulation*. 2015;131(10):851-60.
48. Pu H, Huang Q, Zhang X. A meta-analysis of randomized controlled trials on therapeutic efficacy and safety of autologous cell therapy for atherosclerosis obliterans. *J Vasc Surg*. 2022;75(4):1440-1449.
49. Murphy MP, Lawson JH, Rapp BM, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy is safe and promotes amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2011;53(6):1565-74.

# Point-of-care ultrasonografia (POCUS): revolúcia v bežnej dennej praxi internistu?

Juraj Smaha, Jakub Falat, Anzhelika Shevchuk, Martin Kužma, Peter Jackuliak, Juraj Payer

V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

Point-of-care ultrasonografia (POCUS) predstavuje formu ultrasonografie, keď ošetrojúci lekár vykonáva ultrasonografické vyšetrenie pri lôžku pacienta v reálnom čase, čo mu umožňuje hodnotiť aj dynamické zmeny USG obrazu a nálezy priamo korelovať so symptómami pacienta. Lekár vykonávajúci POCUS má zvyčajne na mysli konkrétnu klinickú otázku, ktorú si chce sonografickým vyšetrením zodpovedať. POCUS má potenciál zefektívniť diagnostiku, liečbu, monitoring a skrining mnohých ochorení u interne chorých pacientov, jeho postavenie v rámci vnútorného lekárstva však zatiaľ nie je jasne zafinancované. Článok sa venuje potenciálnym výhodám POCUS-u v kontexte vnútorného lekárstva, dátam o využití POCUS-u v reálnej klinickej praxi relevantnej pre internistu a dátam o využití tzv. vreckových USG prístrojov.

**Kľúčové slová:** point-of-care ultrasonografia, interná medicína, prenosný ultrazvuk, intenzívna starostlivosť.

## Point-of-care ultrasonography: a revolution in a daily routine of an internist?

Point-of-care ultrasonography (POCUS) is a form of ultrasonography where the attending physician performs an ultrasonographic examination at the patient's bedside in real-time, which allows him to evaluate dynamic changes in the sonographic image and directly correlate the findings with the patient's symptoms. The doctor performing POCUS has a specific clinical question in mind that he wants to answer with the sonographic examination. POCUS has the potential to streamline the diagnosis, treatment, monitoring, and screening of many diseases in internally ill patients, but its position within internal medicine is not yet clearly defined. The present work is devoted to the potential advantages of POCUS in internal medicine, data on the use of POCUS in an actual clinical practice relevant to the internist, and data on the use of the so-called pocket ultrasound devices.

**Key words:** point-of-care ultrasound, internal medicine, portable ultrasound, intensive care.

## Úvod

Point-of-care ultrasonografia (z angl. Point-of-care ultrasonography – POCUS) je metóda, keď ultrasonografické vyšetrenie vykonáva a interpretuje lekár (internista, hospitalista) priamo pri lôžku pacienta. Vyšetrenie možno realizovať okamžite s objavením sa symptómov a umožňuje lekárovi priamo korelovať nález na ultrazvuku s pacientovým klinickým stavom (1). POCUS vyšetrenie možno pri zmene stavu pacienta jednoducho zopakovať. POCUS bol nedávno zaradený do Európskeho kurikula internej medicíny (2) a má potenciál zlepšiť a zefektívniť poskytovanie zdravotnej starostlivosti na interných klinikách (Obrázok 1).

POCUS možno využiť v rámci diagnostiky, terapie, monitoringu a skriningu hospitalizovaných pacientov (Obrázok 2) (3). Oproti klasickému ultrazvuku, POCUS šetrí čas, keď musí byť pacient prevezený na ultrazvukové vyšetrenie (a privezený naspäť na lôžko) a znižuje počet zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú zapojení do diagnostického procesu u konkrétneho pacienta. Na druhej strane pacient benefituje z toho, že lôžkový lekár vykonávajúci POCUS v reálnom čase disponuje aj klinickými údajmi, čo zvyšuje jeho schopnosť rýchlejšie stanoviť správnu diagnózu. V jednej štúdii sa napríklad pri využití POCUS v diferenciálnej diagnostike akútneho dyspnoe znížil čas do správnej diagnózy (pneumónia, dekompenzované srdcové zlyhávanie,

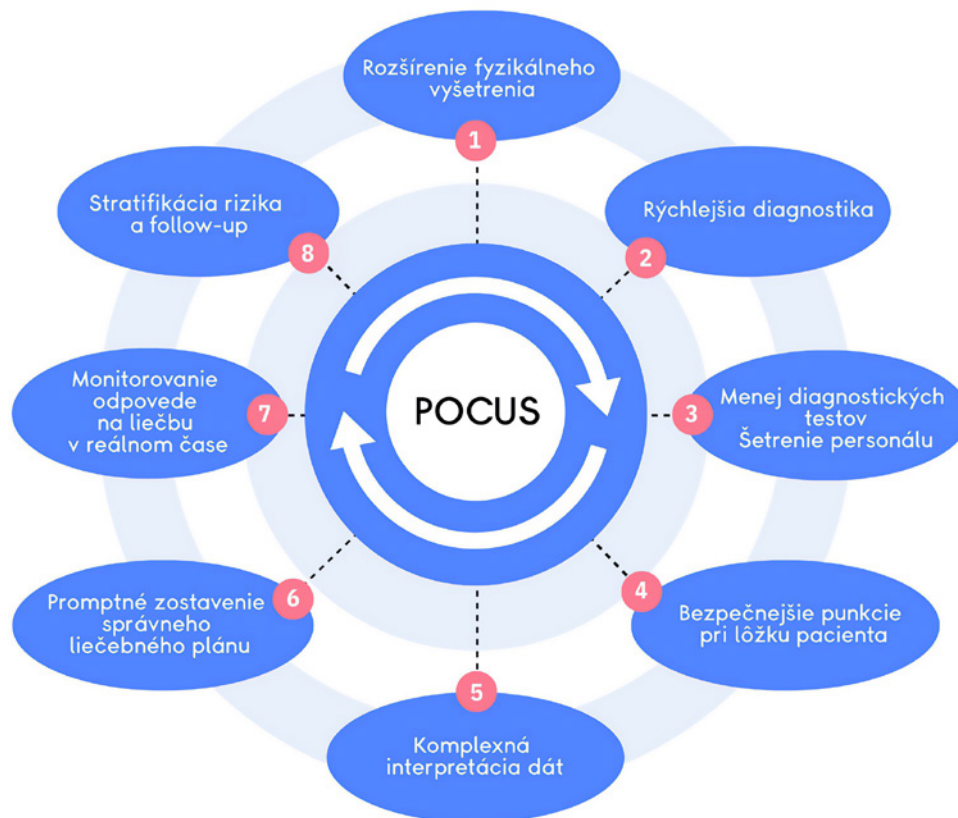
MUDr. Juraj Smaha, PhD.

V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava  
smaha1@uniba.sk

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(6):E19-E28

Článek přijat redakcí: 22. 5. 2023

Článek přijat po recenzích: 18. 9. 2023

**Obr. 1.** Potenciálne benefity point-of-care ultrasonografie v internej medicíne

exacerbácia chronickej obštrukčnej choroby pľúc) z viac ako 150 minút na 10 – 20 minút (4).

Lekár vykonávajúci POCUS by mal mať na mysli konkrétnu klinickú otázku (napr. prítomnosť tamponády srdca? – áno/nie), ktorú si chce prostredníctvom POCUS-u zodpovedať, a ktorú nemožno v rámci manažovania akútne chorého pacienta opomenúť (princíp „what kills first is treated first“) (5). Komplexné USG vyšetrenie (ak je nutné) môže byť potom realizované neskôr, po stabilizácii klinického stavu. POCUS nemá nahradiť fyzikálne vyšetrenie, má slúžiť na jeho spresnenie,

**Tab. 1.** Kľúčové kompetencie v POCUS podľa EFIM pracovnej skupiny pre ultrazvuk (2)

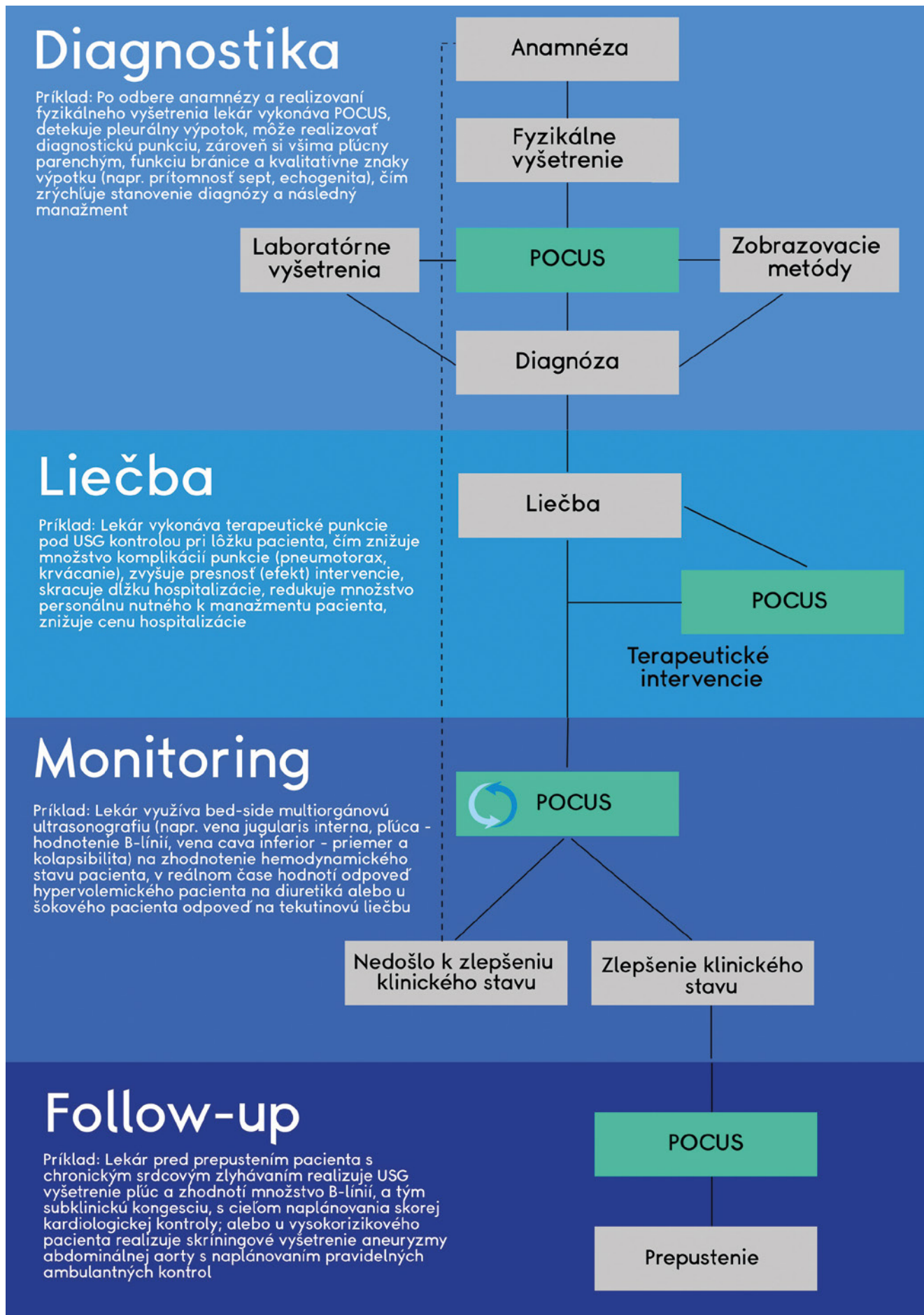
POCUS kompetencia
Detekcia voľnej tekutiny (pleurálna, perikardiálna, peritoneálna)
Zhodnotenie kongescie pľúcneho parenchýmu („suché vs. vlhké pľúca“)
Dilatácia komôr srdca
Závažná systolická dysfunkcia ľavej komory
Priemer a kolapsibilita dolnej dutej žily
Palpovateľná alebo suspektná masa v abdomene
Splenomegália
Cholecystolithiáza
Obštrukcia žlčových ciest
Hydronefróza
Dilatácia tenkého čreva
Aneurizma brušnej aorty
Subvezikálna obštrukcia
Výkony pod USG kontrolou: thorakocentéza, paracentéza, venepunkcia, punkcia artérie, katetrizácia centrálnaj vény
Detekcia špičky katétra v močovom mechúre
Proximálna hlboká žilová trombóza (kompresná ultrasonografia)

najmä tam, kde nám dáta ukazujú, že metódy fyzikálneho vyšetrenia nemajú dostatočnú diagnostickú presnosť. Niektorí autori uvažujú o ultrasonografii pri lôžku pacienta ako o piatom pilieri fyzikálneho vyšetrenia – inšpekcia, palpácia, perkusia, auskultácia a insonácia (insonation) (6).

Internisti, obzvlášť tí, ktorí sa zaoberajú pacientmi s akútnymi ochoreniami, musia byť trénovaní v diagnostike a manažmente širokého spektra ochorení. Diagnostika je často problematická aj pre vysoký vek a polymorbiditu mnohých interných pacientov. Keďže odbor vnútorného lekárstva sa týka celého tela, je logické, že internisti by mali byť vzdelávaní v multiorgánovej ultrasonografii. Európska federácia internej medicíny (European Federation of Internal Medicine – EFIM) vytvorila pracovnú skupinu pre ultrazvuk a stanovila kľúčové kompetencie POCUS (Tabuľka 1 a Tabuľka 2) pre internistu (2).

**Tab. 2.** Klinické situácie, v ktorých by mal byť internista schopný využiť POCUS v rámci diferenciálnej diagnostiky podľa EFIM pracovnej skupiny pre ultrazvuk (2)

Klinická situácia
Dyspnoe nejasnej etiológie
Bolesť na hrudníku
Pacient v šoku a pacient so zastavením obehu
Bolesť brucha
Masa v dutine brušnej
Ikterus
Poškodenie obličiek (akútne aj chronické)
Opuch dolnej končatiny

**Obr. 2.** Koncept integrácie point-of-care ultrazvuku do rutínnej klinickej práce internistu v nemocnici. Modifikované podľa (3)

## Niektoré aplikácie point-of-care ultrasonografie relevantné pre internistu na lôžkovom oddelení/jednotke intenzívnej starostlivosti

Na V. internej klinike LF UK a UNB v súčasnosti lôžkoví lekári využívajú POCUS vo viacerých indikáciách. V ďalšom texte sú uvedené aplikácie POCUS-u v klinických situáciách, s ktorými sa internista u hospitalizovaných pacientov stretáva veľmi často.

### Plúca a pleura

Diagnostické punkcie telesných dutín sú neodmysliteľnou súčasťou rutínnej praxe internistu. Napríklad biochemické vyšetrenie pleurálneho výpotku je zlatým štandardom v diagnostike exsudátu či empyému hrudníka. Všetky diagnostické či terapeutické punkcie sa v súčasnosti odporúčajú realizovať pod USG kontrolou. Realizáciou týchto výkonov s USG kontrolou sa významne znižuje množstvo komplikácií a výrazne zvyšuje presnosť intervencie (7). Pri punkcii pleurálneho výpotku prítomnosť pneumothoraxu po traumatickej thorakocentéze zvyšuje cenu hospitalizácie o 2 800 dolárov a dĺžku hospitalizácie o 1,5 dňa (8). Využitie ultrasonografie je najdôležitejším faktorom pri znížení rizika pneumothoraxu (9). Toto však platí, iba ak sa USG vyšetrenie vykonáva bezprostredne pred realizáciou samotnej punkcie (teda ako aplikácia POCUS-u). V prípade, že sa pacient odosiela na USG vyšetrenie nadbráničných priestorov a následne je neskôr iným lekárom realizovaná punkcia, USG vyšetrenie podľa štúdií nevedie k zníženiu rizika komplikácií (10).





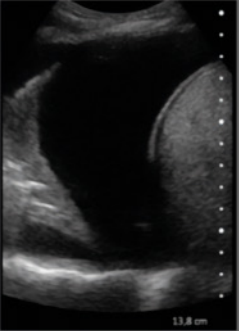

Detekcia množstva pleurálnej tekutiny je tradičnou aplikáciou ultrazvuku. Ultrazvukom možno detegovať už 20 ml tekutiny v pleurálnom

priestore a senzitivita ultrazvukového vyšetrenia pri pleurálnom výpotku > 100 ml je 100 % (11). Naproti tomu, otupenie kostofrenického uhla na RTG sa objavuje až pri akumulácii > 200 ml výpotku a zneostrenie kontúry bránice sa objavuje až pri > 500 ml výpotku (12). Okrem detekcie tekutiny však ultrazvukom pri lôžku pacienta dokážeme detegovať aj dynamické javy: rozsah pohybu kompresívnej atelektázy (zhodnotenie tzv. trapped lung) či paradoxné pohyby bránice. Tieto dynamické javy môžu mať z hľadiska predikcie nutnosti terapeutической pleurálnej punkcie väčší význam ako samotné množstvo pleurálneho výpotku (13).

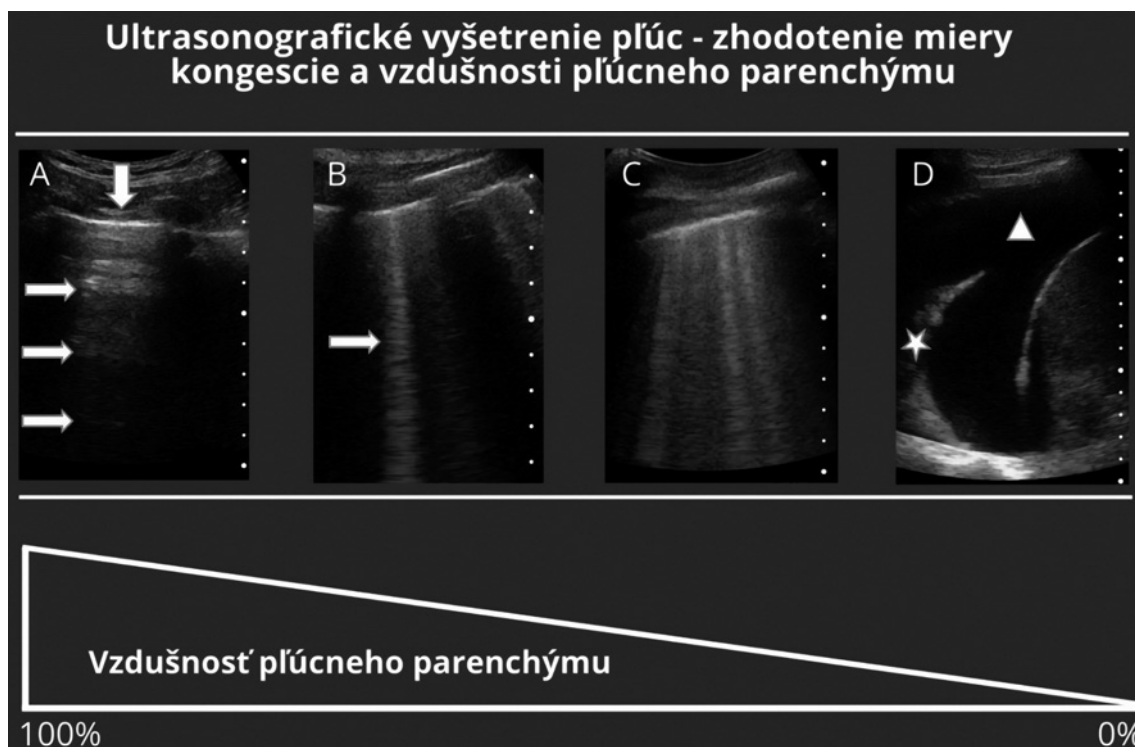
Ultrazvukom možno vyšetriť aj tzv. lung sliding, ktorý svedčí o apozícii parietálnej a viscerálnej pleury. Hoci prítomnosť lung slidingu vylučuje prítomnosť pneumothoraxu, absencia tohto dynamického USG javu ho nevylučuje, tzn. absencia lung slidingu nie je špecifická pre pneumothorax. Naproti tomu detekcia tzv. lung pointu je pre pneumothorax patognomický USG nález (14). Podľa súčasných odporúčaní by sa malo vyšetrenie lung slidingu realizovať pred a po thorakocentéze za účelom zhodnotenia prítomnosti periprocedurálneho pneumothoraxu (7). Toto vyšetrenie nevyužíva ionizujúce žiarenie, je lacnejšie než CT, môže byť rýchlo a bezpečne realizované ako bed-side vyšetrenie a je zároveň senzitivnejším testom než RTG hrudníka.

Ďalšou modernou aplikáciou je predikcia etiológie pleurálneho výpotku (15) (Obrázok 3). Septovaný alebo homogénne echogénny výpotok má 96% pozitívnu prediktívnu hodnotu pre exsudát (16). Prítomnosť sept je nezávisle asociovaná s komplikovanou parapneumonickou infekciou (17). Pacienti s komplexným septovaným výpotkom častejšie potrebujú intenzivistickú liečbu a majú vyššiu mortalitu (18). Detekcia komplexného výpotku vyžaduje urgentný manažment, pre-

**Obr. 3.** (A) 43-ročná pacientka s anamnézou ikteru, dekompenzovanej cirhózy pečene a dyspnoe. RTG vyšetrenie hrudníka preukázalo pravostranný fluidthorax. Bed-side realizované USG vyšetrenie pleurálnych priestorov preukázalo komplexný septovaný výpotok. Biochemickým vyšetrením sa potvrdil empyém hrudníka a pacientka podstúpila thorakochirurgickú operáciu. (B) 36-ročná pacientka takisto s anamnézou ikteru, dekompenzovanej cirhózy pečene a dyspnoe. RTG vyšetrenie hrudníka preukázalo bilaterálny fluidthorax. USG vyšetrenie nadbráničných priestorov zobrazilo simplexný anechogénny výpotok. Biochemické vyšetrenie potvrdilo transsudát. Pacientke bola realizovaná bed-side thorakocentéza s evakuáciou výpotku a bola upravená chronická diuretická liečba s kompletným vymiznutím výpotkov. Bed-side vyšetrenie pleurálnych priestorov môže významne urýchliť diagnostiku a manažment pacientov s pleurálnymi výpotkami.

			<p><b>Sérum</b> LDH 2,98 <math>\mu</math>kat/L Celkové bielkoviny 67,25 g/L Bilirubín 79,34 <math>\mu</math>mol/L</p> <p><b>Výpotok</b> LDH 31,08 <math>\mu</math>kat/L Celkové bielkoviny 40,23 g/L Bilirubín 116,26 <math>\mu</math>mol/L Leukocyty 55 891 <math>10 \times 6/L</math></p>
			<p><b>Sérum</b> LDH 4,56 <math>\mu</math>kat/L Celkové bielkoviny 55,9 g/L Bilirubín 202,17 <math>\mu</math>mol/L</p> <p><b>Výpotok</b> LDH 1,03 <math>\mu</math>kat/L Celkové bielkoviny 9,2 g/L Bilirubín 48,2 <math>\mu</math>mol/L Leukocyty 85 <math>10 \times 6/L</math></p>

**Obr. 4.** Nomenklatúru nálezov pri USG vyšetrení pľúc opísal Lichtenstein (20). Na obrázku (A) je typický obraz vzdušného parenchýmu s tzv. A profilom. A línie (horizontálne línie, horizontálne šípky na obrázku) predstavujú artefakt – reverbarančný fenomén vytváraný odrazom ultrazvuku od pleurálnej línie (zvislá šípka na obrázku). Prítomnosť A-línií znamená, že pod pleurálnou líniou je prítomný vzduch. (B) S akumuláciou tekutiny v pľúcnom parenchýme sa začínajú na USG vyšetrení pľúc zobrazovať tzv. B-línie (horizontálna šípka na obrázku). B-línie sú vertikálne línie, ktoré sú hyperechogénne, „mažú“ priebeh A-línií, vychádzajú z pleurálnej línie a pohybujú sa s dýchacími exkurziami pľúc. (C) Nález viac ako troch B-línií v jednom medzirebrovom priestore označujeme ako intersticiálny syndróm. Mnohopočetné B-línie významne korelujú s množstvom extravaskulárnej tekutiny v pľúcnom parenchýme. (D) Sonograficky možno detegovať aj konsolidáciu pľúc (hviezda) a pleurálny výpotok (trojuholník). S využitím USG možno bezpečne realizovať thorakocentézu a monitorovať vývoj konsolidácie pľúcneho parenchýmu pri liečbe pneumónie antibiotikami alebo rozvinutia konsolidovaného parenchýmu po terapeutickú punkciu pleurálnej dutiny.



tože už za 12 – 24 hodín môže dôjsť k tvorbe sept a empyému, ktorý je zaťažený excesívnou nemocničnou mortalitou (19). Ide preto o ďalšiu prirodzenú aplikáciu POCUS-u, keď ošetrojúci lekár pri podozrení na pleurálnu infekciu realizuje hneď pri fyzikálnom vyšetrení aj bed-side USG vyšetrenie hrudníka a pri náleze komplexného výpotku bezodkladne zostaví správny liečebný plán.

USG vyšetrenie pleury a pleurálnych priestorov patrí pod širšiu aplikáciu ultrazvuku – ultrasonografické vyšetrenie hrudníka. Ešte pred pár rokmi sa USG vyšetrenie pľúc považovalo za prakticky nemožné. Za posledné roky sa však naakumulovalo dostatok dôkazov o užitočnosti USG vyšetrenia pľúc a v súčasnosti sa využíva za účelom diferenciálnej diagnostiky akútneho dyspnoe, zhodnotenia extravaskulárnej tekutiny v pľúcach (detekcia pľúcneho edému či pľúcnej fibrózy), diagnostiky pneumónie, kontúzie pľúc, a taktiež za účelom monitoringu (kongescia v malom obeh, efekt podávanej liečby) (14). Ultrazvuk je veľmi užitočný v zhodnotení vzdušnosti pľúcneho parenchýmu (Obrázok 4) a môže byť označený za „denzitometer“ pľúcneho parenchýmu (14). Ultrazukový nález tzv. B-línií veľmi dobre koreluje s mierou kongescie a využíva sa na monitoring miery vzdušnosti v pľúcach a aj pri monitoringu hemodynamického stavu pacienta. Diagnostická presnosť USG vyšetrenia pľúc pre intersticiálny syndróm je 95 % a pre konsolidáciu pľúcneho parenchýmu 97%. Naproti tomu, diagnostická presnosť RTG hrudníka pre intersticiálny syndróm je 75 % a pre konsolidáciu pľúc 72 %.

Senzitivita ultrazvuku pre intersticiálny syndróm je 98 % (21). B-línie sa objavujú už pri subklinickej kongescii, teda ešte pred tým, než začne byť pacient symptomatický, čo má dôležitý prognostický význam (22).

### Srdce

Podľa EFIM odporúčaní k základným zručnostiam internistu v rámci klinickej sonografie srdca patrí detekcia perikardiálneho výpotku, identifikácia dilatácie komôr srdca a závažnej systolickej dysfunkcie ľavej komory (pozri Tabuľku č. 1). EFIM odporúčania zároveň identifikujú klinické situácie, keď by mal internista vedieť využiť POCUS, a kde zobrazenie srdca hrá kľúčovú úlohu – dyspnoe nejasnej etiológie, bolesť na hrudníku, pacient v šoku a pacient so zastavením obehu (viď Tabuľku č. 2).

V rámci POCUS vyšetrenia srdca rozoznávame 5 štandardných pohľadov: parasternálna dlhá os (parasternal long axis, PLAX), parasternálna krátká os (parasternal short axis, PSAX), apikálny štvorkomorový pohľad (apical 4-chamber, A4C), subkostálny štvorkomorový pohľad (subcostal 4-chamber, S4C) a subkostálny pohľad na dolnú dutú žilu (subcostal IVC view, IVC) (3). Z perspektívy POCUS vyšetrenia zvládnutie týchto piatich pohľadov na srdce umožňuje internistovi zodpovedať prevažnú väčšinu klinicky relevantných otázok (3).

Začiatkom roka 2023 boli publikované odporúčania pre využitie POCUS pri bežných kardiálnych aplikáciách. Európska federácia spoločností pre ultrazvuk v medicíne (European Federation of Societies

for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) odporúča doplniť fyzikálne vyšetrenie u pacienta s hypotenziou a/alebo kardiorespiračnou symptomatológiou POCUS vyšetrením, s cieľom skorého rozpoznania perikardiálneho výpotku, event. tamponády. Potenciálny benefit spočíva vo včasnej identifikácii klinicky relevantného výpotku a následne rýchlejšej triáže na adekvátne oddelenie so zabezpečením správneho manažmentu (23).

Zhodnotenie funkcie ľavej komory je kľúčové z hľadiska diferenciálnej diagnostiky akútneho dyspnoe, šoku a zastavenia obehu. Vo všeobecnosti možno povedať, že existuje stredná až vysoká miera zhody vo vizuálnom hodnotení funkcie ľavej komory medzi lekármi vykonávajúcimi POCUS a „klasickými“ sonografistami (echokardiografistami). Dobrá miera zhody panuje najmä v zhodnotení normálnej a závažne redukovanej systolickej funkcie ľavej komory (24, 25, 26). Podľa EFSUMB odporúčaní môžu byť aj „nováčikovia“ v klinickej sonografii schopní vizuálne adekvátne zhodnotiť funkciu ľavej komory (normálna, redukovaná, závažne redukovaná). Odporúčania EFSUMB ďalej udávajú, že POCUS srdca možno využiť pri zhodnotení prítomnosti srdcovej činnosti u pacientov počas KPCR a u pacientov pri diagnostike hemodynamicky nestabilnej embólie do pľúcnice (23).

### FAST (Focused Assessment with Sonography in Trauma) a FAFF (Focused Assessment for Free Fluid) protokol

FAST protokol sa využíva ako „rule in“ vyšetrenie za účelom detekcie voľnej tekutiny u pacienta po traume (27). Nález voľnej tekutiny znamená krvácanie, pokiaľ sa neprekáže opak. Využitie FAST protokolu znižuje množstvo CT vyšetrení, skraca čas do realizácie chirurgického výkonu a redukuje počet hospitalizačných dní (28). Ide o vyšetrenie s binárnou otázkou: prítomnosť voľnej tekutiny – áno/nie (Obrázok 5). Vyšetrenie

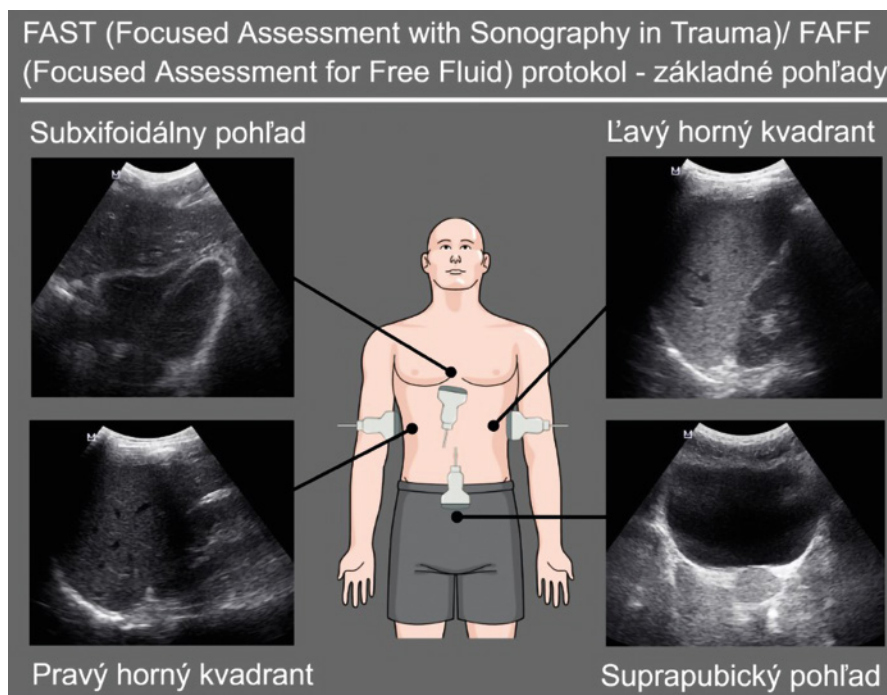
u skúseného lekára trvá menej ako 2 minúty a môže byť u pacienta so zhoršujúcim sa klinickým stavom kedykoľvek zopakované. Rovnaké princípy možno aplikovať v rámci FAFF protokolu (27) pri netraumatických emergentných stavoch, keď sa zvažuje možné vnútorné krvácanie (ektopické tehotenstvo, hypotenzia u pacienta s hypokoagulačným stavom, nevysvetliteľný pokles v hemoglobíne + hypotenzia, ...).

### Paracentéza ascitu

Fyzikálne vyšetrenie brucha nie je spoľahlivou metódou pre detekciu voľnej tekutiny v dutine brušnej. Diagnostická presnosť pre detekciu ascitu je pri fyzikálnom vyšetrení iba 58 % a musí sa naakumulovať minimálne 500 ml tekutiny, aby bolo možné ascites detegovať metódami fyzikálneho vyšetrenia (28). Ultrazvukom však možno detegovať už 100 ml ascitu (29). V súčasnosti sa odporúča realizovať paracentézu ascitu vždy pod USG kontrolou (30). Sken brucha nám okrem detekcie samotnej tekutiny môže povedať viac aj o etiológii a distribúcii tekutiny v dutine brušnej. Okrem toho je možné zhodnotiť hrúbku tekutinového lemu, hrúbku brušnej steny a blízkosť intraabdominálnych orgánov (30). S využitím lineárnej sondy a Dopplerovského vyšetrenia je možné zobrazit aj cievy prednej brušnej steny, ktoré sú známe variabilitou svojho priebehu (31), a tým ďalej redukovat riziko traumatickej punkcie. Tak ako pri thorakocentéze, tak aj pri paracentéze je nutné, aby pacient zostal v rovnakej polohe, v akej mu bolo vykonávané ultrasonografické vyšetrenie, teda benefit tohto vyšetrenia sa stráca pokiaľ sa nerealizuje pri lôžku pacienta bezprostredne pred výkonom. V prípade malých alebo ťažšie prístupných tekutinových kolekcii možno realizovať paracentézu s real-time ultrazvukovou navigáciou.

Podľa aktuálnych dát je paracentéza s využitím USG bezpečná aj u pacientov s trombocytopéniou a predĺženou hodnotou INR. Veľká

**Obr. 5.** Štandardne sa na vyšetrenie využívajú štyri anatomické oblasti: pravý horný kvadrant (pleurálny priestor, hepatorenálny – Morisonov – priestor, dolný okraj pečene, dolný pól obličky), ľavý horný kvadrant (pleurálny priestor, póly sleziny, suprasplenický/subdiafragmatický priestor, splenorenálny priestor, dolný pól obličky), suprapubický pohľad (pričný aj longitudinálny rez) a subxiphoidálny pohľad (perikard).



retrospektívna štúdia z viac ako 600 nemocníc (69 859 paracentéz) preukázala, že využitie ultrazvuku pri paracentéze redukuje riziko krvávacích komplikácií o 68 %. Dôležitým je aj údaj, že ak sa už krvácanie počas paracentézy vyskytlo, tak cena hospitalizácie vzrástla o cca 19 000 dolárov, doba hospitalizácie sa predĺžila o viac ako 4 dni a pacienti s krvávacou komplikáciou pri punkcii ascitu mali významne vyššiu nemocničnú mortalitu než pacienti s ascitom bez krvácavej komplikácie (8).

### Abdominálna aorta

Aneuryzma abdominálnej aorty je najčastejšia patológia aorty. Medzi komplikácie patrí jej trombóza, disekcia alebo ruptúra s mortalitou až okolo 90 %. Pacienti s ruptúrou aneurizmy abdominálnej aorty bývajú často iniciálne zle diagnostikovaní, pričom práve skorá diagnostika môže zlepšiť prognózu tohto závažného ochorenia. Akútny aortálny syndróm treba zvažovať u každého pacienta s bolesťou brucha, obzvlášť ak sú súčasne prítomné klasické rizikové faktory, alebo nález hypotenzie, bolesti krížov či pulzujúca masa v abdomene (32, 33). Priemer aorty meraný pri POCUS vyšetrení dobre koreluje s meraním realizovaným pri CT vyšetrení aorty (34). POCUS má vysokú senzitivitu (viac než 95 %) a špecifitu (viac než 90 %) pre detekciu aneurizmy abdominálnej aorty (35). Lekár vykonávajúci POCUS môže využiť ultrazvuk na rýchlu detekciu aneurizmy abdominálnej aorty, monitorovať jej veľkosť u pacienta so známou aneurizmou, či realizovať skríning u vysokorizikových hospitalizovaných pacientov (3).

### Uropoetický systém

Akútne poškodenie obličiek je u hospitalizovaných pacientov veľmi časté. Oneskorenie v správnej diagnostike a liečbe príčin akútneho poškodenia obličiek vedie k horšej prognóze a vyššej mortalite (36). USG vyšetrenie obličiek hrá v diagnostike akútneho poškodenia obličiek kľúčovú úlohu. Pri POCUS vyšetrení uropoetického traktu máme na mysli najmä dve binárne otázky – (a): je prítomná hydronefróza?, (b): je prítomná retencia moču? Postrenálne príčiny akútneho poškodenia obličiek sú menej časté než prerenálne (kedy je USG vyšetrenie obličiek často normálne), avšak nález hydronefrózy či retencie moču je extrémne dôležitý, pretože rýchla detekcia

a liečba obštrukčnej uropatie vedie významnému zlepšeniu stavu pacienta (37).

### Neinvasívne monitorovanie hemodynamického stavu pacienta

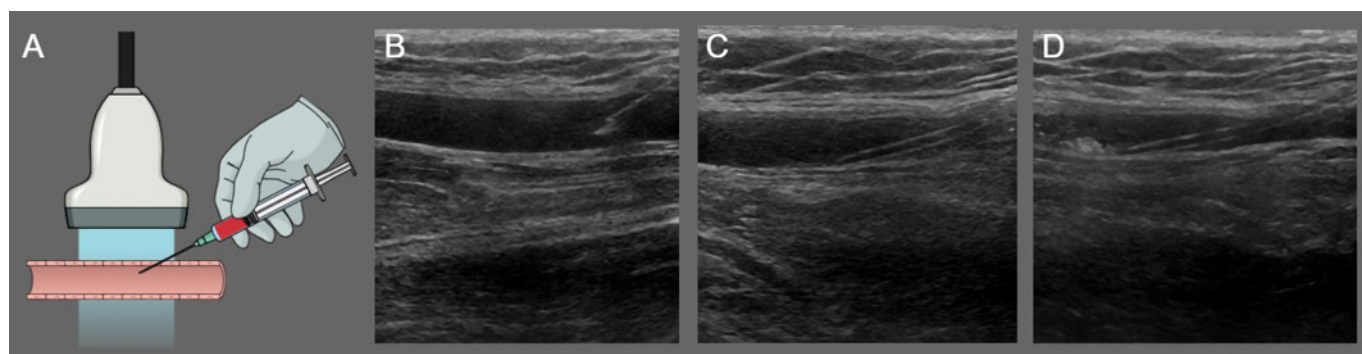
Zhodnotenie objemového statusu u pacientov je esenciálnou súčasťou v hodnotení klinického stavu. Zlatým štandardom merania centrálného venózneho tlaku je monitoring pomocou centrálného venózneho katétra. Vzhľadom na invazivnosť, možnosti trombózy, riziko krvávacích alebo infekčných komplikácií, by mohlo byť POCUS vyšetrenie zaujímavou alternatívou v rozhodnutí objemového statusu pacienta (38).

Jednou z najznámejších aplikácií ultrazvuku v kontexte hodnotenia objemového statusu je vyšetrenie dolnej dutej žily. Pri vyšetrení možno merať statické aj dynamické parametre. Podľa súčasných odporúčaní je priemer dolnej dutej žily > 2,1 cm a index kolapsibility pri inšpirii < 50 % asociovaný so zvýšeným centrálnym venóznym tlakom (10 – 20 mmHg) (39). Dilatácia dolnej dutej žily má prognostický význam, avšak existuje mnoho fyziologických a patofyziologických stavov, ktoré sťažujú korektnú interpretáciu USG nálezu dolnej dutej žily. Napriek tomu ide o rýchle, lacné a pomerne jednoduché vyšetrenie, ktoré môže byť realizované pri lôžku pacienta a pomôcť v diferenciálnej diagnostike akútneho dyspnoe (dekompenzované srdcové zlyhávanie vs. primárne pľúcna príčina) a monitoringu odpovede na liečbu (zmeny v priemere dolnej dutej žily v závislosti od podania diuretík alebo intravenózných tekutín) (40, 41).

Vzhľadom na limitácie pri USG vyšetrení dolnej dutej žily sa v posledných rokoch pridalo k tomuto vyšetreniu aj tzv. zhodnotenie excesívneho venózneho objemu (venous excess ultrasound – VexUS). Sonografické zhodnotenie venózne kongescie vyšetrením dolnej dutej žily spolu s Dopplerovským vyšetrením hepatálnej, portálnej a intrarenálnej vény predstavuje sľubnú alternatívu k invazívnemu meraniu centrálného venózneho tlaku a môže v budúcnosti viesť k personalizovanému prístupu s cieľom zlepšiť perfúziu koncových orgánov u akútne chorých pacientov (42).

Ultrasonografické vyšetrenie dolnej dutej žily a splanchnickej kongescie môže byť u akútne chorých pacientov často technicky náročné

**Obr. 6.** Počas zavádzania intravenózneho katétra môže byť ihla vizualizovaná v reálnom čase, buď „in-plane“ alebo „out-of-plane“, technikou. Pri zaistovaní cievneho vstupu in-plane technikou vizualizujeme dlhú os ciev (A). Pri zavádzaní katétra v reálnom čase je tento prístup preferovaný, pretože počas výkonu môžeme vizualizovať celú dĺžku ihly (1). Tento prístup však môže byť niekedy technicky náročný, najmä čo sa týka vizualizácie celej dĺžky ihly počas celého trvania výkonu a vizualizácie dlhej osy menších ciev. Lekár si môže v reálnom čase kontrolovať punkciu ciev (B), správnu polohu katétra (C) a aj správnu intravenóznou aplikáciu liečiva (D).



vzhľadom na obezitu, meteorizmus, možné pooperačné rany, edém prednej brušnej steny a podobne. Vyšetrenie vena jugularis interna pomocou lineárnej sondy môže byť ľahšie prístupnou alternatívou. Štúdia z roku 2022 na 100 pacientoch podstupujúcich katetrizáciu pravého srdca preukázala, že bed-side USG vyšetrenie vena jugularis interna dobre koreluje s tlakom v pravej predsieni srdca meraným invazívne a predstavuje akceptovateľnú alternatívu odhadu centrálného venózneho tlaku (43).

Multiorgánová ultrasonografia (srdce, pľúca, dolná dutá žila, portálna, hepatálna a renálna véna) predstavuje komplexný spôsob hodnotenia objemového stavu. Vzhľadom na svoju neinvazivitu, dostupnosť, nízku cenu a opakovateľnosť je ideálnou metódou na zhodnotenie hemodynamického stavu obzvlášť u akútne chorých pacientov (38).

### Zavádzanie periférnych cievnych vstupov pod USG kontrolou v reálnom čase

Pacienti s insuficientnou perifériou sú častým problémom v praxi internistu. Ťažký periférny prístup je definovaný ako dva neúspešné pokusy o zavedenie intravenózneho linky alebo anamnéza asociovaná s ťažším periférnym prístupom (edém, obezita, abúzus intravenózných drog, chemoterapia, diabetes, hypovolémia, chronické ochorenie, vaskulopatia, časté rehospitalizácie) (44).

Prospektívne štúdie s využitím real time ultrazvuku pri zavádzaní periférnych venózných katétrov preukázali vysokú mieru úspešnosti (87 – 96 %) oproti tradičnej technike, obzvlášť pri zavedení do vena basilica alebo vena cephalica (44, 45). Využitie ultrazvuku bolo asociované s menším počtom vpichov a kratším časom zabezpečenia žilového prístupu (46). Časté komplikácie periférneho i. v. vstupu sú flebitída, tromboflebitída, hematóm, punkcia artérie a extravazácia tekutín, a môžu sa objaviť až pri 50 % zavedených periférnych i. v. katétoch (47). V štúdiu u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti sa flebitída objavila iba u 0,7 % pacientov, ktorým bol zavedený periférny i. v. vstup pod USG kontrolou (48).

Využitie POCUS-u pri zavádzaní i. v. katétrov má potenciál redukovať množstvo centrálnych venózných katétrov pri insuficientnej periférii. U pacientov s ťažko napichnuteľnou perifériou po dvoch neúspešných pokusoch bolo s využitím ultrasonografie možné zabezpečiť perifériu a redukovať množstvo zavedených centrálnych venózných katétrov až o 84 % (49).

### Venózny tromboembolizmus

Venózny tromboembolizmus je veľmi častou príčinou morbiditu a mortality hospitalizovaných pacientov. U viac než 70 % pacientov s embolizáciou do pľúcnice, u ktorých sa nájde trombus, je prítomná proximálna hlboká žilová trombóza. POCUS je ideálna metóda pre skorú detekciu hlbokoj žilovej trombózy u hospitalizovaných pacientov (50). Metaanalýza 16 štúdií preukázala, že bed-side USG vyšetrením vén hlbokého venózneho systému možno spoľahlivo detegovať hlbokú venóznú trombózu so senzitivitou 96 % a špecificitou 97 % (51). Kompresná sonografia v B-móde má približne rovnakú diagnostickú presnosť ako klasický protokol pre vyšetrenie hlbokého venózneho systému (B-mód, farebný Doppler, power Doppler), ktorý je navyše na viacerých pracovi-

skách vykonávaný iba sonografistami-rádiológmi (52). Recentné práce poukazujú na fakt, že lekári sú s využitím POCUS-u schopní spoľahlivo detegovať hlbokú žilovú trombózu dolnej končatiny po krátkom tréningu. V jednej štúdiu z USA boli hospitalisti po 2-hodinovom tréningu a desiatich vyšetreniach pod dohľadom skúseného sonografistu schopní realizovať POCUS vyšetrenie hlbokého žilového systému s dobrou senzitivitou a excelentnou špecificitou. Čas od objednania do realizácie kompletného USG vyšetrenia hlbokého žilového systému sa skrátil z 11,5 hodiny (keď USG vykonával sonografista/rádiológ) na 5,8 hodiny (keď USG vykonával hospitalista) (53). Existuje viacero protokolov na bed-side vyšetrenie hlbokého venózneho systému, a na základe niektorých publikovaných prác možno s dostatočnou presnosťou realizovať kompresné vyšetrenie hlbokého žilového systému iba s využitím dvoch bodov: vena femoralis communis a vena poplitea. Pri tomto limitovanom vyšetrení však treba zhodnotiť aspoň junkciu medzi vena femoralis communis a vena saphena magna, bifurkáciu vena femoralis communis na vena femoralis a venu femoralis profunda a venu popliteu (54). Vyšetrenie distálnych vén predkolenia nie je v POCUS vyšetrení zahrnuté pre malý embolický potenciál distálnej trombózy, a pre fakt, že ani experti v oblasti sonografie nedokážu s využitím kompresnej sonografie spoľahlivo detegovať distálnu žilovú trombózu (55).

### Využitie tzv. hand-held sonografov v rámci POCUS

Technologický pokrok v posledných rokoch viedol k širšiemu využitiu takzvaných „pocket“ alebo „handheld“ ultrazvukových prístrojov v rutinnej klinickej praxi. Ide o ultrasonografické prístroje malých rozmerov, ktoré sú spojené s externým displejom (tabletom, mobilným telefónom) prostredníctvom tradičného káblového systému alebo prostredníctvom bezkáblového wi-fi pripojenia. Medzi hlavné výhody patria malé rozmery, krátky operačný čas na zapnutie prístroja, intuitívne ovládanie a relatívne nízka cena, ktorá z nich robí najdostupnejšie sonografické prístroje vôbec (56).

Najdôležitejšou otázkou pri zavádzaní týchto prístrojov do praxe bolo, či budú schopné generovať sonografické obrázky dostatočnej kvality. Americká spoločnosť pre urgentnú medicínu nedávno vydala stanovisko, že obraz generovaný týmito sonografmi je porovnateľný s obrazom generovaným konvenčným ultrasonografickým prístrojom (57).

Vzhľadom na prenosnosť a malé rozmery majú tieto prístroje obrovský potenciál v rámci point-of-care ultrasonografie na interných oddeleniach.

Dostupné dáta ukazujú, že handheld sonografy možno využiť v rámci diferenciálnej diagnostiky akútneho dyspnoe, šoku, či bolesti na hrudníku (58). Systematický prehľad 16 štúdií porovnávajúcich handheld sonografy s tradičnými prístrojmi preukázal vynikajúcu mieru zhody pri detekcii voľnej tekutiny v dutine brušnej, pri gynekologických indikáciách, pri vyšetrení pleurálnych priestorov, detekcii hydronefrózy, detekcii aneurizmy brušnej aorty, vysoká miera zhody panovala aj pri detekcii cholelithiázy a detekcii vhodného miesta pre paracentézu (59). Systematický prehľad štúdií skúmajúcich porovnanie medzi handheld sonografmi a tradičnou echokardiografiou preukázal, že využitie handheld sonografie viedlo k vyššej diagnostickej presnosti kardiálnej patológie

v porovnaní s fyzikálnym vyšetrením, a mohlo by slúžiť ako skriningové vyšetrenie pred realizovaním formálnej echokardiografie (60). Ďalšia metaanalýza prác porovnávajúcich handheld sonografy a tradičnú echokardiografiu pri detekcii abnormalít ľavej komory preukázala, že handheld sonografia je dostatočne senzitívna aj špecifická metóda pre zhodnotenie funkcie a morfológie ľavej komory. Autori ďalej uvádzajú, že vyšetrenie funkcie ľavej komory pomocou handheld sonografie pri lôžku pacienta je užitočným vyšetrením a má potenciál identifikovať pacientov, ktorí vyžadujú formálnu echokardiografiu, a na druhej strane znížiť počet neindikovaných echokardiografických vyšetrení (61).

## Záver

POCUS nemá nahradiť fyzikálne vyšetrenie alebo štandardné zobrazovacie metódy, pokiaľ sú nevyhnutné. POCUS vyšetrenie by malo slúžiť ako rozšírenie fyzikálneho vyšetrenia. Sonografia pri lôžku pacienta s využitím vreckového sonografu sa môže stať piatym pilierom fyzikálneho vyšetrenia. Pri správnom využití má POCUS potenciál znížiť počet diagnostických chýb, zefektívniť diagnostiku v reálnom čase a doplniť, alebo v konkrétnych definovaných prípadoch aj nahradiť, sofistikovanejšie (a drahšie) zobrazovacie vyšetrenia. V určitých špecifických prípadoch môže dokonca POCUS vyšetrenie slúžiť ako širokodostupné a lacné skriningové vyšetrenie hospitalizovaných pacientov (1). Hlavné piliere racionálneho využitia POCUS-u v rámci internej medicíny spočívajú v (a) presnej formulácii konkrétnej klinickej otázky, ktorú možno zodpovedať sonografickým vyšetrením pri lôžku pacienta; (b) v tom,

ako interpretovať náhodné nálezy, a vyhodnotiť, ktoré z nich vyžadujú ďalšie prešetrenie; (c) a v tom, ako nálezy z POCUS-u integrovať do pracovnej diagnózy vystavanej z odberu anamnézy a fyzikálneho vyšetrenia (6). Pred integráciou POCUS-u do širšej klinickej praxe je nutné identifikovať viaceré kľúčových otázok:

- Je nutné definovať kľúčové kompetencie a konkrétne klinické situácie, kedy by mal byť internista schopný realizovať POCUS vyšetrenie.
- Je nutné zadefinovať minimálne požiadavky a tréning nevyhnutný pre samostatný výkon POCUS vyšetrenia.
- Je nutné zadefinovať charakter výukových centier a identifikovať autoritu, ktorá bude garantovať kvalitu výuky a lektorov.
- Je nutné zadefinovať spôsob dokumentácie nálezov a archivácie obrazovej dokumentácie.
- Je nutné zabezpečiť materiálové vybavenie oddelení tak, aby bolo na danom pracovisku možné realizovať bezodkladne akékoľvek POCUS vyšetrenie podľa zoznamu kľúčových kompetencií EFIM pracovnej skupiny pre ultrazvuk v internej medicíne (nutný USG prístroj s abdominálnou, lineárnou a sektorovou sondou).

V najbližšom čase by nemala debata prebiehať o tom, či POCUS stojí v opozícii voči klasickému fyzikálnemu vyšetreniu, ale o tom, ako dokážeme rýchlejšie a efektívnejšie stanoviť správnu diagnózu u konkrétneho pacienta. Využitie POCUS-u by malo byť doplnkom k našim zmyslom pri vykonávaní fyzikálneho vyšetrenia, a malo by sa stať súčasťou moderného fyzikálneho vyšetrenia (6).

## LITERATÚRA

1. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011 Feb 24;364(8):749-57. Available from DOI: 10.1056/NEJMra0909487.
2. Torres-Macho J, Aro T, et al. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2020 Mar;73:67-71. Available from DOI: 10.1016/j.ejim.2019.11.016.
3. Soni NJ, Lucas BP. Diagnostic point-of-care ultrasound for hospitalists. *J Hosp Med*. 2015 Feb;10(2):120-4. Available from: 10.1002/jhm.2285.
4. Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, et al. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med*. 2019 Jan;56(1):53-69. Available from DOI: 10.1016/j.jemermed.2018.09.009.
5. Blans MJ, Bosch FH. Ultrasound in acute internal medicine; time to set a European standard. *Eur J Intern Med*. 2017 Nov;45:51-53. Available from DOI: 10.1016/j.ejim.2017.09.040.
6. Narula J, Chandrashekar Y, Braunwald E. Time to Add a Fifth Pillar to Bedside Physical Examination: Inspection, Palpation, Percussion, Auscultation, and Insonation. *JAMA Cardiol*. 2018 Apr 1;3(4):346-350. Available from 10.1001/jamacardio.2018.0001.
7. Dancel R, Schnobrich D, Puri N, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Thoracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2018 Feb;13(2):126-135. Available from 10.12788/jhm.2940.
8. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):532-538. Available from 10.1378/chest.12-0447.
9. Perazzo A, Gatto P, Barlacini C, et al. Can ultrasound guidance reduce the risk of pneumothorax following thoracentesis? *J Bras Pneumol*. 2014 Jan-Feb;40(1):6-12. Available from DOI: 10.1590/S1806-37132014000100002.
10. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Jun;133(6):1124-6. Available from DOI: 10.1164/arrd.1986.133.6.1124.
11. Kalokairinou-Motogna M, Maratou K, Paianid I, et al. Application of color Doppler ultrasound in the study of small pleural effusion. *Med Ultrason*. 2010 Mar;12(1):12-6.
12. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, et al. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol*. 1996 Feb;3(2):103-9. Available from DOI: 10.1016/s1076-6332(05)80373-3.
13. Kocián M, Šimek R, Michalovičová M, et al. Patologie pleury a pleurálních prostorů. In: Kocián M, Šimek R, Michalovičová M. (eds). *Sonografie hrudníku a plic v respirační medicíně*. Visual Medicine s.r.o.: Olomouc 2022: 101-111. ISBN: 978-80-908323-0-5.
14. Gargani L. Basic Lung Ultrasound. In: Walden A, Campbell A, Miller A, et al. (eds). *Ultrasound in the Critically Ill: A Practical Guide*. Springer Nature Switzerland AG 2022: 41-51. ISBN: 978-3-030-71740-7.
15. Hassan M, Mercer RM, Rahman NM. Thoracic ultrasound in the modern management of pleural disease. *Eur Respir Rev*. 2020 Apr 29;29(156):190136. Available from DOI: 10.1183/16000617.0136-2019.
16. Shkolnik B, Judson MA, Austin A, et al. Diagnostic Accuracy of Thoracic Ultrasonography to Differentiate Transudative From Exudative Pleural Effusion. *Chest*. 2020 Aug;158(2):692-697. Available from 10.1016/j.chest.2020.02.051.
17. Chang SY, Chen YC, Tsai CL, et al. Sonographic septation: a useful diagnostic predictor of complicated parapneumonic effusion. *J Investig Med*. 2021 Dec;69(8):1447-1452. Available from 10.1136/jim-2020-001770.
18. Chen CH, Chen W, Chen HJ, et al. Transthoracic ultrasonography in predicting the outcome of small-bore catheter drainage in empyemas or complicated parapneumonic effusions. *Ultrasound Med Biol*. 2009 Sep;35(9):1468-74. Available from DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.04.021.
19. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):75-80. Available from DOI: 10.1513/pats.200510-113JH.
20. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2014 Jan 9;4(1):1. Available from DOI: 10.1186/2110-5820-4-1.
21. Lichtenstein D, Goldstein J, Mourgeon E, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004 Jan;100(1):9-15. Available from DOI: 10.1097/0000542-200401000-00006.
22. Platz E, Lewis EF, Uno H, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016 Apr 14;37(15):1244-51. Available from DOI: 10.1093/eurheartj/ehv745.
23. Jarman RD, McDermott C, Colclough A, et al. EFSUMB Clinical Practice Guidelines for Point-of-Care Ultrasound: Part One (Common Heart and Pulmonary Applications) LONG VERSION. *Ultraschall Med*. 2023 Feb;44(1):e1-e24. English. Available from DOI: 10.1055/a-1882-5615. Epub 2022 Oct 13.

24. Unlüer EE, Karagöz A, Akoğlu H, Bayata S. Visual estimation of bedside echocardiographic ejection fraction by emergency physicians. *West J Emerg Med.* 2014 Mar;15(2):221-6. Available from DOI: 10.5811/westjem.2013.9.16185.
25. Farsi D, Hajsadeghi S, Hajjighanbari MJ, et al. Focused cardiac ultrasound (FOCUS) by emergency medicine residents in patients with suspected cardiovascular diseases. *J Ultrasound.* 2017 May 2;20(2):133-138. Available from DOI: 10.1007/s40477-017-0246-5.
26. Albaroudi B, Haddad M, Albaroudi O, et al. Assessing left ventricular systolic function by emergency physician using point of care echocardiography compared to expert: systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med.* 2022 Feb 1;29(1):18-32. Available from DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000866.
27. Brenchley J. FAST Scanning. In: Walden A, Campbell A, Miller A, et al. (eds). *Ultrasound in the Critically Ill: A Practical Guide.* Springer Nature Swtzerland AG 2022: 41-51. ISBN: 978-3-030-71740-7.
28. Melniker LA, Leibner E, McKenney MG, et al. Randomized controlled clinical trial of point-of-care, limited ultrasonography for trauma in the emergency department: the first sonography outcomes assessment program trial. *Ann Emerg Med.* 2006 Sep;48(3):227-35. Available from DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.01.008.
29. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, et al. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA.* 1982 Feb 26;247(8):1164-6.
30. Von Kuenssberg Jehle D, Stiller G, Wagner D. Sensitivity in detecting free intraperitoneal fluid with the pelvic views of the FAST exam. *Am J Emerg Med.* 2003 Oct;21(6):476-8. Available from DOI: 10.1016/s0735-6757(03)00162-1.
31. Cho J, Jensen TP, Reiersen K, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Adult Abdominal Paracentesis: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2019 Jan 2;14:E7-E15. Available from DOI: 10.12788/jhm.3095.
32. Saber AA, Meslemani AM, Davis R, et al. Safety zones for anterior abdominal wall entry during laparoscopy: a CT scan mapping of epigastric vessels. *Ann Surg.* 2004 Feb;239(2):182-5. Available from DOI: 10.1097/01.sla.0000109151.53296.07.
33. Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet.* 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1577-89. Available from DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66459-8.
34. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018 Jan;67(1):2-77.e2. Available from DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.044.
35. Knaut AL, Kendall JL, Patten R, et al. Ultrasonographic measurement of aortic diameter by emergency physicians approximates results obtained by computed tomography. *J Emerg Med.* 2005 Feb;28(2):119-26. Available from DOI: 10.1016/j.jemermed.2004.07.013.
36. Costantino TG, Bruno EC, Handly N, et al. Accuracy of emergency medicine ultrasound in the evaluation of abdominal aortic aneurysm. *J Emerg Med.* 2005 Nov;29(4):455-60. Available from DOI: 10.1016/j.jemermed.2005.02.016.
37. Rizo-Topete LM, Rosner MH, Ronco C. Acute Kidney Injury Risk Assessment and the Nephrology Rapid Response Team. *Blood Purif.* 2017;43(1-3):82-88. Available from DOI: 10.1159/000452402.
38. Briggs JH. The Patient with Acute Kidney Injury. In: Walden A, Campbell A, Miller A, et al. (eds). *Ultrasound in the Critically Ill: A Practical Guide.* Springer Nature Swtzerland AG 2022: 41-51. ISBN: 978-3-030-71740-7.
39. Di Nicolò P, Tavazzi G, Nannoni L, et al. Inferior Vena Cava Ultrasonography for Volume Status Evaluation: An Intriguing Promise Never Fulfilled. *J Clin Med.* 2023 Mar 13;12(6):2217. Available from DOI: 10.3390/jcm12062217.
40. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1-39.e14. Available from DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
41. Miller JB, Sen A, Strode SR, et al. Inferior vena cava assessment in the bedside diagnosis of acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2012 Jun;30(5):778-83. Dostupné z DOI: 10.1016/j.ajem.2011.04.008.
42. Guiotto G, Masarone M, Paladino F, et al. Inferior vena cava collapsibility to guide fluid removal in slow continuous ultrafiltration: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2010 Apr;36(4):692-6. Available from DOI: 10.1007/s00134-009-1745-4.
43. Beaubien-Souligny W, Rola P, Haycock K, et al. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system. *Ultrasound J.* 2020 Apr 9;12(1):16. Available from DOI: 10.1186/s13089-020-00163-w.
44. Wang L, Harrison J, Dranow E, et al. Accuracy of Ultrasound Jugular Venous Pressure Height in Predicting Central Venous Congestion. *Ann Intern Med.* 2022 Mar;175(3):344-351. Available from DOI: 10.7326/M21-2781.
45. Franco-Sadur R, Schnobrich D, Mathews BK, et al. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and Peripheral Vascular Access in Adults: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2019 Sep;14(9):E1-E22. Available from DOI: 10.12788/jhm.3287.
46. Egan G, Healy D, O'Neill H, et al. Ultrasound guidance for difficult peripheral venous access: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J.* 2013 Jul;30(7):521-6. Available from DOI: 10.1136/emered-2012-201652.
47. Mahler SA, Wang H, Lester C, et al. Ultrasound-guided peripheral intravenous access in the emergency department using a modified Seldinger technique. *J Emerg Med.* 2010 Sep;39(3):325-9. Available from DOI: 10.1016/j.jemermed.2009.02.013.
48. Miliani K, Taravella R, Thillard D, et al. Peripheral Venous Catheter-Related Adverse Events: Evaluation from a Multicentre Epidemiological Study in France (the CATHEVAL Project). *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1):e0168637. Available from DOI: 10.1371/journal.pone.0168637.
49. Gregg SC, Murthi SB, Sisley AC, et al. Ultrasound-guided peripheral intravenous access in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2010 Sep;25(3):514-9. Available from DOI: 10.1016/j.jccr.2009.09.003.
50. Au AK, Rotte MJ, Grzybowski RJ, et al. Decrease in central venous catheter placement due to use of ultrasound guidance for peripheral intravenous catheters. *Am J Emerg Med.* 2012 Nov;30(9):1950-4. Available from DOI: 10.1016/j.ajem.2012.04.016.
51. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019 Oct 9;54(3):1901647. Available from DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
52. Pomeroy F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):137-45. Available from DOI: 10.1160/TH12-07-0473.
53. Theodoro D, Blaivas M, Duggal S, et al. Real-time B-mode ultrasound in the ED saves time in the diagnosis of deep vein thrombosis (DVT). *Am J Emerg Med.* 2004 May;22(3):197-200. Available from DOI: 10.1016/j.ajem.2004.02.007.
54. Fischer EA, Kinnear B, Sall D, et al. Hospitalist-Operated Compression Ultrasonography: a Point-of-Care Ultrasound Study (HOCUS-POCUS). *J Gen Intern Med.* 2019 Oct;34(10):2062-2067. Dostupné z DOI: 10.1007/s11606-019-05120-5.
55. Soni N, Arntfield R, Kory P, et al. *Point of Care Ultrasound.* 2nd Edition. Elsevier Health Sciences 2019. ISBN:978032354472.
56. Malik AN, Rowland J, Haber BD, et al. The Use of Handheld Ultrasound Devices in Emergency Medicine. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2021;9(3):73-81. Available from DOI: 10.1007/s40138-021-00229-6.
57. Appropriate Use Criteria for Handheld/Pocket Ultrasound Devices. *Ann Emerg Med.* 2018 Oct;72(4):e31-e33. Available from DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.07.042.
58. Mancusi C, Carlino MV, Sforza A. Point-of-care ultrasound with pocket-size devices in emergency department. *Echocardiography.* 2019 Sep;36(9):1755-1764. Available from DOI: 10.1111/echo.14451.
59. Rykkje A, Carlsen JF, Nielsen MB. Hand-Held Ultrasound Devices Compared with High-End Ultrasound Systems: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2019 Jun 15;9(2):61. Available from DOI: 10.3390/diagnostics9020061.
60. Galusko V, Bodger O, Ionescu A. A systematic review of pocket-sized imaging devices: small and mighty? *Echo Res Pract.* 2018 Dec 1;5(4):113-138. Available from DOI: 10.1530/ERP-18-0030.
61. Jenkins S, Alabed S, Swift A, et al. Diagnostic accuracy of handheld cardiac ultrasound device for assessment of left ventricular structure and function: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021 Nov;107(22):1826-1834. Available from DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319561.

# Rosacea: kožní nebo systémové onemocnění?

Štefan Alušík

Katedra vnitřního lékařství, IPVZ Praha

Rosacea (růžovka) je onemocnění, které má multifaktoriální příčinu a komplexní patofyziologii a která se neomezuje pouze na kůži. V klinické praxi je rosacea spojena s řadou komorbidit a v současné době se vede diskuze o tom, zda není rosacea onemocněním systémovým.

Autor stručně uvádí přehled těch onemocnění, která se u rosacey vyskytují častěji než v běžné populaci. Zmiňuje zejména kardiovaskulární, gastrointestinální, neuropsychiatrická a autoimunitní onemocnění a také některé typy nádorů. Internisté by měli být s touto problematikou dostatečně seznámeni. Při vyšetření pacienta s růžovkou musí lékař zaujmout širší přístup a včas diagnostikovat a léčit i zjištěné komorbiditidy.

**Klíčová slova:** rosacea, chronický zánět, komorbiditidy, systémová nemoc.

## Rosacea: skin disease or a systemic disorder?

Rosacea is a disease that has a multifactorial cause and a complex pathophysiology that is not limited to the skin. In clinical practice, rosacea is associated with a variety of comorbidities and there is currently a debate as to whether rosacea is a systemic sickness. The author briefly reviews those diseases that are more common in rosacea than in the general population. In particular, he mentions cardiovascular, gastrointestinal, neuropsychiatric and autoimmune diseases, as well as some types of tumours. Internists should be sufficiently familiar with these issues. When examining a patient with rosacea, they must take a broader approach and in a timely manner diagnose and treat the identified comorbidities.

**Key words:** rosacea, chronic inflammation, systemic disease, comorbidities.

## Úvod

Rosacea je relativně časté onemocnění a jeho četnost se zvyšuje s věkem. Výsledky epidemiologických studií, týkajících se incidence a prevalence růžovky, se vzhledem k její heterogenitě obecně liší. Údaje o prevalenci choroby se v literatuře pohybují v širokém rozmezí (0,09–22 %) podle zvolené metodiky. Analýza 32 klinických studií ukázala, že 5,46 % dospělé populace je postižených rosaceou (1). Etiologie rosacey je multifaktoriální a není plně objasněna. Zahrnuje mnoho faktorů včetně genetických, imunologických, infekčních i faktorů životního prostředí. Onemocnění postihuje obličej (nos, tvář, čelo a bradu, méně často oči).

Klinicky se rozlišují 4 formy onemocnění: erythematoteleangiectická, papulopustulární, fymatózní a oční forma rosacey. Onemocnění je klinicky charakterizováno relapsy. Ty vyvolávají tzv. spouštěče, jako je teplo a chlad, pobyt na slunci (UV záření), alkoholické nápoje, kořeněná jídla (např. paprika, pepř a další), ale i stres.

V posledních letech se hromadí důkazy, že některé další nemoci se u rosacey vyskytují častěji, a proto ji někteří autoři pokládají za onemocnění systémové (2). Ačkoli kauzální vztah mezi rosaceou a komorbiditami nebyl dosud potvrzen, každoročně přibývají výsledky prací z klinických studií, které tento fakt potvrzují. Význam růžovky jako nemoci se zvyšuje a přibývá i důkazů o tom, že základní nemoc může být důsledkem systémového zánětu. Současné vědecké poznatky navíc ukázaly na řadu slibných výzkumných cest, které by mohly pomoci dále objasnit etiologii, patofyziologii a klinické důsledky rosacey.

I když přesný mechanismus vzniku komorbidit je nejasný, je faktem, že některé kardiovaskulární, gastrointestinální, psychiatrické, metabolické a autoimunitní choroby se u pacientů s rosaceou vyskytují častěji (Tab. 1).

## Kardiovaskulární nemoci

Pacienti s rosaceou mají častější výskyt rizikových faktorů aterosklerózy, jako je dyslipidemie a arteriální hypertenze, zvýšený

C-reaktivní protein (CRP). Metaanalýza 12 klinických studií zahrnující 40 752 pacientů s rosaceou ukázala, že pacienti s rosaceou v porovnání s kontrolní skupinou mají častěji vyšší hodnoty krevního tlaku (systolický i diastolický), zvýšený cholesterol (celkový i HDL), C-reaktivní protein, větší tloušťku epikardiálního tuku a vyšší incidenci inzulinové rezistence (3). Kontroverzní zůstává ale základní otázka, zda pacienti s rosaceou mají vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění. Některé studie to potvrzují, jiné ne. Většinou jde o retrospektivní analýzy z databází. Ve většině publikací nebyl zjištěn vztah rosacey a mozkových cévních příhod (4–6). Zajímavý je také možný příznivý efekt léčby tetracykliny, kdy léčení pacienti měli menší výskyt aneurysmat aorty než kontrolní skupina (7).

## Respirační nemoci

Z respiračního traktu jsou u rosacey nejčastěji postiženy horní dýchací cesty ve formě chronické rhinosinuitidy (8). Celkem ojediněle je popisován častější výskyt chronické obstrukční plicní nemoci.

## Gastrointestinální nemoci

U rosacey se vyskytuje celé spektrum gastrointestinálních onemocnění. Mezi nejčastější patří ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc, celiakie, dráždivý tračník, gastroezofageální reflux, infekce *Helicobacter pylori* (HP) a bakteriální přerůstání tenkého střeva (SIBO) (9). V rozsáhlé studii provedené v Dánsku (49 475 pacientů s rosaceou a 4 312 213 pacientů jako kontrolní skupina) se u pacientů s rosaceou zjistila vyšší prevalence celiakie, Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy, infekce HP, SIBO i dráždivého tračníku (10). V americké studii (3 485 pacientů s rosaceou) zjistili autoři rovněž významně vyšší prevalenci ezofagitidy, refluxní nemoci jícnu, Barretův jícen, nediabetickou gastroparézu, infekci HP, SIBO, dráždivý tračník (IBS), Crohnovu nemoc i divertikulitidu v porovnání s kontrolní skupinou (11).

## Neurologické a psychiatrické nemoci

Ve studii provedené v Dánsku (12) se potvrdilo, že rosacea představuje nezávislý rizikový faktor pro vznik Parkinsonovy nemoci. U pacientů s oční formou rosacey se riziko vzniku Parkinsonovy nemoci zvyšovalo na dvojnásobek, naopak, u pacientů léčených tetracyklinem se riziko snižovalo. Také studie provedená v USA (analýza elektronických záznamů 803 005 jedinců) prokázala zvýšené riziko vzniku Parkinsonovy choroby u pacientů s rosaceou (13). V roce 2011

popsal Scharschmidt tzv. neurogenní rosaceu jako zvláštní podtyp rosacey (14). Nejčastěji se projevuje jako pálení, bodání nebo svědění v obličeji. V současnosti se předpokládá, že by mohlo jít o neuropatii drobných nervových zakončení (15). U pacientů s rosaceou se častěji popisují i bolesti hlavy.

Z psychiatrických onemocnění jsou časté deprese (16) a velmi častá je také migréna. Prevalence migrény u pacientů s rosaceou dosahovala 54 % a prevalence rosacey 65 % u pacientů s migrénou (17). Migrény se častěji vyskytují u pacientů s oční formou rosacey.

U rosacey se také častěji vyskytuje Alzheimerova choroba a demence (18).

## Malignity

Riziko vzniku malignit u pacientů s rosaceou je podobné jako u ostatní populace, avšak existuje několik studií, ve kterých autoři zjistili vyšší riziko pro některé typy nádorů postihujících mozek, játra, prsa, štítnou žlázu a kůži. Naopak u pacientů s rosaceou se předpokládá snížený výskyt rakoviny plic. V nedávno provedené studii Chang a kol. nenalezli žádný rozdíl ve výskytu malignit u pacientů s rosaceou (n = 65 526) a kontrolní skupinou (19).

## Autoimunitní choroby

Někteří autoři popisují častější výskyt autoimunitních onemocnění, jako jsou diabetes mellitus I. typu, celiakie, sclerosis multiplex, revmatoidní artritida. Egeberg a kol. zjistili vyšší riziko pro toto onemocnění jen u žen, u mužů bylo vyšší riziko jen pro revmatoidní artritidu (20). Také hypotyreóza (na podkladě autoimunitní tyreoiditidy) se u pacientů s rosaceou vyskytuje častěji (21). V literatuře jsou popisovány další autoimunitní nemoci – Sjögrenův syndrom, systémová skleróza, ankylozující spondylitida, autoimunní tyreoiditida, alopecia areata a vitiligo.

## Závěr

Ukazuje se, že rosacea může být spojena s výskytem celé řady dalších významných onemocnění, které mohou mít pro pacienta závažné důsledky. Někteří autoři se domnívají, že rosacea by se již neměla považovat za lokalizované kožní onemocnění, ale za patologii se systémovou odezvou. Pro internisty to znamená, že s problematikou musí být obeznámeni a k pacientovi s rosaceou přistupovat ze širšího pohledu a včas diagnostikovat a léčit případné komorbidity.

**Tab. 1.** Komorbidity u rosacey.

Nemoci	Diagnózy	Citace
Kardiologické	Art. hypertenze, dyslipidemie, inzulinová rezistence	3–7
Respirační	Chronická rhinosinuitida	8
Gastrointestinální	Refluxní choroba jícnu, infekce HP, SIBO, ulcerózní kolitida a Crohnova nemoc	9–11
Neuropsychiatrické nemoci	Parkinsonova nemoc, deprese	12–18
Nádory	Vyšší riziko pro některé typy nádorů postihující mozek, játra, prsa, štítnou žlázu a kůži	19
Autoimunitní nemoci	Diabetes mellitus I. typu, celiakie, sclerosis multiplex, revmatoidní artritida	20–21

## LITERATURA

1. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, et al. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):282-289.
2. Morss-Walton P, McGee JS. Rosacea, not just skin deep: Understanding the systemic disease burden. *Clin Dermatol*. 2021;39(4):695-700.
3. Tsai TY, Chiang YY, Huang YC. Cardiovascular Risk and Comorbidities in Patients with Rosacea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00300.
4. Zhang J, Yan Y, Jiang P, et al. Association between rosacea and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(9):2715-2722.
5. Li Y, Guo L, Hao D, et al. Association between Rosacea and Cardiovascular Diseases and Related Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7015249. doi: 10.1155/2020
6. Choi D, Choi S, Choi S, et al. Association of Rosacea With Cardiovascular Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(19):e020671.
7. Dosal JR, Rodriguez GL, Pezon CF, et al. Effect of tetracyclines on the development of vascular disease in veterans with acne or rosacea: A retrospective cohort study. *J Investig Dermatol*. 2014;134:2267-2269.
8. Woo YR, Kim HS, Lee SH, et al. Systemic Comorbidities in Korean Patients with Rosacea: Results from a Multi-Institutional Case-Control Study. *J. Clin. Med*. 2020; 9(10):3336.
9. Wang FY, Chi CC. Rosacea, Germs, and Bowels: A Review on Gastrointestinal Comorbidities and Gut-Skin Axis of Rosacea. *Adv Ther*. 2021;38(3):1415-1424.
10. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, et al. Rosacea and gastrointestinal disorders: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):100-106.
11. Yi JZ, Lukac D, Pagani K, et al. Rosacea and upper gastrointestinal disorders: a case-control study from a large, urban academic centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):e227-e229.
12. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al Exploring the Association Between Rosacea and Parkinson Disease: A Danish Nationwide Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2016;73(5):529-34.
13. Mathieu RJ, Guido N, Ibler E et al. Rosacea and subsequent diagnosis for Parkinson's disease: a large, urban, single center, US patient population retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(4):e141-e144.
14. Scharschmidt TC, Yost JM, Truong SV et al. Neurogenic rosacea: a distinct clinical subtype requiring a modified approach to treatment. *Arch Dermatol*. 2011;147(1): 123-6.
15. Li M, Tao M, Zhang Y, et al. Neurogenic rosacea could be a small fiber neuropathy. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1122134.
16. Heisig M, Reich A. Psychosocial aspects of rosacea with a focus on anxiety and depression. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:103-107.
17. Wienholtz NKF, Christensen CE, Zhang DG et al. Clinical characteristics of combined rosacea and migraine. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:1026447.
18. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Patients with rosacea have increased risk of dementia. *Ann Neurol*. 2016;79(6):921-8.
19. Chang TH, Ho HJ, Chang YT, et al. Is rosacea a risk factor for cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *Dermatol Sin* 2020;38:15-21
20. Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, et al. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(4):667-72.e1.
21. Akin Belli A, Alatas ET, Kara Polat A, et al. Assessment of thyroid disorders in patients with rosacea: a large case-control study. *An Bras Dermatol*. 2021;96(5):539-543.

# Vnitřní lékařství

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