

# Vnitřní lékařství

# 8

2023  
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

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



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST



## HLAVNÍ TÉMA – PRÁCE OCENĚNÉ NA 40. DNECH MLADÝCH INTERNISTŮ

Glykační index hemoglobinu (HGI) jako marker individuální glykace u diabetu

Nevídaná rabdomyolýza

Parametre deformácie ľavostranných oddielov srdca a koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie u pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania

Miera opakovanej hospitalizácie pacientov s cirhózou a jej rizikové faktory

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Deprese a kardiovaskulární choroby

Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory – novinky ve farmakoterapii

Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů

## DOPORUČENÝ POSTUP

Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D.

Datum vydání doporučení: 2023

## CO JE NOVÉHO V...

Co je nového v nefrologii?

Obsahuje  
i E-VERZI



**Spojili jsme síly**

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

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

# Sitagliptin STADA

## UDRŽENÍ POŽADOVANÉ HLADINY GLYKEMIE



- Sitagliptin STADA zabraňuje degradaci inkretinů (GLP-1 a GIP) blokáci enzymu DPP4
- Inkretiny účinně snižují glykémii tím, že zvyšují sekreci inzulínu, snižují sekreci glukagonu a snižují apoptózu B-buněk pankreatu
- Sitagliptin STADA nezvyšuje tělesnou hmotnost
- Nízké riziko hypoglykémie
- Dobrý bezpečnostní profil
- Pohodlné perorální podávání jednou denně

### Zkrácená informace o přípravku: Sitagliptin STADA 100 mg, potahované tablety

**Indikační skupina:** léky používané při diabetu inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). **Složení:** jedna tableta obsahuje sitagliptini hydrochloridum odpovídající sitagliptinu 100 mg. **Indikace:** u dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu je přípravek Sitagliptin STADA indikován ke zlepšení kontroly glykémie: **v monoterapii:** u pacientů, u kterých úprava stravy a cvičení samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie, a u kterých není vhodný metformin v důsledku kontraindikací nebo nesnášenlivosti. **v dvojkombinační perorální terapii v kombinaci:** • s metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. • s derivátem sulfonfylmočoviny v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání maximální tolerované dávky derivátu sulfonfylmočoviny samotného nezajistí dostatečnou úpravu glykémie, a kdy je metformin nevhodný kvůli kontraindikacím nebo nesnášenlivosti. • s agonistou receptoru aktivovaného peroxi-zómovým proliferátorem gama (PPAR $\gamma$ ) (tj. thiazolidindionem), kdy použití agonisty PPAR $\gamma$  je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus agonista PPAR $\gamma$  samotné neposkytují dostatečnou kontrolu glykémie. **v trojkombinační perorální terapii v kombinaci:** • s derivátem sulfonfylmočoviny a metforminem v případech, kdy úprava stravy a cvičení při dvojkombinační terapii těmito léčivými přípravky nezajistí dostatečnou úpravu glykémie. • s agonistou PPAR $\gamma$  a metforminem, kdy použití agonisty PPAR $\gamma$  je vhodné a kdy úprava stravy a cvičení plus dvojkombinační terapie těmito léčivými přípravky neposkytuje dostatečnou kontrolu glykémie. **Dávkování a způsob užívání:** 100 mg sitagliptinu jednou denně. Pokud se používá v kombinaci s metforminem a/nebo agonistou PPAR $\gamma$ , je nutno zachovat dávku metforminu a/nebo agonisty PPAR $\gamma$  a přípravek Sitagliptin STADA podávat souběžně. Jestliže je přípravek Sitagliptin STADA užíván v kombinaci s derivátem sulfonfylmočoviny nebo s inzulínem, pak je možné zvážit nižší dávku derivátu sulfonfylmočoviny nebo inzulínu, aby se snížilo riziko hypoglykémie (viz bod 4.4). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (GFR  $\geq 30$  až  $< 45$  ml/min) je dávka sitagliptinu 50 mg jednou denně. **Pediatrická populace:** Sitagliptin nemá být používán u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let z důvodu nedostatečné účinnosti. **Způsob podání:** lze užívat spolu s jídlem nebo bez jídla. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1 (viz body 4.4 a 4.8). **Interakce:** riziko klinicky významných interakcí při podávání sitagliptinu je nízké. **Hlavní nežádoucí účinky:** hypoglykémie, bolest hlavy. **Upozornění:** Sitagliptin se nemá podávat pacientům s diabetem 1. typu nebo používat k léčbě diabetické ketoacidózy. Užívání inhibitorů DPP-4 je spojováno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Byla pozorována hypoglykémie, pokud byl sitagliptin používán v kombinaci s inzulínem nebo derivátem sulfonfylmočoviny. Při zvažování použití sitagliptinu v kombinaci s jiným antidiabetikem je nutno zkontrolovat podmínky použití takového antidiabetika u pacientů s poruchou funkce ledvin. **Hypersenzitivní reakce:** po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených sitagliptinem hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu. **Těhotenství a kojení:** vzhledem k nedostatku údajů týkajících se použití u člověka se sitagliptin nemá během těhotenství a kojení užívat. **Balení na trhu:** PVC/PVDC/hliníkové blistry obsahující 14, 28, 30, 56, 98 tablet. **Podmínky uchování:** U Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Datum poslední revize textu:** 6. 5. 2022. **Držitel rozhodnutí o registraci:** STADA Arzneimittel AG, Německo. **Registrační číslo:** 18/273/19-C. **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.**

# 2024: ROK INTERNY

Internisté z celého světa se sejdou v České republice, Praha se stane hlavním městem i křižovatkou interny – alespoň na rok.

Důvodů, proč nazývat rok 2024 rokem interny (vnitřního lékařství) je jistě mnoho. Nebudu se ale prioritně zabývat tím, čím interna je dlouhodobě – páteřním, základním oborem českého zdravotnictví z pohledu léčebně preventivní péče, ani rolí a významem interny při vzdělávání lékařů velké rodiny interních oborů.

K napsání tohoto úvodníku mě inspiroval fakt, že v roce 2024, konkrétně 30. 10. až 2. 11. bude v Praze probíhat Světový internistický sjezd (World Congress of Internal Medicine, WCIM). Kongres je organizován celosvětovou International Society of Internal Medicine, ISIM, která sdružuje přes 60 členských zemí. Je to skutečně tak významné? A jestliže ano, tak proč?

V první řadě je třeba zdůraznit, že organizace velkých kongresů je svěřována zemím, které patří mezi neaktivnější z hlediska mezinárodní spolupráce, a dalo by se říci, že hrají v koncertu mnoha odborných společností první housle. To znamená, že Česká republika je vnímána jako seriózní partner pro spolupráci.

Stejně tak je jasné, že vybraná, organizací pověřená společnost reprezentuje obor na nejvyšší úrovni. Spolupráce a vytvoření programu za účasti renomovaných odborníků vyžaduje předchozí kontakty mezi domácími a zahraničními experty. Bez takových kontaktů se nepodaří zajistit účast skutečných „hvězd oboru“. To, že jsme byli vybráni pro organizaci WCIM, svědčí o tom, že česká interna je vnímána jako vysoce kvalitní i z mezinárodního hlediska.

Jistě nelze nezmínit ani společenskou stránku organizace. Naše země je nahlížena jako krásná, bezpečná, rozvinutá a především pohostinná. I proto organizujeme WCIM.

Kongres bude kompletním přehledem toho nejdůležitějšího, nového, moderního i praktického ze všech oborů vycházejících

z interny. Bude tak příležitostí načerpat informace doma, navíc pro mnohé kolegy bude i příležitostí prezentovat vlastní výsledky na mezinárodním fóru a přitom doma. Pro členy ČIS a dalších odborných společností bude účast na WCIM facilitována tím, že vstup na WCIM bude navázán na paralelně probíhající výroční sjezd České internistické společnosti ČLS JEP.

Samozřejmě že je příjemné, že po covidových letech prakticky bez možnosti osobního setkávání i po chabé náhradě distančně a hybridně organizovaných akcí máme možnost se sejít osobně. Především ale: Díky spolupráci s mnoha českými „opinion leadery“ a dalšími zahraničními „špičkami v oboru“ se daří vybudovat opravdu velmi atraktivní program. Začali jsme s programem brzy, aktualizovat budeme průběžně. Sledujte prosím, co nového se děje, na webových stránkách [www.WCIM2024.com](http://www.WCIM2024.com).

Ale hlavně. Připojte se k nám, odebírejte newsletter a zaregistrujte se na duální kongres: 37. WCIM a 31. Výroční kongres ČIS 2024 v Praze.

Rok 2023 byl z hlediska ČIS rokem výročním. Společnost oslavila 70 let od založení, proběhl 30. výroční sjezd i 30. cyklus seminářů Interna Informans. Snad se tento výroční rok naší společnosti vydařil.

Rok 2024 má pak potenciál stát se dalším milníkem v životě české interny a v širším slova smyslu i výkladní skříní české medicíny. Aby to tak bylo, potřebujeme i trochu štěstí, energie k práci, kooperaci s profesionálními organizátory a mnohé další. Především ale potřebujeme Vás, internisty i specialisty dalších oborů. Bez Vás by to celé ani nemělo cenu. Těšíme se na Vás.

*Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FEFIM, FACP  
Předseda České internistické společnosti ČLS JEP  
Prezident 37. WCIM*

**WORLD CONGRESS  
OF INTERNAL MEDICINE**

**THE 37TH WCIM 2024  
PRAGUE  
CZECH REPUBLIC**

**SAVE THE DATE  
30. 10. – 2. 11. 2024**

**PRAGUE, CZECH REPUBLIC  
PRAGUE CONGRESS CENTRE**

**[WWW.WCIM2024.COM](http://WWW.WCIM2024.COM)**



# Obsah


 článek v e-verzi

## SLOVO ÚVODEM / FOREWORD

### 2024: ROK INTERNY

Richard Češka - - - - - 479

## EDITORIAL / EDITORIAL

### Hlavní téma – práce oceněné na 40. dnech mladých internistů

Pavel Horák - - - - - 484

## HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

### Glykační index hemoglobinu (HGI) jako marker individuální glykace u diabetu

 Haemoglobin glycation index (HGI) as a marker of individual glycation in diabetes  
 Martin Pehr, Jan Škrha jr. - - - - - 485

### Nevídaná rhabdomyolýza

 Unusual presentation of rhabdomyolysis  
 Kristína Liachovická, Věra Sztuchlíková, Lucie Lysková, Jiří Orság, Zdenka Kosatíková, Miroslav Hrubý,  
 Jiří Vymětal, Karel Krejčí - - - - - 488

### Parametre deformácie ľavostranných oddielov srdca a koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie u pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania

 Deformation parameters of left heart and serum levels of markers of endothelial dysfunction in patients with acute decompensation of chronic heart failure  
 Jakub Jurica, Ján Staško, Martin Jozef Péč, Ingrid Škorňová, Peter Galajda, Tomáš Bolek,  
 Marek Cingel, Matej Samoš, Marián Mokáň - - - - - 494

### Miera opakovanej hospitalizácie pacientov s cirhózou a jej rizikové faktory

 Rate of repeated hospitalization of patients with cirrhosis and its risk factors  
 Petra Vrbová, Tomáš Koller - - - - - 500

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE



### Zdůvodnění a přínos hodnotové anamnézy v klinické praxi: postoj pedagogů vnitřního lékařství

 Rationale and benefits of value history in clinical practice: attitudes of internal medicine teachers and physicians  
 Kateřina Rusinová, Tereza Sládková, Michal Vrablík, Alexandra Židková, Tereza Petrů, Pavel Dušek,  
 Martin Matějovič

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### Deprese a kardiovaskulární choroby

 Depression and cardiovascular disorders  
 Dana Končelíková Kamarádová - - - - - 506

### Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory – novinky ve farmakoterapii

 Heart failure with mildly reduced ejection fraction – updates in pharmacotherapy  
 Alžběta Trčková, Lenka Špinarová - - - - - 510

### Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů

 New version of STOPP-START criteria 2023. A suitable tool for drug prescribing optimization in older patients  
 Eva Topinková, Daniela Fialová - - - - - 516



## 2. kongres diabetologie pro praxi

31. 1. 2024  
CENTRAL PARK FLORA,  
OLOMOUC

### AKCE SE USKUTEČNÍ

- prezenčně v Central Parku Flora Olomouc

### ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

### POŘADATEL

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

### REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 30. 11. 2023: 700 Kč
- při registraci od 1. 12. 2023: **900 Kč**
- na místě: **1 100 Kč**

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



### DIABETES

#### ... a novinky ve farmakoterapii

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Diabetes a steatóza** – Rušavý Z.
- **Glifloziny a příznivé metabolické změny** – Krčma M.
- **Novinky v léčbě inzulinem** – Krystyník O.
- **Novinky v léčbě dyslipidemie u diabetiků** – Karásek D.

#### ... a oční komplikace

MUDr. Magdalena Kováčová

- **Změny povrchu oka u pacientů s diabetem mellitem** – Mahelková G.
- **Současné možnosti léčby diabetického makulárního edému** – Česká Burdová M.
- **Péče o pacienty s proliferativní diabetickou retinopatií** – Kováčová M.

#### ... využití nejnovějších technologií

prof. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

- **Patch pumpy a smart technologie v diabetologii** – Prázný M.
- **Automatické dávkování inzulinu v uzavřených okruzích** – Do QD
- **IP Screening diabetické retinopatie za pomoci umělé inteligence v diabetologické ambulanci** – Doležalová B.

#### DISKUZNÍ PANEL: Diabetická noha

MUDr. Vladimíra Fejfarová, Ph.D.

- **Podiatrická péče v ČR a její refundace** – Fejfarová V.
- **Prevence a systém vyhledávání pacientů v riziku SDN** – Koliba M.
- **Problémy z podiatrické klinické praxe** – Prýmková V.
- **Diabetic Foot attack v klinické praxi** – Flekač M.

IP = interaktivní přednáška

Průběžně aktualizovaný program a registrace:  
[www.diabetologiepropraxi.cz](http://www.diabetologiepropraxi.cz)



## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

- E Sepsou asociovaná diseminovaná intravaskulární koagulácia – stály problém súčasnosti**  
Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation – an ongoing problem today  
Jaromír Tupý
- E Přehlédnutý karcinom horní části gastrointestinálního traktu (PEUGIC) – od epidemiologie k analýze hlavních příčin**  
Overlooked upper gastrointestinal tract cancer (PEUGIC) – from epidemiology to root cause analysis  
Michal Štěpán, Barbora Pipek, Patrik Tokoš, Petr Fojtík, Přemysl Falt

## KOMENTÁŘ / COMMENTARY

- E Gastroskopie: jak najít i desátého?**  
Gastroscopy: how to find even the tenth?  
Jiří Cvrany

## DOPORUČENÝ POSTUP / RECOMMENDED PRACTICE

**Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D. Datum vydání doporučení: 2023**

Diagnosis and therapy of chronic hepatitis D: Czech national guidelines. The date of release: 2023

Petr Husa, Jan Šperl, Petr Urbánek, Soňa Fraňková, Pavel Dlouhý - - - - - 525

## CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

**Co je nového v nefrologii?**

What's new in nephrology?

Ivan Zahradka, Ondřej Viklický - - - - - 534

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

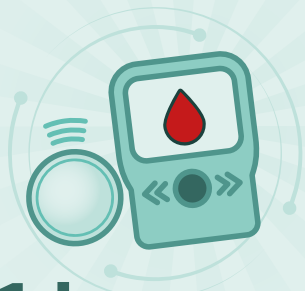
- E Vaskulární změny, které mohou ovlivnit prognózu pacientů a které by mohl hledat i internista, diabetolog, lipidolog či praktický lékař**  
Vascular changes that may affect the prognosis of patients and that could also be looked for by an internist, diabetologist, lipidologist or general practitioner  
Jiří Matuška

MĚJTE SE V NOVÉM  
ROCE TAK HEZKY JAKO  
NAŠI MAZLÍČCI

PF 2024







# 1. kongres diabetologie pro praxi

14. 2. 2024  
PARKHOTEL  
PLZEŇ

## AKCE SE USKUTEČNÍ

- Parkhotel Congress Center Plzeň,  
U Borského parku 31, Plzeň

## ODBORNÝ GARANT

- prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

## POŘADATEL

- SOLEN, s. r. o., v odborné spolupráci  
s I. interní klinikou FN Plzeň

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 12. 2023: 700 Kč
- při registraci od 1. 1. 2024: 900 Kč
- na místě: 1 100 Kč
- 25% sleva pro lékaře do 35 let

Předplatitelé časopisů **Vnitřní lékařství**  
a **Medicína pro praxi** na rok 2024  
mají nárok na **50% slevu**  
z registračního poplatku.

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



www.visitplzen.eu

V lednu 2023 jsme v Olomouci uspořádali 1. ročník Kongresu diabetologie pro praxi. Vzhledem k tomu, že kapacita sálu byla zcela zaplněna a účastníkům se odborný program velice líbil, rozhodli jsme se, že budeme nejen pokračovat v tradici olomouckých kongresů, ale navíc tuto vzdělávací akci zorganizujeme i v Plzni, aby se vynikající přednášky dostaly k širšímu okruhu posluchačů.

V únoru 2024 se na vás tedy těšíme na prvním ročníku Kongresu diabetologie pro praxi v Plzni.

## Diabetes mellitus a kardiologie

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

- **Diabetes a kardiovaskulární riziko** – Karásek D.
- **Fibrilace síní u diabetiků** – Vančura V.
- **Diabetes a sport** – Rušavý Z.

## Diabetes mellitus a uro-gynekologická problematika

doc. MUDr. Tatána Šrámková, CSc.

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

## Diabetes a játra

prof. MUDr. Zdeněk Rušavý, Ph.D.

- **Jaterní steatóza a diabetes**

## Diabetes mellitus jako psychosomatický problém

prof. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.

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

## Obezita

MUDr. Roman Dohnal

- **Nízkosacharidová strava** – Dohnal R.
- **Poruchy dýchání ve spánku u obézních pacientů** – Vyskočilová J.
- **Spektrum bariatrických operací** – Dočkal J.

Vše podstatné  
najdete na webu:  
[www.diabetologieplzen.cz](http://www.diabetologieplzen.cz)



# Hlavní téma – práce oceněné na 40. dnech mladých internistů

Milé kolegyně a milí kolegové,

dovolte mi, abych se ve svém krátkém úvodníku vrátil v myšlenkách na počátek června 2023, kdy jsme v Olomouci hostili 40. ročník Dnů mladých internistů České republiky a Slovenska. Setkání se zúčastnilo 80 lékařek a lékařů nepřekračujících věk 35 let, kteří přednesli 64 příspěvků. Atmosféra konference, probíhající v prostorách Teoretických ústavů Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci, byla velmi pracovní a příjemná a zazněla spousta velmi zajímavých sdělení. Mnohé práce měly charakter originálních sdělení, kdy účastníci prezentovali výsledky vlastního klinického výzkumu, jiné pak byly zajímavé kazuistiky či přehledová sdělení. Abstrakta konference byla publikována jako elektronické suplementum Vnitřního lékařství, které také uveřejnilo zprávu o konání a výsledcích konference a o udělených cenách. Časopis nabídl svou tištěnou platformu účastníkům konference k zveřejnění jejich prací v plném znění.

Je velmi dobře, že této nabídce využili dvě autorky a dva autoři figurující mezi oceněnými a připravili publikační výstupy svých prací. MUDr. Martin Pehr (3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha) se ve svém článku věnuje glykačnímu indexu hemoglobinu. Jedná se o nový parametr kompenzace diabetu kombinující data získaná na základě kontinuální monitorace glykemie senzorem a hodnotu tradičně stanoveného glykovaného hemoglobinu ( $HbA_{1c}$ ). Glykační index hemoglobinu je ukazatel interindividuální variability glykace a jeho použití může odstranit nepoměr mezi  $HbA_{1c}$  odhadovaným z kontinuální monitorace glukózy a laboratorně změřeným  $HbA_{1c}$ . Oba tyto ukazatele popisují odlišný

aspekt kompenzace diabetu a oba přispívají k optimálnímu nastavení léčby. MUDr. Kristýna Liachovická (3. interní klinika – nefrologická, revmatologická, endokrinologická, FN a LF UP Olomouc) zpracovala zajímavou kazuistiku popisující akutní selhání ledvin v souvislosti s rhabdomyolýzou při virové infekci a rovněž terapii vedoucí k úspěšné restituci renálních funkcí. Práce MUDr. Jakuba Juricy (1. interní klinika, Jesseniova lékařská fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin) se zabývá výzkumem měření novějších parametrů deformace levostranných srdečních oddílů u srdečního selhání, porovnává echokardiografické nálezy u nemocných se srdečním selháním a u zdravých kontrol. Věnuje se také potenciálnímu sérovému ukazateli srdečního selhání VEGF (Vaskulární endotelový růstový faktor). Pozoruhodnou sondou do závažné prognózy pacientů hospitalizovaných s cirhózou jater pak představuje publikace MUDr. Petry Vrbové (5. interní klinika LF UK a UN Bratislava). Věnuje se faktorům, které přispívají k jejich rehospitalizaci a významně zvýšenému riziku úmrtí.

Mám velkou radost, že tito účastníci konference věnovali nemalé úsilí přípravě textů do Vnitřního lékařství. Věřím, že se z nich stanou pravidelní přispěvatelé a samozřejmě také čtenáři našeho časopisu věnovaného interní medicíně. Přeji nám všem, aby se nám dařilo oslovovat ještě více mladých autorů, kteří budou ve Vnitřním lékařství publikovat své práce.

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

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

## Sborník abstrakt ze 40. dnů mladých internistů



**Prolistovat  
si jej  
můžete zde**



# Glykační index hemoglobinu (HGI) jako marker individuální glykace u diabetu

Martin Pehr, Jan Škrha jr.

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

Glykovaný hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) je zlatým standardem v hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Má však i své limity a nespolehlivý může být především u chronické renální insuficience, anémií a dalších poruch červené krevní řady. S rostoucím využíváním kontinuálních glukózových senzorů v terapii diabetu je stále častěji vyjadřována kompenzace diabetu pomocí GMI (glucose management indicator) založeném na průměrné glykemii naměřené senzorem. U části pacientů se však liší od hodnoty glykovaného hemoglobinu  $HbA_{1c}$  stanoveného v laboratoři. Tuto diskrepanci charakterizuje glykační index hemoglobinu – HGI (hemoglobin glycation index;  $HGI = HbA_{1c} - GMI$ ). Pacienti se zvýšeným HGI mají vyšší glykemickou variabilitu i vyšší četnost diabetických komplikací, což podporuje představu o nepříznivém vlivu glykace na rozvoj diabetických cévních změn. Pacienti s vysokým HGI by proto k prevenci chronických komplikací mohli profitovat z individuálně nastavených přísnějších glykemických cílů.

**Klíčová slova:** glykační index hemoglobinu, kontinuální glukózový senzor, GMI, glykovaný hemoglobin, diabetes mellitus.

## Haemoglobin glycation index (HGI) as a marker of individual glycation in diabetes

Glycated haemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) is the golden standard in the assessment of long-term diabetes control. It has certain flaws and can be misleading especially in chronic kidney disease, anaemia and other RBC disturbances. The growing use of continuous glucose sensors has enabled the assessment of diabetes control by the glucose management indicator (GMI) based on average glycaemia and thus glycation only. In certain patients, GMI differs significantly from  $HbA_{1c}$ , which reflects both glycation and deglycation processes together. This difference is characterised by the haemoglobin glycation index (HGI).  $HGI = HbA_{1c} - GMI$ . The higher HGI observed in patients is associated with higher glycaemic variability and greater incidence of diabetic complications. This association suggests the harmful role of increased glycation in the pathogenesis of diabetic vascular changes. Patients with high HGI could profit out of individually adjusted and stricter glycaemic targets.

**Key words:** haemoglobin glycation index, glucose management indicator, glycated haemoglobin,  $HbA_{1c}$ , CGM, diabetes mellitus.

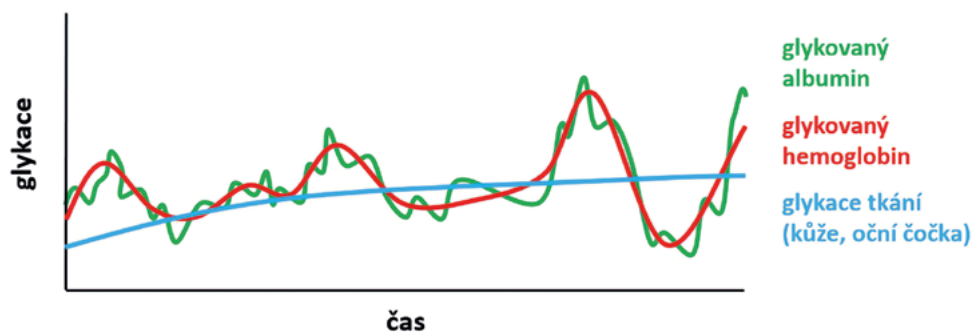
## Úvod

S rostoucí prevalencí diabetu je stále aktuálnější hledání lepších způsobů měření glykemie, markerů kompenzace a předcházení dlouhodobým komplikacím. Glykovaný hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) je zlatým standardem hodnocení dlouhodobé kompenzace diabetu. Vypovídá o stavu kompenzace za poslední dva až tři měsíce. Bohužel však má limity, které jsou úzce spojené s obratem hemoglobinu v organismu a jeho expozicí glukóze. U stavů s vyššími ztrátami erytrocytů (například krvácení, malignity či hemolytické anémie) nebo po krevních převodech je jeho hodnota falešně snížena. Naopak zvýšené hodnoty pozorujeme

mimo jiné u starších pacientů a u stavů s prodlouženým přežíváním erytrocytů (1).

Dalšími ukazateli kompenzace diabetu jsou například glykovaný albumin nebo fruktosamin (Obr. 1), které reflektují lépe krátkodobé změny v kompenzaci (2). Na druhé straně spektra jsou metody zaměřené na stanovení glykace proteinů s dlouhým poločasem, jako je kupříkladu měření autofluorescence oční čočky nebo měření kožní autofluorescence (3, 4). Žádná z těchto metod ale zatím nebyla uvedena do běžné klinické praxe.

Aktuální kompenzaci hodnotíme podle glykemie z kapilární či venózní krve. Především u pacientů s diabetem 1. typu (DM1) rychle

**Obr. 1.** Schematické srovnání různých ukazatelů glykace. Zdroj: archiv autora

roste prevalence senzorů pro kontinuální měření glykemie. Kontinuální glukózové senzory (CGM) jsou moderním doplňkem k monitoraci glykemie umožňujícím pacientovi nepřetržitě sledovat vývoj glykemie a adekvátně k tomu upravovat dávkování inzulínu a příjem sacharidů. CGM bezdrátově odesílají data do pacientova mobilního telefonu a pomocí nastavitelných alarmů pacienta včas upozorní na blížící se hypoglykemie i hyperglykemie. Obdobou CGM jsou senzory pro okamžitou monitoraci glykemie (FGM), které umožňují pacientovi měřit glykemii přiložením čtečky k senzoru, avšak donedávna neměly funkci alarmů. Díky těmto technologiím pacienti s CGM/FGM dosahují těsnější kompenzace diabetu a mají menší výskyt hypoglykemií. CGM/FGM se tak stávají standardem péče o DM1 (5, 6). CGM/FGM měří koncentraci glukózy ve tkáňovém moku, a mají tedy zpoždění zhruba 15 minut proti kapilární krvi. Pro stanovení okamžité glykemie tak zůstává zlatým standardem klasický kapilární glukometr.

### GMI – nový parametr kompenzace diabetu

Kontinuální glykemický profil umožňuje stanovit kompenzaci diabetu. K tomu slouží kromě výpočtu průměrné glykemie především ukazatel GMI (glucose management indicator), dříve též známý jako odhadovaný glykovaný hemoglobin (eHbA<sub>1c</sub>). GMI je odvozen od průměrné glykemie měřené glukózovým senzorem pomocí následující rovnice.

$$\text{GMI (mmol/mol)} = 12,71 + 4,70587 \times [\text{průměrná glykemie v mmol/l}]$$

Tento vztah byl odvozen a validován na základě dat z klinických studií, ve kterých měli pacienti průměrný HbA<sub>1c</sub> 56 ± 9 mmol/mol (7). Mezinárodně uznávaným standardem pro výpočet GMI je průměrná glykemie za 14 dnů CGM monitorace. Data za delší časový úsek monitorace se již významně neliší. Je ale důležité vzít v úvahu možnou změnu chování pacienta (ve smyslu vyšší adherence k režimovým i terapeutickým opatřením) těsně před plánovanou kontrolou.

Jak ukazují recentní práce, GMI je výrazně nadhodnocen u nediatetiků a při glykemiích blízko normy. Proto se v současné době nehodí pro diagnostiku diabetu. Jedním z možných vysvětlení je nedostatečné prozkoumání vztahu GMI a HbA<sub>1c</sub> u nediatetiků (8).

Každý z těchto ukazatelů vyjadřuje odlišný aspekt kompenzace diabetu a je třeba je sledovat oba pro optimální nastavení terapie (9). HbA<sub>1c</sub> vyjadřuje kompenzaci za 2–3 měsíce, je marker glykace, ale nereflkuje

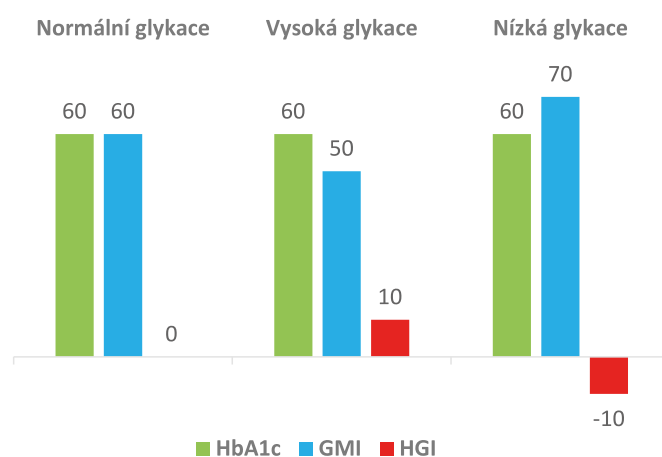
krátkodobé výkyvy nebo recentní změny a může být ovlivněn stavem erytropoézy. GMI lze spolehlivě určit již ze 14 dnů glykemických dat, v reálné ambulantní praxi se nám jeví jako nejpraktičtější použít 30 dnů záznamu, pokud je senzor aktivní nad 70 % času. GMI pružně reflektuje aktuální změny, ale je ovlivněn typem senzoru a jeho spolehlivostí, navíc nevypovídá o stavu de/glykace u konkrétního pacienta.

Vzorec pro výpočet GMI byl stanoven na základě dat z rozsáhlých patientských souborů. U velkého procenta pacientů je proto dobře použitelnou alternativou glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub>. V praxi se však setkáváme s případy, kdy se GMI výrazně liší od laboratorně stanoveného HbA<sub>1c</sub> (10). Podle různých autorů se to týká v závislosti na populaci 40–50 % pacientů (8, 11). To může být způsobeno například individuální mírou glykace u konkrétního pacienta. Pro objektivizaci tohoto procesu byl zaveden tzv. glykační index hemoglobinu (HGI).

### HGI – marker individuální glykace

HGI se vypočítá odečtením GMI od laboratorně stanoveného HbA<sub>1c</sub>. Je to parametr odrážející interindividuální míru glykace, která je ovlivněna např. aktivitou deglykačních enzymů fruktosamin 3-kinázy (FN3K) nebo glyoxalázy I (GLOI) (12). Aktivita těchto enzymů je do určité míry ovlivněna geneticky. Ve studiích na jednovaječných dvojčatech byly rozdíly v HGI dědičné ze 69 % (13).

$$\text{HGI (mmol/mol)} = \text{HbA}_{1c} \text{ (mmol/mol)} - \text{GMI (mmol/mol)}$$

**Obr. 2.** Vztah HbA<sub>1c</sub>, GMI a HGI – 3 pacienti s různou mírou glykace. Jednotky (mmol/mol). Zdroj: archiv autora

**Tipy pro praxi:**

- Průměrná glykemie ze 14 dnů CGM je dostatečně reprezentativní pro výpočet GMI (optimální je 30 dní záznamu, pokud je senzor aktivní nad 70 % času)
- HbA<sub>1c</sub> i GMI reflektují jiné aspekty kompenzace diabetu
- U CKD, hemolytických anémií a ostatních alterací krvetvorby je GMI spolehlivějším markerem kompenzace než HbA<sub>1c</sub>
- Pacienti s vyšším HGI mají vyšší četnost komplikací, a proto by měla být jejich léčba důslednější a intenzivnější, aby dosahovali přísnějších glykemických cílů

Proces glykace se samozřejmě netýká jen hemoglobinu, avšak postihuje všechny tkáně organismu. Pacienty s vyššími hodnotami HGI, tedy vyšším laboratorně stanoveným glykovaným hemoglobinem než jeho vypočtenou alternativou ze senzorových dat, označujeme za vysoké glykátory (14). Přitom vyšší míra glykace vyjádřená zvýšeným HGI je asociována se zvýšenou četností retinopatie, nefropatie, neuropatie, i ostatních diabetických komplikací (15–17). Dále je HGI považován za prediktor makrovaskulárních komplikací a zvýšené kardiovaskulární i celkové mortality (18–20). Možným vysvětlením je stále ne plně objasněná asociace zvýšeného HGI s vyšší četností hypoglykemií a zvýšenou glykemickou variabilitou, které se vlivem oxidačního stresu podílejí na rozvoji mikrovaskulárních komplikací (21, 22).

**LITERATURA**

1. Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, et al. HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance: A Real-World Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(4):253-258.
2. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF, et al. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(1):14-19.
3. Škrha J, Šoupal J, Prázný M, et al. Glykace proteinů oční čočky u diabetiků a její neinvazivní měření - první zkušenosti v České republice. *Vnitř Lék* 2015;61(4):346-350.
4. Blanc-Bisson C, Velayoudom-Cephise FL, Coughnard-Gregoire A, et al. Skin autofluorescence predicts major adverse cardiovascular events in patients with type 1 diabetes: a 7-year follow-up study. *Cardiovascular Diabetol.* 2018;17.
5. Šoupal J, Petruzelkova L, Grunberger G, et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(1):37-43.
6. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10128):1367-1377.
7. Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2275-2280.
8. Shah VN, Vigers T, Pyle L, et al. Discordance Between Glucose Management Indicator and Glycated Hemoglobin in People Without Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(5):324-328.
9. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, et al. The Fallacy of Average: How Using HbA1c Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8): 994-999.
10. Piona C, Marigliano M, Mozzillo E, et al. Evaluation of HbA1c and glucose management indicator discordance in a population of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(1):84-89.
11. Nayak AU, Singh BM, Dunmore SJ, et al. Potential Clinical Error Arising From Use of HbA1c in Diabetes: Effects of the Glycation Gap. *Endocr Rev.* 2019;40(4):988-999.
12. Škrha J, Muravska A, Flekac M, et al. Fructosamine 3-Kinase and Glyoxalase I Polymorphisms and Their Association With Soluble RAGE and Adhesion Molecules in Diabetes. *Physiol Res.* 2014;63:S283-S291.
13. Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap, (glycosylation gap) fraction of HbA(1c) in nondiabetic twins. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1739-1743.
14. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Lopez JMG et al. Estimation of the Glycation Gap in Diabetic Patients With Stable Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2447-2450.
15. Sakane N, Hirota Y, Yamamoto A et al. Factors associated with hemoglobin glycation index in adults with type 1 diabetes mellitus: The FGM-Japan study. *J Diabetes Investig.* 2023;14(4):582-590.
16. McCarter RJ, Gomez R, Hempe JM, et al. Biological variation in HbA(1c) predicts risk of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(6):1259-1264.
17. van Steen SCJ, Schrieks IC, Hoekstra JBL, et al. The haemoglobin glycation index as predictor of diabetes-related complications in the AleCardio trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(8):858-866.
18. Cheng PC, Hsu SR, Cheng YC, et al. Relationship between hemoglobin glycation index and extent of coronary heart disease in individuals with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2017;5.
19. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of Visit-to-Visit Glycemic Variability on the Risks of Macrovascular and Microvascular Events and All-Cause Mortality in Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2359-2365.
20. Hempe JM, Yang SP, Liu SQ et al. Standardizing the haemoglobin glycation index. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021;4(4).
21. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, et al. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):103-110.
22. Hempe JM, Liu S, Myers L, et al. The Hemoglobin Glycation Index Identifies Subpopulations With Harms or Benefits From Intensive Treatment in the ACCORD Trial. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1067-1074.

V praxi by tedy mohl být HGI použit k identifikaci pacientů ve zvýšeném riziku rozvoje komplikací, kteří by profitovali z reedukací, vyšší intenzity péče, případně individuálně nastavených přísnějších glykemických cílů, aby bylo dosaženo snížení glykemické variability i času v pásmu hypoglykemie, a zvýšení času v cílovém rozmezí.

**Závěr**

Glykační index hemoglobinu (HGI) je marker interindividuální variability glykace, který vysvětluje v praxi občas pozorovaný nepochopitelný rozdíl mezi glykovaným hemoglobinem HbA<sub>1c</sub> odhadovaným z kontinuální monitorace glukózy (GMI) a laboratorně změřeným HbA<sub>1c</sub>. Každý z těchto ukazatelů vyjadřuje odlišný aspekt kompenzace diabetu a je třeba je sledovat oba pro optimální nastavení terapie. U pacientů s vyššími hodnotami HGI se častěji vyskytují cévní komplikace, a je proto vhodné se na tyto pacienty prioritně zaměřit, opakovaně je edukovat, volit u nich systémy pro automatické inzulinové dávkování (AID), a terapii vést k těsnější kompenzaci, především se zaměřením na nižší glykemickou variabilitu a nižší četnost hypoglykemií. Zvýšený HGI u pacientů s komplikacemi podporuje představu o nepříznivém vlivu glykace na rozvoj diabetických cévních změn.

*Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165*

# Nevídaná rbdomyolýza

**Kristína Liachovická, Věra Sztuchlíková, Lucie Lysková, Jiří Orság, Zdenka Kosatíková, Miroslav Hrubý, Jiří Vymětal, Karel Krejčí**

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice Olomouc

Rbdomyolýza je potenciálně život ohrožující syndrom charakterizovaný nekrózou svalových buněk a uvolněním intracelulárního obsahu do cirkulace. Akutní poškození ledvin představuje jednu z jeho nejzávažnějších komplikací. Odhalení vyvolávajícího faktoru vyžaduje v některých případech značné diagnostické úsilí, jak dokumentuje i popisované kazuistické sdělení. Základ terapie tvoří, kromě ovlivnění samotné příčiny, časná a poměrně agresivní rehydratační terapie. V nejzávažnějších případech je nezbytná náhrada funkce ledvin, která se řídí renálními indikacemi. Eliminace samotného myoglobinu je ale při konvenční dialýze (i s použitím high-flux dialyzačních membrán) vzhledem k jeho molekulové velikosti (17kDa) nedostatečná. Významným krokem ke zlepšení eliminace myoglobinu při rbdomyolýze se stalo použití inovativních dialyzačních membrán propustných i pro látky s vyšší molekulovou hmotností, takzvané medium cut-off (MCO), či high cut-off (HCO) membrány. Jejich využití bylo v případě popisované pacientky klíčovým momentem při snaze o zvrácení akutního poškození ledvin s oligurií, hypervolemíí a dalšími provázejícími komplikacemi. Došlo k signifikantnímu poklesu myoglobinu v cirkulaci, rychlému zlepšení renálních funkcí a celkového klinického stavu.

**Klíčová slova:** akutní poškození ledvin, dialýza, high cut-off membrána, hydratace, medium cut-off membrána, rbdomyolýza.

## Unusual presentation of rhabdomyolysis

Rhabdomyolysis is a potentially life-threatening syndrome characterized by necrosis of muscle cells and release of intracellular contents into the circulation. Acute kidney injury represents one of its most serious complications. The detection of the causative factor requires considerable diagnostic effort in some cases, as documented in the case report. The basis of therapy, in addition to affecting the cause itself, is early and relatively aggressive rehydration therapy. In the most severe cases, replacement of renal function is necessary, guided by renal indications. However, elimination of myoglobin itself is insufficient in conventional dialysis (even with the use of high-flux dialysis membranes) due to its molecular size (17kDa). The use of innovative dialysis membranes permeable to higher molecular weight substances, the so-called medium cut-off (MCO) or high cut-off (HCO) membranes, has become an important step towards improving myoglobin elimination in rhabdomyolysis. In the case of the described patient, their use was a key moment in the attempt to reverse acute kidney injury with oliguria, hypervolaemia and other accompanying complications. There was a significant decrease in circulating myoglobin, rapid improvement in renal function and overall clinical status.

**Key words:** acute kidney injury, dialysis, high cut-off membrane, hydration, medium cut-off membrane, rhabdomyolysis.

## Úvod

Rbdomyolýza je syndrom charakterizovaný rozpadem příčně pruhované svaloviny s následným uvolněním intracelulárního obsahu, včetně elektrolytů, myoglobinu a dalších sarkoplazmatických proteinů – například kreatinkinázy (CK), aldolázy, laktátdehydrogenázy (LDH),

alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) – do cirkulace (1). Tento patologický stav může být způsoben celou řadou traumatických i netraumatických příčin (Tab. 1). Klinická manifestace je pestrá – od asymptomatického průběhu s pouhou elevací CK, až po závažné stavy jako hypovolemie při sekvestraci tekutin do poškozených

**Tab. 1.** Příčiny rabdomyolýzy

Příčiny rabdomyolýzy	Příklady
<b>Fyzikální</b>	
Traumatické	Crush syndrom, dopravní neštěstí, zemětřesení, prolongovaná imobilizace (léky či alkoholem navozená porucha vědomí atd.), poranění elektrickým proudem vysokého napětí
Námahové	Extrémně vyčerpávající cvičení, status epilepticus, delirium tremens
Svalová hypoxie	Embolizační uzávěr arterie, trombóza, svorkování cév během operace
Změny tělesné teploty	Maligní hypertermie, neuroleptický maligní syndrom, úpal, hypotermie
<b>Nefyzikální</b>	
Léky	Statiny, fibráty, neuroleptika, haloperidol, chlorpromazin, litium, antidepressiva, kortikosteroidy, zidovudin, benzodiazepiny, barbituráty, salicyláty, thiazidy, teofylin, fluorochinolony, trimetoprim/sulfometoxazol, amfotericin B, itrakonazol, levofloxacin, propofol, sukcinylcholin (u pacientů s muskulární dystrofií)
Toxické a návykové látky	Etanol, metanol, etylenglykol, heroin, metadon, kokain, kofein, MDMA, toluen, oxid uhelnatý, hadí jed, jed z pavouka, včelí jed
Infekce	Virus chřipky A a B, HIV, coxsackie virus, EBV, CMV, echovirus, enterovirus, adenovirus, varicella-zoster virus, <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Leptospira</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Escherichia coli</i> , mykotické infekce, malárie
Elektrolytové abnormality	Těžká hypokalemie, hypofosfatemie, hypokalcemie, hypo/hyponatremie, hyperosmolární stavy
Endokrinní poruchy	Hypo/hypertyreóza, diabetická ketoacidóza, hyperaldosteronismus
Autoimunitní onemocnění	Dermatomyozitida, polymyozitida
Genetické defekty	Poruchy glykolýzy a glykogenolýzy, poruchy lipidového metabolismu, familiální maligní hypertermie, Duchennova a Beckerova muskulární dystrofie, mitochondriální vady, G6PDH deficience, poruchy v Krebsově cyklu

svalů, těžké metabolické a elektrolytové abnormality a akutní poškození ledvin (acute kidney injury – AKI). Pacienti si nejčastěji stěžují na bolest svalů, jejich slabost, případně otok a ztuhlost, zejména v proximálních svalových skupinách (2). Pro léčbu rabdomyolýzy je rozhodující včasné podání parenterálních tekutin. Zahájení náhrady funkce ledvin se řídí renálními indikacemi. Eliminace myoglobinu je vzhledem k jeho molekulové hmotnosti při konvenční dialýze nedostatečná. Inovativní terapeutickou možností ve specifických případech představuje zařazení dialýz s takzvanou medium cut-off (MCO) či high cut-off (HCO) membránou, jejichž fyzikální vlastnosti umožňují účinnou eliminaci myoglobinu z krevního oběhu (3).

## Popis případu

72letá polymorbidní pacientka s permanentní fibrilací síní, s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu bez ST elevací s perkutánní koronární intervencí v roce 2009, s hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem mellitem druhého typu, po prodělané Graves-Basedowově tyreotoxikóze s eufunkcí štítné žlázy a po resekci karcinomu sigmoidea v roce 2021, avšak bez kontrolní kolonoskopie, byla vstupně ošetřena na Oddělení urgentního příjmu Fakultní nemocnice Olomouc dne 1. 1. 2023. Důvodem byla několik dní trvající rýma, kašel, bolesti hlavy, nevolnost a progresivní slabost všech končetin. Byla afebrilní, krevní tlak měla na spodní hranici normy, svaly končetin byly palpačně citlivé, jinak byl fyzikální nálezh bez pozoruhodností, CRP 4 mg/l a normoglykemie v kapilární krvi. Stav byl uzavřen jako respirační viróza se symptomatologií gastritidy, pacientce byl aplikován thiethylperazin (Torecan®) intramuskulárně, byla vybavena léky a propuštěna domů.

Dne 4. 1. 2023 byla pro zhoršení stavu přivezena sanitou na doporučení praktického lékaře opět na Oddělení urgentního příjmu – myalgie s omezenou hybností, slabost, zvracení a nepřijímání potravy. Potíží nepředcházelo trauma ani jiný závažný fyzikální stimul. V medikaci v době převzetí měla Metformin® 850 mg tbl., Rosucard® 40 mg tbl., Prectal® 35 mg tbl., Tezefort® 40/5 mg tbl., Warfarin® 5 mg tbl.,

Cipraxel® 10 mg tbl., Biopron® a suplementaci vitamínu B<sub>12</sub> intramuskulárně. Alergická anamnéza byla negativní. Dosud byla nemocná plně mobilní, v minulosti aktivní sportovkyně, povoláním pečovatka, zvyklá na pohyb, s hmotností 58 kg. Klinicky při druhé návštěvě urgentního příjmu již jevila známky dehydratace, byla slabá, hypomobilní, tlak krve byl 85/60 mm Hg, tepová frekvence 96/min, normosaturace, břicho bylo bez známek náhlé příhody břišní, po zavedení permanentního močového katétru odcházela moč barvy černého čaje. Ve vstupní laboratoři jsme detekovali kalemii 8,5 mmol/l, ureu 45,7 mmol/l, kreatinin (Cr) 656 μmol/l, ALT 9,9 μkat/l a AST 22,6 μkat/l, obstrukční jaterní enzymy byly v normě. Zvýšené byly i amyláza 5,5 μkat/l a lipáza 7,2 μkat/l. Glukóza 9,1 mmol/l, CRP 19,5 mg/l. Pozoruhodné byly hodnoty kreatinkinázy (CK) > 129 μkat/l a myoglobinu > 10 000 μg/l, to znamená neměřitelně vysoké. Troponin I 52 ng/l. Venózní laktát s hodnotou 8,55 mmol/l, pH 7,3, base excess byl -12 mmol/l, bikarbonát 12,1 mmol/l. Moč měla pH 5, chemicky byla přítomná krev – 3 arbitrární jednotky (arb. j.) a bílkovina – 3 arb. j., sediment byl bez zásadní patologie, nebyly detekovány erytrocyty. Na vstupním EKG nebyly přítomny typické změny korelující se závažnou hyperkalemii (hrotnaté vlny T, bizarní QRS komplexy či bradykardie a jiné dysrytmie). Rentgenový snímek srdce a plic byl normální, na ultrazvuku břicha byla na ledvinách pouze naznačená akcentace pyramid. Znamky obstrukce, ani další břišní patologie nebyly přítomny.

Nemocná byla ve večerních hodinách hospitalizována na Jednotce intenzivní péče III. interní kliniky Fakultní nemocnice Olomouc s pracovní diagnózou rabdomyolýzy, akutního poškození ledvin 3. stupně, dehydratací, intoxikací metforminem s laktátovou acidózou a stavem po prodělaném respiračním infektu na přelomu roku 2022 a 2023, tedy recentně před přijetím. Již vstupně byla zajištěna centrální (dialyzační) kanyla, zahájena komplexní terapie s důrazem na promptní parenterální hydrataci a korekci vnitřního prostředí, byla nutnost podávání středních dávek vazopresorické podpory a analgetik pro výrazné myalgie. Byla vysazena perorální medikace, zejména riziková jako inhibitor angioten-

Tab. 2. Vývoj laboratorních nálezů

Datum odběru/ Parametr	4. 1.	5. 1.	18. 1.	20. 1.	23. 1.	25. 1.	Referenční roz- mezí (jednotka)
Urea	45,7	43,5	37,2	17	7,7	11,9	3,2–8,2 mmol/l
Kreatinin	656	596	307	146	95	138	49–90 μmol/l
ALT	9,9	7,6	7,7	3,7		1,5	0,10–0,78 μkat/l
AST	22,6	16,2	4,3	2		0,9	0,05–0,67 μkat/l
CK	> 129	> 129	44	10,1		2,3	0,5–2,4 μkat/l
myoglobin	> 10000	> 10000	4 300	2 705	1 681	581	25–58 μg/l

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza

zin konvertujícího enzymu (ACE-inhibitor), statin a metformin. Hladina metforminu v krvi byla při přijetí toxická (29 mg/l).

Druhý den hospitalizace nemocná absolvovala první dialyzační proceduru, indikací bylo akutní poškození ledvin s verifikovanou oligurií s minerálovou dysbalancí a laktátovou acidózou. V dalších dnech se dále korigovat vnitřní prostředí, došlo k normalizaci laktátu v séru, pokračovala hydratace roztoky krystaloidů, šestý den mohl být noradrenalin vysazen. Nicméně pacientka vykazovala nadále známky pokračujícího oligurického AKI s nutností náhrady funkce ledvin konvenční intermitentní hemodialýzou. Při omezeném perorálním příjmu byla snaha o kombinovanou nutriční orálními nutričními suplementy, parenterální nutrice byla vzhledem k oligurii podávána v omezeném objemu. Hodnota albuminu klesla na 26 g/l a CRP bylo jen nepatrně vyšší. Laboratorně přetrvávaly neměřitelně vysoké hodnoty CK a myoglobinu. ALT byla 12 μkat/l, AST 18 μkat/l a LDH 26 μkat/l. Klinicky u pacientky progredovaly myalgie a omezení hybnosti prakticky do úplné imobility. Dostala se do pozitivní bilance tekutin (+ 15 litrů za 10 dní pobytu na JIP), byla intravaskulárně dehydratovaná, ale současně byla přítomna anasarka.

Paralelně s léčebným úsilím probíhalo pátrání po příčině rabdomyolýzy. V úvodní diferenciativně diagnostické rozvaze figurovala mj. imunitně podmíněná myopatie. Vzhledem k neuspokojivé klinické a laboratorní odezvě na dosavadní terapii byla nemocná od devátého hospitalizačního dne zaléčena pulzy kortikosteroidů (Solu-medrol® v dávce

2 × 250 mg, poté 2 × 500 mg obden) a intravenózními imunoglobuliny (v kumulativní dávce 65 g) s minimálním efektem.

Čtrnáctý hospitalizační den byl klíčový v rozhodování o další terapeutické strategii běžící rabdomyolýzy s akutním poškozením ledvin a se závažnými klinickými projevy. S ohledem na dostupná data a kazuistiku byl pro další dialýzy použitý dialyzátor s HCO membránou (Theralite®), a to s cílem eliminace nálože molekul myoglobinu v cirkulaci (4, 5, 6). Byla intenzifikovaná frekvence a prodloužena délka dialyzačních procedur. Denně byly kontrolovány hladiny myoglobinu a byl patrný jejich rychlý signifikantní pokles (Graf 1). S poklesem myoglobinu se dostavilo i klinické zlepšení. Pátý den po zahájení dialýzy s HCO membránou se začala rozvíjet diuréza. Byl současně podáván furosemid kontinuálně v kombinaci s intravenózním 20% albuminem. Za další tři dny se rozvinula polyurická fáze renálního selhání, která byla adekvátně léčena hydratací, substitucí minerálů. Pozvolně regredovala anasarka. Hodnoty urey se pak pohybovaly kolem 17 mmol/l a kreatinin v rozmezí 200–260 μmol/l, dialyzační procedury byly ukončeny. V kortikoidech bylo pokračováno ještě měsíc v perorální formě, Prednison 60 mg byl ale rychle deeskalován až do úplného vysazení. Myalgie pozvolna regredovaly, obnovovala se mobilita a pacientka zahájila intenzivní rehabilitaci. Hospitalizace byla komplikovaná neobstrukčním močovým infektem s polymikrobiálním nálezem, dle výsledků kultivace moče byla přeléčena ceftazidimem s dobrým efektem. Byla nastavena adekvátní nutrice, hodnoty albuminemie stoupaly.

Graf 1. Vývoj hladin myoglobinu



Od začátku hospitalizace jsme postupně získávali výsledky provedených vyšetření v rámci pátrání po příčině tak těžké rabdomyolýzy. Hladiny imunoglobulinů, cirkulujících imunokomplexů, komplementu, antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti extrahovatelným nukleárním antigenům (ENA), protilátky proti dvojspirálové DNA (anti-dsDNA), autoprotilátky proti nukleozomům (ANUC) byly dodatečně negativní. Odeslán byl i takzvaný myozitický panel, což je vyšetření orgánově nespecifických protilátek asociovaných s vysokou specificitou s idiopatickými myozitidami (polymyozitidy, dermatomyozitida, myozitida s inkluzními tělísky, statiny indukovaná nekrotizující autoimunitní myopatie), který byl taktéž negativní. Později jsme doplnili i biopsii svalu, histologický nále z však nevykazoval známky nekrózy či zánětu. Dále byla vyloučena infekce covid-19, mycoplazmata, chlamydie, toxoplazmóza, legionela a hantaviry. Obdrželi jsme však pozitivní výsledek PCR cytomegaloviru (CMV) s hodnotou  $19 \times 10^3$  kopií a pozitivní serologii na coxsackie viry (anti-Coxsackie virus typ B). Byla zahájena léčba valgancyklovirem. Již vstupně byly tyreologie a kortizol bez patologie. V diferenciální diagnostice byl zvažován i podíl možné neoplazie. Pacientka byla v roce 2021 po resekci sigmoidea pro karcinom a nebyla realizována kolonoskopická kontrola. Za hospitalizace jsme doplnili PET-CT vyšetření, kde byla potvrzena lokální recidiva tumoru sigmoidea v oblasti anastomózy, bez metastáz. S onkologem byl naplánovaný další postup na dobu po stabilizaci stavu pacientky. Kolonoskopie byla provedena zhruba měsíc po přijetí do nemocnice s makroskopickým nálezem exofytického útvaru a následně s histologickým potvrzením adenokarcinomu. Nález byl indikován k operačnímu řešení.

Tyto výsledky postupně utvářely definitivní obraz o etiologii rabdomyolýzy a pomáhaly formulovat diagnostický závěr. Stav jsme uzavřeli jako akutní oligurické poškození ledvin 3. stupně s nutností náhrady funkce ledvin na podkladě rabdomyolýzy multifaktoriální etiologie, laktátovou acidózu. Rabdomyolýza se objevila u pacientky s predisponovaným terénem při dlouhodobé terapii statinem a byla nejspíše iniciována respirační infekcí Coxsackie virem B. Překvapivá byla pozitivita PCR CMV, která se však také mohla spolupodílet na vzniku potíží. Imunitně podmíněná myopatie asociovaná s malignitou se jeví vzhledem k biopsii a negativní imunologii jako nepravděpodobná.

Pacientka byla v celkově uspokojivém stavu po 48 dnech hospitalizace na III. interní klinice přeložena na Geriatrické oddělení Fakultní nemocnice Olomouc. Při překladu byla urea 9 mmol/l a kreatinin 146  $\mu$ mol/l, normální mineralogram, svalové enzymy i diuréza. Rehabilitace za hospitalizace pokračovala ještě téměř dva měsíce s výborným efektem. Byl obnoven plný per os příjem a došlo k postupné úpravě parametrů výživy. Dimitována byla plně mobilní, soběstačná. Operaci adenokarcinomu sigmatu úspěšně absolvovala v červenci 2023 a je sledovaná onkologem. Její renální funkce jsou t.č. stabilní s odhadovanou glomerulární filtrací 0,55 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>.

## Diskuze

Při diagnostice rabdomyolýzy jsou standardními laboratorními ukazateli v séru CK a myoglobin. Hodnota CK by měla být pro potvrzení diagnózy 5 až 10násobně vyšší než normální rozmezí (0,77–2,85  $\mu$ kat/l). Myoglobin

je dobrým časným ukazatelem nemoci, protože se v séru objevuje ještě před nástupem CK a má krátký poločas (1–3 hodiny). Uvolnění draslíku a fosforu z poškozených myocytů způsobí typické elektrolytové abnormality – hyperkalemii a hyperfosfatemii. V důsledku zvýšeného vstupu kalcia intracelulárně a jeho vazby s fosfáty v poškozených svalech bývají jeho úvodní hladiny v séru nízké. U 20 až 30 % pacientů se později objeví ve fázi údravy hyperkalcemie. Dále může být přítomná metabolická acidóza se zvýšeným anion gap (aniontové okno), hypermagnezemie, hyperurikemie, diseminovaná intravaskulární koagulace. Barva moči je změněna typicky – od narůžovělé až po barvu černého čaje. Signalizuje významnou svalovou nekrózu, kdy uvolněný myoglobin překročil vazebnou kapacitu globulinů v séru a pronikl do moči. Bývá přítomná typická diskrepance mezi chemickým nálezem krve (peroxidázovou reakcí, která je pozitivní jak v přítomnosti hemoglobinu, tak myoglobinu) a malým či žádným množstvím erytrocytů v sedimentu (2). Detekujeme většinou určitou míru proteinurie, popisované pigmentové válce jsou přítomny méně často.

Zásadním krokem v managementu rabdomyolýzy je identifikace a léčba vyvolávající příčiny – například ukončení podávání rizikové medikace, kontrola tělesné teploty, sanace infekce atd. Nejobávanejší a současně nejzávažnější komplikací je akutní poškození ledvin (2). Vyskytuje se zhruba v 10–40 % případů a poukazuje na významně zvýšenou mortalitu (7). Nosným pilířem prevence a terapie AKI je časné a poměrně agresivní doplnění tekutin, jehož cílem je obnovení perfuze ledvin, zlepšení glomerulární filtrace a průtoku moči, čím se sníží riziko ischemického poškození a tvorby intratubulárních válců. Studie poukazují na to, že načasování podání tekutin je rozhodující pro rozvoj AKI, to znamená čím pozdější je zahájení hydratace, tím vyšší je riziko rozvoje poškození ledvin. Nejvhodnějšími roztoky se jeví být balancované krystaloidy. Důležité je vedení bilance tekutin a pečlivá monitorace stavu hydratace pacienta s ohledem na komorbidity, zejména kardiální rezervy, a následná úprava rychlosti a množství podaných tekutin při známkách objemového přetížení. Pokud je navozena adekvátní diuréza, je vhodné udržovat výdej moči zhruba od 200 do 300 ml za hodinu (2). Alkalizace moči v léčbě rabdomyolýzy představuje stále diskutované téma. Data podporující její užití pocházejí pouze z nekontrolovaných případových studií, kdy nejvíce z alkalizace moči profitovali pacienti se závažnou rabdomyolýzou (8). Princip působení je založen na faktu, že uromodulin (dříve Tamm-Horsfallův protein) precipituje s myoglobinem lépe v kyselé moči, proto alkalizace brání tvorbě tubulárních pigmentových válců. Alkalická moč také snižuje další negativní účinky myoglobinu na buňky tubulů. Bikarbonát podáváme u pacientů s pH v arteriální krvi nižším než 7,5, při nepřítomnosti hypokalcemie a při sérovém bikarbonátu nižším než 30 mmol/l. Součástí léčby je korekce často přítomné hyperkalemie. Vyhýbáme se úpravě hypokalcemie, pokud není pacient symptomatický (2). Manitol a diuretika mají v terapii rabdomyolýzy svou specifickou pozici, ale nejsou používány paušálně. Svalová biopsie se rutinně v rámci diagnostiky rabdomyolýzy neprovádí. Je totiž známo, že v časném stadiu bývá nález chudý a výsledky nepřínosné. Odpovídající změny lze detekovat až několik týdnů až měsíců po klinické události (1). Biopsie svalu však může být diferenciálně diagnostickým vodítkem při podezření na jinou myopatii.

Zahájení náhrady funkce ledvin je obvykle nutné při známkách převodnění s nedostatečnou odpovědí na diuretickou léčbu a v případě závažných metabolických abnormalit – hyperkalemie, hyperkalcemie, hyperazotemie.

Neřídí se hladinou CK či myoglobinu. Molekulární hmotnost myoglobinu je 17 kDa a konvenční dialýzou je z oběhu jen obtížně odstranitelný (4). Klasické high-fluxové membrány používané v intermitentních konvekčních metodách očišťování krve jsou limitované nízkou propustností (vyjádřenou sieving koeficientem) pro myoglobin. O něco lepších výsledků bylo dosaženo při kontinuální venovenózní hemofiltraci či hemodiafiltraci (9). V posledních letech se stále častěji objevují kazuistiky a studie zkoumající efektivitu takzvané rozšířené hemodialýzy s HCO a MCO membránami na snížení nálože myoglobinu v oběhu. HCO membrány mají velikost pórů zhruba 0,008 až 0,01  $\mu\text{m}$ , a jsou 2 až 3x větší než póry high-flux membrán (0,003 až 0,006  $\mu\text{m}$ ). Tento nárůst ve velikosti pórů zvětšuje cut-off membrány na molekulovou hmotnost 100 kDa in vitro a přibližně 50–60 kDa v krvi (10). Účinně tedy odstraňuje velké molekuly, včetně volných lehkých řetězců, čeho je využíváno zejména u nemocných s mnohočetným myelomem a poškozením ledvin při běžící hematologické léčbě. Nevýhodou HCO membrán jsou vyšší ztráty albuminu, který je nutné substituovat. Tato nevýhoda není patrna u MCO membrány. Ta umožňuje odstraňovat větší střední molekuly (25 kDa až < 60 kDa), tedy i myoglobin, ale bez větších ztrát albuminu (5, Obr. č. 1). Pro rozšířenou dialýzu se nepoužívá substituční roztok, jako je tomu například u hemodiafiltrace s high-flux membránou.

Na případy naší pacientky vidíme, že etiologie rbdomyolýzy není často na první pohled zřejmá. Znali jsme sice anamnézu dlouhodobé medikace statinu, ale nebyl jednoznačně objasněn důvod náhlého zhoršení celkového stavu a těžkého průběhu. Nepředpokládali jsme, že by samotný statin v dlouhodobé terapii (léta) způsobil tak závažný klinický obraz. Tento předpoklad byl podepřen absencí odpovědi na imunosupresi, negativním nálezem ve svalové biopsii, negativní imunologií, nelepším se příznaků po vysazení léčby. Spouštěčem rbdomyolýzy může být široké spektrum patogenů, často zpětně neprokazatelných. Je proto důležité pátrat po symptomech infekce

v předchorobí. Obecně je vzhledem k široké diferenciální diagnostice podstatné získání kvalitních anamnestických dat.

U pacientky v naší kazuistice byl patrný závažný klinický průběh. K očišťování krve jsme zvolili rozšířenou dialýzu s HCO membránou, která měla výborný efekt na pokles cirkulujícího myoglobinu. Nicméně pravděpodobně v určité míře prohloubila již tak přítomnou hypoalbuminemii. Pravidelně jsme substituovali albumin, upravili nutriční strategii a stav se povedlo zvládnout. Volbou dialyzátoru s MCO membránou lze dosáhnout podobných výsledků v eliminaci myoglobinu, ale se současnými menšími ztrátami albuminu. Je to ekvivalentní, ba ještě výhodnější terapeutický postup, zejména u pacienta s deficitem bílkovin (5).

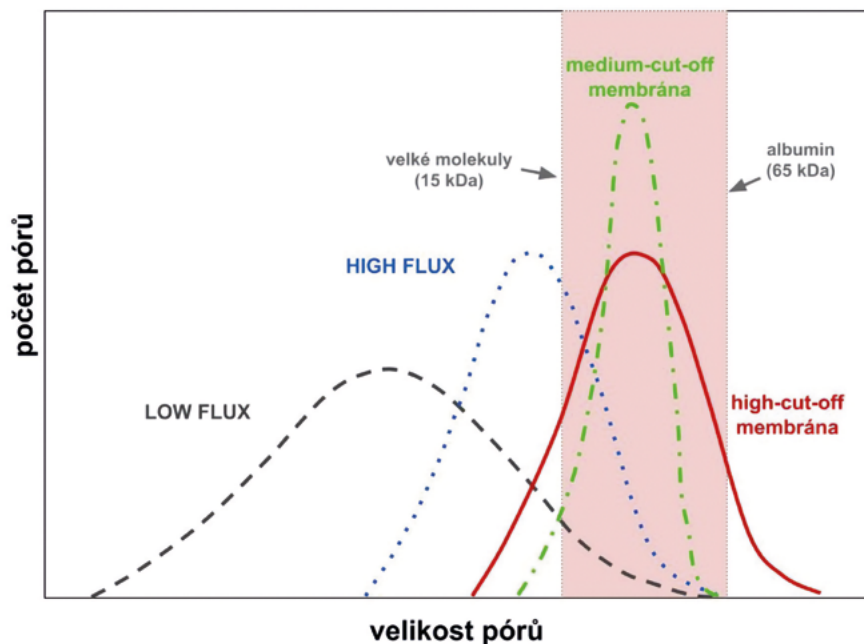
U pacientky jsme v rámci pátrání po etiologii rbdomyolýzy paralelně prokázali klinicky asymptomatickou lokální recidivu tumoru sigmoidea, což poukazuje na důležitost vyloučení malignity při vstupní nejasné příčině rbdomyolýzy.

## Závěr

Předkládané kazuistické sdělení představuje prototyp akutního poškození ledvin na podkladě těžké rbdomyolýzy multifaktoriální etiologie. Správná identifikace příčiny, promptní zahájení zejména rehydratační terapie a vytvoření léčebné strategie zaměřené na eliminaci sérové koncentrace myoglobinu extrakorporálními metodami může vést k rychlejší obnově funkce ledvin. Nadějnou variantou se zdá být HCO membrána, a ještě lépe MCO membrána, která se kromě svých fyzikálních vlastností odlišuje i výrazně lepší cenovou dostupností. Prognóza rbdomyolýzy výrazně záleží na etiologii a komorbiditách nemocného. Ve většině případů je, naštěstí, AKI indukované rbdomyolýzou kompletně reverzibilní, a u pacientů dojde k reparaci renálních funkcí v rámci několika měsíců (2).

Podpořeno grantem IGA\_LF\_2023\_002 a MZ ČR-RVO (FNOL, 0098892)

**Obr. 1.** Názorné rozdíly – propustnost membrán pro molekuly



## LITERATURA

1. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [published correction appears in N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1982]. N Engl J Med. 2009;361(1):62-72. doi:10.1056/NEJMra0801327.
2. Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. 2020;66(8):101015. doi:10.1016/j.disamonth.2020.101015.
3. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. Advances in chronic kidney disease. 2011;18(3):180-187. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.02.006.
4. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Critical care (London, England). 2014;18(3):224. https://doi.org/10.1186/cc13897.
5. Jerman A, Andonova M, Persic V, Gubensek J. Extracorporeal Removal of Myoglobin in Patients with Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: Comparison of High and Medium Cut-Off Membrane and an Adsorber Cartridge. Blood Purif. 2022;51(11):907-911. doi:10.1159/000521923.
6. Gubensek J, Persic V, Jerman A, Premru V. Extracorporeal myoglobin removal in severe rhabdomyolysis with high cut-off membranes-intermittent dialysis achieves much greater clearances than continuous methods. Crit Care. 2021;25(1):97. Published 2021 Mar 9. doi:10.1186/s13054-021-03531-7.
7. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. Eur J Intern Med. 2008;19(8):568-574. doi:10.1016/j.ejim.2007.06.037
8. Brown CV, Rhee P, Chan L, Evans K, Demetriades D, Velmahos GC. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference?. J Trauma. 2004;56(6):1191-1196. doi:10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
9. Kumthekar Girish V, Shukla U, Purandare V. Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury Treated with Medium Cut-Off Membrane: A Case Report. Indian Journal of Nephrology (I):10.4103/ijn.ijn\_151\_22, February 21, 2023. doi: 10.4103/ijn.ijn\_151\_22.
10. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. Advances in chronic kidney disease. 2011;18(3):180-187. https://doi.org/10.1053/j.ackd.2011.02.006.
11. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. Ochsner J. 2015;15(1):58-69.
12. Zutt R, van der Kooij AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. Neuromuscul Disord. 2014;24(8):651-659. doi:10.1016/j.nmd.2014.05.005.

## Poděkování za spolupráci

**Rádi bychom v tomto předvánočním čase vyjádřili poděkování všem, kteří se podílejí na vzniku časopisu Vnitřní lékařství.**

Děkujeme **členům redakční rady** za četné nápady, podněty, připomínky a doporučení, díky kterým se může časopis neustále rozvíjet. Děkujeme **autorům**, kteří mezi množstvím dalších povinností našli čas a energii na napsání článků. A – last but not least – děkujeme i **recenzentům**, díky nimž si časopis udržuje odbornou kvalitu.

A děkujeme i vám – **čtenářům** – pro vás to děláme a díky vám nás tato práce baví.

*redakce časopisu Vnitřní lékařství*

# Parametre deformácie ľavostranných oddielov srdca a koncentrácie markerov endotelovej dysfunkcie u pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania

Jakub Jurica<sup>1</sup>, Ján Staško<sup>2</sup>, Martin Jozef Péc<sup>1</sup>, Ingrid Škorňová<sup>2</sup>, Peter Galajda<sup>1</sup>, Tomáš Bolek<sup>1</sup>, Marek Cingel<sup>1</sup>, Matej Samoš<sup>1,3</sup>, Marián Mokáň<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

<sup>2</sup>Národné centrum hemostázy a trombózy, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

<sup>3</sup>Oddelenie akútnej a intervenčnej kardiológie, 2. klinika kardiológie a angiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH, a. s.) v Banskej Bystrici, Banská Bystrica

**Ciele:** Dvojrozmerná „speckle tracking“ (2D ST) analýza umožňuje zhodnotenie deformácie myokardu a môže byť využitá v determinácii funkcie ľavej komory (ĽK) a ľavej predsene (ĽP). Cieľom našej štúdie bolo porovnať výsledky globálneho longitudinálneho „strain“ ĽK (LV-GLS) a „reservoir strain“ ĽP (R-LAS) medzi pacientami s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania (SZ) a jedincami bez známeho kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), a taktiež pozorovať zmeny v plazmatickej koncentrácii vaskulárneho endotelového rastového faktora (VEGF) počas liečby akútnej dekompenzácie SZ.

**Metódy:** Realizovali sme pilotnú, prospektívnu, observačnú štúdiu zahŕňajúcu 16 pacientov prijatých pre akútnu dekompenzáciu SZ. Každý pacient absolvoval transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) vrátane 2D ST analýzy s určením hodnôt LV-GLS a R-LAS. Pacienti boli rozdelení na základe hodnoty ejekčnej frakcie (EF) ĽK, pričom hodnota  $\leq 40\%$  odlišovala SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (SZpEF) – 10 pacientov, od SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) – 6 pacientov. U každého pacienta boli odoberaté dve vzorky venózneho krvi na vyšetrenie plazmatickej koncentrácie VEGF – pred liečbou a po liečbe. Kontrolná skupina pozostávala zo 16 jedincov bez KVO, u každého bolo realizované TTE vyšetrenie vrátane 2D ST analýzy.

**Výsledky:** Zistili sme, že hodnoty parametrov LV-GLS a R-LAS boli signifikantne nižšie u oboch podskupín SZpEF aj SZrEF v porovnaní s kontrolnou skupinou (LV-GLS:  $-13,4 \pm 4,7\%$  vs.  $-19,7 \pm 2,5\%$ ,  $p < 0,05$ ; R-LAS:  $+12,2 \pm 6,9\%$  vs.  $+40,3 \pm 7,4\%$ ,  $p < 0,05$ ). Navyše, medzi SZrEF a SZpEF podskupinami bol zaznamenaný signifikantný rozdiel v parametre LV-GLS ( $-9,6 \pm 3,2\%$  vs.  $-15,2 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,05$ ), ale nie v parametre R-LAS ( $+13,7 \pm 8,6\%$  vs.  $+11,4 \pm 6,2\%$ ). Plazmatické koncentrácie VEGF po liečbe boli signifikantne vyššie v podskupine so SZpEF v porovnaní s podskupinou so SZrEF ( $213 \pm 161$  pg/ml vs.  $142 \pm 130$  pg/ml,  $p < 0,05$ ).

**Záver:** Naša štúdia preukázala signifikantný rozdiel v parametroch LV-GLS a R-LAS u všetkých pacientov so SZ v porovnaní s kontrolnou skupinou. Taktiež bol dokázaný signifikantný rozdiel v parametre LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Bol preukázaný aj signifikantný rozdiel v plazmatickej koncentrácii VEGF po liečbe medzi oboma podskupinami.

**Kľúčové slová:** akútna dekompenzácia chronického srdcového zlyhávania, globálny longitudinálny strain, reservoir strain, vaskulárny endotelový rastový faktor.

MUDr. Jakub Jurica

1. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Martin  
kubo.jurica@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(8):494-498

Článek přijat redakcí: 19. 9. 2023

Článek přijat po recenzích: 9. 10. 2023

## Deformation parameters of left heart and serum levels of markers of endothelial dysfunction in patients with acute decompensation of chronic heart failure

**Aims:** Two-dimensional speckle tracking (2D ST) analysis provides assessment of myocardial deformation and can be used as a diagnostic tool to determine the function of the left ventricle (LV) and the left atrium (LA). This study aimed to compare global longitudinal strain of LV (LV-GLS) and reservoir strain of LA (R-LAS) results between patients hospitalised for acute decompensation of heart failure (HF) and individuals with no known cardiovascular disease (CVD); and to observe the plasma concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) with treatment of acute decompensation of HF.

**Methods:** We performed a pilot, prospective and observational study involving 16 patients hospitalised for acute decompensation of HF. Each patient underwent transthoracic echocardiography (TTE) with 2D ST and the values of LV-GLS and R-LAS were obtained. The patients were divided into 2 subgroups according to the value of the left ventricular ejection fraction (EF) using a cut-off value of  $\leq 40\%$  to distinguish heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) – 10 patients, from heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) – 6 patients. Two samples of venous blood, one before and one after treatment, were also taken in each patient to be examined for the plasma concentration of VEGF. The control involved 16 persons without a history of CVD, each of whom underwent 2D ST analysis as well.

**Results:** We found that LV-GLS and R-LAS were significantly lower in both HFpEF and HFrEF subgroups in comparison with the control (LV-GLS:  $-13.4 \pm 4.7\%$  vs.  $-19.7 \pm 2.5\%$ ,  $p < 0.05$ ; R-LAS:  $+12.2 \pm 6.9\%$  vs.  $+40.3 \pm 7.4\%$ ,  $p < 0.05$ ). Furthermore, there was a significant difference in LV-GLS ( $-9.6 \pm 3.2\%$  vs.  $-15.2 \pm 4.3\%$ ,  $p < 0.05$ ), but not in R-LAS ( $+13.7 \pm 8.6\%$  vs.  $+11.4 \pm 6.2\%$ ) between HFrEF and HFpEF subgroups. The VEGF plasma concentrations after treatment were significantly greater in the HFpEF compared to the HFrEF group ( $213 \pm 161$  pg/ml vs.  $142 \pm 130$  pg/ml,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Our study showed a significant difference in LV-GLS and R-LAS in all patients with HF compared to the control. There was also a significant difference in LV-GLS between the HFrEF and HFpEF subgroups. Ultimately, there was also a significant difference in the VEGF plasma concentrations after treatment between the subgroups.

**Key words:** acute decompensation of chronic heart failure, global longitudinal strain, reservoir strain, vascular endothelial growth factor.

## Úvod

Dvojrozmerná „speckle tracking“ (2D ST) analýza je echokardiografická metóda, ktorá umožňuje zhodnotenie deformácie myokardu a môže byť využitá v determinácii funkcie ľavej komory (ĽK) a ľavej predsene (ĽP). 2D ST je založená na detekcii určitého objektu v echokardiografickom obraze a sledovaniu zmeny jeho pozície počas pohybu myokardiálnej steny v priebehu srdcového cyklu. To umožňuje analyzovať a determinovať deformačné parametre myokardu počas srdcového cyklu. Percentuálna zmena v pozícii objektu je vyjadrená ako „strain“, ktorý predstavuje jednotku 2D ST. 2D ST môže byť použitá na ktorýkoľvek srdcový oddiel, ale v súčasnej klinickej praxi sú najviac využívanými parametrami globálny longitudinálny „strain“ (LV-GLS) a „reservoir strain“ (R-LAS). LV-GLS, teda skrátenie ĽK v longitudinálnej osi počas systoly, hodnotí systolickú funkciu ĽK (1). Jeho klinický význam spočíva v tom, že predstavuje metódu detekcie subklinickej myokardiálnej dysfunkcie ĽK, zatiaľ čo ejekčná frakcia ĽK (EF) v tomto štádiu môže byť ešte stále považovaná za normálnu. To je užitočné napríklad v kardiokológii, kde bolo preukázané, že LV-GLS je schopný rozpoznať chemoterapiou navodenú kardiálnu dysfunkciu v skoršej fáze ako EF (2).

R-LAS predstavuje jednu z troch fáz cyklu ĽP, počas ktorej dochádza k naplneniu ĽP krvou a jej expanzii z najmenšej veľkosti hneď po uzavretí mitrálnej chlopne do jej maximálnej veľkosti tesne pred ďalším otvorením mitrálnej chlopne. Spomedzi spomínaných troch fáz má R-LAS najväčší klinický význam, keďže pokles R-LAS pod  $35\%$  indikuje diastolickú dysfunkciu ĽK (3). Jeho hodnota je nepriamo úmerná zá-

vážnosti diastolickej dysfunkcie, čo vysvetľuje sústredenie nedávnych štúdií na tento parameter, ktoré priniesli výsledky charakterizujúce R-LAS ako lepší diagnostický marker pre SZpEF v porovnaní so štandardnými echokardiografickými parametrami (4). Navyše, R-LAS je predmetom pokračujúceho výskumu vzhľadom na jeho potenciál predikovať riziko tromboembolických komplikácií atriálnej fibrilácie podobne ako CHA2DS2-VASc skóre, ako aj potenciál predikovať efekt stratégie kontroly rytmu, ako napríklad rádiorefekvenčná ablácia či elektrokardioverzia, v liečbe atriálnej fibrilácie (5).

Vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) je vo všeobecnosti dôležitý faktor pre angiogézu, zatiaľ čo viaceré štúdie ho charakterizujú ako fundamentálny rastový faktor pre endotelové bunky, ako aj indikátor endotelovej funkcie (6). VEGF-C patrí do VEGF skupiny rastových faktorov a je známy svojou úlohou v regulácii lymfangiogenézy stimulovaním rastu lymfatických ciev, a taktiež aj ich vývojom a regeneráciou. VEGF-C by teda mohol ovplyvňovať lymfatickú drenáž intersticiálnej tekutiny, ktorá je predmetom výrazného záujmu najmä u pacientov so SZ, u ktorých dochádza ku kongescii a nadprodukcia intersticiálnej tekutiny vedúca k tvorbe edémov je integrálnou súčasťou tohto procesu, ktorý je pravdepodobne kompenzovaný aktiváciou lymfatického systému a lymfangiogenézou (7). Aktuálna literatúra disponuje minimálnym množstvom údajov o úlohe VEGF-C u pacientov so SZ. Práve prebieha niekoľko štúdií zameraných na ozrejmienie vzťahu medzi plazmatickou koncentráciou VEGF-C a mierou kongescie u pacientov so SZ (8), čo by teoreticky mohlo vytvoriť základ pre uvedenie VEGF-C

ako priameho laboratórneho markera funkcie lymfatického systému a následne aj miery kongescie u pacientov so SZ.

## Metódy

Realizovali sme pilotnú, prospektívnu a observačnú štúdiu zahŕňajúcu 16 pacientov prijatých na štandardné interné oddelenie pre akútnu dekompenzáciu SZ. Každý pacient absolvoval transtorakálne echokardiografické vyšetrenie (TTE) pomocou Vivid E95 General Electric® (GE®) ultrazvukového prístroja vrátane 2D ST analýzy s určením hodnôt LV-GLS a R-LAS. Automated Functional Images (AFI) softvér od GE® ultrasound bol použitý na výpočet hodnoty longitudinálneho „strainu“ z 3 projekcií: apikálnej štvordutiny (A4C), apikálnej trojdutiny a apikálnej dvojdutiny (A2C) s výpočtom LV-GLS ako priemerom týchto troch hodnôt, pričom literatúra uvádza rozmedzie od -18 % do -22 % ako fyziologické (1). Podobným štýlom bol R-LAS získaný pomocou AFI LP softvéru a bol vypočítaný ako priemer hodnôt „reservoir strain“ získaných z A4C a A2C s fyziologickou hodnotou > +39 % (1). EF ĽK bola determinovaná pomocou Simpsonovej metódy.

Pacienti boli rozdelení na základe hodnoty EF ĽK, pričom hodnota ≤ 40 % odlišovala SZ s redukovanou ejekčnou frakciou (SZrEF) – 6

pacientov, od SZ so zachovanou ejekčnou frakciou (SZpEF) – 10 pacientov. U každého pacienta boli odobraté dve vzorky venózne krvi, pred liečbou a po liečbe, na vyšetrenie plazmatickej koncentrácie VEGF pomocou Quantikine® Human VEGF imunoanalýzy kalibrovanej s vysoko purifikovaným Sf21-exprimovaným rekombinantným ľudským VEGF165, produktom spoločnosti R & D®. Fyziologické rozmedzie pre koncentráciu VEGF bolo stanovené výrobcom na 62 – 707 pg/ml. Kontrolná skupina pozostávala zo 16 jedincov bez kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), u každého bolo realizované TTE vyšetrenie vrátane 2D ST analýzy. p hodnota menej ako 0,05 bola považovaná za štatisticky významnú. Tabuľka č. 1 poskytuje podrobné demografické, antropometrické a ostatné údaje o zaradených pacientoch a jednotlivcoch v kontrolnej skupine.

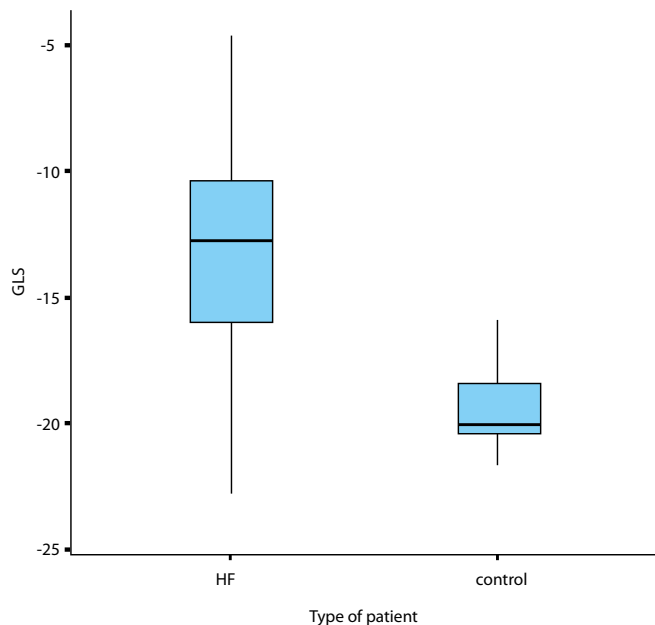
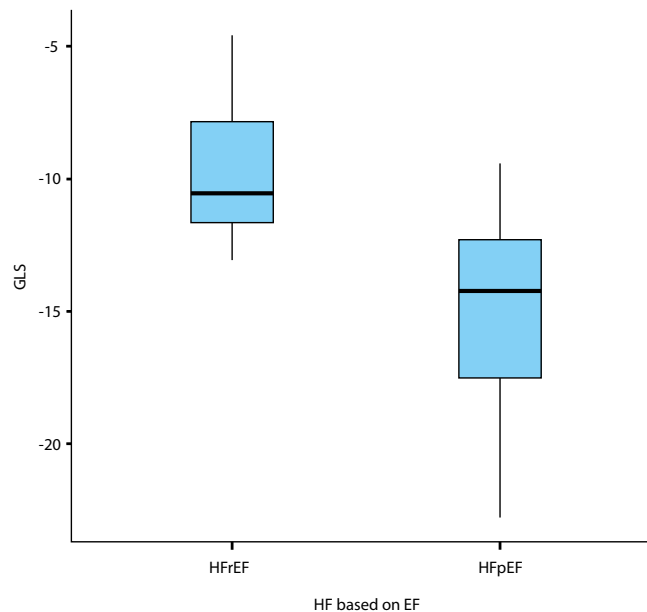
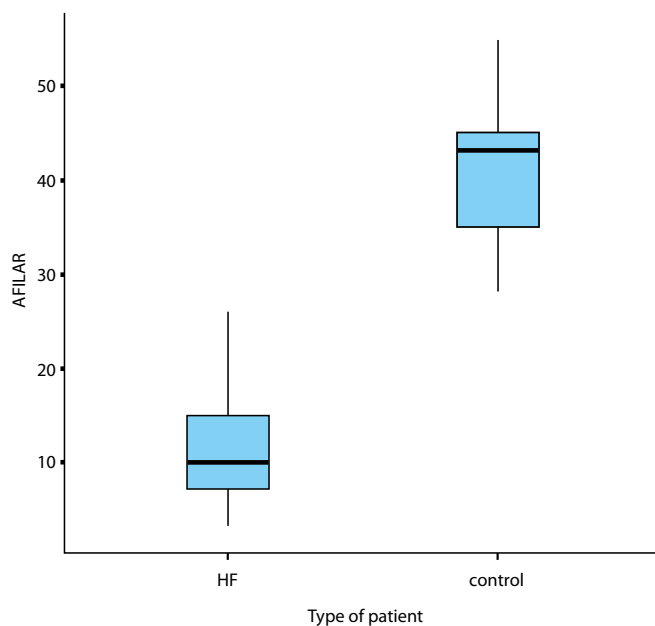
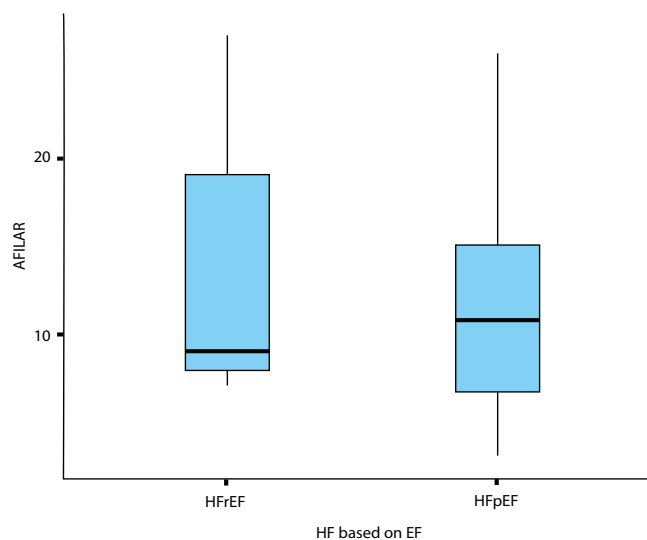
## Výsledky

Realizovali sme štatistickú analýzu zistených výsledkov pomocou Studentovho T-testu, ktorá viedla k nasledujúcim výsledkom (Grafy č. 1 – 4): hodnoty LV-GLS a R-LAS boli významne nižšie u oboch SZrEF a SZpEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (LV-GLS: -13,4 ± 4,7 % vs. -19,7 ± 2,5 %, p < 0,05; R-LAS: +12,2 ± 6,9 % vs. +40,3 ± 7,4 %, p < 0,05).

**Tab. 1.** Prehľad vybraných laboratórnych, demografických a antropometrických parametrov, komorbidít a liečby srdcového zlyhávania u SZrEF a SZpEF podskupín pacientov s akútnou dekompenzáciou chronického srdcového zlyhávania a u kontrolnej skupiny

	SZrEF podskupina	SZpEF podskupina	Kontrolná skupina
Počet pacientov (muži/ženy)	6 (5/1)	10 (6/4)	16 (13/3)
Vek	71 (56 – 78)	76 (64 – 84)	32 (20 – 54)
Betablokátory pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	80/80	0
ACE inhibítory, AT1RB, ARNI pri prijatí/pri prepustení (%)	33,3/66,7	70/80	0
MRA pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	30/70	0
SGLT2i pri prijatí/pri prepustení (%)	16,7/16,7	0/0	0
CRT pri prijatí/pri prepustení (%)	0/0	0/0	0
Digoxín pri prijatí/pri prepustení (%)	33,3/33,3	30/30	0
Kľúčkové diuretiká pri prijatí/pri prepustení (%)	83,3/100	60/100	0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5,4	26,7 ± 4,3	24,9 ± 3,5
Sérový kreatinín (μmol/l)	100,7 ± 35,3	133,7 ± 117,5*	0
Kalkulované GFR – Cocroft Gault (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	67,5 ± 23,2	58,3 ± 31,7	0
ALT (μkat/l)	0,47 ± 0,28	0,38 ± 0,24	0
AST (μkat/l)	0,61 ± 0,30	0,53 ± 0,25	0
NT-proBNP (pg/ml)	7153,1 ± 7254,4	8453,2 ± 6032,0	0
Hemoglobín (g/l)	130,6 ± 15,9	115,3 ± 8,9	0
Celkové sérové bielkoviny (g/l)	60,2 ± 15,8	63,1 ± 8,1	0
EF ĽK (%)	30,5 ± 9,2	50,3 ± 6,9	0
Revaskularizácia myokardu (%)	50	33	0
Anamnéza IM (%)	66,7	33	0
Atriálna fibrilácia (%)	50	60	0
Valvulárna choroba srdca – stredne významná až významná (%)	83,3	50	0

ACE – angiotenzín konvertujúci enzým, AT1RB – blokátor angiotenzín 1 receptoru (sartan), ARNI – angiotenzín receptor-neprilyzín inhibitor, MRA – antagonist mineralkortikoidného receptora, SGLT2i – inhibítor sodno-glukózového kotransportéra-2, CRT – srdcová resynchronizačná liečba, BMI – body mass index, GFR – rýchlosť glomerulovej filtrácie, ALT – alanínaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza, NT-proBNP – N-terminálny koniec prohormónu mozgového natriuretického peptidu, IM – infarkt myokardu

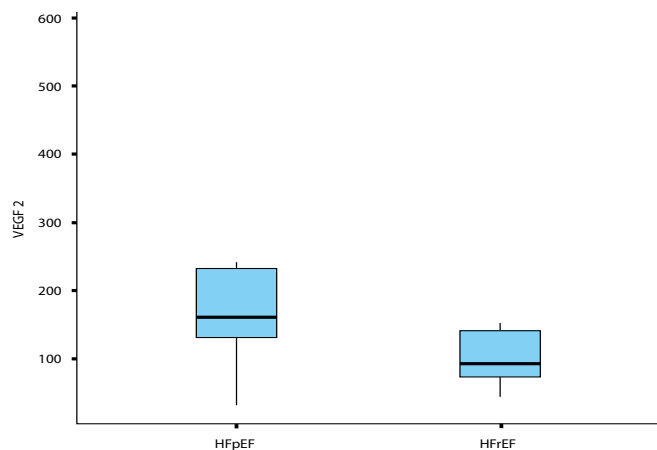
**Graf 1.** Porovnanie LV-GLS medzi pacientami so SZ a kontrolnou skupinou**Graf 2.** Porovnanie LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami**Graf 3.** Porovnanie R-LAS medzi pacientami so SZ a kontrolnou skupinou**Graf 4.** Porovnanie R-LAS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami

$p < 0,05$ ). Navyše, bol preukázaný signifikantný rozdiel v LV-GLS ( $-9,6 \pm 3,2\%$  vs.  $-15,2 \pm 4,3\%$ ,  $p < 0,05$ ) ale nie v R-LAS ( $+13,7 \pm 8,6\%$  vs.  $+11,4 \pm 6,2\%$ ) medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Plazmatické koncentrácie VEGF po liečbe boli signifikantne vyššie v SZpEF podskupine v porovnaní so SZrEF podskupinou ( $213 \pm 161$  pg/ml vs.  $142 \pm 130$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) (Graf č. 5). Nebola pozorovaná žiadna signifikantná zmena vo VEGF koncentráciách pred liečbou.

## Diskusia

V tejto štúdii bolo naším cieľom porovnať výsledky LV-GLS a R-LAS medzi pacientami s akútnou dekompenzáciou SZ a jedincami bez známeho KVO, a taktiež zistiť zmeny v plazmatickej koncentrácii VEGF s liečbou akútnej dekompenzácie SZ. Liečba SZ pozostávala zo štan-

dardnej terapie kľúčovými diuretikami s titráciou podľa efektu na úľavu od symptómov a známkov kongescie, ako aj optimalizácie chronickej farmakologickej terapie na základe medicíny založenej na dôkazoch za účelom redukcie mortality a rehospitalizácií pre SZ v súlade s odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2021 (9). Zistili sme, že LV-GLS bol signifikantne znížený u pacientov hospitalizovaných pre akútnu dekompenzáciu SZ u oboch SZrEF a SZpEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (Graf č. 1). Obzvlášť zaujímavý je nález redukcie LV-GLS u SZpEF podskupiny (Graf č. 2), ktorý je v súlade so štúdiou realizovanou Bshiebish et al. (10), ktorá našla redukovaný LV-GLS u pacientov so SZpEF, čo indikuje prítomnosť systolickej dysfunkcie ĽK napriek zachovanej EF. Za zmienku stojí aj signifikantne redukovaný R-LAS u oboch SZpEF a SZrEF podskupín v porovnaní s kontrolnou skupinou (Graf č. 3), čo môže byť vysvetlené hypertenziou zaťažujúcou ĽP ako dôsledok zvýšených plniacich tlakov ĽK, a taktiež dysfunkciou

**Graf 5.** Porovnanie plazmatickej koncentrácie VEGF po liečbe medzi SZrEF a SZpEF podskupinami

u pacientov so SZ nezávisle od EF (11). Zaujímavosťou je, že sme nenašli žiaden signifikantný rozdiel v R-LAS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami (Graf č. 4), čo je protichodné zistenie v porovnaní s nálezom systematického prehľadu vykonanom Jin et al. (10), ktorý zistil, že R-LAS bol výrazne redukovaný u pacientov so SZrEF v porovnaní so SZpEF.

Nie je doposiaľ objasnené, či klinická symptomatológia SZ je ovplyvnená poškodením endotelu, navyše, v literatúre je limitované množstvo údajov o tom, či endotelové poškodenie hrá úlohu v odpovedi pacienta na terapiu SZ. Dodatočne, nie je známe, či hodnoty markerov endotelovej dysfunkcie, ako napríklad VEGF, sú asociované so závažnosťou symptómov SZ. Študovanie tohto vzájomného vzťahu a stanovenie asociácie medzi známou koncentráciou VEGF a SZ by mohlo napomôcť v predikcii závažnosti symptómov chronického SZ, ako aj rizika akútnej dekompenzácie SZ v budúcnosti. Štúdia od Iwaneka et al. (8) preukázala, že znížené koncentrácie VEGF-C pri

prijatí boli asociované so závažnejšími znakmi kongescie a nepriaznivými klinickými dôsledkami. V našej štúdii sme nepreukázali žiaden signifikantný rozdiel v koncentráciách VEGF medzi SZpEF a SZrEF podskupinami pri prijatí, ale bol prítomný signifikantný rozdiel po liečbe, keďže VEGF koncentrácie v SZpEF podskupine boli vyššie ako v SZrEF podskupine. Avšak dôsledok tohto zistenia ešte stále ostáva neobjasnený, keďže pacienti neboli observovaní po dostatočne dlhé obdobie, navyše sme nehodnotili úroveň kongescie u pacientov pri prijatí a pri prepustení. Dá sa predpokladať, že zlepšením symptómov počas dekongescie sa zvýši koncentrácia VEGF významnejšie v SZpEF podskupine v porovnaní so SZrEF podskupinou.

## Záver

Naša štúdia preukázala signifikantný rozdiel v parametroch LV-GLS a R-LAS u všetkých zaradených pacientov so SZ v porovnaní s kontrolnou skupinou. Taktiež bol dokázaný signifikantný rozdiel v parametri LV-GLS medzi SZrEF a SZpEF podskupinami. Napokon bol preukázaný signifikantný rozdiel v plazmatickej koncentrácii VEGF po liečbe medzi oboma podskupinami.

## Podakovanie

*Táto štúdia bola podporená projektom Agentúry na podporu výskumu a vývoja (APVV) 16-0020 a projektom Výskumnej agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky (VEGA) 1/0090/20.*

## Súhlas etickej komisie

*Táto štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi. Pacienti súhlasili s účasťou na tomto výskume a podpísali informovaný súhlas s participáciou na výskume.*

## LITERATURA

- Jin X, Nauta JF, Hung CL, et al. Left atrial structure and function in heart failure with reduced (HFrEF) versus preserved ejection fraction (HFpEF): systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2022;27(5):1933-1955.
- Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(4):392-401.
- Dal Canto E, Rimmelzwaal S, Van Ballegooijen AJ, et al. Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail. Rev.* 2022;27(1):207-218.
- Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(7):891-900.
- Donal E, Galli E, Schnell F. Left Atrial Strain: A Must or a Plus for Routine Clinical Practice? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10):e007023.
- Nemtsova V, Bilovol O, Shalimova A. Vascular endothelial growth factor as a marker of endothelial dysfunction in poly- and comorbidity: focus on hypertension, type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism. *Arter. Hypertens.* 2019;23(2):98-104.
- Itkin M, Rockson SG, Burkhoff D. Pathophysiology of the lymphatic system in patients with heart failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(3):278-290.
- Iwanek G, Ponikowska B, Zdanowicz A, et al. Relationship of Vascular Endothelial Growth Factor C, a Lymphangiogenesis Modulator, With Edema Formation, Congestion and Outcomes in Acute Heart Failure. *J Card Fail.* 2023;S1071-9164(23):00147-1.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
- Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA. Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Saudi Heart Assoc.* 2019;31(2):100-105.
- Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J.* 2018;(39):2780-2792.

# SOLEN

25 let s vámi

25% SLEVA  
Z CENY PŘEDPLATNÉHO

ÚHRADA DO  
**15. 12. 2023**

~~1 950 Kč~~

VAŠE CENA

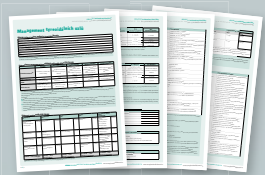
**1 463 Kč**

**PŘEDPLATNÝM  
ČASOPISU NA ROK 2024  
ZÍSKÁTE**

**8 čísel ve vaší schránce**

**Tematická suplementa**

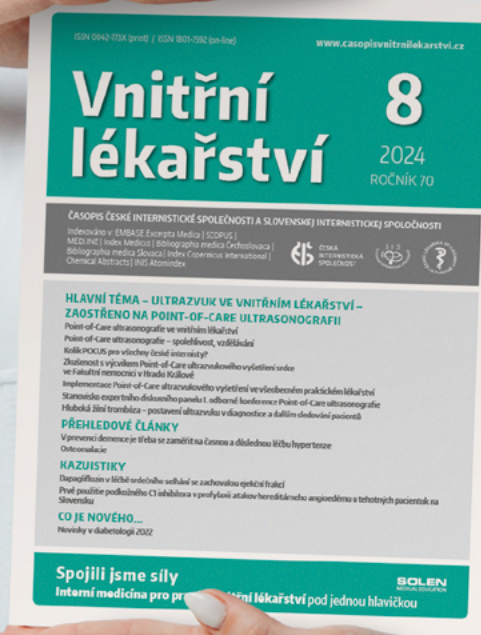
**Přístup k archivu PDF  
s praktickými tabulkami  
pro internisty**



**OBJEDNÁVEJTE**

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

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



# Miera opakovanej hospitalizácie pacientov s cirhózou a jej rizikové faktory

Petra Vrbová, Tomáš Koller

V. interná klinika LF UK a UN Bratislava

**Východisko:** Pacienti s cirhózou tvoria nezanedbateľnú časť hospitalizovaných pacientov a sú častokrát opakovane hospitalizovaní. Cieľom našej práce bolo zistiť, čo sa deje s pacientami po prepustení z nemocnice do ambulantnej starostlivosti, ako často sú opakovane hospitalizovaní, akú majú prognózu a aké sú rizikové faktory týchto udalostí.

**Metódy:** Údaje o po sebe nasledujúcich pacientoch hospitalizovaných s komplikáciou cirhózy na V. internej klinike boli zaznamenané do databázy. Sledovali sme demografické, sociálne a základné laboratórne parametre spolu s prognostickými indexami. Zaznamenávali sme mieru prvej udalosti po prepustení do 30 a 90 dní, ktorým mohla byť hospitalizácia alebo úmrtie. Následne sme vyhodnotili mortalitu do 30 a 90 dní podľa prvej udalosti a nakoniec aj rizikové faktory úmrtia a opakovanej hospitalizácie po prepustení.

**Výsledky:** Počas sledovaného obdobia 2 rokov sme zaznamenali údaje o 110 hospitalizovaných pacientov. U všetkých pacientov prebehlo minimálne 6 mesiacov od registrácie do databázy do vyhodnotenia udalostí po prepustení, alebo cenzúry dát. Z celého súboru bolo 54 pacientov (49,1 %) opakovane hospitalizovaných, počet opakovaných hospitalizácií bol od 1 do 8. Ďalej, 27 pacientov (24,5 %) zomrelo bez opakovanej hospitalizácie a 29 pacientov (26,4 %) prežilo sledované obdobie bez opakovanej hospitalizácie. Opakovanú hospitalizáciu do 30 a 90 dní sme zaznamenali u 12 (11 %) a 32 (29,1 %) pacientov. Spomedzi 54 opakovane hospitalizovaných pacientov sme zaznamenali 30 a 90-dňovú mortalitu u 2 (3,7 %) a 9 (16,7 %). Spomedzi 27 pacientov, ktorí zomreli bez opakovanej hospitalizácie, sme zaznamenali 30 a 90-dňovú mortalitu u 16 (59,3 %) a 21 (77,8 %). V multivariantej analýze pre konkurujúce udalosti počas sledovania (opakovaná hospitalizácia vs. úmrtie) sme zistili, že nezávislým rizikovým faktorom opakovanej hospitalizácie boli akútna alkoholová hepatitída (HR = 0,0), INR (HR = 0,42), počet ľudí žijúcich v domácnosti s pacientom (HR = 1,36), trombocyty (HR = 0,99) a cholelitiáza (HR = 2,51). Nezávislými rizikovými faktormi úmrtia boli MELD-Na skóre (HR = 1,09), CLIF-ACLF skóre (HR = 1,99) a status bezdomovca (HR = 2,99).

**Záver:** Opakovaná hospitalizácia do 1 a 3 mesiacov od prepustenia bola častá, avšak takmer štvrtina pacientov zomrela bez rehospitalizácie. Rizikovými faktormi opakovanej hospitalizácie boli INR, počet ľudí žijúcich v domácnosti s pacientom, trombocyty a cholelitiáza. Pacienti s akútnou alkoholovou hepatitídou boli opakovane hospitalizovaní len raritne.

**Kľúčové slová:** cirhóza, opakovaná hospitalizácia, mortalita, rizikové faktory.

## Rate of repeated hospitalization of patients with cirrhosis and its risk factors

**Background:** Patients with cirrhosis make up a non-negligible part of hospitalized patients and are often hospitalized repeatedly. The aim of our work was to find out what happens to patients after being discharged from the hospital to outpatient care, how often they are re-hospitalized, what their prognosis is, and what are the risk factors for these events.

**Methods:** Data on consecutive patients hospitalized with complications of cirrhosis at the V. internal clinic were recorded in the database. We monitored demographic, social and basic laboratory parameters along with prognostic indices. We recorded the rate of the first event after discharge within 30 and 90 days, which could be hospitalization or death. Subsequently, we evaluated mortality within 30 and 90 days according to the first event, and finally also the risk factors of death and repeated

hospitalization after discharge.

**Results:** During the monitored period of 2 years, we recorded data on 110 hospitalized patients. For all patients, a minimum of 6 months passed from registration in the database to the evaluation of events after discharge or data censoring. From the whole set, 54 patients (49.1%) were repeatedly hospitalized, the number of repeated hospitalizations was from 1 to 8. Furthermore, 27 patients (24.5%) died without repeated hospitalization and 29 patients (26.4%) survived the observed period without repeated hospitalization. We recorded repeated hospitalization within 30 and 90 days in 12 (11%) and 32 (29.1%) patients. Among 54 repeatedly hospitalized patients, we recorded 30- and 90-day mortality in 2 (3.7%) and 9 (16.7%). Among 27 patients who died without re-hospitalization, we recorded 30- and 90-day mortality in 16 (59.3%) and 21 (77.8%). In multivariate analysis for competing events during follow-up (rehospitalization vs. death), we found that acute alcoholic hepatitis (HR=0.0), INR (HR=0.42), number of people living in the patient's household (HR=1.36), platelets (HR=0.99), and cholelithiasis (HR=2.51) were independent risk factors for rehospitalization. Independent risk factors for death were MELD-Na score (HR=1.09), CLIF-ACLF score (HR=1.99), and homeless status (HR=2.99).

**Conclusion:** Rehospitalization within 1 and 3 months of discharge was common, but nearly a quarter of patients died without rehospitalization. Risk factors for repeated hospitalization were INR, number of people living in the patient's household, platelets and cholelithiasis. Patients with acute alcoholic hepatitis were repeatedly hospitalized only rarely.

**Key words:** cirrhosis, repeated hospitalization, mortality, risk factors.

## Úvod

Choroby pečene sú každoročne zodpovedné za približne dva milióny úmrtí na celom svete, z ktorých je približne polovica spôsobená komplikáciami cirhózy, druhá polovica vírusovými hepatitídami a hepatocelulárnym karcinómom (1). Dekompenzovaná cirhóza sa stáva systémovou chorobou s multiorgánovými následkami vrátane encefalopatie, ascitu, zlyhania obličiek, objemového preťaženia, gastrointestinálneho krvácania, infekcií a krehkosti. Práve celková slabosť v súvisi s pridruženými komplikáciami je dôvodom na opakované hospitalizácie, častokrát krátko po prepustení z nemocnice (2, 3). V literatúre je ich miera opisovaná ako vysoká, do 30 dní od prepustenia 10 – 50% (2, 4–6), do 90 dní 21 – 70% (2, 6, 7). Za identifikujúce faktory sa uvádzajú vyšší vek, mužské pohlavie, pridružené komorbidity (7), MELD skóre, sérový sodík, počet liekov pri prepustení (4) a viac ako tri komplikácie cirhózy (2). Najčastejšími komplikáciami sú hepatálna encefalopatia a ascites (2, 5). Okrem toho, že opakované hospitalizácie predstavujú značnú časť finančných nákladov na chronické choroby pečene, znamenajú vyššie riziko mortality pacientov s cirhózou (1, 2, 7).

## Pacienti a metódy

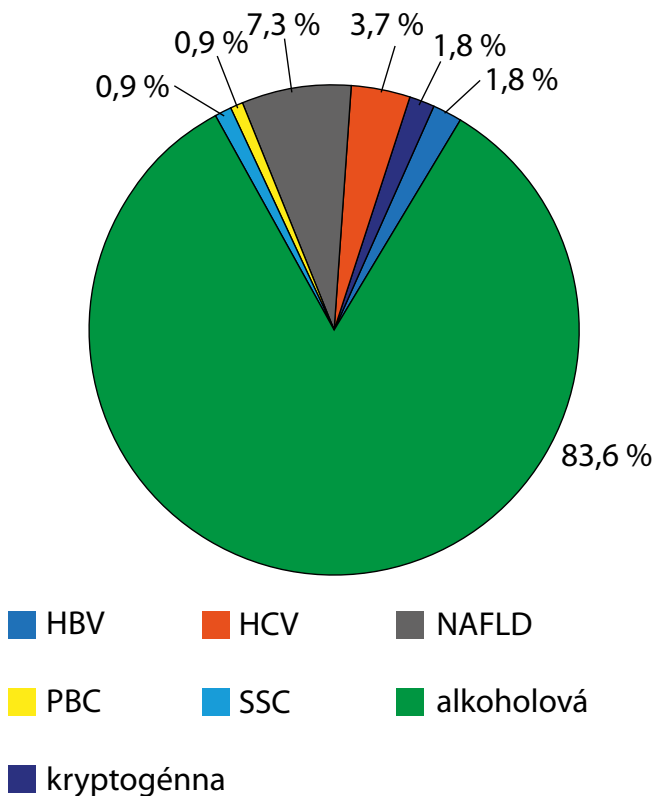
Do štúdie boli zaradení pacienti hospitalizovaní na V. internej klinike LF UK a UNB pre jednu z komplikácií dekompenzovanej cirhózy. Zaujímali nás základné demografické, sociálne a laboratórne parametre, prognostické indexy. V deň prijatia do nemocnice bol realizovaný zber dát týkajúcich sa fyzikálneho vyšetrenia, sociálnej anamnézy, posúdenia hepatálnej encefalopatie, základné laboratórne parametre. Zber dát trval v období dvoch rokov. Pacientov sme po prepustení na základe prvej nadchádzajúcej udalosti rozdelili vo follow-up minimálne šiestich mesiacov na tri skupiny: opakovaná hospitalizácia/ úmrtie bez opakovanej hospitalizácie/ prežitie bez opakovanej hospitalizácie. Prostredníctvom štatistického spracovania sme určili mortalitu daných súborov pacientov, mieru opakovanej hospitalizácie a jej rizikové faktory.

## Výsledky

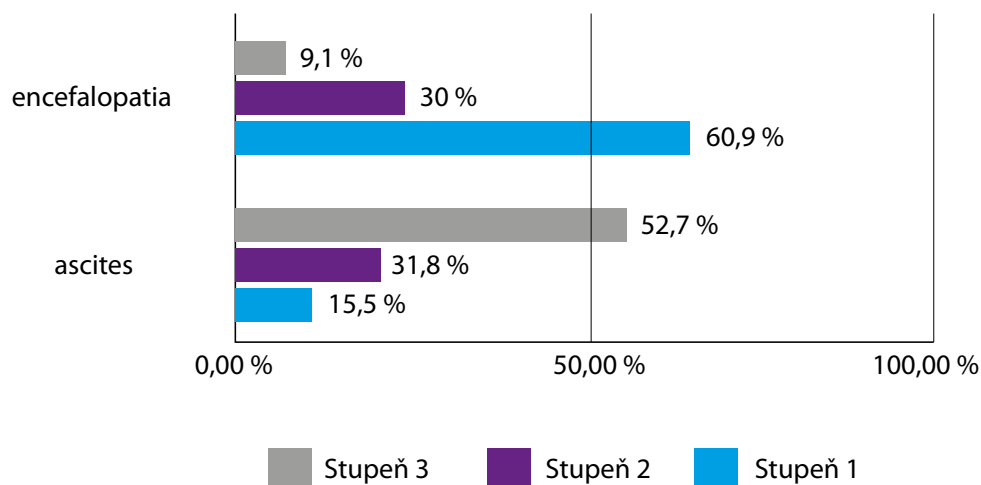
Zaradili sme 110 pacientov s diagnostikovanou cirhózou, hospitalizovaných na našej internej klinike, 73 mužov a 37 žien, s vekovým mediánom 60 rokov (26 – 81 rokov). Cirhóza bola u pacientov už známa (67,3 %) alebo novo diagnostikovaná (32,7 %). Dispenzarizovaných hepatológom bolo spolu 40 %. Sociálnych prípadov (pacientov bez domova) bolo spolu 11. Čo sa týkalo etiológie, dominovala etanoltoxická genéza (83,6 %), nasledovaná nealkoholovou tukovou chorobou pečene (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease) (7,3 %), hepatitídou C (HCV – hepatitis C virus) (3,7 %), hepatitídou B (HBV – hepatitis B virus) (1,8 %), kryptogénnou cirhózou (1,8 %), primárnou biliárnou cholangitídou (PBC – primary biliary cholangitis) (0,9 %) a sekundárnou sklerotizujúcou cholangitídou (SSC – secondary sclerosing cholangitis) (0,9 %). Aktívny abúzus alkoholu bol prítomný u 46,4 % pacientov. Medián pre Model pre konečné štádium ochorenia pečene so sodíkom (MELD-Na – Model for End Stage Liver Disease-Natrium) skóre bol 17,5 [7,2; 33,5] (Tab. 1, Graf 1). Z pridružených komplikácií dominoval ascites (1. stupňa 15,5 %, 2. stupňa 31,8 %, 3. stupňa 52,7 % a encefalopatia (1. stupňa 60,9 %, 2. stupňa 30 %, 3. stupňa 9,1 %) (Graf 2). Z dôvodu krvácania bolo prijatých 26,4 % pacientov, z ktorých 41,8 % užívalo betablokátor v primárnej prevencii a 23,1 % v sekundárnej.

**Tab. 1.** Základná charakteristika pacientov

	medián [rozsah]/ n (%)	
	n = 110	
Pohlavie	žena	37 (33,6)
	muž	73 (66,4)
Vek	60,00 [26,00; 81,00]	
Sledovaní hepatológom	44 (40,0)	
Známa cirhóza	74 (67,3)	
Novo diagnostikovaná	36 (32,7)	
Casus socialis	11 (10,0)	
Aktívny abúzus alkoholu	51 (46,4)	
MELD skóre	17,5 [7,2; 33,5]	

**Graf 1.** Etiológia cirhózy

Zo sledovaného súboru bolo opakovane hospitalizovaných spolu 54 pacientov (49,1 %), z toho 12 pacientov (11 %) do 30 dní a 32 pacientov (29,1 %) do 90 dní od prepustenia z nemocnice. Počet opakovaných hospitalizácií bol od 1 do 8. Z dôvodu krvácania bolo opakovane hospitalizovaných 13 pacientov (24,07 %). Z nich užívali betablokátor v primárnej prevencii 2 pacienti (15,38 %) a v sekundárnej 8 pacienti (61,54 %), 3 pacienti (23,08 %) betablokátor neužívali. Mortalita opakovane hospitalizovaných pacientov bola 2 pacienti (3,7 %) do 30 dní a 9 pacienti (16,7 %) do 90 dní. Celková mortalita pacientov, ktorí neboli opakovane hospitalizovaní, bola 27 pacientov (24,5 %), z toho 16 pacientov (59,3 %) do 30 dní (z nich 15 pacientov (55,6 %) zomrelo počas zaradenia pri prvej hospitalizácii) a 21 pacientov (77,8 %) do 90 dní.

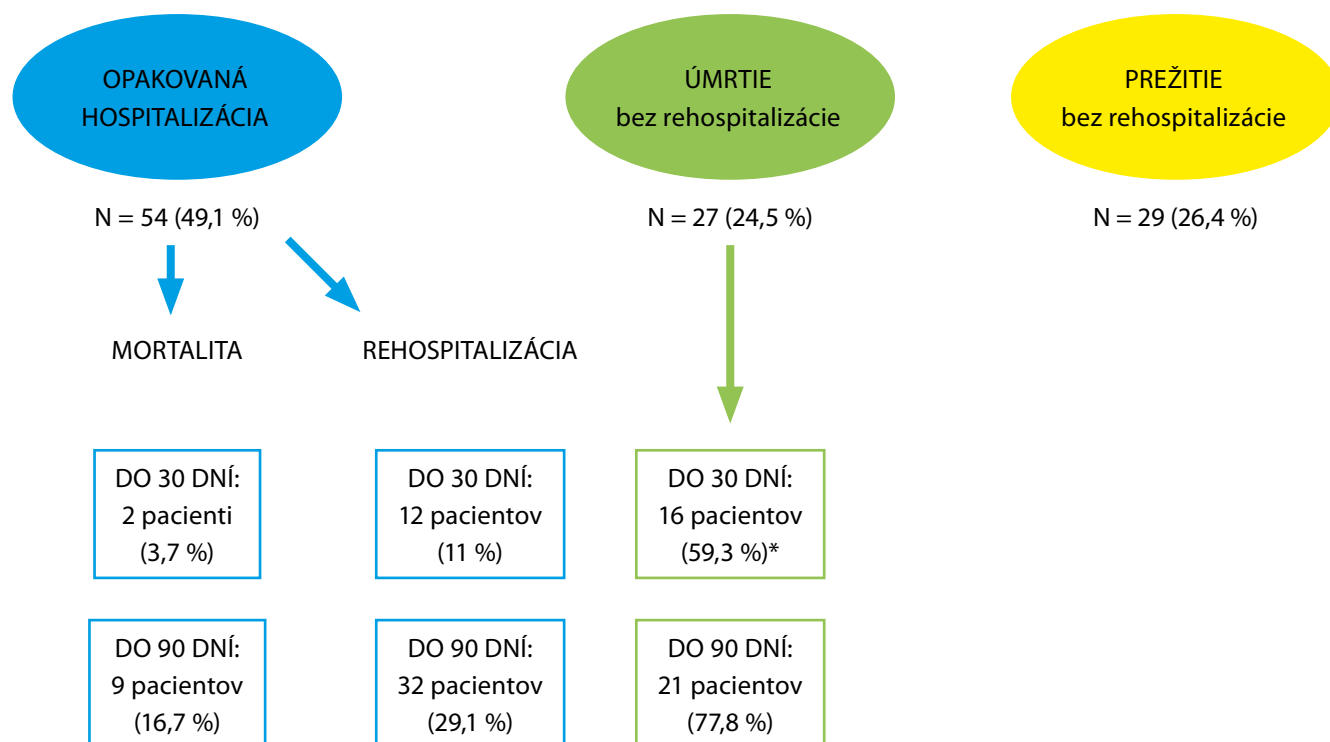
**Graf 2.** Komplikácie cirhózy

Pacientov s diagnózou alkoholovej hepatitídy, ktorí neboli opakovane hospitalizovaní a zomreli počas prvej hospitalizácie, bolo 5 a po prepustení 2. Pacientov, ktorí prežili bez opakovania hospitalizácie a prežili počas času sledovania, bolo spolu 29 (26,4 %) (Graf 3).

V tabuľke 2 porovnávame základné parametre pri dvoch konkurujúcich udalostiach – opakovaných hospitalizáciách a úmrtí. Kumulatívna incidencia do 180 dní opakovanej hospitalizácie vs. úmrtia je znázornená v grafe 4. V multivariantnej analýze sme za nezávislé rizikové faktory opakovanej hospitalizácie zistili absenciu akútnej alkoholovej hepatitídy (HR = 0,0), nižšie hodnoty protrombínového času (INR – international normalised ratio) (HR = 0,42), vyšší počet ľudí žijúcich v domácnosti s pacientom (HR = 1,36), trombocyty (HR = 0,99) a prítomnosť cholelitiázy (HR = 2,51). Za nezávislé rizikové faktory úmrtia sme v multivariantnej analýze stanovili MELD-Na skóre (HR = 1,09), Chronic Liver Failure Consortium Acute on Chronic Liver Failure (CLIF-ACLF) skóre (HR = 1,99) a status bezdomovca (HR = 2,99).

## Diskusia

V súbore 110 pacientov pozorujeme veľkú mieru opakovaných hospitalizácií pre dekompenzáciu cirhózy. Rehospitalizácie boli skôr pozorované v neskoršom časovom odstupe od prepustenia. V rámci sledovania kumulatívnej incidence do 180 dní od prepustenia boli pacienti po 30 dňoch v porovnaní s rizikom úmrtia viacej ohrození opakovanou hospitalizáciou. Mortalita sledovaného súboru bola vysoká. Riziko úmrtia bolo pozorované najmä v prvých 30 dňoch od prepustenia. Najčastejšími pridruženými komplikáciami boli ascites a hepatálna encefalopatia. Pacienti, ktorí zomreli bez opakovania sa hospitalizácie, mali oproti pacientom opakovane hospitalizovaným pozorovaný častejší výskyt alkoholovej hepatitídy a abúzu alkoholu, vyššie hodnoty celkového bilirubínu, INR a leukocytov, vyššie skóre CLIF-C ACLF a MELD-Na. Za nezávislé rizikové faktory opakovanej hospitalizácie sme stanovili absenciu alkoholovej hepatitídy, čo súvisí s vysokým rizikom úmrtia už počas zaradenia do súboru, resp. vyliečením. Alkoholová hepatitída predstavuje závažný zdravotný stav s vysokou mortalitou. Hneď od stanovenia diagnózy je dôležité sa sústrediť na všetky možnosti vyčerpania liečby, či už kortikoterapie a podpory výživy v úvode až po molekulárny adsorbčný recirkulačný systém (MARS – Molecular

**Graf 3.** Miera opakovanej hospitalizácie, úmrtia a prežitia

\* z toho počas zaradenia pri 1. hospitalizácii 15 pacientov (55,6 %)

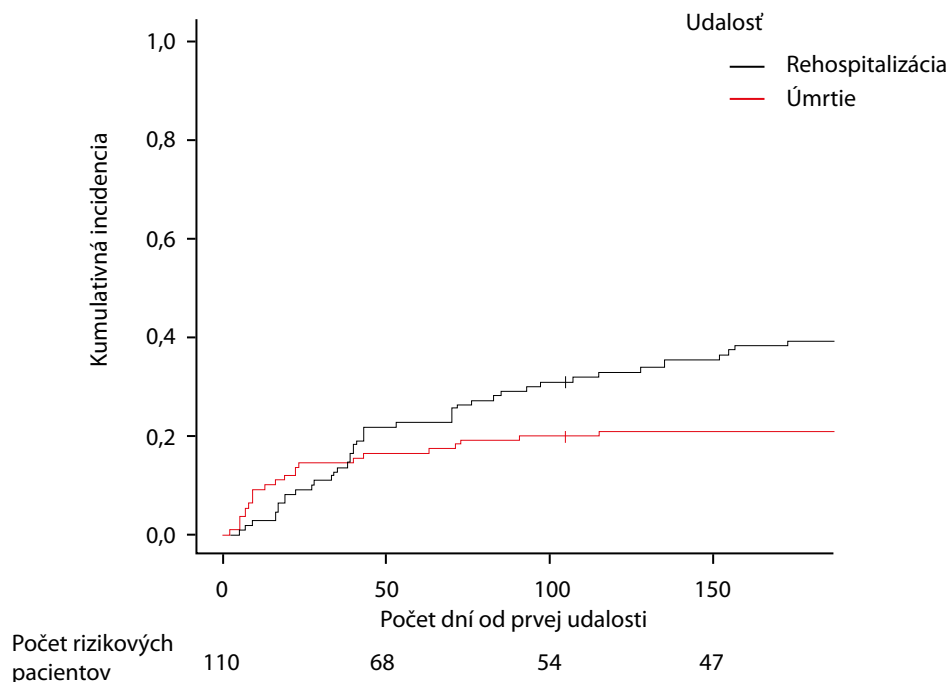
adsorbent recirculating system), fekálnu mikrobiálnu transplantáciu a skorú transplantáciu pečene. Ďalším rizikovým faktorom bol vyšší počet ľudí žijúcich v jednej domácnosti s pacientom, čo odráža celkovo nižší sociálny status. Nižší počet trombocytov môže súvisieť priamo so štádiom portálnej hypertenzie. Prítomnosť cholelitiázy môže potenciovať z nej vyplývajúce komplikácie ako napríklad zápaly žlčových ciest či choledocholitiázu. Spomedzi nezávislých rizikových faktorov úmrtia sme definovali dobre preskúmané skórovacie systémy CLIF-C ACLF a MELD-Na a status bezdomovca.

30-dňová miera rehospitalizácie je v literatúre opisovaná ako vysoká. Britská retrospektívna štúdia, Garg et al. sledujúca 303 346 pacientov po prepustení s diagnózou cirhózy zistila až 31,4 % mieru rehospitalizácie. Za rizikové faktory opakovanej hospitalizácie zaznamenali anamnézu hepatálnej encefalopatie a ascitu, ktoré dominovali aj v našom súbore pacientov a zvýšené množstvo komorbidít (1). Prídružené komplikácie cirhózy sú považované za silný predisponujúci faktor opakovanej hospitalizácie (2, 5, 7). Riggio et al. u pacientov hospitalizovaných pre dekompenzovanú cirhózu uvádzajú hepatálnu encefalopatiu nielen ako nezávislý rizikový faktor mortality, ale aj ako najčastejšiu príčinu opätovného prijatia do nemocnice v porovnaní s inými dekompenzačnými udalosťami (8). K podobnému záveru prišla aj americká retrospektívna multicentrická štúdia Tapper et al. so 119 722 pacientami s diagnózou cirhózy, kde prítomnosť hepatálnej encefalopatie bola najsilnejšie spojená s 30- a 90-dňovou rehospitalizáciou. Celková 30-dňová miera rehospitalizácie tu bola 12,9 %, so stúpajúcou tendenciou s počtom pridružených komplikácií. Celková 90-dňová rehospitalizácia dosahovala 21,2 % (2), čo zodpovedá aj našim zisteniam. V literatúre sa miera rehospitalizácií do 30 dní od prepustenia pohybuje medzi 10 – 50 % (2, 4–6), do 90 dní medzi 21 – 70 % (2, 6, 7). Za

nezávislé rizikové faktory opakovanej hospitalizácie Volk et al. zistili skóre MELD, sérový sodík a počet liekov pri prepustení (4). V ázijskej kohorte 281 pacientov hospitalizovaných pacientov s dekompenzáciou cirhózy MELD skóre a sérový sodík nezávisle predpovedali 1-mesačnú mieru rehospitalizácie. MELD skóre, sérový sodík a mužské pohlavie nezávisle predpovedali 3-mesačnú mieru rehospitalizácie. MELD skóre > 14 pri prepustení a sodík v sére < 133 mmol/l najlepšie predpokladali opätovné prijatie. Etiológia cirhózy nebola vyhodnotená ako rizikový faktor (9).

**Tab. 2.** Porovnanie základných parametrov

	Skupina	Opakovaná hospitalizácia n (%)	Úmrtie bez opakovanej hospitalizácie	p-hodnota
<b>Pacienti</b>		54 (49,1)	27 (24,5)	
<b>Alkoholová hepatitída</b>		1 (1,9)	7 (25,9)	0,002
<b>Abúzus alkoholu</b>		19 (35,2)	17 (63)	0,032
<b>Cholelitiáza</b>		19 (35,2)	4 (14,8)	0,070
<b>Celkový bilirubín</b>		39,78 [21,47; 89,79]	94,91 [48,10; 221,47]	0,004
<b>CLIF-C ACLF skóre</b>		6,50 [6,00; 7,00]	8,00 [7,00; 9,00]	< 0,001
<b>CLIF Organ Failure score</b>		6,50 [6,00; 7,00]	8,00 [7,00; 9,00]	0,001
<b>INR</b>		1,59 [1,37; 1,75]	1,75 [1,51; 2,00]	0,018
<b>Leukocyty</b>		6,46 [3,71; 8,98]	9,18 [5,56; 13,89]	0,016
<b>MELD-Na skóre</b>		19,01 [13,50; 23,13]	26,41 [20,80; 30,26]	< 0,001
<b>RFH-NPT skóre</b>		2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [2,00; 6,00]	0,054

**Graf 4.** Kumulatívna incidencia do 180 dní opakovanej hospitalizácie vs. úmrtia

Pacienti, ktorí sú častejšie rehospitalizovaní, majú vyššie riziko úmrtia (4, 10). To je pozorované aj u pacientov opakovane hospitalizovaných do  $\leq 90$  dní oproti tým, ktorí boli rehospitalizovaní  $> 90$  dní alebo opakovane hospitalizovaní neboli (7). V štúdií Gapsar R et al. so 177 zaradenými pacientami s cirhózou, s nutnosťou opakovanej hospitalizácie u 58,5 % pacientov (s mediánom počtu dní 58 do opakovanej hospitalizácie), bola zistená 180-dňová mortalita u 35 % pacientov. V multivariantej analýze boli rizikovými faktormi 180-dňovej mortality ascites, fajčenie a MELD-Na skóre (11). Mortalita pacientov od prepustenia sa do 3 mesiacov pohybuje v literatúre od 16–18 % (12). Môžeme konštatovať, že celková mortalita pacientov s dekompenzáciou cirhózy, či už s nutnosťou rehospitalizácie alebo bez nej, je veľmi vysoká. Najčastejšie súvisí s pečňovým zlyhaním a infekciami (10).

Neoddeliteľnou súčasťou manažmentu pacientov s dekompenzáciou cirhózy je ich ambulantná starostlivosť po prepustení z nemocnice. Aj takým spôsobom je možné do určitej miery predchádzať opakovaným hospitalizáciami, ktoré sú vo viacej ako 40 % tvorené komplikáciami cirhózy (2). Problémom zostáva nielen samotná adherencia pacientov k liečbe, nedodržavanie abstinencie od alkoholu, ale aj nieisté sociálne zázemie. Nápomocným môže byť aplikácia tzv.

"Discharge bundle" – balíčku starostlivosti o pacientov po prepustení, s cieľom vyhnúť sa predchádzateľným rehospitalizáciám. Checklist pozostáva z kontroly hepatológom po prepustení z nemocnice, ideálne o 14 – 30 dní, keď je dôležité prehodnotenie a plánu liečby, komunikácia s pacientom s jeho oboznámením o priebehu a komplikáciách choroby pečene. Nutné je odsledovanie a monitoring komplikácií cirhózy – ascitu (manažment diuretickej liečby, odsledovania hmotnosti a paracentézy), hepatálnej encefalopatie, stupňa portálnej hypertenzie, skrining ezofageálnych varixov a hepatocelulárneho karcinómu. V prípade abúzu alkoholu spolupráca so psychiatrom/psychológom (13).

## Záver

V našom súbore pacientov hospitalizovaných s dekompenzáciou cirhózy sme pozorovali častú opakovanú hospitalizáciu. Mortalita bola vysoká aj bez rehospitalizácie. Za nezávislé rizikové faktory opakovanej hospitalizácie sme odhalili absenciu alkoholovej hepatitídy, počet ľudí žijúcich v jednej domácnosti s pacientom, počet trombocytov a cholelitiázu. Nezávislými rizikovými faktormi úmrtia boli MELD-Na skóre, CLIF-ACLF skóre a status bezdomovca.

## LITERATÚRA

- Garg SK, Goyal H, Obaitan I, et al. Incidence and predictors of 30-day hospital readmissions for liver cirrhosis: insights from the United States National Readmissions Database. *Ann Transl Med.* 2021;9(13):1052.
- Tapper EB, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients with Cirrhosis: A Multistate Population – Based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(8):1181-1188.
- Brůha R. Hepatologie – úvod do problematiky. *Vnitr Lek.* 2019;65(9):535-537.
- Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, et al. Hospital Re-Admissions among Patients with Decompensated Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(2):247-252.
- Patel A, Koola JD, Matheny ME. Reducing readmissions in patients with cirrhosis: the time to act is now. *Ann Transl Med.* 2021;9(22):1637.
- Orman ES, Ghabril M, Emmett TW, Chalasani N. Hospital Readmissions in Patient with cirrhosis: A Systematic Review. *J Hosp Med.* 2018;13(7):490-495.
- Mah JM, Dewit Y, Groome P, DjerbouaBooth CHM, Flemming JA. Early hospital readmission and survival in patients with cirrhosis: A population-based study. *Canadian Liver Journal.* 2019;2(3):109-120.
- Riggio O, Celsa C, Calvaruso V, et al. Hepatic encephalopathy increases the risk for mortality and hospital readmission in decompensated cirrhotic patients: a prospective multicenter study. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1184860.
- Patel R, Poddar P, Choksi D et al. Predictors of 1-month and 3-month Hospital Readmissions in Decompensated Cirrhosis: A prospective Study in a Large Asian Cohort. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):30-39.

10. Chirapongsathorn S, Poovoraeen K, Soonthornworasiri N et al. Thirty-day Readmission and Cost Analysis in Patients with Cirrhosis: A Nationwide Population-Based Data. *Hepatol Commun.* 2020;4(3):453-460.
11. Gaspar R, Rodrigues S, Silva M, et al. Predictive models of mortality and hospital re-admission of patients with decompensated liver cirrhosis. *Dig Liver Di.* 2019;51(10):1423-1429.

12. Lavekar A, Raje D, Sadar A, et al. Predictors of Three-month Hospital Readmissions and Mortality in Patients with Cirrhosis of Liver. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019; 9(2):71-77.
13. Smethurst K, Gallacher J, Jopson J, et al. Improved outcomes following the implementation of a decompensated cirrhosis discharge bundle. *Frontline Gastroenterol.* 2021;13(5):409-415.

# MIRCIM

## 2024 with EFIM and ISIM Sessions

- Annual international competition for young internists or senior trainees in internal medicine up to 35 years of age
- Best cases presented in front of a global audience and discussed with world-renowned experts
- Main prize of €1000 and other awards, including free attendance at MIRCIM and ECIM in 2025
- Submissions must be endorsed by a MIRCIM partner:
  - **Slovak Society of Internal Medicine**, submit by **18 December 2023** via online form: [https://bit.ly/SSIM\\_submission](https://bit.ly/SSIM_submission)
  - **Czech Society of Internal Medicine**, submit by **15 January 2024** at [info@interna-cz.eu](mailto:info@interna-cz.eu)

## Young Talents in Internal Medicine Best Case Report Contest



[www.mircim.eu/bcrc](http://www.mircim.eu/bcrc)



Benefits for participants (first authors) from Czechia, Hungary, Poland and Slovakia:

- Waiver of MIRCIM 2024 registration fee
- Travel reimbursement up to €100
- Complimentary accommodation up to 4 nights in Kraków
- €1000 for the best case report from each of the V4 countries

supported by

• Visegrad Fund

# Deprese a kardiovaskulární choroby

**Dana Končelíková Kamarádová**

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc

Deprese a kardiovaskulární onemocnění jsou více propojené skupiny onemocnění, než by se mohlo na první pohled zdát. Spojuje je nejen vysoký výskyt v populaci a celkově negativní vliv na život člověka, ale i rizikové faktory, průběh léčby a responze na ni. Lékaři jednotlivých specializací by tedy u těchto skupin pacientů měli být obzvláště obezřetní a více než obvykle vnímat pacienta jako celek, protože jak se ukazuje, ovlivnění duševních obtíží může být pozitivní vliv na tělesné zdraví pacienta a naopak.

**Klíčová slova:** deprese, kardiovaskulární choroby, stres, odpověď na léčbu.

## Depression and cardiovascular disorders

Depression and cardiovascular disorders are more connected groups of diseases than it might seem at first glance. It is connected not only with a large incidence in the population and an overall negative effect on a person's life, but also with risk factors, the course of treatment and the response to it. Therefore, doctors of individual specialties should be especially careful with these groups of patients and perceive the patient as a whole more than usual, because as it turns out, influencing mental problems can have a positive effect on the physical health of the patient and vice versa.

**Key words:** depression, cardiovascular disorders, stress, response to treatment.

## Úvod

Jak kardiovaskulární, tak psychické potíže se řadí mezi jedny z nejčastějších příčin morbidity a mortality. Jedná se o závažné, chronifikující choroby, které mají negativní dopad jak na nemocného, tak jeho okolí. Zároveň jsou spojeny s významnou zátěží zdravotnického i sociálního systému. Zkoumáním dat více než milionu osob uvedených v databázi lékařů primární péče v Anglii bylo zjištěno, že některou z kardiovaskulárních chorob (KVC) (infarkt myokardu (MI), angina pectoris, fibrilace síní, onemocnění periferních tepen, cévní mozková příhoda/přechodná ischemická ataka, městnavé srdeční selhání nebo hypertenze) trpí pětina obyvatel (1). Co se týče duševních onemocnění evropské populace, celoživotní prevalence deprese je přibližně 14% (2). Prevalenci duševních onemocnění, konkrétně deprese, úzkostných stavů a stavů spojených s konzumací alkoholu, se ve své práci věnoval Winkler et al. (3). Zkoumali výskyt těchto poruch před a po covidové pandemii. Dle jejich výsledků došlo mezi lety 2017 a 2020 k nárůstu prevalence z 20 % na téměř 30 %. Přičemž konkrétně u deprese se jednalo o trojnásobný nárůst ze 4 % na 12 %.

Z pohledu psychiatrie je deprese závažné, invalidizující, často rekurentní onemocnění, které pacientům život ovlivňuje globálně negativně.

Často bývá spojováno s řadou ztrát, a to jak v sociální, tak ekonomické oblasti. Navzdory pokroku medicíny je příčina rozvoje tohoto onemocnění stále nejasná, pravděpodobně multifaktoriální. Dříve se mluvilo o tzv. endogenní a exogenní depresi. Toto rozdělování bylo opuštěno a předpokládá se souhra jak vnitřních (biologických), tak zevních (sociálních, psychologických) faktorů. Deprese je charakterizovaná poklesem nálady, nedostatkem energie, únavou, ztrátou zájmu, psychomotorickým zpomalením nebo naopak agitací, narušením spánku, zhoršením koncentrace a suicidálními myšlenkami. Příznaky musejí být natolik závažné, že znamenají zhoršení v sociálním, pracovním nebo jiném běžném fungování (4). Z výše jmenovaného vyplývá, že deprese má svá jasně stanovená kritéria. V současné době je toto označení často nadužíváno, a to jak pacienty, tak lékaři. Stanovení závažné diagnózy, jakou některé z kardiovaskulárních onemocnění jistě je, může být pro pacienta stresující, může ho šokovat, může u něj způsobit sebevýčitky a lítost. To samotné ovšem neznamená, že pacient trpí depresí a že by měl být pro ni léčen.

K rychlému screeningu se ve světě i u nás používají sebeposuzovací dotazníkové metody, např. Patient Health Questionnaire, PHQ. Vlastní

diagnózu depresivní fáze provádí lékař na základě přítomnosti příznaků uvedených v kritériích Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN-10) (5). V případě středně těžké nebo těžké deprese je vhodné vyšetření psychiatrem, zvláště při přítomnosti suicidálních tendencí, psychotických příznaků či rezistence na léčbu. Diagnostika deprese u KVO může být obtížnější vzhledem k tomu, že somatické příznaky mohou být součástí základního onemocnění, ale také příznaky deprese. Nicméně již přítomnost některých depresivních příznaků, jejichž počet a intenzita nedosahuje na stanovení diagnózy depresivní porucha, negativně ovlivňují prognózu základního onemocnění a měla by být zvažována intervence

## Společná etiologie

Deprese a kardiovaskulární choroby mají významnou epidemiologickou souvislost (6). Přítomnost depresivní symptomatiky je stejně silný prediktor rozvoje kardiovaskulární poruchy jako například obezita nebo kouření (7). Přesný mechanismus spojení obou chorob se zatím nepodařilo jednoznačně prokázat, ovšem existuje několik teorií. U obou poruch má významný vliv stres jako takový. Ke zvýšenému výskytu jak deprese, tak kardiovaskulárních potíží vedou tragické události, např. přírodní katastrofy (8–9). Jako klíčová se jeví role hypothalamo-hypofýzo-adrenergní osy. Pacienti trpící depresí jsou vystaveni dlouhodobému stresu, který vede k aktivaci dráhy, což má řadu negativních důsledků, včetně možného rozvoje hypertenze, hypertrofie levé komory, koronární vazokonstrikce, endotelální dysfunkce, aktivace krevních destiček, produkce prozánětlivých cytokinů, zvýšeného riziko komorových arytmií a infarktu myokardu (10). V současné době patří mezi intenzivně zkoumané teorie zánětu. Imunitní systém je složitý mechanismus, který brání organismus před inzulty, které by mohly znamenat poškození organismu. Zánět se projevuje jak na lokální úrovni, chronicky známé jsou tzv. Celsovy znaky – rubor, calor, dolor, tumor a funcio laesa, tak ovlivňuje celkové fungování organismu. V případě deprese je nejvíce pozornosti věnováno cytokinům, klíčovými se zajišťují interleukin-6, tumor necrosis factor, interleukin-1 $\beta$  a skupina interferonů (11). Stejně tak je vliv zánětu nezpochybnitelným faktorem rozvoje kardiovaskulárních chorob (12). Dále je u obou poruch zvažován významný vliv oxidativního stresu (13–14).

Nesmíme ale opomenout ani významnou roli neblahého chování a životního stylu pacientů trpících depresí. U pacientů s depresí se častěji vyskytuje rizikové chování jako užívání drog, zneužívání sedativ a anxiolytik (15), také jsou častěji kuřáci (16). Dalším významným rizikovým faktorem, který je spjatý jak s depresí, tak s kardiovaskulárními poruchami je obezita. Ačkoliv se nepodařilo prokázat jednoduchou souvislost mezi těmito poruchami, vzhledem k vysoké epidemiologické četnosti ji lze očekávat. Jistě se na tom budou podílet sociodemografické a psychosociální proměnné (17). Mezi depresivní příznaky se řadí ztráta vůle a energie. Depresivní pacienti obvykle tráví podstatnou část dne ležením v posteli, jejich fyzická aktivita je nízká.

Na druhou stranu má i stanovení dg. kardiovaskulární poruchy neblahý vliv na duševní zdraví pacientů. Dle přehledového článku Thombsa et al. (18) byla deprese odhalena u 19,8 % pacientů po prodě-

laném akutním infarktu myokardu. Co je důležité zmínit, že depresivní příznaky přetrvávaly měsíce po propuštění z nemocnice.

## Dopad deprese na léčbu kardiovaskulárních chorob

Přítomnost deprese významně negativně ovlivňuje úspěšnost léčby kardiovaskulárních chorob. Ziegelstein et al. (19) se zabývali pacienty po prodělaném akutním infarktu myokardu. Zjistili, že pacienti s komorbidní depresí mají menší tendenci dodržovat doporučená dietní omezení (strava s nízkým obsahem tuku), méně se věnují pravidelnému fyzickému cvičení a jsou méně úspěšní ve snižování míry stresu. Jedním z nejvýznamnějších negativních faktorů je nedostatečná adherence. Pacienti s depresí mají obecně špatnou adherenci k léčbě. Ve studii Kamarádové et al. (20) přibližně 30 % pacientů připustilo vysazování medikace. K hodnocení adherence je možno použít např. dotazník DAI-10 (Drug Attitude Inventory). V případě pochyb je v dnešní době možno stanovení plazmatických hladin farmak. To platí i v případě komorbidní deprese a kardiovaskulární poruchy. Gehi et al. (21) zkoumali data 940 pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční. Zjistili, že 204 probandů (22 %) splňovalo kritéria pro depresivní poruchu a 28 (14 %) z nich přiznalo, že neužívá medikaci dle rady lékaře. Ve skupině nedeprativních pacientů toto přiznalo jen 40 (5 %) pacientů.

## Možnosti léčby deprese

K léčbě deprese je možno použít farmakologické a non-farmakologické přístupy. Mírnější formy je možné zvládat pomocí kognitivně behaviorální terapie (KBT). Základním přístupem je úprava, minimalizace depresivních příznaků pomocí úpravy depresivních myšlenek a následně i jádrových schémat daného pacienta. U depresivních pacientů se myšlenky točí kolem pocitů vlastního selhání, nedostatečnosti, nadměrné sebekritiky apod. Cílem terapie tyto myšlenky identifikovat a pomocí cíleného dotazování upravit, najít pravdivější tvrzení. Zvláštní důraz je kladen na plánování času. Neopomenutelnou součástí je také edukace pacienta a jeho blízkých (22). Stále je možné setkat se s postojem, že příznaky deprese jsou jen projevy lenosti pacienta. Okolí se mylně domnívá, že zvýšení tlaku na pacienta (věty typu „když se budeš víc snažit, tak to určitě zvládneš“) povede ke zvýšení výkonnosti pacienta, což je pochopitelně nesmysl. Důležité je také zmínit pozitivní vliv fyzického cvičení. Okřídlené „ve zdravém těle zdravý duch“ se ukazuje být platné i z pohledu moderní vědy. Cochranovská recenze prokázala, že mírné aerobní cvičení (30 minut pětikrát týdně) má v léčbě deprese srovnatelnou účinnost k KBT (23).

Z non-farmakologických metod je potřeba ještě zmínit elektrokonvulzivní terapii. Tato je stále hojně používána nejen v České republice, ale i v dalších vyspělých zemích. Její použití je vyhrazeno pro těžké formy deprese. Přítomnost kardiovaskulárního onemocnění není absolutní kontraindikací k provedení tohoto výkonu a je vždy potřeba zvážit poměr riziko/benefit u daného konkrétního pacienta. Kontraindikace tedy nevycházejí z léčebné metody jako takové, ale z provedení celkové anestezie. Každý pacient tedy musí absolvovat předanestetické vyšet-

ření, kdy je vyhodnoceno, zda je možné u pacienta provést celkovou anestezii.

Nejčastěji je deprese léčena pomocí antidepresiv. Zlatým standardem je podávání látek ze skupiny zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Tyto preparáty je možno podávat i pacientům trpícím kardiovaskulárním onemocněním. Potencionální rizikovost SSRI vychází z toho, že podobně jako mnoho dalších léčiv mohou vést k inhibici některých izoenzymů cytochromu p450. Tato inhibice může mít za následek zvýšení hladin některých antiarytmik,  $\beta$ -blokátorů a blokátorů kalciových kanálů. Celkově se však látky ze skupiny SSRI považují u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním za bezpečné, jen s minimem nežádoucích účinků týkající se této oblasti (24). Podávání SSRI je spojeno se zvýšeným rizikem krvácení do GIT, obzvláště pokud je podáváno společně s nesteroidními antiflogistiky nebo jinými látkami ovlivňujícími krevní srážlivost (25).

Výběr vhodného SSRI by měl proběhnout s přihlédnutím k celkovým typickým nežádoucím účinkům týkajícím se konkrétního antidepresiva.

## LITERATURA

- Hinton W, McGovern A, Coyle R., et al. Incidence and prevalence of cardiovascular disease in English primary care: a cross-sectional and follow-up study of the Royal College of General Practitioners (RCGP) Research and Surveillance Centre (RSC). *BMJ open*. 2012;8(8):e020282.
- ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2004;109:21-27.
- Winkler P, Formanek T, Mlada K, et al. Increase in prevalence of current mental disorders in the context of COVID-19: analysis of repeated nationwide cross-sectional surveys. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 2020;29:e173.
- American Psychiatric Association, D. S. M. T. F., & American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5, No. 5)*. 2013. Washington, DC: American psychiatric association.
- Mezinárodní klasifikace nemocí. 10.revize. Duševní poruchy a poruchy chování: Diagnostická kritéria pro výzkum. (přeloženo z anglického originálu) Praha, Psychiatrické centrum 1996;
- Joynt KE, Whellan DJ O'connor CM. Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. *Biological psychiatry*. 2003;54(3):248-261.
- Niles AN, O'Donovan A. Comparing anxiety and depression to obesity and smoking as predictors of major medical illnesses and somatic symptoms. *Health Psychology*. 2019;38(2):172.
- Xu J, Mo L, Wu Z. A cross-sectional study on risk factors of depression severity among survivors of the 2008 Sichuan earthquake. *Community mental health journal*. 2013;49:847-856.
- Leor J, Poole WK, Kloner RA. Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med*. 1996;334:413-9.
- Dhar AK, Barton DA. Depression and the link with cardiovascular disease. *Frontiers in psychiatry*. 2016;7:33.
- Beurel E, Toups M, Nemeroff, CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234-256.
- Arnold N, Lechner K, Waldeyer C. Inflammation and cardiovascular disease: the future. *European Cardiology Review*. 2021;16.
- Dubois-Deruy E, Peugnet, V, Turkieh A, et al. Oxidative stress in cardiovascular diseases. *Antioxidants*. 2020;9(9):864.
- Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug discovery today*. 2020;25(7):1270-1276.
- Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *Journal of substance abuse*. 1995;7(4):481-497.
- Dierker LC, Avenevoli S, Stolar M, et al. Smoking and depression: an examination of mechanisms of comorbidity. *American Journal of psychiatry*. 200;159(6):947-953.
- Stunkard AJ, Faith MS, Allison KC. Depression and obesity. *Biological psychiatry*. 2003;54(3):330-337.
- Thombs BD, Bass EB, Ford DE, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction: review of the evidence. *Journal of general internal medicine*. 2006;21:30-38.
- Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2000;160(12):1818-1823.
- Kamaradova, D, Latalova K, Prasko J, et al. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Patient preference and adherence*. 2016;1289-1298.
- Gehi A, Haas D, Pipkin S, et al. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Archives of internal medicine*. 2005;165(21):2508-2513.
- Praško J, Možný P, Šlepecký M. Kognitivně behaviorální terapie psychických poruch. Triton. 2007
- Cooney GM, Dwan K, Greig CA, et al. Exercise for depression. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013;(9).
- Mavrides N, Nemeroff C. Treatment of depression in cardiovascular disease. *Depression and anxiety*. 2013;30(4):328-341.
- Procházková M, Kršíak, M. Zvýšení rizika krvácení při léčbě selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu. *Čes. a slov. Psychiat*. 2006;102(7):371-375.

## Závěr

Opakovaně se prokázala významná vzájemná souvislost mezi depresí a kardiovaskulárními onemocněními. Vzájemné propojení obou poruch se ukazuje být multifaktoriální, významnou roli bude hrát jak genetická výbava daného pacienta, jeho tělesný stav, tak jeho psychosociální stav, mluvíme o bio-psycho-sociální etiologii. Jak se opakovaně ukázalo, pro úspěšnou léčbu kardiovaskulárních poruch je potřeba zohlednit i aktuální psychický stav pacienta. Zejména je potřeba se zaměřit na pacienty, kteří mají vyšší riziko rozvoje deprese (např. špatný socioekonomický status, přítomnost dalších komorbidit, bolest, vysoké BMI (25)). Depresivní symptomatika je u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním častá, přetrvává dlouhodobě a může mít významný negativní dopad na úzdravu. V současné chvíli existuje několik léčebných přístupů, které jsou dostatečně efektivní a bezpečné v léčbě deprese u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Péče o tyto pacienty by měla být ideálně multidisciplinární, kdy by se kromě odborníka z interních oborů měl na léčbě pacienta podílet i psychiatr a psycholog.



# 19. interní medicína pro praxi

14.–15. 3. 2024  
OLOMOUC



## MÍSTO KONÁNÍ

Clarion Congress Hotel Olomouc,  
Jeremenkova 36



## MÍSTO KONÁNÍ

- **prezenčně** – Clarion Congress Hotel Olomouc

## AKREDITACE

- účast bude v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu č. 16 ČLK ohodnocena 12 kredity pro lékaře

## CÍLOVÁ SKUPINA

- internisté a všeobecní praktičtí lékaři

## PREZIDENT AKCE

- prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

## REGISTRAČNÍ POPLATEK

- při registraci do 31. 1. 2024: 1 400 Kč
- při registraci od 1. 2. 2024: 1 800 Kč
- **25% sleva** pro lékaře do 35 let

## POŘADATEL

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

## PROČ SE ZÚČASTNIT?

- připravujeme program zaměřený na aktuální témata vybraná na základě účastnických anket
- uslyšíte spoustu prakticky zaměřených přednášek
- tradičně zveme vynikající přednášející z různých pracovišť po celé České republice
- čekají vás interaktivní přednášky a inspirativní diskuze

## PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY

- Úskalí diagnostiky v revmatologii
- Lékové interakce
- Interní předoperační vyšetření a posudková činnost internisty
- Glifloziny napříč internou
- Ambulantní internisté pro ambulantní internisty
- Kardiovaskulární onemocnění
- Infekční lékařství
- Perspektivy medicíny: Využití umělé inteligence v medicíně

Průběžně aktualizovaný program a registrace: [www.kongresinterna.cz](http://www.kongresinterna.cz)



# Srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory – novinky ve farmakoterapii

Alžběta Trčková, Lenka Špinarová

I. interní kardiologická klinika Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Přehledový článek je zaměřen na pacienty se srdečním selháním s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF). Je stručně zmíněna diagnostika, ale především rozvedena farmakoterapie, kde došlo k zásadní změně v doporučeních. Do léčby jsou nově doporučeny glifloziny, které mají doporučení IA. Jsou rozebrány další klasické skupiny: léky blokuující renin angiotenzinový systém, beta blokátory, blokátory minerálkortikoidních receptorů a diuretika. Je zmíněna i recentní léčba vericigvátém či preparáty železa.

**Klíčová slova:** HFmrEF, echokardiografie, farmakoterapie, glifloziny.

## Heart failure with mildly reduced ejection fraction – updates in pharmacotherapy

This review targets at patients suffering from heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF). Diagnostic is briefly mentioned whereas pharmacotherapy is discussed more due to significant changes in guidelines. New to therapy are gliflosins with AI recommendation. Also other therapy, such as angiotensin receptor blockers, beta blockers, mineralocorticoid blockers and diuretics are discussed below. Vericiguat and iron supplement therapy is described to complete the pharmacotherapeutic portfolio.

**Key words:** echocardiography, pharmacotherapy, gliflozins, heart failure with mildly reduced ejection fraction (HFmrEF).

## Definice

Srdeční selhání (HF) je klinický syndrom, kdy je primární příčinou strukturální nebo funkční abnormalita srdce. Specifická patologie může určit následnou léčbu. Nejčastěji je HF způsobeno dysfunkcí systolickou, diastolickou, nebo je přítomno obojí. Nicméně rovněž patologie chlopní, perikardu, endokardu, ale i abnormality srdečního rytmu mohou způsobit nebo alespoň přispět k rozvoji srdečního selhání. Tato definice platí bez ohledu na ejekční frakci levé komory (EFLK). HF je zároveň stav doprovázený zvýšením hladin natriuretických peptidů nebo přítomností kongesce v malém oběhu či systémově. Echokardiografie je důležitá k určení etiologie srdečního selhání a zařadí pacienta dle EFLK do jednoho ze tří fenotypů (1, 2) (Tab. 1).

Pacienti s EFLK pod 40 % se řadí do podskupiny srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí LK (HFrEF), pacienti s EFLK nad 50 % do skupiny se zachovalou systolickou funkcí LK (HFpEF). V roce 2016 vzniká dle Guidelines European Society of Cardiology (ESC) třetí podskupina,

a tou je srdeční selhání ve středním pásmu (3, 4). V roce 2021 dostává podskupina nový název mírně snížená EF, což lépe odráží jisté podobnosti s podskupinou HFrEF a ohraničení EF je od 41 do 49 % (3, 4). Velká část pacientů s HFmrEF byla původně ve skupině HFrEF, ale došlo ke zlepšení EFLK díky správně nastavené terapii (1).

## Epidemiologie

Prevalence srdečního selhání (HF) se za posledních 25 let stále zvyšuje, a to i přes značné pokroky v terapii. Situace je podmíněna stárnutím populace a zvýšením přežívání pacientů s HF. V rozvinutých zemích se prevalence HF pohybuje 1,2 % až 4,2 % dospělé populace. Ve věkové skupině nad 70 let dosahuje prevalence  $\geq 10\%$  (1).

Co se týče situace v České republice, dle retrospektivní celostátní observační studie, prevalence pacientů se srdečním selháním vzrostla (v letech 2012–2018), a to ze 176 496 (1 679,4 na 100 000 obyvatel) v roce 2012 na 285 745 (2 689,0 na 100 000 obyvatel) pacientů v roce 2018,

přičemž průměrný věk pacientů byl  $74,4 \pm 12,8$  let. Úmrtnost se snížila z 20,55 % v roce 2012 na 15,89 % v roce 2018. Počet hospitalizovaných pacientů však zůstal podobný (318,2 na 100 000 obyvatel v roce 2012 vs. 311,8 na 100 000 obyvatel v roce 2018;  $p = 0,477$ ) (5).

Mezi vůbec první studie, kde byla vymezena podskupina s EFLK  $> 40$  %, patří studie CHARM (6) sledující efekt kandesartanu na morbiditu a mortalitu pacientů se srdečním selháním. Dle American Society of Echocardiography a the European Association of Cardiovascular Imaging je EFLK 52 % u mužů a 54 % u žen považována za dolní hranici normální EFLK (7). Současné klinické studie mají variabilní rozmezí EFLK ( $> 40$  % – 50 %) pro zařazení pacientů do skupiny HFpEF. Variabilní je i zastoupení podskupiny HFmrEF v současných studiích, a to 10 %–25 % všech pacientů se srdečním selháním. Ve studii CHARM bylo zastoupení pacientů s HFmrEF 17 % (rozmezí EFLK 43 % – 52 %). Rozdíly v prevalenci způsobuje i variabilita v interpretaci echokardiografického vyšetření, která se pohybuje  $\pm 7$  % EFLK (7, 8).

## Diagnostika

Současná guidelines klasifikují pacienty na základě hodnoty EFLK a dle tohoto parametru je směřována terapie srdečního selhání. EFLK však není vždy dostačující parametr k přesné charakteristice srdečního selhání, a proto je třeba do diagnostiky zařadit další echokardiografická kritéria.

U velké populace pacientů s HFmrEF/HFpEF byly snížený globální longitudinální strain LK (LV GLS), abnormální E/e<sup>+</sup> a zvětšená levá síň dle indexu objemu (LAVi  $> 28$  ml/m<sup>2</sup>) spojeny s nepříznivými výsledky bez ohledu na EFLK. Prevalence poruchy LV GLS byla 60 % u kohorty pacientů s LVEF  $> 40$  %. Existuje velká část pacientů se zachovanou EFLK a poruchou LV GLS (tj. 40 % pacientů se zachovanou EFLK), kteří mají jedinečný klinický profil a nepříznivé výsledky (9).

Podskupina HFmrEF má podobnosti jak s HFpEF, tak HFrEF. Co se týče věku, body mass indexu (BMI), ženského pohlaví, výskytu fibrilace síní, prognózy a demografie, je HFmrEF podobné HFpEF, opačná situace nastává u výskytu ischemické choroby srdeční, kouření a mužského pohlaví, kde je větší podobnost s HFrEF (7). Pacienti s HFmrEF mají také větší pravděpodobnost hypertenze a diabetu melitu (DM) než pacienti s HFrEF (10).

Existují i specifické etiologie, které jsou častější u HFmrEF/HFpEF, a to amyloidóza, hypertrofická kardiomyopatie, ale také toxické postižení srdce, hemochromatóza, morbus Fabry a jiné. U těchto onemocnění však k přesné diagnóze nepostačí echokardiografie a je nutná celá škála vyšetření, mimo jiné nukleární magnetická rezonance nebo srdeční biopsie (11).

## Terapie

### Blokátory receptoru pro angiotenzin (ARB) / inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

Studie CHARM sledovala vliv ARB a kandesartanu oproti placebo u 3 023 pacientů se srdečním selháním s EFLK  $> 40$  %, NYHA II–IV, průměrná doba sledování činila 36,6 měsíců. Kardiovaskulární úmrtí se mezi skupinami nelišilo (170 vs. 170), ale méně hospitalizací pro srdeční

selhání bylo zaznamenáno ve skupině užívající kandesartan (230 vs. 279,  $p = 0,017$ ). Skupina 1322 pacientů v rozmezí EFLK 41 % – 49 % užívající kandesartan ukázala snížení hospitalizace i mortality na kardiovaskulární onemocnění. Co se týče celkového počtu hospitalizací a úmrtí ze všech příčin, nebyl mezi skupinami rozdíl (6).

Stejně tak studie PEP–CHF prokázala významný trend ke snížení hospitalizace a mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů s EFLK 40 % – 50 % užívajících perindopril. Jednalo se o randomizovanou dvojitě zaslepenou placebo kontrolovanou studii 850 pacientů s průměrným věkem 76 let (55 % pacientů byly ženy). Sledování trvalo v průměru 2,1 roku a všichni pacienti měli vstupně v medikaci diuretika. Primárním endpointem bylo úmrtí z jakékoliv příčiny a hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání. Do 1 roku bylo pozorováno snížení primárního endpointu (hazard ratio HR 0,69; 95 % CI 0,47–1,01;  $p = 0,055$ ) a hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,62; 95 % CI 0,40–0,96;  $p = 0,033$ ), a také funkční třídy ( $p < 0,030$ ). Rovněž vzdálenost při testu 6 minut chůze ( $p = 0,011$ ) se zlepšila u pacientů přiřazených k perindoprilu (12).

### Angiotenzin receptor neprilysin inhibitory – sakubitril/valsartan (ARNI)

Studie PARAMOUNT srovnávala efekt ARNI proti ARB v terapii u pacientů s EFLK  $\geq 45$  %, NYHA II–III, se vstupní hodnotou NT-proBNP nad 400 pg/ml. Jednalo se o randomizovanou dvojitě zaslepenou, multicentrickou studii trvající 36 měsíců. Primárním endpointem byla změna v hodnotě NT-proBNP po 12 týdnech sledování. Sekundárními parametry byly změny echokardiografických parametrů (objem levé komory a ejekční frakce, objem levé síně, diastolická funkce) a změna v krevním tlaku a třídě NYHA.

Výchozí hodnota NT-proBNP ve skupině léčené ARNI (134 pacientů) byla 783 pg/ml (95% CI 670–914), za 12 týdnů 605 pg/ml (512–714); Výchozí hodnota ve skupině léčené valsartanem (132 pacientů) činila 862 pg/ml (733–1012), za 12 týdnů 835 pg/ml (710–981). ARNI tedy významně snížily hladinu NT-proBNP oproti ARB již během 12 týdnů sledování. Co se týče sekundárních endpointů, pacienti léčení ARNI měli po 12 týdnech sledování menší objem levé síně a zlepšení třídy NYHA. Počet pacientů s hypotenzí, hyperkalemií a renální dysfunkcí byl mezi skupinami bez rozdílu, což platí i pro kardiovaskulární příhody včetně úmrtí (13).

Ve studii PARAGON–HF byl rovněž srovnáván ARNI vůči valsartanu. Bylo zařazeno 4 796 pacientů s New York Heart Association (NYHA) třídou II–IV, EFLK  $\geq 45$  %. Primárním kombinovaným endpointem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizace pro srdeční selhání. Incidence úmrtí z kardiovaskulárních příčin byla 8,5 % ve skupině sakubitril–valsartan a 8,9 % ve skupině valsartan (HR, 0,95; 95% CI, 0,79 až 1,16); celkem bylo hospitalizováno pro srdeční selhání 690 a 797 pacientů (poměr četnosti 0,85; 95% CI 0,72 až 1,00). Třída NYHA se zlepšila u 15,0 % pacientů ve skupině sakubitril–valsartan a u 12,6 % pacientů ve skupině s valsartanem (odds ratio OR 1,45; 95% CI 1,13 až 1,86). Sakubitril–valsartan nevedl k signifikantně nižšímu počtu hospitalizací pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin oproti samotnému valsartanu ( $p = 0,055$ ). I přes negativní výsledky studie by mohl být profit ARNI alespoň

u pacientů v rozmezí EFLK 45 % až 57 %. Účinek terapie ARNI byl rovněž viditelnější ve skupině žen (zařazeno 2 479 žen) (14).

PARAGLIDE–HF také srovnávala účinky ARNI (na 466 pacientech) vůči valsartanu u pacientů s EFLK > 40 %. Tato dvojité zaslepená randomizovaná studie sledovala pacienty 30 dní od zhoršení srdečního selhání. Primárním endpointem byla změna v hodnotě NT-proBNP od výchozí hodnoty, a to ve 4. a 8. týdnu od randomizace. Sekundárními endpointy byla hospitalizace pro srdeční selhání, kardiovaskulární smrt, a urgentní ambulantní návštěva pro srdeční selhání. Průměrný pokles NT-ProBNP měl větší trend ve skupině užívající ARNI (poměr změny: 0,85; 95% CI: 0,73–0,99;  $p = 0,049$ ). Bylo rovněž nižší zhoršení renálních funkcí (OR: 0,61; 95% CI: 0,40–0,93), ale vyšší symptomatická hypotenze (OR: 1,73; 95% CI: 1,09–2,76) (15).

Pokud se podíváme na souhrnnou analýzu PARAMOUNT a PARAGLIDE, primárním endpointem byla kombinace „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace a rovněž kardiovaskulární úmrtí). Sekundárním endpointem byl složený parametr pro obě studie, a to  $\geq 50\%$  pokles glomerulární filtrace oproti výchozí hodnotě, konečné stadium onemocnění ledvin nebo úplné selhání ledvinových funkcí. Sakubitril/valsartan významně snížil HFE a kardiovaskulární úmrtí ( $p = 0,027$ ). Rovněž byla nižší četnost sekundárního endpointu ( $p = 0,002$ ). Sakubitril/valsartan tedy ve srovnání s valsartanem významně snížil kardiovaskulární a renální příhody u pacientů se srdečním selháním s mírně sníženou nebo zachovanou ejekční frakcí (30). Největší efekt ARNI byl pozorován u EFLK 41 % – 60 % a převážně u pacientů s recentním zhoršením srdečního selhání ( $n = 1088$ , RR 0,78; 95% CI 0,61–0,99;  $p = 0,042$ ). LVEF  $\leq 60\%$  (RR 0,78; 95% CI 0,66–0,91), LVEF > 60 % (RR 1,09; 95% CI 0,86–1,40;  $p = 0,021$ ) (16).

### Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Ve studii TOPCAT (randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrovaná, multicentrická) sledující vliv spironolaktonu u pacientů s EFLK > 45 % bylo zařazeno 3 444 pacientů, kteří byli sledováni po dobu 3,3 let. Primární kombinovaný endpoint se skládal z úmrtí na kardiovaskulární příčinu a hospitalizace pro srdeční selhání. Primární endpoint se vyskytl u 320 z 1 722 pacientů ve spironolaktonové skupině (18,6 %) a u 351 z 1 723 pacientů ve skupině s placebem (20,4 %) (HR, 0,89; 95% CI 0,77 až 1,04;  $p = 0,14$ ). Pouze hospitalizace pro srdeční selhání měla signifikantně nižší výskyt ve skupině se spironolaktonem oproti placebo (206 pacientů [12,0 %] vs. 245 pacientů [14,2 %]; HR 0,83; 95% CI, 0,69 až 0,99,  $p = 0,04$ ). Nebyl však prokázán vliv na redukci hospitalizace z jakéhokoliv důvodu či úmrtí ze všech příčin (17).

### Beta blokátory (BB)

Studie SENIORS sledovala vliv BB na redukci mortality a počtu hospitalizací u pacientů se srdečním selháním ve věku 70 let a více (průměrný věk 76 let  $\pm 4,7$  let), ženy tvořily 37 % souboru. Bylo zařazeno celkem 2 128 pacientů, průměrná EFLK byla 36 %, přičemž 35 % pacientů mělo EFLK > 35 %, průměrná doba sledování činila 21 měsíců. Primární kombinovaný endpoint se vyskytl u 332 pacientů (31,1 %) na nebivololu ve srovnání s 375 (35,3 %) na placebo (HR 0,86, 95% CI 0,74–0,99;  $p =$

0,039) Byl tedy prokázán pozitivní vliv nebivololu, a to bez ohledu na ejekční frakci levé komory, věk či pohlaví (18).

### Ivabradin

Studie EDIFY byla randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická a placebem kontrovaná studie, která zahrnovala 179 pacientů v NYHA třídě II a III, se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí (TF)  $\geq 70$ /min a EFLK  $\geq 45\%$ . Sledovanými parametry pro definici tíže srdečního selhání byly E/e' (ventricular filling pressure, dle echo Doppler vyšetření), vzdálenost při šestiminutovém testu chůze, koncentrace NT – proBNP v plazmě a změna těchto vstupních parametrů na konci studie. Studie EDIFY však neprokázala prospěch terapie ivabradinem ve sledované skupině pacientů (19).

### Vericigvát

Ve studii VITALITY–HFpEF byl sledován vliv stimulatoru solubilní guanylátcyklázy vericigvátu na kvalitu života u 789 pacientů s EFLK  $\geq 45\%$ . Jednalo se o randomizovanou dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou multicentrickou studii. Byli zařazeni pacienti s třídou NYHA II–III, s recentní dekompenzací srdečního selhání a zvýšenými hladinami natriuretických peptidů. Primárním endpointem byla změna v toleranci zátěže dle Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a sekundárním změna vzdálenosti při šesti minutovém testu chůze po 24 týdnech sledování. Nebyl však prokázán benefit v této terapii oproti placebo (20).

### Glifloziny

Studie EMPEROR–Preserved byla průlomová, co se týče novodobé terapie pacientů s HFmrEF/HFpEF. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou studii zahrnující 5 988 pacientů (NYHA II–IV, EFLK > 40 %, s nastavenou maximální terapií srdečního selhání dle guidelines). Pacienti byli randomizováni k podání empagliflozinu vůči placebo a sledováni v průměru 26,2 měsíců. Primární kombinovaný endpoint (smrt z kardiovaskulární příčiny a hospitalizace pro srdeční selhání) se vyskytl u 415 pacientů (13,8 %) ve skupině s empagliflozinem a u 511 pacientů (17,1 %) ve skupině s placebem (6,9 vs. 8,7 příhod na 100 pacientů-roky, HR 0,79, 95% CI 0,69 až 0,90,  $p < 0,001$ ). K hospitalizaci pro srdeční selhání došlo u 259 pacientů (8,6 %) ve skupině s empagliflozinem a u 352 pacientů (11,8 %) ve skupině s placebem (HR, 0,71; 95% CI, 0,60 až 0,83;  $p = 0,01$ ). Studie dosáhla primárního cíle, zejména významným ovlivněním hospitalizací pro srdeční selhání. Hospitalizace ze všech příčin se však mezi skupinami významně nelišila (21).

Studie EMPULSE sledovala efekt časného podání empagliflozinu v terapii pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou a placebem kontrovanou studii 530 pacientů. Byli zařazeni pacienti s akutním srdečním selháním bez ohledu na EFLK (dyspnoe v klidu či při zátěži, a alespoň 2 další kritéria z následujících: městnání na rentgenovém snímku hrudníku, poslechový nález hrudníku, otoky nebo zvýšená náplň jugulárních žil), s hodnotou NT-proBNP minimálně 1 600 pg/ml<sup>-1</sup> (2 400 při fibrilaci síní) nebo koncentrací BNP minimálně 400 pg/ml<sup>-1</sup> (600 při fibrilaci síní). Primárním

kombinovaným endpointem byl klinický benefit po 90 dnech léčby, definovaný jako čas do smrti (smrt ze všech příčin), počtem „heart failure events“ (HFE – hospitalizace pro dekompenzaci srdečního selhání či akutní ambulantní návštěva s úpravou medikace), čas do HFE a změna v hodnotě Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score (minimálně o 5 bodů) po 90 dnech. Byl prokázán jasný klinický benefit empagliflozinu oproti placebo (stratified win ration, 1,36; 95% confidence interval, 1,09–1,68;  $p = 0,0054$ ) na podkladě snížení úmrtí ze všech příčin, snížení počtu HFE, tak i zlepšení kvality života (incidence kardiovaskulárního úmrtí či HFE byla 12,8 % ve skupině s empagliflozinem a 18,5 % ve skupině s placebem, HR 0,69; 95% CI: 0,45–1,08). Klinický přínos byl pozorován jak u akutního de novo, tak u dekompenzace chronického srdečního selhání, a to bez ohledu na hodnotu EFLK. Je tedy zřejmé, že zahájení léčby empagliflozinem u pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání vede k významnému klinickému benefitu do 90 dnů od zahájení léčby (22).

Studie DELIVER byla opět randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená a placebem kontrovaná studie, která sledovala vliv léčby dapagliflozinem u 6 263 pacientů s EFLK > 40 %. Primárním kombinovaným endpointem byla dekompenzace srdečního selhání (neplánovaná hospitalizace či urgentní návštěva ambulance) a smrt z kardiovaskulární příčiny. Primární endpoint se vyskytl u 512 z 3 131 pacientů (16,4 %) léčených dapagliflozinem a u 610 z 3 132 pacientů (19,5 %) s placebem (HR, 0,82; 95 % CI 0,73 až 0,92;  $p < 0,001$ ). Ke zhoršení srdečního selhání došlo u 368 pacientů (11,8 %) ve skupině s dapagliflozinem a u 455 pacientů (14,5 %) ve skupině s placebem (HR, 0,79; 95 % CI, 0,69 až 0,91;  $p = 0,001$ ). Kardiovaskulární úmrtí se vyskytlo u 231 pacientů s dapagliflozinem (7,4 %) a 261 pacientů s placebem (8,3 %) (HR 0,88; 95 % CI 0,74 až 1,05;  $p = 0,17$ ). Ke splnění primárního cíle tak došlo zejména díky poklesu hospitalizací pro srdeční selhání nebo urgentních návštěv lékaře (23).

Pokud se zaměříme na glifloziny jako diuretika, v rámci studie DELIVER byla sledována bezpečnost a účinnost dapagliflozinu u pacientů s diuretiky a také vliv na dlouhodobé užívání diuretické terapie. Z 6 263 randomizovaných pacientů 683 (10,9 %) neužívalo žádná diuretika, 769 (12,3 %) užívalo „non-loop“ diuretika a 4 811 (76,8 %) užívalo kličková diuretika. Dapagliflozin snížil nutnost nového zahájení terapie kličkovými diuretiky o 32 % (HR) 0,68; 95 % (CI): 0,55–0,84,  $p < 0,001$ , neměl však vliv na ukončení dosavadní diuretické terapie (HR 0,98; 95 % CI: 0,86–1,13,  $p = 0,83$ ). Průměrná dávka kličkového diuretika se v průběhu času zvyšovala ve větvi s placebem, longitudinální navyšování bylo významně zmírněno ve skupině užívající dapagliflozin (placebem korigovaný terapeutický efekt -2,5 mg/rok; 95 % CI: -1,5, -3,7,  $p < 0,001$ ) (24).

Na základě pozitivního výsledku se v Amerických guidelines zvýšila síla doporučení pro terapii HFmrEF a HFpEF glifloziny. V našich podmínkách jsme se změny v doporučeních dočkali až letos na ESC 2023, kdy se glifloziny dostaly do třídy IA jako doporučená terapie pacientů s HFmrEF a HFpEF pro snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (28). Nicméně je nadále terapie empagliflozinem v indikaci HFmrEF a HFpEF v České republice omezena úhradovou vyhláškou. Vstupní hodnota NT-proBNP musí být větší než 300 pg/ml u sinusového rytmu nebo větší než 900 pg/ml za přítomnosti fibrilace síní (zároveň

eGFR je větší než 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dapagliflozin je v současnosti hrazen pouze u skupiny HFREF ( $\leq 40$  % EFLK).

## Substituce železa

Nedostatek železa je častý u pacientů s chronickým srdečním selháním bez ohledu na EFLK či hodnotu hemoglobinu. Studie IRONMAN byla prospektivní, randomizovaná studie probíhající ve Spojeném království na 1 137 pacientech s mediánem sledování 2,7 let. Zařazení byli pacienti s EFLK  $\leq 45$  %, se saturací transferinu pod 20 % nebo hodnotou sérového feritinu pod 100  $\mu\text{g/L}$ . Pacienti byli randomizováni 1 : 1 k intravenóznímu podávání derizomaltózy železa (dávka byla určena dle hmotnosti pacienta a koncentrace hemoglobinu) nebo běžné péči. Primárním endpointem byla hospitalizace či úmrtí pro srdeční selhání. V 336 případech byl dosažen primární endpoint ve skupině užívající derizomaltózu železa a v 411 případech ve skupině s obvyklou medikací (RR 0,82 [95% CI 0,66 až 1,02];  $p = 0,070$ ). Studie prokázala trend ke snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání i kardiovaskulární smrti při terapii derizomaltózou železa u pacientů s chronickým srdečním selháním (25).

Studie AFFIRM-AHF sledovala zase efekt podávání karboxymaltózy železa oproti placebo u pacientů po akutní dekompenzaci srdečního selhání. Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou a dvojitě zaslepenou studii na 1 132 pacientech sledovaných 52 týdnů od zařazení. Zařazení byli pacienti s akutním srdečním selháním, deficitem železa (ferritin < 100  $\mu\text{g/L}$ , nebo 100–299  $\mu\text{g/L}$  se saturací transferrinu < 20 %) a EFLK pod 50 %. Primárním endpointem byla opět hospitalizace a úmrtí pro srdeční selhání. Celkem 370 kardiovaskulárních hospitalizací a kardiovaskulárních úmrtí se vyskytlo ve skupině s karboxymaltózou železa a 451 ve skupině s placebem (RR 0,80, 95 % CI 0,64–1,00,  $p = 0,050$ ). Mezi těmito dvěma skupinami nebyl žádný rozdíl v kardiovaskulární smrti (77 [14 %] z 558 ve skupině karboxymaltózy železa oproti 78 [14 %] ve skupině s placebem; HR 0,96, 95 % CI 0,70 -1,32,  $p = 0,81$ ). Bylo registrováno 217 hospitalizací pro srdeční selhání ve skupině s karboxymaltózou železa a 294 ve skupině s placebem (RR 0,74; 95 % CI 0,58-0,94,  $p = 0,013$ ). Studie prokázala snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání při terapii karboxymaltózou železa (počet všech hospitalizací byl mezi skupinami bez rozdílu). Nebyl však prokázán vliv na redukci kardiovaskulárního úmrtí (26).

## Přístrojová léčba

Srdeční resynchronizační terapie (CRT) je druh srdeční stimulace používaný u pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory, dyssynchronní komorovou aktivací a zároveň s nastavenou optimální medikamentózní terapií (OMT), při které je třída NYHA minimálně II. CRT zajišťuje téměř současnou elektrickou aktivaci LK a PK (biventrikulární stimulace). Typ přístroje může být bez možnosti vygenerování výboje (CRT-P), nebo CRT s kombinací ICD (CRT-D). V současnosti máme k dispozici data z velkých studií, která prokázala pozitivní vliv resynchronizační terapie u pacientů s HFREF (27, 28). Co se týče pacientů s HFmrEF, je CRT indikováno dle současných guidelines v konkrétních případech, a to tedy jako prevence vzniku či progresu srdečního selhání na podkladě vysoké pravokomorové stimulace (RVP). Pokud je u pacienta s EFLK  $\leq 40$  % indikována implantace PM pro de novo vzniklou AV blokádu vyššího

stupně, a je tedy předpokládána vysoká RVP, je CRT terapie doporučena (třída I, level A) jako prevence vzniku pravostrannou stimulací indukované kardiomyopatie (bez ohledu na třídu NYHA a trvání QRS). Stejně tak u pacienta s EFLK < 40 % před ablací AV uzlu pro fibrilaci síní, je jako prevence vzniku pacemakerem indukované kardiomyopatie doporučena implantace CRT v třídě I level B (EF 40–50 % třída IIa level C a EFLK > 50 % třída IIb level C), opět bez ohledu na třídu NYHA a trvání QRS (2).

Jak již bylo řečeno, cílem CRT je obnova dyssynchronní komorové elektrické aktivity. Je to však stále nefyziologická stimulace. Té se více přibližuje samotná stimulace Hisova svazku (His-bundle pacing – HBP) nebo levého raménka převodního systému (left bundle branch area pacing – LBBAP) souhrnně nazývaná jako His-Purkinje conduction system pacing (HPCSP). Za zmínku stojí dvě recentně vydané studie. Vzhledem k tomu, že obě studie zahrnují pacienty v podskupině HFREF, jsou pro účely tohoto článku zmíněny pouze okrajově. Studie HOTCRT měla za cíl srovnat biventrikulární stimulaci (BVP) vůči HPCSP CRT (HOT-CRT). Jednalo se o prospektivní, randomizovanou studii u pacientů s indikací pro CRT terapii. Primárním endpointem byla změna ejekční frakce levé komory po 6 měsících. Bylo randomizováno 100 pacientů (EFLK 31,5 ± 9,0 %). Změna EFLK po 6 měsících byla větší u HOT-CRT než u BVP (12,4 ± 7,3 % vs. 8,0 ± 10,1 %, p = 0,02). Echokardiografická odpověď na zlepšení EFLK > 5 % se vyskytla u 80 % vs. 61 % (p = 0,06) (29).

Druhá studie srovnávala BVP s LBBAP u pacientů indikovaných k resynchronizační terapii. Studie sledovala 1 778 pacientů s EFLK ≤ 35 %. Stimulovaný QRS u LBBAP byl užší než výchozí hodnota (128 ± 19 vs. 161 ± 28, p < 0,001), a také užší ve srovnání s BVP (144 ± 23, p < 0,001). EFLK se zlepšila v obou skupinách, ale byla vyšší u LBBAP ve srovnání s BVP (41 ± 13 vs 37 ± 12 %, p < 0,001) (30).

Současná guidelines podobně jako v případě CRT (viz výše), doporučují HBP u pacientů před ablací AVU (EFLK < 40 % – >50 %) v třídě IIb level C. U AV bloku vyššího stupně s EFLK > 40 % a předpokladem vysoké RVP stimulace doporučují HBP rovněž v třídě IIb level C (2).

Cardiac contractility modulation (CCM) je metodou, kdy jsou vysílány impulzy do interventrikulárního septa přes elektrody zavedené do pravé komory. Tyto impulzy jsou aplikovány v absolutní refrakterní periodě. CCM zlepšuje kontraktilitu myokardu a vede k zmírnění symptomů srdečního selhání. Indikačními kritérii je EFLK 30 % až 45 %, NYHA III, zavedená maximální medikamentózní terapie srdečního selhání a jsou vyřazeni pacienti indikovaní k resynchronizační terapii. Výsledky z randomizovaných studií prokázaly nejlepší efekt terapie u rozmezí EFLK mezi 35 % a 45 % (31).

První studie začaly na počátku 21. století na malých kohortách pacientů. Mezi pozorované parametry u většiny studií patří hodnocení

funkční třídy peak oxygen consumption – pVO<sub>2</sub> (CPX), determinativní kvality života (QoL) score, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLWHFQ), 6-min walk test (6MHW). První větší studie byla FIX-HF-4, která randomizovala 164 pacientů. Studie byla dvojitě zaslepená a zahrnovala pacienty s EF ≤ 35 %, třídou NYHA II (24 %) nebo III (76 %). Kombinovaným endpointem byly změny v CPX a MLWHFQ. CPX parametr byl statisticky významně zvýšen u zapnutého CCM a byl rovněž trend k lepším hodnotám MLWHFQ. Jednalo se však o pacienty s HFREF, až studie FIX-HF-5 C byla prospektivní randomizovaná multicentrická studie na 160 pacientech s EFLK ≥ 25 % a ≤ 45 % (v NYHA třídě III–IV a QRS < 130 ms). Pacienti byli rozděleni do skupiny s OMT (N = 86) a CCM + OMT, (N = 74). Primárním endpointem byla změna v CPX parametru (rozdíl mezi skupinami činil 0,84 ml/kg/min ve prospěch CCM+OMT). MLWHFQ (p < 0,001), funkční třída NYHA (p < 0,001) a 6MHW (p = 0,02) byly rovněž lepší ve skupině se CCM. Vyskytlo se 7 příhod souvisejících se zařízením, což splnilo parametr bezpečnosti této terapie. Byl snížen počet kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání z 10,8 % na 2,9 % (p = 0,048) ve skupině se CCM. Celkový počet hospitalizací a úmrtí ze všech příčin byl bez statisticky významného rozdílu mezi skupinami (31, 32).

## Shrnutí

Dle Guidelines ESC pro diagnózu a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2021 jsou blokátory receptoru pro angiotenzin/inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu/ angiotenzin receptor neprilysin blokátory, antagonisté mineralokortikoidních receptorů a beta blokátory ve třídě IIb C, terapií snižující hospitalizaci a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (2,7).

Diuretika jsou dle těchto guidelines doporučena u pacientů s HFmrEF a kongescí ve třídě I C jako terapie, která zlepšuje symptomy a známky srdečního selhání.

SGLT-2 inhibitory v doporučeních z roku 2021 nebyly vůbec u pacientů s HFmrEF a HFpEF zmíněny (2).

Ve zcela recentně vydaném Updatu ESC guidelines v roce 2023 jsou glifloziny nově zařazeny do třídy IA jako doporučená terapie pro snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (33).

Intravenózní substituce železa je pro symptomatically pacienty v HFmrEF třídě indikována dle Updatu ESC guidelines v třídě IA jako terapie zlepšující kvalitu života, v třídě IIa A jako terapie snižující riziko hospitalizace (33).

Přístrojová léčba se v současnosti značně rozvíjí, avšak na výsledky z velkých randomizovaných studií musíme ještě počkat a je otázka, jak se terapie uplatní u pacientů s HFmrEF.

## LITERATURA

- Melenovský V, et al. Srdeční selhání pro klinickou praxi. 2. vydání. Grada: Praha 2023: 685-691 ISBN 978-80-271-3732-9.
- 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Accessed September 17, 2023.
- Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-116.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the

special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-2200.

- Táborský M, Skála T, Lazárová M, et al. Trends in the treatment and survival of heart failure patients: a nationwide population based study in the Czech Republic. *ESC Heart Fail.* 2021;8(5):3800-3808.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet.* 2003;362(9386):777-781.
- Talha KM, Butler J. Breakthroughs in the treatment of heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Clinical Cardiology.* 2022;45(5):531-539.

8. Butler J, Anker SD, Packer M. Redefining Heart Failure With a Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(18):1761-1762.
9. Peters AE, Clare RM, Chiswell K, et al. Echocardiographic Features Beyond Ejection Fraction and Associated Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2023;16(5):e010252.
10. Lopatin Y. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It. *Card Fail Rev*. 2018;4(1):9-13.
11. Táborský M, et al. Kardiologie – IV. Srdeční selhání. 1. vydání. Grada: Praha 2021: 1-4, 20-29, 327-339 ISBN 978-80-271-1439-9.
12. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345.
13. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9851):1387-1395.
14. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(17):1609-1620.
15. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(1):1-12.
16. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *European Heart Journal*. 2023;44(31):2982-2993.
17. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(15):1383-1392.
18. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495-1503.
19. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(11):1495-1503.
20. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFPEF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(15):1512-1521.
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-1461.
22. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-574.
23. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089-1098.
24. Chatur S, Vaduganathan M, Claggett B, et al. Dapagliflozin and diuretic utilization in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *European Heart Journal*. 2023;44(31):2930-2943.
25. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *The Lancet*. 2022;400(10369):2199-2209.
26. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10266):1895-1904.
27. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1329-1338.
28. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(25):2385-2395.
29. Vijayaraman P, Pokharel P, Subzposh FA, et al. His-Purkinje Conduction System Pacing Optimized Trial of Cardiac Resynchronization Therapy (HOT-CRT) versus Biventricular Pacing. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 0(0).
30. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. LB-456088-1 Left bundle branch area pacing compared to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: results from international LBBAP collaborative study group. *Heart Rhythm*. 2023;20(7):1094-1095.
31. Rao IV, Burkhoff D. Cardiac contractility modulation for the treatment of moderate to severe HF. *Expert Review of Medical Devices*. 2021;18(1):15-21.
32. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. *JACC: Heart Failure*. 2018;6(10):874-883.
33. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Accessed September 17, 2023.

# Tip na dárek pro zdravotníky

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



**NÁVOD, JAK  
POSTUPOVAT**



Pro obdarovaného  
si vytisknete dárkový certifikát.

# Nová verze STOPP-START kritérií 2023 jako vhodný nástroj ke zlepšení lékové preskripce u starších pacientů

Eva Topinková<sup>1</sup>, Daniela Fialová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Geriatrická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

<sup>2</sup>Katedra sociální a klinické farmacie, FaF UK, Hradec Králové

Nová revidovaná a aktualizovaná kritéria STOPP-START, verze 3, představují explicitní kritéria pro screening a identifikaci potenciálně nevhodných léčiv a postupů u pacientů nad 65 let a léčiv a postupů, které by měly být doplněny do medikace z důvodu přínosu pro pacienta. V části STOPP (Screening Tool of Older People's Potentially inappropriate Prescriptions) je zastoupeno 133 léčiv/lékových skupin, jejichž podávání je u starších nemocných nevhodné nebo rizikové. Část START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) obsahuje 57 potenciálně prospěšných postupů, které jsou často v indikacích ve stáří opomíjeny přes nezpochybnitelný přínos. V ČR byla jak původní verze, tak verze 2 STOPP-START kritérií, pilotována i využívána v klinické praxi pro racionalizaci preskripce u geriatrických pacientů. V článku jsou uvedena STOPP-START kritéria verze 3 (2023) in extenso v českém jazyce tak, aby mohla být v praxi využívána kromě geriatrů také všeobecnými internisty zejména při provádění lékové revize u starších pacientů s komplexní nemocností více ohrožených nežádoucími polékovými reakcemi. Věříme, že používání tohoto nástroje povede k bezpečnější a účelnější preskripci.

**Klíčová slova:** bezpečná preskripce, revize lékového režimu, STOPP-START kritéria verze 3.

## New version of STOPP-START criteria 2023. A suitable tool for drug prescribing optimization in older patients

New revised and updated STOPP-START criteria, version 3 are explicit criteria for screening and identification of potentially inappropriate medications and treatments in patients 65 years and older, and medications and treatments omitted despite their potential benefit in older persons. Part STOPP (Screening Tool of Older People's Potentially inappropriate Prescriptions) includes 133 drugs/drug classes that are inappropriate or risky in older patients. Part START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) includes 57 potentially beneficial treatments which are frequently underprescribed despite their evidence-based benefit also in older age. In the Czech Republic both versions were already piloted in research and are being used in clinical practice as a tool supporting rational prescription in geriatric patients. In the article the STOPP – START criteria version 3 (2023) are presented in extenso in Czech language so that they could be used by geriatricians and general internists particularly when medication review is performed in complex older patients at high risk of adverse drug reactions. We believe that the use of STOPP-START criteria will contribute to safer and rational prescribing.

**Key words:** safe prescribing, medication review, STOPP-START criteria, version 3.

## Úvod

Geriatrická farmakoterapie nabývá v posledních dvou dekáдах na významu. Zvyšuje se počet pacientů seniorního věku, přibývá nových

farmak i rozšiřujících indikací k jejich podání. Na druhou stranu se zvyšuje i počet nemocných s neúměrnou polyfarmakoterapií, praktický lékař, všeobecný internista i specialisté léčí stále více komplexně

(a komplikovaně) nemocných seniorů s multimorbiditou, v terénu orgánových selhání, geriatrických syndromů a křehkosti i přítomnou neuropsychiatrickou symptomatologií (1, 2). U těchto nemocných je přínos některých léčiv v lékovém režimu často diskutabilní. Nejvíce ohrožení nežádoucími účinky léků jsou „farmakovulnerabilní“ senioři s rizikovými faktory: vysoký věk nad 80–85 let, polyfarmakoterapie, komplexní multimorbidita, demence, fyzická křehkost a disabilita, porušená clearance farmak a celkové snížení orgánových fyziologických rezerv, které limitují délku přežití („limited life expectancy“) (3).

Přes obecná doporučení pravidelné revize celého lékového režimu praktickým/ošetřujícím lékařem s posouzením přínosu a rizika každého jednotlivého léku, jejich interakcí a možných nežádoucích účinků není u seniorů komplexní léková revize v praxi běžně prováděna. Důvodem je časová náročnost, potřeba dobré znalosti specifík geriatrické farmakoterapie, nutnost komplexnějšího individualizovaného rozhodování, ale i neochota nebo obava ze změny zavedené léčby (4). Pro lékaře nejsou dostupné jednoduché algoritmy a doporučení a pro skupinu křehkých polymorbidních seniorů nebývá dostatek vědeckých důkazů, protože nejsou dostatečně zařazováni do klinických studií. Proto se hledají cesty, jak farmakoterapii seniorů optimalizovat a vyvíjejí se nástroje, které by obtížná rozhodování usnadnily (5–6). Také Evropská léková agentura (EMA) se touto problematikou cíleně zabývá a zasazuje se o zvýšení zastoupení vyšších věkových skupin v klinickém výzkumu nových léčiv (7).

Světová zdravotnická organizace upozornila na rizika farmakoterapie pro globální bezpečnost pacienta v publikaci „Medication without harm“ a v jedné ze 3 klíčových akcí vyzvala jednotlivé země k vytvoření národních doporučení pro management polyfarmakoterapie (8) a snížení preventabilního rizika poškození pacienta užívanou medikací o 50 % v následujících 5 letech (9).

## Potenciálně nevhodná léčiva ve stáří

V ČR se geriatrická farmakoterapie rozvíjí na klinické i výzkumné úrovni více než 20 let (10). V roce 2005 byla odborná veřejnost poprvé seznámena s konceptem léčiv potenciálně nevhodných ve stáří a v té době s nejnámějšími explicitními kritérii – Beersovým seznamem léčiv (11).

Koncept nevhodných léčiv vychází ze skutečnosti, že některé léky běžně podávané ve středním věku mají ve stáří více rizik a možných NÚ než v mladším a středním věku, případně existují bezpečnější alternativy srovnatelně nákladné. Pro tuto velmi heterogenní skupinu léků se užívá označení „léky potenciálně nevhodné ve stáří“ („potentially inappropriate medications“, PIMs). Potenciální nevhodnost tak neznamená absolutní kontraindikace, protože ve specifických klinických situacích mohou mít oprávněné indikace. Doporučuje se však, aby podávání těchto léků pacientům nad 65 let bylo pečlivě zvažováno a pokud možno plošně omezeno. Pokud jsou některé z těchto léků podávány, pacient musí být cíleně monitorován k časnému rozpoznání předvídatelného nežádoucího účinku.

Pro klinickou praxi byly navrženy nástroje usnadňující identifikaci potenciálně nevhodných léčiv, lékových skupin a lékových postupů. Tyto nástroje vytvořené na základě dostupné evidence a konsenzu expertů mohou významně pomoci předepisujícím lékařům rychleji

rozpoznat rizikovou preskripci u geriatrických nemocných a mohou jim napomoci volit bezpečnější lékové režimy. Jsou pravidelně aktualizovány a některé z nich jsou dostupné i ve formě webových aplikací nebo nověji i softwarových systémů pro elektronickou preskripci, které mohou předepisujícího lékaře na nevhodnou preskripci upozornit.

Rozšíření v klinické praxi i v mezinárodním měřítku dosáhla americká tzv. Beersova kritéria zahrnující kromě léků obecně nevhodných u seniorů také potenciálně rizikové podání léků u konkrétních onemocnění nebo v konkrétních klinických situacích (tzv. interakce lék – nemoc nebo geriatrický syndrom, většinou se jedná o relativní kontraindikace). Dále obsahují nejčastější lékové interakce, léky vyžadující úpravu dávky při renální insuficienci a také léky se silným anticholinergním účinkem. Poslední verze Beersových kritérií byla aktualizována Americkou geriatrickou společností, AGS v roce 2023 (12). Ke stažení je webová aplikace „AGS Beers Criteria“ (<https://apps.apple.com/us/app/ags-beers-criteria/id1644042027>) v anglickém jazyce vhodná i pro mobilní telefony. Užívání nevhodných léčiv je u seniorů spojeno s vyšším rizikem hospitalizací pro nežádoucí účinky léčiv, vyšším výskytem pádů a horší celkovou zdatností a soběstačností a v některých studiích i se zvýšenou mortalitou. Proto se některá z těchto kritérií objevila i v kampani „Choosing wisely“ a zařadila se mezi obecně nevhodné, pro pacienta potenciálně poškozující léčebné postupy (např. antipsychotika jako léky první volby u behaviorálních a psychologických symptomů u demence, léčba asymptomatické bakteriurie antibiotiky, benzodiazepiny jako léky první volby při nespavosti, agitovanosti nebo deliriu, dosahování příliš nízkých cílových hodnot HbA1c u diabetu, léčba kognitivity u demence bez monitorování efektu a nežádoucích účinků) (13, 14, 15).

## STOPP-START kritéria

Vzhledem k odlišnostem v dostupnosti léčiv na americkém a evropském trhu a menší uživatelské přívětivosti Beersových kritérií byla v roce 2007 publikována nová kritéria STOPP-START, která byla doporučena jako screeningový nástroj pro základní posouzení bezpečnosti a kvality preskripce u pacientů nad 65 let v evropských zemích (16). Kritéria byla již v následujícím roce publikována v časopise Vnitřní Lékařství a užívána, především v geriatrické praxi (17). V části označené jako STOPP (Screening Tool of Older People’s Potentially Inappropriate Prescriptions) jsou zastoupena léčiva, jejichž podávání je nevhodné nebo rizikové. Druhá část START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) je pak zaměřena na potenciálně prospěšné postupy, které jsou často v indikacích ve stáří opomíjeny přesto, že starší nemocní z nich jednoznačně profitují. Použití obou částí STOPP-START kritérií tak dle autorů povede k bezpečnější a účelnější preskripci.

Pro českou odbornou veřejnost jsme v roce 2013 vytvořili na základě expertního konsenzu česká „Národní kritéria léčiv a lékových postupů nevhodných ve stáří 2012“, vycházející z Beersových i STOPP kritérií a reflektující dostupnost léčiv na našem trhu a léčebné zvyklosti (18). Zahrnují 121 kritérií a jsou pro přehlednost organizována podle lékových skupin a klinických diagnóz/stavů s ohledem na interakce lék-nemoc a byla součástí Doporučeného postupu SVL Geriatrie pro praktické lékaře (19).

V roce 2015 byla kritéria STOPP-START aktualizována (verze 2) a jejich využití se významně rozšířilo (20). Ukázalo se, že kvalita

preskripce u geriatrických pacientů je stále nedostatečná a je zatížena velkým procentem nevhodných preskripcí. V ČR v akutní geriatrické nemocniční péči mělo alespoň jeden STOPP potenciálně nevhodný lék předepsáno 35 % pacientů, ale současně u 54 % chyběl některý ze START přírodních léků (21). Podobně vysokou frekvenci nacházíme i v českých zařízeních dlouhodobé péče (10). V mezinárodním srovnání však nejde o neobvyklou situaci. V systematickém přehledu 30 studií se STOPP-START kritérii zahrnujícím 1 245 974 osob byla prevalence preskripce jednoho a více STOPP léku 42,8 % u ambulantně léčených a 51,8 % u hospitalizovaných seniorů (22). Vzhledem k rozšíření v evropských zemích jsou STOPP-START kritéria doporučována jako „národní“ kritéria např. ve Velké Británii a Holandsku. Také v ČR jsou doporučována pro revizi medikace a posouzení lékového režimu pacienta-seniora, ale i pro vzdělávání v oblasti geriatrické farmakoterapie geriatrů, klinických farmaceutů, praktických lékařů i dalších specialistů interních oborů pečujících o geriatrické nemocné (23, 24, 25).

### STOPP-START verze 3, 2023

V květnu 2023 byla publikována dlouho očekávaná aktualizace STOPP-START kritérií. Rozšířený autorský tým reprezentuje 9 evropských zemí v souladu s předpokládaným mezinárodním používáním (26). Vzhledem ke klinickému využití starších STOPP-START kritérií hlavně v oblasti geriatrické medicíny považujeme za důležité rozšířit novou verzi STOPP-START nástroje i do klinické praxe dalších odborností k usnadnění lékové revize u nemocných vyššího věku. Oproti předchozí verzi došlo ke zvýšení celkového počtu kritérií na 190, což odráží i zlepšující

se dostupnost evidencí o účinnosti a bezpečnosti farmakologických postupů u starších a velmi starých nemocných.

Rozsáhlejší část STOPP kritérií zahrnuje celkem 133 nevhodných léků/lékových tříd a postupů (Tab. 1). Část STOPP zahajuje revizi medikace základními otázkami: Je pro preskripci léku validní indikace? Je lék podáván v doporučené délce podání? Nejsou v preskripci lékové duplicity? Následně jsou jednotlivá kritéria organizována podle fyziologických systémů (kardiovaskulární systém, hemokoagulační, CNS, renální systém ad.), což koresponduje s klinickým vyšetřením systematicky zaměřeným na jednotlivé orgánové systémy a umožňuje současně se zaměřit i na rizikovou preskripci. Další tři sekce STOPP jsou zaměřeny na situace ve stáří vysoce rizikové: sekce K – léky a lékové skupiny které předvídatelně zvyšují riziko pádu (12 kritérií); Sekce L – analgetika a sekce M – léky s anticholinergním/antimuskarinovým účinkem. Kromě pádů je u řady kritérií patrné zaměření na další významné geriatrické syndromy, jako je křehkost (kritérium B16), behaviorální symptomy u demence (D5, 9, 15, 21), delirium (D14), dysfagie (F7), malnutrice (F8), chronická zácpa (F3; I4), močová inkontinence (B10, I7) a nespavost (D10, 16, 25).

Kritéria START verze 3 zahrnují celkem 57 kritérií (Tab. 2). Tato potenciálně prospěšná léčba není v současnosti u více než poloviny seniorů podávána (22). Tématu „underprescribing“, tj. nepodání prospěšného léku, je stále věnována daleko menší pozornost, i když je široce rozšířena. Identifikace tohoto preskripčního pochybení a předepsání přírodného léku může zlepšit zdravotní stav i kvalitu života pacienta. Organizace START kritérií je opět podle orgánových systémů a v Sekci L jsou obsažena i doporučená očkování včetně SARS-CoV-2. Nově doporučená kritéria ve verzi 3 jsou například pro léčbu srdečního selhání: kritérium

**Tab. 1.** Screeningový nástroj pro hodnocení lékové preskripce ve stáří (STOPP), verze 3

Následující postupy jsou potenciálně nevhodné při užití v lékové preskripci u pacientů ve věku 65 let a starších	
<b>Sekce A: Indikace léčiva</b>	
1.	Jakékoli léčivo předepsané bez klinické indikace.
2.	Jakékoli léčivo předepsané mimo doporučenou dobu podávání, pokud je vhodná délka terapie definována.
3.	Jakékoli duplicitní předepisování léčiv z jedné lékové skupiny při pravidelném užití denně (na rozdíl od použití dle potřeby), např. dvě současně podávaná NSA, SSRI, kličková diuretika, ACE inhibitory, antikoagulantia, antipsychotika, opioidní analgetika (optimální monoterapie při užití léčiva z jedné lékové skupiny by měla být potvrzena před zvážením nasazení nového léčiva).
<b>Sekce B: Kardiovaskulární systém</b>	
1.	Digoxin v terapii srdečního selhání s normální systolickou komorovou funkcí (neexistují jasné důkazy o prospěchu).
2.	Verapamil nebo diltiazem u srdečního selhání třídy NYHA III nebo IV (může zhoršit srdeční selhání s redukovanou ejekční frakcí, tj. HFrEF).
3.	Beta-blokátor v kombinaci s verapamilem nebo diltiazemem (riziko srdeční blokády).
4.	Léky snižující komorovou srdeční frekvenci, tj. beta-blokátory, verapamil, diltiazem, digoxin při bradykardii (< 50/min), srdeční blokáde II. stupně nebo kompletní srdeční blokáde (riziko kompletní srdeční blokády, asystolie).
5.	Beta-blokátor jako monoterapie nekomplikované hypertenze, která není spojena s anginou pectoris, aortálním aneurysmatem nebo jiným stavem, kde je léčba beta-blokátory indikována (neexistuje silný důkaz účinnosti).
6.	Amiodaron jako léčivo první volby v antiarytmické léčbě supraventrikulárních tachyarytmií (vyšší riziko závažných vedlejších účinků než u beta-blokátorů, digoxinu, verapamilu nebo diltiazemu).
7.	Kličková diuretika jako léčiva první volby pro hypertenzi, pokud nejsou podávána pro souběžnou terapii srdečního selhání vyžadujícího diuretickou terapii (jsou dostupné bezpečnější, účinnější alternativy).
8.	Kličková diuretika při otocích kotníků bez klinického, biochemického nebo radiologického průkazu srdečního selhání, selhání jater, nefrotického syndromu nebo selhání ledvin (zvýšená poloha nohou a/nebo užití kompresních punčoch je obvykle vhodnější postup).
9.	Thiazidová diuretika při současné významné hypokalemii (tj. sérové K <sup>+</sup> < 3,0 mmol/l), hyponatremii (tj. sérové Na <sup>+</sup> < 130 mmol/l), hyperkalcemii (tj. korig. sérový vápník > 2,65 mmol/l) nebo při anamnéze dny (hypokalemie, hyponatremie, hyperkalcemie a dna mohou být navozeny/zhoršeny thiazidovým diuretikem).
10.	Kličková diuretika pro léčbu hypertenze při současné močové inkontinenci (mohou zhoršit inkontinenci).
11.	Centrálně působící antihypertenziva, např. metyldopa, klonidin, moxonidin, rilmenidin, guanfacin (centrálně působící antihypertenziva jsou obvykle hůře tolerována u starších osob než u mladších jedinců).
12.	Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptoru angiotenzinu (ARBs) u pacientů s hyperkalcemií tj. sérové K > 5,5 mmol/l.

**Tab. 1.** Screeningový nástroj pro hodnocení lékové preskripce ve stáří (STOPP), verze 3 – pokračování

13.	Antagonisté aldosteronu (např. spironolakton, eplerenon) při současné léčbě kalium-šetřícími léky (např. ACEI, sartany, amilorid, triamteren) bez sledování draslíku v séru (riziko závažné hyperkalemie tj. > 6,0 mmol/l – kalemie by měla být pravidelně sledována nejméně každých 6 měsíců).
14.	Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (např. sildenafil, tadalafil, vardenafil) při závažném srdečním selhání provázeném hypotenzí, tj. systolickým tlakem < 90 mmHg, nebo současná terapie anginy pectoris nitráty (riziko kardiovaskulárního kolapsu).
15.	Léky, které předvídatelně prodlužují QTc interval (QTc = QT/RR), u pacientů s prokázaným prodloužením QTc intervalu (nad 450 ms u mužů a nad 470 ms u žen), zahrnující chinolony, makrolidy, ondansetron, citalopram (dávky > 20 mg/den), escitalopram (dávky > 10 mg/den), tricyklická antidepresiva, lithium, haloperidol, digoxin, antiarytmika třídy 1 A, antiarytmika III. třídy, tizanidin, fenothiaziny, astemizol, mirabegron (riziko život ohrožujících srdečních arytmií).
16.	Statiny v primární kardiovaskulární prevenci u osob ve věku ≥ 85 let a s prokázanou seniorskou křehkostí při očekávané délce přežití pravděpodobně kratší než 3 roky (nedostatek důkazů o účinnosti).
17.	Dlouhodobé systémové podávání (tj. ne lokální podávání) NSA při anamnéze koronárních, cerebrálních nebo periferních vaskulárních onemocnění (zvýšené riziko trombózy).
18.	Dlouhodobé podávání antipsychotik při anamnéze koronárních, cerebrálních nebo periferních vaskulárních onemocnění (zvýšené riziko trombózy).
19.	NSA nebo systémové kortikosteroidy u srdečního selhání vyžadujícího léčbu klíčovými diuretiky (riziko zhoršení srdečního selhání).
20.	Antihypertenziva u závažné symptomatické aortální stenózy (riziko závažné hypotenze, synkopy).
21.	Digoxin jako léčivo první volby pro dlouhodobou (> 3 měsíce) kontrolu srdeční frekvence při fibrilaci síní (zvýšená úmrtnost při dlouhodobém užívání digoxinu; obvykle jsou preferovány kardioselektivní beta-blokátory).
<b>Sekce C: Koagulační systém</b>	
1.	Dlouhodobé podávání aspirinu v dávkách vyšších než 100 mg denně (zvýšené riziko krvácení, není důkaz o zvýšené účinnosti).
2.	Antiagregační léčiva, antagonisté vitamínu K, přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa při současně zvýšeném riziku krvácení, tj. u nekontrolované závažné hypertenze, sklonech ke krvácení, nedávném závažnějším spontánním krvácení (vysoké riziko krvácení).
3.	Aspirin s klopidogrelem jako dlouhodobá sekundární prevence iktu, tj. > 4 týdny, pokud se nejedná o pacienty s koronárním stentem(y) zavedeným v předchozích 12 měsících nebo s akutním koronárním syndromem nebo pokud nemá vysoký stupeň symptomatické stenózy karotidy (žádný důkaz o přídavném dlouhodobém prospěchu oproti monoterapii klopidogrelem).
4.	Antiagregační léčiva v kombinaci s antagonisty vitamínu K, přímými inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa u pacientů s chronickou fibrilací síní, pokud se nejedná o pacienty se současně zavedeným stentem/y nebo angiograficky prokázaným vysokým stupněm (> 50 %) koronární stenózy (není důkaz pro přídavný benefit oproti antiagregační léčbě).
5.	Antiagregační léčiva s antagonisty vitamínu K, přímými inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa u pacientů se stabilní koronární, cerebrovaskulární aterosklerózou nebo ICHDK (není důkaz o přídavném prospěchu duální terapie).
6.	Tiklopidin v jakékoliv situaci (clopidogrel a prasugrel mají obdobnou účinnost, silnější důkazy o prospěchu a méně vedlejších účinků).
7.	Antiagregační léčiva jako alternativa léčby k antagonistům vitamínu K, přímým inhibitorům trombinu nebo inhibitorům faktoru Xa pro prevenci iktu u pacientů s chronickou fibrilací síní (nejsou důkazy o účinnosti).
8.	Antagonisté vitamínu K, přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa v terapii první hluboké žilní trombózy bez trvajících provokujících rizikových faktorů (např. trombofilie) déle než 6 měsíců (žádný prokázaný přídavný prospěch).
9.	Antagonisté vitamínu K, přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa v terapii první plicní embolie bez trvajících provokujících rizikových faktorů (např. trombofilie) déle než 12 měsíců (žádný prokázaný přídavný prospěch).
10.	Nesteroidní antiflogistika (NSA) a antagonisté vitamínu K, přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa v kombinaci (riziko závažného gastrointestinálního krvácení).
11.	Antagonisté vitamínu K jako antikoagulační první volby pro fibrilaci síní, pokud není přítomna implantovaná kovová srdeční chlopeč, středně těžká až těžká mitrální stenóza nebo pokud není eGFR < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa jsou stejně účinné a bezpečnější než antagonisté vitamínu K).
12.	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) v kombinaci s antagonisty vitamínu K, přímými inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa při předchozí anamnéze závažného krvácení (zvýšené riziko krvácení vzhledem k antiagregačním účinkům SSRI).
13.	Přímý inhibitor trombinu (např. dabigatran) a diltiazem nebo verapamil (zvýšené riziko krvácení).
14.	Apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban a inhibitory P-glykoproteinu (P-gp), např. amiodaron, azithromycin, carvedilol, cyklosporin, dronedaron, itraconazol, ketokonazol (systémové podání), makrolidy, chinin, ranolazin, tamoxifen, tikagrelor, verapamil (zvýšené riziko krvácení).
15.	Systémově podávané estrogény nebo androgeny při předchozí anamnéze tromboembolické nemoci (zvýšené riziko opakované TEN).
16.	Aspirin v primární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (žádný důkaz o prospěchu).
<b>Sekce D: Centrální nervový systém</b>	
1.	Tricyklická antidepresiva (TCA) u pacientů s demencí, glaukomem s uzavřeným úhlem, srdečními převodními poruchami, benigní hyperplazií prostaty se symptomy dolních močových cest, chronickou zácpou, nedávnými pády, předchozí anamnézou močové retence nebo při ortostatické hypotenzii (riziko zhoršení těchto stavů).
2.	Zahájení léčby těžké deprese tricyklickými antidepresivy (TCA) jako léky první volby (vyšší riziko nežádoucích účinků u TCA než u SSRI nebo SNRI).
3.	Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI, např. venlafaxin, duloxetin) při těžké hypertenzi, tj. při systolickém krevním tlaku >180 mm Hg +/- diastolickém krevním tlaku > 105 mm Hg (pravděpodobné zhoršení hypertenze).
4.	Antipsychotika s mírnými až významnými antimuskarinovými/anticholinergními účinky (acepromazin, chlorpromazin, klozapin, flupentixol, flufenazin, levomepromazin, olanzapin, pipothiazin, promazin, thioridazin) u pacientů s anamnézou syndromu dolních močových cest u benigní hyperplazie prostaty nebo s předchozí retencí moči (vysoké riziko retence moči).
5.	Antipsychotika předepisovaná pro behaviorální a psychologické symptomy demence (BPSD) bez změny dávky po dobu > 3 měsíců, aniž byla provedena revize medikace (zvýšené riziko extrapyramidových nežádoucích účinků a chronického horšení kognice, zvýšené riziko závažné kardiovaskulární morbidity a mortality).
6.	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) při aktuální nebo nedávné významné hyponatremii, tj. sérové Na <sup>+</sup> < 130 mmol/l (riziko zhoršení nebo vyvolání hyponatremie).

**Tab. 1.** Screeningový nástroj pro hodnocení lékové preskripce ve stáří (STOPP), verze 3 – pokračování

7.	Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) při aktuálním nebo nedávném významném krvácení (riziko zhoršení nebo recidivy krvácení vzhledem k antiagregačním účinkům SSRI).
8.	Benzodiazepiny po dobu $\geq 4$ týdnů (není indikace pro delší podávání; riziko prodloužené sedace, zmatenosti, narušené rovnováhy, pádů, dopravních nehod; všechny benzodiazepiny by měly být vysazovány postupně, pokud byly užívány déle než 4 týdny, protože hrozí riziko vzniku abstinenčního syndromu při náhlém vysazení).
9.	Benzodiazepiny při agitovaném chování nebo psychotických symptomech demence (žádný důkaz o účinnosti).
10.	Benzodiazepiny pro insomii po dobu $\geq 2$ týdnů (vysoké riziko závislosti, zvýšené riziko pádů, zlomenin a dopravních nehod).
11.	Z-léky (zolidem, zopiclon, zaleplon) pro insomii po dobu $\geq 2$ týdnů (zvýšené riziko pádů a zlomenin).
12.	Antipsychotika (s výjimkou klozapinu nebo quetiapinu) u nemocných parkinsonským syndromem nebo demencí s Lewyho tělisky (riziko závažných extrapyramidových symptomů).
13.	Anticholinergní/antimuskarinové léky (biperiden, orfenadrin, procyclidin, trihexyfenidyl) k léčbě extrapyramidových vedlejších účinků antipsychotik (riziko anticholinergních nežádoucích účinků).
14.	Léky s výraznými anticholinergními/antimuskarinovými účinky** u pacientů s deliriem nebo demencí (riziko zhoršení kognitivní poruchy).
** Běžně předepisované léky s výraznými anticholinergními/antimuskarinovými účinky zahrnují tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin, doxepin, imipramine, nortriptylin), antipsychotika (chlorpromazin, klozapin, thioridazin), antihistaminika první generace (např. difenhydramin, chlorfeniramin), močová spasmolytika (např. tolterodin, oxybutynin), hyoscyamin, procyclidin, benztropin, tizanidin.	
15.	Antipsychotika u pacientů s behaviorálními a psychologickými symptomy demence (BPSD) po dobu delší než 12 týdnů, pokud symptomy BPSD nejsou závažné a jiné nefarmakologické postupy léčby selhaly (zvýšené riziko cévní mozkové příhody, infarktu myokardu).
16.	Antipsychotika jako hypnotika, pokud porucha spánku není způsobena psychózou nebo BPSD (není doporučeno v SmPC antipsychotik; zvýšené riziko zmatenosti, hypotenze, extrapyramidových nežádoucích účinků, pádů).
17.	Inhibitory acetylcholinesterázy se známou anamnézou setrvalé bradykardie ( $< 60$ tepů/min), srdeční blokády nebo při opakovaných nevysvětlitelných synkopách (riziko srdeční převodní poruchy, synkop a poranění).
18.	Inhibitory acetylcholinesterázy a současná léčba léky vyvolávajícími trvalou bradykardií ( $< 60$ tepů/min), jako jsou beta blokátory, digoxin, diltiazem, verapamil (riziko srdeční převodní poruchy, synkop a poranění).
19.	Memantin u pacientů s epileptickými záchvaty v současnosti nebo v anamnéze (zvýšené riziko záchvatů).
20.	Nootropika při demenci včetně ginkgo biloby, piracetamu, pramiracetamu, fenylpiracetamu, aniracetamu, fosfatidylserinu, modafinilu, L-theaninu, omega-3 mastných kyselin, panax ginsengu, rhodioly, kreatinu (chybí důkazy o účinnosti).
21.	Fenothiaziny jako léčba první volby v léčbě psychózy nebo nekognitivních symptomů demence, protože existují bezpečnější a účinnější alternativy (fenothiaziny jsou sedativní, mají významnou antimuskarinovou toxicitu u starších lidí, kromě podávání prochlorperazinu pro nevolnost/zvracení/vertigo, chlorpromazinu pro úlevu od perzistující škytavky a levomepromazinu jako antiemetika v paliativní péči).
22.	Levodopa nebo agonisté dopaminu pro léčbu esenciálního tremoru (žádný důkaz o účinnosti).
23.	Levodopa nebo agonisté dopaminu pro léčbu extrapyramidových nežádoucích účinků antipsychotik nebo jiných forem léky navozeného parkinsonského syndromu (nevhodná preskripční kaskáda, které je třeba se vyvarovat).
24.	Antihistaminika první generace jako léčba první volby pro alergii nebo svědění (bezpečnější antihistaminika s menším množstvím nežádoucích účinků jsou nyní široce dostupná).
25.	Antihistaminika první generace v terapii nespavosti (vysoké riziko nežádoucích účinků, Z-léky jsou bezpečnější a vhodnější pro krátkodobé užití).
<b>Sekce E: Renální systém</b>	
<b>Následující často předepisované léky jsou potenciálně nevhodné u starších nemocných s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin a narušenými renálními funkcemi při definovaném poklesu eGFR.</b>	
1.	Digoxin dlouhodobě (tj. více než 90 dní) v udržovací dávce $\geq 125$ $\mu\text{g}/\text{den}$ , pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko toxicity digoxinu, pokud nejsou měřeny plazmatické hladiny).
2.	Přímé inhibitory trombinu (např. dabigatran), pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko krvácení).
3.	Inhibitory faktoru Xa (např. rivaroxaban, apixaban, edoxaban), pokud je eGFR $< 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko krvácení).
4.	NSA, pokud je eGFR $< 50$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko zhoršení renálních funkcí).
5.	Kolchicin, pokud je eGFR $< 10$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko kolchicinové toxicity).
6.	Metformin, pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko laktátové acidózy).
7.	Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (např. spironolakton, eplerenon), pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (riziko nebezpečné hyperkalemie).
8.	Nitrofurantoin, pokud je eGFR $< 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (zvýšené riziko toxicity nitrofurantoinu).
9.	Bisfosfonáty, pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (zvýšené riziko akutního renálního selhání).
10.	Methotrexát, pokud je eGFR $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (zvýšené riziko toxicity methotrexátu).
<b>Sekce F: Trávicí systém</b>	
1.	Prochlorperazin nebo metoklopramid u parkinsonského syndromu (riziko zhoršení extrapyramidových symptomů).
2.	Inhibitor protonové pumpy (IPP) při nekomplikovaném žaludečním vředu v plné terapeutické dávce po dobu $> 8$ týdnů (snížení dávky nebo dřívější ukončení nebo udržovací terapie H2-antagonisty je obvykle indikována).
3.	Léky, které způsobují zácpu (např. systémová antimuskarinika, perorální železo, opioidy, verapamil, hliníková antacida), u chronické zácpy, kde jsou dostupné bezpečnější alternativy (riziko zhoršení zácpy).
4.	Perorálně podávané elementární dávky železa vyšší než 200 mg denně (např. fumarát železnatý $> 600$ mg/den, síran železnatý $> 600$ mg/den, glukonát železnatý $> 1800$ mg/den (chybí evidence vyšší absorpce při podání vyšších dávek).
5.	Kortikosteroidy u pacientů s anamnézou vředové choroby nebo erozivní ezofagitidy (riziko relapsu, pokud není současně předepsán inhibitor protonové pumpy).
6.	Antiagregancia nebo antikoagulancia u pacientů s anamnézou GAVE syndromu (z angl. Gastric Antral Vascular Ectasia, „melounový žaludek“) (riziko závažného gastrointestinálního krvácení).

**Tab. 1.** Screeningový nástroj pro hodnocení lékové preskripce ve stáří (STOPP), verze 3 – pokračování

7.	Antipsychotika u dysfagie (zvýšené riziko aspirační pneumonie).
8.	Megestrol acetát ke zvýšení chuti k jídlu (zvýšené riziko trombózy a úmrtí, s neprokázanou účinností).
<b>Sekce G: Respirační systém</b>	
1.	Teofylin v monoterapii CHOPN (existují bezpečnější, účinnější alternativy; riziko nežádoucích účinků z důvodu nízkého terapeutického indexu).
2.	Systémové kortikosteroidy místo inhalačních kortikosteroidů pro udržovací terapii u středně závažné až závažné CHOPN (zbytečná expozice dlouhodobým nežádoucím účinkům systémových kortikosteroidů, dostupná je účinná inhalační terapie).
3.	Dlouhodobě působící antagonisté muskarinových receptorů (např. tiotropium, aclidinium, umeclidinium, glycopyrronium) při anamnéze glaukomu s uzavřeným úhlem (může zhoršit glaukom) nebo při obstrukci močového měchýře (může vést k retenci moči).
4.	Benzodiazepiny při akutním nebo chronickém respiračním selhání, tj. při $pO_2 < 8,0$ kPa $\pm$ $pCO_2 > 6,5$ kPa (riziko horšení respiračního selhání).
<b>Sekce H: Muskuloskeletální systém</b>	
1.	NSA s výjimkou selektivních inhibitorů COX-2 při anamnéze vředové choroby gastroduodenální nebo gastrointestinální krvácení, pokud nejsou současně předepsány IPP nebo antagonisté H <sub>2</sub> -receptů (riziko relapsu žaludečního vředu).
2.	NSA u závažné hypertenze, tj. při systolickém krevním tlaku trvale nad 170 mm Hg a/nebo diastolickém krevním tlaku trvale nad 100 mm Hg (riziko zhoršení hypertenze).
3.	Dlouhodobé užití NSA (> 3 měsíce) pro symptomatickou úlevu od osteoartrické bolesti, pokud nebyl vyzkoušen paracetamol (jednoduchá analgetika jsou preferována a obvykle jsou stejně účinná v úlevě od bolesti a bezpečnější).
4.	Dlouhodobé užití kortikosteroidů (> 3 měsíce) v monoterapii revmatoidní artritidy (riziko systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů).
5.	Kortikosteroidy (kromě periodických intraartikulárních injekcí u monoartikulárních bolestí) v léčbě osteoartrózy (riziko systémových vedlejších účinků kortikosteroidů).
6.	Dlouhodobé užívání NSA nebo kolchicinu (> 3 měsíce) pro chronickou léčbu dny, pokud není kontraindikace pro podávání inhibitorů xantinoxidázy (např. allopurinol, febuxostat) (xantinoxidázové inhibitory jsou první volbou v profylaxi dny).
7.	NSA při současném podání s kortikosteroidy pro léčbu artritidy/revmatických bolestí jakéhokolik druhu (zvýšené riziko vředové choroby).
8.	Perorálně podávané bisfosfonáty u pacientů s aktuální nebo nedávnou anamnézou onemocnění horního gastrointestinálního traktu, tj. dysfagie, ezofagitida, gastritida, duodenitida nebo vředová choroba gastroduodenální, nebo horní gastrointestinální krvácení (riziko relapsu/zhoršení zánětu jícnu, vředové choroby jícnu nebo striktury jícnu).
9.	Dlouhodobé opioidy v léčbě osteoartrózy (nedostatek důkazů o účinnosti, zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků).
<b>Sekce I: Urogenitální systém</b>	
1.	Systémová antimuskarinika (např. oxybutynin, tolterodin, trospium) u demence nebo chronické kognitivní poruchy (riziko zvýšené zmatenosti, neklidu).
2.	Systémová antimuskarinika (např. oxybutynin, tolterodin, trospium) u glaukomu s uzavřeným úhlem (riziko akutního zhoršení glaukomu).
3.	Systémová antimuskarinika (např. oxybutynin, tolterodin, trospium) při syndromu dolních močových cesty u benigní hyperplazie prostaty (BHP) a při vysokém postmikčním reziduu > 200 ml (nejasná účinnost a zvýšené riziko retence moči u starších mužů).
4.	Systémová antimuskarinika (např. oxybutynin, tolterodin, trospium) při anamnéze zácpy (riziko zhoršení zácpy).
5.	Antagonisté alfa-1 receptorů kromě silodosinu (např. alfuzosin, doxazosin, indoramin, tamsulosin, terazosin) u symptomatické ortostatické hypotenzi nebo při anamnéze synkopálních stavů (riziko vyvolání opakované synkopy).
6.	Mirabegron při nekompenzované nebo závažné hypertenzi (riziko zhoršení hypertenze).
7.	Duloxetin u urgentní mikce nebo urgentní inkontinence (duloxetin je indikován u stresové inkontinence, ale ne u urgentní mikce/inkontinence).
8.	Podávání antibiotik u asymptomatické bakterieurie (chybí indikace k léčbě).
<b>Sekce J: Endokrinní systém</b>	
1.	Deriváty sulfonyleurey s dlouhým eliminačním poločasem (např. glibenklamid, chlorpropamid, glimepirid) u diabetes mellitus 2. typu (riziko protražované hypoglykemie).
2.	Thiazolidindiony (např. rosiglitazon, pioglitazon) u srdečního selhání (riziko zhoršení srdečního selhání).
3.	Neselektivní beta-blokátory u diabetes mellitus s častými hypoglykemickými epizodami (riziko maskování hypoglykemických příznaků).
4.	Inhibitory sodno-glukózoového kotransportéru (SGLT2) (např. kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) u symptomatické hypotenze (riziko zhoršení hypotenze).
5.	Systémové estrogeny u anamnézy karcinomu prsu (zvýšené riziko recidivy).
6.	Systémové estrogeny u anamnézy TEN (zvýšené riziko recidivy).
7.	Hormonální terapie v klimakteriu (estrogen plus progestin) při anamnéze koronární, mozkové nebo periferní aterosklerózy (zvýšené riziko akutní arteriální trombózy).
8.	Systémové estrogeny bez progestagenů u pacientů s intaktní děložou (riziko endometriálního karcinomu).
9.	Levothyroxin u subklinické hypotyreózy, tj. normální volný T <sub>4</sub> , zvýšený TSH, ale < 10 mIU/l (žádný průkaz o prospěchu, riziko iatrogení tyreotoxikózy).
10.	Analoga vazopresinu (např. desmopresin, vazopresin) v léčbě inkontinence moči nebo při častém močení (riziko symptomatické hyponatremie).
<b>Sekce K: Skupiny léčiv, které předvídatelně zvyšují riziko pádů u rizikových starších pacientů</b>	
1.	Benzodiazepiny u pacientů s opakovanými pády (mohou zhoršit senzorické funkce, zhoršit rovnováhu).
2.	Antipsychotika u pacientů s opakovanými pády (mohou způsobit parkinsonský syndrom).
3.	Vasodilatační léky u pacientů s opakovanými pády a perzistující ortostatickou hypotenzí, tj. s poklesem systolického krevního tlaku $\geq 20$ mm Hg a/nebo diastolického krevního tlaku $\geq 10$ mm Hg (riziko synkop, pádů).
4.	Z-hypnotika, tj. zopiklon, zolpidem, zaleplon, u pacientů s opakovanými pády (mohou způsobit přetrvávající denní sedaci, ataxii).
5.	Antiepileptika u pacientů s opakovanými pády (mohou zhoršit senzorické funkce, mohou nepříznivě ovlivnit funkci mozečku).
6.	První generace antihistaminik u pacientů s opakovanými pády (mohou zhoršit senzorické funkce).
7.	Opioidy u pacientů s opakovanými pády (mohou zhoršit senzorické funkce).

**Tab. 1.** Screeningový nástroj pro hodnocení lékové preskripce ve stáří (STOPP), verze 3 – pokračování

8.	Antidepresiva u pacientů s opakovanými pády (mohou zhoršit senzorické funkce).
9.	Alfablokátory jako antihypertenziva u pacientů s opakovanými pády (mohou způsobit ortostatickou hypotenzi).
10.	Alfablokátory při příznacích zhoršeného vyprazdňování moči u onemocnění prostaty, kromě silodosinu, u pacientů s opakovanými pády (mohou způsobit ortostatickou hypotenzi).
11.	Centrálně působící antihypertenziva (mohou zhoršit senzorické funkce a mohou způsobit ortostatickou hypotenzi).
12.	Antimuskarinika pro léčbu hyperaktivního močového měchýře nebo urgentní inkontinenci (mohou zhoršit senzorické funkce).
<b>Sekce L: Analgetické léky</b>	
1.	Použití perorálních nebo transdermálních silných opioidů (morfin, oxycodon, fentanyl, buprenorfin, diamorfin, metadon, tramadol, petidin, pentazocin) v první linii léčby mírné bolesti (není dodržen analgetický žebříček WHO; paracetamol nebo NSA mají být předepsány jako analgetika první volby).
2.	Pravidelné denní užívání (nikoli podle potřeby) opioidů bez současného podávání projímadel (riziko závažné zácpy).
3.	Dlouhodobě podávané opioidy bez krátkodobě podávaných opioidů pro léčbu průlomové bolesti u středně silné nebo silné bolesti (riziko trvání silné bolesti).
4.	Lokální náplast s lidokainem (lignokainem) pro léčbu chronické bolesti u osteoartrózy (nedostatek důkazů o účinnosti).
5.	Gabapentinoidy (např. gabapentin, pregabalin) pro léčbu jiné než neuropatické bolesti (nedostatek důkazů o účinnosti).
6.	Paracetamol v dávkách $\geq 3$ g/24 hodin u pacientů se zhoršeným nutričním stavem, tj. BMI < 18, nebo chronickým onemocněním jater (riziko hepatotoxicity).
<b>Sekce M: Kumulativní zátěž léky s antimuskarinovým/anticholinergním účinkem</b>	
1.	Současné užití dvou nebo více léků s antimuskarinovými/anticholinergními vlastnostmi (např. močová spasmolytika, střevní spasmolytika, tricyklická antidepresiva, antihistaminika první generace, antipsychotika) (riziko zvýšené toxicity antimuskarinik/anticholinergik).

**Tab. 2.** Screeningový nástroj pro upozornění na vhodnou léčbu (START), verze 3

<b>Pokud se starší pacient nenachází v konečné fázi života (end-of-life) a nevyžaduje i ve farmakoterapii paliativní přístup, měly by být zváženy v terapii následující léčebné postupy (pokud pro jejich nepodání není validní důvod). Předpokládá se, že předepisující lékař zhodnotí všechny specifické kontraindikace těchto léčebných postupů před jejich doporučením starším nemocným.</b>	
<b>Sekce A: Indikované léky</b>	
1.	Pokud je léčba jasně indikována a považována za vhodnou v konkrétním klinickém případě a neexistuje žádná jasná kontraindikace, měla by být léčba tímto lékem zahájena v doporučené dávce a délce podání.
<b>Sekce B: Kardiovaskulární systém</b>	
1.	Antihypertenzní terapie při systolickém krevním tlaku > 140 mm Hg a/nebo diastolickém tlaku > 90 mm Hg, pokud není přítomna středně závažná nebo závažná fyzická křehkost, u které je práh pro nasazení terapie 150 mm Hg systolického tlaku a/nebo 90 mm Hg diastolického tlaku.
2.	Léčba statiny při prokázané koronární, mozkové nebo periferní ateroskleróze, pokud pacient není v terminální fázi života nebo nemá středně závažný nebo závažný stupeň křehkosti.
3.	Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) u ICHS.
4.	Betablokátor v terapii symptomatického ICHS.
5.	Inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) v terapii srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.
6.	Kardioselektivní betablokátor (bisoprolol, nebivolol, metoprolol nebo karvedilol) u stabilního srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí.
7.	Antagonista mineralokortikoidního receptoru (spironolaktone, eplerenon) u srdečního selhání bez závažného postižení renálních funkcí, tj. eGFR > 30 ml/min/m <sup>2</sup> .
8.	Inhibitory SGLT-2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) u symptomatického srdečního selhání s nebo bez snížené ejekční frakce, bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.
9.	Sacubitril/valsartan u srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí, které způsobuje trvalé příznaky srdečního selhání navzdory optimální dávce ACEI nebo sartanu (sacubitril/valsartan jako náhrada za ACE inhibitor nebo sartan).
10.	Betablokátor u chronické fibrilace síní s nekontrolovaným srdečním rytmem.
11.	Intravenózní železo u symptomatického srdečního selhání s redukcí ejekční frakcí při nedostatku železa.
<b>Sekce C: Koagulační systém</b>	
1.	Antagonisté vitamínu K nebo přímé inhibitory trombinu nebo inhibitory faktoru Xa v přítomnosti chronické nebo paroxysmální fibrilace síní.
2.	Antiagregační léčba (aspirín nebo klopidogrel nebo prasugrel nebo tikagrelor) při potvrzené koronární, cerebrální nebo periferní ateroskleróze.
<b>Sekce D: Centrální nervový systém</b>	
1.	L-DOPA nebo agonisté dopaminu u idiopatické Parkinsonovy choroby s funkčním postižením a následnou disabilitou.
2.	Antidepresivum (ne TCA) v léčbě závažné deprese.
3.	Inhibitor acetylcholinesterázy (donepezil, rivastigmin, galantamin) v léčbě mírné až středně těžké Alzheimerovy demence.
4.	Rivastigmin v léčbě demence s Lewyho tělísky nebo demence u Parkinsonovy choroby.
5.	Inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (nebo SNRI nebo pregabalin, pokud je SSRI kontraindikováno) v léčbě perzistentní závažné úzkosti, která ovlivňuje nezávislé fungování a kvalitu života.
6.	Agonista dopaminu (ropinirol, pramipexol, rotigotin) u syndromu neklidných nohou, pokud byla vyloučena nedostatečnost železa a těžké chronické onemocnění ledvin (tj. eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup> ).
7.	Propranolol pro léčbu esenciálního třesu s funkčním postižením a následnou disabilitou.
<b>Sekce E: Renální systém</b>	
1.	Suplementace 1-alfa hydroxycholecalciferolem nebo kalcitriolem u závažného chronického onemocnění ledvin (tj. eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup> ) s hypokalcémií (korigovaný sérový vápník < 2,10 mmol/l) při sekundárním hyperparatyreoidismu.

**Tab. 2.** Screeningový nástroj pro upozornění na vhodnou léčbu (START), verze 3 – pokračování

2.	Vazače fosfátu u závažného chronického onemocnění ledvin (tj. eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup> ), pokud je sérová koncentrace fosfátu trvale > 1,76 mmol/l, přestože nemocný dodržuje renální dietu.
3.	Analoga erythropoetinu u závažného chronického onemocnění ledvin (tj. eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup> ) se symptomatickou anémií, která není způsobena nedostatkem železa nebo hematinu, s cílem dosáhnout koncentrace hemoglobinu 100,0 až 120,0 g/l.
4.	Blokátor receptorů angiotensinu (ARB) nebo inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI) u chronického onemocnění ledvin s proteinurií, tj. exkrecí albuminu v moči > 300 mg/24 hodin.
<b>Sekce F: Trávicí systém</b>	
1.	Inhibitor protonové pumpy u závažného gastroezofageálního refluxu nebo peptické striktury jícnu vyžadující dilataci.
2.	Inhibitor protonové pumpy při zahájení podávání nízkodávkovaného aspirinu a předchozí anamnéze peptického vředu nebo refluxního ezofagitidy.
3.	Inhibitor protonové pumpy při krátkodobém užití (< 2 týdny) nebo dlouhodobém užití NSA (> 2 týdny).
4.	Doplňky vlákniny (např. otruby, ispaghula, methylcelulóza, sterculia) při divertikulóze s anamnézou zácpy.
5.	Osmotické projímadlo (např. laktulóza, makrogol, sorbitol) pro chronickou idiopatickou nebo benigní sekundární zácpu.
6.	Probiotika použitá s antibiotiky u pacientů, kteří nejsou imunokompromitováni nebo vážně oslabeni, pro prevenci průjmu spojeného s infekcí <i>Clostridium difficile</i> .
7.	Eradikační léčba <i>Helicobacter pylori</i> při aktivní vředové gastroduodenální chorobě spojené s infekcí <i>Helicobacterem pylori</i> .
<b>Sekce G: Dýchací systém</b>	
1.	Dlouhodobí muskarinová antagonisté (LAMA např. tiotropium, aclidinium, umeclidinium, glycopyrronium) nebo dlouhodobí beta-2 agonisté (LABA např. bambuterol, formoterol, indakaterol, olodaterol, salmeterol) v léčbě symptomatické CHOPN stupně GOLD 1 nebo 2 a v léčbě chronického astma bronchiale.
2.	Pravidelné (denní) podávání inhalačních kortikosteroidů (např. beklometazon, budesonid, ciklesonid, flutikazon, mometazon) při středně těžkém až závažném astma bronchiale nebo CHOPN stupně GOLD 3 nebo 4, pokud FEV1 je < 50 % normální hodnoty a opakované exacerbace vyžadují léčbu perorálními kortikosteroidy.
3.	Domácí trvalá oxygenoterapie u dokumentované chronické hypoxemie (tj. pO <sub>2</sub> < 8,0 kPa nebo 60 mm Hg nebo SaO <sub>2</sub> < 89 %).
<b>Sekce H: Muskuloskeletální systém</b>	
1.	Chorobu modifikující antirevmatické léky (DMARD) u chronické, aktivní a disabilitu navozující revmatoidní artritidy.
2.	Bisfosfonáty plus vitamin D a vápník u pacientů užívajících dlouhodobou systémovou kortikosteroidní terapii pro prevenci kortikosteroidy indukované osteoporózy.
3.	Vitamin D u pacientů s diagnostikovanou osteoporózou a/nebo předchozí nízkoprahovou zlomeninou a/nebo s hodnotami kostní minerální denzity, BMD T-skóre nižším než -2,5 v jednom nebo více místech.
4.	Antiresorpční nebo anabolická terapie (např. bisfosfát, teriparatid, denosumab) u pacientů s prokázanou osteoporózou (hodnoty kostní minerální denzity, BMD T-skóre nižší než -2,5 v jednom nebo více místech) a/nebo s předchozí anamnézou nízkoprahových zlomenin, pokud neexistují farmakologické nebo klinické kontraindikace, např. očekávaná délka života je méně než jeden rok.
5.	Doplňky obsahující vitamin D u osob s potvrzeným nedostatkem 25-hydroxycholekalciferolu (< 20 µg/l, < 50 nmol/l), kteří jsou upoutáni na lůžko nebo trpí pády či osteopenií (hodnoty BMD T-skóre nižší než -1,0, ale vyšší než -2,5 v jednom nebo více místech).
6.	Navazující antiresorpční léčba po ukončení léčby denosumabem při podání dvou a více dávek (zvýšení kostního obratu po vysazení, ztráta BMD nebo zvýšené riziko obratlových zlomenin po ukončení léčby denosumabem).
7.	Navazující antiresorpční léčba po ukončení terapie teriparatidem/abalopararidem u osteoporózy.
8.	Inhibitory xanthin-oxidázy (např. allopurinol, febuxostat) u pacientů s anamnézou opakovaných epizod dny.
9.	Doplňky s obsahem kyseliny listové u pacientů užívajících methotrexát.
<b>Sekce I: Urogenitální systém</b>	
1.	Selektivní blokátor alfa-1 receptorů (např. tamsulosin, silodosin) v terapii syndromu dolních močových cest spojeného s benigní hyperplazií prostaty v případech, kdy se nepovažuje za nutné, vhodné nebo bezpečné provádět prostatektomii.
2.	Inhibitor 5alfa-reduktázy (např. finasterid, dutasterid) v terapii syndromu dolních močových cest spojeného s benigní hyperplazií prostaty v případech, kdy se nepovažuje za nutné, vhodné nebo bezpečné provádět prostatektomii.
3.	Lokálně aplikovaný vaginální estrogen nebo vaginální estrogenový čípek pro symptomatickou léčbu atrofické vaginitidy.
4.	Lokálně aplikovaný vaginální estrogen nebo vaginální estrogenový čípek u žen s opakujícími se infekcemi močových cest.
5.	Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (např. avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil) v léčbě perzistentní erektilní dysfunkce spojené s psychologickým stresem.
<b>Sekce J: Endokrinní systém</b>	
1.	Inhibitor ACE nebo blokátor receptorů pro angiotensin (v případě nesnášenlivosti ACEI) u diabetes mellitus s prokázaným renálním onemocněním, tj. proteinurií na detekčním proužku nebo mikroalbuminurií (> 30 mg/24 hodin), pokud neexistuje důkaz o závažném chronickém onemocnění ledvin (eGFR < 30 ml/min/m <sup>2</sup> ).
<b>Sekce K: Analgetika</b>	
1.	Vysoce účinná opioidní analgetika u středně závažné až závažné bolesti nesouvisějící s osteoartrózou, kde paracetamol, NSA nebo opioidy s nižší účinností nejsou vhodné vzhledem k závažnosti bolesti nebo nebyly účinné.
2.	Pravidelné užití projímadla u pacientů užívajících chronicky opioidy s výjimkou užití opioidů dle potřeby (nejsou vhodná kontaktní laxativa).
3.	Lokální náplast s 5% lidokainem (lignokainem) pro léčbu lokalizované neuropatické bolesti, např. po postherpetické neuralgii.
<b>Sekce L: Očkování</b>	
1.	Očkování proti sezónní chřipce každoročně.
2.	Očkování proti pneumokokům nejméně jednou podle národních doporučení.
3.	Očkování proti herpes zoster (varicella-zoster virus) podle národních doporučení.
4.	Očkování proti viru SARS-CoV-2 podle národních doporučení.

B7 – MRA (antagonisté mineralokortikoidních receptorů) spirolakton nebo eplerenon u srdečního selhání s eGFR nad 30 ml/min/m<sup>2</sup>, kritérium B8 – inhibitory SGLT-2 u symptomatického srdečního selhání v širokém spektru ejekční frakce nebo B9 – sacubitril/valsartan u perzistujících symptomů u HFrEF při nedostatečném efektu ACEI nebo sartanů.

## Praktické využití nových STOPP/START kritérií

Mohou být tato kritéria využita ve výzkumu, vzdělávání a klinické praxi v ČR? Vzhledem ke zkušenostem s předchozími verzemi budou nová kritéria nepochybně využívána ve výzkumu i výuce. Velký počet přidávaných kritérií a celkový počet 190 kritérií sice umožní identifikovat více rizikových situací, ale jednoduchost použití je diskutabilní. Proto je nezbytné pracovat na elektronizaci a vývoji softwarových aplikací těchto nástrojů. Dva velké evropské projekty SENATOR a OPERAM však ukázaly neochotu lékařů „podřizovat“ se anonymním doporučením „počítače“, pouze kolem 15 % doporučení bylo realizováno, a ani výsledky nepotvrdily přínos tohoto přístupu na snížení nežádoucích polékových reakcí u hospitalizovaných ani na redukcii opakovaných hospitalizací, pokud lékař neprovedl podrobnou lékovou revizi (27, 28). Lepší adherence lékařů k doporučením bylo dosaženo spoluprací s klinickým farmaceutem nebo možností diskuze s lékaři z výzkumného týmu, kteří dokázali objasnit význam konkrétních doporučení.

## LITERATURA

- Aggarwal P, Woolford SJ, Patel HP. Multi-morbidity and polypharmacy in older people: Challenges and opportunities for clinical practice. *Geriatrics*. 2020;5(4):85. <https://doi.org/10.3390/geriatrics5040085>.
- Lys Z, Václavík J. Jak optimalizovat farmakoterapii křehkého seniora. *Farmakoterap Rev*. 2022(4) Jak optimalizovat farmakoterapii křehkého seniora | Farmakoterapeutická revue, Current Media, s. r. o.
- Thomsen LA, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007;41(9):1411-26.
- Beuscart JB, Pelayo S, Robert L, Thevelin S, Marien S, Dalleur O. Medication review and reconciliation in older adults. *Eur Geriatr Med*. 2021 Jun;12(3):499-507. doi: 10.1007/s41999-021-00449-9.
- Topinková E, Baeyens JP, Michel JP, et al. Evidence-Based Strategies for the Optimization of Pharmacotherapy in Older People. *Drugs Aging*. 2012;29:477-494.
- Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging*. 2018;35:575-587.
- Cerreta F, Vucic K, Laslop A. Assessing medicines for use in the geriatric population. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(3):536-540. <https://doi.org/10.1002/cpt.2793>.
- Global Patient Safety Challenge: Medication Without Harm. WHO Global Patient Safety Challenge, WHO, 2017, Available from: [www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIS-SDS-2017.6).
- Medication Safety in Polypharmacy. Technical report, WHO, 2019 Available from: [www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHC-SDS-2019.11).
- Fialová D, Halačová M, Brkič J, et al. Klinická farmacie v geriatricke a 20 let klinických a výzkumných zkušeností s hodnocením racionality geriatricke preskripce v České republice a v evropských zemích. *Klin Farmakol Farm*. 2020;34(3):122-129.
- Fialová D, Topinková E. Koncept léčiv nevhodných ve stáří – farmakologické a farmakoepidemiologické aspekty. *Remedia*. 2005;15(4-5):410-417.
- American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081. doi: 10.1111/jgs.18372.
- American Geriatrics Society Choosing wisely. Available from: <https://www.healthinaging.org/choosing-wisely>
- Topinková E. Farmakoterapie u seniorů: „Vybírejte moudře!“ *Gerí a Gero* 2013, 2, č. 1:3.
- Kotlík L. Co přináší pro klinickou praxi mezinárodní aktivita Less is more a Choosing wisely? *Vnitř Lek*. 2021;67(7):383-384.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.

Protože aktuálně nemáme dostupné prakticky orientované softwarové nástroje v této oblasti, je na klinikovi, aby zvážil využívání nových STOPP-START kritérií. Z klinické zkušenosti můžeme kritéria doporučit zejména začínajícím internistům jako edukační materiál. V klinice je lze využívat u komplexních vyšetření, kde součástí má být i komplexní posouzení užívané medikace se zohledněním individuální farmakologické účinnosti a bezpečnosti léčiv, zejména u pacientů polymorbidních se složitým lékovým režimem, kteří jsou zvýšeně ohroženi nežádoucími účinky léků, nebo tam, kde nežádoucí účinek byl důvodem k hospitalizaci. Používání STOPP-START – podobně jako všech ostatních explicitních kritérií – není paušální (tedy STOPP léky nevysazujeme automaticky ale zvažujeme individuálně klinické situace, kdy je oprávněně daný postup použit). Podobně jako při odchýlení se od guidelines je důležité tuto skutečnost zaznamenat do dokumentace pacienta včetně zdůvodnění postupu.

Geriatrická odborná komunita přivítala dlouho očekávaná, revidovaná a aktualizovaná STOPP-START kritéria verze 3. Představují další nástroj vycházející z recentních vědeckých poznatků v oblasti geriatricke, který napomůže zkvalitnění preskripce u pacientů vyššího věku. Doufáme, že ho budou využívat stále více i všeobecní internisté pro racionální a bezpečnější preskripci u komplexně interně nemocných geriatricke pacientů.

- Topinková E, Mádllová P, Fialová D, Klán J. Nová evidence-based kritéria pro posouzení vhodnosti lékového režimu u seniorů. Kritéria STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) a START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). *Vnitř Lek*. 2008;54(12):1161-1169.
- Fialová D, Topinková E, Ballóková A, et al. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. *Klin Farmakol Farm*. 2013;27(1):18-28.
- Červený R, Topinková E. *Geriatricke*. Novelizace 2014. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, SVL, Praha, 2014.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145. Erratum in: *Age Ageing*. 2018;47(3):489.
- Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(11):1175-88. doi: 10.1007/s00228-011-1061-0.
- Thomas RE, Thomas Bc. A systematic review of studies of the STOPP/START 2015 and American Geriatric Society Beers 2015 criteria in patients ≥ 65 years. *Curr Aging Sci*. 2019;12(2):121-154.
- SÚKL Farmakoterapeutické informace 22/2021. Specifika farmakoterapie ve stáří. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiXoJPZuOSBaxVRhP0HHfWIDfk4ChAWegQIBB&url=https%3A%2F%2Fwww.sukl.cz%2Ffile%2F97229\\_1\\_1&usq=AOvVaw1OEMoNZjrdffh\\_IcoEqC8rz&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiXoJPZuOSBaxVRhP0HHfWIDfk4ChAWegQIBB&url=https%3A%2F%2Fwww.sukl.cz%2Ffile%2F97229_1_1&usq=AOvVaw1OEMoNZjrdffh_IcoEqC8rz&opi=89978449).
- Topinková E, Fialová D. Doporučené nástroje pro revizi medikace a optimalizaci preskripce u geriatricke pacientů. *Gerí a Gero*. 2023;12:114-126.
- Topinková E, Fialová D. Racionální farmakoterapie geriatricke pacientů. In: Topinková E, Matějková A, Jurašková B et al. *DP Geriatricke*. Novelizace 2023. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, SVL, v tisku.
- O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(4):625-632. doi: 10.1007/s41999-023-00777-y.
- O'Mahony D, Gudmundsson A, Soiza RL, et al. Prevention of adverse drug reactions in hospitalized older patients with multi-morbidity and polypharmacy: the SENATOR\* randomized controlled clinical trial. *Age Ageing*. 2020;49(4):605-614. doi: 10.1093/ageing/afaa072.
- Blum MR, Sallevelt BTGM, Spinewine A, et al. Optimizing Therapy to Prevent Avoidable Hospital Admissions in Multimorbid Older Adults (OPERAM): cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;374:n1585. doi: 10.1136/bmj.n1585.

# Doporučený postup diagnostiky a léčby chronické hepatitidy D. Datum vydání doporučení: 2023

Petr Husa<sup>1</sup>, Jan Šperl<sup>2</sup>, Petr Urbánek<sup>3</sup>, Soňa Fraňková<sup>2</sup>, Pavel Dlouhý<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinika infekčních chorob Lékařské fakulty MU a FN Brno

<sup>2</sup>Klinika hepatogastroenterologie IKEM Praha

<sup>3</sup>Interní klinika 1. lékařské fakulty UK a ÚVN Praha

<sup>4</sup>Infekční oddělení, Krajská zdravotní, a. s. – Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, o. z.

Poprvé se jedná o samostatný český doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce. Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce), nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Do chronicity však přechází jen malá část případů (kolem 2%). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Odhaduje se, že celosvětově je 4,5–13 % osob s pozitivitou HBsAg infikováno HDV, což představuje v absolutních číslech 12–72 milionů osob infikovaných HDV. Infekce HDV je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HDV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Až do roku 2020 byla léčba založená na interferonu (IFN) a jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) a je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFN $\alpha$  – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFN $\alpha$  na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila.

Bulevirtid (BLV) je syntetický lipopeptid, skládající se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání vstupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně podkožně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFN $\alpha$ . Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebyla zatím možnost posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala. Podle výsledků klinických studií nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně.

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněné oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV v dávce 2 mg denně, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

**Klíčová slova:** český doporučený postup, chronická hepatitida D, bulevirtid (BLV), pegylovaný interferon alfa.

## Diagnosis and therapy of chronic hepatitis D: Czech national guidelines. The date of release: 2023

For the first time, this is a separate Czech recommended practice that focuses only on HDV infection. Until now, HDV infection has been mentioned only in the guidelines on hepatitis B virus (HBV) infection, in the HBV/HDV co-infection chapters. The European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical practice guidelines from July 2023 were the basis for writing this guideline.

HDV can co-infect a susceptible host with HBV (co-infection) or superinfect a person chronically infected with HBV. HBV/HDV coinfection usually leads to acute hepatitis with a wide clinical spectrum ranging from an asymptomatic course, to mild hepatitis, to acute liver failure. However, only a small proportion of cases (around 2 %) progress to chronicity. In contrast, superinfection with HDV on chronic HBV infection very often leads to severe acute hepatitis, which progresses to chronic hepatitis D (CHD) in up to 90 % of cases and is associated with more severe chronic outcomes than HBV mono-infection. CHD has been shown to progress more frequently and more rapidly to liver cirrhosis than HBV mono-infection.

Globally, an estimate of 4.5–13 % of HBsAg-positive persons are infected with HDV, representing 12–72 million persons infected with HDV in absolute numbers. HDV infection is still rare in the Czech Republic, with a maximum of a few dozen patients, almost exclusively foreigners coming from endemic areas, mainly from Mongolia and other Asian countries. With the increasing migration of people from endemic areas, the incidence and prevalence of hepatitis D in our country may increase rapidly. Experts estimate that the prevalence of HDV among HBsAg positive patients in the Czech Republic is around 1 %.

Until 2020, interferon (IFN) $\alpha$ -based therapy was the only treatment option for CHD. Gradually, pegylated interferon (PEG-IFN)  $\alpha$  treatment proved to be more effective than treatment with conventional (standard) IFN $\alpha$  – 25 vs. 17 % virological response at the end of 48 weeks of treatment. Subsequently, however, more than half of the patients successfully treated so far experienced virological relapse after treatment. Extending the duration of PEG-IFN $\alpha$  treatment to 2 years did not increase treatment success according to the results of most clinical trials.

Bulevirtide (BLV) is a synthetic lipopeptide consisting of 47 amino acids from the preS1 domain of the large HBsAg protein, which binds to NTCP, thereby preventing HDV from entering the hepatocyte. Clinical trials have tested the efficacy and safety of BLV treatment at doses of 2, 5 and 10 mg once daily subcutaneously, alone or in combination with PEG-IFN $\alpha$ . As the optimal duration of BLV treatment has not yet been established, it has not yet been possible to assess the sustained virological response, as BLV treatment was not discontinued in the studies. According to the results of clinical trials, a higher dose of BLV (10 mg) provides no benefit compared to a dose of 2 mg once daily.

In July 2020, BLV received conditional marketing authorisation from the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of CHD and compensated liver disease, with a recommendation to continue BLV treatment at a dose of 2 mg daily until clinical benefit is seen. The conditional marketing authorisation was switched to a standard marketing authorisation in July 2023.

**Key words:** Czech national guidelines, chronic hepatitis D, bulevirtide (BLV), pegylated interferon alfa.

### Preambule

Níže uvedená doporučení pro diagnostiku a terapii infekce virem hepatitidy D (HDV) byla vytvořena členy pracovních skupin pro virové hepatitidy České hepatologické společnosti (ČHS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) a Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP. Poprvé se jedná o samostatný doporučený postup, který se věnuje pouze infekci HDV. Dosud byla infekce HDV zmiňována jen v doporučených postupech týkajících se infekce virem hepatitidy B (HBV), v kapitolách HBV/HDV koinfekce (1, 2). Základem pro napsání tohoto doporučeného postupu byla doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) z července 2023 (3). Maximální možné dodržování odborných doporučení je podmínkou dosažení efektivní péče o nemocné s virovou hepatitidou D v celostátním měřítku. Předkládaný dokument je oporou při jednání obou odborných společností se státními orgány a s plátcí zdravotní péče.

### Úvod

Virus hepatitidy D (HDV) se v angličtině často označuje jako delta virus, i když taxonomicky správné je označení HDV. Považuje se za defektní virus, jehož životní cyklus je závislý na viru hepatitidy B (HBV), od něhož „využívá“ všechny tři (malý, střední a velký) povrchové proteiny (HBsAg), které slouží jak ke vstupu do hepatocytů, tak k jejich opuštění (3). Podle jiných odborníků je přesnější označení HDV jako satelitního viru, který využívá pro svůj životní cyklus HBV jako hostitelský virus. Taxonomické zařazení HDV se stále vyvíjí. Podle poslední klasifikace patří HDV do rodu Deltavirus čeledi Kolmioviridae, která je částí říše Ribozviria (4). Jedná se o RNA virus. Nukleová kyselina viru (HDV RNA) kóduje jediný strukturální protein – antigen viru hepatitidy D (HDV), exprimovaný ve dvou izoformách. Zatímco malý protein (S-HDV) je nutný pro replikaci viru, větší (L-HDAG) se podílí na tvorbě obalu zralého virionu. Oba proteiny HDAG se váží na HDV RNA a vytváří ribonukleo-protein, který je následně obalen všemi třemi izoformami HBsAg. Díky

své struktuře se HDV váže na stejný buněčný receptor jako HBV, a to sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) cestou interakce pre-S1 domény velkého proteinu HBsAg s NTCP, a tím je umožněn vstup HDV do hepatocytu. Touto unikátní charakteristikou HDV, který se vzájemně ovlivňuje s HBV, ale zároveň je schopen perzistence bez přítomnosti HBV, se vysvětluje, proč je tak obtížné vyléčit infekci HDV (3). Patogenetický mechanismus, kterým působí HDV na jaterní buňky, není zatím znám. HDV infikuje pouze hepatocyty, extrahepatální projevy infekce HDV nebyly zatím popsány.

HDV může infikovat vnímavého hostitele současně s HBV (koinfekce) nebo superinfikovat osobu chronicky infikovanou HBV. HBV/HDV koinfekce obvykle vede k akutní hepatitidě s širokým klinickým spektrem, od asymptomatického průběhu, přes mírnou hepatitidu až po akutní jaterní selhání. Závažné průběhy akutní hepatitidy jsou u HBV/HDV koinfekce častější než při monoinfekci HBV. Do chronicity však přichází jen malá část případů (kolem 2 %). Naopak superinfekce HDV na chronickou infekci HBV vede velmi často k těžké akutní hepatitidě, která přechází až v 90 % případů do chronické hepatitidy D (CHD), která je spojena se závažnějšími chronickými následky než monoinfekce HBV. Prokázána je častější a rychlejší progresse CHD do jaterní cirhózy, než je tomu u monoinfekce HBV.

Geograficky se vyskytují výrazné rozdíly v prevalenci HDV, které závisí na cestách přenosu infekce, sociálních a ekonomických podmínkách v dané oblasti, vakcinaci proti HBV, migračních vlnách a genetické heterogenitě HDV. Severní Evropa, Severní Amerika a Japonsko jsou tradičně považovány za oblasti s nízkou endemicitou HDV. Na druhé straně je infekce HDV velmi častá v jiných geografických oblastech či populačních skupinách, označovaných jako endemická ohniska. Nejvyšší prevalence je reportována z Mongolska, Pákistánu, Moldavska, subsaharské Afriky, centrální Asie, ostrovů v Pacifiku, Amazonie a východní Evropy (5, 6, 7). Odhaduje se, že v určitých kohortách osob v zemích se střední nebo nízkou ekonomickou úrovní je prevalence infekce HDV u HBsAg pozitivních osob mezi 10 a 70 %. Konkrétně se v této souvislosti mluví o subsaharské Africe, Indii, Mongolsku a západní Brazílii, kde je navíc vysoký výskyt infekce HBV. Migrace osob z těchto hyperendemických oblastí by mohla ovlivnit zatím příznivou epidemickou situaci v oblastech s nízkým výskytem HDV (5, 8).

HDV infekce je zatím v České republice ojedinělá – jedná se maximálně o několik desítek pacientů, a to téměř výlučně cizinců přicházejících z endemických oblastí, především z Mongolska a jiných asijských zemí. S rostoucí migrací osob z endemických oblastí může incidence a prevalence hepatitidy D v naší zemi rychle narůstat. Podle odhadu odborníků je prevalence HCV mezi HBsAg pozitivními pacienty v České republice okolo 1 %.

Komplikacemi virové hepatitidy D může být fulminantní hepatitida, rychlá progresse chronické hepatitidy do jaterní cirhózy, dekompenzace jaterní cirhózy či vývoj HCC. Jaterní proces je akcelerován při současné infekci HIV/HBV/HDV.

## Screening infekce HDV

- Screening na přítomnost anti-HDV protilátek by měl být proveden validovaným testem alespoň jednou u všech HBsAg pozitivních jedinců.

- Opětné testování na anti-HDV protilátky by mělo být provedeno u HBsAg-pozitivních osob, kdykoli je to klinicky indikováno (např. v případě vzplanutí aktivity aminotransferáz nebo akutní dekompenzace chronického onemocnění jater) a může být provedeno 1x ročně u těch, kteří zůstávají v riziku infekce.

Tři velké metaanalýzy publikované v poslední době prokázaly přítomnost protilátek anti-HDV ve všeobecné populaci mezi 0,11 % a 0,98 %, u všech HBsAg pozitivních mezi 4,5 % a 13,02 % a ve 14,6–18,6 % mezi osobami navštěvujícími hepatologická pracoviště. Tato čísla korespondují s odhadem, že celosvětově se někdy v průběhu života infikovalo HDV 12–72 milionů osob (6, 7, 8). Zatímco Evropská asociace pro studium jater (EASL) a Asijsko-Pacifická asociace pro studium jater (APASL) doporučují testovat všechny HBsAg pozitivní osoby na přítomnost protilátek anti-HDV (9, 10), Americká asociace pro studium jater (AASLD) doporučuje toto testování jen pro rizikové skupiny obyvatelstva (11). Zkušenosti ukazují, že při aplikování amerického přístupu k testování uniká významná část (kolem 19 %) osob s pozitivitou anti-HDV stanovení diagnózy. Navíc je třeba si uvědomit, že i v zemích, kde je doporučeno testovat všechny HBsAg pozitivní osoby, se tak velmi často neděje. Tím zůstává významná část lidí infikovaných HDV neobjevena. Nejúčinnější se při screeningu infekce jeví metoda reflexního testování, která je založena na automatickém testování přítomnosti protilátek anti-HDV při průkazu positivity HBsAg. Aplikace reflexního testování vedla k pětinásobnému nárůstu průkazu infekce HDV. Většina diagnostikovaných osob byla mladá, 60 % z nich nemělo žádné rizikové faktory pro infekci HDV a 60 % nově diagnostikovaných již mělo pokročilou fibrózu (12). Všechna tato čísla ukazují na mimořádný význam reflexního testování všech HBsAg pozitivních osob. V České republice se tento přístup aplikuje jen v několika málo centrech.

## Diagnostika aktivní infekce HDV

- HDV RNA by měla být provedena u všech osob s průkazem protilátek anti-HDV, a to pomocí standardizované a senzitivní polymerázové řetězové reakce (PCR) s reverzní transkripcí, která je schopna prokázat aktivní infekci HDV.

Průkazem positivity protilátek anti-HDV (třídy IgG nebo celkových) lze identifikovat osoby, které se někdy ve svém životě infikovaly HDV. Anti-HDV protilátky perzistují i po eliminaci viru. Pro průkaz aktivní infekce HDV je proto nutná detekce přítomnosti HDV RNA v séru nebo v plazmě. Podle výsledků systematické review a metaanalýzy byla HDV RNA prokázána u 58,5 % osob s pozitivitou protilátek anti-HDV ze souboru více než 5 000 osob anti-HDV pozitivních (8).

V klinické praxi se používá široké spektrum komerčních i in-house esejí pro průkaz HDV RNA. Standardizované a validované PCR esejí v reálném čase nejsou v současnosti dostupné v naprosté většině zemí světa. V České republice provádí průkaz HDV RNA jen Národní referenční laboratoř pro virové hepatitidy Státního zdravotního ústavu a několik komerčních laboratoř. Jedná se o průkaz kvalitativní, maximálně semikvantitativní. Kvantitativní průkaz HDV RNA zatím není v naší republice dostupný.

Význam detekce HDV RNA standardizovanými a validovanými testy je o to větší, že neexistuje žádná alternativní metoda pro průkaz aktivní infekce HDV. HDAg lze detekovat u pacientů s akutní infekcí HDV jen asi 2 týdny, po kterých HDAg ze séra vymizí a objeví se protilátky. HDAg tedy nelze prokázat v pozdějších stádiích akutní infekce a u chronické infekce HDV, protože je vázán v imunitních komplexech, které tvoří s homologními protilátkami. Proto detekce HDAg nemá v klinické praxi význam. Protilátky anti-HDV IgM se objevují v průběhu akutní hepatitidy D jako první (v průběhu 2–3 týdnů po vzniku infekce) a pokud nedojde k přechodu infekce do chronicity, postupně ze séra mizí a jsou nahrazovány protilátkami anti-HDV IgG. U chronické hepatitidy D nacházíme pozitivní jak protilátky třídy IgM (výše jejich titru koreluje s aktivitou chronické hepatitidy), tak ve vysokém titru i protilátky třídy IgG. Hladina protilátek anti-HDV IgM dobře koreluje s aktivitou jaterního procesu u CHD. Nejde však o přímý průkaz replikace HDV a není proto vhodný pro její monitoraci (13).

Podle předběžných zpráv hladina HBV DNA koreluje s aktivitou nemoci a její progresí. Jsou však potřeba další důkazy pro toto tvrzení s použitím standardizovaných esejí pro kvantitativní průkaz HDV RNA. Hladina HDV RNA během chronické infekce HDV fluktuuje, může být dočasně neprokazatelná. Proto pro přesnou definici stavu infekce HDV nestačí jedno testování, ale je potřebné testovat opakovaně, a to nejméně 2x v intervalu 3–6 měsíců. Recentní studie popisují signifikantní pokles hladiny HBV DNA u osob dlouhodobě infikovaných HDV, a to zejména cirhotiků. Tento pokles hladiny HBV DNA může být spojen i s poklesem aktivity aminotransferáz (14, 15, 16).

### Průkaz markerů infekce HBV u pacientů s akutní nebo chronickou infekcí HDV

- U pacientů s akutní hepatitidou je nutný průkaz anti-HBc IgM pro rozlišení HBV/HDV koinfekce od superinfekce HDV na chronickou infekci HBV.
- HBeAg, protilátky anti-HBe a hladina HBV DNA by měly být testovány, protože aktivní infekce HBV může zhoršit průběh infekce HDV.

Diagnóza akutní HBV/HDV koinfekce je založena na současném průkazu markerů akutní infekce HBV (HBsAg, anti-HBc IgM a IgG) a akutní infekce HDV (anti-HDV IgM a IgG, HDV RNA v séru). Nejspecifičtějším markerem HBV/HDV koinfekce je pozitivita anti-HDV IgM současně s prů-

kazem vysokého titru anti-HBc IgM. CHD je většinou diagnostikována průkazem vysokého titru anti-HDV IgG, často spojeného s pozitivitou anti-HDV IgM, a pozitivitou HDV RNA v séru. Kvantifikace HBsAg má význam především při léčbě pegylovaným interferonem (PEG-IFN) α, protože pokles hladiny HBsAg během této léčby je příznivým prediktivním faktorem pro dosažení eliminace HDV (17).

### Kdy použít neinvazivní testy (NIT) detekce fibrózy a kdy jaterní biopsie u pacientů s hepatitidou D?

- Zatím jsou k dispozici pouze limitovaná data o korelaci histologického nálezu a výsledků NIT u pacientů s CHD.
- Zatím nebyly stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu u CHD.
- Jaterní biopsie je doporučena v případech, kdy její výsledek může napomoci stanovení gradingu a stagingu jaterního procesu nebo stanovení přítomnosti jaterní cirhózy, pokud klinické projevy nebo výsledky zobrazovacích metod nedávají dostatečnou jistotu.

### Kteří pacienti s CHD jsou ve vyšším riziku progresse onemocnění?

- Mezi faktory, které je třeba vzít do úvahy při posuzování vyššího rizika progresse onemocnění u CHD, patří elevace aktivity aminotransferáz, vyšší hladina gama-glutamyltransferázy (GGT), pokročilé stadium jaterního onemocnění, perzistence HDV RNA, vysoká hladina HBV DNA v séru, koinfekce s jinými viry, abúzus alkoholu, obezita a diabetes mellitus.

Pozitivní a negativní faktory ovlivňující závažnost jaterního postižení při infekci HDV jsou v tabulce 1 (3).

Podle výsledků švédské studie s 337 anti-HDV pozitivními pacienty, z nichž 233 bylo viremických, bylo riziko jaterní cirhózy 3,8x a HCC 2,6x vyšší u viremických pacientů než u pacientů s negativitou HDV RNA. Prevalence jaterní cirhózy byla v době stanovení diagnózy infekce HDV u viremických pacientů 29,6 %, zatímco u neviremických 8,8 %. Pravděpodobnost absence jaterní cirhózy byla u viremických osob po 5, 10 a 15 letech sledování 82 %, 64 % a 51 %. Rovněž původ infikovaných osob se ukázal jako nezávislý předpovědní faktor pro vznik závažných konečných stadií chronické infekce HDV. Naprostá

**Tab. 1.** Příznivé a nepříznivé faktory, které ovlivňují závažnost onemocnění při chronické infekci HDV (3)

Mírnější onemocnění	Závažnější onemocnění
HDV genotyp 2 a 5	Genotypy 1 nebo 3 (?)
Virologická odpověď na léčbu PEG-IFN	Perzistující HDV RNA/vyšší virová nálož (?)
Nižší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)	Replikace HBV/genotyp HBV (?)
	Koinfekce HIV, HCV
	Vyšší věk
	Mužské pohlaví
	Geografický původ infikované osoby
	Vyšší zánětlivě nekrotický proces (AST/ALT)
	Vyšší GGT/nížší pseudocholinesteráza
	Diabetes mellitus/obezita
	Abúzus alkoholu

většina (82 %) osob se závažným průběhem nepocházela z Evropy, 44,8 % jich bylo z Asie (18).

V současnosti je známo 8 genotypů HBV, 1–8. Genotyp 1 je celosvětově rozšířen a infekce tímto genotypem probíhá většinou závažněji než infekce genotypem 2, který je převážně asijský a průběh infekce je mírnější. Genotyp 3 se vyskytuje v Jižní Americe a klinický průběh infekce je nejzávažnější. Infekce genotypem 4 byla popsána na Tchaj-wanu a v Japonsku a infekce genotypy 5–8 v různých zemích střední a západní Afriky. Infekce genotypem 5 pravděpodobně vede k pomaleji progredující CHD s lepší odpovědí na PEG-IFNa. Jsou však potřeba další studie, které by lépe popsaly vliv genotypů HDV a HBV, původu infikovaných osob, vlivů hostitelských a zevních na závažnost progresu onemocnění.

Trojité infekce HDV/HBV/HCV většinou vede k závažnějšímu průběhu onemocnění než duální infekce HDV/HBV. HDV je většinou dominujícím virem při této kombinované infekci.

Vyšší aktivita ALT a AST je doprovodným markerem aktivity jaterního onemocnění. Jejich aktivita v průběhu CHD většinou klesá, což platí především pro pacienty s jaterní cirhózou. Vyšší aktivitu GGT nacházíme často u pacientů s jaterní steatózou, obezitou a diabetem, tedy komorbiditami, které jsou spojeny s agresivnějším průběhem chronických virových hepatitid obecně. Proto by pacienti s CHD měli být vedeni ke zdravému životnímu stylu, který omezí vliv těchto metabolických faktorů (18, 19, 20).

## Surveillance HCC u CHD

- Surveillance HCC u pacientů s CHD a pokročilou fibrózou nebo cirhózou je založena na ultrasonografickém vyšetření jater opakovaném každých 6 měsíců, bez ohledu na anti-HDV terapii.

Doporučení pro surveillance HCC jsou u CHD stejná jako u jiných chronických hepatitid ve stadiu pokročilé jaterní fibrózy nebo jaterní cirhózy. U CHD však zatím nejsou jasně stanoveny cut-off hodnoty k posouzení pokročilosti jaterního procesu při elastografickém vyšetření jater. Proto je třeba vzít do úvahy klinické projevy pokročilého jaterního onemocnění, výsledky zobrazovacích a laboratorních vyšetření. Podle výsledků několika klinických studií jsou pacienti s CHD ve větším nebezpečí vzniku HCC než osoby monoinfikované HBV. Toto zvýšené riziko HCC je udáváno různě, ale jedná se nejméně o dvojnásobek (21). Na rozdíl od chronické hepatitidy B a C, kde je hlavním rizikovým faktorem pro vznik HCC jaterní cirhóza, u CHD to zatím nebylo přesvědčivě prokázáno. Situace je dále komplikována skutečností, že izolované výsledky testů APRI, FIB-4, Fibrotestu a Fibroskanu nejsou přesnými prediktory přítomnosti jaterní cirhózy u daného pacienta. Kombinací výsledků těchto metod lze dosáhnout přesvědčivějšího výsledku – APRI < 2 nebo FIB-4 < 3,27 a Fibroskan < 12,5 kPa pravděpodobně vylučují jaterní cirhózu u pacienta s CHD (22).

Než bude k dispozici více informací o výskytu HCC u pacientů s CHD bez jaterní cirhózy, zdá se racionální doporučit surveillance HCC u pacientů s pokročilou jaterní fibrózou, zejména těch s dalšími rizikovými faktory pro vznik HCC: abúzus alkoholu, kouření, obezita,

rodinná anamnéza HCC, potenciální možnost expozice aflatoxinům (zejména u osob ze subsaharské Afriky) a HIV nebo HCV koinfekcí (3).

Mechanismus vedoucí ke vzniku HCC u osob s CHD nebyl zatím vysvětlen. Onkogenní potenciál HBV je sice dobře znám, ale molekulární charakteristiky HCC u osob s infekcí HDV se liší od HCC od osob s monoinfekcí HBV (23).

Zatím nebylo jasně prokázáno, zda pozitivita HDV RNA v séru a její výše ovlivňují vznik HCC. Proto by měla probíhat surveillance HCC u HDV RNA pozitivních i negativních osob s pokročilou jaterní fibrózou nebo cirhózou (18, 24).

Infekce genotypem 1 HDV je dle výsledků klinických studií spojena se signifikantně vyšším rizikem vzniku cirhózy (25). Při trojnásobné infekci HDV/HBV/HIV je 6–9x vyšší riziko HCC ve srovnání s duální infekcí HBV/HIV (26, 27).

Cílem surveillance HCC je diagnostikovat nádor v časném stadiu, kdy je možná kurativní terapie. Monitorování hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) je nedostatečně přesné pro účinnou surveillance HCC. Kombinací sonografického vyšetření a monitorování hladin AFP lze u pacientů s jaterní cirhózou zvýšit pravděpodobnost detekce časného HCC, ale za cenu nárůstu falešně pozitivních výsledků. Proto EASL i AASLD doporučení uvádějí, že monitorování AFP je dobrovolné a nepovinné (28, 29).

Pokud je sonografické vyšetření jater obtížné či neproveditelné (zejména u těžké obezity a steatózy jater), lze využít jiné zobrazovací metody – CT nebo MRI s kontrastem.

Protože má surveillance HCC zlepšit přežívání pacientů s HCC, je nákladově efektivní (cost-effective) pouze u pacientů vhodných pro léčbu HCC nebo transplantaci jater (3).

## Monitorování pacientů s CHD a jejich selekce pro léčbu

- Pacienti s CHD by měli být sledováni v intervalu 6–12 měsíců – bilirubin, ALT, AST, GGT, krevní obraz, ultrasonografie jater při vstupním vyšetření a dále dle pokročilosti procesu, NIT.
- Součástí vyšetření by mělo být kvantitativní stanovení HDV RNA, HBV DNA a HBsAg v séru.

Při iniciálním vyšetření je nutné stanovit fázi HDV/HBV koinfekce a posoudit aktivitu, stadium a případné kofaktory jaterního onemocnění. Nejméně 25 % pacientů s infekcí HDV má jaterní cirhózu již při vstupním vyšetření, a to i v mladém věku (30). Perzistence HDV RNA se považuje za nepříznivý prognostický ukazatel, ale může dojít ke spontánnímu vymizení až u 28 % sledovaných, což může být spojeno s redukcí aktivity aminotransferáz. Zda má spontánní vymizení HDV RNA pozitivní vliv na dlouhodobou prognózu, si vyžaduje další výzkum (24). Kvantitativní stanovení HDV RNA v séru by mělo být prováděno u neléčených pacientů minimálně jednou ročně. V případě spontánního vymizení by se mělo kvantitativní vyšetření HDV RNA opakovat za 3–6 měsíců, aby se rozlišila definitivní eliminace od fluktuací virové replikace. U pacientů s pokročilou fibrózou nebo jaterní cirhózou by mělo klinické a biochemické sledování pokračovat bez ohledu na vymizení HDV RNA, protože

k progresi onemocnění může dojít i poté. To platí i pro použití zobrazovacích metod.

HBV DNA a HBsAg by měly být kvantitativně monitorovány jednou ročně a pokaždé, když dojde k výraznějšímu vzestupu aktivity ALT nebo hladiny HDV RNA. K relapsům infekce HBV může dojít v případech eliminace infekce HDV. Na druhé straně byly popsány i případy významného poklesu hladiny HBsAg nebo úplné vymizení HBsAg po vymizení HDV RNA ze séra (3).

### Které pacienty s CHD antivirově léčit?

- U všech pacientů s chronickou hepatitidou D by měla být zvažena antivirová léčba.
- U pacienta s dekompenzovanou cirhózou by měla být zvažena možnost transplantace jater.
- Pacienti s HCC by měli být posuzováni na individuální bázi, zda je u nich antivirová léčba indikována.

CHD je progresivní jaterní choroba, u které je spontánní remise poměrně vzácná. K akceleraci progresu do jaterní cirhózy může dojít náhle i u pacientů s dlouhodobě mírným jaterním onemocněním. Rychlost progresu do jaterní cirhózy může být velmi rychlá. Určujícím faktorem pro progresi onemocnění je perzistence virové replikace a léčbou navozená suprese virové replikace má klinický benefit. Proto všichni pacienti s CHD jsou potencionálními kandidáty antivirové léčby (3).

### Antivirová léčba pacientů s CHD?

- Léčba IFNa se používá v léčbě CHD již od 90. let 20. století. Její úspěšnost je však nízká a limitujícími faktory jsou kontraindikace a závažné nežádoucí účinky.
- U všech pacientů s CHD a kompenzovaným onemocněním jater by měla být zvažena léčba bulevirtidem (BLV).
- Optimální dávka BLV a délka léčby dosud nebyly stanoveny. Dokud nebudou k dispozici další informace, používá se pro dlouhodobou léčbu CHD BLV v denní dávce 2 mg podkožně.
- U pacientů bez kontraindikací a bez intolerance PEG-IFNa lze zvážit kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa.

Až do roku 2020 byla léčba založená na IFNa jedinou možností léčby CHD. Postupně se ukázalo, že léčba PEG-IFNa je účinnější než léčba klasickým (konvenčním, standardním) IFNa – 25 vs. 17 % virologické odpovědi na konci 48týdenní léčby. Následně však u více než poloviny dosud úspěšně léčených pacientů došlo po léčbě k virologickému relapsu. Prodloužením doby léčby PEG-IFNa na 2 roky se podle výsledků většiny klinických studií úspěšnost léčby nezvýšila (31, 3).

Bulevirtid (BLV) je syntetickým lipopeptidem skládajícím se ze 47 aminokyselin z domény preS1 velkého proteinu HBsAg, který se váže na NTCP, a tím brání stupu HDV do hepatocytu. V klinických studiích byla testována úspěšnost a bezpečnost léčby BLV v dávkách 2, 5 a 10 mg jednou denně, a to samostatně, nebo v kombinaci s PEG-IFNa. Jako virologická odpověď na léčbu BLV byl stanoven pokles hladiny HDV RNA  $\geq 2$  dekadické logaritmy, biochemická odpověď je definována

jako normalizace aktivity ALT. Termín kombinovaná odpověď potom zahrnuje dosažení virologické i biochemické odpovědi. Kromě toho se ve výsledcích klinických studií s BLV často hodnotí dosažení negativity HDV RNA.

Podle výsledků klinické studie fáze 2 (MYR202), které byly podpořeny interim analýzou dosud probíhající studie fáze 3 (MYR301), nepřináší vyšší dávka BLV (10 mg) žádný benefit oproti dávce 2 mg jednou denně. V souladu s tím byla léčba BLV 2 mg nebo 10 mg spojena s poklesem HDV RNA o  $\geq 2$  log ve 48. týdnu o 71 % a 76 % pacientů. Po 1 roce léčby dosáhlo v kohortě léčené 2 mg BLV negativní HDV RNA a kombinované odpovědi 12 % resp. 45 % léčených, a ve skupině léčených 10 mg BLV to bylo 20 % a 48 %. Protože dosud nebyla stanovena optimální doba léčby BLV, nebylo zatím možné posoudit setrvalou virologickou odpověď, protože léčba BLV se ve studiích neukončovala (32).

V červenci 2020 dostal BLV od Evropské lékové agentury (EMA) podmíněně oprávnění k použití pro léčbu CHD s kompenzovaným jaterním onemocněním, s doporučením pokračovat v léčbě BLV, dokud je patrný klinický benefit. Podmíněná registrace byla změněna na standardní registraci v červenci 2023.

Imunomodulační aktivita a protivirová účinnost IFNa proti HBV i HDV, představují racionální podklad pro kombinovanou léčbu BLV a PEG-IFNa. Jakkoliv se zdá kombinovaná léčba atraktivní pro časově limitovanou léčbu CHD, jsou potřeba další klinické studie k potvrzení nebo vyvrácení tohoto předpokladu (33). V současné klinické praxi by bylo možné nabídnout kombinovanou léčbu pacientům bez kontraindikací a s dobrou snášenlivostí léčby PEG-IFNa, a to v rámci klinických protokolů (3).

V klinických studiích byla léčba BLV dobře tolerována, byla bez závažných lékových interakcí a nutnosti léčbu ukončit. Menší část pacientů udávala mírné nežádoucí symptomy: únavu, nauzeu, bolest hlavy, závratě, pokles hladiny leukocytů a trombocytů a mírnou reakci v místě vpichu. Tyto nežádoucí účinky většinou nevyžadovaly specifickou léčbu. Protože BLV inhibuje transportní funkci NTCP pro žlučové kyseliny, došlo ve všech klinických studiích k přechodnému vzestupu hladiny celkových žlučových kyselin. Tento vzestup byl vyšší při dávce BLV 10 mg než při dávce 2 mg, ale byl asymptomatický a nedošlo ani k pruritu (34, 35, 36).

Blokáda hepatocelulární absorpce žlučových kyselin při léčbě bulevirtidem má pozitivní metabolický efekt. Dochází k poklesu celkového cholesterolu a vzestupu protektivního HDL cholesterolu (37). Pokud je to možné, doporučuje se nepodávat během léčby BLV substráty NTCP, což jsou některé statiny (fluvastatin, atorvastatin, pravastatin nebo rosuvastatin) a hormony štítnice. Současné podávání BLV a tenofoviru vedlo u zdravých dobrovolníků ke sníženému vylučování midazolamu, který je substrátem CYP3A. Obecně se doporučuje před léčbou BLV zkontrolovat potencionální lékové interakce, i když jsou poměrně vzácné.

V současnosti neexistuje schválená léčba pro pacienty s dekompenzovanou cirhózou na podkladě chronické infekce HDV. U takových pacientů je třeba posoudit možnost transplantace jater.

U nemocných s CHD a HCC je primární léčba HCC, a to včetně jaterní transplantace. Antivirová léčba by měla být posouzena na individuální bázi podle celkové prognózy a možných benefitů (3).

## Kdy podávat nukleotidová nebo nukleosidová analoga (NA) proti HBV u pacientů s CHD?

- NA by měla být podávána u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou bez ohledu na to, zda je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou, u kterých je HBV DNA detekovatelná.
- NA by měla být podávána u pacientů bez jaterní cirhózy, u kterých je HBV DNA vyšší než 2 000 IU/ml.

Několik studií prokázalo, že během doby dochází k významným fluktuacím replikace HDV i HBV. Progresivní pokles HDV RNA nebo její vymizení může vést u pokročilých jaterních procesů k rekurenci replikace HBV. Navíc BLV blokuje vstup HDV i HBV do hepatocytu, tedy interferuje se životním cyklem obou virů, což může vést k reaktivaci HBV v případě ukončení léčby BLV. Proto by se mělo uvažovat o podání NA v době ukončení léčby BLV a pokud dojde k relapsu replikace HBV (24, 16, 38).

## Profylaxe rekurence HDV po transplantaci jater

- Pacient transplantovaný pro CHD by měl po transplantaci dostávat hyperimunní imunoglobulin proti HBV (HBIG) v kombinaci s NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence.
- Postupně narůstá počet informací o možnosti vysadit HBIG po 1–2 letech a pokračovat jen v podávání NA. Je potřeba více studií pro potvrzení tohoto přístupu.

Během posledních 15 let počet transplantací pro CHD překonal počet transplantací pro konečná stadia infekce HBV. Od konce 80. let 20. století je transplantace jater schválena jako zásadní terapeutický postup u pacientů s konečnými stadii CHD, s dobrým přežíváním, a to i přes velmi častou rekurenci HDV ve štěpu (více než 70 %). Rekurující hepatitida D ve štěpu však bývá ve většině případů mírná a nevede k progresivní jaterní chorobě, pokud nedojde současně k rekurenci floridní infekce HBV. Proto je kladen velký důraz na zábranu rekurence HBV ve štěpu (39, 40).

NA s vysokou genetickou bariérou proti vzniku rezistence jsou tenofovir disoproxil fumarát (TDF), tenofovir alafenamid (TAF) a entekavir (ETV). Vzhledem k nefrotoxicitě, která může být potencována současným podáváním kalcineurinových inhibitorů, je lepší se v po-transplantačním období vyhnout TDF, pokud je to možné (9).

## Monitorování v průběhu léčby a po jejím skončení

- Virologická odpověď na léčbu HDV by měla být stanovena během a po terapii.
- HDV RNA by měla být kvantifikována každých 6 měsíců během léčby a kdykoli existuje klinická indikace.
- V případě léčby PEG-IFNa by měla být HDV RNA stanovena v době ukončení léčby a za 6 a 12 měsíců po léčbě.
- V případě ukončení léčby BLV by měla být testována HDV RNA v době ukončení léčby, po 1, 3, 6, 12 měsících a poté každý rok pro sledování relapsu replikace viru.

- Vyšetření HBsAg by se mělo dělat jednou ročně v průběhu léčby a po jejím skončení.
- Při léčbě PEG-IFNa má význam provádět kvantifikaci HBsAg každých 6 měsíců v průběhu léčby a každých 12 měsíců po skončení terapie.
- HBV DNA by měla být stanovena každých 6 měsíců u pacientů, kteří nejsou na léčbě NA, po ukončení léčby BLV může být nutné častější testování hladiny HBV DNA.
- Během antivirové léčby by mělo být prováděno testování biochemických markerů aktivity jaterního onemocnění (tj. aminotransferáz), krevního obrazu a navíc jaterních funkčních testů kdykoli je to klinicky indikováno.
- Frekvence testování biochemických ukazatelů by měla být alespoň každých 3–6 měsíců, s načasováním modifikovaným podle stadia jaterního onemocnění a typu léčby. V případě léčby PEG-IFNa se tato vyšetření provádějí v době ukončení léčby, 6 a 12 měsíců po léčbě a potom jednou ročně. V případě přerušení léčby BLV by mělo být provedeno testování provedené v době přerušení léčby a nejméně po 1, 3, 6 a 12 měsících nebo častěji dle klinické potřeby.
- Stanovení tuhosti jater (NIT) může být prováděno ročně během a po antivirové léčbě CHD.
- Biopsie jater by měla být provedena u pacientů během a/nebo po antivirové léčbě tam, kde by histologická diagnóza pomohla klinickému rozhodování.
- Během a po skončení antivirové léčby by měli být pacienti monitorováni vzhledem k možnosti vzniku klinických projevů jaterní dekompenzace.

Cílem léčby CHD je snížit nebezpečí progresse chronické hepatitidy, snížit incidenci jaterní cirhózy, jaterní dekompenzace, HCC a mortality na jaterní onemocnění. Dalším cílem je zlepšení kvality života pacientů s CHD. Klinické cíle léčby CHD je zatím obtížné stanovit. U chronické infekce HBV nebo HCV je klinických cílů dosaženo supresí virové replikace. V klinických studiích hodnotících efekt antivirové léčby CHD je dosažení virologické, biochemické nebo kombinované odpovědi jen „zástupným“ cílem, který má hodnotit efektivitu léčby. V současnosti jsou k dispozici jen důkazy o korelaci dosažení těchto cílů s klinickým benefitem jen u léčby PEG-IFNa, zatímco studie s BLV stále probíhají (3).

## Budoucí možnosti léčby CHD

Lepším poznáním životního cyklu HDV a vzájemného působení viru a hostitelského hepatocytu se objevily nové terapeutické cíle pro antivirovou léčbu CHD. Blokáda NTCP vedoucí k zábraně vstupu viru do buňky je díky BLV již v klinické praxi. Další možný přístup představuje zábrana prenylace L-HDAg, který je nezbytný pro morfogenezi HDV. HBsAg má klíčovou roli při vstupu HDV do jaterní buňky a pro produkci zralých virionů, proto nově vyvíjené léky interferující s produkcí HBsAg mohou představovat nové terapeutické možnosti proti HDV.

Lonafarnib (LNF) je orálně podávaný lék, který byl původně vynalezen jako onkologický lék, protože interferuje s regulací buněčného cyklu, inhibuje aktivitu farnesyltransferázy v prostředí infekce HDV a blokuje farnesylylaci L-HDAg, která je nezbytná pro tvorbu virionu HDV. Podle předběžných výsledků klinických studií je LNF, pravděpodobně v kombinaci s PEG-IFNa,

kandidátním lékem pro časově omezenou léčbu CHD. Jeho účinnost a bezpečnostní spektrum je nutné prověřit v dalších klinických studiích (3).

*Tento doporučený postup byl schválen výbory SIL ČLS JEP a ČHS ČLS JEP v roce 2023.*

## LITERATURA

- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: Czech national guidelines. Date of release: September 2017. *Klin. Mikrobiol. Infekcni Lek.* 2017;23:148-164.
- Husa P, et al. Diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection – Czech national guidelines. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017;71:419-437.
- Brunetto MR, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J. Hepatol* 2023;79:433-460.
- Walker PJ, et al. Changes to virus taxonomy and to the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2021). *Arch. Virol.* 2021;166:2633-2648.
- Papatheodoridi M, Papatheodoridis GV. Is hepatitis delta underestimated? *Liver Int.* 2021;41:38-44.
- Miao Z, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J. Infect., Dis.* 2020;221:1677-1687.
- Chen H-Y, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019;68:512-521.
- Stockdale AJ, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2020;73:523-532.
- Lampertico P, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2017;67:370-398.
- Sarin SK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol. Int.* 2016;10:1-98.
- Terrault NA, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67:1560.
- Palom A, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. *JHEP Rep.* 2022;4:100547.
- Buti M, Esteban R, Jardí R, et al. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J. Med. Virol.* 1986;18:81-85.
- Romeo R, et al. High Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *PLOS ONE.* 2014;9:e92062.
- Ricco G, et al. Quantification of serum markers of hepatitis B (HBV) and Delta virus (HDV) infections in patients with chronic HDV infection. *J. Viral Hepat.* 2018;25:911-919.
- Palom A, et al. One-quarter of chronic hepatitis D patients reach HDV-RNA decline or undetectability during the natural course of the disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2021;54:462-469.
- Caredda F, et al. Incidence of Hepatitis Delta Virus Infection in Acute HBsAg-Negative Hepatitis. *J. Infect., Dis.* 1989;159:977-979.
- Kamal H, et al. Long-Term Study of Hepatitis Delta Virus Infection at Secondary Care Centers: The Impact of Viremia on Liver-Related Outcomes. *Hepatology.* 2020;72:1177.
- Berzigotti A, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54:555-561.
- El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:369-380.
- Zachou K, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30:430-437.
- Asselah T, et al. Improving the Accuracy of Non-Invasive Test for prediction of cirrhosis in CHD: insight from 230 patients from D-liver study. *J Hepatol.* 2021;75:S637-S638
- Diaz G, et al. Molecular Signature and Mechanisms of Hepatitis D Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Mol. Cancer. Res.* 2018;16:1406-1419.
- Caviglia GP, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. *J. Adv. Res.* 2021;33:183-187.
- Roulot D, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J. Hepatol.* 2020;73:1046-1062.
- Romeo R, et al. A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2009;136:1629-1638.
- Osiowy C, et al. Molecular epidemiology and clinical characteristics of hepatitis D virus infection in Canada. *JHEP Rep.* 2022;4:100461.
- Tzartzeva K, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;154:1706-1718.e1.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018;69:182-236.
- Ricco G, et al. Highly dynamic changes of regional HBV epidemiology over two decades. *Dig. Liver, Dis.* 2023;55:519-526.
- Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res.* 2021;185:104995.
- Wedemeyer H, et al. A Phase 3, Randomized Trial of Bulevirtide in Chronic Hepatitis D. *N. Engl. J. Med.* 2023;389:22-32.
- Zhang Z, et al. Hepatitis D virus-induced interferon response and administered interferons control cell division-mediated virus spread. *J. Hepatol.* 2022;77:957-966.
- Bogomolov P, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J. Hepatol.* 2016;65:490-498.
- Wedemeyer H, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect., Dis.* 2023;23:117-129.
- Wedemeyer H, et al. GS-13-Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *J. Hepatol.* 2019;70:e81.
- Stoll F, et al. Metabolic Effect of Blocking Sodium-Taurocholate Co-Transporting Polypeptide in Hypercholesterolemic Humans with a Twelve-Week Course of Bulevirtide—An Exploratory Phase I Clinical Trial. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15924.
- Schaper M, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. *J. Hepatol.* 2010;52:658-664.
- Samuel D, et al. Long-term clinical and virological outcome after liver transplantation for cirrhosis caused by chronic delta hepatitis. *Hepatology.*1995;21:333-339.
- Akarsu M, et al. Recommendations for Hepatitis B Immunoglobulin and Antiviral Prophylaxis Against Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021;2:712-719.



# ČASOPISY

SUPPLEMENTA  
REPRINTY

# KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY  
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme  
s lékaři všemi  
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP  
ARCHIV ČLÁNKŮ  
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

# ON-LINE



SEMINÁŘE  
AKCE NA KLÍČ

# KONGRESY



# Co je nového v nefrologii?

Ivan Zahrádka, Ondřej Viklický

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

Tento článek shrnuje poznatky v oboru nefrologie za poslední rok. Studie EMPA-KIDNEY potvrdila výrazný renoprotektivní efekt SGLT-2 inhibitorů u nemocných bez diabetu, zatímco renoprotektivní efekt u nemocných s diabetem byl potvrzen u finerenonu. Studie STOP-ACEi ukázala, že přerušování léčby inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron nemá smysl u pokročilého chronického onemocnění ledvin. Studie CHAP prokázala významný efekt včasné léčby krevního tlaku při jeho vzestupu nad 140/90 mm Hg u těhotných žen. Dále bylo potvrzeno, že jak systémová, tak topická kortikoterapie představuje možnosti léčby IgA nefropatie. Rovněž ve studii CONVINCENCE bylo prokázáno, že hemodiafiltrace má mortalitní benefity oproti hemodialýze. Studií NOSTONE byla zpochybněna role thiazidových diuretik v prevenci urolitiázy. Potenciálně zásadní novinkou pro vysoce senzitivované pacienty čekající na transplantaci ledviny představuje IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – imlifidáza. Tyto nové poznatky dávají pacientům naději na zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin a rovněž zlepšují jejich vyhlídky v případě nutnosti zahájení náhrady funkce ledvin.

**Klíčová slova:** aktualizace, nefrologie, chronické onemocnění ledvin, inhibitory SGLT-2, hypertenze, renoprotekce, těhotenství, hemodialýza, hemodiafiltrace, IgA nefropatie, inhibice RAS, imlifidáza.

## What's new in nephrology?

This article summarizes the latest developments in the field of nephrology over the past year. The EMPA-KIDNEY study confirmed a significant renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors in patients without diabetes, while a renoprotective effect in patients with diabetes was confirmed for finerenone. The STOP-ACEi study showed that discontinuation of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors does not confer benefit in patients with advanced chronic kidney disease. The CHAP study showed a significant beneficial effect of early treatment of hypertension above 140/90mmHg in pregnant women. It has also been confirmed that both systemic and topical corticosteroids represent viable treatment options for IgA nephropathy. Furthermore, the CONVINCENCE study showed that hemodiafiltration has mortality benefits over hemodialysis. The role of thiazide diuretics in the prevention of urolithiasis has been questioned by the NOSTONE study. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* – imlifidase – is a potentially crucial innovation for highly sensitized patients awaiting kidney transplantation. These new findings give patients hope for slowing the progression of chronic kidney disease and also improves their prospects if the need for renal replacement therapy arises.

**Key words:** update, nephrology, chronic kidney disease, SGLT-2 inhibitors, hypertension, renoprotection, pregnancy, hemodialysis, hemodiafiltration, IgA nephropathy, RAS inhibition, imlifidase.

## SGLT-2 inhibitory chrání také ledviny u nemocných bez diabetu

Přestože byly SGLT-2 inhibitory (nebo také glifloziny) původně plánovány jako perorální antidiabetika, v poslední době se primárně akcentují jejich další přídavné účinky, jako je zpomalení progresu chronického onemocnění ledvin (CKD, chronic kidney disease). To, zda

glifloziny zpomalují progresi CKD (renoprotekce) i u nediabetiků ale nebylo dlouho jasné.

První odpověď na tuto otázku přinesla studie DAPA-CKD, která se primárně zabývala nefrologickými účinky dapagliflozinu (1). Zařazeno bylo 4304 pacientů s proteinurickým CKD, a to jak s diabetem, tak bez diabetu. Pacienti byli randomizováni k terapii dapagliflozinem nebo

placebem nad rámec standardní léčby. Sledovaný primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % nebo úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin, přičemž výskyt primárního cíle byl po dobu sledování 2,4 roku významně nižší ve skupině léčené dapagliflozinem (9,2 vs. 14,5 %, hazard ratio (HR) = 0,61, 95% interval spolehlivosti (CI, confidence interval) 0,51–0,72; Obr. 1). Výsledky studie byly konzistentní napříč definovanými podskupinami včetně pacientů bez přítomnosti diabetu.

Významné renoprotektivní výsledky gliflozinů nezávislé na diabetu posléze potvrdila studie EMPA-KIDNEY (2). Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin, přičemž randomizováno bylo 6 609 pacientů a podobně jako DAPA-CKD byla i EMPA-KIDNEY předčasně zastavena pro efektivitu. Během průměrně dvouletého sledování byl ve skupině pacientů léčených empagliflozinem pozorován významně nižší výskyt primárního cíle než u pacientů v placebové skupině (13,1 vs. 16,9 %, HR = 0,72, 95% CI 0,64–0,82; Obr. 2).

EMPA-KIDNEY zahrnovala více než 50 % nediabetiků a velkou část tvořili pacienti s primárním glomerulárním onemocněním. V případě IgA nefropatie jde o historicky největší studii vůbec. Recentní meta-analýza potvrdila, že glifloziny jsou konzistentně renoprotektivní bez ohledu na diabetes a že jejich benefit je jedním z nejvyšších ve skupině pacientů s primárním glomerulárním onemocněním (relativní riziko (RR) = 0,6, 95% CI 0,46–0,78) (3). Velmi významné také je, že glifloziny jsou efektivní i u pokročilejších stadií CKD, v případě empagliflozinu až k eGFR 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Na základě recentních dat lze tedy doporučit, aby byly glifloziny užívány u většiny pacientů s proteinurickým CKD, a to i v pokročilejších stadiích. Samozřejmě i zde jsou důležité limitace, například to, že do studií nebyly zařazovány některé skupiny jako například pacienti s polycystickou degenerací ledvin, ANCA-asociovanými vaskulitidami nebo

pacienti po transplantaci ledviny. Taktéž renoprotektivní účinek není zatím jasně potvrzený u neproteinurického CKD. Některé analýzy ale naznačují, že určitý efekt u těchto pacientů může být také přítomen (3).

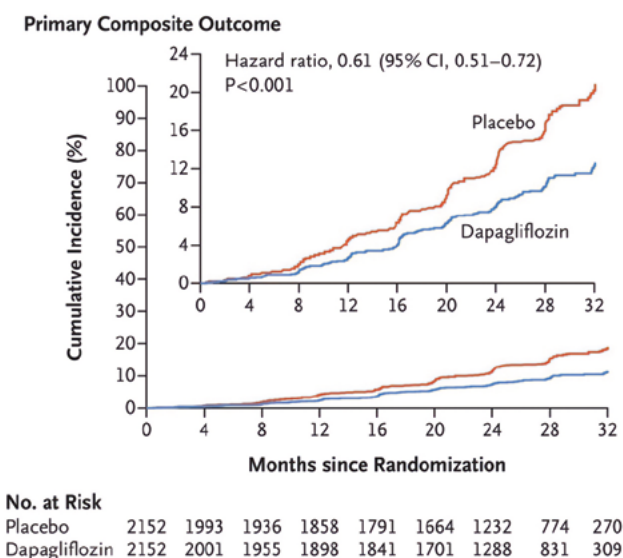
## Inhibitory RAAS nemá smysl zastavovat u pokročilého CKD

Inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAASi) pomocí ACE-inhibitoru nebo sartanu je základním renoprotektivním postupem. V případě pokročilé renální dysfunkce jsou ale RAASi často vysazovány. Hlavními důvody bývá snaha vyhnout se hyperkalemii či snaha o zvýšení eGFR a oddálení potřeby zahájení náhrady funkce ledvin. Zda je tento postup správný ale dosud nebylo známo.

Studie STOP-ACEi randomizovala 411 pacientů s pokročilým CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) k zastavení nebo pokračování zavedeného RAASi (4). Překvapivě se ve třech letech nelišila renální funkce ve skupině s vysazením RAASi od skupiny pokračovací (12,6 vs. 13,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; p = 0,42; Obr. 3) a ve skupině, kde pacienti vysadili RAASi, bylo dokonce na hranici statistické významnosti zaznamenáno vyšší riziko progresse do terminálního selhání ledvin (62 % vs. 56 %, HR = 1,28, 95% CI = 0,99–1,65). Mezi skupinami se nelišila míra nežádoucích účinků, a to včetně hyperkalemie.

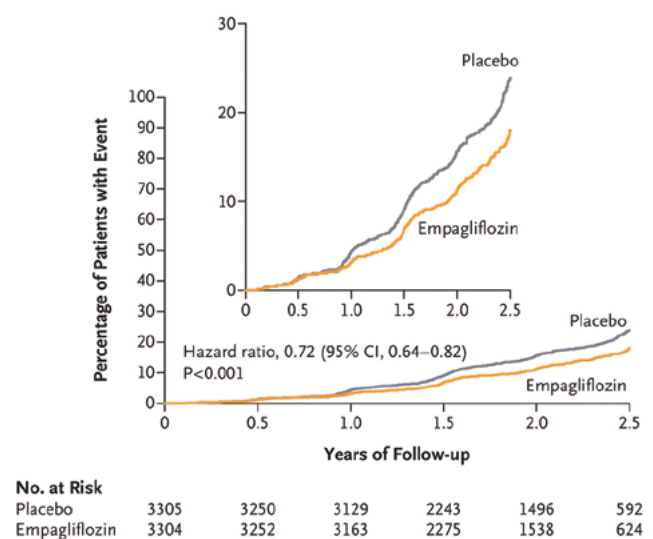
Limitací studie je, že zařazování byli dominantně pacienti kavkazské rasy (85 %) ve středním věku (medián 63 let). Dále jen málo pacientů bylo na zavedené terapii SGLT-2 inhibítorem nebo GLP-1 receptorovým agonistou, což jsou u pacientů v současné době preferovaná a často užívaná léčiva modifikující riziko nežádoucích účinků RAASi i samotné progresse CKD. Konečně, k zařazení do studie musel pacient být léčen stabilní dávkou RAASi bez anamnézy závažných nežádoucích účinků, což mohlo vést k selekci pacientů, kteří budou lék dobře tolerovat i v pokročilých stadiích CKD. I přes tyto limitace však studie STOP-ACEi ukázala, že paušální zastavení RAASi při dosažení arbitrární hranice eGFR nemá pro pacienty v klinické praxi přínos.

**Obr. 1.** Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii DAPA-CKD

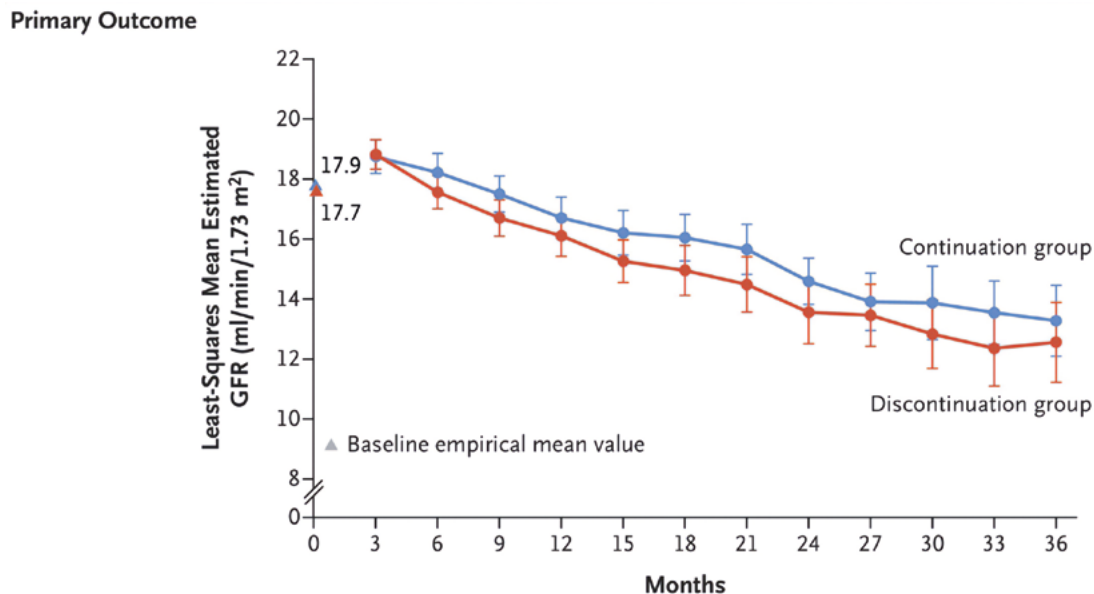


Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles odhadované glomerulární filtrace o 50 % nebo úmrtí z kardiovaskulárních nebo renálních příčin. Červeně je znázorněna placebová skupina, modře skupina léčená dapagliflozinem. Převzato z (1)

**Obr. 2.** Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii EMPA-KIDNEY



Primární kombinovaný cíl byl definován jako progresse do terminálního selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 40 % nebo úmrtí z renálních příčin. Šedě je znázorněna placebová skupina, oranžově skupina léčená empagliflozinem. Převzato z (2)

**Obr. 3.** Vývoj renální funkce ve studii STOP-ACEI

Modře je znázorněna skupina pacientů, kde inhibitory systému renin-angiotenzin-aldosteron nebyly vysazeny, červeně skupina kde vysazeny byly. Převzato z (4)

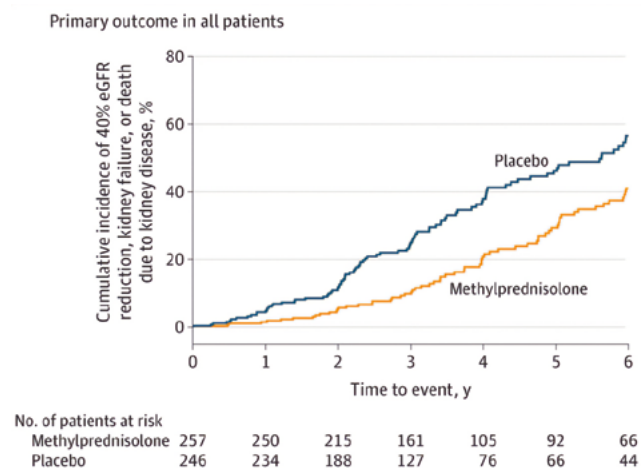
## Nové poznatky v léčbě IgA nefropatie

IgA nefropatie je nejčastější glomerulonefritida a její léčba je často obtížná. Vzhledem k jejímu imunologickému podkladu byla dosud systémová kortikoterapie považována za základní stavební kámen léčby jejich závažnějších forem. Není ale jasné, zda rizika této léčby převyšují její benefity.

První výsledky studie TESTING byly publikovány již v roce 2017 (5). Do této studie byli randomizováni pacienti s IgA nefropatií a proteinurií > 1 g/den k terapii perorálním methylprednisolonem v dávce 0,6–0,8 mg/kg nebo placebem a studie byla po randomizaci 262 pacientů i přes slibné výsledky ukončena pro vysoký výskyt závažných nežádoucích účinků, zejména infekcí (5). Autoři následně upravili protokol studie, nově byla počáteční dávka methylprednisolonu snížena na 0,4 mg/kg a byla přidána profylaxe sulfamethoxolem/trimethoprimem (6). Po randomizaci dalších 241 pacientů podle protokolu se sníženou dávkou kortikosteroidů a průměrné době sledování 4,2 roku se primární kombinovaný cíl (trvalý pokles eGFR > 40 %, progresse do terminálního selhání ledvin nebo smrt z renálních příčin) vyskytl v 28,8 % případů u pacientů léčených kortikoidy v porovnání s 43,1 % případů v placebové skupině (HR = 0,53, 95% CI 0,39–0,72; Obr. 4). Nejen, že efektivita kortikoterapie byla totožná ve větvi s původní i redukovanou dávkou kortikoidů, ale pacienti léčení nižší dávkou kortikoidů měli podstatně nižší míru závažných nežádoucích účinků (3 % vs. 16 %).

Jednou z limitací této studie je, že většina zařazených pacientů pochází z Číny, přičemž je známo, že fenotypy IgA nefropatie se mohou geograficky lišit. Další obavy jsou založeny na pozorování, že efekt methylprednisolonu se s časem snižuje a části pacientů může již v relativně krátké době po ukončení systémové kortikoterapie opětovně začít narůstat proteinurie, a tedy aktivita onemocnění. Ve skutečnosti tak možná nejde o zamezení, ale spíše zpoždění primárního výsledku. Samozřejmě, že zpoždění momentu nutnosti

zahájení náhrady funkce ledvin je podstatné, tento benefit je ale vždy nutno porovnávat s potenciálně devastujícími nežádoucími účinky kortikoidů, obzvláště v takto mladé populaci. A to zvláště v době dostupnosti a efektivitě SGLT-2 inhibitorů, kterými ale pacienti v této studii léčení nebyli. V určitém smyslu tak lze výsledky studie TESTING již v době publikace považovat za zastaralé. I přes zmíněné limity ale tato studie ukázala potenciální roli systémové kortikoterapie v léčbě progresivních forem IgA nefropatie a k tomu oddemonstrovala, že k dosažení příznivého (a bezpečnějšího) efektu lze pravděpodobně dosáhnout pomocí nižších dávek kortikosteroidů, než se předpokládalo. Závažné nežádoucí účinky v mladé populaci ale ukazují, že tato léčba by měla být indikována pozorně a zaměřovat by se rovněž mělo na profylaxi a včasnou intervenci infekčních komplikací.

**Obr. 4.** Výskyt primárního kombinovaného cíle ve studii TESTING

Primární kombinovaný cíl byl definován jako trvalý pokles eGFR > 40 %, progresse do terminálního selhání ledvin nebo smrt z renálních příčin. Skupina pacientů léčených systémovými kortikoidy je znázorněna oranžově, placebová skupina je znázorněna šedě. Převzato z (6)

V léčbě IgA nefropatie přináší výhody také topická kortikoterapie, která oproti systémové kortikoterapii může být spojena s nižším výskytem vedlejších účinků.

Za vznikem IgA nefropatie patrně stojí tvorba nesprávné IgA1, která neprošla galaktosylací (Gd-IgA1, galaktózoze-deficientní IgA1). U některých jedinců imunitní systém tyto patologické IgA1 rozpoznává a vytváří proti nim protilátky. Následně vznikají imunokomplexy, které se vychytávají v ledvinách a indukují zánětlivou reakci v glomerulech (7). Jedním z předpokládaných zdrojů Gd-IgA1 je střevní slizniční imunitní systém (8). Tento předpoklad je podpořen i známou asociací IgA nefropatie s nemocemi, pro které je typická zvýšená slizniční reaktivita, jako jsou idiopatické střevní záněty, celiakie nebo potravinové intolerance (9–13). Lze tedy předpokládat, že lokální kortikoterapie by mohla snížit tvorbu Gd-IgA1 a nebyla by spojena s hlavními nežádoucími účinky systémové kortikoterapie.

Studie NeflgArd testovala účinek nové formy perorálního budesonidu (obvykle se používá jako inhalační kortikoid při léčbě astmatu), který je cíleně uvolňován v distálním ileu (TRF-budesonid; targeted-release form) v léčbě IgA nefropatie. Studie probíhala ve 2 částech – v první části byli pacienti léčeni TRF-budesonidem po dobu 9 měsíců a následně další 3 měsíce sledování (14). V druhé fázi byli za pokračujícího zaslepení sledování další rok, aby mohl být lépe posouzen dlouhodobější vývoj renální funkce (13). Vstupní kritéria zahrnovala biopticky verifikovanou IgA nefropatii s eGFR mezi 35 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a UPCR (poměr močového proteinu ku kreatininu v moči; urine protein-creatinine ratio) 0,8 g/g nebo proteinurii nad 1 g/24 hodin, a to přes optimalizovanou terapii RAASi. Randomizováno bylo celkově 364 pacientů k užívání 16 mg TRF-budesonidu denně nebo placebo. Po devíti měsících dosáhla skupina s TRF-budesonidem 27% redukce UPCR oproti pacientům v placebové skupině (31 vs. 5 %) a tento efekt byl pozorovatelný až do konce studijního období. Navíc pacienti TRF-budesonidem měli významně nižší pokles eGFR. Rozdíl v časově váženém průměru eGFR za 2 roky (time-weighted average of eGFR over 2 years) byl mezi oběma skupinami 5,05 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve prospěch TRF-budesonidu (-2,47 vs. -7,52 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Navíc v 9 i 24 měsících byl pozorován významný rozdíl ve vývoji eGFR v obou skupinách (+0,66 vs. -4,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup> v 9 měsících; -6,11 vs. -12 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve 24 měsících; Obr. 5). Terapie

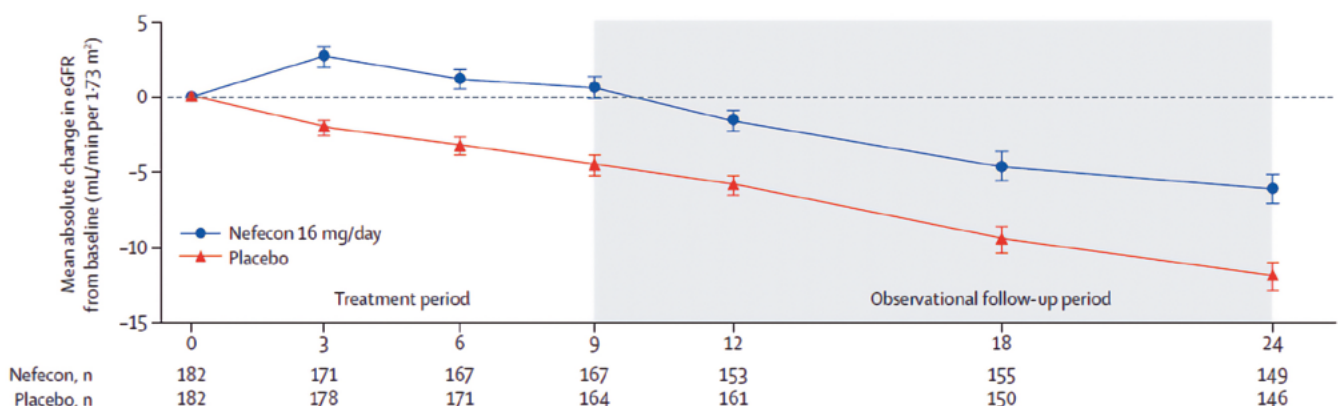
TRF-budesonidem tak po dobu studie vedla ke zhruba 50% redukcí rychlosti poklesu renální funkce a benefity léčby byly obdobné napříč analyzovanými podskupinami. TRF-budesonid taktéž vykazoval dobrý bezpečnostní profil, očekávaný u lokálně působícího léku s minimálními systémovými účinky. Je tak pravděpodobné, že TRF-budesonid se v blízké době stane alternativou k systémové terapii u pacientů s progresivními formami IgA nefropatie (proteinurie nad 1 g/den i přes maximalizovanou inhibici systému RAAS), i když studie přímo porovnávací efekt těchto dvou přístupů prozatím provedeny nebyly.

## Arteriální hypertenze by se měla důsledně léčit i v těhotenství

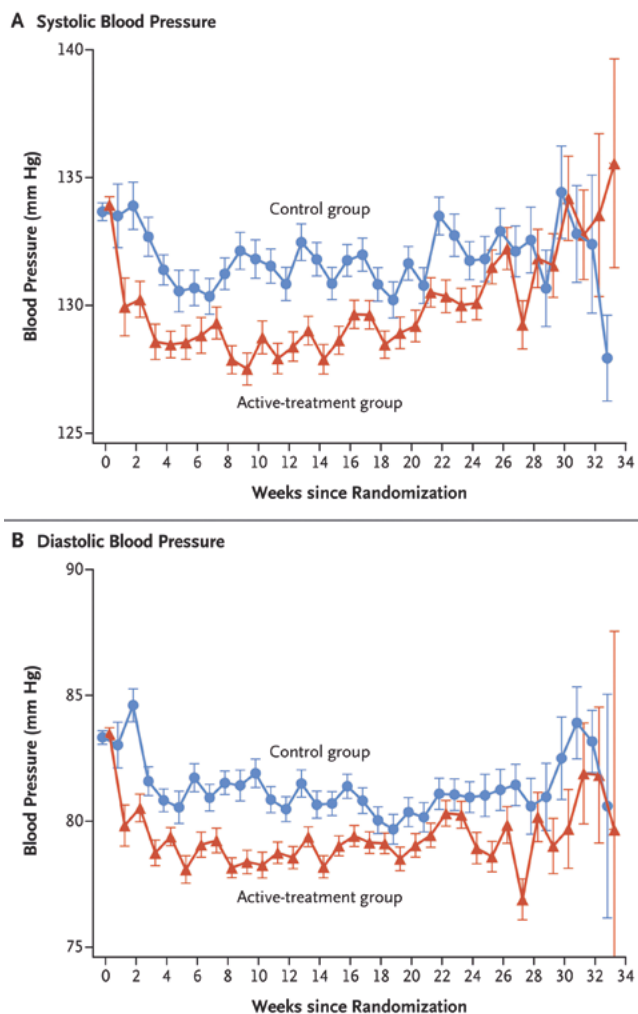
Doporučené postupy na léčbu hypertenze v těhotenství se různí (15–17) a není jasné, zda těsná kontrola krevního tlaku v těhotenství má benefit pro matku a je bezpečná pro plod. Studie CHAP zařadila 2408 těhotných pacientek s potvrzenou arteriální hypertenzí před 23. gestačním týdnem. Hypertenze mohla být buď nově vzniklá, nebo chronická, avšak maximálně na monoterapii. Studie pak pacientky randomizovala mezi skupinu s aktivní kontrolou krevního tlaku (TK; léčba při TK > 140/90 mm Hg), nebo standardní léčbou hypertenze jen při dosažení závažné hypertenze (léčba až při TK > 160/105 mm Hg) (18). Pokud pacientka ve standardním rameni dosáhla závažné hypertenze a byla indikována k léčbě, pak pro ni byl cílový TK stejný jako v rameni s aktivní léčbou, tedy < 140/90 mm Hg. Primární kombinovaný cíl byl definován jako preeklampsie se závažnými rysy, medicínsky indikovaný předčasný porod před 35. gestačním týdnem, abrupce placenty a úmrtí plodu nebo novorozence.

Při poslední vizitě před porodem užívalo antihypertenzní medikaci více pacientek randomizovaných k aktivní kontrole krevního tlaku (88,9 % vs. 24,4 %). Pacientky randomizované k aktivní léčbě dosáhly nižšího průměrného systolického TK (129,5 vs. 132,6 mm Hg; Obrázek 6 A) i diastolického TK (79,1 vs. 81,5 mm Hg; Obr. 6 B). To vedlo k významné redukcí relativního rizika výskytu primárního cíle ve skupině pacientek s těsnou kompenzací krevního tlaku o 18 % (30,2 vs. 37 %; RR = 0,82, 95% CI 0,74–0,92). Dále byla ve skupině s aktivní léčbou pozorována signifikantní redukce výskytu jakékoliv preeklampsie (24,4 vs. 31,1 %; RR = 0,79, 95% CI 0,69–0,89), a předčasného porodu (27,5 vs. 31,4 %;

**Obr. 5.** Vývoj odhadované glomerulární filtrace u pacientů ve studii NeflgArd



Červeně je znázorněna placebová skupina, modře skupina léčená TRF-budesonidem. Převzato z (13)

**Obr. 6.** Vývoj krevního tlaku u těhotných pacientek ve studii CHAP

Červeně je znázorněna skupina pacientek randomizovaných k aktivní kontrole krevního tlaku, modře skupina placebová. A) Systolický krevní tlak, B) Diastolický krevní tlak. Převzato z (18)

RR = 0,87, 95% CI 0,77 – 0,99), zatímco výskyt závažných komplikací na straně matky, novorozence a malé velikosti pro gestační věk (< 10 percentil) byl stejný v obou skupinách.

Na základě výsledků studie CHAP lze tedy konstatovat, že arteriální hypertenze v těhotenství by měla být léčena, když hodnoty krevního tlaku přesáhnou 140/90 mm Hg.

## Hemodiafiltrace je spojena s nižší mortalitou oproti hemodialýze

Hemodialýza a hemodiafiltrace jsou dvě obecně nejčastěji používané modalities dialýzy. Zatímco hemodialýza využívá fyzikálního principu difuze přes semipermeabilní membránu, hemodiafiltrace využívá kromě difuze i konvekci, a tedy teoreticky by měla vést k lepšímu odstraňování látek se střední molekulovou hmotností, které se často považují za uremické toxiny. Rozdíl v používání těchto modalit se liší převážně geograficky, i když globálně je užívanější hemodialýza. Data zkoumající vyšší efektivitu jedné či druhé metody byla doposud sporná (19).

Open-label studie CONVINCENCE randomizovala 1 360 pacientů k vysoko-objemové (high-dose) hemodiafiltraci nebo high-flux hemodialýze (20). Medián doby sledování byl 30 měsíců a ve skupině

s hemodiafiltrací bylo během dialyzačních procedur dosaženo průměrně 25,3 l konvekčního objemu. Riziko smrti z jakýchkoliv příčin bylo významně nižší ve skupině pacientů léčených hemodiafiltrací oproti pacientům léčených high-flux hemodialýzou (17,3 % vs. 21,9 %; HR = 0,77, 95% CI 0,65–0,93). Překvapujícím zjištěním bylo, že hemodiafiltrace nesnižila riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin, přestože se to očekávalo na základě předešlých studií, a mortalitní benefit hemodiafiltrace pocházel velkou měrou ze sníženého rizika úmrtí na infekční příčiny (HR = 0,69, 95% CI 0,49–0,96).

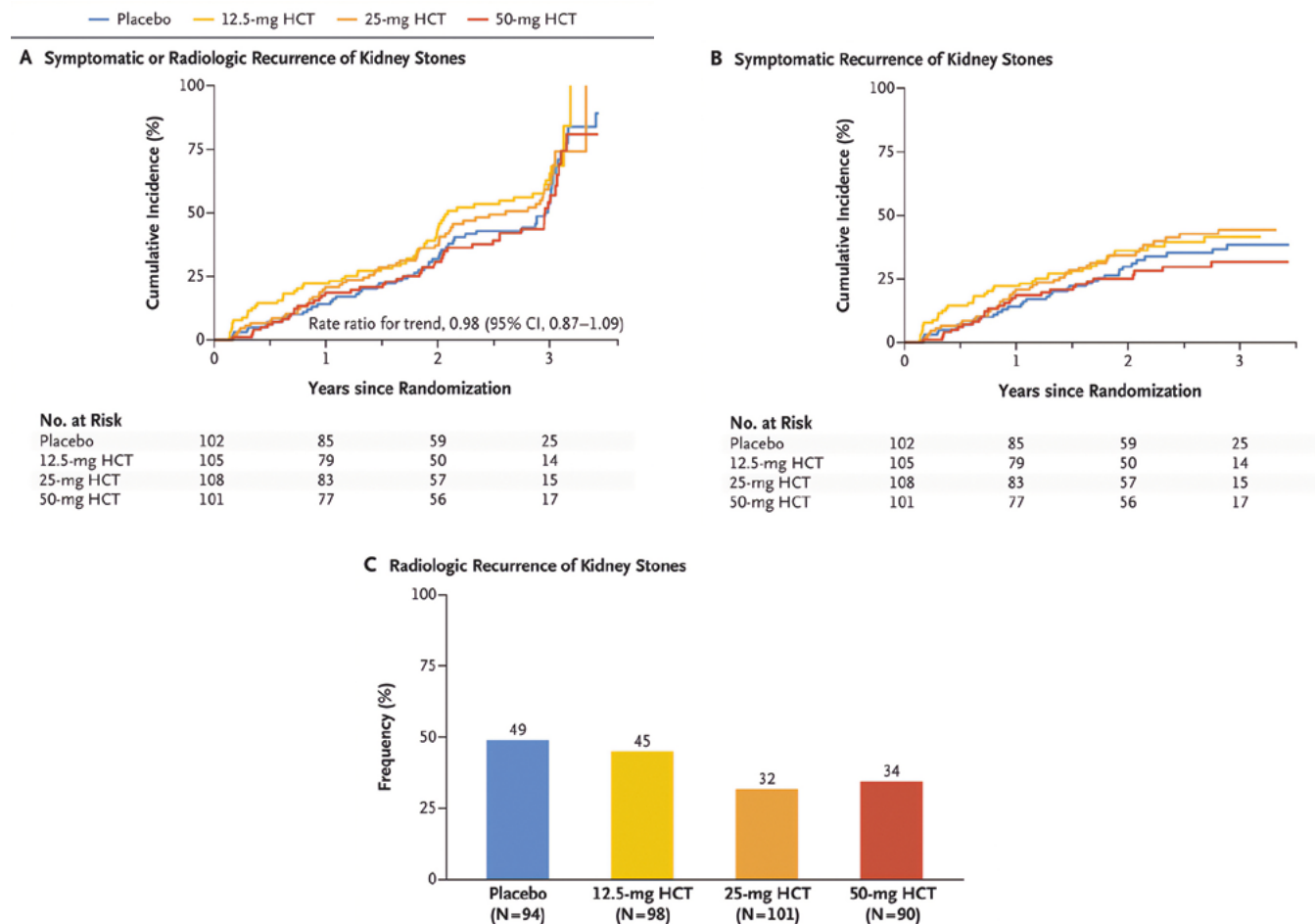
Limitací studie CONVINCENCE je, že k zařazení byli zvažováni jen pacienti vhodní k hemodiafiltraci, tedy takoví s předpokladem zvládnutí konvekčního objemu alespoň 23 l během jedné procedury. K dosažení takového konvekčního objemu je ale nutný dobrý cévní přístup, který může odrážet lepší cévní zdraví takového pacienta. Zařazování tak byli převážně pacienti zdravější, než je průměr typické dialyzované populace v Evropě a Severní Americe, což vede k obtížnější generalizaci výsledků pro tyto populace. V České republice je ale naprostá většina pacientů podstupující dialýzu léčena právě hemodiafiltrací (21).

## Thiazidová diuretika pravděpodobně nezabraňují rekurenci urolitiázy

Protože až 79 % (22) případů urolitiázy je způsobeno konkrementy obsahujícími kalcium, jsou thiazidová diuretika používána posledních 30 let k prevenci jejich rekurence (23). Thiazidy totiž blokadou Na/Cl kanálu v distálním tubulu navodí hypokalcemii, což by mělo teoreticky vést k poklesu rizika rekurence litiázy. Přestože jde o letitou praxi, důkazy o její efektivitě jsou nejisté.

Ve studii NOSTONE bylo zařazeno 416 pacientů s rekurentní urolitiázou, přičemž chemický rozbor konkrementu musel prokázat alespoň 50% zastoupení kalcium-oxalátu, kalcium-fosfátu, nebo jejich kombinaci. Pacienti byli randomizováni do čtyř skupin, tři skupiny byly léčeny hydrochlorthiazidem v dávkách 12,5, 25 nebo 50 mg denně, poslední skupina užívala placebo. Průměrná doba sledování byla 2,9 let. Terapie hydrochlorthiazidem nevedla k nižšímu výskytu primárního kombinovaného cíle (symptomatická nebo radiologická rekurence urolitiázy; Obrázek 7 A), nebo symptomatické rekurence samostatně pro žádnou testovanou dávku hydrochlorthiazidu (Obrázek 7 B), a to i přes prokazatelné snížení kalcémie. Ve skupinách s 25 a 50 mg/den hydrochlorthiazidu byl ale pozorován nižší výskyt radiologické rekurence urolitiázy (odds ratio (OR) = 0,49, 95% CI 0,27–0,87 pro skupinu s 25 mg/den hydrochlorthiazidu; OR = 0,54, 95% CI 0,29–0,98 pro skupinu s 50 mg/den; Obr. 7 C).

Na změnu klinického postupu jen na základě výsledků NOSTONE je v tuto chvíli však brzy. Mezi její limitace totiž patří nižší statistická síla a relativně krátký follow-up, během kterého se kýžené změny nemusely dostatečně projevit (24). Současně jen 63 % zařazených pacientů mělo hyperkalcemii, což je potenciálně skupina pacientů nejvíce profitující z léčby hydrochlorthiazidem. Výsledky studie NOSTONE by ale měly vést klinického lékaře od plošné aplikace k racionálnímu zhodnocení potenciálních výhod tohoto léčiva v konkrétním případě každého pacienta. Nezapomeňme totiž, že užívání hydrochlorthiazidu má své nežádoucí účinky, kromě minerálových poruch jako hypo-

**Obr. 7.** Hlavní výsledky studie NOSTONE

Modře je znázorněna placebová skupina, žlutě skupina léčená 12,5 mg hydrochlorthiazidu, oranžově skupina léčená 25 mg hydrochlorthiazidu a červeně skupina léčená 50 mg hydrochlorthiazidu. A) Primární kombinovaný cíl definovaný jako symptomatická nebo radiologická rekurence urolitiázy. B) Symptomatická rekurence urolitiázy. C) Frekvence radiologické rekurence urolitiázy. Převzato z (24)

kalemie a hyponatremie především také vyšší riziko rozvoje diabetu a dyslipidemie.

## Finerenon zpomaluje progresi CKD u pacientů s diabetem

Systém RAAS hraje významnou roli v rozvoji chronického onemocnění ledvin u pacientů s diabetes mellitus. Efektivita ACE-inhibitorů a sartanů však může být snížena díky tzv. „únikovému“ fenoménu aldosteronu (25), tedy jeho neúplnou blokadou a následným kompenzatorním vzestupem sérových hladin. To je v ledvině spojeno mimo jiné s prozánětlivým a profibrotickým efektem na glomeruly i tubuly. Logicky se tedy nabízí léčbu kombinovat s antagonistou mineralokortikoidního receptoru (MRA, mineralocorticoid receptor antagonist). Předěšlé studie s MRA starších generací avšak nepřinesly přesvědčivé důkazy o efektivitě tohoto postupu.

Finerenon je perorální, nesteroidní, selektivní MRA třetí generace. Již v předěšlých klinických studiích FIDELIO-DKD (26) a FIGARO-DKD (27) prokázal finerenon významný pozitivní efekt na redukci renálních a kardiovaskulárních příhod v populaci pacientů s diabetes mellitus 2. typu (T2DM), předpokládaným diabetickým onemocněním ledvin (DKD) a maximální možnou tolerovanou dávkou ACE-inhibitoru nebo sartanu. Recentně pak byla publikována studie FIDELITY, která souhrnně

analyzovala výsledky předchozích studií (28). Finerenon během tříletého sledování významně snížil riziko renálního kombinovaného cíle definovaného jako selhání ledvin, trvalý pokles eGFR o 57 % proti výchozí hodnotě nebo úmrtí z renálních příčin (5,5 vs. 7,1 %; HR = 0,77, 95% CI 0,67–0,88). Finerenon současně významně snížil i riziko kardiovaskulární kombinovaného cíle definovaného jako kardiovaskulární smrt, hospitalizace pro srdeční selhání, nefatální infarkty nebo ikty (12,7 vs. 14,4 %; HR = 0,86, 95% CI 0,78–0,95). Finerenon navíc prokázal dobrý bezpečnostní profil. Přerušení léčby pro závažnou nežádoucí událost bylo podobné ve skupině léčené finerenonem ve srovnání s placebovou větví (6,4 vs. 5,4 %). Hyperkalemie sice byla pozorována častěji u pacientů léčených finerenonem (12 vs. 5,9 %), nicméně množství pacientů, u kterých musela být léčba přerušena z důvodu hyperkalemie bylo celkově velmi nízké, i když o něco vyšší u těch léčených finerenonem (1,7 vs. 0,6 %).

Celkově se dá říci, že finerenon významně snižuje riziko renálních a kardiovaskulárních příhod u pacientů s T2DM a DKD, a to i v případě, že jsou předlčení maximální tolerovanou dávkou ACE-inhibitoru nebo sartanu. Dále se zdá, že riziko vzniku hyperkalemie u finerenonu není zdaleka tak vysoké jako u MRA starších generací. Na základě prezentovaných dat je nyní nově od 1. 9. 2023 schválena úhrada finerenonu pro dospělé pacienty s T2DM, DKD s odhadovanou glomerulární filtrací v rozmezí 25–60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> a albuminurií alespoň 33,9 g/mol, pokud jsou tito

pacienti léčení maximální tolerovanou dávkou ACE-i nebo sartanu a gli-flozinem, nebo pokud tato léčba není vhodná nebo možná.

## Imlifidáza v transplantačních a nefrologických indikacích

Imlifidáza (IgG-degradující enzym *Streptococcus pyogenes* – Ides, preparát Idefirix) je endopeptidáza, kterou lze použít k potlačení imunitních reakcí zprostředkovaných imunoglobulinem IgG. Unikátní mechanismus účinku spočívající v rozštěpení IgG na fragmenty představuje potenciální alternativu pro terapeutické výměny plazmy u různých onemocnění. Recentně byla imlifidáza podmíněčně schválena Evropskou lékovou agenturou pro desenzibilizaci, aby umožnila transplantaci ledviny u vysoce senzibilizovaných pacientů s přítomnými anti-HLA protilátkami proti antigenům dárce a s pozitivní křížovou zkouškou. Pro tuto indikaci je preparát dostupný již také u nás.

Byly provedeny 3 studie fáze II s imlifidázou celkem s 44 pacienty (29–31). Většina pacientů měla přítomny dárcovsky specifické protilátky a 80 % mělo pozitivní křížovou zkoušku vyšetřenou pomocí průtokové cytometrie. Většině pacientů stačila jedna dávka imlifidázy, jenom u 5 nemocných bylo nutné podat druhou dávku imlifidázy, protože první dávka nestačila ke konverzi křížové zkoušky. Koňský antithymocytární globulin (ATG) byl použit jako indukční terapie ve Švédsku, kdežto ve Spojených státech byl podán alemtuzumab 4. pooperační den. Rituximab a IVIG byly podány po prvním týdnu k ovlivnění přítomného reboundu protilátek a jako prevence vzniku akutní protilátkami zprostředkované rejekce. Někteří pacienti v USA rovněž dostali rituximab a IVIG jako desenzibilizační terapii před imlifidázou.

Byly již publikovány výsledky tříletého sledování pacientů s pozitivní křížovou zkouškou pomocí průtokové cytometrie, kteří byli léčeni imlifidázou (32). U 44 % pacientů došlo k opožděnému rozvoji funkce štěpu. Přežití pacientů bylo 90 %, 3 nemocní zemřeli mezi 6.

a 12. měsícem po transplantaci (chřipka, zástava srdce a neznámá příčina smrti). Přežití štěpů cenzurovaného na úmrtí příjemců bylo 84 % ve 3 letech. 3 štěpy byly ztraceny během prvních 6 měsíců (non-HLA hyperakutní rejekce a 2 primární afunkce) a 2 štěpy později, mezi 2. a 3. rokem. Tyto pozdější ztráty štěpu byly přičítány redukci imunosuprese buď záměrně kvůli infekci, nebo kvůli nespolečnickosti pacienta. Patnáct z 39 (38 %) pacientů s pozitivní křížovou zkouškou prodělalo akutní protilátkami zprostředkovanou rejekci, v 73 % hned v prvním měsíci. Množství dárcovsky specifických protilátek před transplantací bylo u nemocných s touto rejekcí vyšší (13 009 oproti 5 727 MFI). Kjellman et al. také popsali analýzu podskupin pacientů s pozitivní křížovou zkouškou a s cPRA > 99,9 % (n = 13). Tito pacienti, kteří představují nejvíce znevýhodněnou skupinu s extrémně nízkou šancí na nalezení kompatibilního dárce v HLA, měli vyšší DSA s mediánem (MFI 16 292) a rovněž byli dlouho léčeni na dialýze (9,3 roku). Výsledky této podskupiny byly srovnatelné s celkovou kohortou léčenou s imlifidázou. AMR se vyskytla u 31 % pacientů a přežití štěpů cenzurovaných na úmrtí bylo 92 %.

Imlifidáza byla v nefrologii rovněž testována při léčbě antirenální rychle progredující glomerulonefritidy s přítomnými protilátkami proti bazální membráně glomerulů (Goodpastureův syndrom). Byla provedena studie fáze IIa (33) u 15 pacientů s cirkulujícími anti-GBM protilátkami a renálním selháním (eGFR < 15 ml/min). Byl zaznamenán rychlý pokles cirkulujících autoprotilátek. Úvodní výsledky studie jsou slibné, žádný nový pacient se nestal závislým na dialýze a u poloviny pacientů již léčených dialýzou se funkce ledvin po léčbě obnovila. 67 % pacientů tak mělo po 6 měsících takovou funkci ledvin, že nebyli závislí na dialýze, což je výrazně lepší hodnota než u většiny dosud publikovaných kohort u anti-GBM glomerulonefritidy, kde je medián záchrany funkce ledvin jenom 31 %. V tuto chvíli probíhá fáze III. klinického zkoušení imlifidázy u této diagnózy.

## LITERATURA

1. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 24. září 2020;383(15):1436–46.
2. EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 4. listopad 2022;
3. Baigent C, Emberson Jonathan R, Haynes R, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *The Lancet*. 19. listopad 2022;400(10365):1788–801.
4. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 1. prosinec 2022;387(22):2021–32.
5. Lv J, Zhang H, Wong MG, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 1. srpen 2017;318(5):432–42.
6. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 17. květen 2022;327(19):1888–98.
7. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. říjen 2011;22(10):1795–803.
8. Barratt J, Rovin BH, Cattran D, et al. Why Target the Gut to Treat IgA Nephropathy? *Kidney Int Rep*. říjen 2020;5(10):1620–4.
9. Welander A, Sundelin B, Fored M, et al. Increased risk of IgA nephropathy among individuals with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. září 2013;47(8):678–83.
10. Smerud HK, Fellström B, Hällgren R, et al. Gluten sensitivity in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. srpen 2009;24(8):2476–81.
11. Kloster Smerud H, Fellström B, Hällgren R, et al. Gastrointestinal sensitivity to soy and milk proteins in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol*. listopad 2010;74(5):364–71.
12. Coppo R. The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. březen 2015;30(3):360–6.
13. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NeflgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 14. srpen 2023 [cited 26. 8. 2023];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01554-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01554-4/fulltext)
14. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NeflgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney International*. 1. únor 2023;103(2):391–402.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. leden 2019;133(1):e26–50.
16. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. únor 2022;79(2):e21–41.
17. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Curr Hypertens Rep*. 27. srpen 2020;22(9):66.
18. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 12. květen 2022;386(19):1781–92.
19. Nistor I, Palmer SC, Craig JC, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 20. květen 2015;(5):CD006258.

20. Blankestijn PJ, Vernooij RWM, Hockham C, et al. Effect of Hemodiafiltration or Hemodialysis on Mortality in Kidney Failure. *New England Journal of Medicine*. 16. červen 2023;0(0):null.
21. Národní registr dialyzovaných pacientů [Internet]. [citován 15. srpen 2023]. Dostupné z: <http://www.nefro.cz/o-rdp/prezentace/>
22. Frassetto L, Kohlstadt I. Treatment and Prevention of Kidney Stones: An Update. *afp*. 1. prosinec 2011;84(11):1234-42.
23. Alexander RT. Do Thiazides Reduce the Risk of Kidney-Stone Recurrence? *New England Journal of Medicine*. 2. březen 2023;388(9):841-2.
24. Dhayat NA, Bonny O, Roth B, et al. Hydrochlorothiazide and Prevention of Kidney-Stone Recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2. březen 2023;388(9):781-91.
25. Ubaid-Girioli S, Ferreira-Melo SE, Souza LA, et al. Aldosterone Escape With Diuretic or Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin II Receptor Blocker Combination Therapy in Patients With Mild to Moderate Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2. říjen 2013;9(10):770-4.
26. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 3. prosinec 2020;383(23):2219-29.
27. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 9. prosinec 2021;385(24):2252-63.
28. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *European Heart Journal*. 7. únor 2022;43(6):474-84.
29. Jordan SC, Lorant T, Choi J. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 26. říjen 2017;377(17):1693-4.
30. Jordan SC, Legendre C, Desai NM, et al. Imlifidase Desensitization in Crossmatch-positive, Highly Sensitized Kidney Transplant Recipients: Results of an International Phase 2 Trial (Highdes). *Transplantation*. 1. srpen 2021;105(8):1808-17.
31. Lonze BE, Tatapudi VS, Weldon EP, et al. IdeS (Imlifidase): A Novel Agent That Cleaves Human IgG and Permits Successful Kidney Transplantation Across High-strength Donor-specific Antibody. *Ann Surg*. září 2018;268(3):488-96.
32. Kjellman C, Maldonado AQ, Sjöholm K, et al. Outcomes at 3 years posttransplant in imlifidase-desensitized kidney transplant patients. *Am J Transplant*. prosinec 2021;21(12):3907-18.
33. Uhlin F, Szpirt W, Kronbichler A, et al. Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *J Am Soc Nephrol*. duben 2022;33(4):829-38.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

# ON-LINE KURZ **Závratě 4**



## ODBORNÝ PROGRAM

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

## Registrace je ZDARMA

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

## Počet kreditů 3

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

## TERMÍN:

březen až prosinec 2023  
dostupný na [online.solen.cz](http://online.solen.cz)  
nebo [www.jaknavertigo.cz](http://www.jaknavertigo.cz)

## ODBORNÝ GARANT:

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

**DÉLKA KURZU:** 135 min.

## POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

## KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,  
+420 777 714 679, [pavkova@solen.cz](mailto:pavkova@solen.cz)  
[online.solen.cz](http://online.solen.cz)

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



## PARTNER KURZU



## MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



# Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 8

## Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

## Výkonní šéfredaktoři:

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

## Užší redakční rada:

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

## Širší redakční rada:

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



**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION

## Vydavatel:

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

## Adresa redakce:

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

## Redaktorka:

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

## Grafická úprava a sazba:

DTP SOLEN, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

## Obchodní oddělení:

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

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

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

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

**Na otištění rukopisu není právní nárok.**

## Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024  
je 1 950 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:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2024 je 116 €.  
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 Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,  
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

**AMGEN**<sup>®</sup>

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer  
Ingelheim**

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

 **KRKA**

 **VIATRIS**<sup>™</sup>

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

**sanofi**

**SERVIER**   
*moved by you*

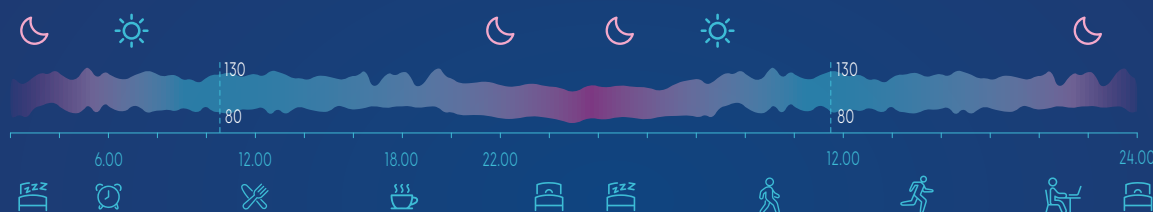
**ZENTIVA**



# YLPIO<sup>®</sup>

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg

## CÍLOVÝ TLAK VE DNE V NOCI



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

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

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

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

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



# Vnitřní lékařství

# E-8

2023  
ROČNÍK 69



## E-VERZE

## DOPLŇUJÍCÍ TIŠTĚNÝ ČASOPIS

### PŮVODNÍ PRÁCE

Zdůvodnění a přínos hodnotové anamnézy v klinické praxi: postoj pedagogů vnitřního lékařství

### PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Sepsou asociovaná diseminovaná intravaskulární koagulácia – stály problém súčasnosti  
Přehlednutý karcinom horní části gastrointestinálního traktu (PEUGIC) – od epidemiologie k analýze hlavních příčin

### KOMENTÁŘ

Gastroskopie: jak najít i desátého?

### DOBRÁ RADA

Vaskulární změny, které mohou ovlivnit prognózu pacientů a které by mohl hledat i internista, diabetolog, lipidolog či praktický lékař

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



# Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

**AMGEN**<sup>®</sup>

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer  
Ingelheim**

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

 **KRKA**

 **VIATRIS**<sup>™</sup>

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

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

 **Roche**

**sanofi**

**SERVIER**   
*moved by you*

**ZENTIVA**

# Obsah

## PŮVODNÍ PRÁCE / ORIGINAL ARTICLE

### **Zdůvodnění a přínos hodnotové anamnézy v klinické praxi: postoj pedagogů vnitřního lékařství**

Rationale and benefits of value history in clinical practice: attitudes of internal medicine teachers and physicians

Kateřina Rusinová, Tereza Sládková, Michal Vrablík, Alexandra Židková, Tereza Petruš,

Pavel Dušek, Martin Matějovič - - - - - E4

## PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

### **Sepsou asociovaná diseminovaná intravaskulární koagulace – stály problém současnosti**

Sepsis – associated disseminated intravascular coagulation – a constant problem of the present

Jaromír Tupý - - - - - E10

### **Přehlédnutý karcinom horní části gastrointestinálního traktu (PEUGIC)**

– od epidemiologie k analýze hlavních příčin

Overlooked upper gastrointestinal tract carcinoma (PEUGIC) – from epidemiology to root cause analysis

Michal Štěpán, Barbora Pipek, Patrik Tokoš, Petr Fojtík, Přemysl Falt - - - - - E19

## KOMENTÁŘ / COMMENTARY

### **Gastroskopie: jak najít i desátého?**

Gastroscopy: how to find even the tenth?

Jiří Cyraný - - - - - E25

## DOBRÁ RADA / GOOD ADVICE

### **Vaskulární změny, které mohou ovlivnit prognózu pacientů a které by mohl hledat i internista, diabetolog, lipidolog či praktický lékař**

Vascular changes that may affect the prognosis of patients and that could also be looked for by an internist, diabetologist, lipidologist or general practitioner

Jiří Matuška - - - - - E26

# Zdůvodnění a přínos hodnotové anamnézy v klinické praxi: postoj pedagogů vnitřního lékařství

Kateřina Rusinová<sup>1</sup>, Tereza Sládková<sup>2</sup>, Michal Vrablík<sup>3</sup>, Alexandra Židková<sup>4</sup>, Tereza Petrů<sup>5</sup>, Pavel Dušek<sup>6</sup>, Martin Matějovič<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Klinika paliativní medicíny, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

<sup>2</sup>studentka 5. ročníku oboru Všeobecné lékařství, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

<sup>3</sup>III. interní klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

<sup>4</sup>Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>5</sup>Konziliární tým paliativní péče, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

<sup>6</sup>Neurologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

<sup>7</sup>I. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň

**Cíl:** U pacientů se závažným onemocněním, zejména v situacích nepříznivého vývoje nebo prognózy, je nezbytné zvažovat a rozhodovat o přiměřenosti dalšího léčebného postupu. Pro poskytování péče odpovídající pacientovým hodnotám a preferencím je klíčová schopnost vést hodnotově orientovaný rozhovor. Hodnotová anamnéza (HA) má být součástí curricula na lékařské fakultě.

**Metoda:** Dotazníkové šetření mapující postoj pedagogů vnitřního lékařství na 1. LF UK a LF UK v Plzni k významu, zkušenostem, potenciálním přínosům a bariérám začlenění hodnotové anamnézy do výuky standardního anamnestického rozhovoru.

**Výsledek:** Celkem bylo v rámci studie vyhodnoceno 123 dotazníků. Hodnotová anamnéza ani její jednotlivé prvky se v současné době ve výuce ani v praxi široce neuplatňují. Naprostá většina lékařů (83 %) ji však považuje za velmi důležitou, mezi potenciálními přínosy vidí zejména: vyšší spokojenost pacientů a jejich rodin, větší možnost respektovat přání pacienta a také potenciální snížení počtu neplánovaných nebo nechtěných rehospitalizací v závěru života.

**Závěr:** Kladný postoj pedagogů podporuje potřebu začlenění hodnotové anamnézy jak do výuky, tak i do běžné klinické praxe. HA se stává součástí strukturovaného anamnestického rozhovoru v předmětu Interní propedeutika a vnitřní lékařství na 1. LF UK a LF UK v Plzni.

**Klíčová slova:** anamnéza, hodnoty a preference, informační potřeby, komunikace, paliativní medicína, porozumění, vnitřní lékařství, výuka.

## Rationale and benefits of value history in clinical practice: attitudes of internal medicine teachers and physicians

**Aim:** In patients with severe illnesses, particularly in situations of unfavorable prognosis, it is essential to consider and decide on the appropriateness of further treatment. The ability to conduct a values-oriented conversation is crucial for providing care that aligns with the patient's values and preferences. Values History Taking (VHT) should be included in the curriculum of medical schools.

**Method:** A questionnaire survey mapping the attitudes of internal medicine educators at the 1st Faculty of Medicine, Charles University, and the Faculty of Medicine in Plzeň, Charles University, regarding the significance, experiences, potential benefits, and barriers of incorporating value history taking into the teaching of standard medical history interviews.

**Results:** A total of 123 questionnaires were evaluated in the study. Currently, value history taking, as well as its individual elements, are not widely integrated into medical education or practice. However, most physicians (83%) consider it very important. Among the potential benefits, they see higher patient and family satisfaction, greater ability to respect the patient's wishes, and the potential reduction in the number of unplanned or unwanted rehospitalizations towards the end of life.

**Conclusion:** The positive attitude of educators supports the need for the integration of value history taking into both education and routine clinical practice. Value history taking becomes a part of the structured medical history interview in the subject of Internal Propaedeutics and Internal Medicine at the 1st Faculty of Medicine, Charles University, and the Faculty of Medicine in Plzeň, Charles University.

**Key words:** palliative medicine, internal medicine, communication, education, values and preferences, understanding, information needs.

## Úvod

Anamnestický rozhovor představuje klíčovou dovednost v medicíně a je nedílnou součástí výuky studentů všeobecného lékařství v klinických oborech (1). Jeho hlavním cílem je získání souboru informací, které jsou podstatné pro správné vyhodnocení zdravotního stavu pacienta a jejich zaznamenání do zdravotnické dokumentace. Schopnost odebrat anamnézu je základní dovedností, kterou studenti lékařských fakult rozvíjejí a zdokonalují od 3. do 6. ročníku.

V poslední době přibývají důkazy o tom, že plánování budoucí péče, kdy se formuluje medicínsky realistický cíl péče právě na základě individuálních hodnot a preferencí pacienta, může významně zkvalitnit péči zejména o pacienty se závažným pokročilým onemocněním a pro pacienty v závěru života (2, 3). Znalost a dokumentace hodnot a preferencí pacienta je součástí řady mezinárodních doporučení, např. doporučení pro resuscitaci (4). Právním podkladem jsou pak tzv. participační práva vycházející z Ústavy a Úmluvy o lidských právech a biomedicíně (5), která jsou zdůrazněna i v recentně vydaném Nálezu Ústavního soudu k jednostrannému vydání pokynu DNR (6). Dovednost lékaře vést hodnotově vázaný rozhovor se dostává do popředí i v sylabech zahraničních lékařských fakult (3, 7).

Východiskem a nezbytnou podmínkou rozhovoru je ověření porozumění pacienta. Pro případ, kdy pacient není kompetentní k rozhodování, je užitečné znát osobu s právem zástupného souhlasu a podporovat pacienty, aby si takového zástupce včas určili. Řada zdravotnických zařízení pacientům poskytuje možnost určit si osobu s právem zástupného souhlasu ve formuláři souhlasu s hospitalizací nebo formou samostatného formuláře.

V posledních letech dochází také k významnému posunu ve spektru pacientů. Přibývá starších pacientů trpících chronickými progresivními onemocněními. U hospitalizovaných pacientů bylo až 20 % hospitalizováno více než třikrát během posledních šesti měsíců života (8). Z výzkumných studií dále vyplývá, že pacienti často dostávají v závěrečné fázi života péči, která není v souladu s jejich hodnotami a preferencemi, včetně nechtěných hospitalizací v intenzivní péči (9, 10).

Nedávná multicentrická studie provedená v populaci závažně nemocných pacientů v České republice ukázala, že hodnoty, preference pacientů a jejich porozumění průběhu nemoci, které by pomohly

stanovit adekvátní cíle léčby, zejména v pokročilých stádiích onemocnění, jsou dokumentovány pouze u méně než 10 % z nich (11). Bylo přitom potvrzeno, že rozhovor zaměřený na získání těchto hodnotově vázaných informací o pacientovi je jak u populace ambulantně sledovaných onkologických pacientů, tak i u populace hospitalizovaných polymorbidních pacientů časově nenáročný, efektivní a výtěžný (12, 13).

V souvislosti s těmito poznatky byla v rámci spolupráce 1. LF UK a LF UK Plzeň založena neformální kolaborativní skupina mezi pracovišti interní a paliativní medicíny obou fakult, která si klade za cíl integrovat výsledky výzkumu a zahrnout hodnotově vedený rozhovor do výuky mediků a široké/standardní klinické praxe.

Praktická výuka rozhovoru s pacientem na téma porozumění nemocí, osoby důvěry (osoby s právem zástupného souhlasu) a hodnot a preferencí byla označena jako „hodnotová anamnéza“ a byla začleněna od ak. r. 2021/22 do sylabu povinné výuky v rámci předmětu Základy komunikace a paliativní medicíny na 1. LF, a od ak. r. 2022/23 v rámci předmětu Geriatrie a paliativní medicína na LF UK v Plzni. V hodnocení předmětu studenti 1. LF UK poukázali na vysokou potřebnost tématu a dobrou kvalitu výuky (14). Na obou lékařských fakultách je k praktickému nácviku hodnotové anamnézy pro studenty používána didaktická pomůcka (Obr. 1).

Cílem dotazníkové studie, která byla adaptována podle podobně zaměřeného projektu ve Spojených státech (1) a ke které byli osloveni lékaři a pedagogové zmíněných pracovišť, bylo zhodnotit postoj pedagogů a lékařů vnitřního lékařství k začleňování hodnotové anamnézy do výuky budoucích lékařů. Současně jsme se zajímali o jejich vlastní zkušenosti a praktické dovednosti v této oblasti komunikace.

## Soubor a metodika

Projekt, jeho zdůvodnění a přehled literatury byl představen formou seminářů na pracovištích obou fakult, kde se vyučuje interní propedeutika a vnitřní lékařství.

Studie byla prováděna na celkem devíti pracovištích 1. LF UK a LF v Plzni, kde je vyučována interní propedeutika a vnitřní lékařství (seznam pracovišť je uveden v poděkování). Cílovou skupinou této studie byli lékaři a pedagogové pracující na těchto pracovištích. K vyplnění studie byli osloveni prostřednictvím přednostů nebo zástupců pro

**Obr. 1.** Didaktická pomůcka používaná ve výuce mediků

Krok	Co říci
<b>Porozumění a informační potřeby</b>	Co víte o svém zdravotním stavu? Jak tomu rozumíte? Jaké informace byste potřeboval? Co kdybychom neměli příznivé zprávy? Co by pro vás byla špatná zpráva?
<b>Osoba důvěry a rozhodování (osoba s právem zástupného souhlasu dle Zákona o zdravotních službách, § 34 odst. 7)</b>	Kdo vám pomáhá situaci zvládnout? S kým řešíte důležité věci v životě? Na koho se můžeme obrátit, kdyby bylo potřeba něco rozhodovat a vy byste nemohl/a? Kdo by s námi mohl přemýšlet nebo rozhodovat za vás?
<b>Hodnoty a preference</b>	Co je pro vás (v životě) důležité? Co vám pomáhá vše/nemoc/situaci zvládnout? Co bych já jako lékař měl o vás vědět jako o člověku? O čem přemýšlíte kromě nemoci?

Upraveno podle Desai AV., J Oncol Pract 2018, DOI: 10.1200/JOP18.00346

výuku a současně byl naplánován termín informativního semináře. Respondenti vyplňovali dotazník anonymně a svým vyplněním dali souhlas se zpracováním výsledků.

Ke sběru dat byl použit strukturovaný elektronický dotazník, který byl vytvořen prostřednictvím webové aplikace survio.com. Odkaz na dotazník byl prezentován během informativního semináře a následně byl zaslán e-mailem lékařům jednotlivých interních oddělení s časovým odstupem. Dotazník obsahoval 20 otázek, které byly rozděleny do tří tematických okruhů. Zaměřoval se na následující oblasti:

- Praktické zkušenosti s vedením hodnotově orientovaného rozhovoru o plánování budoucí péče společně s pacientem.
- Komunikační dovednosti v této oblasti a začlenění tématu do výuky budoucích lékařů.
- Potenciální přínosy a bariéry v souvislosti s tímto tématem.

## Výsledky

Z celkové počtu 178 dotazníků otevřených mezi lednem a červnem 2023 bylo 123 (72,2 %) vrácených a kompletně vyplněných použito k vyhodnocení studie. Průměrná doba vyplnění dotazníku byla 10 min.

**Tab 1.** Srovnání četnosti péče o pacienty, u nichž by pro lékaře nebylo překvapivé úmrtí do 1 roku vs. četnost plánování budoucí péče na základě hodnot a preferencí pacienta

	denně / téměř denně	1x týdně / několikrát týdně	1x měsíčně a méně
<b>nepřekvapivé úmrtí do 1 roku</b>	66 (53,6 %)	39 (32,1 %)	18 (14,3 %)
<b>plánování budoucí péče</b>	33 (26,8 %)	32 (25,9 %)	58 (47,3 %)

Ze 123 respondentů převažovaly odpovědi od lékařů 1. LF UK – 90 (73,2 %), na zbytku se účastnili lékaři LF UK v Plzni počtem 33 (26,8 %). Mladších 40 let bylo 58 (47,2 %) respondentů, 52 (36,3 %) bylo ve věkovém rozmezí 40–60 let a zbylých 13 respondentů (10,6 %) tvořili lékaři/ lékařky starší 60 let. Zastoupení mužů a žen bylo téměř vyrovnané, a to 62 (50,4 %) žen a 61 (49,6 %) mužů. Na výuce se přímo podílí 105 (85,4 %) respondentů.

## Praktické zkušenosti a postoj k vedení hodnotově orientovaného rozhovoru o plánování budoucí péče společně s pacientem

Ze získaných odpovědí vyplývá, že 75,4 % tázaných se se závažně nemocnými pacienty, u kterých by nebylo překvapením úmrtí do 12 měsíců, setkává denně či několikrát týdně. Pouhých 4,9 % respondentů uvedlo četnost setkání s takovými pacienty nižší než 1x za měsíc (Tab. 1). Zároveň se četnost setkání se závažně nemocnými statisticky významně snižuje v souvislosti s věkem a zkušeností lékaře ( $p = 0,037$ ) (Obr. 2).

Přestože se většina lékařů setkává s takto závažně nemocnými velmi často, pouhých 32 (26,1 %) se dostane denně nebo alespoň několikrát týdně k vedení hodnotově orientovaného strukturovaného rozhovoru a cílenému plánování péče daného pacienta; 109 respondentů (88,6 %) uvedlo, že v minulém roce hodnotový rozhovor alespoň jednou s pacientem vedlo (Tab. 1).

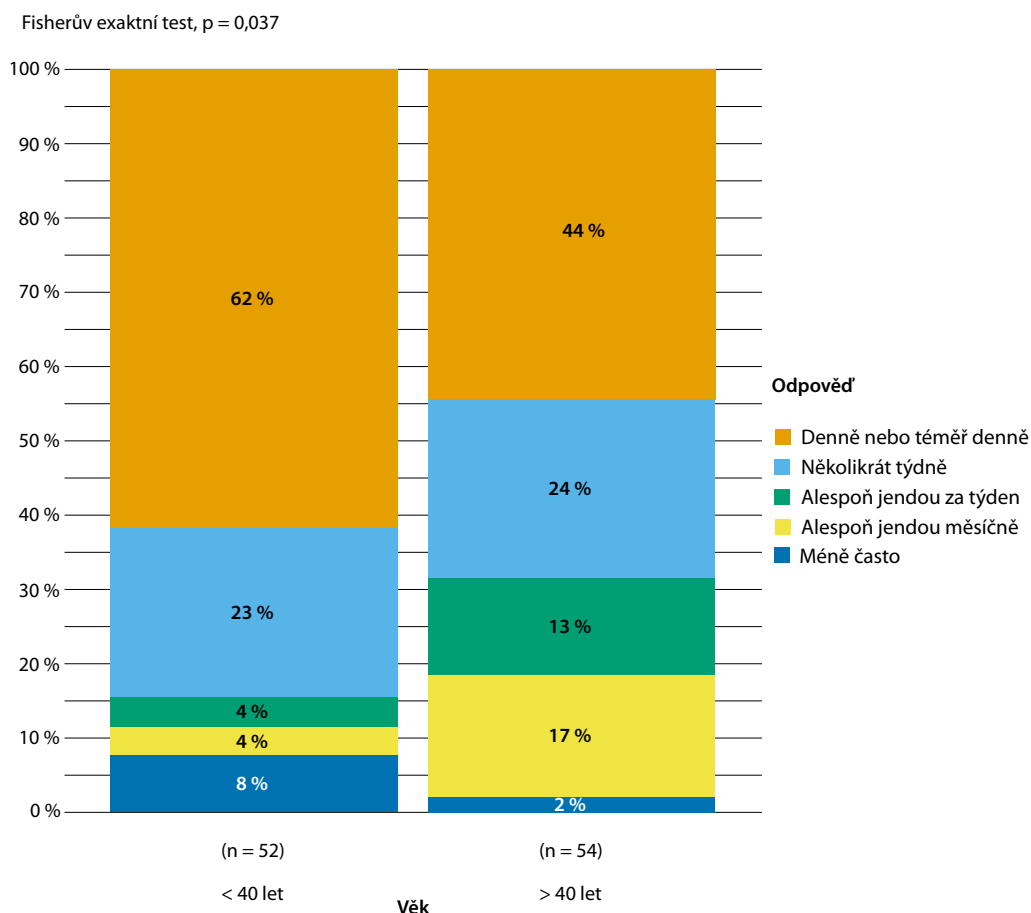
Více než 80 tázaných lékařů (83 %) se vyslovilo, že důležitost vedení hodnotově orientovaného rozhovoru s nemocným a jeho blízkými je pro ně významná až zásadní.

Z praktického hlediska je důležité, že v nemocničním informačním systému není kolonka nebo oddíl, kam by se hodnoty a preference pacientů nebo dokument dříve vyslovených přání systematicky daly zaznamenat a dohledat, což potvrdilo 110 (89 %) respondentů. 97 lékařů se domnívá, že pokud by v nemocničním informačním systému existovala kolonka nebo oddíl pro dokumentaci hodnot a preferencí pacienta, pak by určitě / spíše měli větší ochotu takový rozhovor s pacientem vést.

## Komunikační dovednosti v této oblasti a začlenění tématu do výuky budoucích lékařů (Obr. 3)

Celkově lékaři hodnotí vedení hodnotových rozhovorů s pacientem za náročné: stresující/zatěžující je to pro 33 respondentů (26,8 %), motivující pro 9 (7,3 %) a oboje současně pro 81 lékařů (65,9 %). V celém souboru se ukázalo, že 93 (75,6 %) lékařů k vedení hodnotového rozhovoru nedostalo za dobu své praxe žádnou průpravu a velmi často nebo často si nejsou jisti, co v takové situaci vlastně říct (58 respondentů, 47,1 %).

Naprostá většina, 116 respondentů (94,3 %), se vyjádřila pro potřebu začlenění výuky komunikačních schopností týkajících se hodnot a preferencí do syllabu praktické výuky.

**Obr. 2.** Srovnání četnosti setkání s pacienty, u nichž by nebylo překvapivé úmrtí do 1 roku u lékařů do 40 let a starších**Tab. 2.** Hodnocení benefitů (A) a rizik (B) integrace hodnotové anamnézy do anamnestického rozhovoru

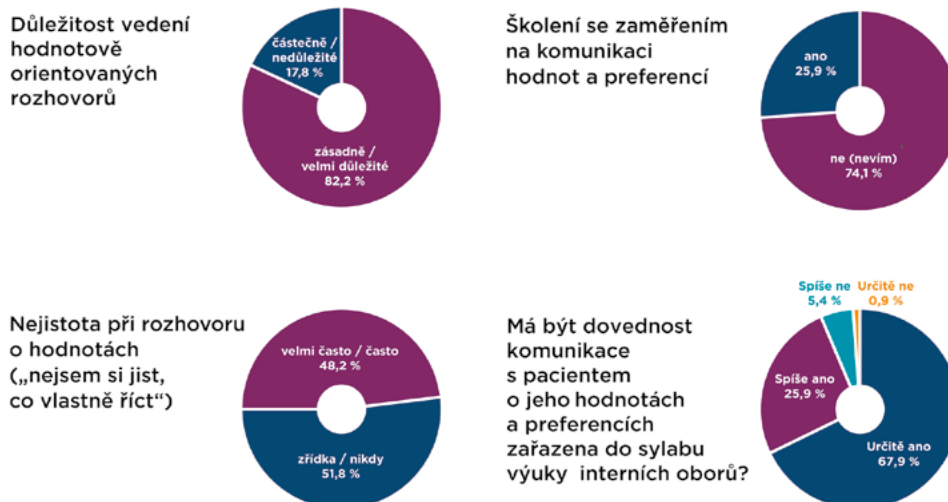
A. Hodnocení benefitů hodnotové anamnézy	zásadně / velmi důležité	částečně / málo důležité
Umožní to větší spokojenost pacientů a jejich rodin.	116 (94,3 %)	7 (5,7 %)
Budu schopen více respektovat pacientovy hodnoty a přání.	109 (88,6 %)	14 (11,4 %)
Může to snížit počty neplánovaných nebo nechtěných rehospitalizací v závěru života.	106 (86,1 %)	17 (13,9 %)
Mohlo by to zvýšit počet pacientů přeložených do hospice.	80 (65 %)	43 (35 %)
Snížilo by to náklady na zdravotní péči.	70 (56,9 %)	53 (43,1 %)
B. Hodnocení rizik hodnotové anamnézy	velmi často / občas	zřídka / nikdy
Pacient se neshodne se svými příbuznými.	94 (76,4 %)	29 (23,6 %)
Při všem, co mám na starosti, nemám prostor na takový rozhovor.	81 (65,9 %)	42 (34,1 %)
Takový rozhovor může být nepříjemný.	81 (65,9 %)	42 (34,1 %)
Nejsem si jist, že je teď správná chvíle pro takový rozhovor.	69 (56,1 %)	54 (43,9 %)
Nechci, aby pacient ztratil naději.	65 (52,8 %)	58 (47,2 %)
Nechci, aby si pacient myslel, že už to vzdávám.	53 (43,1 %)	70 (56,9 %)
Takový rozhovor by s pacientem měl vést jiný lékař.	47 (38,2 %)	76 (61,8 %)

### Potenciální přínosy a bariéry v souvislosti s tímto tématem (Tab. 2)

Hodnotově orientované rozhovory s pacientem a jejich dokumentace mají řadu prokázaných přínosů, jako velmi důležitý přínos lékaři označili větší spokojenost pacienta a jeho rodiny (94,2 %), zvýšení respektu k hodnotám a preferencím pacienta (88,5 %), snížení neplánovaných/nechtěných rehospitalizací (86,1 %), možnost zvýšení překladů pacientů do hospice (65,5 %) a snížení nákladů na zdravotní péči (57,4 %).

V otázce, kdo by měl iniciovat rozhovor o hodnotách a preferencích, velká většina respondentů (61,8 %) udává, že by to měli být oni sami, kdo iniciuje rozhovor.

Mezi nejčastější bariéry ve vedení takových strukturovaných rozhovorů patří obavy z neshod mezi pacientem a jeho rodinou (94 respondentů, 76,4 %), nedostatek času a pocit, že takový rozhovor může být nepříjemný (shodně 81 respondentů, 65,9 %) a také pocit, že daný okamžik není pro tento druh rozhovoru vhodný (69 respondentů, 56,1 %).

**Obr. 3.** Důležitost hodnotové anamnézy pro lékaře (a), průprava/školení (b), nejistoty v komunikaci (c) a postoj k integraci do sylabu výuky studentů medicíny (d)

## Diskuze

Studie zkoumající postoj pedagogů k výuce hodnotově vázaného rozhovoru u pacientů se závažným pokročilým onemocněním doposud nebyla v ČR provedena. Z výsledků průzkumu na několika fakultních pracovištích, která se věnují výuce interní propedeutiky a vnitřního lékařství, vyplývá, že hodnotová anamnéza ani její jednotlivé prvky se v současné době ve výuce ani v praxi široce neuplatňují. Naprostá většina lékařů ji však považuje za velmi důležitou, mezi potenciálními přínosy vidí zejména: vyšší spokojenost pacientů a jejich rodin, větší možnost respektovat přání pacienta a také potenciální snížení počtu neplánovaných nebo nechtěných rehospitalizací v závěru života. Dále studie ukázala, že zcela chybí průprava k hodnotově vedenému rozhovoru a mezi bariéry vést hodnotově vázaný rozhovor patří zejména potenciální neshoda mezi pacientem a jeho blízkými, nedostatek času a odhad, že takový rozhovor může být nepřijemný.

Vývoj věkové struktury obyvatelstva ukazuje, že do 15 let významně vzroste nemocnost v souvislosti s chorobami vyššího věku, v horizontu 25 let bude tento nárůst prudký a odrazí se i ve struktuře hospitalizovaných pacientů. Statistická predikce prevalence diabetu nebo Alzheimerovy nemoci se v horizontu 10 let zvýší o 20 %, resp. 15 %, predikce incidence výskytu zhoubných nádorů o 16 % (zdroj: NRHZS 20102021 Český statistický úřad). Současně víme, že pro řadu pacientů není prodloužení života se ztrátou soběstačnosti žádoucí (15, 16). Strukturovaně sbíraná hodnotová anamnéza (1. porozumění a informační potřeby, 2. osoba důvěry/osoba s právem zástupného souhlasu a 3. hodnoty a preference) může mít příznivý vliv na kvalitu rozhodovacího procesu, ve kterém se stanovuje rozsah diagnostických a terapeutických postupů u individuálního nemocného, např. DNR, DNI, indikace k přijetí/nepřijetí na JIP v případě deteriorace.

Tento postup je současně právně žádoucí, jak v recentním Nálezu (6) uvedl Ústavní soud. V posuzovaném případě, kde rodina žalovala nemocnici za smrt dlouhodobě nemocné pacientky při jednostranném vydání pokynu Do Not Resuscitate („ne-resuscituj“) pojmenoval

nezpochybnitelnou roli lékaře v posouzení toho, zda daný diagnostický nebo terapeutický postup je/není u pacienta indikován a zároveň zdůraznil, že při poskytování péče musí být respektována tzv. participační práva pacienta. „O možnosti DNR musí lékař komunikovat s pacientem v momentě, kdy je ještě schopen vnímat důsledky takového rozhodnutí a vyslovit skutečně svobodný a informovaný souhlas. Pacienti musejí být ve stavu, v němž ještě vnímají váhu vlastního rozhodnutí. Taktéž osoby blízké by měly být ze strany lékařů jasně a srozumitelně informovány o možnosti DNR.“ Pro odbornou komunitu komentoval nález soudce zpravodaj v rozhovoru pro časopis Paliativní medicína (17).

Ústavní soud jasně stanovil, že pokud je pacient ve stavu, kdy není schopen komunikace či rozhodování o svém životě, lékař musí o možnostech a dalších postupech kontaktovat nejbližší příbuzné a jednat v návaznosti na dříve vyslovená přání pacienta či jeho hodnoty. Právě v takové situaci by hodnotová anamnéza odebraná a uchovaná v elektronické dokumentaci usnadnila další rozhodování o přiměřeném cíli léčby a předešla či zamezila podobným soudním sporům.

V rámci seminářů, které proběhly na začátku projektu, lékaři často uváděli, že hodnoty a preference zejména u pacientů, které dlouhodobě sledují, znají, avšak není zavedenou praxí tyto důležité informace zaznamenávat do zdravotnické dokumentace. Tento úzus potvrdila i multicentrická studie (11), ve které se v dokumentaci pacientů, kteří jsou v závěru života, objevuje záznam o jejich vůli, hodnotách a preferencích pouze v 10 %.

Zajímavé zjištění studie bylo, že se míra setkání se závažně nemocnými statisticky významně snižuje v souvislosti s věkem a zkušeností lékaře. Pravděpodobně to bude dáno vyšším zastoupením mladších lékařů na lůžkových odděleních, kam se pacienti v pokročilém (případně terminálním) stavu nemoci dostávají. Specialisté a profesně zkušenější lékaři převažují v ambulantních provozech, což by mohlo vysvětlovat tyto disproporce.

Vliv rozhovoru mezi pacientem a lékařem o porozumění a jeho hodnotách a preferencích na dokumentaci cíle péče ukazuje i recent-

ní multicentrická randomizovaná studie (12). Cílem intervence bylo facilitovat rozhovor pacienta s lékařem o cílech péče prostřednictvím automaticky generovaného e-mailu, který dostal lékař před vizitou u hospitalizovaného pacienta. U 2 500 pacientů zařazených do studie (ve věku  $\geq 80$  let; nebo  $\geq 55$  let s alespoň jednou chronickou chorobou, jako je demence, pokročilý nádorové onemocnění nebo chronické kardiovaskulární, plicní, jaterní nebo renální onemocnění), dostal lékař krátký jednostránkový návod, který obsahoval aktuální informace ze zdravotnické dokumentace pacienta (záznam o limitaci péče, dříve vysloveném přání a plánu péče včetně plánu pro zhoršení – pokud existoval), spolu s příklady formulací pro rozhovor. Podíl pacientů s dokumentovanými cíli péče do 30 dnů byl signifikantně vyšší v intervenční skupině (34 % vs. 30 %). Tento rozdíl není na první pohled velký, ale silnou stránkou studie byl fakt, že častější dokumentace hodnotově vedeného rozhovoru v intervenční skupině nevyžadovala žádnou specifickou edukační přípravu lékařů.

## Závěr

V provedeném průzkumu pedagogové a lékaři, kteří se věnují výuce interní propedeutiky a vnitřního lékařství, vyjádřili pozitivní po-

stoj k začlenění výuky odběru hodnotové anamnézy. Zlepšení výuky komunikačních dovedností v oblasti hodnotově vedených rozhovorů by mohlo vést k odstranění identifikovaných bariér a lepšímu porozumění potřebám pacientů při stanovování přiměřených cílů péče v pokročilých fázích nemoci.

Od akademického roku 2023/24 se budou studenti 1. LF UK a LF Plzeň během své výuky učit takto rozšířenou formu anamnézy pacienta odebírat. V rámci obou fakult vzniká podpůrný program pro lékaře a pedagogy vedoucí ke zvýšení praktických i teoretických dovedností výuky hodnotově orientovaného rozhovoru, který by se mohl stát standardní praxí každého lékaře.

*Projekt byl koncipován jako studentská vědecká činnost v rámci*

*Kliniky paliativní medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a prezentován MUC. T. Sládkovou na Studentské vědecké konferenci 1. LF UK v akademickém roce 2022/23.*

*Děkujeme všem pracovištím, která se podílela na studii: 1. LF UK a VFN (1. interní klinika, 2. interní klinika, 3. interní klinika, 4. interní klinika, Klinika Nefrologie, Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí), Revmatologická klinika 1. LF UK a Revmatologického ústavu, Interní klinika 1. LF UK a Ústřední vojenské nemocnice, a 2. IK LF a FN Plzeň.*

## LITERATURA

1. Fulmer T, Escobedo M, Berman A, et al. Physicians' Views on Advance Care Planning and End-of-Life Care Conversations. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66(6):1201-1205.
2. Dzeg E, Batten JN, Dohan D, et al. Hospital Culture and Intensity of End-of-Life Care at 3 Academic Medical Centers. *JAMA Intern Med.* 2023;183(8):839-848. Available from: DOI: <http:// doi: 10.1001/jamainternmed.2023.2450>.
3. Denney-Koelsch EM, Horowitz R, Quill T, et al. An Integrated, Developmental Four-Year Medical School Curriculum in Palliative Care: A Longitudinal Content Evaluation Based on National Competency Standards. *J Palliat Med.* 2019;21(9):1221-1233. Available from: <http:// doi: 10.1089/jpm.2017.0371>.
4. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med.* 2021;47(4):369-421. Available from: DOI: <http://doi: 10.1007/s00134-021-06368-4>.
5. Sdělení č. 96/2001 Sb. m. s., Ministerstva zahraničních věcí o přijetí Úmluvy na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Úmluva o lidských právech a biomedicíně. © AION CS 2010–2023 [cit. 2023-08-31]. Dostupné z WWW: <http:// zakonyprolidi.cz/ms/2001-96>.
6. Odpovědnost nemocnice za smrt dlouhodobě nemocné pacientky při jednostranném vydání pokynu Do Not Resuscitate („ne-resuscituj“). Ústavní soud, Brno, TZ 64/2023 [cit. 2023-08-31]. Available from: <http:// usoud.cz/aktualne/odpovednost-nemocnice-za-smrt-dlouhodobě-nemocne-pacientky-pri-jednostrannem-vydani-pokynu-do-not-resuscitate-ne-resuscituj>.
7. Reidy JA, Clark MA, Berman HA, et al. Paving the way for universal medical student training in serious illness communication: the Massachusetts Medical Schools' Collaborative. *BMC Med Educ.* 2022;22(1):654. Dostupné z DOI: <http:// doi: 10.1186/s12909-022-03702-2>.
8. Zdraví 2030: Strategický rámec rozvoje péče o zdraví v České republice do roku 2030. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky 2019. [cit. 2023-08-31]. Available from: <https:// www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/18700/40551/Zdravi2030\_FINAL16122019.pdf.pdf>.
9. Committee on Approaching Death: Addressing Key End of Life Issues; Institute of Medicine. *Dying in America: Improving Quality and Honoring Individual Preferences Near the End of Life.* Washington (DC): National Academies Press (US) 2015. Available from: DOI: <http:// doi: 10.17226/18748>.
10. Morden NE, Chang CH, Jacobson JO, et al. End-of-life care for Medicare beneficiaries with cancer is highly intensive overall and varies widely. *Health Aff (Millwood)* 2012; 31(4):786-96. Available from: DOI: <http:// doi: 10.1377/hlthaff.2011.0650>.
11. Slezáčková A, Dvořáčková K, Kopecký O, et al. Factors influencing the end-of-life decision-making process about care in hospitalized patients. *Faktory ovlivňující proces rozhodování o péči v závěru života u hospitalizovaných pacientů.* *Cas Lek Cesk.* 2021;160(5):176-184.
12. Curtis JR, et al. Intervention to promote communication about goals of care for hospitalized patients with serious illness: A randomized clinical trial. *JAMA* 2023 May 21; 329(23):2028-2037. Available from: DOI: <http:// doi: 10.1001/jama.2023.8812>.
13. Desai AV, Klimek VM, Chow K, et al. 1-2-3 Project: A Quality Improvement Initiative to Normalize and Systematize Palliative Care for All Patients With Cancer in the Outpatient Clinic Setting. *J Oncol Pract.* 2018;14(12):e775-e785. Available from: DOI: <http:// doi:10.1200/JOP.18.00346>.
14. Suk D, Kopecký O, Mlčochová D, et al. Studentská evaluace výuky paliativní medicíny na lékařské fakultě. *Paliativní medicína.* 2022;3(3):18-27.
15. Kentish-Barnes N, Poujol AL, Banse E, et al. Giving a voice to patients at high risk of dying in the intensive care unit: a multiple source approach. *Intensive Care Med.* 2023;49(7):808-819. Available from: DOI: <http:// doi: 10.1007/s00134-02307112w>.
16. Heyland DK, Dodek P, Rocker G, et al. What matters most in end-of-life care: perceptions of seriously ill patients and their family members. *CMAJ.* 2006;174(5):627-33. Available from: DOI: <http:// doi: 10.1503/cmaj.050626>.
17. Rusinová K. Smrt nesmí být tabu a s pacienty se musí mluvit. *Rozhovor s JUDr. Jaromírem Jirsou, soudcem Ústavního soudu. Paliativní medicína.* 2023;4(3):1-9.

# Sepsou asociovaná diseminovaná intravaskulárna koagulácia – stály problém súčasnosti

Jaromír Tupý

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

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC) je častou a život ohrozujúcou komplikáciou sepsy. Sepsa asociovaná s DIC je charakterizovaná ako systémová aktivácia pri koagulácii s potlačenou fibrinolýzou, ktorá vedie k dysfunkcii orgánov v kombinácii so systémovým intravaskulárnym zápalom. V tomto procese zohrávajú kľúčovú úlohu trombín, neutrofily, trombocyty, endotel a molekulárne vzorce spojené s poškodením ako súčasť imunotrombózy. Nedávne pokroky v chápaní patofyziológie umožnili diagnostikovať DIC spojenú so sepsou v skoršom načasovaní a s lepšou presnosťou. Pokrok v liečbe je však stále obmedzený a vyžaduje nové terapeutiká pre DIC spojenú so sepsou.

**Kľúčové slová:** sepsa, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, imunotrombóza, sepsou indukovaná koagulácia

## Sepsis – associated disseminated intravascular coagulation – a constant problem of the present

Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a common and life-threatening complication in sepsis. Sepsis-associated DIC is recognized as the systemic activation in coagulation with suppressed fibrinolysis that leads to organ dysfunction in combination with systemic intravascular inflammation. In this proces, thrombin, neutrophils, platelets, endothelium and damage-associated molecular patterns play a key role as part of immunothrombosis. Recent advances in the understanding of pathophysiology have made it possible to diagnose sepsis-associated DIC at earlier timing and with better accuracy. However, progress in the treatment is still limited, and requires new therapeutics for sepsis-associated DIC.

**Key words:** sepsis, disseminated intravascular coagulation, immunothrombosis, sepsis-induced coagulation

## Úvod

Sepsa je život ohrozujúca orgánová dysfunkcia spôsobená dysregulovanou odpoveďou hostiteľa na infekciu spojenú s významnou morbiditou a mortalitou (1). Len v Európe sa výskyt sepsy odhaduje na viac ako 3,4 milióna prípadov ročne – 700 000 z týchto pacientov neprežije hospitalizáciu a jedna tretina preživších zomiera počas prvého roka po hospitalizácii (2). Za významný prognostický faktor sa považuje závažnosť orgánovej dysfunkcie, ktorá sa zvyčajne hodnotí pomocou skóre Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (3).

Imunitný systém a imunitná odpoveď sú fyziologicky prepojené so systémom koagulácie a nadmerná aktivácia alebo dysregulácia imunitnej reakcie môže prispievať k vytvoreniu výrazne prokoagulačného prostredia. Tento vzťah je charakterizovaný termínom imunotrombóza

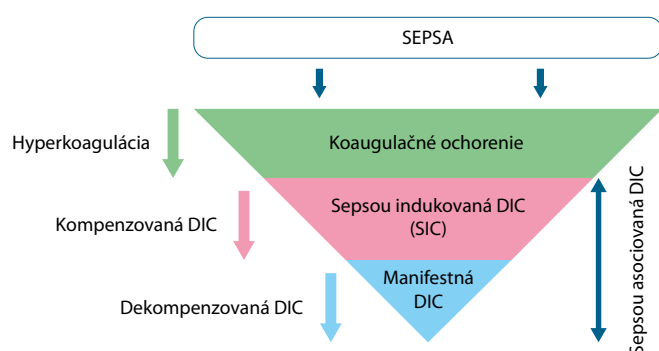
(Engelmann a Massberg) (4), pričom jeho predpokladaným „fyziologickým“ účelom je zrejme obrana hostiteľa hematogénnou cestou. Častým výsledkom ťažkej sepsy je neadekvátna aktivácia koagulačného systému, ktorej výsledkom môže byť diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC), charakterizovaná dysfunkciou orgánov a/alebo krvácaním a vysokou mortalitou (5).

Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu (ISTH) v roku 2001 definovala DIC ako „získaný syndróm charakterizovaný intravaskulárnou aktiváciou koagulácie so stratou lokalizácie vyplývajúcou z rôznych príčin. Môže pochádzať z mikrovaskulatury a spôsobiť jej poškodenie, ktoré, ak je dostatočne závažné, môže spôsobiť dysfunkciu orgánov“ a zároveň aj vydala diagnostické kritériá (7). Definícia syndrómu DIC a jeho diagnostika je však zložitá a nie celosvetovo zjednotená,

o čom svedčia aj rôzne skórovacie systémy. Jedným z posledných výstupov je aj návrh a klasifikácia ISTH novej kategórie identifikujúca skoršiu fázu DIC, nazvanú „sepsou indukovaná koagulopatia“ (SIC – sepsis-induced coagulopathy) (8).

Patofyziológia, fenotypová expresia a liečba DIC sa značne líšia v závislosti od základných príčinných ochorení. V spojitosti so sepsou sa prejavuje ako trombotický typ (menej často sa vyskytujúce hemoragické príhody), ktorý sa môže dynamicky meniť. Začína vystupňovanou koaguláciou – hyperkoaguláciou, poruchou cirkulácie a orgánovou dysfunkciou, ako reakcia hostiteľa na infekciu. Sepsou indukovaná koagulopatia (SIC) je skorá fáza DIC a potenciálny cieľ antikoagulačnej liečby. Pokročilé štádium je definované ako manifestná DIC s potenciálom suplementačnej terapie (Obr. 1) (6).

**Obr. 1.** Iniciácia a progresia imunotrombózy pri sepe



## Patogenéza sepsou asociovej DIC/SIC

V súčasnosti sa uznáva, že systémová aktivácia koagulácie a potlačené fibrinolytické dráhy sú hlavnými facilitátormi multiorgánovej dysfunkcie a smrti sepsou indukovanej DIC (9). Mechanizmy aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolýzy sú multifaktoriálne, ale za hlavný iniciátor koagulačných kaskád sa považuje tkanivový faktor. Spomedzi koagulačných faktorov je kritickým mediátorom, ktorý reguluje zápal a koaguláciu, trombín (10).

Monocyty/makrofágy sú odpoveďou prvej línie na patogény a integrujú imunitný a koagulačný systém vyvolávajúci v reakcii na ich detekciu prozápalovú a prokoagulačnú odpoveď (11). Ako receptory exprimujú Toll-like receptory (TLR – Toll-like receptors), Fcy-receptory a receptory spojené s G-proteínom, ktoré detegujú molekulárne vzory spojené s patogénmi (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) (12). TLR nielen reagujú na PAMP, ale tiež prenášajú väzbové signály stresových molekúl odvodených od hostiteľa, menovite molekulárne vzory spojené s poškodením (DAMP – damage-associated molecular patterns), čím spúšťajú začarovaný kruh zápalu a koagulácie (13). DAMP sú prozápalové látky uvoľňované hostiteľom, ktoré hrajú kľúčovú úlohu vo vrodennom imunitnom systéme, oprave tkaniva a tiež prispievajú k patogenéze zápalu a trombogenéze vedúcim k poruchám mikrocirkulácie a dysfunkcii orgánov. Príkladom DAMP, dôležitým iniciátorom koagulácie s potenciou indukovať DIC, sú históny, chromozomálna DNA, mitochondriálna DNA, nukleozómy, vysokomobilný proteín skupiny 1 (HMGB1 – high-mobility group box 1) a proteín tepelného šoku (14).

Po následnej viacstupňovej signálnej transdukcii monocytu/makrofágy produkujú prozápalové cytokíny (najmä interleukín (IL) 6, IL1 $\beta$  a faktor nekrotizujúci nádory  $\alpha$  (TNF) a chemokíny, ktoré aktivujú neutrofile a upregulujú expresiu tkanivového faktora (TF), fosfatidylserínu (PS) a inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1 – plasminogen activator inhibitor 1), čo spúšťa koagulačnú kaskádu a posilňuje prokoagulačný stav. Navyše makrofágy prostredníctvom inflamazómu produkujú IL1 a IL18, ktoré napomáhajú aktivovať endotelové bunky, čo ďalej potencieje protrombotické prostredie (15).

Aktivované neutrofile usmrčujú patogény pomocou proteáz, reaktívnych foriem kyslíka a uvoľňovaním špecifických sietí, tzv. neutrofilných extracelulárnych pascí (NET – neutrophil extracellular traps). Tie zachytávajú peptidy s antimikrobiálnymi vlastnosťami (napr. myeloperoxidáza, defenzíny, neutrofilná elastáza), čím vycytávajú patogény a napomáhajú tak v ich likvidácii (16). Zároveň NETs obsahujú histony, ktoré sa podieľajú na aktivácii trombocytov a zodpovedajú za zhromažďovanie prokoagulačných komponentov, ako sú doštičky a koagulačné faktory (napr. vWF, TF a fibrín). Neutrofile ďalej produkujú rad cytokínov (napr. IL1 $\beta$ , IL1Ra, IL6 alebo TNF $\alpha$ ), ktoré ďalej môžu potenciovat imunitnú odpoveď (17). Na vytvorení prokoagulačného prostredia sa podieľajú viacerými mechanizmami. Jednak produkujú serínové proteázy (ako je katepsín G a neutrofilová elastáza), ktoré aktivujú faktor X, a tak aktivujú koagulačnú kaskádu, a na druhej strane štiepia inhibitor TF (TFPI – Tissue Factor Pathway Inhibitor), čím potencujú prokoagulačný stav. Ďalej produkujú TF, k čomu sú stimulované aj C5a zložkou komplementu a sú tak súčasťou osi komplement/neutrofile/TF uplatňujúcej sa pri imunotrombóze (18).

Popri participácii na tvorbe koagula môžu mať trombocyty aj iné úlohy a podporovať nielen prokoagulačné prostredie, ale aj zápalovú odpoveď uvoľňovaním prozápalových cytokínov. Na obrane hostiteľa sa krvné doštičky podieľajú rozvojom tvorby trombu prostredníctvom expresie adhézných molekúl, uvoľňovaním zložiek granúl, ako je doštičkový faktor 4 (PF4 – platelet factor 4), von Willebrandov faktor (vWF) a prokoagulačné mikrovezikuly. Tieto reakcie vedú k intravaskulárnej tvorbe mikrotrombov (imunotrombóza) na ochranu hostiteľa pred infekciou (19).

Trombín, ako ústredný faktor, upreguluje prozápalové a prokoagulačné reakcie väzbou na proteázou aktivovaný receptor-1 (PAR-1 – protease-activated receptor-1) exprimovaný na monocytoch, neutrofiloch, krvných doštičkách a endotelových bunkách (20). Zároveň indikuje exocytózu Weibel-Paladeho teliesok, ktorá uvoľňuje vWF z endotelových buniek a deštruuje ich štiepením komplementov a tvorbou komplexov atakujúcich membránu (MAC – membrane attack complexes) (8).

Aktivácia, porucha funkcie a prípadná deštrukcia endotelálnych buniek (EB) s odhalením subendotelálneho protrombogénneho povrchu sa na patofyziológii imunotrombózy podieľa veľmi významným spôsobom. Aktivované polymorfonukleárne neutrofile uvoľňujú NET, reaktívne formy kyslíka a prozápalové mediátory (interleukíny a tumor nekrotizujúce faktory  $\alpha$  a  $\beta$ ), v dôsledku čoho strácajú vaskulárne EB svoje antitrombotické vlastnosti zníženou produkciou oxidu dusnatého/prostaglandínu I $_2$ , inhibítora dráhy tkanivového faktora (TAFI – tissue factor pathway inhibitor) a narušením glykokalyxu. Poškodené EB

uvolňujú trombogénne molekuly vrátane TF, vWF a adhézných molekúl a stimulujú adhéziu, agregáciu krvných doštičiek a koaguláciu (21). Endotelové bunky, cestou produkcie PAI-1, sú zodpovedné za supresiu fibrinolýzy (tzv. fibrinolytické vypnutie), ktorá je kritickým znakom poruchy koagulácie pri sepe. Zároveň sa z povrchu endotelu proteolyticky štiepi trombomodulín, čo spolu so zvýšenou vaskulárnou permeabilitou fyziologických antikoagulačných faktorov, ako sú antitrombín a proteín C, taktiež napomáha rozsiahlej tvorbe mikrotrombov počas sepsy (22) – obrázok 2.

Pri sepe indukovanej DIC dochádza k aktivácii komplementu, čoho výsledkom je vytváranie komplexu atakujúceho membránu (MAC – Membrane Attack Complex). Ten je schopný štiepiť protrombín s ďalším prepojením s koagulačnou kaskádou. Okrem toho, zložky komplementu interagujú s hemostázou aj schopnosťou produkcie TF (C5a zložka) a aktivácie trombocytov (C3a zložka a MAC) (23).

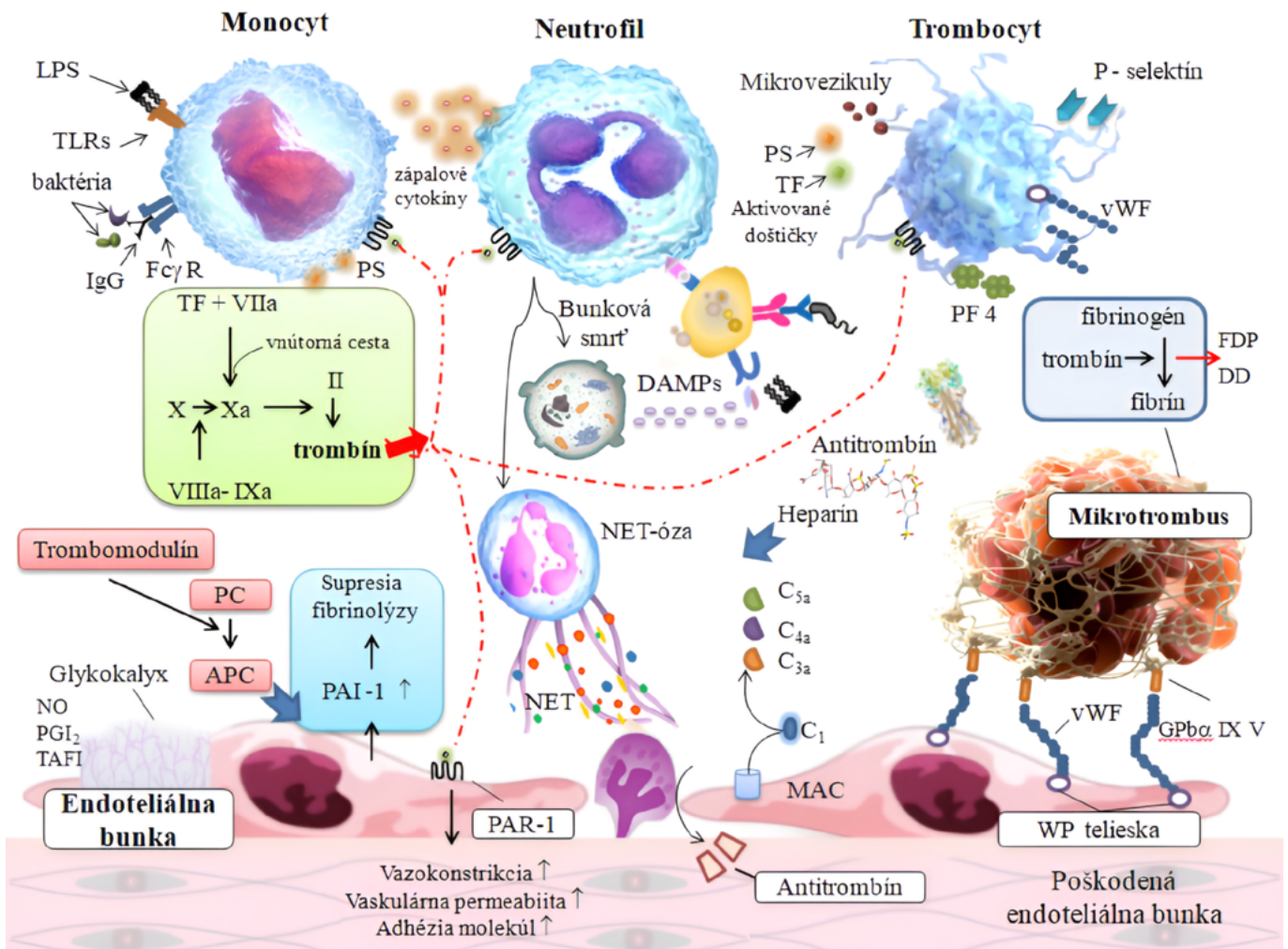
Nedávno bol pri sepe indukovanej DIC rozpoznávaný aj znížený antitrombotický efekt vplyvom zvýšenej hladiny angiotenzínu II a zníženej aktivity angiotenzín-konvertujúceho enzýmu 2 (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2) (24). Pozornosť priťahujú aj endotelové

odpovede prostredníctvom narušenia systému angiopoetín/Tie2, pri ktorom sa vplyvom na apoptózu endotelových buniek, vaskulárnu endotelovú permeabilitu a adhéziu leukocytov mení jeho pôvodný efekt na protrombotický účinok (25).

## Diagnostika a skórovacie systémy DIC/SIC

V diagnostike je nutné si uvedomiť, že žiadny jednotlivý laboratórny test nie je pre DIC špecifický, vždy treba hodnotiť zároveň komplexne kliniku a sledovať dynamiku vývoja vykonávaných vyšetrení. Najväčší význam má prítomnosť základného ochorenia (DIC je syndróm), hodnotenie zmien krvného obrazu (vrátane počtu trombocytov), základnej koagulácie (aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, PT – protrombínový čas, FBG – fibrinogén, TT – trombínový čas), aktivity antitrombínu a dynamiky koagulačných zmien, vrátane zmien koncentrácie molekulárnych markerov koagulácie (najdostupnejšie D-diméry). Stojí za zmienku, že globálne koagulačné testy sú v tomto ohľade najmenej spoľahlivé a napriek množstvu potenciálnych biomarkerov, stavia na nich väčšina skórovacích schém (26).

**Obr. 2.** Patofyziológia poruchy koagulácie spojenej so sepsou



APC – aktivovaný proteín C; C – komplement; DAMPs – molekulárne vzory spojené s poškodením; DD – D-diméry, FcγR – Fcγ receptor; FDP – fibrín/fibrinogén degradačné produkty; GP – glykoproteín; LPS – lyposacharid; MAC – komplex atakujúci membránu; NETs – neutrofilné extracelulárne pasce; NO – oxid dusnatý; PAI-1 – inhibitor aktívátora plazminogénu-1; PAR-1 – proteázou aktivovaný receptor; PC – proteín C; PF 4 – doštičkový faktor 4; PGI<sub>2</sub> – prostacyklín I<sub>2</sub>; PS – fosfatidylserín; TAFI – Inhibitor fibrinolýzy aktivovaný trombínom; TF – tkanivový faktor; TLRs – Toll-like receptor; vWF – vonWillebrandov faktor; WP telieska – Weibel-Paladeho telieska

## Manifestná DIC

V praxi najrozšírenejším skórovacím systémom je schéma schválená vedeckým a normalizačným výborom ISTH pre DIC. Ten odporučil kritériá pre manifestnú „overt“ DIC, ktoré zdôrazňovali laboratórne parametre vrátane počtu krvných doštičiek, pomeru protrombínového času, fibrinogénu a D-diméru ako ďalšieho markera súvisiaceho s fibrínom (27) – tabuľka 1.

Špeciálne navrhnuté pre DIC pri sepsu a traume sú kritériá Japonskej asociácie pre akútnu medicínu (JAAM – Japanese Association for Acute Medicine), kde bolo eliminované skóre pre fibrinogén, ale pridané skóre pre syndróm systémovej zápalovej odpovede (SIRS) (28) – tabuľka 1. Po aktualizácii definície sepsy na Sepsu-3 (1) sa však kritériá JAAM DIC pre SIRS stali zastaranými.

## Sepsou indukovaná koagulopatia

Jedným z charakteristických znakov DIC spojenej so sepsou (na rozdiel od DIC súvisiacej s malignitou) je nadmerné potlačenie fibrinolýzy spôsobenej nadprodukciou PAI-1, s potenciálom pre súvisiace protrombotické účinky (29). Výsledkom je, že pri DIC spojenom so sepsou sa často vyvinie orgánová dysfunkcia v dôsledku zníženej perfúzie tkaniva, zatiaľ čo systémové krvácanie je častejším znakom pri nonsepsu – fibrinolytickom fenotype DIC. V dôsledku toho nie je hypofibrinogénia pri sepsu bežná a zvýšenie na fibrínové súvisiace markery nesúvisí so závažnosťou sepsy. Naopak, pokles počtu krvných doštičiek a predĺženie PT koreluje so zvýšenou mortalitou pri sepsu (30).

Na základe týchto úvah vyvinul SSC ISTH pre DIC v roku 2017 kritériá SIC na kategorizáciu pacientov so „sepsou a poruchami koagulácie“ (31). Tieto kritériá boli tiež navrhnuté tak, aby boli relevantné pre aktualizované kritériá sepsy-3, ktoré definovali sepsu ako „život ohrozujúca orgánová dysfunkcia spôsobená dysregulovanou reakciou hostiteľa na infekciu“ (1). V tomto prostredí sa skóre SOFA používa na diagnostiku

orgánovej dysfunkcie, a preto by sa SIC mala definovať ako „infekciou indukovaná orgánová dysfunkcia a koagulopatia“ (32). Diagnostické kritériá SIC sú jednoduché a zahŕňajú iba tri položky: počet krvných doštičiek, PT – medzinárodný normalizovaný pomer (INR – international normalized ratio) a skóre SOFA – tabuľka 1.

V súlade s tým bol autormi Iba et al. navrhnutý zjednodušený „dvojkrokový“ sekvenčný skórovací systém na včasnú detekciu DIC, pozostávajúci z prvého skríningu so skóre SIC a u pacientov, ktorí spĺňajú kritériá pre SIC, výpočet skóre manifestného DIC ako druhý krok (33). Systém vychádza z primárneho cieľa diagnostiky SIC, a to neidentifikovať septických pacientov s vysokým rizikom úmrtia, ale pacientov, ktorí môžu mať prospech z antikoagulačnej liečby (34).

## Diferenciálna diagnostika sepsou asociovej DIC/SIC

Včasná diagnostika DIC vyvolanej sepsou je dôležitá pre manažment a môže potenciálne zlepšiť výsledky (35). Medzi dôležité diferenciálne-diagnostické príklady súčasnosti patria stavy spojené s trombózou a trombocytopeniou ako sú Covid-19, homofagocytárny syndróm (HPS – hemophagocytic syndrome), antifosfolipidový syndróm (APS – antiphospholipid syndrome) alebo jednotky trombotickej mikroangiopatie (TMA) ako sú atypický hemolytický uremický syndróm (aHUS) alebo trombotická trombocytopenická purpura (TTP) (36). Ich podobnosti a rozdiely prináša tabuľka 2.

V prípade diferenciálnej diagnostiky trombocytopenie u pacientov so suspektou sepsou (Obr. 3) môže byť algoritmus vyšetrení podmienený vstupným pomerom protrombínového času (PT) alebo hladinou produktov degradácie fibrínu/fibrinogénu (37). V prípade zvýšenia je predpoklad sepsou asociovej DIC (nutné vylúčiť ochorenie pečene). V opačnom prípade možno predpokladať iné ochorenia. Širokú skupinu tvoria klinické jednotky v spojitosti s mikroangiopatickou hemolytickou

**Tab. 1.** Skórovací systém ISTH SIC a DIC, JAAM DIC – upravené podľa Taylor et al., 2001; Gando et al., 2006; Iba et al., 2017 (8, 28, 31)

	Body	SIC (ISTH)	Manifestná DIC (ISTH)	DIC (JAAM – 2016)
Počet krvných doštičiek ( $\times 10^9/l$ )	3			< 80 resp. ≥ 50 % pokles v priebehu 24 hodín
	2	< 100	< 50	—
	1	≥ 100 – < 150	≥ 50 – < 100	≥ 80 – < 120 alebo ≥ 30 % pokles v priebehu 24 hodín
FDP alebo DD (vzostup)	3	—	vysoký	> 25 $\mu g/ml$
	2	—	stredne zvýšený	—
	1	—	v norme	≥ 10 – ≤ 25 $\mu g/ml$
Protrombínový čas (PT) – INR	2	> 1,4	dlhší o ≥ 6 s	
	1	> 1,2 – ≤ 1,4 (PT-INR)	dlhší o ≥ 3 – < 6 s	≥ 1,2 (PT pomer)
Fibrinogén (g/l)	1	—	< 1	
Celkové skóre SOFA	≥ 2	2	—	
	1	1	—	
SIRS skóre	1			≥ 3
Celkové skóre pre SIC/DIC	≥ 4	≥ 5	≥ 4	

Celkové skóre SOFA je súčtom 4 položiek (respiračná, kardiovaskulárna, pečeneňová a renálna SOFA).

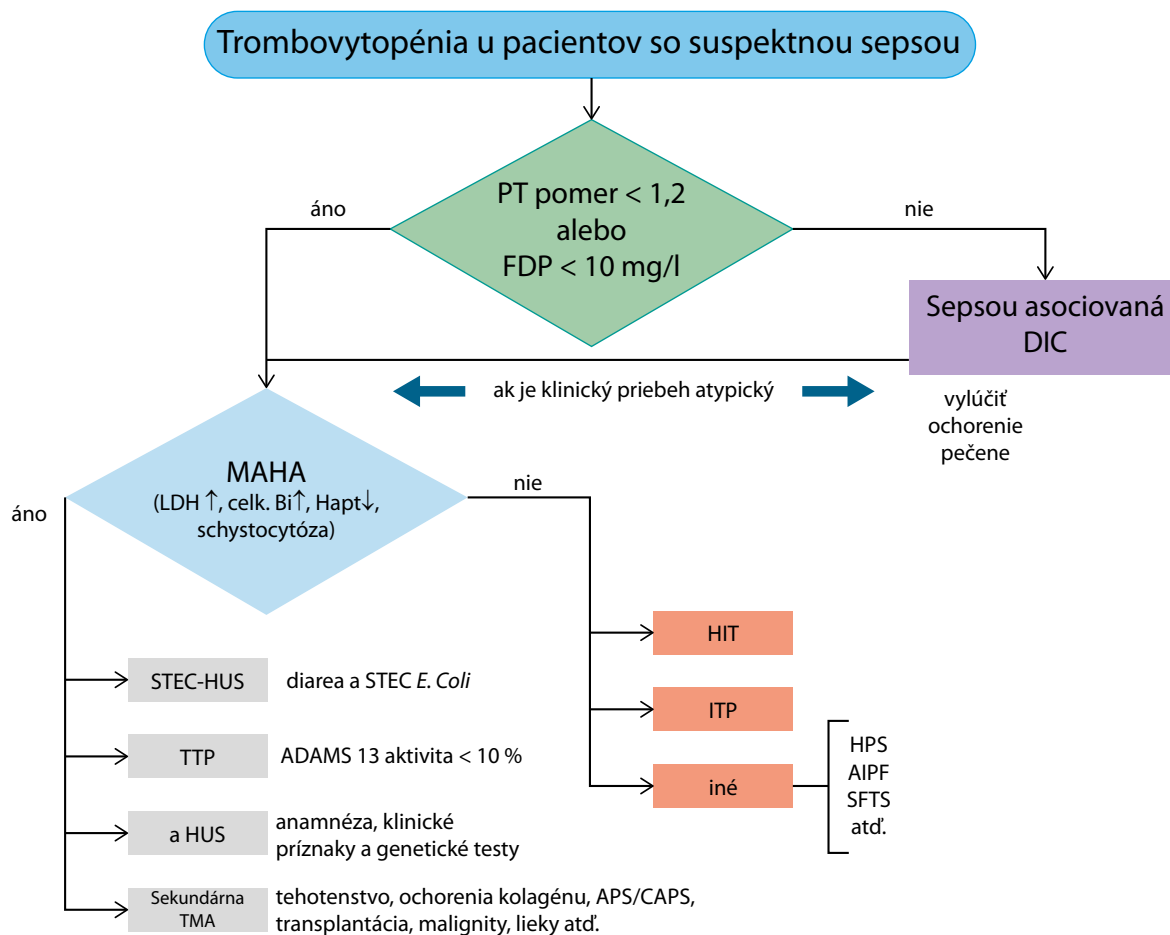
SIRS skóre: teplota < 36 °C alebo > 38 °C, srdcová frekvencia > 90 úderov/min, frekvencia dýchania > 20 dychov/min alebo PaCO<sub>2</sub> < 4,3 kPa, WBC > 12 × 10<sup>9</sup>/l, < 4 × 10<sup>9</sup>/l alebo 10 % prítomných nezrelých foriem.

DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia; FDP – produkty degradácie fibrínu; INR – medzinárodný normalizovaný pomer; ISTH – Medzinárodná spoločnosť pre trombózu a hemostázu; JAAM – Japonská spoločnosť pre akútnu medicínu; SIC – sepsou indukovaná koagulopatia; SIRS – syndróm systémovej zápalovej odpovede; SOFA – hodnotenie sekvenčného zlyhania orgánov, WBC – leukocyty

**Tab. 2.** Podobnosti a rozdiely v tromboze a laboratórnych údajoch medzi DIC/SIC a diferenciálnymi ochoreniami – upravené podľa Iba et al., 2020 (36).

	Primárna príčina a cieľ koagulopatie	Trombo-embolizmus	Počet Trc	D-dimer	PT/aPTT	FBG	AT	Aktivovaný komplement / vWF	Antifosfolipidové protilátky	Zápalové cytokíny (IL-1 $\beta$ , IL-6)
DIC/SIC	Makrofág/ endotelialna bunka	Mikro-trombóza	↓	↑	↑	→ ↓	↓	-	-	↑
Covid-19	Makrofág/ endotelialna bunka	Mikro-trombóza/ venózna trombóza	↑↓	↑	→↑	↑	→	+	+	↑
HPS	Zápalové cytokíny	Mikro-trombóza/ venózna trombóza	↓	→	→	→	→	-	-	↑
APS	Antifosfolipidové protilátky	Arteriálna/ venózna trombóza	↓	→	PT → aPTT ↑	→	→	-	+	-
TMA (aHUS/ TTP)	Komplement/ ADAMTS 13	Mikro-trombóza/ arteriálna/ venózna trombóza	↓	→↑	→	→	→	aHUS +/- TTP -/+	-	-

DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia; SIC – sepsou indukovaná koagulopatia; HPS – hemofagocytový syndróm; APS – antifosfolipidový syndróm; TMA – trombotická mikroangiopatia; aHUS – atypický hemolytický uremický syndróm; TTP – trombotická trombocytopenická purpura; PT – protrombinový čas; aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; FBG – fibrinogén; AT – antitrombín; vWF – von Willebrandov faktor; IL – interleukín

**Obr. 3.** Algoritmus na odlišenie DIC súvisiaceho so sepsou od iných ochorení s trombocytopéniou – upravené podľa Iba et al. 2019 (37)

aHUS – atypický hemolytický uremický syndróm; AIPF – akútna infekčná purpura fulminans; CAPS – katastrofický antifosfolipidový syndróm; celk. Bi – celkový bilirubín; FDP – fibrín/fibrinogén degradačné produkty; Hapt. – haptoglobín; HIT – heparínom indukovaná trombocytopenia; HPS – hemofagocytový syndróm; ITP – imúnna trombocytopenia; LDH – laktát dehydrogenáza; MAHA – mikroangiopatická hemolytická anémia; PT – protrombinový čas; SFTS – syndróm ťažkej horúčky a trombocytopenie; STEC-HUS – HUS vyvolaný STEC (Shiga toxin-produkujúci Escherichia coli); TAFRO – syndróm trombocytopenie, anasarky, horúčky, retikulínová myelofibróza a organomegálie; TMA – trombotická mikroangiopatia; TTP – trombotická trombocytopenická purpura

anémiou (MAHA), do ktorej môžeme zahrnúť: STEC-HUS - hemolytický uremický syndróm vyvolaný Escherichia coli produkujúcim Shiga toxínom, TTP alebo aHUS. Podobne je možnosť zvažiť sekundárne TMA

ako tehotenstvo, ochorenia kolagénu, antifosfolipidový syndróm, po-transplantačné stavy, malignity, lieky či iné. Ak prítomnosť MAHA nie je rozpoznaná, existuje možnosť iných chorôb, ako je napríklad heparínom

indukovaná trombocytopenia (HIT), imúnna trombocytopenia (ITP), hemofagocytový syndróm (HPS – hemophagocytic syndrome), akútna infekčná purpura fulminans (AIPF – acute infectious purpura fulminans), syndróm ťažkej horúčky a trombocytopenie (SFTS – severe fever and thrombocytopenia syndrome) alebo TAFRO syndróm (trombocytopenia, anasarka, horúčka, retikulínová myelofibróza a organomegália).

## Prevalencia a mortalita DIC spojených so sepsou

Pri sepe sa prevalencia DIC líši v závislosti od cieľových skupín a diagnostických kritérií, ale mortalita je vždy vyššia u pacientov s DIC v porovnaní s pacientmi bez DIC (8). Gando a spol. (28) skúmali výskyt a mortalitu manifestnej DIC a JAAM DIC u septických pacientov (Sepsa-1) a uviedli, že výskyt bol 18,1 % vs. 46,8 % a mortalita 38,1 % oproti 38,4 %. Ďalšia retrospektívna kohortová štúdia, ktorá skúmala prevalenciu a mortalitu sepsou asociovej koagulopatie manifestnej u 1 892 pacientov so sepsou (Sepsa-1) uvádzala, že prevalencia a mortalita boli 29,3 % a 38,4 % pri manifestnej DIC; 61,4 % a 33,9 % pri JAAM DIC a 60,8 % resp. 32,5 % pri SIC (38). Údaje zo skupiny 296 subjektov so sepsou-3 uvádzali prevalenciu manifestnej DIC, modifikovaného JAAM DIC (skóre SIRS bolo nahradené aktivitou antitrombínu) a SIC 22,6 %, 43,2 % respektíve 56,1 % a 28-dňová úmrtnosť 5,2 %, 47,7 % a 44,0 % (39). Podobne Lu a spol. (40), v štúdiu u 9 432 pacientov so SIC, uviedli

že 28-dňová mortalita bola 34 % u pacientov so SIC v porovnaní s 25 % u pacientov bez SIC a zároveň prítomnosť SIC bola nezávislým rizikovým faktorom pre 28-dňovú mortalitu s pomerom pravdepodobnosti 1,52 (95 % interval spoľahlivosti [CI]: 1,39 až 1,67). Tieto údaje naznačujú, že prevalencia DIC sa líši na základe definícií, ale mortalita DIC spojených so sepsou presiahla 30 % bez ohľadu na diagnostické kritériá.

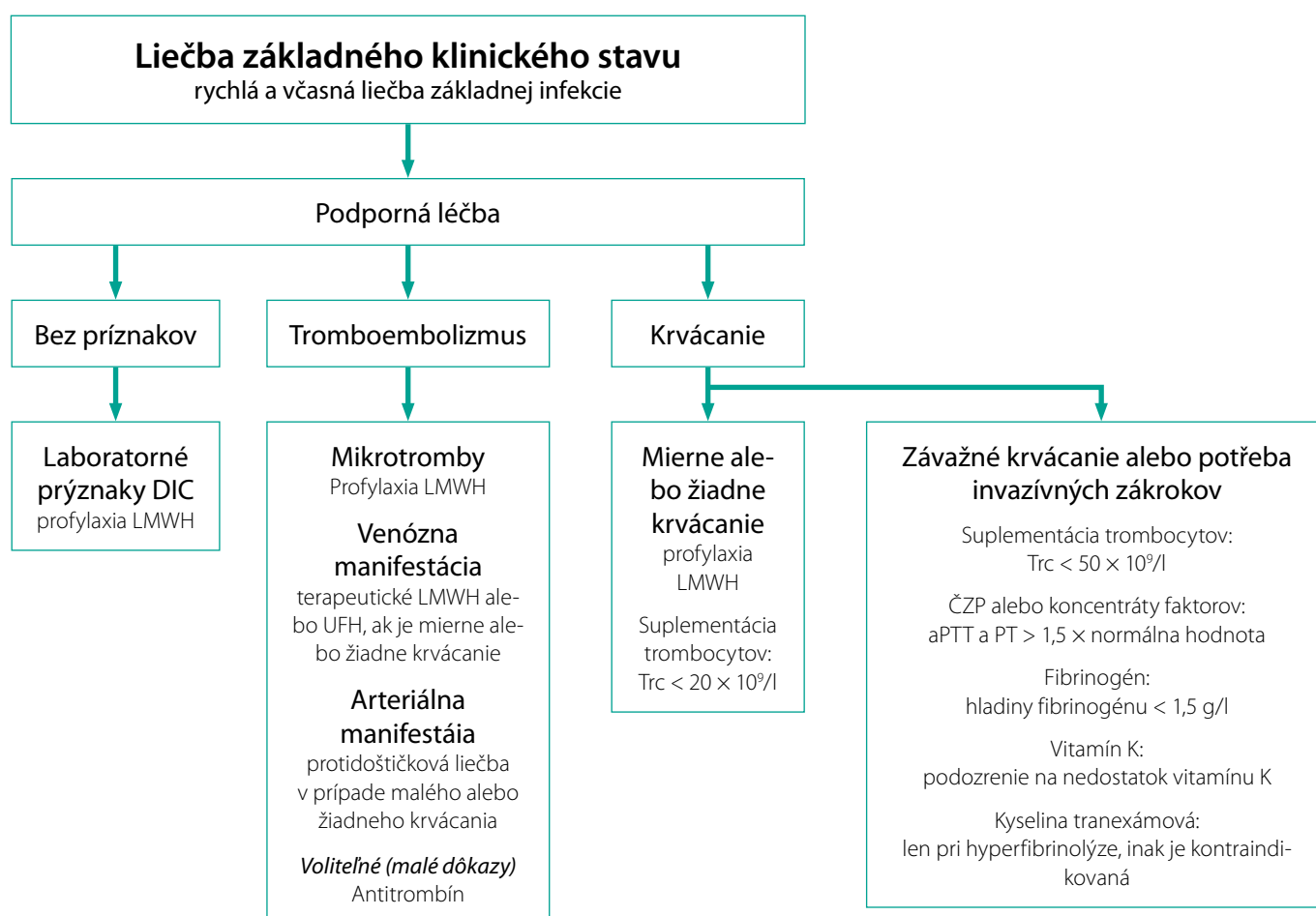
## Liečba sepsou asociovej DIC/SIC

Rozhodujúce pre manažment koagulopatie vyvolanej sepsou je rýchla a včasná liečba základnej infekcie. Vo všeobecnosti modalita podpornej liečby DIC/SIC sú v závislosti od klinických a laboratórnych ukazovateľov – obrázok 4. V prípade špecifickej, sepsou asociovej DIC, napriek celosvetovo množstvu odporúčaní, avšak neexistuje jednotný terapeutický konsenzus.

## Antitrombotická liečba

V súvislosti s DIC vyvolanou sepsou boli rozsiahlo študované ďalšie stratégie zamerané na potlačenie protrombotických účinkov. Ako najperspektívnejšie sa javili heparíny a prirodzené inhibítory, avšak takmer všetky randomizované kontrolované štúdie (RCT – randomized controlled trial), nepreukázali jednoznačný prínos pre prežitie. Nutné však dodať, že väčšina týchto štúdií zahŕňala pacientov so sepsou, ale

**Obr. 4.** Vývojový diagram sumarizujúci liečebné odporúčania v DIC na základe odborných odporúčaní a usmernení spoločností (41, 42, 43)



aPTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; DIC – diseminovaná intravaskulárna koagulácia; FFP – čerstvá mrazená plazma; LMWH – nízkomolekulový heparín; PT – protrombínový čas; VTE – venózna tromboembólia; UFH – nefrakcionovaný heparín

bez diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, čím mohli byť zásadne ovplyvnené ich výsledky.

## Heparíny

Účelom antikoagulačnej liečby heparínov a heparinoidov je obnoviť perfúziu orgánov, a tým zabrániť následnej dysfunkcii orgánov spôsobenej mikrotrombami. Napriek tomu, že žiadna veľká randomizovaná kontrolovaná štúdia neskúmala samotný heparín na DIC spojenú so sepsou, sa heparíny u septických pacientov aj na základe dostupných metaanalýz a vplyvu na mieru 28-dňovej mortality bežne používajú (44, 45, 46).

Dávka heparínov je v závislosti od manifestácie ochorenia. Je nutné ju prerušiť u krvácajúcich pacientov, alebo v prípade poklesu krvných doštičiek pod  $20 \times 10^9/l$  (42).

## Prirodzené inhibítory

Antitrombín je jedným z najdôležitejších fyziologických antikoagulantov, o ktorom sa predpokladá, že potláča akútne zápalové reakcie pri sepe. Je však rýchlo spotrebovaný trombínom, štiepený neutrofilnou elastázou a bakteriálnym enzýmom termolizínom, čo vedie k jeho inaktivácii. V mechanizme účinku sa predpokladá aj schopnosť tlmieť poškodenie glykokalyx väzbou na heparan sulfát endotelových buniek (47), čím možno tiež vysvetliť, prečo boli priaznivé účinky antitrombínu zrušené súčasným užívaním heparínu.

Napriek predpokladom, bohužiaľ účinnosť suplementácie antitrombínu v rozsiahlej randomizovanej kontrolovanej štúdii známej ako KyberSept nebola potvrdená (48). Avšak Kienast a spol. (49) vykonali post hoc analýzu u 563 pacientov, ktorí mali DIC a nedostávali súbežne heparín a zaznamenali absolútne zníženie 28-dňovej mortality o 14,6 % v skupine s antitrombínom ( $P=0,02$ ) (33). Obdobné výsledky následne preukázal aj Tagami et al. (50), čo viedlo k zaradeniu antitrombínu do japonských odporúčaní pre klinickú prax na zvládanie sepsy a septického šoku pri sepe asociovej DIC so zníženými aktivitami antitrombínu (6). Britský výbor pre štandardy v hematológii a ISTH však použitie antitrombínu neodporúča (42).

Trombomodulín je endotelálny antikoagulačný kofaktor, ktorý podporuje trombínom sprostredkovanú aktiváciu proteínu C. Okrem toho sa predpokladá, že jeho doména podobná lektínu potláča zápalové reakcie prostredníctvom inaktívacie DAMP (8). Keďže expresia trombomodulínu je počas sepsy znížená, možnosť terapeutickú modalitu viedla k analýzám (Aikawa et al., SCARLET ART-123 – rekombinantný trombomodulín alfa – Recomodulin), ktoré zaznamenali zlepšenie a nevýznamné zníženie mortality (51, 52).

Rekombinantný aktivovaný proteín C bol prvým antikoagulantom schváleným na liečbu sepsy po úspechu vo veľkej RCT s názvom PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis) (53). Na druhej strane štúdia RESOLVE vykonaná v pediatrickej populácii s ťažkou sepsou liečených rAPC – DDA (aktivovaný alfadrotrekogín) nepreukázala žiadny klinický prínos liečby pri 28-dňovej mortalite a zároveň bol pozorovaný zvýšený výskyt intrakraniálneho krvácania (54). Nedostatočný efekt a výsledky v spojení s krvácajúcimi komplikáciami zaznamenali aj nasledujúce

štúdie ADDRESS (55) a PROWESS-SHOCK (56), čo viedlo k stiahnutiu rekombinantného aktivovaného proteínu C.

Pokiaľ ide o použitie rekombinantného TFPI, vstupná RCT 2. fázy zameraná na sepsu zaznamenala trend k zníženiu 28-dňovej úmrtnosti. Následná štúdia 3. fázy (OPTIMIST) však takýto účinok nepreukázala (57). Po týchto dvoch štúdiách bola vykonaná tretia RCT (CAPTIVATE) u pacientov s pneumóniou (58). V liečenej skupine sa opäť nezistil žiadny prínos prežitia napriek zlepšeniu parametrov koagulácie, čo viedlo k odsunutiu záujmu o výskum rekombinantného TFPI.

## Podporná liečba krvácajúcich komplikácií

Liečba krvácajúcich komplikácií pri sepsou asociovej DIC je predovšetkým založená na substitúcii krvných doštičiek a koagulačných faktorov. Ich účinnosť nebola hodnotená v RCT, ktoré skúmali výlučne pacienta s DIC, a preto odporúčania uvedené nižšie a na obrázku 4 sú založené na súhrne odborných stanovísk a medzinárodných usmernení (42).

### Koncentrát krvných doštičiek

Na základe odborného konsenzu sa odporúča podávanie trombocytových koncentrátov pri hodnotách trombocytov pod  $50 \times 10^9/l$  u pacientov s DIC s veľkým krvácaním alebo pacientov s vysokým rizikom krvácania (59). U pacientov s DIC a miernym alebo žiadnym krvácaním je akceptovaná hranica  $20 \times 10^9/l$  (43).

### Koagulačné faktory

Podľa odborného konsenzu je substitúcia koagulačnými faktormi indikovaná u pacientov s veľkým krvácaním a aPTT a/alebo PT viac ako 1,5-násobkom normálnej hodnoty (43, 60).

Prvou voľbou na substitúciu koagulačných faktorov je čerstvá zmrazená plazma s iniciálnou dávkou  $15 - 30 \text{ ml/kg}$  (42,60).

Pri riziku objemového preťaženia plazmou sa môže uprednostniť koncentrát aktivovaného protrombínového komplexu (aPCC), ktorý najčastejšie obsahuje vitamín K-dependentné faktory FII, FVII, FIX a FX a prirodzené antikoagulanty, ako proteín C (60). V súvislosti s použitím aPCC boli hlásené arteriálne a venózne tromboembolické komplikácie.

Vitamín K je užitočnou alternatívou korekcie koagulačných faktorov závislých od vitamínu K, ale nebude mať podstatný účinok skôr ako po 6 hodinách (59).

Špecifický deficit fibrinogénu možno nahradiť formou koncentráту fibrinogénu alebo kryoprecipitátom. U krvácajúcich pacientov je cieľom udržať fibrinogén nad  $1,5 \text{ g/l}$ . Podanie  $30 \text{ mg/kg}$  koncentráту fibrinogénu zvýši jeho hladinu o  $1 \text{ g/l}$ . Pre kryoprecipitát sa na zvýšenie hladín fibrinogénu odporúčajú dva pooly. Limitom medikácie fibrinogénu je zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikácií (42, 60).

Aktivovaný rekombinantný faktor VII (rVIIa) je určený na "liečbu" akútneho, život ohrozujúceho krvácania, ktoré nie je zvládnuteľné inými liečebnými prípravkami, a to ako ultimum refugium s cieľom dosiahnuť účinnú hemostázu a vznik definitívnej hemostatickej zátky. Odporúčaná počiatočná dávka je  $90 \mu\text{g/kg}$ , trvanie liečby a interval medzi aplikáciami závisí od závažnosti krvácania (59).

## Antifibrinolytiká

Keďže supresia endogénnej fibrinolýzy je najčastejšou zmenou fibrinolýzy pri DIC vyvolanom sepsou, použitie antifibrinolytík (kyselina tranexamová) sa u týchto pacientov vo všeobecnosti neodporúča (42, 60).

## Záver

Diseminovaná intravaskulárna koagulácia je život ohrozujúca komplikácia charakterizovaná systémovou aktiváciou koagulácie vznikajú

úca ako častá komplikácia sepsy. Je spojená s potlačením fibrinolýzy, ktorá môže ľahko progredovať do dysfunkcie a zlyhania viacerých orgánov, čo vyvoláva potrebu včasnej diagnostiky a intervencie. Na tento účel bolo navrhnutých niekoľko súborov kritérií, z ktorých v súčasnosti dominuje sekvenčná diagnostika pomocou kritérií SIC a manifestnej DIC. Táto stratégia umožňuje posúdenie závažnosti stavu každého pacienta, od ktorého sa odvíja charakter liečby. Tá je však napriek pokrokom vo výskume patofyziológie rozporuplná a vyžaduje ďalšie štúdie.

## LITERATÚRA

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-810.
- The Brussels Sepsis Resolution. Global Sepsis Alliance, Brussels, March 20th, 2018.
- Howell MD, Davis AM. Management of sepsis and septic shock. *JAMA*. 2017;317:847-8.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(01):34-45.
- Martinod K, Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets*. 2021;32(3):314-324.
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327-30.
- Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7:e017046.
- Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *J Intensive Care*. 2023; 11(1):24.
- Gando S, Fujishima S, Saitoh D, Shiraiishi A, et al. The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res*. 2020;191:15-21.
- Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. *International Journal of Hematology*. 2021;113:24-33.
- Futosi K, Fodor S, Mócsai A. Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(3):638-50.
- Iba T, Levi M, Levy JH. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2022;20(11):2475-84.
- Salomão R, Martins PS, Brunialti MK, et al. TLR signaling pathway in patients with sepsis. *Shock*. 2008;30(Suppl 1):73-7.
- Liaw PC, Ito T, Iba T, Thachil J, Zeerleder S. DAMP and DIC: the role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. *Blood Rev*. 2016;30(04):257-261.
- Gould TJ, Lysov S, Zwystun LL, et al. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Extracellular histones increase tissue factor activity and enhance thrombin generation by human blood monocytes. *Shock*. 2016;46(6):655-62.
- Pérez-Figueroa E, Álvarez-Carrasco P, Ortega E, Maldonado-Bernal C. Neutrophils: many ways to die. *Front Immunol*. 2021;12:631821.
- Bonaventura A, Liberale L, Carbone F, et al. The Pathophysiological Role of Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Diseases. *Thromb Haemost*. 2018;118(1):6-27.
- Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020; 130(11):6151-6157.
- Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in sepsis: an update on experimental models and clinical data. *Front Immunol*. 2019;10:1687.
- José RJ, Williams AE, Mercer PF, Sulikowski MG, Brown JS, Chambers RC. Regulation of neutrophilic inflammation by proteinase-activated receptor 1 during bacterial pulmonary infection. *J Immunol*. 2015;194(12):6024-34.
- Joffe J, Hellman J, Ince C, Ait-Oufella H. Endothelial responses in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):361-70.
- Ito T, Kakuuchi M, Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation. *Crit Care*. 2021;25(1):95.
- Jamal M, Bangash HI, Habiba M et al. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. *Virulence*. 2021;12(1):918-936.
- Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):213-27.
- Higgins SJ, De Ceunynck K, Kellum JA, et al. Tie2 protects the vasculature against thrombus formation in systemic inflammation. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1471-84.
- Novotný J, Penka M. Poruchy hemostázy u sepsy. *Vnitř Lék*. 2012;58(6):439-447.
- Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86:1327-30.
- Gando S, Iba T, Eguchi Y, Ohtomo Y, et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006;34:625-31.
- Singh RK, Baronia AK, Sahoo JN, et al. Prospective comparison of new Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) DIC and International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) DIC score in critically ill septic patients. *Thromb Res*. 2012;129:e119-25.
- Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019;9:19.
- Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, et al. A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24:439-45.
- Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1989-1994.
- Iba T, Levy JH, Yamakawa K, et al. Proposal of a two-step process for the diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1265-68.
- Zou ZY, Huang JJ, Luan YY, et al. Early prophylactic anticoagulation with heparin alleviates mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective analysis from the MIMIC-IV database. *Burns Trauma*. 2022;10:029.
- Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:89-95.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360
- Iba T. et al. Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care*. 2019;4:32.
- Yamakawa K, Yoshimura J, Ito T, et al. External validation of the two newly proposed criteria for assessing coagulopathy in sepsis. *Thromb Haemost*. 2019;119(2):203-12.
- Wang B, Zhang B, Shen Y, et al. Validation of two revised, simplified criteria for assessing sepsis-associated disseminated intravascular coagulation in ICU patients with sepsis-3: a retrospective study. *Lab Med*. 2022; 54(3):291-298.
- Lu Z, Zhang J, Hong J, Wu J, et al. Development of a nomogram to predict 28-day mortality of patients with sepsis-induced coagulopathy: an analysis of the MIMIC-III database. *Front Med*. 2021;8:661710.
- Rabinovich A, Abdul-Kadir R, Thachil J, et al. DIC in obstetrics: diagnostic score, highlights in management, and international registry-communication from the DIC and Women's Health SSCs of the International Society of Thrombosis and Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2019;17:1562-6.
- Adelborg K, Larsen JB, Hvas A-M. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*. 2021;9:803-818.
- Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115:896-904.
- Fu S, Yu S, Wang L, Ma X, Li X. Unfractionated heparin improves the clinical efficacy in adult sepsis patients: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiol*. 2022;22(1):28.
- Omidkhoda N, Abedi F, Ghavami V, et al. The effect of heparin and its preparations on disseminated intravascular coagulation mortality and hospitalization: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2022; 2022:2226761.
- Fan Y, Jiang M, Gong D, Zou C. Efficacy and safety of low-molecularweight heparin in patients with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2016;6:25984.
- Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AH, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(03):389-402.

48. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(15):1869-1878.
49. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2006;4(01):90-97.
50. Tagami T. Antithrombin concentrate use in sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: reevaluation of a "pendulum effect" drug using a nationwide database. *J Thromb Haemost*. 2018;16(3):458-61.
51. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alfa in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. *Shock*. 2011;35(4):349-54.
52. Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. SCARLET Trial Group. Effect of a recombinant human soluble thrombomodulin on mortality in patients with sepsis-associated coagulopathy: the SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(20):1993-2002.
53. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
54. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. REsearching Severe Sepsis and Organ Dysfunction in Children: A Global Perspective (RESOLVE) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9564):836-843.
55. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (address) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and low risk of death. *N Engl J Med*. 2005;353(13):1332-1341.
56. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-2064.
57. Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(2):238-247.
58. Wunderink RG, Laterre PF, Francois B, et al. CAPTIVATE Trial Group. Recombinant tissue factor pathway inhibitor in severe community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1561-1568.
59. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood*. 2018;131:845-54.
60. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care*. 2014;2:15.

## ON-LINE KURZ

# Nové trendy v léčbě migrény a jiné bolesti

### PŘEDNÁŠKY

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

### ODBORNÝ GARANT

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

POČET  
KREDITŮ **2**

Registrace  
**ZDARMA**

### TERMÍN

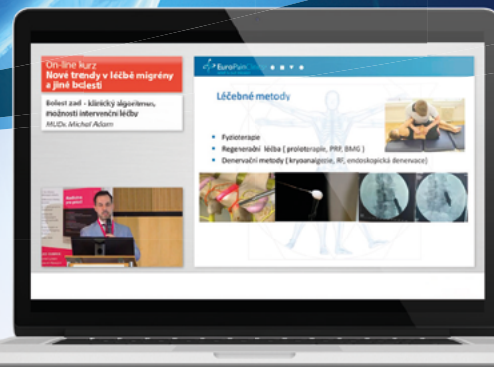
duben 2023  
až březen 2024

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

MEDIÁLNÍ  
PARTNER

Medicína  
pro praxi

Vnitřní  
lékařství



# Přehlédnutý karcinom horní části gastrointestinálního traktu (PEUGIC) – od epidemiologie k analýze hlavních příčin

Michal Štěpán<sup>1,3</sup>, Barbora Pipek<sup>1,2,3,4</sup>, Patrik Tokoš<sup>1</sup>, Petr Fojtík<sup>1,4</sup>, Přemysl Falt<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice Agel Ostrava-Vítkovice

<sup>2</sup>II. interní klinika-gastroenterologická a geriatrická FN Olomouc

<sup>3</sup>Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

<sup>4</sup>Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

PEUGIC (Post Esophagogastroduodenoscopy Upper Gastrointestinal Cancer) je karcinom v horní části gastrointestinálního traktu, kterému v době diagnózy předcházela v posledních 3 letech horní endoskopie, která tento karcinom neprokázala. Jeho incidence přímo souvisí s kvalitou horní endoskopie, a je tudíž parametrem, jehož sledováním můžeme kvalitu horní endoskopie hodnotit na jednotlivých endoskopických pracovištích. Dle dostupných dat představuje PEUGIC přibližně 10 % všech diagnostikovaných karcinomů horního GIT (gastrointestinálního traktu). Vyskytuje se častěji u žen, v nižším věku než běžné karcinomy a u pacientů s vyšší komorbiditou. Mezi nejčastější příčiny patří nedostatečná kvalita provádění endoskopie, nedostatečné posouzení prekancerózních stavů a ložiskových lézí při endoskopii a neadekvátní rozhodnutí stran další surveillance. V tomto článku se věnujeme epidemiologii PEUGIC, přehledu literatury a analýze hlavních příčin k němu vedoucích.

**Klíčová slova:** horní endoskopie, PEUGIC, kvalita endoskopie.

## Overlooked upper gastrointestinal tract carcinoma (PEUGIC) – from epidemiology to root cause analysis

PEUGIC (Post Esophagogastroduodenoscopy Upper Gastrointestinal Cancer) is cancer in the upper gastrointestinal tract, which at the time of diagnosis was preceded by gastroscopy in the last 3 years, which did not show this cancer. Its incidence is directly related to the quality of performing upper endoscopy and is therefore a parameter that can be monitored to assess the quality of upper endoscopy at individual endoscopy units. According to available data, PEUGIC accounts for approximately 10 % of all diagnosed cancers of the upper GIT (gastrointestinal tract). It occurs more often in women, at a younger age than common cancers and in patients with higher comorbidities. The most common causes include insufficient quality of endoscopy, insufficient assessment of precancerous conditions and focal lesions during endoscopy and inadequate decisions about further surveillance. In this article, we address the epidemiology of PEUGIC, review the literature, and analyze the main causes leading to it.

**Key words:** upper endoscopy, PEUGIC, endoscopy quality.

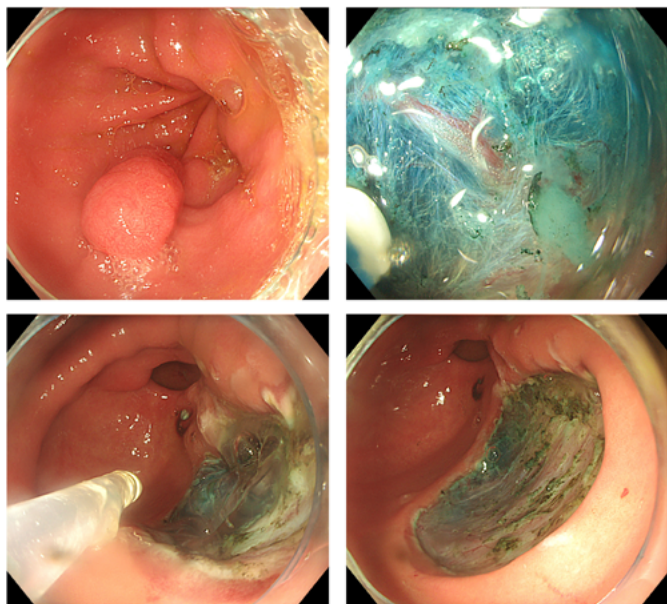
## Úvod

Karcinomy žaludku a jícnu patří celosvětově mezi nejčastěji diagnostikované nádory. Zatímco incidence i mortalita u karcinomu jícnu,

zejména podílem adenokarcinomu, celosvětově roste, u karcinomu žaludku pozorujeme zcela opačný trend. Oběma onemocněním je však společná jejich pozdní diagnostika v pokročilých stádiích s celkově

špatnou prognózou u většiny pacientů (1, 2, 3). Ve stadiu I, kdy pětileté přežití dosahuje 76 %, bylo v ČR mezi lety 2014–2018 diagnostikováno jen 15 % všech případů karcinomu žaludku (Graf 1, Obr. 1) (4, 5). Jednou z příčin může být chybná diagnostika, případně přehlédnutí rizikových lézí v žaludku v průběhu endoskopie. Endoskopie hraje důležitou roli v diagnostice, léčbě i prevenci nádorů nejen horního zažívacího traktu. Rozsáhlá populační kohortová studie, provedená v severských zemích (Švédsko, Finsko, Dánsko, Norsko), ukázala, že negativní gastrokopie,

**Obr. 1.** Polypoidní léze 0-Is antra žaludku, která byla snesena metodou endoskopické submukózní disekce, histologicky adenom s intramukózním karcinomem, šlo o R0 kurativní resekci

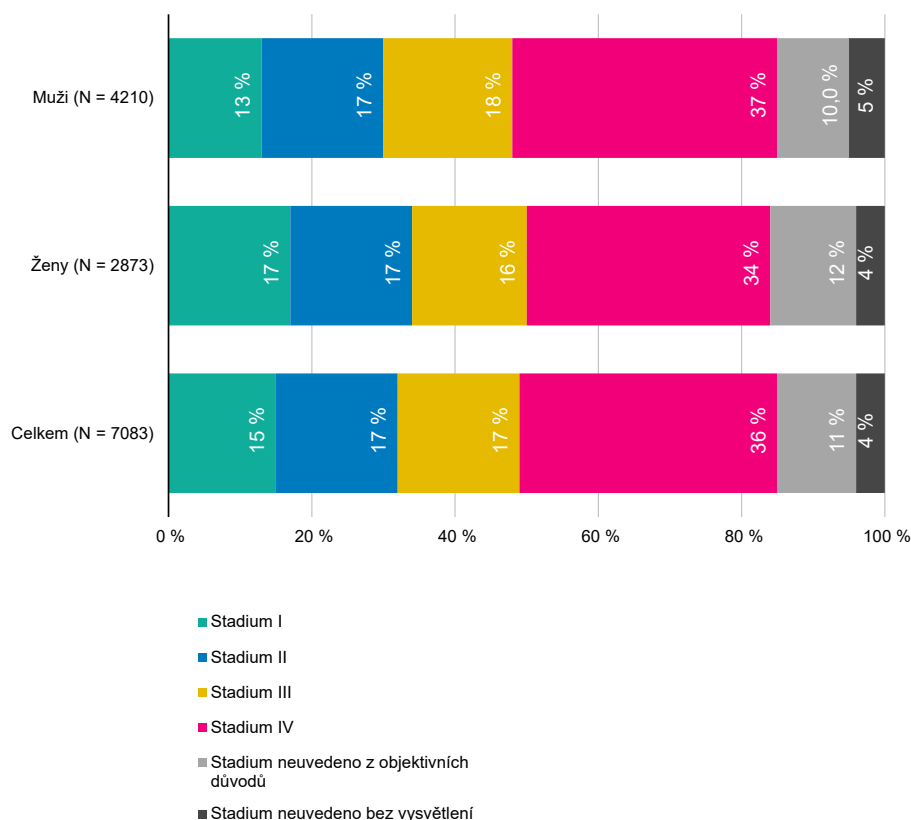


provedená u pacientů s gastroezofageálním refluxem, je spojena s výrazným a dlouhotrvajícím poklesem incidence a mortality karcinomu v horním gastrointestinálním traktu (6). Nicméně i tak zůstává část lézí přehlédnuta. Karcinomy v horním zažívacím traktu (jícnu, žaludku a dvanáctníku), které unikly endoskopické diagnostice v posledních 3 letech, nazýváme PEUGIC (Post Esophagogastroduodenoscopy Upper Gastrointestinal Cancer). Podle dostupných dat představuje PEUGIC 4,8–11,3 % všech diagnostikovaných karcinomů v horním GIT (1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14) (Tab. 1). V posledních letech se proto, i díky této skutečnosti, začala řada evropských odborných společností zabývat jednotlivými parametry kvality horní endoskopie s cílem zvýšit kvalitu tohoto vyšetření (15, 16, 17, 18). V tomto článku se zaměříme především na epidemiologii PEUGIC a analýzu hlavních příčin vedoucích k PEUGIC.

## Definice POUGIC

PEUGIC (Post Esophagogastroduodenoscopy Upper Gastrointestinal Cancer), v některých studiích rovněž označován jako missed UGIC (missed upper gastrointestinal cancer), je karcinom v horní části gastrointestinálního traktu, kterému v době diagnózy předcházela v posledních 3 letech gastrokopie, která tento karcinom neprokázala (1, 8, 14, 19). Do této skupiny řadíme karcinomy jícnu (PEEC, Post-Endoscopy Esophageal Cancer), karcinomy žaludku (PEGC, Post-Endoscopy Gastric Cancer) a karcinomy duodena. Tato definice a doba 3 let je založena na hypotéze tzv. zdvojnásobení času čili doby, kdy dochází k zdvojnásobení počtu buněk, který se u karcinomů v horním gastrointestinálním traktu pohybuje od dvou do tří let, tudíž předpokládáme, že tyto karcinomy, diagnostikované během dvou až tří let po normální endoskopii, mohou být spojeny s prekancerózní

**Graf 1.** Graf zobrazuje zastoupení klinických stadií karcinomu žaludku dle pohlaví, období 2014–2018



**Tab. 1.** Přehled vybraných studií sledujících POUGIC. Náhodně vybrané kohorty zahrnovaly gastrokopie provedené z různých indikací (diagnostická, terapeutická, z důvodu surveillance a screeningová gastrokopie); surveillance kohorty zahrnovaly gastrokopie provedené v rámci surveillance Barretova jícnu; screeningové kohorty zahrnovaly gastrokopie provedené v rámci screeningu karcinomu žaludku

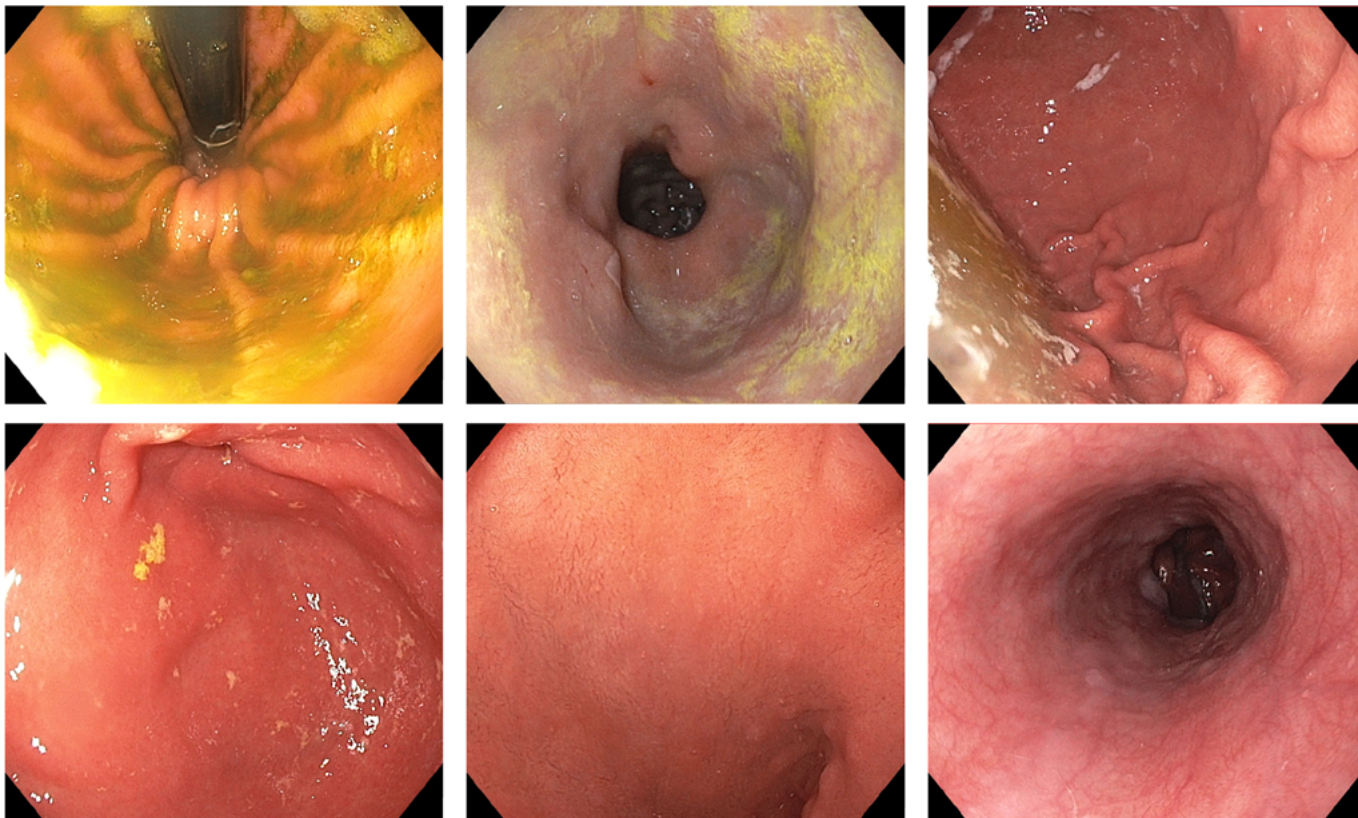
První autor, rok	Země	Design studie	Populace	Celkový počet všech karcinomů	Celkový počet POUGIC	Míra POUGIC %
Beck, 2021 (31)	Norsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	730	67	9,1
Januszewicz, 2022 (14)	Polsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	33241	1993	6
Vajravelu, 2021 (39)	USA	Retrospektivní	Surveillance	366	50	13,7
Dhaliwal, 2021 (38)	USA	Retrospektivní	Surveillance	22	2	9,1
Gavric, 2020 (33)	Slovinsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	422	29	6,9
Januszewicz, 2019 (34)	Polsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	350	36	10,3
Delgado Guillena, 2019 (32)	Španělsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	187	17	9,1
Hernanz, 2019 (26)	Španělsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	1288	61	4,7
Tai, 2019 (35)	Velká Británie	Studie případů	Náhodný výběr	672	48	7,1
van Putten, 2018 (36)	Nizozemsko	Retrospektivní	Surveillance	210	26	12,4
Rodríguez de Santiago, 2019 (27)	Španělsko	Retrospektivní	Náhodný výběr	391	25	6,4
Leung, 2018 (43)	Tchaj-wan	Retrospektivní	Náhodný výběr	20066	3303	16,5
Iida, 2018 (42)	Japonsko	Studie případů	Screening	240	14	5,8
Jin, 2018 (29)	Korea	Studie případů	Screening	843	486	57,7
Wang, 2016 (25)	USA	Studie případů	Náhodný výběr	751	52	6,9
Cheung, 2016 (12)	Velká Británie	Studie případů	Náhodný výběr	9487	633	6,7
Hamashima, 2015 (40)	Japonsko	Retrospektivní	Screening	347	23	6,6
Chadwick, 2015 (10)	Velká Británie	Studie případů	Náhodný výběr	2727	225	8,3
Cho, 2015 (30)	Korea	Studie případů	Screening	284	52	18,3
Chadwick, 2014 (9)	Velká Británie	Studie případů	Náhodný výběr	6943	537	7,7
Raftopoulos, 2010 (44)	Austrálie	Retrospektivní	Náhodný výběr	822	55	6,7
Hosokawa, 2007 (41)	Japonsko	Studie případů	Náhodný výběr	730	188	2,6
Bloomfeld, 2005 (37)	USA	Studie případů	Náhodný výběr	110	10	9,1
Kamran, 2022 (13)	Velká Británie	Retrospektivní	Náhodný výběr	1327	89	6,7

lézí v době endoskopie a jsou proto považovány za přehlednuté karcinomy tzv. missed cancer (8, 14, 19).

## Rizikové faktory, klinické a endoskopické charakteristiky PEUGIC

Obecně můžeme rozdělit rizikové faktory pro PEUGIC na faktory závislé na endoskopistovi provádějícím výkon a faktory na něm nezávislé související s nemocným/vyšetřovaným nebo onemocněním (14). Mezi faktory závislé na endoskopistovi patří adekvátní výcvik a současná praxe, částečně přehlednost sliznice, dále pak adekvátní doba zobrazení sliznice a její prohlížení, použití zavedených klasifikačních systémů k popisu endoskopických nálezů, fotodokumentace jednotlivých anatomických oblastí a detekovaných lézí, správný odběr biopsií a naplánování dalšího sledování. Skotská studie ukázala, že více než 70 % PEUGIC lze připisat chybám endoskopisty (20). Januszewicz pak ve své velké celostátní polské studii zjistil, že pouze u 30 % všech horních endoskopií byla odebrána biopsie a současně prokázal, že míra odběru biopsií je nepřímě spojena s rizikem PEUGIC, kdy jejich

nejnižší riziko bylo prokázáno u endoskopistů, u kterých míra odebraných biopsií dosahovala 44 %. Současně pak zjistil, že gastrokopie provedené v ambulantních endoskopických provozech mají téměř o 30 % vyšší riziko PEUGIC než ty, které byly provedeny v nemocničních zařízeních (14). Velmi důležitá, především v diagnostice neoplastických lézí, je rovněž dostatečně přehledná sliznice v průběhu vyšetření (Obr. 2). Toho lze dosáhnout jednak dostatečnou insuflací vzduchu nebo oxidu uhličitého v průběhu vyšetření, a tedy distenzí sliznice, oplachem sliznice, ale rovněž podáním látek s mukolytickým a protipěňivým účinkem, jako je simetikon a N-acetylcystein, eventuálně jejich kombinací, před endoskopickým vyšetřením. Efekt těchto látek hodnotila řada asijských a evropských studií, včetně dvou českých, a lze jejich podání před vyšetřením doporučit (21–24). Existuje však prozatím málo důkazů o tom, že použití endoskopu s vysokým rozlišením, sedace, hospitalizace a zkušenost endoskopisty jsou spojeny s diagnózou PEUGIC ikdyž jejich vliv předpokládáme (1). Další rizikové faktory a především analýzu hlavních příčin vedoucích k PEUGIC uvádí Kamran ve své studii, které se detailně věnujeme dále.

**Obr. 2.** Přehlednost sliznice v horním zažívacím traktu je často snížena díky přítomnosti hlenu, bublin, zbytků jídla, žluče a krve

Mezi faktory nezávislé na endoskopistovi patří především vyšší komorbidita, ženské pohlaví, nižší věk (10, 12, 14), ale rovněž například chyba patologa při hodnocení biopsických vzorků (20).

Alexandre publikoval výsledky metaanalýzy 25 studií, jejímž cílem bylo určit demografické, klinické, endoskopické a s nádorem související charakteristiky PEUGIC v porovnání se standardně detekovanými karcinomy a prevalenci jednotlivých endoskopických nálezů při iniciální, karcinom negativní, endoskopii (1). Bylo zjištěno, že PEUGIC je častější u žen, stran věku stanovení diagnózy však nezjistil signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. U pacientů s PEUGIC se pak méně často vyskytovaly alarmující příznaky, především dysfagie a váhový úbytek. Klinické příznaky jako anorexie, zvracení, hemateméza, meléna, anemie a břišní rezistence nebyly signifikantně asociovány s PEUGIC. Dále uvádí i přehled indikací gastroscopických vyšetření u jednotlivých studií. Většinou šlo o kombinaci různých indikací u náhodně vybraných kohort (diagnostická, terapeutická, screeningová gastroscopie, gastroscopie v rámci surveillance Barrettova jícnu). Zajímavé výsledky pak ukázaly dvě korejské studie, kde šlo o screeningové gastroscopie provedené v rámci screeningu karcinomu žaludku, u nichž míra PEUGIC dosahovala 18,3 respektive 57,7 % (Tab. 1) (1, 29, 30).

Januszewicz pak ve své celostátní polské studii uvádí, že rovněž vyšší komorbidita pacientů je spojena s vyšším rizikem PEUGIC (14).

Ve dvou jiných studiích pak byl PEUGIC často asociován s gastroezofageálním refluxem a užíváním PPI (26, 27).

Endoskopické abnormality v době tzv. indexové, tedy vstupní, první gastroscopie jsou časté. Alexandre ve své metaanalýze uvádí, že mezi nejčastější endoskopické nálezy asociované s karcinomem žaludku patří intestinální metaplazie, gastritida, žaludeční eroze, vředy a podezřelá léze

(22–32 %). Ezofagitida (26,4 %), stenóza, impakce sousta či hiátová hernie (10–19 %) byly často asociovány s karcinomem jícnu. PEEC se nejčastěji vyskytoval v horním jícnu a méně často v oblasti gastroezofageální junkce v porovnání s detekovanými karcinomy, PEGC se pak nejčastěji vyskytoval v žaludečním těle. PEUGIC pak byly v době diagnózy signifikantně menší v porovnání s detekovanými karcinomy a představovaly méně pokročilé onemocnění nejčastěji ve stadiu 1 (1). Toto potvrdil ve své retrospektivní studii i Kamran, kde 57 % PEUGIC bylo zachyceno v časném stadiu (stadium I nebo II) v porovnání s kontrolní skupinou UGIC, kde bylo v časném stadiu zachyceno pouze 22 %, přičemž 53 % pacientů PEUGIC pak bylo kurativně léčeno a rovněž mnohem častěji podstoupili endoskopickou resekci v porovnání s kontrolní skupinou pacientů s UGIC (31,3 % vs. 5,1 %;  $p = 0,002$ ) (13).

### Analýza hlavních příčin PEUGIC

Až donedávna byla většina odborných doporučení zabývajících se kvalitou endoskopie zaměřena především na kvalitu koloskopie a byly definovány jednotlivé parametry kvality koloskopie včetně míry výskytu kolorektálního karcinomu po provedené koloskopii (post-colonoscopy colorectal cancer, PCCRC) a metodiky jejího stanovení (28). Podobná metodika analýzy příčin, jako je tomu v případě PCCRC, však v případě PEUGIC doposud nebyla světovými odbornými společnostmi publikována. O vytvoření systému analýzy příčin PEUGIC, po vzoru známé metodiky u PCCRC, se pokusil Kamran ve své retrospektivní studii, kdy zkoumal elektronické záznamy pacientů s karcinomem horního gastrointestinálního traktu u dvou národních poskytovatelů zdravotních služeb ve Spojeném Království v letech 2010 až 2020 (13). PEUGIC rozdělil do šesti typů na základě čtyřstupňového procesu (Schéma 1). Za léze, detekované ve stejném segmentu jako následný PEUGIC, byly považovány prekan-



V čase diagnózy endoskopista aktivně zjišťuje anamnézu od pacienta i z informačního systému, zda byla u pacienta provedena gastroscopie v posledních 3 letech a s jakým výsledkem. Pokud předchozí gastroscopie nádor nezjistila, jedná se o PEUGIC.

- Součástí sledování PEUGIC na každém pracovišti by měla být i analýza jednotlivých příčin vedoucích k PEUGIC. Jako návod

k této analýze může sloužit systém analýzy příčin, který vytvořil Kamran a kolektiv (Schéma 1).

- Klíčem ke zvýšení kvality horní endoskopie v našich zemích jsou Standardy kvality České gastroenterologické společnosti pro gastroscopii, jejichž stanoviska by měla být známa všem endoskopistům a měla by být dodržována na všech endoskopických jednotkách v České republice.

## LITERATURA

- Alexandre L, Tsilegeridis-Legeris T, Lam S. Clinical and Endoscopic Characteristics Associated With Post-Endoscopy Upper Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1123-1135. Available from DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.270>.
- Chen D, Fu M, Chi L. Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer. *Nat Commun*. 2022;13(1):6903. Available from DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34703-w>.
- Liu ChQ, Ma YL, Qin Q. Epidemiology of esophageal cancer in 2020 and projections to 2030 and 2040. *Thorac Cancer*. 2023;14(1):3-11. Available from DOI: <https://doi.org/10.1111%2F1759-7714.14745>.
- Novotvary 2018 ČR. Data z 2018. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. [cit.2021-04-25]. Available from [www: https://www.uzis.cz/res/008352/novotvary2018.pdf](http://www.uzis.cz/res/008352/novotvary2018.pdf).
- Martinek J, Trunecka P, et al. Gastroenterologie a hepatologie v algoritmech. Maxdorf: Praha 2021: 143-154. ISBN 978-80-7345-684-9.
- Holmberg D, Santoni G, Euler-Chelpin MC, et al. Incidence and Mortality in Upper Gastrointestinal Cancer After Negative Endoscopy for Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2022;162(2):431-438. Available from DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.003>.
- Goetz N, Lamba M, Ryan K, et al. Post-Endoscopy Upper Gastrointestinal Cancer Rate in a Tertiary Referral Centre: An Australian Data Linkage Analysis. *J Gastrointest Cancer* 2022; online ahead of print. Available from <https://doi.org/10.1007/s12029-022-00874-4>.
- Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014; 2(2): e46-e50. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055%2Fs-0034-1365524>.
- Chadwick G, Groene O, Hoare J, et al. A population-based, retrospective, cohort study of esophageal cancer missed at endoscopy. *Endoscopy*. 2014;46 (7):553-560. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365646>.
- Chadwick G, Groene O, Riley S, et al. Gastric cancers missed during endoscopy in England. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(7):1264-1270. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.025>.
- Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1041-1049. Available from DOI: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000657>.
- Cheung D, Menon S, Hoare J, et al. Factors associated with upper gastrointestinal cancer occurrence after endoscopy that did not diagnose cancer. *Dig Dis Sci*. 2016;61(9):2674-2684. Available from DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4176-4>.
- Kamran U, King D, Abbasi A, et al. A root cause analysis system to establish the most plausible explanation for post-endoscopy upper gastrointestinal cancer. *Endoscopy*. 2023; 55(2):109-118. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1917-0192>.
- Januszewicz W, Witczak K, Wieszczy P, et al. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study. *Endoscopy*. 2022;54(7):653-660. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1675-4136>.
- Beg S, Ragunat K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard D, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). *Gut*. 2017;66(11):1886-1899. Available from DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314109>.
- Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016;48(9):843-864. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-113128>.
- Januszewicz W, Kaminski MF. Quality indicators in diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2020;13:1-19. Available from DOI: <https://doi.org/10.1177%2F1756284820916693>.
- Cyrany J, Balihr K, Falt P, et al. Gastroscopie – standardy kvality České gastroenterologické společnosti ČLS JEP. *Gastroent Hepatol*. 2022;76(3):194-211. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.48095/ccgh2022194>.
- Fujita S. Biology of early gastric carcinoma. *Pathol Res Pract*. 1978;163 (4):297-309. Available from DOI: [https://doi.org/10.1016/s0344-0338\(78\)80028-4](https://doi.org/10.1016/s0344-0338(78)80028-4).
- Yalamarthi S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy*. 2004;36(10):874-879. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2004-825853>.
- Stepan M, Falt P, Pipek B, et al. Administration of mucolytic solution before upper endoscopy – double-blind, monocentric, randomized study. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*. 2023;167(1):69-73. Available from DOI: <https://doi.org/10.5507/bp.2021.038>.
- Elvas L, Areia M, Brito D, Alves S, Saraiva S, Cadime AT. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine in improving visibility during upper endoscopy: a double-blind randomized trial. *Endoscopy*. 2017;49(2):139-145. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-119034>.
- Stepan M, Fojtik P, Falt P, et al. Administration of maximum dose of mucolytic solution before upper endoscopy—a double-blind, randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023;35(6):635-640. Available from DOI: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002559>.
- Manfredi G, Berte R, Liritano E, et al. Premedication with simethicone and N-acetylcysteine for improving mucosal visibility during upper gastrointestinal endoscopy in a Western population. *Endosc Int Open*. 2021; 09(02): E190-E194. Available from DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1315-0114>.
- Wang YR, Loftus EV, Judge TA, et al. Rate and predictors of interval esophageal and gastric cancers after esophagogastroduodenoscopy in the United States. *Digestion*. 2016; 94(3):176-180. Available from DOI: <https://doi.org/10.1159/000452794>.
- Hernanz N, Rodriguez de Santiago E, Marcos Prieto HM et al. Characteristics and consequences of a missed gastric cancer: a multicentric cohort study. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(6): 894-900. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.02.006>.
- Rodriguez de Santiago E, Hernanz N, Marcos-Prieto HM, et al. Rate of missed oesophageal cancer at routine endoscopy and survival outcomes: A multicentric cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(2):189-198. Available from DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640618811477>.
- Rutter MD, Beintaris I, Valori R, et al. World Endoscopy Organization consensus statements on post-colonoscopy and post-imaging colorectal cancer. *Gastroenterology* 2018;155(3):909-925. Available from DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.038>.
- Jin S, Jeon SW, Kwon Y, et al. Optimal endoscopic screening interval for early detection of gastric cancer: a single-center study. *J Korean Med Sci*. 2018;33(23):e166. Available from DOI: <https://doi.org/10.3346%2Fjkms.2018.33.e166>.
- Cho YS, Chung IK, Kim JH, et al. Risk factors of developing interval early gastric cancer after negative endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(4):936-43. Available from DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3384-z>.
- Beck M, Bringeland EA, Qvigstad G, et al. Gastric Cancers Missed at Upper Endoscopy in Central Norway 2007 to 2016—A Population-Based Study. *Cancers*. 2021;13(22): 5628. Available from DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13225628>.
- PGD Guillena, VJM Alvarado, MJ Ramiro, et al. Gastric cancer missed at esophagogastroduodenoscopy in a well-defined Spanish population. *Dig Liver Dis*. 2019;51(8):1123-1129. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.03.005>.
- Gavric A, Hanzel J, Zagar T, et al. Survival outcomes and rate of missed upper gastrointestinal cancers at routine endoscopy: a single center retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(10):1312-1321. Available from DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001863>.
- Januszewicz W, Wieszczy P, Bialek A, et al. Endoscopist biopsy rate as a quality indicator for outpatient gastroscopy: a multicenter cohort study with validation. *Gastrointest Endosc*. 2019;89(6):1141-1149. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.01.008>.
- Tai FW, Wray N, Sidhu R, et al. Factors associated with oesophagogastric cancers missed by gastroscopy: a case-control study. *Frontline Gastroenterol*. 2019;11:194-201. Available from DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/flgastro-2019-101217>.
- van Putten M, Johnston BT, Murray LJ, et al. Missed oesophageal adenocarcinoma and high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus patients: a large population-based study. *United European Gastroenterol J*. 2018;6 (4):519-528. Available from DOI: <https://doi.org/10.1177/2050640617737466>.

37. Bloomfeld R.S, Bridgers 3rd, D.I, Pineau B.C. Sensitivity of upper endoscopy in diagnosing esophageal cancer. *Dysphagia*. 2005;20:278-282. Available from DOI: <https://doi.org/10.1007/s00455-005-0025-x>.
38. Dhaliwal L, Codipilly DC, Gandhi P, et al. Neoplasia detection rate in Barrett's esophagus and its impact on missed dysplasia: results from a large population-based database. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:922-929.e1. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.034>.
39. Vajravelu RK, Kolb JM, Thanawala SU, et al. Characterization of prevalent, post-endoscopy, and incident esophageal cancer in the United States: a large retrospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20 (8):1739-1747. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.005>.
40. Hamashima C, Shabana M, Okamoto M, et al. Survival analysis of patients with interval cancer undergoing gastric cancer screening by endoscopy. *PLoS One*. 2015; 10:e0126796. Available from DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126796>.
41. Hosokawa O, Hattori M, Douden K, et al. Difference in accuracy between gastroscopy and colonoscopy for detection of cancer. *Hepatogastroenterology*. 2007;54(74):442-444. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17523293/>.
42. Iida T, Yamashita K, Ohwada S, et al. Natural history of gastric cancer from a retrospective review of endoscopic images of older patients with interval gastric cancer. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18(7):997-1002. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1111/ggi.13289>.
43. Leung WK, Ho HJ, Lin JT, et al. Prior gastroscopy and mortality in patients with gastric cancer: a matched retrospective cohort study. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87(1):119-127.e3. Available from DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.06.013>.
44. Raftopoulos S.C, Segarajasingam D.S, Burke V, et al. A cohort study of missed and new cancers after esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1292-1297. Available from [https://journals.lww.com/ajg/abstract/2010/06000/a\\_cohort\\_study\\_of\\_missed\\_and\\_new\\_cancers\\_after.15.aspx](https://journals.lww.com/ajg/abstract/2010/06000/a_cohort_study_of_missed_and_new_cancers_after.15.aspx).

## KOMENTÁŘ |

Gastroskopie: jak najít i desátého?

# Gastroskopie: jak najít i desátého?

## Gastroscopy: how to find even the tenth?

Každý desátý nádor horní části trávicí trubice unikne rozpoznání při gastroskopii provedené v průběhu 3 let před diagnózou. Tato situace se označuje jako PEUGIC (post-esofago-gastro-duodenoscopy upper gastrointestinal cancer) a riziko tohoto jevu je dobře popsáno v mnoha studiích, které cituje přehledový článek dr. Štěpána et al. v tomto čísle časopisu (1). Dle letos publikované analýzy ÚZIS (2) je situace v České republice v tomto ohledu nejspíše obdobná: riziko PEUGIC je až 13 % a v průběhu posledních osmi let se nesnižuje.

Autoři ve svém článku odkazují na recentní britskou studii (3), která analyzuje pravděpodobné příčiny PEUGIC a dochází k závěru, že přes 70 % těchto případů je ovlivnitelných: především zvýšením kvality gastroskopie a správnými opatřeními při nálezu patologické léze.

V roce 2022 byla publikována česká doporučení pro provádění kvalitní gastroskopie (4) (osm let po obdobném doporučení pro koloskopii). Dr. Štěpán byl nejen spoluautorem těchto doporučení, ale publikoval i významné studie zabývající se zlepšením přehlednosti pomocí mukolytických roztoků (5). Některá doporučení, která byla předmětem vášnivých diskuzí při vzniku doporučení, se ukázala jako

klíčová i v Kamranově analýze (3): například důsledná fotodokumentace. Přestože studie neprokazuje kauzalitu vztahů, je dalším dokladem pro nutnost zlepšovat klíčové parametry kvality gastroscopického vyšetření.

Cílovým stavem by pak mělo být kontinuální systematické sledování těchto parametrů, nejlépe plně elektronickým, strukturovaným zápisem z vyšetření a kvalitní fotodokumentací. Jednou z cest k tomuto cíli je koncepce minimálního datového standardu (MDS), který ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví vypracovává Česká gastroenterologická společnost, která by do budoucna měla sledování klíčových parametrů kvality zajistit.

Prezentované doklady o „missed upper GI cancers“ jsou důrazným povzbuzením, že ve snaze o zlepšování kvality gastroskopie nesmíme polevit – jediné tak můžeme dosáhnout lepší diagnostiky nejen neoplazí horní části trávicí trubice a zlepšit výsledky léčby těchto nemocí u našich pacientů.

MUDr. Jiří Cyrany, Ph.D.

*II. interní gastroenterologická klinika FN HK a LF UK v Hradci Králové*

## LITERATURA

- Štěpán M, Pipek B, Tokoš P, et al. Přehlednutí karcinom horní části gastrointestinálního traktu (PEUGIC) – od epidemiologie k analýze hlavních příčin. *Vnitř Lék*. 2023;69(8):e19-e25.
- Cyrany J, Benešová K, Jarkovský J, et al. Upper gastrointestinal tract cancers missed by gastroscopy in the Czech Republic. UEG week 2023, poster MP341.
- Kamran U, King D, Abbasi A, et al. A root cause analysis system to establish the most plausible explanation for post-endoscopy upper gastrointestinal cancer. *Endoscopy* 2023;55(2):109-118.
- Cyrany J, Balihar K, Falt P, et al. Gastroskopie – standardy kvality České gastroenterologické společnosti ČLS JEP. *Gastroent Hepatol*. 2022;76(3):194-211. doi: 10.48095/ccgh2022194.
- Stepan M, Fojtik P, Falt P, et al. Administration of maximum dose of mucolytic solution before upper endoscopy-a double-blind, randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2023;35(6):635-640. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000002559>.

# Vaskulární změny, které mohou ovlivnit prognózu pacientů a které by mohl hledat i internista, diabetolog, lipidolog či praktický lékař

**Jiří Matuška**

Angiologická ambulance, MATMED, s. r. o., Hodonín

Časná diagnostika preklinické aterosklerózy by měla vést k intervenci životního stylu i stravovacích návyků a většinou také k zahájení hypolipidemické terapie. Současné ambulantní diagnostické možnosti výrazně rozšiřuje použití levných a jednoduchých kapesních ultrazvuků/menších ultrazvukových přístrojů. Detekce aterosklerotického plátu na periferních tepnách je jednoznačným faktorem, akcentujícím nutnost adekvátní terapie dyslipidemie. Obecná dostupnost a přiměřená zobrazovací kvalita jednoduchých kapesních ultrazvuků zřejmě povede k jejich rozšíření na úroveň odpovídající současnému použití fonedoskopu.

**Klíčová slova:** ateroskleróza, dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, polyvaskulární postižení, ultrazvukové vyšetření, vaskulární screening.

## Vascular changes that may affect the prognosis of patients and that could also be looked for by an internist, diabetologist, lipidologist or general practitioner

Early diagnosis of preclinical atherosclerosis should lead to intervention of lifestyle and eating habits and, in most cases, to the initiation of hypolipidemic therapy. Current ambulatory diagnostic options are greatly expanded by the use of cheap and simple handheld ultrasounds/smaller ultrasound devices. The detection of atherosclerotic plaque on peripheral arteries is a clear factor emphasizing the need for adequate therapy of dyslipidemia. The general availability and reasonable imaging quality of simple pocket ultrasounds will probably lead to their expansion to a level corresponding to the current use of the phonedoscope.

**Key words:** atherosclerosis, cardiovascular risk, dyslipidemia, polyvascular disease, ultrasound examination, vascular screening.

## Úvod

Kardiovaskulární onemocnění zůstávají hlavní příčinou úmrtí v ekonomicky vyspělých zemích (1), přičemž Česká republika patří mezi oblasti s vysokým kardiovaskulárním rizikem (2). Úmrtnost na tato onemocnění se podle dostupných statistických údajů (3) blíží 36 % u mužů a 42 % u žen. To je dvojnásobně více než na onkologická onemocnění. Horší situace je již jen na východ od Slovenska. Naopak na západ od nás jsou země se středním a nízkým rizikem. Jistě je otázkou, co je příčinou tohoto rozdělení. Lze předpokládat jistou genetickou

diverzitu evropské populace, vliv může mít ale i dlouhodobé nastavení životního stylu.

Pojem kardiovaskulární onemocnění z mortalitního epidemiologického pohledu v sobě zahrnuje jak postižení srdeční, tak cerebrovaskulární a také postižení periferních tepen. Dominantní, ne však jedinou, etiologií této kategorie onemocnění je ateroskleróza (4, 5).

Ta způsobuje až dvě třetiny všech kardiovaskulárních úmrtí (1). Poměr úmrtí na koronární a periferní cévní aterosklerózu aterosklerózu lze jen obtížně odhadnout, systematické dělení epidemiologické,

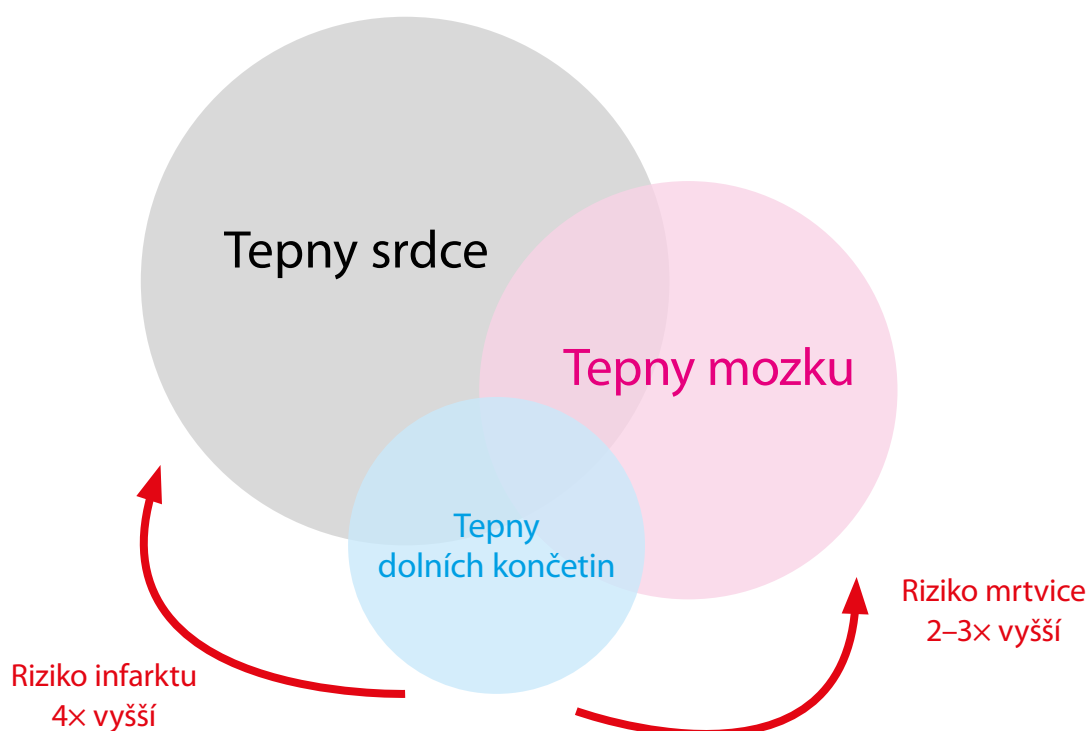
případně exaktní epidemiologické studie doposud chybí. Odhaduje se, že postižení periferního tepenného systému stojí zhruba za celou polovinou všech úmrtí v souvislosti s aterosklerózou. Postižení jednotlivých částí tepenného systému většinou nejsou izolovaná. Aterosklerózu je z pohledu rozsahu a dynamiky vývoje změn možno považovat za systémové onemocnění. Přítomnost aterosklerózy tepen dolních končetin zvyšuje čtyřnásobně riziko infarktu myokardu a dvojnásobně až trojnásobně riziko ischemické cévní mozkové příhody (6). Překryv více oblastí postižení tepen je nově označován jako polyvaskulární postižení. Kombinace postižení více tepenných řečišť je nejsilnějším prediktorem rizika rozvoje jakékoliv závažné kardiovaskulární příhody (7).

Také socioekonomické dopady kardiovaskulárních onemocnění jsou vysoké, řadí se mezi přední příčiny dlouhodobé pracovní neschopnosti. Náklady na terapii kardiovaskulárních onemocnění v ČR jsou nejvyšší ze všech onemocnění (8). Adekvátní a včasná prevence přitom může progresi aterosklerózy u jednotlivých pacientů zbrzdit či zcela zastavit. Zásadní režimová a dietní opatření, případně kombinovaná se správně zvolenou hypolipidemickou terapií, jsou relativně jednoduchá a dostupná. Ekonomicky je samozřejmě výrazně levnější prevence progresu aterosklerózy, než léčba ischemických příhod (9).

## Běžná vyšetření

Základem vyšetření je samozřejmě anamnéza a fyzikální vyšetření. Údaj o kardiovaskulární příhodě v první linii ve věku do 55 let mužského příbuzného a do 65 let u ženské příbuzné nás mohou navést k pátrání po heterozygotní familiární hypercholesterolemii. Detekce šelestů nad karotidami, aortou či femorálními tepnami nebo oslabené pulsace na periferních tepnách jsou zásadním důvodem pro podrobné došetření

**Obř. 1.** Polyvaskulární riziko jako kombinace postižení více cévních řečišť



Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, Mas JL, Richard AJ, Röther J, Wilson PW; REACH Registry Investigators. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J.* 2006 Apr;151(4):786.e1-10. doi: 10.1016/j.ahj.2005.11.004. PMID: 16569533.

periferního tepenného systému. Oku internistovi by neměly uniknout ani takové změny jako arcus lipoides corneae, eruptivní xantomy či xantelasmata na víčkách. Jasná je potřeba laboratorního vyšetření lipidového spektra. Minimálně jednou za život by měla být vyšetřena hladina Lp(a) (lipoprotein a) (2). S velkou výhodou lze použít stanovení desetiletého rizika kardiovaskulárních příhod s pomocí tabulek SCORE 2 a SCORE OP (10). Tato hodnota je jistě dobrou motivací ke změně životního stylu pro asymptomatické pacienty s aterosklerózou.

## Přístrojová vyšetření

Výčtem výše uvedených vyšetření doposud končily běžné možnosti ambulantního internisty v rámci jeho vlastní praxe mimo velké nemocnice. Doba ovšem pokročila, dnes máme běžně k dispozici přístrojová vyšetřovací techniky, které byly dříve doménou klinických pracovišť.

Nejjednodušším přístrojovým vyšetřením, dostupným v běžné terénní praxi, je stanovení indexu kotníků paže (ABI – ankle-brachial index). Stanovení hodnoty ABI by mělo patřit mezi základní vyšetření při podezření na aterosklerózu končetinových tepen. Ve své původní formě jde o metodu s použitím jednoduché dopplerovské sondy. Tonometrické manžety, naložené nad kotníky dolních končetin, jsou nafouknutými nad hodnoty systolického tlaku na pažích. Dopplerovská sonda je umístěna na místo předem detekovaného toku na arteria dorsalis pedis a následně arteria tibialis posterior. Při uvolňování tlaku v okluzní manžetě je zjištěna hodnota tlaku na konkrétní tepně. Indexací získané hodnoty vůči tlaku na paži (nejlépe získaného stejným postupem, s dopplerovskou sondou) získáme hodnotu ABI. Jde o relativně jednoduchou metodu, ovšem časově náročnou. Pokud je častěji používána, pak jen angiology či diabetology, převážně v ambulancích. Postup vyšetření touto metodou se

**Obr. 1.** Jednoduchý kapesní barevný ultrazvuk

v čase poněkud měnil. Aplikací rozdílných metod lze získat mírně odlišné hodnoty ABI. Přesto je měření ABI touto metodou považováno za zlatý standard (11). Za normální rozmezí ABI je považováno 0,9–1,3. Hodnoty pod 0,9 svědčí pro možnou přítomnost aterosklerotického poškození tepen obecně, nejen dolních končetin. Hodnoty nad 1,3 je také nutno považovat za patologické. Typicky se vyskytují u mediokalcinózy tepen, která vede k jejich nestlačitelnosti manžetou. Běžná je u diabetiků, při renální insuficienci nebo u pacientů s imunosupresní terapií.

S ohledem na zmíněnou časovou náročnost měření indexu ABI dopplerovskou sondou byly vyvinuty automatizované přístroje pro toto měření. Používají převážně oscilometrické (sfygmomanometrické) metody měření. V nejjednodušším provedení jde jen o čtyři automatické digitální tonometry v jedné krabici, propojené s jednoduchým programem. Takovéto přístroje mají poměrně malý rozsah validních měření (12). Na odchylky od normálních hodnot ABI v rozmezí 0,9–1,3 však postačují. Vyšetření je hrazeno zdravotními pojišťovnami. S ohledem na jejich nízkou cenu a dostupnost jsou vhodné pro základní screening kardiovaskulárních onemocnění jak u praktických lékařů, tak u internistů. Výrazně přesnější a o něco nákladnější variantou je automatizovaná pletysmografie, často používaná angiologie (11–13). Tato metoda vykazuje dobrou korelaci s původní dopplerovskou metodou i u hodnot ABI okolo 0,5. Je tak použitelná i pro hodnocení efektu terapie ischemické choroby dolních končetin.

## Ultrazuková vyšetření (duplexní/triplexní ultrasonografie)

Zcela novou kategorii screeningu v terénních praxích představuje použití ultrazukových přístrojů. Díky rozvoji technologií jsou nyní za velmi přijatelných podmínek dostupné malé ultrazukové bezdrátové přístroje. Rozměrově zhruba odpovídají standardní sondě na velkém ultrazukovém přístroji střední třídy. Běžně je pro tato zařízení používáno označení „handheld ultrasound“ či POCUS (point-of-care ultrasound) (14). Takovýto kapesní přístroj má většinou integrovány dvě sondy – lineární s vyšší frekvencí a konvexní s nižší frekvencí a větší hloubku detekce. Jako zobrazovací jednotku lze použít tablet nebo o něco méně optimálně (dle velikosti displeje) i chytrý telefon. Kvalita obrazu samozřejmě nemůže konkurovat velkým přístrojům v cenách milionů Kč. Pro zobrazení velkých

periferních tepen jsou takovéto přístroje více než dostačující. Po relativně krátkém zaškolení je lékař schopen detekovat sílu vrstvy intima-media ve velké tepně nebo zachytit a změřit i malý aterosklerotický plát. Běžně je dostupné i barevné kódování, usnadňující detekci v méně vhodných anatomických podmínkách. Kombinaci 2D zobrazení s barevným kódováním a nebo měřením průtokových informací pulsní dopplerovskou analýzou v reálném čase nazýváme duplexní sonografií. Pokud je přístroj schopen současného použití všech tří těchto modalit v reálném čase, pak můžeme hovořit o triplexní sonografii.

Racionální je použití této metody ke screeningovému vyšetření karotid, femorálních tepen a abdominální aorty. Jde o predilekční místa časné tvorby aterosklerotických plátů (2).

Rozlišení POCUS přístrojů je pro tyto vaskulární lokality zcela dostačující.

## Vyšetření karotid a femorálních tepen

Vyšetření je prováděno lineární sondou, primárně v podélném řezu, v základním B zobrazení, případně s barevným kódováním. U krkavic je cílem zachytit co největší úsek společné karotidy, bifurkace a vnitřní karotidy. Aterosklerotický plát je definován jako přítomnost fokálního zesílení stěny cévy, které je více než o 50 % větší než okolní cévní stěna, nebo fokální oblast IMT (síla komplexu intima-media) nad 1,5 mm která prominuje do lumen cévy (2, 15). Tento parametr hodnocení pro základní orientaci o přítomnosti aterosklerózy zcela postačuje. Dlouhodobě jsou hledány další parametry pro hodnocení charakteristik aterosklerotických plátů karotického řečiště. Určitého zlepšení senzitivity za cenu vyšší časové náročnosti vyšetření lze dosáhnout měřením na více místech karotického povodí (16, 17). Opakovaně byly zkoušeny pokročilejší metody k hodnocení stability a rizika ruptury plátu karotidy, založené převážně na matematické analýze snímku plátu. Dosavadní výsledky provedených studií jsou spíše kontroverzní, adekvátní analýza obrazu je dosti závislá na konkrétním ultrazukovém přístroji, jeho nastavení a zkušenosti vyšetřujícího (18). Určitý posun v dostupnosti a reproducibilitě analýzy aterosklerotického plátu lze očekávat od aplikace metod strojového učení (deep learning), zejména v kombinaci s 3D ultrazukovým vyšetřením (19, 20).

Vyšetření tepen dolních končetin může být limitováno pouze na oblast inguin, která je pro vyšetření je dobře dostupná. Detekujeme společnou femorální tepnu a případně její větvení. Definice plátu může být použita stejná, jako u karotických tepen. Jak karotidy, tak femorální tepny vyšetřujeme vždy oboustranně. Z hlediska kardiovaskulární prevence je důležité to, že nález plátu na karotidách či femorálních tepnách je nutno považovat za výrazný modifikátor kardiovaskulárního rizika (2). Přímá vizualizace plátu a jeho předvedení pacientovi během vyšetření pak značně zkrátí čas, nutný k diskuzi nad zahájením terapie, a výrazně zlepši adherenci k dietním i farmakologickým opatřením (21, 22).

## Vyšetření abdominální aorty

Vyšetření je prováděno abdominální konvexní sondou, primárně v příčném řezu, v co největším rozsahu. Podélný řez při vyšetření může zlepšit naši prostorovou představu o poškození aorty. Primárně pátráme po aterosklerotických plátech (23, 24). Důležité je ale i měření maximálního diametru aorty v příčném řezu. Za normu je považován rozměr do 2 cm, aneurysma abdominální aorty je definováno rozměrem nad 3 cm. Na

plošné screeningové vyšetření k detekci aneurysmat aorty ve vybraných věkových kategoriích začíná být kladen důraz. Záchyt tohoto onemocnění je v literatuře popisován mezi 2,4–2,9 % s nárůstem ve vyšších věkových kategoriích (ibidem). Tyto údaje mohou být značně nepřesné, byly získány na částečně selektované populaci pacientů s jinými kardiovaskulárními onemocněními. Zdravotní dopad pozitivního nálezu je velký. Časný záchyt zásadně ovlivní životní prognózu pacienta. Náklady a vyšetření a čas provedení navíc nejsou nijak velké. Předpokládá se proto další plošné rozšíření screeningů aorty ve vybraných věkových kategoriích.

## Další v praxi dostupná vyšetření

Výše popsaná vyšetření lze provést i v ambulanci mimo velkou nemocnici. U pacientů s vyšším rizikem kardiovaskulárního postižení na podkladě anamnézy, laboratorních a případně i přístrojových vyšetření lze zpřesnit odhad rizika rozvoje závažné kardiovaskulární příhody i použitím nativního CT vyšetření se stanovením indexu koronárního kalcia (CAC – coronary artery calcium). Obecně platí, že hodnoty do 10 Agatstonových jednotek představují nízké riziko, hodnoty 100–400 střední a nad 400 vysoké riziko závažného koronárního postižení (25). Další zpřesnění odhadu stupně rizika je možné s použitím online kalkulačků rizika (např. MESA-risk calculator) (26).

## LITERATURA

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020;41(1):111-188.
- Cardiovascular diseases statistics. Eurostat 2023. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics). Accessed November 15, 2023.
- Drozdz M, Pujades-Rodriguez M, Sun F, Franks KN, Lillie PJ, Witte KK, et al. Causes of Death in People With Cardiovascular Disease: A UK Biobank Cohort Study. *J. Am. Heart Assoc. Cardiovasc. Cerebrovasc. Dis.* 2021;10(22). doi:10.1161/JAHA.121.023188.
- Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Wilkins E, Townsend N. Trends in the epidemiology of cardiovascular disease in the UK. *Heart Br. Card. Soc.* 2016;102(24):1945-1952.
- Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liu C-S, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am. Heart J.* 2006;151(4):786.e1-10.
- Gutierrez JA, Aday AW, Patel MR, Jones WS. Polyvascular Disease. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2019;12(12):e007385.
- Výsledky zdravotnických účtů ČR v letech 2010 až 2018. *Čes. Stat. Úř.* 2020AD. Available at: <https://www.czso.cz/csu/czso/vysledky-zdravotnickych-uctu-cr-2010-2018>. Accessed November 14, 2023.
- Santos JV, Vandenberghe D, Lobo M, Freitas A. Cost of cardiovascular disease prevention: towards economic evaluations in prevention programs. *Ann. Transl. Med.* 2020;8(7):512.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
- Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(2):197-208.
- Clairette C, Retout S, Potier L, Roussel R, Escoubet B. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in non-diabetic and diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32(7):1231-1236.
- Homza M, Machaczka O, Porzer M, Kozak M, Plasek J, Sipula D. Comparison of different methods of ABI acquisition for detection of peripheral artery disease in diabetic patients. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacký Olomouc Czech Repub.* 2019;163(3):227-232.
- Yamada H, Ito H, Fujiwara M. Cardiac and vascular point-of-care ultrasound: current situation, problems, and future prospects. *J. Med. Ultrason.* 2001 2022;49(4):601-608.

## Dopad výsledků vyšetření

Nález i relativně malého aterosklerotického plátu v jakémkoliv periferním cévním řečišti by měl být důvodem k úvaze nad dalším terapeutickým postupem. Je jej nutno považovat za modifikátor rizika u pacienta s nízkým a středním kardiovaskulárním rizikem dle SCORE tabulek. U pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem by měl takovýto nález vést k akcentaci hypolipidemické terapie. Průměrná redukce hladiny LDL o 2 mmol/l po dobu 5 let sníží průměrné riziko velkých kardiovaskulárních příhod o 10 % (27).

Nález výrazných, případně nepravidelných aterosklerotických plátů je důvodem ke komplexnímu došetření vaskulárním specialistou, například angiologem.

## Závěr

Orientační ultrazukové vyšetření periferních tepen je novou dostupnou možností pro lékaře všech odborností, které pečují o pacienty s dyslipidemií. Stanovení míry postižení a dalšího rizika progresu aterosklerotického postižení může zásadně ovlivnit prognózu pacienta. Z celospolečenského hlediska může přispět k redukci extrémní zátěže kardiovaskulárními onemocněními.

- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk. *J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111; quiz 189-190.
- Bluth EI. Evaluation and characterization of carotid plaque. *Semin. Ultrasound. CT MR* 1997;18(1):57-65.
- Ariyoshi K, Okuya S, Kunitzugu I, Matsunaga K, Nagao Y, Nomiyama R, et al. Ultrasound analysis of gray-scale median value of carotid plaques is a useful reference index for cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig.* 2015;6(1):91-97.
- Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women. *Stroke* 1999;30(4):841-850.
- Rogers SK, Phair A, Carriera J, Ghosh J, Bowling FL, McCollum C. Feasibility and Accuracy of Measuring Carotid Plaque Volume (Burden) With Contrast-Enhanced Tomographic 3D Ultrasound and Ultrasound Image Fusion. *Ann. Vasc. Surg.* 2023;91:168-175.
- Phair AS, Carreira J, Bowling FL, Ghosh J, Smith C, Rogers SK. Accelerated Measurement of Carotid Plaque Volume Using Artificial Intelligence Enhanced 3D Ultrasound. *Ann. Vasc. Surg.* 2023. doi:10.1016/j.avsg.2023.06.018.
- Näslund U, Ng N, Lundgren A, Fhärm E, Grönlund C, Johansson H, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVIZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2019;393(10167):133-142.
- Holmberg H, Sjölander M, Glader E-L, Näslund U, Carlberg B, Norberg M, et al. Time to initiation of lipid-lowering drugs for subclinical atherosclerosis: sub-study of VIPVIZA randomized controlled trial, with single-arm cross-over. *Eur. Heart J. Open* 2022;2(1). doi:10.1093/ehjopen/oeac003.
- Waterhouse DF, Cahill RA, Sheehan F, Sheehan SJ. Concomitant detection of systemic atherosclerotic disease while screening for abdominal aortic aneurysm. *World J. Surg.* 2006;30(7):1350-1359.
- Dodge M, Movahed MR. Screening of the Abdominal Aorta During Routine Echocardiographic Examination Is Cost-effective and Leads to Increase in Statin Utilization by Detecting Subclinical Atherosclerosis. *Crit. Pathw. Cardiol.* 2021;20(1):1-3.
- Cheong BYC, Wilson JM, Spann SJ, Pettigrew RI, Preventza OA, Muthupillai R. Coronary artery calcium scoring: an evidence-based guide for primary care physicians. *J. Intern. Med.* 2021;289(3):309-324.
- McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, Blaha MJ, Post WS, Kronmal RA, et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;66(15):1643-1653.
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet Lond. Engl.* 2016;388(10059):2532-2561.

# Vnitřní lékařství

 Ročník 69, 2023, číslo 8**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

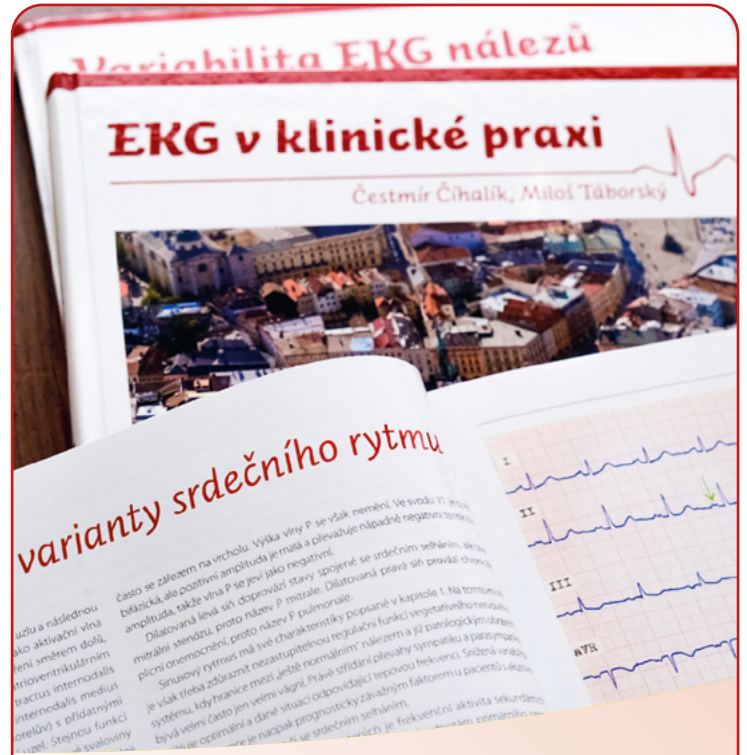
**Předplatné v SR:**

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





# ČASOPISY

SUPPLEMENTA  
REPRINTY

# KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY  
BROŽURY



**Komunikujeme  
s lékaři všemi  
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

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

SEMINÁŘE  
AKCE NA KLÍČ  
**KONGRESY**



# Vnitřní lékařství

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